[Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie an der Universität
Strassburg i/E.]
(Director: Prof. Dr. J. Forster.)

Ueber
die Verwerthbarkeit des Agglutinations-Phänomens
zur klinischen Diagnose und zur Identificirung von
Bakterien der Typhus-Coligruppe (Paratyphus u. s. w.).

Von

Dr. med. **Hayo Bruns**,
Director des hygien.-bakteriol. Institutes
zu Gelsenkirchen

und

Dr. med. **Heinrich Kayser**,
I. Assistenten des hygien.-bakteriol. Institutes
zu Strassburg.

Neuauffindungen und Beschreibungen von Spaltpilzen, deren Cultureigenschaften zwischen denen des *B. coli commune* und *B. typhi abdominalis* stehen, beschäftigen die Bakteriologen seit den ersten relativ exacten Beschreibungen der oben genannten Mikroorganismen.

Lange war man bei der Identificirung auf die zum Theil unsicheren und während eines längeren Laboratoriumlebens unter Umständen wechselnden Cultureigenthümlichkeiten allein angewiesen. Wir wissen, dass die Gelatinecolonieen einiger Bakterien mit den Jahren ein nicht unbedeutend verändertes Aussehen bieten können und dass die Indolreaction bei der Differentialdiagnose einmal versagend irreleiten kann [B. Fischer (1)]. Auch auf Merkmale, welche eine Kartoffelzüchtung erkennen lässt, ist kein rechter Verlass. Im Strassburger Laboratorium konnten wir ferner beobachten, dass ein *B. paracoli*, aus Trinkwasser stammend [H. Kayser (2)], innerhalb dreier Jahre künstlicher Züchtung sein Verhalten gegenüber der Milch, welche von ihm vorher auch nach Wochen nicht zur Coagulation gebracht wurde (bei positiver Colicontrole), etwas geändert hat. Aehnlich wird es wohl auch noch mit anderen, einstweilen als typisch und dauernd geltenden Culturmerkmalen vieler coli-ähnlicher Stäbchen stehen.

Mit der Agglutinationsmethode wurde dem Bakteriendiagnosten ein treffliches Hilfsmittel in die Hand gegeben und durch ihre Hülfe gelang es, festzustellen, dass man in den vielen als *B. B. typhi* beschriebenen Mikroorganismen eine Einheit vor sich hat, nicht so in den verschiedenen *B. B.*, welche den Namen *coli commune* tragen. Was die letzteren und die jüngst aufgetauchten Paratyphus-Stäbchen anlangt, so werden wir auf Grund der folgenden Versuche und einiger weiterer Erfahrungen am Schlusse unsere Meinung aufstellen. Ueber die hohe Brauchbarkeit der Agglutinationsreaction zu diagnostischen Zwecken bestehen keine Zweifel mehr, aber es kommt zu einer einwandfreien Beurtheilung ihrer Resultate auf verschiedene Kleinigkeiten an, die später genannt werden sollen, und ohne deren Beachtung Fehldiagnosen im Bereiche der Möglichkeit liegen. Auch von derartigen Irrthümern soll noch die Rede sein.

Ueber die Grenze der Serumconcentration, bei welcher man einen positiven Ausfall der Probe als klinisch-diagnostisch verwendbar zulassen kann, hat man sich einige Zeit gestritten. Wir bemerken an dieser Stelle, dass wir mit Anderen die Bezeichnung „positiver Ausfall der Reaction“, „positiver Widal“ für sprachlich verkehrt halten, uns aber der herrschenden Unsitte zu fügen für zweckmässiger ansehen, als einen sicher unnützen Sturm auf diesen Sprachusus zu beginnen. Ziemke (3) u. A. haben mikroskopische Typhusbacillen-Agglutination bei einem Zusatz von 1 Theil Serum Nichttyphöser auf 20 Theile 12stündiger Bacillenbouilloncultur gesehen, Gruber (4) bei 1:30 nicht. Normalkaninchenserum agglutiniert nach Jatta (5) diese Bacillen im äussersten Falle noch bei einem Zusatz von 1:30 (mikroskopische Untersuchung). F. Pröschner (6), welcher mittels Formalin abgetödtete Typhusculturen verwendet, giebt 1:40 als Grenze an, bei der er eine mikroskopische unzweifelhafte Agglutination als diagnostisch beweisend anerkennt. Ganz sicher geht man mit dem Modus, welcher nach E. Levy's Vorschlag bei uns eingeführt wurde, und der sich seit Jahren hier klinisch und im Thierexperiment bewährt hat: Es gilt als beweisend nur eine makroskopische Agglutination, die innerhalb spätestens 2 Stunden nach Zusatz von höchstens 1 Theil Serum auf 75 Theile 12stündiger Bouilloncultur eintritt.¹ Mit dieser Grenze kommt man nach unseren Erfahrungen auch bei Paratyphus-, Coli- und ähnlichen Infectionen den betreffenden Erregerstämmen gegenüber aus.

Nicht mit Unrecht hat man aus der That Sache, dass ein Bacterium *B.* von dem Serum eines gegen ein Bacterium *A.* immunisirten Thieres bei

¹ Hierbei ist zu bemerken, dass 1:50 als zweifelhaft gilt, aber doch mehr im Sinne einer positiven Diagnose. Köhler (7) nimmt schon 1:50 als Grenze an.

beweisend geringem Zusatz agglutiniert wird — wenn auch nicht so stark wie das Bacterium A. —, geschlossen, dass eine „Verwandtschaft“ zwischen den beiden Stämmen besteht, zudem wenn ähnliche Cultureigenschaften vorhanden sind [Gruppenagglutination, nach Pfaundler (10) benannt]. Beide gehörten wohl von vornherein derselben grossen Familie an, aber man kann annehmen, dass in Folge von Anpassung an verschiedene Lebensbedingungen, Thierpassagen, Symbiosen, vorübergehender Einwirkung von Schädigungen physikalischer oder chemischer Natur, eine Veränderung der specifischen Agglutininempfindlichkeit, sowie dieses oder jenes Culturmerkmals eingetreten ist.

