[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. G. Gaffky.)

Ueber Paratyphus und den Werth der Immunitäts- reactionen für die Erkennung des Paratyphusbacillus.

Von

Prof. Dr. W. Kolle,
Abtheilungsvorsteher am Institut.

Nachdem durch die grundlegenden Untersuchungen von Gaffky die Lebenseigenschaften des Typhusbacillus bekannt geworden waren, sind sehr bald die Untersuchungen der Bakteriologen darauf gerichtet worden, weitere Methoden zur Unterscheidung des Eberth-Gaffky'schen Bacillus von den ihm ähnlichen, im Darm und ausserhalb desselben vorkommenden Bakterien zu finden. Bei diesen Untersuchungen stellte sich sehr bald heraus, dass es verschiedene, dem Typhusbacillus ausserordentlich ähnliche Bakterienarten giebt. Als dann später die Bestrebungen dahin gingen, die Diagnostik des Abdominaltyphus durch den Nachweis des Typhusbacillus, sei es aus Fäcesproben, sei es aus Blut, mittels Züchtung, sowie mit Hülfe der Untersuchung des Blutes nach dem Vorgange Widal's auf Agglutinine, auf eine sichere Basis zu stellen, ergaben sich weitere Schwierigkeiten, die für die ätiologische Abgrenzung des Abdominaltyphus von gewissen, ihm klinisch ähnlichen Erkrankungen von grosser Bedeutung wurden. Man beobachtete nämlich Krankheitsformen, welche klinisch unter dem Bilde des Abdominaltyphus verliefen, bei denen aber weder der Typhusbacillus nachgewiesen werden konnte, noch im Blute sich die für Typhus specifischen Veränderungen, bestehend in Agglutinationsfähigkeit gegenüber dem Typhusbacillus, zeigten. Nicht nur vereinzelt kamen solche Krankheitsfälle vor, sondern auch bei grösseren

Epidemien, deren ganzer Charakter derjenige wie von Typhus-Epidemien war, vermisste man bei einer grossen Anzahl daraufhin untersuchter Krankheitsfälle den Eberth - Gaffky'schen Bacillus. Es ist zuerst Gärtner gewesen, der bei derartigen Erkrankungen, die häufig mit dem Genuss von Fleisch, namentlich von rohem Fleisch, in Verbindung standen, ein Bacterium als Erreger nachgewiesen hat, welches dem Typhusbacillus zwar ähnlich, aber doch culturell von ihm zu trennen ist. Ein Wendepunkt in der ganzen Frage ist durch die grundlegenden Untersuchungen von Kurth und Schottmüller eingetreten, welche die von amerikanischen und französischen Forschern vereinzelt erhobenen Befunde an einem grösseren Material scharf abgrenzten und präcisirten. Diese Autoren wiesen durch genaue Untersuchungen nach, dass bei einer ganzen Anzahl von Krankheitsfällen, welche klinisch unter dem Bilde des Abdominaltyphus verliefen, nicht der Eberth-Gaffky'sche Bacillus, sondern ein von diesem verschiedener Bacillus als Erreger angesprochen werden musste. Der Bacillus wurde als Paratyphusbacillus bezeichnet und die Krankheit als Paratyphus.

Im Laufe der Jahre ist die Zahl der Bakterien, welche angeblich typhusähnliche Erkrankungen hervorrufen sollen, ausserordentlich vermehrt worden. Es sind verschiedene Typen des Paratyphusbacillus aufgestellt worden, Paratyphus Typus A und Typus B. Ferner ist eine ganze Anzahl von Bacillen, welche dem Bacterium enteritidis Gärtner mehr oder weniger ähnlich sind, beschrieben worden. Durch diese zahlreichen Funde von Bakterien, welche von den Autoren als die Erreger der Krankheit, bei der sie gefunden wurden, proclamirt worden sind, ist eine gewisse Unsicherheit, um nicht zu sagen, Verwirrung in die ganze Frage des Typhus und der typhusähnlichen Erkrankungen getragen worden. Denn zunächst verliert man den Ueberblick über die Stellung der einzelnen Bakterien im Bakteriensystem, ihre Eigenschaften und ihre Beziehungen unter einander. Diejenigen, welche an einer Specificität der Bakterien und der zugehörigen Erkrankungen festhalten, müssen logischer Weise zur Aufstellung vieler verschiedener Krankheiten kommen. Wir hätten dann neben dem echten Typhus die Paratyphus A-Erkrankung, die Paratyphus B-Erkrankung, ferner eine Enteritiserkrankung Gruppe A (van Ermenghem-de Nobele), Enteritiserkrankung Gruppe B (v. Ermenghem-de Nobele) und noch zahlreiche Krankheiten, welche durch diesen ähnliche, aber von ihnen zu trennende Bakterien hervorgerufen werden sollen. Es sprechen aber für die Berechtigung einer derartigen Trennung in zahlreiche Krankheiten, die mit verschiedenen Namen belegt werden, gar nicht die bisher mit anderen specifischen Infektionskrankheiten gemachten Erfahrungen. Es sei hier nur an die Specificität des Cholera vibrio einer-

