Quantitative Untersuchungen über die agglutinirende und baktericide Wirkung des Blutserums von Typhuskranken und -Reconvalescenten.

Von

Dr. O. Foerster.

Die feinen und doch so tiefgreifenden Veränderungen, welche unter dem Einflusse einer Infection im thierischen und menschlichen Organismus Platz greifen, finden einen Ausdruck in dem Auftreten gewisser Substanzen, welche sich in den circulirenden Säften, speciell im Blute ansammeln. Wohl bei keiner menschlichen Infectionskrankheit sind diese Veränderungen so genau studirt worden wie beim Typhus abdominalis. Ob die bereits bei normalen Menschen im Blute vorhandenen baktericiden Körper („Alexine“) unter dem Einflusse der Typhusinfection spezifische Veränderungen erfahren, mag hier vorläufig dahingestellt bleiben; ich komme darauf im zweiten Theile dieser Arbeit zurück.

Sicher spezifische Differenzen kommen einer zweiten Art von Stoffen zu, den sogenannten specifisch antibakteriellen Körpern. Ausgehend von der klinischen Erfahrung, dass Individuen, welche einmal Typhus überstanden haben, im Ganzen selten nochmals erkranken, wies zuerst R. Stern¹ nach, dass das Blutserum von Typhusreconvalescenten die Fähigkeit besitzt, weissen Mäusen in kleinen Mengen intraperitoneal injicirt, diese vor der Wirkung von Typhusculturen zu schützen. Kurze Zeit darauf zeigten dann Chantemesse und Widal,² dass diese immu-

¹ R. Stern, Ueber Immunität gegen Abdominaltyphus. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1892. Nr. 37.

² Chantemesse und Widal, *Annales de l'Institut Pasteur*. Nov. 1892.

nisirende Wirkung auch dem Blutserum fiebernder Typhuskranker zukomme. Allerdings entbehren ihre Versuche einer strengen Beweiskraft, weil diese Autoren mit verhältnissmässig grossen Dosen Serums arbeiteten und bei diesen Dosen, wie sie selbst fanden, auch normales Serum eine schützende Wirkung gegenüber der intraperitonealen Typhusinfektion der Meerschweinchen ausübt. Dass indessen die von ihnen ausgesprochene Folgerung richtig ist, geht aus einer weiteren Arbeit R. Stern's¹ hervor, welcher das Serum zweier an Typhus während der vierten Krankheitswoche verstorbenen Individuen sogar in kleineren Dosen wirksam fand, als das einiger Typhusreconvalescenten. Auch er fand, dass das Serum mancher nicht an Typhus erkrankter Menschen Meerschweinchen vor der intraperitonealen Typhusinfektion schützen kann, aber nicht constant und gewöhnlich erst in erheblich grösseren Dosen als das Serum von Typhusreconvalescenten. Da eine antitoxische Wirkung des Serums in einem Theil der untersuchten Fälle nicht nachweisbar war, da ferner ausserhalb des Organismus die Typhusbacillen in dem schützenden Serum virulente Culturen bildeten, gelangte Stern² zu dem Resultat, dass es sich hier handele um eine Einwirkung des Serums „auf den zu schützenden Organismus selbst, indem es ihn befähigt, die eingeführten Bakterien unschädlich zu machen.“

Den directen Beweis für diese Auffassung der Serumwirkung erbrachte dann R. Pfeiffer³ zuerst mit Issaëff für Cholera, nachher mit Kolle⁴ zusammen auch für Typhus, indem er durch Entnahme des Exsudates mittels feiner Glascapillaren aus dem Peritoneum nachwies, dass es sich hier um eine rasche Einschmelzung und Auflösung der Bakterienleiber handele, und zwar nur im lebenden Organismus und unter seiner Mitwirkung. Hatte nun schon Stern gezeigt, dass die schützende Wirkung bei normalem Serum, wenn überhaupt, so erst bei Anwendung erheblich grösserer Mengen eintritt als bei Typhusserum, so gelangten Pfeiffer und Kolle zu dem weiteren Ergebniss, dass sich „für jede Typhuscultur eine Dosis ermitteln lässt, bei welcher normales Serum wirkungslos wird, während das Typhusserum ein rasches und diagnostisch verwerthbares Verschwinden der Typhusbacillen verursacht.“ Pfeiffer und Kolle haben

¹ R. Stern, Ueber die Wirkung des menschlichen Blutes auf die experimentelle Typhusinfektion. *Diese Zeitschrift*. 1894. Bd. XVI.

² R. Stern, Ueber einige Beziehungen zwischen menschlichem Blutserum und pathogenen Bakterien. *Verhandlungen des Congresses für innere Medicin*. 1893.

³ Pfeiffer u. Issaëff, Ueber die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. *Diese Zeitschrift*. 1894. Bd. XVIII.

⁴ Pfeiffer u. Kolle, Ueber spezifische Immunitätsreaction der Typhusbacillen. *Ebenda*. 1896. Bd. XXI.

das grosse Verdienst, für die Specificität der Immunsera, die inzwischen von verschiedener Seite stark angezweifelt war, eine sichere Grundlage geschaffen zu haben. Zu wesentlich gleichen Resultaten gelangten wenig später auch Löffler und Abel¹ für Typhus und *Bacterium coli*. Auch sie erkannten, dass die Specificität und diagnostische Verwerthbarkeit der Immunsera auf quantitativen Differenzen beruhe.

Während nun dieser Vorgang der Schutzwirkung streng an das Mitwirken des lebenden Organismus geknüpft ist, gilt gerade das Gegentheil von einer dritten Kategorie von Serumstoffen, den Agglutininen oder Paralysinen, von welchen jüngst Salimbeni² unter Metschnikoff's Leitung gezeigt, dass sie ihre Wirksamkeit nur ausserhalb des Organismus in vitro entfalten. Nachdem bereits 1889 Charrin und Roger³ für den *Bac. pyocyaneus*, 1891 Metschnikoff⁴ für den *Vibrio* Metschnikoff, später Issaëff und Ivanoff⁵ für den *Vibrio* Ivanoff, Bordet⁶ und Pfeiffer⁷ für den Cholera-vibrio den folgenden analoge Befunde mitgeteilt hatten, zeigten Gruber und Durham⁸, dass das Serum von cholera- oder typhusimmunen Thieren mit einer Aufschwemmung von Cholera-vibrien oder Typhusbacillen in vitro zusammengebracht, die Mikroorganismen derart beeinflusst, dass dieselben unbeweglich werden, zu Häuflein verkleben, „agglutiniert“ werden. Dieser Vorgang der Agglutination lässt sich mikroskopisch direct verfolgen, makroskopisch giebt er sich dadurch zu erkennen, dass die vorher gleichmässig getrübte Bouillon klar wird, indem die unbeweglichen oder zu Haufen verklebten Bakterien zu Boden sinken oder an der Wand des Glases kleben bleiben. Fast gleichzeitig gelangten zu demselben Resultat Pfeiffer und Kolle⁹. Sie sahen das Wesen des ganzen Processes in der Beweglichkeitsbeschränkung der Mikroorganismen und nannten die in Frage stehenden Stoffe Para-

¹ Löffler u. Abel. *Festschrift zur 100jährigen Stiftungsfeier des Friedrich-Wilhelm-Institut*. Berlin 1895.

² Salimbeni, Recherches sur l'immunité dans le choléra. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1897. Nr. 3.

³ Charrin u. Roger. *Société de Biologie*. 1889. p. 667.

⁴ Metschnikoff. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1891. p. 473, 474.

⁵ Issaëff u. Ivanoff. *Diese Zeitschrift*. 1894. Bd. XVII. S. 122.

⁶ Bordet. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1895. p. 496.

⁷ R. Pfeiffer, *Diese Zeitschrift*. Bd. 17.

⁸ Gruber u. Durham, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Cholera-vibrio und des Typhusbacillus. *Münchener med. Wochenschrift*. 1896. Nr. 9 u. 13.
— Gruber, Active und passive Immunität gegen Cholera und Typhus. *Wiener klin. Wochenschrift*. 1896. Nr. 11 und 12.

⁹ Pfeiffer u. Kolle, Zur Differentialdiagnose der Typhusbacillen u. s. w. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1896. Nr. 12.

lysine. Ob indessen die agglutinirende und paralysirende Wirkung auf dieselben Stoffe zurückzuführen sind, dürfte gegenwärtig noch nicht entschieden sein.

Auf dem letzten Congress für innere Medicin hat Gruber¹ die Vermuthung ausgesprochen, dass man im Blute von Cholera- und Typhus-reconvalescenten die agglutinirende Eigenschaft wiederfinden könne; dass sie indessen beim Abdominaltyphus schon während der Krankheit zu constatiren ist, zeigte erst Widal² und begründete darauf die Sero-diagnostik des Abdominaltyphus.³

Widal ging so vor, dass er Blutserum mit einer Typhusbouillon-cultur im Verhältniss 1:10 zusammenbrachte und dann sowohl aus dem mikroskopischen Auftreten zahlreicher Häufchen, als auch makroskopisch aus dem Klarwerden der vorher gleichmässig getrübbten Bouillon die Diagnose auf Typhus stellte. Widals Entdeckung hat nun eine wahre Fluth von Mittheilungen und Arbeiten² hervorgerufen, und die Frage der Sero-diagnostik steht im Mittelpunkt des klinisch-bakteriologischen Interesses. Es würde viel zu weit führen, wollte ich auf alle Angaben der einzelnen Autoren, auf technische Vereinfachungen des Verfahrens, auf Bevorzugung der mikroskopischen oder makroskopischen Methode eingehen, zumal da sich ein grosser Theil der Beobachtungen als nicht einwandfrei erweist. So viel geht als Quintessenz aus Allem hervor, dass die Serodiagnostik unter gewissen Cautelen angewandt, ein werthvolles Hilfsmittel in der Differentialdiagnose des Abdominaltyphus darstellt.

I. Quantitative Untersuchungen über die agglutinirende Wirkung des Blutserums.

Ich habe nun auf Anregung und unter Leitung von Herrn Dr. Stern eine Reihe von Untersuchungen an Typhuskranken und -Reconvalescenten gemacht. Die Technik ist dieselbe, wie sie Stern in seiner Arbeit: „Fehlerquellen der Serodiagnostik“ bereits näher angegeben hat. Die

¹ *Verhandlungen des Congresses für innere Medicin in Wiesbaden.* 1896. S. 214.

² Vergl. das Litteratur-Verzeichniss am Schluss der Arbeit.

³ Widals hat wiederholt in letzter Zeit ausgesprochen, die Idee, dass das Serum Typhöser bereits im Laufe der Erkrankung spezifische Veränderungen zeige, finde sich vor seiner Entdeckung der Serodiagnostik nicht einmal angedeutet. Er ignorirt dabei diejenigen Arbeiten, welche nachwiesen, dass das Serum von Thieren und Menschen bereits während der Infection schützende Wirkung annehmen kann, so die von Metschnikoff (*Études sur l'immunité. IV. Mémoire. Annales de l'Institut Pasteur.* 1891), welcher dies für Hogcholera, die von Botkin, Metschnikoff (*Recherches sur le choléra et les Vibrions. Annales de l'Institut Pasteur.* 1893), welche es für Cholera zeigten, ferner seine eigene zusammen mit Chantemesse verfasste Arbeit, sowie die von R. Stern. (*Diese Zeitschrift.* Bd. XVI.) Vgl. S. 501.