Interessante Beobachtungen wurden bereits früher über die Beeinflussung von Colibakterien durch Typhusbacillen-Immunserum gemacht. Bei der Vielheit der *B. B. coli* hinsichtlich ihrer Agglutinationsverhältnisse, welche Sidney Wolf (8) durch seine Arbeiten im hiesigen Laboratorium beweisend kennen lehrte, kann es nicht Wunder nehmen, dass die Versuchsergebnisse nicht immer die gleichen waren. Kühnau (9) sagt, dass stark wirkendes Typhusimmunserum nur einen schwachen Einfluss auf wenige Coliculturen habe, Jatta (5) ist für Thierseren derselben Ansicht und nimmt, ebenso wie Pfaundler (10), einen Parallelismus zwischen der Werthigkeit des Typhusbacillen-Immunserums und der Coli-Mitagglutination an, das Letztere im Gegensatz zu Stern's (11) und Biberstein's (12) Meinung. 15 von 24 Colistämmen Jatta's blieben durch ziemlich starkes Kaninchen-Typhusimmunserum unbeeinflusst. Dagegen citirt Jatta Fälle, in denen menschliches Typhusimmunserum einzelne Colibakterien in einer Serumverdünnung von 1:1000 und höher agglutiniren kann. Man darf aber das Serum von typhösen Menschen zu solchen Versuchen auf Gruppenagglutination nicht heranziehen, da hier Mischinfectionen bestehen können.

Aehnlich liegen die Ergebnisse für Coli-Immunserum, das man auf Typhusbacillen wirken liess. Fodor und Riegler (13) verneinen jegliches Agglutinationsvermögen für den Erreger des Unterleibstypus, Jatta (5) hat mit Kaninchen- und Schafimmunseren, die ihr Colibacterium im Verhältniss 1:1000 prompt agglutinierten, theils keine Agglutinationswirkung auf *B. typhi* finden können, theils solche nach dem starken, nichts beweisenden Zusatz 1:30. Castellani (14), der letzte Untersucher, spricht sich dahin aus, dass Typhusbacillen unempfindlich gegen Coli-Immunserum sind.

Von den zwischen *B. coli commune* und *typhi* stehenden Spaltpilzen nehmen die *B. B. paratyphi* ein grosses Interesse für sich in Anspruch. Sie wurden in Deutschland zuerst von Schottmüller (15)

aus typhusähnlichen Fällen Hamburgs gezüchtet; derselbe unterscheidet zwei verschiedene Gruppen von einander. Brion und der Eine von uns (16) isolirten ein Paratyphus-Stäbchen in Strassburg. Sie sprechen sich dahin aus, dass der Kurth'sche (17) *Bacillus bremsensis febris gastricae* dem von ihnen so genannten Paratyphus-Typus B nahe stehe. Die „Typen A und B“ zeigen Zuckervergährung bei fehlender Milchcoagulation und unterscheiden sich durch das Aussehen ihrer Gelatinecolonien, sowie das Verhalten gegenüber Neutralroth vom *B. typhi*. Typus A und B sind wiederum durch ihr Gelatine- und Kartoffelwachsthum, sowie das Verhalten in Lackmusbouillon und Milch von einander zu trennen. In den bisher bekannten Fällen wurden Typhusbacillen durch mässig starkes Paratyphus-Immunserum nicht agglutiniert, ebenso wenig Paratyphusbakterien vom Serum typhuskranker Menschen und gegen *B. typhi* artificiell immuner Thiere. Dagegen agglutinierten die Immunseren aller bekannten Paratyphus-Stämme des Typus A sämtliche Vertreter dieses Typus, und die Immunseren B alle beschriebenen Stäbchen ihres Typus. Einmal sah Schottmüller (15) ein Patientenserum B einen Stamm A stark beeinflussen, sowie umgekehrt, im Uebrigen agglutinierten seine Paratyphus-Seren B die Stämme A wenig oder nicht. Auch diese Befunde fordern zu weiteren Agglutinationsversuchen auf.

Von Wichtigkeit für die Beurtheilung vieler Doppel- und Mehr-Agglutinationen durch ein und dasselbe Serum sind die jüngsten Resultate Castellani's (14), welcher die Sidney Wolf'schen Experimente (8) neu aufgenommen und in schöner Weise weitergeführt hat. Castellani zeigte, dass man die gemischte Infection, bei welcher sich Agglutinine für beide Inficienten bilden, durch Sättigung des einen der Agglutinine erkennen kann. Er trägt in grösseren Zwischenräumen so lange Bacillenaufschwemmungen einer Art in das verdünnte Immunserum ein, bis die Agglutinationskraft für diesen Mikroorganismus = Null ist, d. h. die Flüssigkeit leicht trüb bleibt und die Flöckchenbildung beendet ist. Nach längerem Aufenthalt im Eisschrank wird das ziemlich klare Serum abpipettirt. Es hat dann seine häufchenformende Wirkung für den zweiten Inficienten in ungeschwächter Stärke beibehalten. Alle Verwandtschaftsagglutination dagegen ist nach der Sättigung mit dem Bacterium, welches am meisten von dem Serum beeinflusst wurde, erloschen. Castellani schlägt sein Verfahren zur Diagnose der Mischinfection am Krankenbett vor. Dasselbe hat aber den einen Nachtheil, dass es — aus rasch einleuchtenden Gründen — nicht praktisch durchführbar ist, falls die Agglutinationsmaxima der in Betracht kommenden Bakterien weit aus einander liegen, eines das 50- oder 100 fache vom anderen beträgt. Ein

derartiges Vorkommniss ist zwar nicht häufig, aber es begegnete uns hier schon bei ausgedehnten Untersuchungen von Paratyphus-Patientenserum.

Bei einem solchen Ueberblick über den Stand einiger für den Arzt wichtiger Kapitel aus dem Gebiete der Agglutination drängen sich mehrere Fragen als dringend weiter behandelnswürdig auf, weil sie praktisch diagnostisch von Bedeutung sind.

Einmal erscheint es am Platze, eine obere Grenze für den zulässigen Agglutinationstiter eines Typhus- u. s. w.-Immunserums zu setzen, wenn dasselbe bei Anwendung der gebräuchlichen Serumzugaben als ein einwandsfreies diagnostisches Hilfsmittel gelten soll. Das Verhältniss zwischen höchster Agglutinationswirkung auf das zur Immunisirung verwendete Bacterium und dem diagnostisch brauchbaren Agglutinationsminimum für andere Stämme muss festgesetzt werden.

Mit einem recht hochwerthigen Typhusbacillen-Immunserum sollen möglichst viele, besonders neu beschriebene, „typhusähnliche“ Bakterien zusammengebracht werden, und die gleichen Stäbchen mit weniger starkem, sowie eine weitere Stufe schwächerem Typhus-Immunserum. Auf diese Weise wird auch der eventuelle Parallelismus zwischen Ausdehnung der Gruppenagglutination [Pfaundler (10)] auf andere Mikroorganismen und dem Agglutinationstiter für das Vorbehandlungsbacterium sicher festgestellt.

