Aus dem Städtischen Untersuchungsamt in Charlottenburg.
Der antagonistische Index der Kolibazillen.
Von Dr. Hans Langer.

Ohne Schwierigkeit lassen sich aus der Biologie der Mikroorganismen zahlreiche Beispiele anführen, in denen das Wachstum von Bakterienarten durch die gleichzeitige Entwicklung anderer Arten beeinflusst wird. Gelegentlich führt dies zu einer Begünstigung im Wachstum, z. B. Influenzabazillen durch Staphylokokken, in der Regel aber ergibt sich, daß eine der beiden Bakterienarten im Wachstum zurückgedrängt wird, sodaß man mit gewissem Recht von einem Antagonismus sprechen kann.

Schon frühzeitig hat man die Fülle der Beispiele des Bakterienantagonismus unter dem naheliegenden Gesichtspunkt durchgesehen, ihn für die Therapie nutzbar zu machen. So hat man bei der Diphtherie therapeutische Versuche mit Staphylokokken gemacht, und auch die Pyozeaneustherapie geht von einem derartigen Antagonismus aus. Gegen Typhusbazillen hat man antagonistische Wirkung bei Milchsäurebakterien festgestellt und therapeutisch empfohlen.

Neuerdings hat nun Nissle¹⁾ sehr interessante Beobachtungen mitgeteilt, die ihn dazu führten, Kolirassen zu unterscheiden nach dem Grade, in dem sie im Reagenzglas einen zahlenmäßig feststellbaren Antagonismus gegenüber Typhusbazillen und ebenso gegenüber anderen pathogenen Darmbakterien aufweisen.

Hierzu infizierte er Bouillonröhrchen mit Typhusbazillen und nahm nach siebenstündiger Bebrütung der Kulturröhrchen eine Nachimpfung mit verschiedenen Kolistämmen vor. Wenn er nun nach wei-

¹⁾ D. m. W. 1916 Nr. 39.

terer 14stündiger Bebrütung von den doppelt infizierten Bouillonröhrchen Aussaaten auf Endoagarplatten machte, so konnte er am nächsten Tage das Verhältnis von Koli- und Typhuskolonien durch Auszählen bestimmen. Dabei stellte sich heraus, daß das Verteilungsverhältnis große Unterschiede aufwies, indem in einem Falle die Kolikolonien überwogen, während im anderen Falle die Typhuskolonien in der Mehrzahl waren. Es zeigte sich aber weiter, daß für ein und denselben Kolistamm in wiederholten Prüfungen das Verteilungsverhältnis konstant ist. Nissle bestimmt nun durch Auszählen von 100–200 Kolonien die Verteilung der beiden Bakterienarten und rechnet die aufgefundenen Werte auf die Einheit von 100 Kolikolonien um; diesen Wert bezeichnet er als antagonistischen Index. Eine besondere Bedeutung weist er dem Index nur bei auffallend niedrigen oder sehr hohen Werten zu. Als solche Extreme führt er für einen schwachen Kolistamm den Wert 100 : 4050, für einen starken Stamm den Wert 100 : 3 auf. Das antagonistische Verhalten, für das nach Nissle weder der Grad der Milchsäurebildung, noch andere biologische Funktionen, noch auch die Abscheidung irgendwelcher toxischen Produkte in das Nährsubstrat als Ursache in Betracht kommen, findet sich im gleichen Maße wie gegen Typhusbazillen auch gegen sämtliche pathogenen Darmbakterien; ja, es ließ sich mit Hilfe eines Kolistammes, dem das Gasbildungsvermögen in traubenzuckerhaltiger Bouillon fehlte, zeigen, daß ein Kolistamm den anderen verdrängen kann. Nissle stellt nun weiter fest, daß in pathologischen Stühlen die schwachen Kolirassen überwiegen und daß insbesondere Dauerausscheider die schwächsten Kolirassen darbieten, die er überhaupt beobachten konnte. Andererseits gelangte er durch planmäßiges Prüfen der Kolistämme solcher Menschen, die eine besonders hohe Resistenz gegen Darminfektionen bewiesen hatten, zur Auffindung besonders starker Kolirassen, sodaß sich also im ganzen ein Parallelismus zwischen der Stärke eines Kolistammes und der Resistenz seines Wirtes gegenüber Darminfektionen ergab. Weiter konnte Nissle feststellen, daß es gelingt, durch geeignete Verabreichung die stark antagonistischen Koliarten zur Ansiedlung im Darne zu bringen.