seits und das Vorkommen von choleraähnlichen Vibrionen erinnert. Wenn also a priori eine so weitgehende Trennung und Annahme verschiedenster ätiologisch von einander zu trennender Krankheitsformen nicht gerechtfertigt erscheint, so wäre es umgekehrt falsch, alle diejenigen Krankheiten zusammenzuwerfen, welche z. B. durch den Typhusbacillus, Paratyphusbacillus, Enteritisbacillus hervorgerufen werden. Hier ist namentlich Jürgens zu nennen, der dafür plaidirt hat, den Paratyphus und Typhus zusammenzufassen, weil sich beide Krankheitsformen klinisch häufig nicht trennen lassen. Es liegt bei einem solchen Verfahren eine Frage von principieller Bedeutung vor. Denn da der Typhusbacillus und Paratyphusbacillus scharf von einander bakteriologisch zu trennende Bakterien sind, so würde das Gebäude der ätiologischen Specificität, das mit so vielen Mühen und zum grossen Vortheil unserer ganzen ätiologischen Auffassung und Forschung errichtet ist, doch ohne Grund durch die klinische Identificirung ätiologisch differenter Krankheiten erschüttert werden. Man wirft auch sonst in der Medicin Krankheiten nicht zusammen, die durch einander ähnliche oder im System sehr nahestehende Bakterien hervorgerufen werden, z. B. die Bakterien aus der Gruppe der säurefesten. Es hat bisher noch kein Forscher den Versuch gemacht, Lepra und Tuberculose als eine Krankheit zusammenzufassen, obwohl diese Bakterien im System sich wohl mindestens so nahe stehen wie der Paratyphusbacillus dem Typhusbacillus. Im Gegentheil zielt die Forschung es darauf ab, und zwar mit Recht, Unterschiede zwischen einander ähnlichen Krankheiten, z. B. der menschlichen und thierischen Tuberculose auch da aufrecht zu erhalten, wo die zugehörigen Bakterien Unterschiede aufweisen.

Aus diesem Grunde war es nothwendig, Beziehungen zwischen Paratyphus, Typhus und den anderen nahestehenden Krankheiten vom bakteriologischen Standpunkt aus, d. h. durch ein Studium der Erreger dieser Erkrankungen, einer erneuten Prüfung zu unterwerfen. Vom ätiologischen Gesichtspunkte ausgehend, mussten die Erreger der verschiedenen Krankheiten unter einander verglichen und genau nach allen Richtungen untersucht werden. Die bezüglichen Untersuchungen sind unter meiner Leitung von den Herren Stabsarzt Dr. Kutscher und Dr. Meinicke ausgeführt worden. Ferner haben sich die Herren Dr. Besserer und Dr. Jaffé an den vergleichenden Studien betheiligt. Die Einzelergebnisse der Untersuchungen, die nach einem von mir entworfenen Plane unter ganz bestimmten Gesichtspunkten ausgeführt sind, werden in den folgenden Arbeiten von den genannten Autoren auseinander gesetzt und ausführlich begründet werden. Wie nothwendig es war, systematisch diese Frage zu bearbeiten, geht u. A. aus einer Arbeit hervor, welche neuerdings, allerdings nach Abschluss der folgenden Arbeiten

und während der Niederschrift dieser Zeilen erschienen ist („Ueber gattungsspezifische Immunitätsreaction“ von Zupnik). Zupnik stellt in dieser Arbeit die Behauptung auf, dass die Agglutination keine spezifische, d. h. auf eine Art wirkende Reaction ist, sondern nur eine Gattungsreaction. Auf Grund der von ihm selbst und anderen Autoren ausgeführten Agglutinationsversuche, sowie unter Berücksichtigung gewisser cultureller Merkmale kommt Zupnik zur Aufstellung von fünf Gattungen. Für die vorliegenden Zwecke interessieren wesentlich die Bakterien, welche er in die erste, die von ihm als Typhusgattung bezeichnete Gruppe von Bakterien aufgenommen hat. Er nimmt nicht nur Dysenteriebacillen, sondern auch die Paratyphusbakterien, Fleischvergiftungsbakterien der verschiedensten Provenienz, den *Bacillus supester* und noch verschiedene ganz heterogene Bakterien zusammen und identificirt diese Bakterien auf Grund nicht spezifischer und spezifischer Gattungsmerkmale. Abgesehen von den Widersprüchen, welche in diesen Worten durch Zusammenfassung von Species und Gattung liegen, ist es unmöglich, dem Autor auf diesem Wege zu folgen. Denn weder in der Trennung der nicht spezifischen noch der spezifischen Merkmale lässt sich eine rationelle Systematisierung erkennen, und schon der Umstand, dass auf Grund bestimmter Eigenschaften Typhusbakterien, Paratyphusbacillen und Dysenterieerreger in eine Gattung und in Bezug z. B. auf ihr Verhalten zur Agglutination, Präcipitation und auf ihre pathogenen Eigenschaften bei Menschen und Thieren als gattungsähnlich bezeichnet wurden, beweist, dass Zupnik nicht nur seine eigenen Befunde unrichtig gedeutet, sondern auch die Arbeiten anderer Autoren nicht völlig verstanden hat. Das geht z. B. daraus hervor, dass er Arbeiten von Pfeiffer und mir über die Vibrionengattungen und die später von Gotschlich, Hetsch, Lentz, Otto und mir über den gleichen Gegenstand veröffentlichten Arbeiten als widersprechend bezeichnet. Eine geringe Mitagglutination von choleraähnlichen Vibrionen durch ein hochwerthiges Choleraserum, auf welche Pfeiffer und ich bei unseren ersten Untersuchungen über die Agglutination der Vibrionen hingewiesen hatten, führt er in's Feld gegen die Agglutinationsversuche von Gotschlich und mir. In diesen Untersuchungen hatten Gotschlich und ich zusammen mit Hetsch, Lentz und Otto den Nachweis erbracht, dass die Agglutination ein ausserordentlich wichtiges und praktisch brauchbares Merkmal ist, um den Choleraerreger von den choleraähnlichen zu unterscheiden, und dass die Agglutination in der Vibrionengruppe eine ausserordentlich streng spezifische ist, so dass sie zur Artunterscheidung der genannten Bakterien benutzt werden kann. Sie ermöglicht, eine Systematik der Vibrionen aufzustellen. Diese Untersuchungen von Gotschlich und mir sind in ausserordentlich zahl-