Aus der gleichmässigen Mitbeeinflussung verschiedener Spaltpilze durch dasselbe Immunserum kann ferner eine Verwandtschaft dieser unter einander vermuthet, wenn auch nicht sicher geschlossen werden.

Durch Einbeziehung sowohl frisch gezüchteter als älterer Typhusstäbchen lässt sich auch Material für die Frage beibringen, ob alte Stämme leichter als frischvirulente agglutiniert werden. Gruber (4, 18) betonte Anfangs, dass mit der Virulenzabnahme eine Steigerung der Empfindlichkeit für die specifischen Agglutinine einhergehe, dass ältere Laboratoriumsgenerationen aber sich von einander fast gar nicht in ihrer Reactionsweise unterschieden. Jatta (5) kann sich auf Grund seiner Erfahrungen der ersteren Behauptung Gruber's nicht anschliessen. Fodor und Riegler (13) hielten es andererseits für möglich, dass Typhusbacillen existirten, welche „ihr originelles Wesen so abgeändert haben, dass sie nicht durch Typhusserum agglutiniert werden“.

Es soll ferner durch entsprechende Seren geprüft werden, ob die Paratyphus-Bakterien eine Einheit darstellen und ob sie mit einer Anzahl culturell nahestehender Mikroorganismen der Coli-Typhus-Gruppe eng verwandt sind.

Weiteren diagnostischen Untersuchungen mögen einige Coli-Immunseren dienen.

Den Agglutinationsversuchen wurden folgende Bakterien unterworfen:

1. *Bacterium typhi abdominalis* (Eberth-Gaffky), von Král (Prag) bezogen, mehrere Jahre alter Laboratoriumsstamm.

2. *B. typhi* A (von Fäces), von Hrn. Oberstabsarzt Dr. Musehold uns freundlichst überlassen. Laboratoriumsalter: 3 Jahre.

3. *B. typhi* aus Erde, über welchen Fund E. Levy und H. Kayser demnächst berichten werden (Ctrbl. f. Bact.). Laboratoriumsalter: 1 Monat.

4. *B. typhi* aus Rind [E. Levy-Jacobsthal (19)]. Laboratoriumsalter: 1 Jahr.

5. *B. typhi* aus Gallenblase, von A. Brion (20) bei Cholecystitis gefunden. Laboratoriumsalter: 1 Jahr.

6. *B. typhi* aus Fäces. Laboratoriumsalter: 3 Wochen.

7. *B. typhi* Rosenthal, von posttyphöser Eiterung. Laboratoriumsalter: Mehrere Jahre.

8. *B. paratyphi* Schottmüller (15 und 16) Typus A, von Fall Müller. Laboratoriumsalter: 14 Monate. Hat zarte typhusähnliche Gelatinecolonieen ohne Oberflächenfurchung, vergäht Traubenzucker u. a. Zuckerarten, lässt Milch unverändert, bildet kein Indol, wächst auf Kartoffel wie Typhusbacillen, säuert Lackmusmolke nur schwach, bringt Neutralrothagar zum Fluoresciren.

9. *B. paratyphi* Schottmüller Typus B, von Fall Seemann. Laboratoriumsalter: 14 Monate. Gelatinecolonie: weisslich und viel üppiger als bei Typus A, Kartoffelrasen: graubraun, Lackmusmolke Anfangs schwach sauer, vom Ende der 2. Woche an alkalisch. Er hellt nach Wochen die Milch auf und macht sie alkalisch. Sonst wie Typus A Nr. 8.

10. *B. paratyphi* Brion-Kayser (16). Cultureigenschaften wie bei Nr. 8. Laboratoriumsalter: 3 Monate. Aus dem Blute, Fäces u. s. w. eines typhusverdächtigen Falles der Strassburger medicinischen Klinik.

11. *Bacillus bremsensis febris gastricae* Kurth (17) aus dem Bremer bakteriologischen Institut. Laboratoriumsalter: gegen 16 Monate. Cultureigenschaften wie bei Nr. 9.

Es folgen Fleischvergiftungsbakterien, welche — neben Coli-ähnlichkeit ihrer Colonieen — folgende, von B. Fischer (1) als solchen Krankheitserregern gemeinsam genannte Eigenschaften besitzen: Traubenzuckervergäherung, Fehlen der Milchcoagulation, meist auch der Indolbildung, sowie coliantiges Kartoffelwachsthum.

12. *B. Breslaviensis* [Känsche (21)], aus Kuhfleisch, welches Vergiftungen veranlasste. Laboratoriumsalter: Etwa 8 Jahre.

13. *B. enteritidis* Gärtner (22), Erreger der Frankenhäuser Fleischvergiftung. Er macht die Milch durchscheinend und alkalisch.

Laboratoriumsalter gegen 13 Jahre. Identisch mit ihm sind nach B. Fischer (1) die Bacillen der Rumflether und Haustedter Fleischvergiftung.

14. *B. Morbificans bovis* [J. Forster-Basenau (23)] aus dem Fleisch einer nothgeschlachteten Kuh. Laborat.-Alter: Ungefähr 8 Jahre.

15. *B. Gaustad*, von Holst (24) bei einer Massenvergiftung in der Irrenanstalt Gaustad isolirt. Laboratoriumsalter: Gegen 11 Jahre.

16. *B. Abel*, von R. Abel (25) aus der Leber eines nach Genuss von gesundheitsschädlichem, rohem Hackfleisch verstorbenen Kindes gezüchtet. Laboratoriumsalter: $5\frac{1}{2}$ Jahre.

17. *B. Friedebergensis* [Gaffky-Paak (26)] aus verdorbener Wurst, die Erkrankungen verursachte. Laborat.-Alter: Etwas über 16 Jahre.

18. *B. Morseelensis* [van Ermengem (27)] von der Morseeler Fleischvergiftung. Laboratoriumsalter: Gegen 10 Jahre.

19. *B. Backer*, mit fast gleichen Culturmerkmalen, wie die vorstehenden Bacillen, von A. Holst 1896 aus einer Käsevergiftung (28) in Skien (Christianiafjord) isolirt. Das Institut verdankt die Cultur der Liebenswürdigkeit von Prof. A. Holst, Christiania.

Des Weiteren:

20. *Bact. paracoli gasoformans* [H. Kayser (2)] aus unverdächtigem Trinkwasser. Laboratoriumsalter: $3\frac{1}{2}$ Jahre.

Sowie folgende Colistämme, die aus Fäces oder Eiterungen gezüchtet wurden.