Blutentnahme geschieht nach Abreiben mit Aether, Desinfection mit Sublimat und Abspülen mit sterilem Wasser aus der Fingerkuppe durch Stich mit einer kleinen scharfen Lancette. Indessen ist für gewöhnlich, zumal wenn die Untersuchung nicht zu lange hinausgeschoben wird, eine sterile Blutentnahme nicht erforderlich. Das Blut wird mit ziemlich weiten Capillaren angesaugt und in kleine, einer Centrifuge angepasste Gläschen eingeblasen. Nach der Gerinnung wird der Blutkuchen von der Wand des Glases mit der ausgeglühten Platinöse abgelöst und dadurch ein rasches Absetzen des Serums ermöglicht, was man durch Centrifugiren noch beschleunigen kann. Solches Serum kann Tage und Wochen lang an kühlem Orte aufbewahrt werden; man schützt es gegen Verdunstung durch Verschluss mit Wattebausch und Kautschukkappe.

Handelt es sich nun darum, die agglutinirende Wirkung eines Serums quantitativ festzustellen, so werden Mischungen desselben mit einer Typhusculturaufschwemmung hergestellt. Die verwandten Culturen waren stets 8 bis 16 Stunden alt auf schwach alkalischem Agar bei 37.5° gut gewachsen; eine Cultur wird mit 10 bis 15 ^{cem} steriler Bouillon aufgeschwemmt und dann auf gute Beweglichkeit und vollkommene Isolation der einzelnen Keime geprüft. Die Mischung der Typhusaufschwemmung mit dem Serum in gewünschtem Verhältniss geschieht in einfacher und genauer Weise mit der Capillarpipette und dem graduirten Rohr des Gowers'schen Hämoglobinometers. Durch geeignete vorherige Verdünnung des Serums mit steriler Bouillon kann man mit minimalen Mengen Serums mehrere Verdünnungen des letzteren mit Typhusbouillon herstellen.

Die angesetzten Verdünnungen kommen in den Brutschrank bei 37.5° . Als Kriterium für das Vorhandensein der Serumwirkung wurde nun stets die mikroskopische Reaction gewählt, weil sie, wie Stern (73) des Näheren auseinandergesetzt hat, empfindlicher ist als die makroskopische; möglichste Empfindlichkeit ist aber gerade für quantitative Messungen erwünscht; und so gilt denn auch das Vorhandensein nur weniger und kleiner, aber doch deutlicher Häuflein als positives Resultat. (Das Aneinanderkleben von 2 bis 3 Bacillen wurde noch nicht als Häufchenbildung gerechnet.)

Für die quantitative Bestimmung des Agglutinationsvermögens dient der Grad der Serumverdünnung, bei welchem eben noch innerhalb einer bestimmten Zeit die Reaction eintritt, als messende Grösse. Die Zeit ist von vielen Autoren gar nicht, von anderen nur mangelhaft berücksichtigt worden. Für das Innehalten einer bestimmten zeitlichen Grenze treten nur Gruber,¹ Grünbaum (41 und 42) und

¹ *Verhandlungen des Congresses für innere Medicin.* Wiesbaden 1896.

Stern (73) ein; sie fixiren dieselbe auf 1 Stunde, $\frac{1}{2}$ Stunde und 2 Stunden. Es ist ja von vornherein klar, dass die Zeit in der das Agglutinationsvermögen messenden Gleichung eine und zwar die einzige willkürliche Grösse ist. Für vergleichende Messungen ist er aber nötig, stets die gleiche Zeitgrenze inne zu halten. Stern (73) sagt, dass er 2 Stunden deshalb gewählt habe, weil der dabei erhaltene Werth des Agglutinationsvermögens dem absoluten Werthe desselben ziemlich nahe kommt. Er bezeichnet die Agglutinationswirkung, welche innerhalb 2 Stunden eintritt, mit A_2 ; als messende Grösse dient ihm die Zahl, welche die eben noch wirksame Verdünnung des Serums angiebt; $A_2 = 500$ bedeutet also, dass das Serum in der Verdünnung 1:500 nach 2 Stunden noch deutlich agglutiniert, darüber hinaus nicht mehr.

Ich habe untersucht, wie weit sich der Werth von A vergrössert, wenn man nach 4, 6, 8 bis 20 Stunden untersucht. Zu dem Zwecke kommt es zunächst darauf an, A_2 so genau wie möglich zu bestimmen und dann eine Reihe von weiteren gradatim ansteigenden Verdünnungen anzusetzen und nach 4, 6 bis 20 Stunden auf Agglutination zu untersuchen. In analoger Weise wie A_2 bezeichne ich im Folgenden die nach 4, 6 bis 20 Stunden auftretende Agglutinationswirkung mit A_4, A_6 bis A_{20} .

Ich lasse 2 Versuchsreihen folgen.

Serum Jos. Jenista.

A_1	= 2100
A_2	= 2200
A_4	= 2200
A_6	= 2700
A_8	= 3000
A_{10}	= 3000
A_{12}	= 3000
A_{14}	= 3200
A_{16}	= 3200
A_{18}	= 3200
A_{20}	= 3500

Serum Gottlieb Pfeiffer.

A_1	= 2000
A_2	= 2200
A_4	= 2200
A_6	= 2200
A_8	= 2200
A_{10}	= 2400
A_{12}	= 2800
A_{14}	= 3000
A_{16}	= 3000

Es ergibt sich, dass der Werth für A mit der Zeit in die Höhe steigt. Indess sind die nach einer grösseren Stundenzahl erhaltenen Werthe meist nicht mehr einwandfrei. Untersucht man nämlich die Typhusaufschwemmung, welche, nicht mit Serum versetzt, zur Controle im Brutschrank gehalten wird, so lässt dieselbe öfters schon nach einer Reihe von Stunden deutliche Häufchenbildung erkennen. In dem ersten Versuche war leider keine Controlaufschwemmung angesetzt, in zweiten war nach 16 Stunden

deutliche Häufchenbildung zu constatiren, nach 12 Stunden noch nicht. Also kann als einwandfreier absoluter Werth höchstens $A_{14} = 3000$ gelten. In anderen daraufhin untersuchten Aufschwemmungen konnte manchmal schon viel früher, z. B. nach 6 Stunden, geringe aber deutliche Häufchenbildung bemerkt werden, niemals dagegen nach 2 Stunden. A_2 ist also stets in einwandfreier Weise zu ermitteln.

So viel von der quantitativen Messung des Agglutinationsvermögens. Ich wende mich jetzt zur diagnostischen Verwerthbarkeit der Reaction. Zunächst ist es ja klar, dass ebenso wie die Differentialdiagnose des Typhusbacillus mittels des Serums typhusimmuner Thiere, auch umgekehrt die Serodiagnostik des Typhus aus der Agglutination sicherer Typhusbacillen sich nur auf die Specificität des ganzen Processes begründen kann. Nun ist aber einerseits von Gruber und Durham¹ schon die Beobachtung gemacht worden, dass das Typhusimmunserum manchmal Colibacillen, den Bacillus enteritidis (Gaertner) und andere beeinflusse; ebenso fanden Gilbert und Fournier², dass es den Nocard'schen Bacillus der Psittacose agglutiniere. Andererseits hat sich aus zahlreichen Beobachtungen³ ergeben, dass auch das Serum normaler Thiere (Ziegen, Meerschweinchen, Kaninchen) zuweilen Cholera-vibrionen beeinflusst; Pfeiffer und Kolle³ fanden Serum von normalen Menschen bisweilen sogar noch im Verhältniss 1:20 wirksam gegenüber Cholera-vibrionen. Aber sie zeigten, dass die Grösse der Nebenwirkung, welche Choleraserum manchmal auf choleraähnliche Vibrionen ausübt, nur einen Bruchtheil derjenigen Wirkung ausmacht, welche echte Cholera-culturen durch dasselbe Serum erfahren; und wenn andererseits auch normales Serum verschiedener Thierspecies agglutinirende Eigenschaften gegenüber dem Cholera-vibrio zeige, diese Wirkung quantitativ ausserordentlich viel schwächer sei als die des Choleraserums. Mithin ständen mit der specifischen Wirkungsweise des Choleraimmunserums gewisse Nebenerscheinungen nicht in Widerspruch, wie dies Gruber behauptet hatte.

Mit der agglutinirenden Wirkung des Serums Typhuskranker auf den Typhusbacillus liegt es nun ganz analog: auch andere Bakterienarten werden bisweilen agglutiniert; aber auch — und das ist praktisch viel wichtiger — normale Sera agglutiniren den Typhusbacillus, was von Widal Anfangs gelehrt wurde, worauf indessen bald nach seiner Entdeckung Grünbaum (41) und besonders Stern (72) aufmerksam gemacht haben. Letzterer kam zu dem Ergebniss: „Es muss für jede zur Sero-

¹ *Münchener med. Wochenschrift.* 31. März 1896.

² Citirt bei Widal (92).

³ Pfeiffer u. Kolle. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XX. Nr. 4/5.

diagnostik zu verwendende Typhuscultur zunächst dasjenige Verhältniss von Serum und Cultur festgestellt werden, bei dem das Serum von Nicht-typhuskranken sicher wirkungslos ist.“

In einer zweiten Arbeit (73) hat Stern diese Grenze näher festgelegt. Unter 70 Menschen, welche nicht an Typhus litten und auch ihrer Angabe nach nie an Typhus gelitten haben, waren 15, bei welchen $A_2 = 10$, 3, bei welchen $A_2 = 20$, 2, bei denen $A_2 = 30$ war. Die Vermuthung, es könnte ein Theil dieser Personen vielleicht eine unbemerkte Typhus-infection durchgemacht haben, wird durch die relative Häufigkeit des positiven Ausfalls (20 mal unter 70 $A_2 =$ oder < 10) beseitigt. Es müssten dann ca. 30 Proc. unseres Beobachtungsmaterials unbewusst Typhus durchgemacht haben. Nun ist aber der Abdominaltyphus eine in Breslau im Ganzen seltene Erkrankung. Nach einer von mir an demselben Krankmaterial, aus dem obige 70 Fälle stammen, vorgenommenen Umfrage haben höchstens 6 Procent Typhus, Nervenfieber oder längere fieberhafte Darmerkrankungen durchgemacht. Dazu kommt noch, dass im Allgemeinen die Agglutinationswirkung in den ersten Jahren nach Ablauf der Krankheit schwindet.

Stern hatte schon darauf aufmerksam gemacht, dass weitere Untersuchungen an nicht-typhösen Seris dazu nöthigen könnten, seine vorläufige Grenze von 1:30 noch zu erhöhen. Unter 20 weiteren von mir zusammen mit Hrn. Collegen Sklower untersuchten Fällen findet sich einer mit Vitium cordis und Spitzenaffection, der, soweit anamnestisch irgend zu ermitteln, niemals Typhus oder ähnliche Darmerkrankungen gehabt hat. A_2 war bei ihm $= 40$, < 50 . Es steht dieser Fall nicht ganz vereinzelt da: van Oordt (60) berichtet unter 5 Fällen Nichttyphöser von einem, dessen Serum noch im Verhältniss 1:40 wirksam war, allerdings ohne die Dauer der Beobachtungszeit anzugeben. In unserem Falle zeigte sich, dass dasselbe Serum in dem gleichen Verdünnungsgrade (1:40) wie den Typhusbacillus auch ein Bacterium coli, aus dem Stuhl des Patienten gezüchtet, agglutinierte. Es stellt dieser Fall in gewissem Sinne ein Analogon zu einer Beobachtung von Pfeiffer¹ und Dunbar² dar, die im Serum normaler Ziegen eine Schutzwirkung constatirten, welche sich in gleicher Weise Choleravibrionen wie Typhusbacillen gegenüber offenbarte. Die Beobachtung hat einige diagnostische Bedeutung insofern, als man in zweifelhaften Fällen die nicht specifische Natur eines Serums, dessen Agglutinationswerth sich der erwähnten Grenze nähert, durch einen Parallelversuch mit Bacter. coli erweisen kann.