reichen Versuchen seitdem häufig wiederholt worden und auch durch die unten veröffentlichten Arbeiten von Meinicke, Jaffé und Flemming durchaus bestätigt. Bei den zahlreichen Untersuchungen hat sich gelegentlich eine geringe Mitagglutination gezeigt, die wohl den Schluss erlaubt auf eine Artverwandtschaft verschiedener Bakterien, aber keineswegs damit eine Gattungszugehörigkeit bezeichnet. Auch die in der folgenden Arbeit veröffentlichten Untersuchungen von Kutscher, Lentz und Meinicke zeigen, dass Mitagglutinationen zwischen ganz differenten Bakterien vorkommen können, und dass es trotzdem möglich ist, mittels hochwerthig agglutinirender Sera eine Trennung verschiedener Bakterienarten und selbst solcher, die durch andere Merkmale kaum zu unterscheiden sind, durchzuführen.

Arbeiten, wie die Zupnik'sche, zeigen allerdings, dass es gerade bei diesen Untersuchungen, worauf ich schon seit Langem hingewiesen habe, nothwendig ist, eine sichere Methodik zu beobachten. Die Zupnik'sche Methodik, die Agglutination anzustellen mit Bouillonculturen, und die Art, wie er die Einheiten berechnet, sind aber wenig einwandfrei und müssen direct zu falschen Ergebnissen führen. Zudem kommt, dass in zahlreichen Fällen die Serumproben von Kranken und Reconvalescenten in Bezug auf ihre Agglutinationswirkungen gegenüber verschiedenen Bakterien geprüft wurden. Wir wissen aber, dass die Serumproben von Kranken (Typhus-, Paratyphus-, Dysenteriekranken) ausserordentlich wenig geeignet sind zu derartigen differential-diagnostischen Untersuchungen. Denn es kommen hier Mitagglutinationen vor, die sich mittels der Ehrlich'schen Theorie wohl erklären lassen und z. B. von Wassermann auch näher experimentell belegt sind. Es soll Zupnik ohne Weiteres zugegeben werden, dass es ungerechtfertigt ist, allein in Bezug auf die Agglutination weitgehende Schlüsse bezüglich der Zugehörigkeit einer Bakterienart zu einer anderen aufzustellen. Deshalb sind z. B. bei den Untersuchungen auf Vibrionen von uns auch stets die Bakteriolyse zur Differenzirung herangezogen, und es ist in den Arbeiten in weitgehendstem Umfange durch Herstellung von Serumproben mit verschiedenen Cholerastämmen und Culturen choleraähnlicher Vibrionen von uns das Gebäude der Specificität erhärtet worden. Culturen, die sich z. B. nicht als Cholera-culturen auf Grund ihrer biologischen Merkmale einschliesslich Agglutination herausgestellt hatten, lieferten nie ein Serum, welches Wirkung zeigte auf authentische Cholera-stämme. Aus eben diesem Grunde wäre es aber besser gewesen, wenn Zupnik weitgehende Schlüsse aus seinen Agglutinationsversuchen nicht eher gezogen hätte, bevor er durch active Immunisirungsversuche, Heranziehung der Bakteriolyse und Benutzung einer einwandfreien Agglutinationstechnik den Zirkel seiner Beweisführung völlig geschlossen hätte.

Bei den folgenden Untersuchungen sind nicht nur die culturellen und biologischen Merkmale nach allen Richtungen untersucht, sondern es sind auch mit Hülfe der verschiedenen Immunitätsreactionen (Agglutination, active Immunisirung, Bakteriolyse und Prüfung der Culturen gegenüber verschiedenen Serumproben) Anhaltspunkte dafür gewonnen, wie weit sich die verschiedenen hierher gehörigen Arten von Bakterien in eine Gruppe zusammenfassen lassen. Daneben sind auch die pathogenen Eigenschaften der verschiedenen Bakterienculturen nicht nur an Meerschweinchen, sondern auch an Mäusen und zum Theil an grösseren Thieren studirt worden.