21. *Bact. coli commune*, alter Sammlungsstamm aus Fäces. Laboratoriumsalter: ca. 6 Jahre.

22. *B. coli Abscess (R.)* aus einem Ellenbogen-Abscess. Laborat.-Alter: 1 Jahr.

23. *B. coli Bauchabscess*. Laboratoriumsalter: 2 Jahre.

24. *B. coli Lehm*, von einer Perforationsperitonitis. Laboratoriumsalter: 1 Jahr.

25. *B. coli Fäces Br.*: Alter Sammlungsstamm.

26. *B. coli Fäces III*: Frisch isolirt.

27. *B. coli Gressb.*: Aus paranephrit. Eiter. Lab.-Alter: $\frac{3}{4}$ Jahr.

Zur Untersuchung der meisten dieser Bakterien wurden folgende Immunsereen herangezogen:

1. Hochwerthiges Typhus-Immunserum¹, *Sérum antityphique Tavel*, siehe Tabelle I und II (mit dem Agglutinations-Maximum

¹ Das Serum wurde von Hrn. Prof. Tavel in freundlicher Weise dem Institut zur Verfügung gestellt, wofür auch an dieser Stelle der verbindlichste Dank ausgesprochen werden soll.

1:50000 (diese Grenze ist hier und später auf mikroskopischem Wege festgestellt worden).

2. Mittelstarkes Typhus-Immunserum. Siehe Tabelle III. A.-M. 1:5000. Das Serum wurde, wie die folgenden, vom Kaninchen gewonnen nach intraperitonealer Einverleibung wechselnder Mengen 2-tägiger Bouillonculturen, welche durch Erwärmen (20 Minuten 56° C.) abgetötet waren.

3. Schwaches Typhus-Immunserum. A.-M. 1:1000.

4. Bact. paratyphi Typus A-Immunserum. A.-M. 1:2500.

5. Dasselbe von B. paratyphi Typus B. Gleiche Werthigkeit wie 4.

6. „ „ Bac. bremsensis Kurth. A.-M. 1:2500.

7. und 8. Zwei Coli-Immunseren. A.-M. 1:2500.

Was die Versuchsanordnung betrifft, so kamen stets 8- bis 12 stündige Bouillonculturen von gleichem Trübungsgrad zur Verwendung, wobei auf die verschiedene Wachsthumsschnelligkeit der einzelnen Bakterienarten geachtet wurde. Mit den Röhrchen, die zur makroskopischen Probe dienten, wurden zu gleicher Zeit hängende Tropfen von allen Serumverdünnungen angelegt, sowie Controltropfen und Röhren ohne Serumzusatz zum Vergleiche bereit gehalten. Die Versuchsröhrchen blieben bei 37°, die hängenden Tropfen in Zimmertemperatur bis zu 2 Stunden aufbewahrt. Die Notirungen der Agglutinationsresultate erfolgten sofort, nach etwa 15 Minuten und 2 Stunden. Natürlich wurden stets die gleichartig bewahrten Controlen ebenso lange mit beobachtet. — Zwei Mal trat Häufchenbildung in den Controlen auf, bei B. Morseelensis und B. Morbificans bovis. Wir konnten sie dann durch Züchtung der Bacillen bei 23° C. und Verwendung der Culturen sofort, nachdem der erforderliche Trübungsgrad entwickelt war, vermeiden. In allen Fällen wurde also die mikroskopische Probe neben der makroskopischen vorgenommen. Wir bemerken dazu, dass wir stets soviel Agglutinationsproben anstellten, als irgend das vorhandene Serum erlaubte. Wenn also namentlich bei den weniger hochwerthigen Seren nicht alle Columnen ausgefüllt sind, so liegt dies in erster Linie an der relativ geringeren Menge, die von diesen Serumarten vorrätig war.

Die für unsere Tabellen gewählten Zeichen lassen Stärke und Schnelligkeit der Bakterien-Zusammenballung folgendermaassen erkennen:

+++	=	Agglutination sofort und sehr stark,
++	=	„ nach Minuten „ „
+	=	„ „ 2 Stunden „ „
+	?	= „ deutl., neben den Häufchen noch bewegl. Bac.
—	=	Bild wie in Control-Röhre oder -Tropfen.

Tabelle I.

Agglutination mit hochwerthigem Serum (Sérum antityphique Tavel).
(Agglutinationsmaximum 1:50 000.)

Prüfung mit verschiedenen Typhusstämmen.

Mikroskopische Probe.

	1:500	1:1000	1:2500	1:5000	1:10 000	1:25 000	1:50 000	1:100 000
1. Typhusbac. Král	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+
2. „ A.	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	—
3. „ aus Erde	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	—
4. „ „ Rind	+++	+++	+++	+++	++	+	+	—
5. „ „ Gallenblase (Brion)	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	—
6. „ „ Fäces	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+
7. „ Rosenthal	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	—

Makroskopische Probe.

	1:500	1:1000	1:2500	1:5000	1:10 000	1:25 000		
1. Typhusbac. Král	+++	+++	++	+	+	—		
2. „ A.	+++	++	++	+	+	—		
3. „ aus Erde			++	+	—	—		
4. „ „ Rind	+++	+++	++	+	—	—		
5. „ „ Gallenblase		+++	+	+	+	—		
6. „ „ Fäces (Brion)			+++	++	+	—		
7. „ Rosenthal	+++	+++			+	—		

Die erste Tabelle zeigt, dass alte und junge Typhusstämmen — letztere haben allerdings schon ein kurzes Laboratoriumsdasein hinter sich — der verschiedensten Herkunft von einem und demselben Typhusbacillen-Immunserum annähernd gleich stark agglutiniert werden. Die mikroskopische Probe hat sich in der von uns gewählten Versuchsanordnung für hochwerthiges Serum dieses Grades als etwa 10fach empfindlicher wie die makroskopische erwiesen. Bei Vergleich mit Tabellen III und IV, Nr. 1 bis 7 fällt auf, dass mit dem Sinken des Agglutinationstiters die makroskopische und mikroskopische Grenze des positiven Ausfalles einander immer näher rücken,

Tabelle IX.
Agglutination durch Serum von *B. coli* (Gressb.).

