

[Aus dem Königl. Institut für Infectiouskrankheiten in Berlin.]

(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Gaffky.)

(Abtheilungs-Vorsteher: Prof. Dr. W. Kolle.)

Vergleichende Untersuchungen über Paratyphus-, Enteritis- und Mäusetyphusbakterien und ihre immunisatorischen Beziehungen.

Von

Stabsarzt Dr. **Kutscher**,
kommandirt zum Institut.

und

Dr. **E. Meinicke**,
Assistenten am Institut.

Unter den Bakterien der Typhus-Coligruppe haben in den letzten Jahren die Erreger des Paratyphus und der Fleischvergiftungen einerseits, die einiger Thierseuchen, wie z. B. des Mäusetyphus und der Hogcholera andererseits das Interesse der Bakteriologen in hohem Maasse erregt. Trotz der zahlreichen Arbeiten über diesen Gegenstand ist jedoch die Stellung dieser einzelnen Bakterienarten zu einander noch keineswegs in allen Punkten geklärt.

Auch das Verhältniss des Abdominaltyphus zum Paratyphus ist zur Zeit noch umstritten. Die Mehrzahl der Forscher plaidirt im Gegensatz zu Jürgens¹ und einigen Anderen dafür, Typhus und Paratyphus scharf zu trennen und zwar namentlich auf Grund der wesentlichen culturellen und biologischen Differenzen ihrer Erreger.

Bereitet es, wie aus den folgenden Untersuchungen des Näheren hervorgehen wird, keinerlei Schwierigkeiten, den Typhusbacillus vom Paratyphusbacillus zu unterscheiden, so stellen sich einer scharfen bakteriologischen Trennung der als Paratyphus, fieberhafte Fleischvergiftung und Enteritis beschriebenen Krankheiten des Menschen einerseits und einiger Thierkrankheiten, wie Mäusetyphus, Hogcholera andererseits, grosse Hindernisse in den Weg. Die Anschauungen der Autoren über diese Frage

¹ *Zeitschrift für klin. Medicin.* Bd. LII.

gehen daher auch weit aus einander. Doch hat diese Meinungsverschiedenheit nicht nur in der Schwierigkeit des Gegenstandes ihren Grund, sondern ist zum Theil mit Sicherheit auf andere Ursachen zurückzuführen.

Zunächst wird immer wieder der Versuch gemacht, allein auf Grund von Agglutinationsversuchen mit Kranken- bzw. Reconvalescentensera eine Gruppierung der Bakterien herbeizuführen. So behauptete neuerdings Schottmüller¹ lediglich auf Grund von culturellen Untersuchungen und einigen Agglutinationsversuchen mit Krankensera die Identität vom Paratyphusbacillus Typus B und Bacillus enteritidis Gärtner. Das ist nach dem heutigen Stande der Wissenschaft nicht mehr als berechtigt anzuerkennen. In dem Krankheitsprocess haben wir einen äusserst complicirten Vorgang vor uns, den wir vorläufig nur in ganz groben Umrissen übersehen können. Wir wissen zur Zeit noch nicht, warum z. B. in dem einen Typhusfall das Serum des Patienten agglutiniert, im anderen nicht. Wir wissen nicht, warum oft die Reaction streng specifisch nur mit dem Typhusbacillus eintritt, in anderen Fällen das Serum auch Paratyphusbacillen in geringem Grade beeinflusst. Wir wissen ebenso wenig, warum zuweilen der Titer eines Typhuskrankenserums für Paratyphusbacillen ebenso hoch oder höher ist als für Typhusbacillen.

Der erklärenden Hypothesen kann es da eine ganze Anzahl geben: Zunächst scheinen Paratyphusbacillen im Allgemeinen mit menschlichem und thierischem Serum leichter agglutinabel zu sein als Typhusbacillen. Macht man nicht ausgedehnte Controluntersuchungen, so kann man fälschlich in dem stärkeren Agglutinationsresultat etwas Specifisches erblicken. Ferner kann der betreffende Typhuskranke vor kürzerer oder längerer Zeit einen ambulanten, gar nicht beachteten Paratyphus durchgemacht haben; die hohe Agglutinationskraft für Paratyphusbacillen wäre damit erklärt. Wie weit wir endlich mit Mischinfectionen zu rechnen haben, ist noch keineswegs entschieden und auch wohl schwer mit den heute bekannten Methoden, auch nicht immer mit dem Castellani'schen Versuch, zu erforschen. Kurz: es bleibt dem subjectiven Ermessen des Einzelnen überlassen, ob er paradox erscheinende Agglutinationsresultate, die er mit Krankensera erzielt, als hohe „Gruppenagglutination“ auffassen will oder nicht.