Bakterien, die eine Rolle als Erreger specifischer Infectiouskrankheiten spielen, namentlich solcher, die epidemiologisch bei uns von Bedeutung sind oder überhaupt häufiger zur Beobachtung kommen und deshalb als Krankheitsformen *sui generis* betrachtet werden können, müssen — das war *a priori* anzunehmen — constante culturelle und biologische Merkmale aufweisen und auch ein gesetzmässiges Verhalten gegenüber den Immunitätsreactionen zeigen. Von diesen Gesichtspunkten aus wurden zunächst die Bakterien der Paratyphusgruppe einer genaueren Untersuchung unterworfen. Es wurden im Ganzen 106 Stämme verschiedenster Provenienz untersucht und zwar 64 als Paratyphusculturen bezeichnete Stämme. Dieselben stammten theils von Kranken, theils von Reconvalescenten, theils von sogen. Dauerausscheidern, d. h. von Leuten, die vor längerer Zeit Paratyphus durchgemacht hatten. Es wurden Culturen verwandt, die aus schweren Fällen und sogar aus tödtlichen Paratyphusfällen isolirt waren. Auch aus Blut isolirte Culturen standen zur Verfügung. Wir verdanken die meisten dieser Culturen Hrn. Dr. Lentz in Idar a/Nahe. Ueber die Personen, bei denen diese Culturen gewonnen sind, liegen genaue Angaben von Hrn. Dr. Lentz vor. Daneben wurden uns Culturen zur Verfügung gestellt von Hrn. Dr. Conradi in Trier und gleichfalls eine Anzahl von Hrn. Stabsarzt Dr. v. Drygalski. Wir sind den genannten Herren für die Ueberlassung des Materials zu grossem Dank verpflichtet. Ausser diesen 64 als echte Paratyphusculturen bezeichneten Stämmen wurden 22 paratyphusähnliche Culturen zur Untersuchung herangezogen, 4 Mäusetyphusculturen und 17 von den Herren Prof. Flügge, sowie Prof. van Ermenghem überlassene Culturen, welche uns als *Bac. enteritidis* bezeichnet waren. Es standen also nicht nur Culturen aus Deutschland, sondern auch aus dem Auslande zur Verfügung. Zur Ergänzung dieser Untersuchungen dienten die Verarbeitungen des Materials an Typhusculturen, welches auf verschiedenen Typhusstationen im Westen des Reiches gewonnen war. Die Mehrzahl der als Typhus oder typhusähnlich isolirten Culturen wurde uns wieder von Hrn. Dr. Lentz zugesandt; daneben erhielten wir auch Material von den Herren Prof. Frosch, Dr. Conradi.

und Dr. v. Drygalski. Die Verarbeitung dieses von Typhuskranken oder von Personen, welche Typhus überstanden hatten oder mit Typhuskranken in Berührung gekommen waren („Bacillenträgern“), gewonnenen Materials wurde in gleicher Weise durchgeführt, wie oben beschrieben. Es sollten so nicht nur die Beziehungen der Bakterien, welche dem Paratyphus mehr ähnlich sind, unter einander geklärt werden, sondern auch die Beziehungen der Typhusbacillen und typhusähnlichen Bakterien zur Gruppe der Paratyphusbakterien, des *Bac. enteritidis* und der paratyphusähnlichen Bakterien.

Wenn ich im Einzelnen die in den folgenden Arbeiten niedergelegten Untersuchungen überblicke, so haben sich die Erwartungen, gewisse Gruppen oder Arten von Bakterien aus den zum Theil mit heterogenen Namen beschriebenen Bakterien herauszuschälen, vollauf bestätigt. Es lassen sich zwei grosse Bakterienarten unterscheiden, die Art des echten Typhusbacillus Eberth-Gaffky und diejenige des Paratyphusbacillus Typus B (Kurth-Schottmüller) mit der Unterart *Bac. enteritidis* Gärtner. Der Typus A des Paratyphusbacillus kommt als verbreiteter Krankheitserreger nicht in Frage. Sein Vorkommen ist eine Rarität, und seine ätiologische Bedeutung noch nicht bewiesen. Diese beiden Bakterien spielen als Krankheitserreger der infectiösen Krankheiten, die unter dem Namen des Typhus und Paratyphus bekannt sind, nicht nur in Deutschland, sondern auch allgemein eine grosse Rolle. Es ist eine Zeit lang angezweifelt worden, ob der Paratyphusbacillus als Krankheitserreger *sui generis* überhaupt in Frage käme. Es wurde von manchen Seiten die Möglichkeit hingestellt, dass es sich hier um einen Mischinfectionsprocess handle, und die hohen Mitagglutinationswerthe für den Paratyphusbacillus, welche häufig mit dem Serum von Typhuskranken erhalten werden, schienen diese Vermuthung zu bestätigen. Nun hat sich aber bei weiterem bakteriologischen Studium dieser Frage herausgestellt, dass der Paratyphus thatsächlich eine in manchen Theilen Deutschlands ziemlich weit verbreitete Krankheit *sui generis* ist. Dass diese Erkenntniss verhältnissmässig rasch gewonnen worden ist, ist wohl nicht zum Wenigsten der systematischen Arbeit an den Typhus- und typhusverdächtigen Krankheitsfällen zu verdanken, die seit Durchführung der Koch'schen Typhusbekämpfung möglich geworden ist. Gerade der Einrichtung der Typhusstationen im Westen unseres Reiches, durch welche ein ziemlich genaues Bild der Verbreitung des Typhus und des Paratyphus gewonnen wird, ist es auch zu verdanken, dass die folgenden Untersuchungen, die wohl wesentlich zur weiteren Klärung der Frage beitragen dürften, möglich geworden sind. Es ist Robert Koch zu danken, dass er für Einrichtung dieser Stationen eingetreten ist.