	1:33		1:50		1:100		1:250	
	mikr.	makr.	mikr.	makr.	mikr.	makr.	mikr.	makr.
1. Typhusbac. Král	—	—	—	—	—	—	—	—
2. „ A	—	—	—	—	—	—	—	—
3. Bac. moribificans bovis	+ ?	—	—	—	—	—	—	—
4. „ coli Gressb.	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++
5. „ „ Lehm.	—	—	—	—	—	—	—	—
6. „ „ fäces Br.	+ ?	—	—	—	—	—	—	—
7. „ „ „ III.	+++	++	+	+	—	—	—	—
8. „ „ Abscess (R.)	++	+	+	+ ?	+ ?	—	—	—
9. „ paracoli	—	—	+	+ ?	+ ?	—	—	—

	1:500		1:1000		1:2500		1:5000		1:10000	
	mikr.	makr.	mikr.	makr.	mikr.	makr.	mikr.	makr.	mikr.	makr.
1. Typhusbac. Král	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2. „ A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3. Bac. moribificans bovis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4. „ coli Gressb.	+++	+++	++	+	+	—	+ ?	—	—	—
5. „ „ Lehm.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6. „ „ fäces Br.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7. „ „ „ III.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8. „ „ Abscess (R.)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9. „ paracoli	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Nach den Ergebnissen des Gruppenagglutinations-Versuches mit Serum I (siehe Tabelle II) steht dem *B. typhi* am nächsten der *B. Friedebergensis* (1:1000 makr. +) — (es soll daran erinnert sein, dass er das längste Laboratoriumsleben von unseren Stämmen hinter sich hat) — sowie der Erreger der Gaustader Fleischvergiftung, dann kommen neben *B. Abel* die *B. B. paratyphi* beider Typen, welchen sich der *B. Moribificans bovis*, *B. Breslaviensis*, *B. Morseelensis*, *B. Backer* und als letztes *B. enteritidis* Gärtner (1:100 mikr. +) anschliessen. Durham (29) und *B. Fischer* (1) berichteten bereits früher von einer Agglutination des Gärtner'schen Enteritis-Bacteriums durch hochwirksames Typhus-Immunserum. Ebenso theilte uns Hr. Prof. Holst gütigst mit, dass er schon im Jahre 1898 in einem Vortrage (30) erwähnt habe, dass der *B. Backer* und einige weitere von ihm gefundene Käsevergiftungsbakterien unter

Umständen dem Einfluss von Typhus-Immunserum unterstehen können. Aus dieser und allen folgenden Tabellen ist ferner zu ersehen, dass sich der *B. bremsensis febris gastricae* Kurth hinsichtlich der verwandtschaftlichen Mitagglutination stets wie das *Bact. paratyphi* Schottmüller Typus B verhält, dagegen das *B. paratyphi* Brion-Kayser wie *B. paratyphi* Schottmüller Typus A.

Gegenüber den Colistämmen (Tabelle II) ist die Wirkung eine ganz ungleiche; von sieben wird einer durch starkes Typhus-Immunserum merklich beeinflusst (1:250 mikr. +), zwei andere schwach, der Rest überhaupt nicht. Gleichmässige Unterschiede zwischen *B. B. coli*, die aus Eiter gezüchtet sind, und solchen aus Fäces Gesunder bestehen nicht.

Die Tabellen II, III und IV demonstrieren einen Parallelismus zwischen dem Agglutinationstiter des Typhus-Immunserums und der Ausdehnung sowie Intensität der agglutinirenden Wirkung auf typhusverwandte Bakterien. Ein Typhus-Immunserum mit dem Agglutinations-Maximum 1000 für seinen Stamm (mikr. Grenze) lässt selbst den *B. Friedebergensis* bei einem Zusatz 1:50 unbeeinflusst. Wir können darnach bezüglich der serodiagnostischen Verwendung des Blutes von Kaninchen, die gegen Typhusbacillen immunisirt sind, sagen, dass man hinreichend sicher geht, bei einer Bakterien-Schnelldiagnose¹ Stäbchen als typhusunverdächtig zu erklären, die durch Immunserum mit dem Titer < 5000 nicht eine halbe Stunde nach der Beifügung von 1 Theil Serum zu 100 Theilen 12 stündiger Bouilloneultur deutlich makroskopisch agglutinirt werden. Schwächere Immunseren als mit einem Titer 1000 schlagen wir wegen des eventuellen Materialmehrerverbrauches nicht vor, für stärkere ist nach unseren Versuchen die Gefahr der Coagglutination verwandter Arten bei den gewöhnlich angewandten Serum-Zusätzen vorhanden.

Wir kommen zu Tabelle V, nach welcher Paratyphus-Immunserum des Typus A vom Titer 2500 selbst 1:50 unwirksam für *B. paratyphi* Typus B, andere Typhusverwandte, sowie unsere Typhusstämme ist.

Aus Tabellen VI und VII geht auf das Evidenteste hervor, dass der *Bac. bremsensis febris gastricae* Kurth identisch ist mit dem *B. paratyphi* Schottmüller Typus B. Sehr nahe steht dem Typus B der *B. Breslaviensis* Käsche (1:1000 + ?), diesem folgt der Gaustader Bacillus. Von den übrigen Fleischvergiftungs-Bakterien wird noch *B. Morseelensis* (1:50), und *B. Morbificans bovis* (1:33) schwach

¹ Es muss hier erwähnt werden, dass in seltenen Ausnahmen ganz frischgezüchtete Typhusbakterien nur Anfangs inagglutinabel waren, aber nicht mehr nach längerer künstlicher Züchtung [s. u. Müller (40)].

beeinflusst, und einer der sieben Colistämme (1:50). Die Typhusstämmen werden von einem Paratyphus-B. Immunserum des Titters 2500 im Maximum bis 1:100 (mikroskop.) mitagglutiniert; es finden sich kleine Stärkeunterschiede, aber ohne regelmässige Beziehungen zum Laboratoriumsalter der Typhusbacillen. Das B. paratyphi Typus A agglutinieren unsere beiden Immunseren des Typus B nicht (1:33). Durch die neuesten Paratyphus-Funde (Typus B-Epidemie), von denen F. de Feyfer und H. Kayser (31) in der „Münchener Medicinischen Wochenschrift“ berichten, sind alle diese Resultate als auch für hochwerthiges Patientenserum (Titer: 5000) geltend bestätigt worden. Wenn der gewöhnliche Serumzusatz 1:100 einwandfreie serodiagnostische Ergebnisse liefern soll (makroskopische, rasche Agglutination), so darf höchstens ein Paratyphus-B. Immunserum vom Titer 1000 in Anwendung kommen. Das B. paratyphi Typus B scheint also dem B. typhi näher zu stehen als B. paratyphi Typus A. — Auf alle Fälle müssen die Seren typhusverdächtiger Fälle mit negativem Ausfall der Gruber-Widal'schen Reaction in Zukunft mit den B. B. paratyphi des Typus A und B¹ geprüft werden.