¹ Diese Zeitschrift. Bd. XX. S. 205.

² Diese Zeitschrift. Bd. XXI. S. 352.

Nun gilt aber diese Grenze von 1:40, bis zu welcher auch normales Serum auf den Typhusbacillus agglutinierend wirken kann, zunächst nur für eine, von uns bei allen vergleichenden Untersuchungen stets verwandte Typhuscultur, welche als Typhus I bezeichnet ist.

Aber Pfeiffer und Kolle¹ hatten schon bei ihren Untersuchungen über Choleraimmunserum den ausführlichen Nachweis erbracht, dass die Virulenz der verwandten Cholera-cultur von wesentlicher Bedeutung für den Ausfall der Reaction in vitro sei, derart, dass je geringer die Virulenz einer Cultur, um so leichter ihre Agglutination durch das Serum stattfindet. In jüngster Zeit ist von Kolle (50) hervorgehoben worden, dass eine wenig virulente oder auf schlechtem Nährboden gewachsene Typhuscultur von normalem Serum in wesentlich stärkeren Verdünnungen als 1:10 oder 1:15 agglutiniert werden könne. Endlich ist noch von Achard und Bensaude (7), sowie von Durham (33), van de Veldes (80) und Ziemke (101) die Beziehung zwischen der Art der verwandten Cultur und dem Grade der Beeinflussung durch das Serum betont worden.

Ich habe eine Anzahl von verschiedenen Typhusculturen² untersucht und für jede derselben A_2 an zwei verschiedenen Seris so genau als möglich bestimmt: in der ersten der beiden folgenden Versuchsreihen betrug die constante Differenz der zur Ermittlung von A_2 in arithmetischer Progression angesetzten Verdünnungen $\frac{1}{100}$, in der zweiten $\frac{1}{20}$. Leider konnte aus äusseren Gründen die Virulenz der verwandten Culturen nicht bestimmt werden.

Serum Orthmann

Typhus	I ²	$A_2 = 3200$	Typhus	V	$A_2 = 4000$
„	II	$A_2 = 3500$	„	VI	$A_2 = 3000$
„	III	$A_2 = 3200$	„	VII	$A_2 = 3200$
„	IV	$A_2 = 2800$	„	VIII	$A_2 = 2500$

Serum Scheffler

Typhus	I	$A_2 = 560$	Typhus	V	$A_2 = 720$
„	II	$A_2 = 580$	„	VI	$A_2 = 540$
„	III	$A_2 = 560$	„	VII	$A_2 = 540$
„	IV	$A_2 = 480$	„	IX	$A_2 = 500$

¹ *Centralblatt für Bakteriologie*. Bd. XX. Nr. 4/5.

² Typhus I stammt aus dem hiesigen hygienischen Institut, Typhus II wurde von Hrn. Dr. Stern aus der Milz eines Typhuskranken gezüchtet, Typhus III, IV und V wurden Hrn. Dr. Stern von Hrn. Dr. Kühnau, Typhus VI u. VII von Hrn. Dr. Kolle-Berlin, Typhus VIII u. IX von Hrn. Prof. Widai-Paris gütigst überlassen.

Von den in beiden Versuchsreihen geprüften Culturen wurden am stärksten Typhus V, am schwächsten Typhus IV beeinflusst; die geringste Beeinflussung überhaupt lässt die eine Widal'sche Cultur Typhus VIII, verhältnissmässig geringe auch die andere, Typhus IX, erkennen.

Diese Tabelle zeigt nun weiter, dass bei hohen wie bei niederen Werthen von A_2 das Verhältniss zwischen den einzelnen Typhusarten constant bleibt; A_2 für Typhus I verhält sich zu A_2 für Typhus V in der einen Tabelle wie $\frac{36}{45}$, in der anderen wie $\frac{37}{45}$, oder A_2 für Typhus I zu A_2 für Typhus IV wie $\frac{48}{42}$, bezw. $\frac{49}{42}$. Man kann also, wenn man dieses Verhältniss der Werthe von A_2 zweier verschiedener Typhen an einem Serum einmal festgestellt hat, für jeden Verdünnungsgrad aus dem Werth A_2 für eine Typhusart auch sofort A_2 für die andere Cultur berechnen. Findet man an einem Serum A_2 für Typhus I = 50, so ist A_2 für Typhus IV = ca. 40. Daraus geht nun mit Wahrscheinlichkeit hervor, dass, wenn man einmal an der Hand einer grösseren Zahl nicht-typhöser Sera die Grenze ermittelt hat, oberhalb deren normales Serum sicher wirkungslos ist, diese Grenze damit auch für jede andere Typhuscultur zu finden ist, wenn man nur das genaue Verhältniss der Werthe von A_2 für beide Culturen an irgend einem Serum festgestellt hat.

Somit dürfte es sich mit den Agglutininen (Paralysinen) ebenso verhalten, wie mit den specifisch antibakteriellen Körpern: Es lässt sich für jede Typhuscultur eine Grenze ermitteln, oberhalb deren normales Serum sicher wirkungslos ist, während das Serum Typhuskranker meist eine specifische, diagnostisch verwertbare Agglutinationswirkung erkennen lässt.

Es wurden auch Versuche darüber angestellt, ob die Concentration der verwandten Aufschwemmung für den Ausfall des Resultates in Betracht kommt. Aus zahlreichen Untersuchungen, in welchen ich absichtlich bald mit sehr dichten, bald sehr dünnen Aufschwemmungen arbeitete, ergab sich, dass dies innerhalb breiter Grenzen nicht der Fall ist. Ich lasse nur eine Tabelle folgen; für drei Sera wurde neben einander an einer dichten Aufschwemmung A_2 genau bestimmt und dann das ermittelte Verhältniss von Serum und Typhusbouillon auch mit dünnen Aufschwemmungen von bekannter Keimzahl angesetzt. Selbst sehr dünne Aufschwemmungen liessen nach 2 Stunden, allerdings erst nach längerem und oft mühsamen Suchen doch deutliche Häuflein erkennen, während naturgemäss in den dichteren Aufschwemmungen zahlreichere und grössere Häufchen gefunden wurden. Nur die Aufschwemmung von der geringsten Keimzahl, 5000 pro Cubikmillimeter, liess trotz langen Suchens keine Häuflein erkennen, höchst selten aber auch überhaupt einen Bacillus.

		Serum Schneider	Serum A. Jenista	Serum Jos. Jenista
1. Keimzahl 500000 pro cbmm		$A_2 = 60 < 70$	$A_2 = 150 < 160$	$A_2 = 2200 < 2300$
2. „ 50000 „		ebenso	ebenso	ebenso
3. „ 10000 „		„	„	„
4. „ 7500 „		„	„	„
5. „ 5000 „		—	—	—

Bemerken will ich, dass ich auch in den Fällen, wo der Werth von A_2 an dünnen Aufschwemmungen genau ermittelt wurde, für dichte Concentrationen dieselben Werthe fand. —

Ich gehe jetzt über zur Mittheilung der Untersuchungen, welche ich an Typhuskranken (oft zu wiederholten Malen und mehr oder weniger weit bis in die Reconvalescenz hinein) vorgenommen habe. Einen Theil der in Tabellenform (vgl. S. 511 ff.) zusammengestellten Fälle hat Herr Dr. Stern schon früher untersucht und mir gütigst überlassen; soweit diese wieder zu erreichen waren, sind weitere Untersuchungen an ihnen vorgenommen worden.

In allen Fällen fiel die Reaction bei der ersten Untersuchung positiv aus. Es befanden sich von den untersuchten Typhuskranken zur Zeit der ersten Probe einer in der 1. Krankheitswoche, 9 in der 2., 2 in der 3., je 2 in der 4. und 5., einer in der 6. Woche.

Nach Widal soll die Reaction durchschnittlich schon vom 7. bis 9. Krankheitstage an deutlich sein; manchmal ist sie schon viel früher constatirt worden, vorausgesetzt, dass die diesbezüglichen Beobachtungen als einwandfrei gelten dürfen; so fanden Johnston und Taggart (48), ebenso C. Fränkel (36) sie schon am 2., Pick (61) 1mal am 3., Weinberg (85) 1mal am 4., Pick (61) 1mal und Widal (94) und Weinberg (85) je 3mal am 5., Lemoine (51) und Weinberg je 1mal am 6. Krankheitstage deutlich. Auch der 1. und 26. Fall unserer Tabelle, bei welchem in der 1. Woche die Reaction positiv ausfiel, können hier angeführt werden.

Demgegenüber stehen aber Beobachtungen, wo die Reaction erst spät auftrat, und die ersten Untersuchungen Fehlresultate lieferten. Dahin gehören ausser je 2 Fällen von Widal (86) und Pick (61) 2 Beobachtungen von Kolle (50), welcher erst am 16. und 17. Krankheitstage positive Resultate erhielt, ferner 2 von Stern (73), der einmal noch am Ende der 2. Woche ein negatives, 2 Tage später ein positives Resultat fand; ein anderer klinisch sicherer Typhus ergab Mitte der 3. Woche noch ein negatives Resultat, später konnte er nicht mehr beobachtet werden.

Tabelle.

Nr.	Name	Krankheitsverlauf	Datum der Blutentnahme	Agglutinationswerth des Serums
1	Joseph Jenista, ¹ 14 Jahre	Angeblich erst seit Kurzem krank, jedenfalls noch innerhalb der ersten Krankheitswoche, aufgenommen 7. XII. Temp. über 40°. Bald entwickelt sich ein schweres meningitisches Krankheitsbild, Benommenheit, Nackensteifigkeit, Opistotonus, erhöhte Sehnenreflexe; vereinzelte Roseolen, Meteorismus, kein charakter. Typhusstuhl. 14. XII. fortdauernd hohes Fieber, Delirien, tonisch-clonische Convulsionen, Abducenslähm., Ptosis, Peroneuslähm., Otitis media. Seit 23. XII. fieberfrei, es besteht völlige Stummheit, erst Ende Januar allmählicher Wiederbeginn der Sprache. In der Reconvalescenz entwickeln sich allmählich scandirende Sprache, ataktischer Gang, etwas Intensionszittern.	9. XII. 1. Krankheitswoche. 14. XII. 2. Krankheitswoche. 31. XII. 1. Woche der Reconv. 16. I. 4. Woche der Reconv. 27. II. 10. Woche der Reconv. 3. III. 11. Woche der Reconv. 12. III. 13. Woche der Reconv. 25. IV. 18. Woche der Reconv.	$A_2 = \text{ca. } 1000$ $A_2 = \text{ca. } 5000$ $A_2 = \text{ca. } 1000$ $A_2 = 1000 < 1200$ $A_2 = 2000 < 3000$ $A_2 = 2000 < 2500$ $A_2 = 2200 < 2300$ $A_2 = 900 < 1000$
2	Krause, Dienst- mädchen, 31 Jahre	Aufgenommen 21. I., seit etwa 8 Tagen krank; typischer, zunächst nicht schwerer Verlauf. Ende Januar Obstipation, Otitis media, Nephritis, Pneumonie. Exitus 8. II. Die Section ergiebt Typhus. Es wird aus der Vena femor. Blut entnommen.	22. I. Mitte der 2. Kr.-W. 9. II. Ende der 4. Kr.-W. (post mortem).	$A_2 = \text{ca. } 500$ $A_2 = \text{ca. } 50 < 100$
3	Maria Schneider, 10 Jahre	Aufgenommen 29. I., etwa 8 Tage krank, bisher Durchfälle, Mattigkeit; leichter Milztumor, einzelne Roseolen, keine Diarrhöen weiter. Typhus levissimus. 4. II. Milz nicht mehr palpabel, völliges Wohlbefinden. 16. II. entlassen.	2. II. Mitte der 2. Kr.-W. 10. II. Ende der 3. Woche.	$A_2 > 50 < 100$ $A_2 > 40$
4	Martha Schneider, 7 Jahre, Schwester der vorigen	Aufgenommen 25. I., seit ungefähr 10 Tg. krank, klagt über Mattigkeit u. Durchfälle. 25. I. schwerer Zustand v. Benommenheit, einzelne Roseolen, Milz palpabel, Diarrhöe. Vom 1. II. an Besserung. V. 5. II. fieberfrei bis auf vorübergehende Temperatursteiger. i. F. eines Furunkels.	26. I. Mitte der 2. Kr.-W. 27. II. Anfang der 4. Woche der Reconvalescenz. 8. III. 5. Woche der Reconv.	$A_2 = 250 < 500$ $A_2 = 50 < 75$ $A_2 = 60 < 70$
5	Maria Jenista, 16 Jahre, Schwester von 1	Aufgenommen 2. I., krank seit 28. XII., bot Anfangs sehr starke meningitische Erscheinungen; deutlicher Milztumor, Roseolen, Typhusstühle. Seit 9. I. steile Curven. Seit 24. I. fieberfrei.	6. I. Mitte der 2. Kr.-W. 15. I. 3. Krankheitswoche. 8. II. Anf. d. 3. Woche d. Rec. 14. III. Ende d. 7. Woche d. Rec. 25. IV. 13. Woche der Reconv.	$A_2 > 200 < 400$ $A_2 = 1000 < 1200$ $A_2 = \text{ca. } 1000$ $A_2 = 400 < 500$ $A_2 = 80 < 90$