Der Name Paratyphus ist ein ausserordentlich unglücklich gewählter. Es wird dadurch der Anschein erweckt, als ob es sich gewissermaassen um eine Abart des echten Typhus handelte, obwohl wir es doch mit einer nicht nur vom bakteriologisch-ätiologischen Standpunkte vom Typhus zu trennenden Krankheit zu thun haben. Die klinischen Erscheinungen, der Verlauf, die pathologisch-anatomischen Veränderungen und die Mortalität des Typhus (5 bis 10 Procent) sollen als bekannt vorausgesetzt werden. Es mag aber im Gegensatz dazu darauf hingewiesen werden, dass der Paratyphus sich überall, wo er beobachtet ist, als die leichtere Infectiouskrankheit gezeigt hat, namentlich ist die Mortalität ausserordentlich viel geringer. Damit ist nicht gesagt, dass nicht auch schwere und tödtliche Erkrankungen an Paratyphus vorkommen, und dass es Epidemien mit viel Todesfällen geben kann. Während bei den meisten echten Typhuserkrankungen jede Agglutinationswirkung des Blutes der Kranken auf Paratyphusbacillen fehlt, besitzt das Blut der an Paratyphus Erkrankten meist hohe Agglutinationswerthe auf Paratyphusbacillen. Genau wie die Typhusbacillen ausserordentlich leicht bei Typhuskranken aus dem Blute zu züchten sind, findet man auch Paratyphusbacillen in einem verhältnissmässig hohen Procentsatz im Blut der an Paratyphus Erkrankten. Gegen die Annahme, dass der Paratyphus eine Mischinfection wäre, spricht vor allen Dingen das Vorkommen von richtigen Paratyphusepidemien, wie sie z. B. von Fischer, v. Drigalski, Hühnermann u. A. beschrieben worden sind. Es gelang, bei zahlreichen Individuen die Paratyphusbacillen nicht nur aus den Fäces, in denen sie zum Theil in Reincultur enthalten waren, zu isoliren, sondern auch aus dem Blut, und das Blutserum der Kranken zeigte ausgesprochene hohe Agglutinationswirkung gegenüber dem Paratyphusbacillus, während sie gegenüber den Eberth-Gaffky'schen Bakterien fehlte. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass der Paratyphus keineswegs überall verbreitet vorkommt. Es giebt Gegenden in Deutschland, in denen es bisher noch nicht gelungen ist, den Paratyphus nachzuweisen. Die Ursachen für die Unterschiede, welche der Paratyphus in Bezug auf Mortalität, klinisches Verhalten (im Allgemeinen leichtere Erkrankungen) und seine Verbreitung, die keineswegs so gleichmässig wie die des Typhus in Deutschland ist, zeigt, sind dadurch zu erklären, dass der Erreger des Paratyphus ein scharf bakteriologisch von dem Eberth-Gaffky-Bacillus zu trennendes Bacterium ist. Es ist auch aus diesem Grunde nicht gerechtfertigt, den Typhus und Paratyphus, wie das von Jürgens geschehen ist, weil klinisch gewisse gemeinsame Symptome bei beiden Krankheiten bestehen, zusammenzufassen. Als eine Unterart des Paratyphus müssen diejenigen als Bacillus enteritidis bezeichneten Bakterien betrachtet werden, welche

vom Paratyphusserum nicht agglutiniert werden. Man könnte dieses Bacterium vielleicht mit dem Paratyphusbacillus identificiren, denn die wichtigsten morphologischen und culturellen Merkmale [starke Beweglichkeit, Wachsthum auf Lackmus-Milchzucker-Agarplatten, Fluorescenz und Gasbildung in Neutralrothagar, Wachsthum in Lackmusmolke (Umschlag in intensives Blau), Wachsthum in Milch (nicht Gerinnung erzeugend und starke Alkalibildung) und auch bis zu einem gewissen Grade die Thierpathogenität] stimmen bei dem echten Bac. enterit. Gärtner und den Bakterien, welche als solche an den verschiedensten Stellen isolirt sind (vgl. van Ermenghem über Fleischvergiftungsbakterien im Handbuch für pathogene Mikroorganismen) mit dem echten Paratyphusbacillus überein. Trotzdem wird es sich empfehlen, die Gruppe des Bac. enteritid. Gärtner, soweit sie nicht vom Paratyphusserum agglutiniert, und im Thierversuch specifisch beeinflusst wurden und sich dadurch als echte Paratyphusculturen gekennzeichnet haben, als eine Unterart des Paratyphusbacillus abzugrenzen. Die Mehrzahl dieser Bakterien, die als Erreger infectiöser Darmkrankheiten meist in Folge Genusses von Fleisch nothgeschlachteter Thiere beschrieben sind, besitzen erheblich toxischere Effecte für Menschen und Thiere als die echten Paratyphusbakterien. Klinisch drückt sich diese grössere Toxicität des Erregers in einem stürmischeren Verlaufe der Krankheit und toxischen Symptomen (Lähmungen) aus. Es würde schliesslich auch mit einer vernünftigen Systematisirung vereinbar sein, wenn man neben der Art des Eberth-Gaffky'schen Bacillus, des Erregers des Abdominaltyphus, und dem Paratyphusbacillus, dem Erreger der Paratyphuskrankheit, die Enteritisbakterien als selbstständige Art bestehen liesse; der Einfachheit wegen lassen sie sich aber, namentlich wegen der Identität der morphologischen und biologischen Eigenschaften mit dem echten Paratyphusbacillus als Unterart des Paratyphus am besten in das System einreihen. Ein Theil der als Enteritisbakterien geführten Culturen sind allerdings keine zur Enteritisart gehörenden, d. h. für Kaninchen sehr toxischen Bakterien, sondern echte Paratyphusbacillen.