Damit war die Möglichkeit einer therapeutischen Verwendung gegeben.

Nissle berichtet nun über eine Reihe von Behandlungen, bei denen durch Verabreichung großer Mengen von Kolikulturen, die in Geloduratkapseln gegeben wurden, gute Erfolge erzielt wurden. Es gelang in drei Fällen von chronischer Diarrhoe in kürzester Zeit Heilung und Ansiedlung des Kolistammes. Besonderes Interesse dürfen aber seine Mitteilungen über Erfolge bei der Bazillenträgerbehandlung beanspruchen.

Als besonders beweiskräftig führt er den Fall eines Typhusdauerasscheiders an, der im Anschluß an eine Typhuserkrankung drei Vierteljahre lang Typhusbazillen ausschied und bei dem es gelang, nach nur vierzehntägiger Behandlung die Typhusbazillen zum Schwinden zu bringen. Nachdem zunächst die Kur annähernd vier Wochen bei stets negativem Bazillenbefund fortgesetzt wurde, erfolgte noch eine dreiwöchige Beobachtung nach Abschluß der Kur, die ein dauerndes Fehlen der Typhusbazillen ergab.

Diese Feststellungen über Bazillenträgerbehandlung müssen weitgehendes Interesse beanspruchen. So haben wir unter diesem Gesichtspunkte eine Prüfung vorgenommen.

Durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Priv.-Doz. Dr. Nissle war es möglich, unter Benutzung der von ihm qualifizierten Kolistämme die Uebereinstimmung in der Technik zu sichern. Es gelingt nach einiger Übung, ohne wesentliche Schwierigkeiten in der von Nissle angegebenen Weise Indexbestimmungen vorzunehmen, und so konnte bestätigt werden, daß die einzelnen Kolirassen in der Tat konstante Werte ergeben. Als Beispiel mögen folgende über eine Reihe von Wochen verteilte Prüfungen eines stark antagonistischen Stammes dienen: Index für Koli „Stark“ 100 : 10 (Koli : Typhus), 100 : 4, 100 : 9, 100 : 3, 100 : 10, 100 : 5. Dieser Stamm gibt gleichzeitig ein Beispiel für eine besonders starke Kolirasse. Etwas größere Schwankungen ergibt die Prüfung schwacher Stämme, wenn auch die Größenordnung der Indexwerte durchaus eindeutig ist. z. B. Koli Möhring 100 : 1900, 100 : 1570, 100 : 1000, 100 : 1870. Die Erklärung für diese Schwankungen liegt darin, daß bei diesen Stämmen die Zufälligkeiten der Technik zufolge der Berechnungsweise stärker hervortreten müssen. Dem muß bei Vergleichen Rechnung getragen werden. Es wurden daraufhin Reihenuntersuchungen durchgeführt sowohl an gesunden Menschen wie auch an Kranken, deren Stühle wegen des Verdachts auf infektiöse Darmerkrankungen zur Untersuchung übersandt waren. Das Bild, das die Untersuchung von Gesunden ergibt, ist bunt: es ist nicht möglich, irgendeinen Durchschnittswert als Norm aufzustellen; auch Nissle verzichtet auf die Angabe von Normalwerten. Jedenfalls ist für die Indexwerte etwa zwischen 100 : 80 und 100 : 200 keine unterschiedliche Bedeutung zu erkennen. Es können vielmehr nur Extreme, d. h. Indexwerte, die einmal zwischen 100 : 0 und 100 : 40 liegen, und andernteils Werte über 100 : 500 für die Betrachtung herangezogen werden.