Die beiden Colitabellen (VIII und IX) zeigen, dass drei Stämme (Coli commune, Bauchabscess und -fäces III) wohl Angehörige einer Colirasse sind; ein glücklicher Zufall hat drei von ganz verschiedenen Orten stammende B. B. coli mit ein und derselben Agglutininempfindlichkeit zusammengeführt. Wir können uns wohl vorstellen, dass alle bisher an der Hand der bekannten Cultureigenschaften einfach als B. coli commune bestimmten Stäbchen durch noch andere, feinere, bisher nicht bekannt gewordene Differenzmerkmale in mehrere Unterarten geschieden werden können. Die Agglutinationsreaction hat uns hier drei Vertreter einer solchen Varietät erkennen lassen. Merkwürdiger Weise agglutiniert das hochwerthige Typhus-Immunserum Nr. 1 diese drei Colistämme nicht in gleichem Maasse, woran vielleicht die verschiedene Züchtungsherkunft, das ungleiche Laboratoriums-Vorleben mit seinen mannigfachen Einwirkungen die Schuld trägt. Uebrigens sind die Unterschiede in der Gruppenagglutination dieser Colibakterien für den hohen Titer des Typhus-Immunserums verhältnissmässig gering. B. coli Gressb. nähert sich der eben erwähnten, durch die Agglutinationsprobe erkannten Colivarietät am meisten. Andere Colistäbchen werden gar nicht von unseren Coli-Immunseren zusammengeballt. Von einer Agglutination der Typhusbacillen durch dieselben kann keine Rede sein, und bezüglich der Fleischvergiftungs-Bakterien lassen sich Regeln immer nur für eine Colivarietät aufstellen. Eine aus früheren Arbeiten resumirte Auf-

¹ Král in Prag hat die Weiterzüchtung dieser beiden Typen übernommen.

fassung, dass im Durchschnitt gleichwerthige Typhus-Immunsereen mehr auf *B. B. coli* wirken, wie Colisereen umgekehrt, erfährt durch unsere Tabellen keine Unterstützung.

Alles in Allem haben diese Versuche den hohen diagnostischen Werth der Agglutinationsreaction von Neuem klar gemacht, aber gezeigt, dass es auf die Beobachtung bestimmter Regeln ankommt, die bisher oft nicht genügend gewürdigt wurden. Ob eine Infection durch richtige Typhusbacillen bestehen kann, ohne dass es je bis zum Tode oder bis zu vollständiger Genesung zu einer Agglutinationswirkung des Serums kommt, wollen wir ganz dahingestellt sein lassen. Jedenfalls schränken unsere Untersuchungen den Kreis der Fälle, welche bis dahin als beweisend für die Unverlässlichkeit der Gruber-Widal'schen Reaction gegolten haben, ganz erheblich ein.

Wir wollen darum weiter noch kurz versuchen, einige Fälle aus der letzten Zeit aufzuklären, welche bisher Manchen vor einer gebührend hohen Einschätzung der Brauchbarkeit dieser Probe abhielt. Wenn Gruber (18) 1897 erklärt, die Serumprobe sei nicht absolut verlässlich, denn es gebe Fälle von klinisch unanfechtbarem Typhus mit negativem Blutbefund in der vierten und fünften Woche, so ist heute immer auf die Möglichkeit hinzuweisen, dass vielleicht Paratyphus vorgelegen haben kann. Vgl. W. Hoffmann (37.) Dasselbe gilt von Stern's (11) Fall eines klinischen Typhus, bei dem die Gruber-Widal'sche Reaction (1:10) nicht eintrat, sowie den von Durham beschriebenen (28). Artaud und Baryon's (32) Fall mit typhusähnlichem Sectionsbefunde können wir ebenfalls nicht als sicher beweisend für eine Unzuverlässigkeit der Gruber-Widal'schen Probe ansehen; denn, abgesehen von den pathologisch-anatomischen Bedenken, die schon Schumacher (33) ausspricht, ist die Dauer dieser Erkrankung eine recht kurze gewesen (Exitus 14 Tage nach gestellter Diagnose). Was einen eventuellen Verdacht auf Paratyphus anlangt, so sei hier bemerkt, dass fast alle bisher durch die bakteriologische Diagnose sichergestellten Paratyphus-Erkrankungen einen gutartigen Verlauf genommen haben (selbst bei theilweise schweren Allgemeinerscheinungen). Du Mesnil de Rochemond (34) beschreibt einen Fall von angeblich positivem Ergebniss der Typhus-Agglutinationsprobe, bei welchem die Section eitrige Meningitis streptococcica, Carcinoma ventriculi und Enteritis follicularis ergab. Der Serumzusatz ist aber hier nicht beweisend gering gewesen: ein Mal fiel die Gruber-Widal'sche Reaction 1:30 mikroskopisch positiv aus, und dann 1:10 makroskopisch negativ. Der Fall ist also unserer Meinung nach ebenfalls auszumerzen. H. Busch (35) züchtete Typhusbacillen aus den Roseolen und dem Knochenmark einer Frau, deren Blutserum das *B. typhi* nicht agglutiniert hatte. Aber diese Unter-

suchung wurde in der ersten Woche vorgenommen, und ausserdem hat Busch keine Angaben über die angewandte Serumverdünnung und sonstige Versuchsanordnung gemacht. In H. Schumacher's (33) Fall lieferte die Gruber-Widal'sche Probe während der etwa 5 wöchigen Erkrankung kein Resultat (1:40 mikroskopisch); bei sehr reichlicher Serumzugabe war die Agglutination eine unvollständige. Post mortem wurden Typhusbacillen in der Milz nachgewiesen. Auch hier hätte vielleicht bei längerer Dauer der Erkrankung die Reaction noch deutlicher eintreten können. Nach den heutigen Erfahrungen über die Paratyphus-Infection ist aber auch hier die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass es sich um eine Mischinfection mit Paratyphus-Bakterien gehandelt hat, bei welcher anfänglich die letztgenannten Stäbchen vorherrschten. Ein derartiges Vorkommniss haben F. de Feyfer und H. Kayser (31) kürzlich beobachtet. Dass bei Typhus-Mischinfection auch unter Bethheiligung anderer Mikroorganismen die Gruber'sche Reaction unter Umständen vorübergehend ausbleibt, erfuhr der Eine von uns an einem Falle der Strassburger medicinischen Klinik, von welchem an anderer Stelle gehandelt werden soll. Zuletzt hat Lommel (36) von einer „Fehldiagnose auf Grund der Gruber-Widal'schen Probe“ gesprochen (Puerperale Sepsis), aber die Art der Versuchsausführung nicht mit der Genauigkeit behandelt, wie es unbedingt als hier am Platze erklärt werden muss. „Das Blutserum zeigte bei einer Verdünnung 1:80 eine ausserordentlich rasche, nach ca. 5 Minuten beginnende, nach 10 Minuten schon sehr starke Agglutination.“ Es wird nichts gesagt, ob eine mikroskopische oder makroskopische Probe vorgenommen wurde; auch von dem Agglutinations-Maximum ist nicht die Rede. Bakterien-Züchtungsversuche aus Blut, Fäces oder Leiche (Milz, Uterus) wurden nicht gemacht, man hat nicht nach dem Typhusbacillus gesucht. Demnach fehlen auch hier die nöthigen Beweise für die Anklage gegen die Reaction. Die Erklärung, dass vielleicht eine Gruppenagglutination der Typhusbacillen bei bestehender Coli-Infection vorgelegen habe, erscheint uns nach unseren Versuchen und denen Anderer als sehr gewagt.