Diese Eintheilung der genannten Bakterien, die das Gemeinsame haben, vom Darm ausgehend (Follikel), Infectiouskrankheiten mit klinisch bis zu einem gewissen Grade gemeinsamen Merkmalen (Symptome des leichten und schweren Typhus) hervorzurufen, in diese zwei bzw. drei Arten ist, wie aus den folgenden Arbeiten hervorgeht, auf Grund morphologischer, cultureller und biologischer Merkmale (Immunitätsreactionen) geschehen.

Die systematischen Agglutinationsprüfungen von Kutscher und Meinicke haben gezeigt, dass von einem hochwerthigen Paratyphusserum,

mag dasselbe nun mit einem Stamm (monovalent) oder mit mehreren Culturen (polyvalent) hergestellt sein, sämtliche Paratyphusculturen darunter nicht nur die aus den verschiedensten Theilen Deutschlands, sondern auch aus dem Ausland erhaltenen, bis fast zur Titregrenze agglutiniert wurden. Der Receptorenapparat der Paratyphusbacillen also erscheint einem hochwerthigen Serum gegenüber als ein ausserordentlich einheitlicher.

Die Paratyphusbacillen enthalten sehr wenige Receptoren, die auch von den Agglutininen des hochwerthigen Typhusserums (polyvalenten oder monovalenten) beeinflusst würden. Zahlreiche Untersuchungen mit den verschiedensten Proben von agglutinirendem Typhusserum vom Titre 1:5000 bis 10 000, sowie mit einer Anzahl von Kaninchensera, theils monovalenten theils polyvalenten, haben stets das eindeutige Resultat ergeben, dass eine Mitagglutination der Paratyphusbacillen durch Typhusserum höchstens bis zur Verdünnung 1:200 stattfand. Eine etwas stärkere Wirkung als normales Kaninchen- oder Pferdeserum hat jedes hochwerthig agglutinirende Typhus- oder Kaninchenserum allerdings gegenüber den meisten Culturen. Aber die Mitagglutination ist so gering, dass sie praktisch bei der Differenzirung und Identificirung von Culturen dieser Bakteriengruppe keine Rolle spielt. Es ist mir unverständlich, wie einzelne Autoren immer wieder die Behauptung aufstellen, bei den Typhus-, Paratyphus- und Enteritisbakterien bestände eine so weit gehende Gemeinschaftlichkeit des Receptorenapparates, dass eine sichere Differenzirung derselben mittels der Agglutination nicht möglich wäre.

Gerade bei den echten Paratyphusbakterien besitzen wir in der Agglutination ein zuverlässiges Differenzierungsmittel. Denn wie kaum bei einer anderen Bakterienart verläuft die Reaction bei Benutzung hochwerthigen Serums hier durchaus regelmässig. Es giebt weder schwer agglutinable Culturen, wie bei Typhusculturen beobachtet ist, noch spielen die sogenannten Gruppenreactionen eine Rolle.

Die Resultate der Agglutination stehen durchaus in Uebereinstimmung mit den Ergebnissen activer Immunisirungsversuche, die an Meerschweinchen gewonnen sind. Durch subcutane Vorbehandlung zunächst mit abgetödteten, dann lebenden Paratyphusbacillen gelingt es, Meerschweinchen gegen das Vielfache (100- bis 1000 fache der tödtlichen Dosis bei intraperitonealer Einverleibung) zu immunisiren. Die Prüfung auf Immunität der so immunisirten Thiere wird frühestens 1 Monat nach der letzten Immunisierungs-dosis vorgenommen. Die mit Paratyphusbakterien vorbehandelten Thiere besitzen keine Immunität gegenüber der Infection mit Typhusbakterien oder *Bact. coli* und einen Theil derjenigen Bacillen, die unter dem Namen des *Bact. enteritidis* Gärtner geführt, aber von Paratyphusserum nicht agglutiniert werden (Gruppe II). Da-

gegen besteht eine wechselseitige Immunität zwischen den mit Paratyphus-, Mäusetyphus- und denjenigen Enteritiscacillen (Gruppe I), welche von Paratyphusserum agglutiniert werden.

Der Zirkel der Beweisführung für die Zusammengehörigkeit der Bakterien, welche specifisch von Paratyphusserum agglutiniert werden, zu einer Species wird geschlossen durch den Umstand, dass eine völlige Uebereinstimmung besteht zwischen:

1. Agglutinationsversuchen,
2. Prüfungen activ mit den verschiedenen Bakterien immunisirter Thiere,
3. Prüfung der mit Paratyphus, Mäusetyphus und Bac. enteritidis (Gruppe I) hergestellten Sera auf Bakteriolytine und Schutzkraft im Thierversuch.