Die Untersuchung einer Gruppe von 40 gesunden Arbeitern ergab

aber auch für diese extremen Werte eine Reihe von Beispielen, ohne daß etwa anamnestic Erhebungen Beziehungen der Indexwerte zu der Resistenz der Personen gegenüber Darminfekten ergaben. Es wurden drei Personen mit starken Stämmen (100 : 4, 100 : 8, 100 : 20) und sechs Personen mit Indexwerten über 100 : 500 (100 : 500, 100 : 800, 100 : 600, 100 : 1800, 100 : 1200, 100 : 700) gefunden. Dabei scheint im allgemeinen die Verbreitung der schwächeren Stämme die der starken zu überwiegen.

Eine zweite Gruppe von Personen, bei denen Untersuchungen vorgenommen wurden, waren darmkranke Menschen, und zwar vorwiegend solche, bei denen durch eine bakteriologische Untersuchung die Infektion geklärt war. Es handelte sich im wesentlichen um Typhus- und Dysenteriefälle. Durchschnittlich betrug auch hier der Koliindex zwischen 100 und 200. Ein Ueberwiegen der schwachen Stämme, zu dessen Annahme die theoretische Vorstellung drängt, konnte nicht festgestellt werden. Es ist ohne weiteres klar, daß kleine Untersuchungsreihen, wie sie bei uns durchgeführt wurden und auch wie sie Nissle anführt, die Frage der Verteilung der schwachen Kolistämme nicht statistisch entscheiden können. Eine gewisse Bedeutung besitzt aber die Feststellung, daß gerade bei einigen Typhuskranken relativ starke Kolistämme gefunden wurden, deren Index 40, 50, 20 betrug; und es sei hierbei bemerkt, daß bei einem Typhusfall Ti. mit dem Index 40 niemals Typhusbazillen im Stuhl nachgewiesen werden konnten, obgleich der klinische Verlauf außerordentlich protahiert war und die Darmerscheinungen durchaus im Vordergrund gestanden hatten. Dieser Fall ist nach zwei Richtungen interessant; einmal zeigt er, daß zwischen Indexhöhe und Darmschutz keine bedingungslose Beziehung besteht, und ferner die Unterdrückung der zweifellos im Darne vorhandenen gewesenen Typhusbazillen in den Nachweismethoden.

Es ergeben diese Beobachtungen also zunächst, daß in den vorliegenden Untersuchungen eine Gesetzmäßigkeit in der Verteilung der Kolirassen nicht besteht.

II.

Für die Erklärung eines bakteriellen Antagonismus kommen verschiedene Ursachen in Betracht. Meist werden diese Einflüsse auf die Wirkung von Stoffwechselprodukten zu beziehen sein, soweit nicht einfach die Erschöpfung der Nährstoffe für die Hemmung des unterliegenden Organismus in Betracht kommt. Das Neuartige an der Beobachtung von Nissle ist nun, daß innerhalb der gleichen Bakteriengruppe die einzelnen Rassen einen verschieden starken Antagonismus aufweisen. Die Annahme, daß hier möglicherweise durch verschiedenartige toxische Stoffwechselprodukte die Wirkung herbeigeführt wird, lehnt Nissle ab. Wenn er nämlich Typhusbazillen in abgetötete Kolibouillonkulturen verschieden starker Rassen einimpfte, konnte er bei nachträglichen Aussaaten auf Endoagarplatten keine Unterschiede in der Stärke der Typhusbazillientwicklung finden. Abgesehen davon, daß eine derartige Versuchsanordnung nur orientierenden Wert hat, ist damit die Möglichkeit einer Wirkung durch Stoffwechselprodukte noch nicht widerlegt, denn es könnte sich gerade um flüchtige Stoffwechselprodukte handeln, deren Einfluß durch Erhitzen auf 60° ausgeschaltet wird. Diese Versuche bedürfen daher einer Ergänzung. Hierzu wurden Bouillonkulturen verschieden starker Kolistämme durch Pukalfilter unter sterilen Bedingungen filtriert. Das Filtrat wurde auf Reagenzröhrchen verteilt und nach Prüfung der Sterilität mit Typhusbazillen beimpft. Nach 24stündiger Bebrütung konnte sowohl durch Vergleichen der Trübung, die bei geeigneter Methodik brauchbar ist (vgl. die Erfahrungen bei der Impfstoffbereitung), wie auch durch Auszählung ein deutlicher Unterschied in der Dichtigkeit der Typhusbazillenkulturen nachgewiesen werden. Auf der mit einem schwachen Kolistamm bebrüteten Bouillon war die Entwicklung der Typhusbazillen üppiger als auf der mit einem starken Kolistamm bebrüteten Bouillon. Der Unterschied der Wachstumsdichte in der Filtratbouillon nimmt mit dem Alter der ursprünglichen Kolibouillonkulturen zu; hierin liegt bereits ein Hinweis auf eine verschieden starke Nährstoffausnutzung durch die einzelnen Kolirassen. Diese Feststellung zusammen mit der Tatsache, daß der Antagonismus starker Kolistämme sich gegenüber sämtlichen pathogenen Darmbakterien zeigt, daß es sogar gelingt, wie Nissle zeigte, einen schwachen Kolistamm durch einen starken zu verdrängen, weist darauf hin, daß für die Erklärung in erster Linie an Unterschiede in der Wachstumsintensität zu denken ist. Nissle hatte durch Aussaaten in Gelatineplatten zwar festgestellt, daß „die Unterschiede in der Dichtigkeit der verschiedenen Kolibouillonkulturen nur sehr gering und bei weitem nicht imstande sind, den Ausfall der Versuche zu erklären“. Der Vergleich 24stündiger Kulturen führt aber zu anderen Resultaten. Beimpft man nämlich die gleichen Mengen Bouillon mit gleichen Mengen verschieden starker Kolirassen, so gelingt es nach 24stündigem Wachstum ohne weiteres, allein durch die Vergleichung der Trübung festzustellen, daß Unterschiede in der Wachstumsintensität bestehen. Denn es ist die Dichtigkeit im Wachstum der stark antagonistischen Stämme in