Unsere Hauptresultate sind folgende:

1. Hochwerthige Immunseren agglutiniren nicht nur die Bakterien, mit welchen die Immunisirung vorgenommen wurde, sondern auch diesen nahestehende Bakterien. Vgl. Pfaundler (10).

Die Agglutination ist bei solchen Seren auf mikroskopischem Wege bei viel stärkerer Verdünnung erkennbar als auf makroskopischem.

2. Klinisch diagnostisch ist ein rascher positiver Ausfall der Reaction (makroskopisch) nach Zugabe von 1 Theil Patientenserum auf 75 Theile 12stündiger Bouilloncultur der betreffenden Bakterien für Typhus und Paratyphus meist beweisend. Zur möglichsten Sicherung der Diagnose empfiehlt es sich, das Maximum des Agglutinationsvermögens festzustellen.

Sehr hochwerthige Patientenseren können in Folge von Gruppenagglutination sowohl Typhus als auch Paratyphus-Stäbchen zusammenballen. Bei solcher Familienagglutination liegen die Agglutinations-Maxima um ein 20- oder Mehrfaches aus einander.

Nähern sich die Agglutinations-Maxima beträchtlich, so ist vermuthlich Mischinfection im Spiele und der Castellani'sche Versuch muss angestellt werden.

3. Es besteht ein Parallelismus zwischen Agglutinationstiter des Immunserums und der Ausdehnung der Gruppenagglutination auf Verwandte des Bacteriums, gegenüber welchen das Agglutinations-Vermögen hervorgerufen wurde.

4. Die bisher bekannten Vertreter von *Bact. paratyphi* des Typus A und des Typus B (welch letzterem der *Bacillus bremerensis febris gastr.* Kurth angehört) stellen culturell und bezüglich ihrer Agglutinin-Empfindlichkeit, wie die *B. B. typhi abdominalis*, eine Einheit dar.

Diese Agglutinin-Empfindlichkeit ist bei unseren ungleichaltrigen Stämmen nicht wesentlich verschieden.

Innerhalb der grossen Coligruppe können Varietäten vermittelt des Agglutinations-Phänomens festgestellt werden.

5. Zur raschen Bestimmung von Bakterien mit Hülfe von Kaninchenblut ist ein Serum am geeignetsten, das nur mittelstarkes Agglutinations-Vermögen besitzt. Der schnelle positive Ausfall der makroskopischen Agglutinationsprobe bei einer Serumverdünnung von 1:100 kann für das untersuchte Stäbchen als identificirend gelten, wenn das verwandte Immunserum auf sein Vorbehandlungsbacterium höchstens wirkt (mikroskopische Agglutinationsgrenze):

bei <i>Bact. typhi</i>	in dem Verhältniss 1:5000, am besten 1:1000
„ „ <i>paratyphi</i> Typus A „ „ „	1:2500, „ „ 1:1000
„ „ „ „ B „ „ „	1:1000.

Die Colitabellen zeigen, dass diese Grenze 1000 des Agglutinationstiters wohl auch für die anderen *B. B.* der Colityphusgruppe gesetzt werden kann.

6. Für die hochwerthigen Immunseren ist zur Erkennung einer Verwandtschaft von Bakterienstämmen die mikroskopische Probe empfehlenswerth.

Bei einer Reihe von Bakterien konnte so eine Verwandtschaft unter einander nachgewiesen werden. In seltenen Fällen findet eine gegenseitige Beeinflussung von *B. typhi* und *coli* durch ihre hochwerthigen Immunseren statt; die Agglutinations-Maxima liegen um ein Vielfaches aus einander.

Wir müssen nach diesen ganzen Darstellungen an der Zuverlässigkeit der Agglutinationsprobe für diagnostische Zwecke durchaus festhalten. Allerdings darf man sich — was ihre klinische Verwendung anlangt — in typhusverdächtigen Fällen nicht mehr auf die Agglutination von Typhusbacillen allein beschränken, sondern man muss dem Vorkommen des Paratyphus Rechnung tragen und neben der Gruber-Widal'schen Reaction auch die Paratyphus-Agglutinationsprobe mit den beiden jetzt bekannten Typen vornehmen.

Es erscheint dies um so empfehlenswerther, als der Ausfall vielleicht auch für die Prognose Bedeutung hat, denn nach den bisherigen Erfahrungen lässt eine Diagnose Paratyphus die Prognose des Falles als ziemlich günstig stellen.

Was die Identificirung von frischgezüchteten Bakterien betrifft, so thut man nach den letzten Erfahrungen P. T. Müller's (40) immerhin gut, beim Ausbleiben der Agglutination die betreffenden Bakterien längere Zeit künstlich zu züchten, da vielleicht im menschlichen Organismus die Agglutinirbarkeit der Bakterien für Wochen oder Monate verloren gehen kann.

Nachtrag.