Wie die hochwerthig agglutinirenden Sera, hergestellt mit Paratyphus, Mäusetyphus und Bac. enteritidis (Gruppe I), die drei genannten Bakterienarten ganz gleichartig wechselseitig beeinflussen, so sind auch die entsprechenden bakteriolytischen Sera in der Anordnung des Pfeiffer'schen Versuchs durchaus gleich in ihrer Wirkung. Das Paratyphusserum bringt bis zur Grenzdosis sämtliche untersuchten Paratyphus-, Mäusetyphus-, sowie diejenigen Enteritisculturen, die sich auf Grund der Agglutination und der activen Immunisirung als echte Paratyphusculturen erwiesen haben, zur Auflösung im Meerschweinchenperitoneum. Das Pfeiffer'sche Phänomen tritt besonders rasch und typisch bei den untersuchten Culturen ein. Aehnlich wie bei der Agglutination bestehen auch bei der Prüfung mit Bakteriolytinen Unterschiede zwischen den verschiedenen Stämmen insofern, als einzelne Culturen durch ein und dasselbe Serum stärker als andere beeinflusst werden. Diese Unterschiede gehen aber offenbar nicht parallel der Virulenz der Stämme. Mäusetyphusserum verhält sich genau wie Paratyphusserum. Das hochwerthige Paratyphusserum hat auf die Typhusstämme, von denen eine ganze Anzahl in der Anordnung des Pfeiffer'schen Versuchs geprüft wurden, nur eine geringe Wirkung, wie umgekehrt das Typhusserum nur eine geringe Wirksamkeit auf Paratyphus, Mäusetyphus oder die zu den Paratyphusbacillen gehörigen, unter dem Namen *Bacillus enteritidis* Gärtner beschriebenen Bakterienarten. Die Mitbeeinflussung im Pfeiffer'schen Versuch entspricht derjenigen in der Mitagglutination.

Im Gegensatz zu der Gleichmässigkeit, mit der das Paratyphusserum agglutinierend und baktericid auf alle diejenigen Stämme wirkt, die es überhaupt beeinflusst, wirkt das Typhusserum viel ungleichmässiger auf die Typhusculturen ein. Ein hochwerthiges Typhusserum vom Titre 1:10 000 beeinflusste z. B. von 20 Stämmen 5 Stämme bis annähernd

zur Titregrenze 1:8000 bis 1:10 000, 10 Stämme bis 1:2000 bis 1:3000, 5 Stämme aber nur bis 1:500 bis 1:1000. Diese (meist handelt es sich um frisch aus dem Menschen gezüchtete Culturen) agglutinin-resistenten oder wie man sich auch ausdrücken kann, schwer agglutinablen Stämme machen bei differential-diagnostischer Verwerthung der Agglutinationsprobe grosse Schwierigkeit. Auch durch die Herstellung von agglutinirendem Typhusserum mit möglichst zahlreichen Stämmen (leicht und schwer agglutinablen) lassen sich diese Schwierigkeiten nicht überwinden. Das polyvalente Typhusserum verhält sich genau so wie das monovalente. Worauf die Agglutininresistenz mancher Typhusculturen beruht, ist bis jetzt noch nicht geklärt. Der Mangel an Receptoren kann es nicht sein. Denn man beobachtet häufig, dass schwer agglutinable Stämme durch Fortzüchtung auf Nährböden gut agglutinabel werden. Auch mit der Virulenz steht die Erscheinung offenbar in keinem Zusammenhang.

Die geringere Einheitlichkeit des Receptorenapparates der Eberth-Gaffky'schen Bacillen, verglichen mit demjenigen der Paratyphusbacillen, zeigt sich auch bei der Agglutination der Typhusbacillen mit Paratyphusserum. Die einzelnen Typhusstämmen verhalten sich ausserordentlich verschieden. Während einige Stämme von hochwerthigem Paratyphusserum nicht stärker als von normalem Serum agglutiniert werden, werden andere bis 1:100, 1:200 oder gar 1:500 beeinflusst. Gesetzmässigkeiten lassen sich hier aber nicht feststellen.

Die an einem so grossen Material in umfassendster Weise, unter vielfacher Wiederholung der Einzelversuche angestellten Untersuchungen von Kutscher und Meinicke zeigen auf's Neue, wie vorsichtig man bei der Verallgemeinerung der an einer Bakterienart oder wenigen Stämmen derselben gewonnenen Ergebnisse sein muss. Was für den Typhusbacillus, für die Vibrionen, für die Pestbakterien, namentlich bezüglich der Immunitätsreactionen gilt, darf nicht auf die Paratyphusbacillen übertragen werden und umgekehrt. Auch Schlüsse von Ergebnissen, die nur an wenigen Stämmen gewonnen sind, auf ein gesetzmässiges Verhalten aller Culturen einer Species sind mit Vorsicht zu ziehen.