¹ Der Fall bietet grosses diagnostisches Interesse, insofern als das meningitische Krankheitsbild bei Weitem im Vordergrund der Erscheinungen stand; die am 9. XII. vorgenommene Serodiagnostik liess den Fall als Typhus erkennen. (Vgl. Buchwald, *Sitzungsberichte der schlesischen Gesellschaft für vaterländische Cultur*. Klinischer Abend. März 1897.)

(Fortsetzung).

Nr.	Name	Krankheitsverlauf	Datum der Blut-entnahme	Agglutinations-werth des Serums
6	Gottlieb Pfeiffer, ¹ Stellmacher, 31 Jahre	Aufgenommen 21. III. 97. Fühlt sich seit 3 Tagen krank, Schmerzen in allen Gliedern. T. 40°. Milz vergrößert, über den Lungen pfeifende Geräusche. In den folgenden Tagen bis zum 30. III. stark remitt. Fieber m. Schüttelfrösten (Tagesdifferenz 3·5°). Vom 30. III. ab staffelförm. Abfall der Temp., niemals Durchfälle, niemals Roseolen. Vom 5. IV. an fieberfrei.	29. III. Mitte der 2. Kr.-W. 5. IV. 3. Krankheitswoche. 12. IV. 1. Woche der Recony.	$A_2 = 2000$ $A_2 = 2200$ $A_2 = 1800$
7	Ernestine Giehl, 10 Jahre	Aufgenommen 7. IV., seit 10 Tagen krank; zahlreiche Roseolen, Milztumor, Meteorismus, Bronchitis, Diazoreaction. Temp. 40·3. An den folg. Tagen hohes Fieber, geringe Somnolenz m. Delirien, Beginn Otitis. Vom 14. IV. an Besserung. Temp. 39·2° (Abds.). Später Recidiv.	8. IV. Mitte der 2. Kr.-W. 14. IV. 3. Krankheitswoche. 5. V. 6. Krankheitswoche. (Recidiv).	$A_2 = 500$ $A_2 = 400$ $A_2 = 1600$
8	M. Reimann, ² Knecht, 39 Jahre	Aufgenommen 31. III., ungefähr 7 Tage krank; Temp. 39·6°. Milztumor, keine Roseolen, keine Durchfälle, starker Husten. Seit 1. IV. steile Curven. 5. IV. Morgens Temp. 37·2°. Vom 9. IV. staffelförmiges Aufsteigen der Temperaturcurve, in den folgenden Tagen starke Diarrhöen, Pulsus dicrotus. 21. IV. Morgens Temp. 38·5°. Fieberfrei seit 23. IV.	5. IV. Ende der 2. Kr.-W. 12. IV. Ende der 3. Kr.-W. 21. IV. Beginn der 5. Kr.-W. 4. V. Ende d. 2. Woche d. Rec.	$A_2 = 500 < 600$ $A_2 = 500 < 600$ $A_2 = 520 < 540$ $A_2 = 500 < 550$
9	Klapper	Aufgenommen 5. XI., seit 11 Tagen krank; sehr leichter Verlauf, nach kurzer Zeit steile Curven. Vom 10. XI. an fieberfrei.	6. XI. Ende der 2. Kr.-W. 10. XI. 3. Krankheitswoche. 21. XI. 2. Woche der Recony.	$A_2 > 60$ $A_2 > 100 < 300$ $A_2 > 10 < 100$
10	Orthmann, Scheuermädchen, 23 Jahre	Aufgenommen 22. II., vor knapp 14 Tagen erkrankt mit Schüttelfrost, Kopfschmerz, Unbehagen. 22. II. Temp. 39·6°. Roseolen, keine Milzschwellung, Diazoreaction, Puls dicrotus. Mässig schwerer Verlauf, leichte Benommenheit zeitweilig. Vom 3. III. an steile Curven. Vom 11. III. fieberfrei.	23. II. Ende der 2. Kr.-W. 3. III. 4. Krankheitswoche. 29. III. Ende d. 3. Woche d. Rec.	$A_2 = 150 < 250$ $A_2 = 300$ $A_2 = 3200$
11	P. Scheffler, Haushälter, 19 Jahre	Aufgenommen 30. III., vor gut 14 Tagen erkrankt; klagt über Durchfälle u. Mattigkeit. 30. III. Temp. 39·2°, spärliche Roseolen, Milz percutor. vergrößert. Seit 31. III. steile Curven. 3. IV. Abends Temp. 39·7°. 5. IV. Morgens Temp. 36·5°. Seit 8. IV. dauernd fieberfrei.	1. IV. Beginn der 3. Kr.-W. 3. IV. Abends. 5. IV. Morgens. 12. IV. 1 Woche der Recony. 21. IV. Ende d. 2. Woche d. Rec.	$A_2 = 500$ $A_2 = 600 < 620$ $A_2 = 600 < 620$ $A_2 = 580$ $A_2 = 480 < 500$

¹ Der Fall bietet diagnostisches Interesse insofern, als bis zum 29. III. weit eher irgend eine septische Erkrankung auf Grund der starken Remissionen, Schüttelfröste und Milzschwellung angenommen wurde, als ein Typhus abdominalis, für welchen eigentlich kein klinisches Symptom zu sprechen schien. Die Serodiagnostik erwies ihn dennoch als Typhus und der weitere Krankheitsverlauf passte sich dem des Typhus abdom. an.

² Auch dieser Fall bot anfänglich nicht das Bild eines Typhus, erst vom 9. IV. an sprach auch der klinische Verlauf dafür.

(Fortsetzung.)

Nr.	Name	Krankheitsverlauf	Datum der Blut- entnahme	Agglutinations- werth des Serums
12	Merzdorf, 19 Jahre	Ungefähr am 18. XII. erkrankt. Typischer leichter Verlauf.	4. XII. Beginn der 3. Kr.-W.	$A_2 = \text{ca. } 500$
13	Srowig, 14 Jahre	21. XI. mit Schüttelfrost erkrankt. Aufgenommen 6. XII. Durchfälle. Steile Curven, welche bald in staffelförmigen Abfall übergehen. Seit 11. XII. fieberfrei.	12. XII. Mitte der 3. Kr.-W. 1. Tag der Reconv.	$A_2 = \text{ca. } 100$
14	Riedel, ¹ Knecht	Aufgenommen 22. III. Seit 14 Tagen krank. 22. III. Temp. 37.5° . Schmerzen im linken Epigastrium. Vom 24. III. an hohes Fieber, starke Benommenheit, Kräfteverfall. Vom 28. III. an staffelförmiges Ansteigen der Temperaturcurve, keine Roseolen, keine Milzschwellung. Vom 8. IV. an Erysipel, hohes Fieber. Vom 18. IV. fieberfrei.	1. IV. 4. Kr.-W. 21. IV. 1. Woche der Reconv.	$A_2 = 100 < 200$ $A_2 = 150 < 200$
15	Ueber- schuss, 16 Jahre	Aufgenommen 19. XI. 4 Wochen lang krank, sehr schwerer Typhus, Otitis media pur. duplex, Darmblutungen.	19. XI. Ende der 4. Kr.-W.	$A_2 > 100 < 500$
16	Marks, 22 Jahre	Aufgenommen 19. XI. Vor etwas über 4 Wochen erkrankt. Leichter Verlauf. Später Otitis media.	19. XI. Anfang der 5. Kr.-W.	$A_2 > 100$
17	Kipke, 34 Jahre	Ungefähr am 11. XI. erkrankt. Typischer, mässig schwerer Krankheitsverlauf. Seit 2. XI. Besserung. Vom 12.—15. XI. Nephritis, neues Fieber. Vom 16. XI. dauernd fieberfrei.	11. XI. Mitte der 5. Kr.-W.	$A_2 > 2000 < 5000$
18	Hannig, Dienstmäd- chen, 20 J.	Aufgenommen 12. X. Ungefähr am 6. X. erkrankt. Im Ganzen leichter Verlauf. Seit 24. X. fieberfrei.	9. XI. Ende der 5. Kr.-W. 3. Woche der Reconv.	$A_2 > 80$
19	Kotirre, 11 Jahre	Erkrankte am 30. IX. mit Uebelkeit und Schwäche. 9. X. aufgenommen. Temp. 40° . Roseolen. Bronchitis. Vom 20.—28. X. steile Curven, dann wieder mehr continuirlich. Fieber bis 15. XI. wo wieder steile Curven beginnen. Grosse Abmagerung. Seit 22. XI. fieberfrei. Vom 4. XII.—18. XII. Recidiv. Seitdem fieberfrei bis auf vorübergehende, durch Abscesse bedingte Temperatursteigerungen.	6. XI. Anfang der 6. Kr.-W. 26. XI. 1. Woche der Reconv. 1. 2. I. 97. 3. Woche der Reconv. 2. 30. I. 7. Woche der Reconv. 24. III. 15. Woche der Reconv.	$A_2 > 800$ $A_2 > 1000$ $A_2 = \text{ca. } 5000$ $A_2 > 700 < 800$ $A_2 > 1000 < 2000$

¹ Der Fall bot zunächst nur das Bild einer sehr schweren fieberhaften Erkrankung ohne charakteristische Typhussymptome.

(Fortsetzung.)