der Tat den schwachen Stämmen erheblich überlegen. Es gelang regelmäßig, in blinden Versuchen Kolibouillonkulturen nach ihrer Dichtigkeit in eine Reihenfolge zu bringen, die, wie nachträglich festgestellt wurde, durchaus dem Kolititer entsprach. Durch direkte Auszählung lassen sich diese Unterschiede auch zahlenmäßig feststellen. Als Beispiel diene folgende Bestimmung.

Stamm	Index	Keimzahl 0,0005 cbmm einer 24 Bouillonkultur
Koli Stark . . .	100 : 10	290
„ Hagemann . . .	100 : 20	210
„ Möhring . . .	100 : 500	116
„ Deter . . .	100 : 1500	99

Die Unterschiede sind deutlich im Sinne der Indexbestimmungen; ein quantitativer Parallelismus darf wegen der durchaus verschiedenen Versuchsbedingungen nicht erwartet werden.

Die Unterschiede in der Wachstumsintensität werden auch dadurch beleuchtet, daß die Größe der Aussaat das Ergebnis nicht beeinflusst. Bouillonröhrchen, die mit einer Oese der Aufschwemmung eines starken Kolistammes beimpft werden, zeigen eine größere Dichtigkeit als andere Röhrchen, die mit 1 ccm Aufschwemmung eines schwach antagonistischen Stammes beimpft sind. Und es verstärkt sich dieser Unterschied noch mit zunehmender Bebrütungsdauer. Es ist also der verschiedene starke Antagonismus der Kolirassen auf Unterschiede in der Wachstumsintensität zurückzuführen.

Diese Wachstumsintensität ist nicht gleichbedeutend mit Teilungsgeschwindigkeit, sie ist vielmehr das Produkt der durch progressive und regressive Einflüsse geschaffenen Bedingungen. Es erreichen die Rassen mit geringer Wachstumsintensität auch nach mehrtägiger Bebrütung nicht die Wachstumsdichtigkeit, die intensiv wachsende Stämme schon in kürzerer Zeit (24 Std.) aufweisen. Daß die Teilungsgeschwindigkeit als solche nicht die entsprechenden Unterschiede aufweist, lehrten daraufhin gerichtete Zählversuche.

Bouillonkulturen verschiedener starker Kolistämme wurden im Wasserbad bei 37° gehalten und ihnen stündlich Proben zur Keimzählung entnommen. Zählung auf Gelatineplatten.

Zählversuch.