Zusammenfassend lässt sich über den Werth der Immunitätsreactionen für die Differenzirung und Identificirung der Bakterien der Paratyphus-species und die praktische Verwerthung dieser wissenschaftlichen Gesichtspunkte Folgendes sagen:

Die Agglutination ist bei Benutzung hochwerthigen Serums und genauer Befolgung der bekannten Methodik der makroskopischen quantitativen Probe ein unentbehrliches und zuverlässiges Mittel, die zur Species des echten Paratyphusbacillus gehörenden Bakterien zu identificiren. Die Ergebnisse der Agglutination gehen durchaus parallel denjenigen mittels

hochwerthigen bakteriolytischen Serums und der Prüfungen mittels activ immunisirter Meerschweinchen. Auch wechselseitige Prüfungen der mit den verschiedenen Bakterienarten (Paratyphus- — Enteritis-Gruppe I — und Mäusetyphusbacillen) hergestellten Serumproben auf Agglutinine und Bakteriolytine führen stets zu denselben Ergebnissen.

Die Agglutinationsprobe leistet mit ganz wenigen Ausnahmen völlig dasselbe wie die Bakteriolytine im Thierversuche. Aber gerade die wenn auch seltenen Ausnahmen zeigen, dass auch der Agglutination, so werthvoll sie ist und so vielfach sie eine Trennung von Arten da ermöglicht, wo alle anderen Methoden im Stich lassen, gewisse Grenzen gezogen sind. Eine allgemeine Formel ist auch in der specifischen Agglutination für die Trennung von Arten noch nicht gefunden. So werden z. B. von einem hochwerthigen baktericiden Mäusetyphusserum sämmtliche Paratyphusculturen gleichmässig beeinflusst, während das hochwerthig agglutinirende Mäusetyphusserum einen Theil dieser Culturen nicht viel stärker als Typhusserum agglutinirt. Umgekehrt giebt es, wie Kutscher fand, Typhusculturen, welche nur mittels der Agglutination und cultureller Methoden von gewissen Paratyphusstämmen zu trennen sind, während die Prüfungen mit baktericidem Serum oder an activ immunisirten Thieren eine Trennung der Species nicht ermöglichen. Doch sind das immerhin Ausnahmen. Das gilt auch für die Fälle, in denen die Agglutination sowohl wie die Bakteriolytine zur Trennung der Arten im Stich lassen, während die culturellen Methoden eine rasche und sichere Differenzirung gestatten. Die Enteritisbakterien z. B., welche durch Paratyphusserum nicht agglutinirt oder im Thierversuch beeinflusst werden (Gruppe II Typus Gärtner), werden vom Typhusserum fast ebenso hoch agglutinirt oder im Thierversuch beeinflusst wie echte Typhusbakterien, während sie culturell (Gährungsprobe, Wachsthum in Milch) ohne Weiteres als von den Typhusbacillen durchaus verschiedene Mikroorganismen erkannt werden können. Niemand ist also in der Lage, auf Grund der Beeinflussung von Bakterien mittels hochwerthig agglutinirenden oder baktericiden Typhusserums ohne Weiteres bei positivem Ausfall dieser Probe zu sagen: es handelt sich um Eberth-Gaffky'sche Bacillen, wenn nicht zugleich die culturellen Methoden herangezogen sind. Auch bei negativem Ausfall der Agglutinationsprobe ist, soweit es sich um Typhusserum und typhusverdächtige Culturen handelt, ein Urtheil über die Bakterienart nicht zu fällen. Denn es giebt schwer agglutinabele Typhusculturen; besonders oft sind gerade die frisch aus dem Menschen isolirten Culturen inagglutinabel oder schwer agglutinirbar. Wie Friedberger, Besserer und Jaffé fanden, giebt es aber auch Typhusculturen, die vom specifischen Typhusserum schwer im Pfeiffer'schen Versuch

mittels der Bakteriolyse zu beeinflussen sind. Diese „serumfesten“ Culturen können durch die Agglutination identificirt werden.

Auf Grund aller dieser Thatsachen komme ich zu dem Schluss, dass zur Identificirung und Differenzirung der Bakterien der Paratyphusspecies die Heranziehung sowohl der culturellen und biologischen Eigenschaften der Culturen wie der Immunitätsreaction unerlässlich ist. Beide müssen sich ergänzen. Man wird allerdings gelegentlich auf Culturen stossen, die weder mit culturellen Merkmalen noch mit den Agglutininen oder Bakteriolyse zu identificiren sind. Ein solcher Fall kann z. B. vorliegen bei inagglutinablen Typhusculturen, deren Beeinflussung im Pfeiffer'schen Versuch durch hochwerthiges baktericides Typhusserum eine geringe ist, wie das Besserer und Jaffé beobachtet haben. In diesen Fällen wird die active Immunisirung von Thieren und die Gewinnung baktericider oder agglutinirender Serumproben an Kaninchen indessen ein Mittel sein, um über die Natur zweifelhafter Culturen in's Klare zu kommen.

Die Immunitätsreactionen sind, das haben die grossen systematisch durchgeführten Versuchsreihen wieder ergeben, von verschwindenden Ausnahmen abgesehen, specifisch. Nicht den Gattungen oder Gruppen, sondern den Arten der Bakterien sind sie bei richtiger Versuchsanordnung congruent. Für das praktische Arbeiten bietet die Agglutination in Verbindung mit dem Studium der culturell-biologischen Kennzeichen bezüglich der Erkennung der Paratyphusbakterien genau dasselbe, was sie für die Differenzirung der Choleravibrionen von den choleraähnlichen Vibrionen geleistet hat.