Nr.	Name	Krankheitsverlauf	Datum der Blutentnahme	Agglutinationswerth des Serums
20	Glatz, 46 Jahre	Erkrankt am 24. X. Heftiges Fieber. Delirien. Durchfälle, sonst keine besonderen Symptome. Seit 3. XI. fieberfrei bis auf einige spätere Fiebertage.	4. XII. Ende der 6. Kr.-W. 2. oder 3. Woche d. Rec.	$A_2 > 50 < 100$
21	Pieperz, 25 Jahre	Seit 6. X. krank. Typischer, mässig schwerer Verlauf. Vom 1. XI. fieberfrei mit Ausnahme vorübergehender Temperatursteigerung am 6. und 7. XI.	17. XI. Beginn der 7. Kr.-W. 3. Woche der Recony.	$A_2 = \text{ca. } 1000$
22	Stanislaus Jenista, 2 Jahre	Bruder von Nr. 1 und 5. Etwa 2 Monate vor der Untersuchung, zur Zeit, als ein Theil der anderen Kinder schon erkrankt war, Hitze und Djarrhöen. So weit zu ermitteln, hat ärztliche Behandlung nicht stattgefunden.	23. I. Ende des 2. Monats seit der Erkrankung. 14. III. Mitte d. 4. Mon. d. Rec. 25. IV. Ende d. 5. Mon. d. Rec.	$A_2 > 500 < 1000$ $A_2 > 100 < 200$ $A_2 = 70 < 80$
23	Anna Jenista, 13 Jahre	Schwester des vorigen; ebenfalls nur mit ganz leichten Krankheitserscheinungen zur gleichen Zeit wie der vorige für einige Tage erkrankt.	23. I. Ende d. 2. oder Anf. d. 3. Mon. seit d. Erkrank. 14. III. Ende d. 4. Mon. d. Rec. 25. IV. Beginn d. 5. Mon. d. Rec.	$A_2 > 500 < 1000$ $A_2 = 150 < 200$ $A_2 = 60 < 70$
24	Anton Jenista, Schuhmacher, 43 Jahre, Vater von 1, 5, 22, 23, 25	Angeblich Mitte November erkrankt. Zuerst Obstipation, später Durchfälle und Fieber, suchte ca. 3 Wochen nach Beginn seiner Erkrankung die medicinische Klinik auf, nach ca. 14 weiteren Tagen wurde er von dort geheilt entlassen.	18. I. Anf. d. 3. Mon. seit Erkr. 6. Woche der Recony. 17. II. 10. Woche der Recony. 14. III. Mitte d. 4. Mon. d. Rec. 25. IV. Ende d. 5. Mon. d. Rec.	$A_2 > 1000 < 2000$ $A_2 = 200 < 250$ $A_2 = 200 < 250$ $A_2 = 90 < 100$
25	Franz Jenista, ¹ 7 Jahre	Infection ohne klinische Erscheinungen.	25. I. 14. III. 25. IV.	$A_2 = \text{ca. } 50$ $A_2 = 300 < 400$ $A_2 = 90 < 100$
26	Nolinsky, Feilenhauer, 24 Jahre. (Nach Abschluss der Arbeit untersucht)	Aufgenommen 26. III. Seit einigen Tagen Kopf- und Leibschmerzen, Appetitlosigkeit. Objectiv zuuächst nichts zu constatiren. Kein Fieber. Vom 11. IV. an staffelförmiges Ansteigen d. Temperaturcurve, hartnäckige Obstipation. Puls langsam, dicrot. Heftige Kopfschmerzen. In d. Folge Fieber dauernd hoch, leicht remittirend. Keine Milzschwellung, keine Roseola.	17. IV. 6. Krankheitstag. 23. IV. 2. Krankheitswoche. 3. V. Beginn der 4. Kr.-W.	$A_2 = 80$ $A_2 = 80$ $A_2 = 400$

¹ Beide Eltern und 5 Geschwister sämmtlich mit Typhus infect. Da die Familie unter den ungünstigsten hygienischen Verhältnissen lebt, so ist es höchst wahrscheinlich, dass auch dieser Knabe eine Infection durchgemacht hat, welche aber keine klinischen Erscheinungen gesetzt hat.

Jüngst hat Blumenthal (10) einen Fall mitgeteilt, in dem er am 12. und 21. Krankheitstage 1:10 noch unwirksam, am 29. Tage dagegen 1:100 wirksam fand. Lichtheim (53), Breuer (13) und Thoinot (76) berichten je von einer Beobachtung, wo erst im Recidiv ein positives Ergebniss constatirt wurde.

Deshalb ist, wenn die erste Untersuchung negativ ausfällt, Typhus nicht auszuschliessen, sondern nach einiger Zeit die Untersuchung zu wiederholen.

Die Grösse des Agglutinationsvermögens bei der ersten Untersuchung schwankt in unseren Fällen von $A_2 = 60$ bis $A_2 = \text{ca. } 1000$. Dass der geringste bei der ersten Prüfung gefundene Werth von A_2 oberhalb der Grenze liegt, in welcher normales Serum noch wirksam ist, muss von grosser diagnostischer Wichtigkeit erscheinen. Wir beginnen deshalb auch bei der Serodiagnostik des Typhus stets mit der Verdünnung 1:50 oder 1:60. Auch C. Fränkel (37) sagt in seiner letzten Arbeit, dass er die Verdünnung 1:50 als passend für die Feststellung der Diagnose gewählt habe; wenn indessen bei geringeren Verdünnungsgraden (1:25) eine augenblickliche starke Agglutination zu beobachten wäre, so spräche auch dies für Typhus.

Der höchste von uns bisher beobachtete Werth für A_2 ist 5000. Widal, welcher Anfangs Werthe über 100 für exceptionell erklärte, hat jüngst (97) selbst von einem von 12 000 berichtet.

Im Allgemeinen steigt A_2 im Verlaufe der Krankheit und fällt mit der Reconvalescenz. Diese Thatsache hat eine gewisse diagnostische Bedeutung; ein Serum, das bei der ersten Untersuchung vielleicht nur im Verhältniss 1:30 oder 1:40 wirksam ist, kann bei einer zweiten Untersuchung Werthe für A_2 ergeben, die mit Sicherheit als charakteristisch für Typhus gelten dürfen.

Dass indessen manchmal schon auf der Höhe der Krankheit ein erhebliches Sinken stattfindet, zeigt Fall 2; er endete letal und stellt somit ein Analogon einiger von Widal (97) mitgeteilter Fälle dar, in welchen unmittelbar vor dem Tode ein Sinken des Agglutinationsvermögens beobachtet wurde.

Ist es darnach schon unwahrscheinlich, dass, wie dies Catrin (14), Sabrazès (66) und Craig (23) behaupten, die Höhe von A in einer Beziehung zur Schwere der Erkrankung steht, so folgt dies auch aus der Betrachtung der Fälle 4, 14 und 15, deren Serum trotz sehr schwerer Krankheit nicht sonderlich stark, 14 sogar wenig agglutiniert, andererseits der Fälle 10 und 17, die bei leichtem oder nur mittelschwerem Verlauf hohe Agglutinationswerthe zeigen. Manchmal kommt es auch in der Reconvalescenz noch zu einem erheblichen Ansteigen, wie in den Fällen 10 und

25, und zuweilen sogar nach anfänglichem Sinken noch zu einer secundären Erhebung, so in den Fällen 1 und 19. Analoga der ersteren Beobachtung finden sich auch in Widal's letzter Arbeit (97).

Wann das Agglutinationsvermögen ganz erlischt, darüber müssen erst noch weitere zahlreiche Untersuchungen an Typhusreconvalescenten Aufschluss geben. Obschon Widal (97) sagt, dass im Allgemeinen die Reaction 15 bis 30 Tage nach Beginn der Reconvalescenz verschwinde und unter 204 von mir in der Litteratur ausfindig gemachten Reconvalescenten 11 mal bereits im 1. Monat nach der Krankheit die Reaction als fehlend angegeben wird, so ist doch die obige Widal'sche Behauptung keinesfalls einer Verallgemeinerung fähig. Aus meiner obigen Tabelle folgt, dass sämtliche 12 Reconvalescenten des ersten Monates, die ich untersucht, sämtliche 7 des zweiten Monates, die 2 des dritten Monates, die 7 des vierten und die 5 des fünften Monates positive, zum Theil recht starke Reaction ergaben.

11 weitere Beobachtungen an Personen, die vor längerer Zeit (1 Jahr bis 43 Jahre) Typhus überstanden haben, ergaben sämtlich keine specifischen Werthe.

Dass überhaupt die agglutinirende Wirkung des Serums bei Personen, die früher einmal Typhus gehabt haben, manchmal Werthe erkennen lässt, die oberhalb der Grenze liegen, bis zu welcher das Serum Nicht-Typhöser wirksam gefunden wurde — so berichtet Widal (97) von einer Person, deren Blut 7 Jahre nach Ablauf der Erkrankung noch im Verhältniss 1:150 agglutinit — birgt in der That eine Fehlerquelle in sich, auf die besonders Lichtheim (53), C. Fränkel (36) und Stern (73) aufmerksam gemacht haben; dieselbe kann um so mehr zu Irrthümern führen, als es Fälle giebt, in denen eine Infection zwar stattgefunden und zu den specifischen Blutveränderungen geführt hat, aber eigentliche Krankheitssymptome gefehlt haben. Ich verweise auf Fall 25. Immerhin dürfte sich auch in solchen Fällen, wie Stern (73) hervorgehoben hat, aus dem Steigen oder Sinken der Agglutinationswirkung, bezw. aus dem Fehlen von Werthveränderungen bei wiederholten quantitativen Bestimmungen erkennen lassen, ob es sich um eine frische oder eine vor längerer Zeit abgelaufene Typhuserkrankung handelt. —

Von verschiedener Seite hat sich das Bestreben nach Vereinfachung des Verfahrens geltend gemacht. Solche Vereinfachungen dürfen aber die Zuverlässigkeit der Methode nicht mindern. Widal (96) hat darauf aufmerksam gemacht, dass auch abgetödteten Culturen die Fähigkeit, agglutinit zu werden, erhalten bleibt. Er und auch van de Veldes (81) haben durch Erhitzen, durch Zusatz verschiedener Desinficientien, wie Carbol, Sublimat, Thymol, die Keime abgetödtet; ganz besonders soll Formalin

geeignet sein, weil es die Form der Bacillen sehr gut erhält und keine Häufchenbildung veranlasst, wie sie nach Einwirkung mancher anderen Antiseptica zu beobachten ist. Widal giebt an, 5 Monate alte Formol-Typhusbouillon noch ebenso empfindlich wie frische gefunden zu haben.

Meine Erfahrungen bestätigen bisher diese Angabe. Ich habe eine 16 stündige Typhusbouillonaufschwemmung mit Formol (1:150) versetzt; die über 14 Tage alte Aufschwemmung lässt bisher keine Häufchen erkennen. Quantitativ vorgenommene Bestimmungen des Agglutinationswerthes einiger Sera zeigten keine Differenz von den mit frischer Typhusbouillon erhaltenen. Ich theile nur 2 davon mit.

Serum Scheffler

mit frischer Typhusbouillon:	mit 5 Tage alter Formol-T.-B.:
$A_2 = 480 < 500.$	$A_2 = 480 < 500.$

Serum Pfeiffer

mit frischer Typhusbouillon:	mit 15 Tage alter Formol-T.-B.:
$A_2 = 1800 < 2000.$	$A_2 = 1800 < 2000.$

Sollte sich die Empfindlichkeit der Formol-Typhusbouillon Monate hindurch unverändert erhalten, so wäre damit in der That eine wesentliche Vereinfachung gegeben.