Zeit der Keimzählung	Koli Stark (Index 100 : 10)			Koli Möhring (Index 100 : 1000)		
	Platte mit 0,1 ccm	Mittel für 1 ccm	Vermehrungsquotient	Platte mit 0,1 ccm	Mittel für 1 ccm	Vermehrungsquotient
sofort	{ a = 178 b = 148	1630	1,7	{ a = 176 b = 222	1990	2,3
1 h	{ a = 335 b = 216	2750	2,3	{ a = 480 b = 445	4630	3,6
2 h	{ a = 640 b = 665 c = 636	6450	4,8	{ a = 1510 b = 1380 c = 2175	16880	5,3
3 h	{ a = 3600 b = 3100 c = 2660	31000	4,8	{ a = 11000 b = 7030	90000	2,9
4 h	{ a = 19900 b = 17000	149000	4,4	{ a = 27000 b = 24500	260000	1,5
5 h	{ a = 70000 b = 60000	650000		{ a = 40000 b = 38000	390000	

Es geht hieraus hervor, daß die in den ersten Stunden festzustellende Teilungsgeschwindigkeit bei den schwachen Stämmen nicht kleiner, eher sogar größer ist als bei den starken Stämmen. Weitere Versuche hierzu sind im Gange.

Es handelt sich bei der Konkurrenz von Typhus- und Kolibazillen lediglich um Ueberwuchervorgänge, deren Stärke im wesentlichen durch die Wachstumsintensität des antagonistischen Stammes gegeben ist; bedingt ist hierdurch gleichzeitig eine relative Zurückdrängung der Typhusbazillenentwicklung. Aber es liegt kein ursächlicher Antagonismus vor. Dem entspricht auch, daß bei nachträglicher Einimpfung von pathogenen Bakterien in stark antagonistischen Kolibouillonkulturen mit Hilfe geeigneter Anreicherungsverfahren diese regelmäßig nachweisbar bleiben. Zu derartigen Versuchen eignete sich besonders der Paratyphus-B-Bazillus, da für ihn in der Malachitgrünplatte ein besonders gutes Anreicherungsverfahren zur Verfügung steht. In 24stündige Kolibouillonkulturen von Koli Stark und Koli Schwach (in Kolben mit 400 ccm Nährboden) wurde nachträglich je eine Oese Paratyphus-B eingeimpft. Nach abermals 48stündiger Bebrütung Aussaaten auf Malachitgrünagar: am nächsten Tage sind die Malachitgrünplatten mit dichten Rasen bedeckt, die sich als Paratyphus-B-Bazillen erweisen. Die Paratyphusbazillen haben sich also ungehindert entwickeln können. Erst nach mehrtägiger Bebrütung gelingt es, gelegentlich pathogene Keime zum Schwinden zu bringen; hierbei handelt es sich dann aber um Absterbevorgänge infolge Nährbodenerschöpfung und autotoxischer Ursachen.

Schließlich erklärt sich nun auch, daß der „Antagonismus“ nicht elektiv wirkt, vielmehr gegenüber allen Konkurrenzbakterien hervortritt, da durch einen Kolistamm mit starker Wachstumsintensität natürlich

alle Bakterien gleichmäßig überwuchert werden. Zur Gruppierung der Kolirassen im Sinne der Indexbestimmung genügt, soweit es nur auf Erkennung der Extreme ankommt, die Feststellung der Dichtigkeit in 24stündigen Bouillonkulturen.

III.