In der letzten Zeit erfahren wir weitere interessante Agglutinationsbefunde, die bei einer „unter dem Bilde des Typhus verlaufenden, durch einen besonderen Erreger bedingten Epidemie“ von Conradi, Drigalski und Jürgens (38) erhoben wurden. Was diese Autoren, sich nicht um die historische Entwicklung bekümmern, als „Typhoid“ bezeichnen wollen, ist eine Epidemie von Paratyphus gewesen, das „Saarbrückener Stäbchen“ = ein *Bact. paratyphi* des Typus B. Die Bezeichnung „Typhoid“ ist im Französischen, Englischen und fast allen Cultursprachen längst für den vom *Bac. Eberth* erregten Ileo-Typhus vergeben. — Bei Brion (39) findet sich in der „Deutschen Klinik“ eine eingehende Schilderung der historischen Verhältnisse unter besonderer Berücksichtigung auch des Auslandes.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Bernhard Fischer, Zur Aetiologie der sogen. Fleischvergiftungen. *Diese Zeitschrift*. Bd. XXXIX. S. 447 ff.
2. Heinrich Kayser, *Die Flora der Strassburger Wasserleitung*. Kaiserslautern 1900.
3. Ziemke, Zur Serodiagnose des Typhus abdominalis. *Deutsche med. Wochenschrift*. 8. April 1897.
4. Gruber, Beitrag zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. *Münchener med. Wochenschrift*. 1897. S. 436.
5. M. Jatta, Experimentelle Untersuchungen über die Agglutination der Typhusbacillen u. die Mikroorganismen der Coligruppe. *Diese Zeitschrift*. 1900. Bd. XXXIII.
6. F. Pröschner, Zur Anstellung der Widal-Reaction. *Centralblatt f. Bakteriologie*. 1902. Abth. I. Bd. XXXI.
7. Fr. Köhler, Das Agglutinationsphänomen u. s. w. *Klin. Jahrb.* 1901. VIII.
8. Sidney Wolf, Beiträge zur Agglutination mit besonderer Bezugnahme auf die Differenzirung der Coli- und Proteusgruppe und auf die Mischinfection. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1899. Abth. I. Bd. XXV. S. 311.
9. Kühnau, Ueber die Bedeutung der Serodiagnostik bei Abdominaltyphus. *Berliner klin. Wochenschrift*. 1897.
10. M. Pfaundler, Ueber Gruppenagglutination u. s. w. *Münchener med. Wochenschrift*. 1899. S. 472 ff.
11. Stern, *Centralblatt für innere Medicin*. 1896. Nr. 49. — Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik. *Berliner klin. Wochenschrift*. 1897. — Typhusserum u. Colibakterien. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1898. Abth. I. Bd. XXXIII.
12. M. Biberstein, Beiträge zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. *Diese Zeitschrift*. 1898. Bd. XXVII.
13. Fodor u. Rigler, Das Blut mit Typhusbacillen inficirter Thiere. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1898. Abth. I. Bd. XXIII.
14. A. Castellani, Die Agglutination bei gemischter Infection u. s. w. *Diese Zeitschrift*. 1902. Bd. XL.
15. Schottmüller, Weitere Mittheilungen über mehrere das Bild des Typhus bietende Krankheitsfälle u. s. w. (Paratyphus). *Ebenda*. Bd. XXXVI. S. 368. — *Deutsche med. Wochenschrift*. 1900. Nr. 32.
16. A. Brion und H. Kayser, Ueber eine Erkrankung mit dem Befunde eines typhusähnlichen Bacteriums im Blute (Paratyphus). *Münchener med. Wochenschrift*. 1902. Bd. IL. Nr. 15.
17. Kurth, Ueber typhusähnliche, durch einen bisher nicht beschriebenen Bacillus bedingte Erkrankungen. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1901. Nr. 30/31.

18. Gruber und Durham, *Journal of Pathol. and Bact.* July 1896. p. 41.
19. E. Jacobsthal, Typhusbacillen beim Rinde. *Inaug.-Diss.* Strassburg 1902.
20. A. Brion, Cholecystitis typhosa. *Centralbl. für Bakteriologie.* 1901. Abth. I. Bd. XXX. S. 400.
21. Käsche, Zur Kenntniss der Krankheitserreger bei Fleischvergiftungen. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXII. S. 56.
22. Gärtner, Ueber die Fleischvergiftung in Frankenhausen u. s. w. *Correspondenzblatt des allgem. ärztl. Vereins von Thüringen.* 1888. Nr. 9.
23. F. Basenau, Ueber ein im Fleisch gefund. inf. Bact. *Archiv f. Hygiene.* Bd. XX. S. 242.
24. Holst, Bakteriologische Untersuchungen über die Massenvergiftung in der Irrenanstalt Gaustad. *Norsk. Mag. f. Laegevidensk.* 1894. Nr. 9.
25. R. Abel, Kochapparate u. s. w. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXX. S. 393.
26. Gaffky und Paak, Ein Beitrag zur Frage der sogen. Wurst- und Fleischvergiftung. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. VI. S. 159.
27. Van Ermengem, Recherches sur les empoisonnements prod. p. de la viande etc. *Bull. Acad. Med. de Belgique.* 1892.
28. A. Holst, Beobachtungen über Käsevergiftungen. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1896. Bd. XX. S. 160 ff.
29. Durham, *The Lancet.* 19. XII. 1896. — *Ebenda.* 1898. p. 154.
30. A. Holst, Ueber Infection vom Darmcanal. *Vortrag auf dem II. nordischen Congress für innere Medicin zu Christiania.* 1898.
31. F. de Feyfer u. Heinrich Kayser, Eine Paratyphus-Endemie. *Münchener med. Wochenschrift.* 1902. Nr. 41/42.
32. Arfaud et Baryon, *La Presse médicale.* Lyon 1896.
33. H. Schumacher, Typhus abdominalis ohne Widal'sche Reaction, *Diese Zeitschrift.* 1898. Bd. XXX. S. 364 ff.
34. M. du Mesnil de Rochemond, Ueber die Gruber-Widal'sche Serumdiagnose u. s. w. *Münchener med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 5.
35. H. Busch, Ueber das Vorkommen der Typhusbac. im Knochenmark u. s. w. *Diese Zeitschrift.* 1898. Bd. XXVIII. S. 479.
36. F. Lommel, Eine Fehldiagnose auf Grund der Gruber-Widal'schen Reaction. *Münchener med. Wochenschrift.* 1902. Nr. 8.
37. W. Hoffmann, Zur Frage des Paratyphus u. s. w. *Hygienische Rundschau.* 1902. Nr. 17.
38. Conradi, v. Drigalski u. Jürgens, *Diese Zeitschrift.* Bd. XLII. S. 141 ff.
39. A. Brion, Paratyphus. *Die deutsche Klinik,* v. Leyden-Klemperer. Bd. II. Infektionskrankheiten.
40. P. T. Müller, Ueber die Immunisirung der Typhusbacillen gegen spec. Aggl. u. s. w. *Münchener med. Wochenschrift.* 1903. Nr. 2.