Man wird nicht erwarten können, dass Untersuchungen, wie sie die Serodiagnostik erfordert, von jedem Arzte ausgeführt werden. Auf eine ausgedehnte praktische Verwerthung der Methode ist nur zu rechnen, wenn der behandelnde Arzt das Blut am Krankenbette entnimmt und dann an ein Laboratorium schicken kann. Hierzu stehen im Wesentlichen zwei Verfahren zur Verfügung:

Widal (95) hat empfohlen, das Blut in kleinen, gut verschlossenen Gläschen zu verschicken; in seiner letzten Arbeit lobt auch C. Fränkel (37) dieses Verfahren. Wenn unterwegs das Serum aus dem Blute ausgepresst und von der Watte aufgesogen würde, so gelinge es immer noch durch Zerkleinern des Blutkuchens und Auslaugen desselben mit Wasser genügend Flüssigkeit zu gewinnen.

Der andere Weg ist der, das Blut eintrocknen zu lassen. Es ist schon von Widal und Sicard (95), später auch von anderen, namentlich Pick (61) gezeigt worden, dass Blut, auf verschiedenem Material eingetrocknet, seine Fähigkeit zu agglutiniren behalte, wenn auch in etwas geringerem Grade als flüssiges. Praktische Consequenzen hat diese Beobachtung bereits in Amerika gehabt; Johnston und Taggart (48) be-

richten über ausgezeichnete Resultate, welche sie damit erzielt, dass sie sich aus den verschiedensten Gegenden Canadas auf Papier eingetrocknetes Blut in ihr Laboratorium einschicken liessen.

Das in der Litteratur mehrfach ausgesprochene Bedenken, dass das Eintrocknungsverfahren keine quantitativen Messungen erlaube, kann ich nicht theilen. Vergleichende quantitative Untersuchungen, bei welchen entweder Serum oder unverändertes Blut in abgemessener Quantität (ein Theilstrich des Gowers'schen Apparates) zum Eintrocknen in ein Gläschen gebracht wurde, haben ergeben, dass der Werth von A_2 gleich dem der frischen Flüssigkeiten bleibt. Selbst wenn ich erst nach 24 Tagen die möglichst vollständige Auflösung des Trockenrückstandes, am besten mit steriler Bouillon oder physiologischer Kochsalzlösung, und die Verdünnung mit der entsprechenden Menge Typhusbouillon vornahm, konnte ich keine Verminderung von A_2 beobachten. Für praktische Zwecke genügen offenbar schon 24 bis 48 Stunden Eintrocknungszeit, da innerhalb dieser Frist wohl selbst von entfernten Punkten das Blut in ein Laboratorium geschickt werden kann.

Aus der Reihe der Untersuchungen theile ich nur einige mit.

Serum Jos. Jenista	frisch $A_2 = 2000 < 2300$	24 Stunden eingetrocknet $A_2 = 2000$
Serum Anna Jenista	frisch $A_2 = 150 < 200$	48 Stunden eingetrocknet $A_2 = 150$
Serum Mar. Jenista	frisch $A_2 = 400 < 500$	5 Tage eingetrocknet $A_2 = 400$
Serum Fr. Jenista	frisch $A_2 = 300 < 400$	24 Tage eingetrocknet $A_2 = 300$
Vollblut Orthmann	frisch $A_2 = 2000 < 2200$	8 Tage eingetrocknet $A_2 = 2000$
Vollblut Giehl	frisch $A_2 = 300 < 350$	5 Tage eingetrocknet $A_2 = 300$

II.

Beziehungen der agglutinirenden zur baktericiden¹ Wirkung des Blutserums.

Dass die agglutinirende (paralysirende) und die baktericide Wirkung des Blutserums nicht auf dieselben Substanzen bezogen werden können,

¹ Ich verstehe im Folgenden unter baktericiden Körpern die direct bakterienvernichtenden Stoffe des Serums (die Alexine Buchner's) und nicht die specifisch antibakteriellen (lysogenen) Körper (Pfeiffer), die manchmal auch baktericid genannt werden.

ist bereits mehrfach ausgesprochen worden. Indessen sind die Thatsachen, aus welchen dies gefolgert wurde, nicht ganz beweiskräftig. Denn dass eine durch Zusatz eines agglutinirenden Serums bereits völlig geklärte Bouillon sich nachträglich wieder trüben kann durch secundäre Vermehrung der Typhusbacillen, und dass es gelingt aus einer Typhusbouillon, die Monate lang dem Einflusse des agglutinirenden Serums ausgesetzt war, lebende Keime zu züchten, beweist noch nichts; kommt es doch zu einem secundären Wachsthum der Bacillen auch in stark baktericiden Seris, wenn die Aussaat über eine gewisse Grenze hinausgeht.

Wahrscheinlicher schon wird die Nichtidentität auf Grund der Erfahrung, dass längere Aufbewahrung des Serums das Agglutinationsvermögen nicht verändert, während man weiss, dass die baktericide Wirkung dabei verhältnissmässig bald erlischt. Ausgehend von der durch Nuttall¹ unter Flügge's Leitung gefundenen Thatsache, dass die baktericide Wirkung erlischt, wenn man das Serum $\frac{1}{2}$ Stunde auf 55° erwärmt, habe ich 2 Proben eines stark agglutinirenden Serums dieser Temperatur ausgesetzt und dann die eine zu einem Abtötungsversuch, die andere zu einer Bestimmung der agglutinirenden Wirkung verwandt. Es zeigte sich, dass die Erwärmung die baktericide Wirkung des Serums beseitigt hatte, während die Agglutinationswirkung quantitativ unverändert blieb.

	Serum Joseph Jenista	Serum M. Jenista
Vor dem Erwärmen . . .	$A_2 = 2000$	$A_2 = 400$
$\frac{1}{2}$ Std. auf 55° erwärmt .	$A_2 = 2000$	$A_2 = 400$

	Aussaat	Nach 2 Std.	Nach 4 Std.	Nach 6 Std.
Serum J. Jenista $\frac{1}{2}$ Std. auf 55° erw.	30—35000	50—55000	330—335000	∞
Serum M. Jenista $\frac{1}{2}$ Std. auf 55° erw.	20—25000	36—37000	80—100000	320 000

Setzt man das agglutinirende Serum noch höheren Temperaturen aus, so wird der Werth für A allmählich niedriger.

Serum J. Jenista.

Vor der Erwärmung	$A_2 = 2000$
$\frac{1}{2}$ Stunde auf 55°	$A_2 = 2000$
$\frac{1}{2}$ „ „ 65°	$A_2 > 1000 < 2000$
$\frac{1}{2}$ „ „ $72-73^{\circ}$	$A_2 = 200 < 300$
$\frac{1}{2}$ „ „ 75°	$A_2 > 10$, nicht genau zu

¹ Nuttall, Experimente über die bakterienfeindlichen Einflüsse des thierischen Körpers. *Diese Zeitschrift*. 1887. Bd. IV.

messen, weil bei 75° das Serum durch Gerinnung der Globuline zu einem Brei wird, welcher quantitative Messungen nicht mehr ermöglicht. Widal (89) giebt an, dass Ziegenmilch bei einer Temperatur von 75° ihre Agglutinationswirkung einbüsst; dagegen fanden Achard und Bensaude dass erst 15 Minuten langes Erwärmen auf 120° die agglutinirende Eigenschaft der Milch einer Typhuskranken verschwinden lässt.

Ist somit erwiesen, dass es sich um differente Stoffe handelt, so könnte doch ein gewisser Parallelismus zwischen abtödtender und agglutinirender Wirkung bestehen. Ein solcher ist jüngst von Jemma (46) behauptet worden. Ehe ich hierauf näher eingehe, muss ich zunächst eine andere Eingangs schon angedeutete Frage besprechen, nämlich ob die baktericide Wirkung des Blutserums unter dem Einflusse der Typhusinfection eine Vermehrung gegenüber dem Typhusbacillus erfährt.

Experimentelle Erfahrungen schienen zunächst dafür zu sprechen. Rovighi¹ fand, dass das Blutserum von Kaninchen, deren Körpertemperatur er künstlich erhöht hatte, eine stärkere abtödtende Wirkung auf den Typhusbacillus ausübe. Das Blut fiebernder Typhuskranker wurde von Stern² hinsichtlich seiner baktericiden Wirkung auf den Typhusbacillus mit normalem Serum verglichen. Stern konnte keine nennenswerthen Unterschiede zwischen beiden constatiren. Später³ fand er, dass das Serum mancher Typhusreconvalescenten auffallend geringe Wirkung hatte. Demgegenüber hat Jemma⁴ behauptet, dass die baktericide Wirkung des Serums Typhuskranker während der Höhe des Fiebers stärker und ausgesprochener sei als die normalen Serums, während sich in der Reconvalescenz keine so ausgesprochene Wirkung mehr constatiren liesse. An diese seine Behauptung lehnt sich nun jüngst wieder Jemma an und erklärt, dass die Agglutinationswirkung des Serums Typhöser charakteristischer, prompter und in stärkeren Verdünnungen zur Zeit der febrilen Akme auftrete, als während der fieberfreien Periode, also am stärksten sei zu einer Zeit, wo auch das Serum die grösste baktericide Kraft entfalte.

Vor Kurzem hat auch Widal (90) vergleichende Versuche über das Abtödtungsvermögen verschiedener Sera angestellt, aber auf eine Art, die feinere Differenzen nicht zum Ausdruck bringen kann. Er hat einfach je 1^{cem} Serum mit je einem Tropfen einer Typhusbouillon versetzt und dann

¹ Rovighi, Sull' azione mikrobicida del sangue. *Riforma medica*. Anno VI. Nr. 110. 1890.

² Stern, Ueber die Wirkung des menschlichen Blutserums auf pathogene Mikroorganismen. *Zeitschrift für klin. Medicin*. Bd. XVIII.

³ Ueber Immunität gegen Abdominaltyphus. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1892. Nr. 37. 1890.

⁴ Jemma, *Archivio Italiano di Clinica medica*. 1893. Anno XXXII.

nach 24 Stunden aus jedem Serum 1 Tropfen entnommen und in Bouillon geimpft. Trübte sich diese nicht, so hatte das Serum abgetötet. Widal fand keine Unterschiede zwischen dem Serum von Typhusreconvalescenten und solchen Personen, die niemals Typhus gehabt hatten.

Ich habe nun eine Reihe Abtötungsversuche gemacht mit dem Serum fiebernder Typhuskranker, Typhusreconvalescenten und normaler Personen. Da zu diesen Versuchen nur relativ kleine Blutmengen zur Verfügung standen, so wurde die von H. Buchner¹ angegebene Modification des ursprünglichen Nuttall'schen Verfahrens angewandt. Eine kleine Menge Serum wurde mit einer Oese Typhusbouillon geimpft und dann sofort je eine Oese der Mischung in zwei Agarröhrchen geimpft und zu Platten ausgegossen. Nach zweistündigem Aufenthalt im Brutschrank wurde wieder je eine Oese zu Agarplatten ausgegossen, ebenso nach 4 und 6 Stunden. Die Zählung der Colonieen geschah durchweg nach der von M. Neisser² ausgearbeiteten mikroskopischen Plattenzählmethode, die wegen ihrer grossen Bequemlichkeit und Genauigkeit sehr empfehlenswerth ist.