Bei der therapeutischen Anwendung wird nun der im Reagenzglas festgestellte Antagonismus in den menschlichen Körper verlegt. Vorbedingung für seinen Erfolg ist mithin, daß die Ansiedlung der konkurrierenden Bakterien am gleichen Ort, d. h. im gleichen Darmabschnitt, stattfindet. Wir werden damit, wenn wir von unklaren diarrhöischen Zuständen absehen, zunächst auf Dysenterieerkrankungen hingewiesen. Die Dysenterie ist eine reine Darmerkrankung; die Ansiedlung der Bazillen findet in den unteren Darmabschnitten statt, was dem Verhalten der Kolibazillen entspricht. Mit dieser Ueberlegung stimmen unsere praktischen Erfahrungen überein. Wir sahen von Anfang an von der Behandlung Kranker ab, vielmehr zogen wir nur Bazillenträger zu den Untersuchungen heran, da bei diesen die objektive Kritik sicherere Stützen findet. So hatten wir bei der Behandlung zweier Bazillenträger recht günstige Erfolge. In dem einen Falle handelte es sich um einen Rekonvaleszenten kurz nach der Genesung mit reichlicher Bazillenausscheidung, bei dem mit der Darreichung der Kolikapseln sehr bald die Bazillen völlig und dauernd schwanden. Zur Verabreichung der Kolibazillen dienten uns anfänglich selbst hergestellte Kolikapseln, später von der Firma Pohl in Schönbaum freundlichst zur Verfügung gestellte Originalpackungen von Kolibazillen in Geloduratkapseln in der von Nissle angegebenen Dosierung. In dem zweiten Falle, in dem uns die Verdrängung von Dysenteriebazillen durch Kolibazillen gelang, handelt es sich um einen echten Bazillenträger, um einen gesunden Menschen, bei dem zufällig die Ausscheidung von Dysenterie Y-Bazillen nachgewiesen war, ohne daß je eine manifeste Dysenterie zu beobachten war. Durch eine dreiwöchige Verabfolgung von Kolibazillen gelang auch hier die Verdrängung der anfänglich ziemlich reichlich ausgeschiedenen Dysenteriebazillen dauernd. Bedeutungsvoll ist nun weiter die Frage, ob es denn gelingt, die therapeutisch benutzten Kolistämme zur dauernden Ansiedlung zu bringen. Nach Nissle ist das tatsächlich der Fall. Einmal wurde der Behandlungstamm von ihm 13 Tage, ein zweites Mal 3 Wochen nach Abschluß der Behandlung nachgewiesen. Wichtiger ist aber die Beobachtung in längeren Zeiträumen, um Aufschluß zu erhalten, ob der Behandlungstamm wirklich dauernd an Stelle des persönlichen Kolistammes treten kann. Zunächst eigne sich die Nisslesche Technik ausgezeichnet, die von Escherich behauptet-Konstanz der persönlichen Kolirassen nachzuprüfen, da die in vitro aufbewahrten Kulturen, wie wir bestätigen konnten, tatsächlich in ihrem Indexwert konstant bleiben. Wir haben eine Reihe von Menschen in sechsmonatigen Abständen nachuntersucht und tatsächlich in bezug auf den Indexwert gleichartige Stämme gefunden. Diese Uebereinstimmung ist besonders bemerkenswert bei schwach antagonistischen Stämmen, die sich folglich im Organismus ebenfalls zähe behaupten können. Da also die Indexuntersuchungen für die Konstanz der persönlichen Rassen sprechen, konnten auch über den Verbleib des Behandlungstammes eindeutige Ergebnisse erwartet werden. Drei Fälle standen uns zur Verfügung; der an zweiter Stelle erwähnte Dysenteriebazillenträger wurde fünf Monate nach Abschluß der Behandlung nachuntersucht und zwei Typhusbazillenträger drei Monate nach Abschluß¹⁾. Die erhaltenen Indexwerte entsprachen nicht mehr dem Behandlungstamm, vielmehr waren wieder schwache Stämme nachweisbar, die etwa den ursprünglich gefundenen Rassen entsprachen. Ob die Zähigkeit im Festhalten der persönlichen Rassen und die Unbeständigkeit selbst stark wuchernder Rassen mit einer spezifischen Immunisierung in Beziehung zu bringen ist, steht in Frage; es wäre jedenfalls daran zu denken, die Fütterung mit starken Rassen mit einer Vakzinierung zu verbinden, in der Erwartung, die dauernde Ansiedlung dadurch zu begünstigen.

Die Behandlung von Typhusbazillenausscheidern hat weniger günstige theoretische Voraussetzungen. Praktische Erfahrungen konnten wir in drei Fällen sammeln.

Im ersten Falle handelte es sich um eine 47jährige Patientin, die im Oktober 1916 eines Typhus wegen im Krankenhaus Westend aufgenommen wurde. Die Krankheit nahm einen typischen Verlauf und führte nach etwa zehn Wochen zur Entfieberung. Nachdem eine Angina zu einer vorübergehenden Fiebersteigerung geführt hatte, war die Patientin vom 11. Tage an dauernd fieberfrei. Ende Januar 1917 hielt die Bazillenausscheidung noch immer an. Es wurde daher die Kapselbehandlung eingeleitet, und zwar wurden täglich anfangs eine rote Kapsel mit dem Inhalt von drei Agarplattenkulturen, später eine gelbe (gleich sechs Kulturen), darauf zwei gelbe und schließlich sogar täglich drei gelbe Kapseln

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Bei einem dritten behandelten Typhusbazillenträger wurde 2 Monate nach Abschluß der Behandlung ein Index gefunden, der tatsächlich dem Behandlungstamm entsprach; hier war also die Ansiedlung für längere Zeit gelungen; Typhusbazillen wurden aber trotzdem ausgeschieden.

verabreicht. Im ganzen wurden in sieben Wochen 70 Kapseln gegeben.

Die Stuhluntersuchungen bieten folgendes Bild:

16. Nov. 1916: Typhusbazillen gefunden,	16. Febr. 1917: Typhusbazillen gefunden,
29. " " " " "	20. " " " " "
8. Dez. " " " " "	28. " " " " "
16. " " " " "	24. " " " " "
28. " " " " "	25. " " " " "
11. Jan. 1917: " " " " "	26. " " " " "
17. " " " " "	2. März " " " " "
25. " " " " "	5. " " " " "
Beginn der Behandlung.	
2. Febr. 1917: Typhusbazillen gefunden,	13. " " " " "
10. " " " " "	15. " " " " "
13. " " " " "	17. " " " " "
14. " " " " "	21. " " " " "

Die Behandlung wurde darauf unterbrochen und die Patientin als Bazillenträgerin entlassen. Index bei der Entlassung 100:10. Sie scheidet noch heute Bazillen aus. Der Index ihres gegenwärtigen Kolistammes beträgt 100:200. Ursprünglich hatte der Index ihres eigenen Stammes 100:250 betragen. Eine dauernde Ansiedlung des Behandlungsstammes ist also nicht erfolgt.

Im zweiten Fall handelte es sich ebenfalls um einen Typhus bei einem weiblichen Patienten. Die Erkrankung begann im September. Dauernde Entfieberung trat nach mehrmaligen Rückfällen am 18. Januar 1917 ein. Am 29. Januar begann die Kapselbehandlung und wurde bis zum 18. März fortgesetzt. In dieser Zeit wurden 70 gelbe Kapseln gegeben. Die Stuhluntersuchung zeigt ein noch weniger günstiges Bild.

14. Nov. 1916: Typhusbazillen gefunden,	16. Febr. 1917: Typhusbazillen gefunden,
30. " " " " "	20. " " " " "
28. Dez. " " " " "	25. " " " " "
11. Jan. 1917: " " " " "	2. März " " " " "
17. " " " " "	5. " " " " "
25. " " " " "	7. " " " " "
Beginn der Behandlung.	
2. Febr. 1917: Typhusbazillen gefunden,	13. " " " " "
10. " " " " "	15. " " " " "
13. " " " " "	17. " " " " "
14. " " " " "	21. " " " " "

Auch diese Patientin scheidet noch gegenwärtig Typhusbazillen aus. Es mag hervorgehoben werden, daß während der Behandlung die Typhusbazillen schubweise ausgeschieden wurden und daß sie dann in außerordentlich großen Mengen in den Fäzes nachgewiesen wurden. Es konnte also nicht einmal das quantitative Verhältnis durch die Behandlung beeinflusst werden. Die beiden Fälle sind um so bemerkenswerter, als die Behandlung verhältnismäßig früh nach der Entfieberung einsetzte, sich also der chronische Bazillenträgerzustand erst während der Kolibehandlung ausbildete. Wenn die von Nissle angenommene Möglichkeit einer Ansiedlung auch der Kolibazillen in der Gallenblase zu Recht bestände, so hätte sie gerade in diesen Fällen erreicht werden müssen.