Nach welchem Gesichtspunkte ist nun die baktericide Wirkung zu bemessen? Bei stets ungefähr gleicher Aussaat könnte dies einfach durch Vergleich der Zahl der Colonieen, welche auf den nach bestimmter Zeit gegossenen Platten vorhanden sind, geschehen. Indessen kann man auch bei recht ungleicher Aussaat Vergleiche anstellen. Es fragt sich, ob man hierbei die absolute Zahl der von einer Oese Serum nach bestimmter Zeit abgetöteten Keime oder das Verhältniss der Aussaat zu der nach bestimmter Zeit gefundenen Keimzahl berücksichtigen soll. Ein einfacher Versuch belehrte mich, dass das letztere Verfahren das richtige ist. Von einem und demselben Serum habe ich je 1 ^{cem} in je ein steriles Röhrchen gegeben und mit drei recht verschiedenen Aussaaten beschickt. Nach bestimmter Zeit war in sämtlichen drei Röhrchen ungefähr der gleiche Bruchtheil der Aussaat abgetötet, z. B. eine Aussaat von 240000 auf 2000, eine von 90000 auf 1000, eine von 30000 auf 300 reducirt, also auf den 120sten, 90sten, 100sten Theil. Die Differenzen liegen im Bereich der Fehlergrenzen der ganzen Methode. Wie ich aus einer mir erst nachträglich bekannt gewordenen Arbeit von Székely und Szama³ ersehe, haben diese Autoren bereits gefunden, dass bei verschieden grossen Aussaaten von Milzbrand immer nur ein gewisser gleicher Procentsatz zu Grunde geht. Sie finden dies unerklärlich. Wenn man aber die durch-

¹ H. Buchner, *Archiv für Hygiene*. Bd. X.

² M. Neisser, *Diese Zeitschrift*. Bd. XX. 1895.

³ v. Székely u. Szama, Experimentelle Untersuchungen über die sogenannte mikrobicide Kraft des Blutes. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1892. Bd. XII.

aus wahrscheinliche Annahme macht, dass eine Cultur gleicher Herkunft immer ein bestimmtes Verhältniss von Keimen geringerer Widerstandsfähigkeit (die der Vernichtung durch das Serum zunächst anheimfallen) enthält, hat jene Thatsache nichts Wunderbares.

Um nun vergleichbare Werthe zu bekommen, wähle ich als Maassstab für das Abtötungsvermögen das procentuelle Verhältniss der nach 2 Stunden abgetödteten Menge der Keime zur ursprünglich vorhandenen. Bevor ich aber zur Mittheilung der Resultate übergehe, möchte ich noch einen Punkt klarstellen. Man könnte meinen, dass es bei den Abtötungsversuchen mit typhösen, also stark agglutinirenden Seris, zu einer Häufbildung kommen müsse und so eine zu geringe Keimzahl nach 2 Stunden vorgetäuscht werden könne, indem jedes Häufchen *nur* zu einer Colonie auswachse. Das ist aber bei den Concentrationen, welche zu Abtötungsversuchen verwandt wurden, nicht zu fürchten. Ich habe mich wiederholt von dem Fehlen jeglicher Häufchenbildung oder Vereinigung einzelner Keime überzeugt.

Die Resultate der Abtötungsversuche sind in Tabellenform (S. 523) mitgetheilt.

Vergleicht man darin zunächst die abtödtende Wirkung der Sera von Typhuskranken mit derjenigen normaler Sera, so ergibt sich, dass die der ersteren in den Fällen 4 und 6 geringer ist als die der letzteren. Das Serum 7, welches von einem fiebernden Typhuskranken (39.7°) stammt, könnte zunächst für Jemma's Angabe sprechen, denn es zeigt eine sehr ausgeprägte Wirkung. Indessen habe ich von demselben Kranken während der Reconvalescentz eine zweite Portion Serum (Nr. 8) entnommen und diese zeigte eine noch etwas stärkere abtödtende Wirkung als die bei hohem Fieber gewonnene; das widerspricht also direct der Jemma'schen Behauptung.

Vergleicht man die baktericide Wirkung des Serums von Typhuskranken und solchen Menschen, die vor kürzerer oder längerer Zeit einmal Typhus gehabt hatten (Nr. 1 bis 8 und 15 der Tabelle) mit derjenigen anderen Serums (Nr. 9 bis 14), so ergibt sich, dass in der Mehrzahl der Fälle die Wirkung des ersteren schwächer ist, wie das bereits Stern in einem Theil seiner Fälle gefunden hatte. Unter 8 Menschen der ersten Gruppe zeigte das Serum nur zweimal ein Abtötungsvermögen über 99 Proc., drei mal bleibt es unter 70 Proc. (Nr. 5, 6 und 15); unter 6 Fällen der zweiten Gruppe ist der Abtötungswerth fünf Mal über 99 Proc. und ein Mal 85 Proc. Immerhin handelt es sich hier nicht um constante Unterschiede.

In der Tabelle sind auch die Agglutinationswerthe der einzelnen Sera eingetragen. Man überzeugt sich leicht, dass die Sera mit hohen Agglu-

Abtödtungsversuche mit Seris von Typhuskranken und Reconvalescenten.

Nummer	Serum	Aussaat	Keimzahl nach 2 Std.	Keimzahl nach 4 Std.	Keimzahl nach 6 Std.	Werth des Abtödtungs- vermögens Procent	Werth des Agglutinat- vermögens
1	M. Schneider, 4. Woche der Reconvalescenz	9—10 000	670—690	40—80	40—80	92.8	$A_2 = 60$
2	Joseph Jenista, 11. Woche d. Reconvalescenz	9—10 000	170	0	0	98.2	$A_2 = 2000$
3	Franz Jenista, 14. Woche d. Reconvalescenz	9—11 000	1	0	0	ca. 100	$A_2 = 300$
4	Orthmann, 4. Krankheitswoche	20—30 000	2800—3100	0	25—40	88	$A_2 = 300$
5	Anton Jenista, 14. Woche d. Reconvalescenz	31—33 000	10—12 000	8—10 000	6000—6500	65.6	$A_2 = 200$
6	G. Pfeiffer, 3. Krankheitswoche	31—32 000	9300—9800	1700—2100	6—700	69.8	$A_2 = 2200$
7	P. Scheffler, 3. Krankheitswoche. Temp. 39.7	140 000	250—300	140—160	130—230	99.8	$A_2 = 600 < 620$
8	P. Scheffler, 1. Woche der Reconvalescenz	140—150 000	35	0	0	99.9	$A_2 = 580 < 600$

Abtödtungsversuche mit Seris Nicht-Typhuskranker.

9	Serum I	9—10 000	0	1	0	100	$A_2 > 10 < 20$
10	Serum II	11—12 000	2	4—7	6	ca. 100	$A_2 = 20$
11	Serum III	12400—12800	80—150	9—13	6—7	99.1	$A_2 < 10$
12	Serum IV	19 000	60—65	13—32	7—14	99.6	$A_2 < 10$
13	Serum V	20—23 000	60—90	7—15	38—43	99.6	$A_2 = 20$
14	Serum VI	28—30 000	4100—4500	3—5	1	85.1	$A_2 = 40$
15	Serum, vor 3 Jahren Typhus	36—35 000	14—15 000	15000	4—5000	55.4	$A_2 = 40$

tinationswerthen keineswegs immer stark abzutödten vermögen, sondern dass vielmehr beide Phänomene bedeutenden und von einander unabhängigen individuellen Schwankungen unterliegen.

Jemma behauptet, ohne freilich, wenigstens in der mir zugänglichen Arbeit, Belege dafür mitzuthellen, er habe bei ein und demselben Kranken mehrmals am Tage zur Zeit des Temperaturmaximums und Temperaturminimums Blut entnommen und während des ersteren die Agglutinationswirkung stärker gefunden. Ich habe ebenfalls von einem fiebernden Typhuskranken einmal Abends bei einer Temperatur von 39.7, das zweite Mal Morgens bei einer Temperatur von 36.5 Blut entnommen und dabei folgendes Resultat erhalten:

Serum Scheffler.

Entnommen 3. IV. Temperatur 39.7	$A_2 = 600 < 620$
„ 5. IV. „ 36.5	$A_2 = 600 < 620,$

also keine messbaren Differenzen.

Soviel geht aus den vorstehenden Versuchen hervor, dass in keiner Weise ein Parallelismus zwischen der agglutinirenden und baktericiden Wirkung des Blutserums besteht. Eben so wenig besteht ein solcher zwischen der letzteren und der specifisch antibakteriellen Wirkung, wie bereits Stern¹ gefunden hat. Schliesslich möchte ich noch darauf hinweisen, dass, wie Pfeiffer und Kolle² gezeigt haben, auch der Gehalt des Blutserums an den specifisch antibakteriellen Schutzkörpern keineswegs dem an Paralysinen parallel geht. Es giebt Sera, welche eine starke specifische Schutzkraft im Thierkörper entfalteten, ohne mehr zu agglutiniren als normales Serum.

Zusammenfassung.

1. Bei 26 Typhuskranken oder -Reconvalescenten war die Agglutinationswirkung des Serums in mindestens 60 bis höchstens 5000 facher Verdünnung nachweisbar, während normales Serum höchstens bei 40facher Verdünnung (1 Mal unter 90 Fällen) wirksam war.

2. Ein bestimmtes Verhältniss zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Grade der Agglutinationswirkung ist nicht nachweisbar.

¹ *Deutsche med. Wochenschrift.* 1892. Nr. 17.

² *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XX. Nr. 4/5. 1896. Vgl. auch Kolle (50).

3. Die Agglutinationswirkung reicht in die Reconvalescenz ziemlich weit hinein. Sämmtliche untersuchten Reconvalescenten, darunter fünf im fünften Monat, ergaben noch spezifische Werthe.

4. Neun mit einander verglichene Typhusculturen zeigten keine sehr grossen Differenzen in ihrer Beeinflussung durch dasselbe Serum. Die Wirkung auf die am schwächsten beeinflusste Cultur verhält sich zu derjenigen auf die am stärksten agglutinirbare wie 5:8.

5. Die baktericide Wirkung des Blutserums (sein Gehalt an Alexinen) erfährt durch die Typhusinfection keine constante Veränderung. Doch waren in einem Theil der Fälle auffallend geringe Werthe des Abtödtungsvermögens zu constatiren.

6. Agglutinirende und baktericide Wirkung des Blutserums können nicht auf dieselben Substanzen bezogen werden, wie besonders daraus hervorgeht, dass $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen auf 55° die baktericide Wirkung vernichtet, während es die agglutinirende unverändert lässt. Beide Wirkungen gehen auch keineswegs mit einander parallel.

Zum Schlusse erfülle ich noch die angenehme Pflicht, Hrn. Privatdocenten Dr. Stern meinen herzlichen Dank auszusprechen für die Liebenswürdigkeit, mit der er mich bei dieser Arbeit unterstützt und geleitet hat, sowie Hrn. Primärarzt Dr. Hartung, der mir in entgegenkommendster Weise die Benützung seines Laboratoriums im Allerheiligen-Hospital gestattet hat, Hrn. Prof. Buchwald und Hrn. Dr. Croce, denen ich das Krankenmaterial verdanke, besten Dank zu sagen.

Litteratur

über die Serodiagnostik des Typhus abdominalis.