Und auch der dritte Fall bezieht sich auf einen weiblichen Dauerausscheider, bei dem die Behandlung in der Rekonvaleszenz frühzeitig eingeleitet wurde. Während der drei Wochen, in der die Behandlung regelmäßig durchgeführt wurde, war eine Verdrängung der Typhusbazillen nicht nachweisbar. Die Behandlung mußte aus einem bemerkenswerten Grunde unterbrochen werden. Es trat nämlich eine Kolizystitis auf, als deren Erreger ein Stamm identifiziert wurde, dessen Index jedenfalls dem des Behandlungsstammes entsprach. Es mag dies zum Hinweis dienen, daß die Einführung fremder Kolistämme vielleicht nicht ganz belanglos ist, und auch aus diesem Grunde wäre an eine Kombination der Fütterung mit einer Vakzinierung zu denken. Es ergibt sich aus diesen Beobachtungen zunächst aber der Schluß, daß für die Typhusbazillenträgerbehandlung die Kolifütterung keinen Erfolg verspricht. Und es braucht daher die theoretische Möglichkeit einer Ansiedlung der Kolibazillen in den höheren Darmabschnitten bzw. in der Gallenblase vorläufig nicht diskutiert zu werden.

IV.

Wenn wir die Ergebnisse der experimentellen und der praktischen Erfahrungen zusammenfassen, so werden wir zu folgenden **Schlüssen** geführt: Die von Nissle gefundenen Unterschiede in der Ueberwucherungsfähigkeit der einzelnen Kolistämme gegenüber anderen Keimen erklären sich aus Verschiedenheiten der Wachstumsintensität. Jeder Rasse kommt eine durchaus konstante Wachstumsintensität zu, die mithin bei einer zahlenmäßigen Erfassung, wie sie etwa durch Nissles antagonistischen Index möglich ist, eine spezifische Eigenschaft darstellt.

Mit der Feststellung der verschiedenen Wachstumsintensität der einzelnen Kolistämme ist sicherlich ein wichtiger Grund für die bisher unerklärliche Tatsache gefunden, daß gelegentlich bei durchaus er-

probten Methoden der Nachweis der Infektionserreger in den Fäzes dauernd mißlingt, während er in anderen Fällen ohne weiteres möglich ist. Denn es ist ganz natürlich, daß in einem Organismus, der einen starken Kolistamm beherbergt, infolge intensiver Vermehrung desselben die Infektionserreger zahlenmäßig zurücktreten, sodaß, da der Erfolg der Nachweismethoden durchaus von dem relativen Zahlenverhältnis abhängt, die Infektionserreger verdeckt werden. Wenn wir so in diesen starken Kolistämmen prinzipiell die Ursache der bakteriologischen Fehldiagnosen vermuten, so weisen sie uns gleichzeitig den Weg, auf dem nach Verbesserungen zu forschen ist, und es kann die Indexmethode nach Nissle vermutlich überhaupt zu einer objektiven vergleichenden Bewertung der Brauchbarkeit von Typhusnährböden verwendet werden und jedenfalls zuverlässigere Urteile gestatten als eine zahlenmäßige Sammlung praktischer Erfahrungen.

Weiterhin kann der Ueberwucherungsfähigkeit bestimmter Kolistämme ein gewisser Wert für die tatsächliche Verdrängung pathogener Keime im Organismus zugesprochen werden, sofern die Ansiedlung der konkurrierenden Bakterien im gleichen Darmabschnitt erfolgt, z. B. Dysenterie. Aus gleichen Gründen bleibt der Erfolg bei Behandlung von Typhusbazillenträgern aus, hierbei wird eine vorübergehende Verdrängung der Typhusbazillen nur durch Verschleierung in den Nachweismethoden vorgetäuscht; sobald die Ueberschwemmung des Darmrohrs mit den künstlich eingebrachten Kolibazillen starker Wachstumsintensität ausgesetzt wird, zeigt sich die ungeschwächte Ausscheidung der Typhusbazillen von neuem.

Jedenfalls ist es ein bleibendes Verdienst von Nissle, für die Rassendifferenzierung der einzelnen Kolistämme eine feste Grundlage gegeben zu haben.