1. Achard, Serodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Séance de la société de Biologie*. 15 juillet 1896. Ref. *Semaine médicale*. 1896. p. 295.
2. Derselbe. *Ebenda*. 1896. p. 303.
3. Derselbe. *Séance de la société méd. des Hôpit.* 27. nov. 1896.
4. Derselbe. Passage de la propr. agglut. à travers le placenta. *Semaine médicale*. 1897. No. 11. p. 85.
5. Achard et Bensaude. *Bulletin de la Soc. méd. des Hôpit.* 1896. p. 688.
6. Dieselben. *Semaine médicale*. 1896. No. 60 u. 62.
7. Dieselben, Sur l'agglutination du bacille d'Eberth et des bacilles paratyphiques. *Séance de la Soc. de Biologie*. 21 nov. 1896. — Ref. *Semaine médicale*. 25 nov. 1896.
8. Dieselben, Sur la présence de la propr. agglut. dans le plasma sanguin. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*. 1897. No. 13.
9. Arloing, Distribution de la matière agglut. des microbes dans la sang. etc. *Semaine médicale*. 1897. No. 5. p. 38.
10. Blumenthal, Sitzung des Vereins für innere Medizin 12. April 1897. Ref. *Münchener med. Wochenschrift*. 1897. Nr. 16.
11. Bobi. *Gazette degli ospedali et della clinica*. 1896. No. 113.
12. Bormans. *Riforma medica*. 1896. Bd. IV. p. 590.
13. Breuer. *Berliner klin. Wochenschrift*. 1896. Nr. 47 u. 48.
14. Catrin, Sérodiagnostic et Séroprognostic. *Séance de la Soc. méd.* 16 oct. 1896. Ref. *Semaine médicale*. 21 oct. 1896. p. 419.
15. Derselbe. *Gaz. hebdom. de méd. et chir.* 1896. No. 83.
16. Charrier et Apert. *Presse médic.* 1896. Nr. 92.
17. Coleman. *Sitzung d. Royal Academy of Med. Ireland*. 18 dec. 1896.
18. Chantemesse. *Semaine médicale*. 1896. p. 303.
19. Courmont. *Séance de la Soc. méd. des Hôpit.* 31 juill. 1896. Ref. *Sem. médicale*. 1896. p. 294.
20. Derselbe. *Presse médicale*. 1897. Nr. 9.
21. Derselbe, Répart. formation et destruction de la subst. agglut. *Semaine médicale*. 1897. No. 14. p. 105.
22. Derselbe, Répartition de la substance agglut. dans l'organisme. *Ebenda*. 1897. No. 9. p. 69.
23. Craig, On Widal's Method of diagnosing etc. *New York Medical Journal*. 6. Febr. 1897.

24. Delépine u. Sidebotham. *The Lancet*. 5. Dec. 1896. p. 1589.
25. Delépine, The Technique of Serum Diagnosis. *British Medic. Journal*.
17. April 1897. p. 1894.
26. Dempsey. *Sitzung d. Royal Academy of Med. Ireland*. 18. Dec. 1896.
27. Dieulafoy, Sérodiagn. de la fièvre typh. *Séance de la Soc. méd. des Hôp. Ref. Semaine médicale*. 1896. p. 266.
28. Derselbe, Sur la nature des subst. agglutin. *Séance de l'Acad. de Méd.*
- 29 sept. 1896. *Ref. Semaine médicale*. 1896. p. 393.
29. Derselbe. *Bulletin de l'Acad. de Méd. de Paris*. 1896. Nr. 27.
30. Dieulafoy, Widal, Sicard. *Ebenda*. 1896. Nr. 38.
31. Dumas, Sérodiagnostic de Widal dans la fièvre typhoïde. *Thèse de Paris*. 1896.
32. Durham, Note on the diagnost. etc. *The Lancet*. 19. Dec. 1896. p. 1746.
33. Derselbe. *Sitzung d. Liverpool medic. Institution*. 9. Febr. 1897.
34. Etienne, Absence de la réact. agglut. par le sang d'un fœtus etc. *Presse médic.* 1896. No. 75.
35. Ferrand, Réaction agglut. dans un cas de septic. grave sans bacill. typh. *Semaine médicale*. 1897. No. 4.
36. C. Fraenkel, Ueber den Werth der Widal'schen Probe zur Erkennung u. s. w. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1897. Nr. 3.
37. Derselbe, Weitere Erfahrungen über den Werth der Widal'schen Probe. *Ebenda*. 1897. Nr. 16.
38. E. Fraenkel, Zur Widal'schen Serumreaction. *Münchener med. Wochenschrift*. 1897. Nr. 5.
39. Gottstein, Zusammenfassendes Referat. *Therap. Monatshefte*. März 1897.
40. Grandmaison. *Méd. moderne*. 12 déc. 1896.
41. Grünbaum. *The Lancet*. 19. Sept. 1896.
42. Derselbe, *The Lancet*. 19. Dec. 1896.
43. Derselbe, Ueber den Gebrauch der agglut. Wirkung von menschl. Serum für u. s. w. *Münchener med. Wochenschrift*. 1897. Nr. 13.
44. Haushalter. *Semaine médicale*. 1896. p. 312.
45. Haedke, Diagnose d. Abdomialtyphus u. Widal's Serumdiagnose. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1897. Nr. 2.
46. Jemma, Ueber die Serumdiagnose des Abdominaltyphus. *Centralblatt für innere Medicin*. 1897. Nr. 3.
47. Jez, Ueber die Bedeutung der Widal'schen Serumdiagnose. *Wiener med. Wochenschrift*. 1897. Nr. 3.
48. Johnston und Taggart. *British med. Journal*. 5. Dec. 1896.
49. Johnston. *New York med. Journal*. 1896. p. 569.
50. Kollé, Zur Serodiagnostik des Typhus abdom. *Deutsche med. Wochenschr.* 1897. Nr. 9.
51. Lemoine. *Semaine médicale*. 1896. p. 303.
52. Lymann-Green. *Medical Record*. 1896. p. 805.
53. Lichtheim. *Vortrag im Verein für wissenschaftliche Heilkunde*. Königsberg 26. Oct. 1896.
54. Maragliano. *Cronaca della clinica med. di Genova*. 1896. Anno IV, 1.
55. Mennier, Du Sérodiagn. dans un cas de tuberculose aiguë et de fièvre typh. assoc. *Séance de la Soc. Médic.* 2 avril 1897. *Referat Sem. méd.* 1897. No. 16. p. 121.

56. Ménétrier, Action négative de la sérosité pleurale. *Séance de la Soc. Méd.* 4 déc. 1896. *Ref. Sem. méd.*, 9 déc. 1896. p. 497.
57. Du Mesnil de Rochemont, Ueber die Gruber-Widal'sche Serumdiagnostik. *Münchener med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 5.
58. Morillo, La séroration et le sérodiagn. *Thèse de Paris.* 1897.
59. Nicolle u. Halipré. *Tribune médicale.* 1896. p. 592.
60. van Oordt, Zur Sérodiagnostik des Typhus. *Münchener med. Wochenschr.* 1897. Nr. 13.
61. Pick, Ueber die Widal'sche Serumdiagnostik mit besonderer Berücksichtigung der Trockenmethode. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1897. Nr. 4.
62. Pfuhl, Vereinfachungen des Verfahrens zur Serod. *Centralblatt für Bakt.* 1897. Bd. XXI. Nr. 2.
63. Pugliesi. *Riforma medica.* 1896. IV. p. 17.
64. Rendu, Sérodiagn. de la fièvre typh. *Séanc. de la Soc. médic.* 24 juill. 1896. *Ref. Sem. médic.* 1896. p. 269.
65. Rocco. *Gaz. degli ospedal et della clinica.* 1896. No. 140.
66. Sabrazès et Hugon, Du Sérodiagn. de la fièvre typh. *Sem. méd.* 1897. No. 2. p. 13.
67. Scheffer, Ueber die Widal'sche Serumdiagnose. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1897. Nr. 11.
68. Siegert, Ueber die Bedeutung der Serumdiagnose für die Lehre vom Typhus abd. des Kindesalters. *Münchener med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 10.
69. Silberschmidt. *Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte.* 15. Febr. 1897.
70. Sicard. *Semaine médicale.* 1896. p. 303.
71. Siredey et Ménétrier. *Ebenda.* 1896.
72. R. Stern, Diagnostische Blutuntersuchungen bei Typh. abd. *Centralblatt für innere Medicin.* 1896. Nr. 49.
73. Derselbe, Fehlerquellen der Sérodiagnostik. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1897. Nr. 11.
74. Thelliez, Etudes et observations sur le sérodiagn. *Thèse de Paris.* 1896.
75. Thiercelin et Lenoble, Rechute de fièvre typhoïde. *Séance de la Soc. de Biol.* 5. déc. 1896. *Ref. Sem. médic.* 1896. p. 496.
76. Thoinot, *Séance de la Soc. médic.* 11. décembre 1896. *Ref. Sem. médic.* 16 déc. 1896. S. 504.
77. Thiroloix. *Presse médicale.* 1896. No. 20.
78. Thoelen. *La Clinique* (Bruxelles). 3 sept. 1896.
79. Uhlenhuth, Beitrag zur Sérodiagnostik des Abdominaltyphus. *Deutsche militärärztliche Zeitschrift.* März 1897.
80. Van de Veldes, Sur les causes de la variabilité des résultats etc. *Séance de l'Acad. de Méd. de Belgique.* 27. mars 1897.
81. Derselbe, Influence de la chaleur, des sels métaux etc. *Ebenda.* 27. mars 1897.
82. Vedel. *Semaine médical.* 1896. p. 312.
83. Villier et Battle. *Presse médicale.* 14. oct. 1896.
84. Weeney. *Sitzung der Royal Academy of Medic. Ireland.* 18. Dec. 1896.
85. Weinberg. *Presse médicale.* 1896. p. 104.
86. Widal, Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Séance de la soc. médic. des Hôp.* 26 juin 1896. *Ref. Sem. médic.* 1896. p. 259.
87. Derselbe. *Semaine médic.* 1896. p. 303.

88. Derselbe, Sérodiagnostic de la fièvre typh. *Presse médicale*. 8 août 1896.
89. Widal et Sicard, Recherches sur la nature de la substance agglutin. *Presse médic.* 30 sept. 1896. No. 80.
90. Dieselben, Recherches sur les propriétés agglutin. et bactericide etc. *Ebenda*. 10 oct. 1896.
91. Dieselben, Différenciation du bacille typhique et du bacille de la psittacose. *Ebenda*. 2 déc. 1896.
92. Dieselben, Affections dites paratyphoides. *Bulletins et mémoires de la Société méd. des Hôp.* 4 déc. 1896.
93. Dieselben, Variations de la propriété agglutinante dans le liquide pleural. *Sem. médic.* 16 déc. 1896. p. 504.
94. Dieselben, La réaction agglutinante chez les typhiques comparée etc. *Presse médic.* 23 déc. 1896.
95. Dieselben, Sérodiagnostic par le sang desséché. *Compt. rendus des séances de la Soc. de Biol.* 9 janv. 1897.
96. Dieselben, La réaction agglutinante sur les bacilles morts. *Ebenda*. 30 janv 1897.
97. Dieselben, La ~~mes~~uration du pouvoir agglutinatif. *Presse médic.* 6 mars 1897.
98. Widal, Zur Frage der Serodiagnostik des abdominalen Typhus. *Münchener medic. Wochenschrift*. 1897. Nr. 8.
99. Wright, Note on the technique of Serum-diagnosis. *British med. journal*, 16 jan. 1897.
100. Wright and Semple, Remark on vaccination etc. *Ebenda*. 30 jan. 1897.
101. Ziemke, Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. *Deutsche medic. Wochenschrift*. 1897. Nr. 15.

Während des Druckes vorstehender Arbeit erschienen noch:

102. Gruber, Beitrag zur Serodiagnostik des Abdominaltyphus. *Münchener medic. Wochenschrift*. 1897. Nr. 17 und 18.
103. Kühnau, Ueber die Bedeutung der Serodiagnostik beim Abdominaltyphus. *Berl. klin. Wochenschrift*. 1897. Nr. 19.