Bei Versuchen, welche die Identität oder die Verschiedenheit von Krankheitserregern ergründen sollen, müssen aber unbedingt Methoden verlangt werden, die dem subjectiven Deuten möglichst wenig Spielraum lassen, die objectiv arbeiten. Zu derartigen systematischen Untersuchungen

¹ *Münchener med. Wochenschrift* 1904.

sind mit den sorgfältig reingezüchteten und nach allen Richtungen geprüften Bakterienstämmen künstlich an geeigneten Versuchsthieren erzeugte Sera zu benutzen bzw. im Thierversuch die active Immunität zu prüfen. Alle mit dem Serum von Kranken erzielten Resultate haben für die Differenzirung der Bakterien keinen entscheidenden Werth.

Aber auch die systematischen Untersuchungen der einzelnen Autoren mit von immunisirten Thieren gewonnenen Sera haben verschiedene Resultate gehabt.

Wie bei der Besprechung unserer eigenen Versuche des Näheren ausgeführt wird, hatten in einzelnen Fällen die Forscher vermuthlich nicht immer die richtigen Culturen in Händen. Zumal mit dem Stamm „Enteritis Gärtner“ scheint hier und da eine Verwechslung vorgekommen zu sein. Vielleicht wurde auch in einigen Fällen die unerlässliche Prüfung auf Reinheit der Culturen nicht scharf genug gehandhabt.

Endlich ist auch die gewählte Methode nicht immer als einwandsfrei zu bezeichnen. Wenn z. B. Agglutinationsresultate, bei denen im mikroskopischen Bild 3 bis 4 Bacillen zusammenliegen, als positiv gedeutet werden, wenn Angaben über exacte Controluntersuchungen mit normalen Sera fehlen, wenn das Alter der verwandten Culturen variirt u. s. w., dann kann wohl das abweichende Resultat auch durch die Methodik herbeigeführt worden sein. Auch in der Deutung der Befunde finden sich mancherlei angreifbare Punkte; so ist bei Agglutinationsversuchen, um nur ein Beispiel herauszugreifen, bei der sog. Gruppenagglutination der Titer des Serums gegen die Mehrzahl der Stämme (homologe Stämme) nicht immer ganz berücksichtigt worden. Es wird z. B. das Resultat eines Serums vom Titer 1:500 mit dem eines vom Titer 1:10 000 in Vergleich gesetzt, was absolut unstatthaft ist, da sich in der Regel mit steigendem specifischem Titer auch der Gruppentiter verändert.

Dies letzte Beispiel ist einer Arbeit von Zupnik¹ entnommen, die aus den verschiedensten Gründen eine eingehende Besprechung erfordert. Zupnik verwerthet kritisch eine grosse Zahl von Arbeiten anderer Autoren und giebt an Eigenem im Wesentlichen culturelle Untersuchungen und Agglutinationsversuche mit den Bakterien der Typhus-Coligruppe. Zupnik vertritt einen von den meisten Autoren abweichenden Standpunkt und glaubt, ihn durch seine Versuche stützen zu können. Er hält alle heute bekannten Immunitätsreactionen für nicht art-, sondern gattungs-specifisch. Im Speciellen sucht er dies bei den Bakterien der Typhus-Coligruppe nachzuweisen. Er schreibt z. B. auf S. 509: „Durch die im Voranstehenden gegebene Charakterisirung dieser beiden

¹ Diese Zeitschrift. 1904.

Gattungen (gemeint ist die Typhus- und Coligattung) ist eine endgültige Lösung der Typhus-Colifrage erfolgt. Viele Hunderte von Publicationen hatten eine Differenzirung von Typhus- und Colibakterien zum Zwecke. Das Angestrebte wurde bis auf den heutigen Tag nicht erreicht und könnte auch, so lange die heute gültigen Anschauungen über „atypische“ Colibacillen zu Recht bestehen würden, niemals erreicht werden. . . .“ Sieht man genauer zu, so entdeckt man, dass Zupnik, trotzdem er alles törende, wie Paratyphus u. s. w. -Bacillen aus seiner Coligattung entfernt, doch noch genug Stämme darin behält, die nicht recht hineinpassen wollen. Er hat im Ganzen 28 Colistämme untersucht; davon passen fünf culturell und immunisatorisch nicht in seine Coligattung, drei wohl culturell aber nicht immunisatorisch. Das sind 8 von 28 Stämmen, bei denen die „endgültige Lösung“ versagt; oder in Procenten: bei 30 Procent der untersuchten Colistämme versagt das Zupnik'sche Princip. Derselbe Widerspruch zwischen Behauptung und beobachteten Thatsachen kehrt in der Zupnik'schen Arbeit mehrfach wieder. So schreibt er auf S. 460:

„1. menschliche Blutsera und thierische Immunsera agglutiniren specifisch ausser dem correspondirenden Infectionserreger auch andere gattungsverwandte Arten;

2. der gattungsspecifische Titer dieser Reaction kann dieselben und auch höhere Werthe aufweisen als der der artspezifischen.“

Dieser zweite Satz stimmt nur für seltene Fälle von Krankensera, nie und nimmer aber für künstliche Immunsera. Einen Beleg für seine Behauptung bringt Zupnik nirgends. Trotzdem zieht er aber aus der unbewiesenen Behauptung folgenschwere Schlüsse:

„Von praktischen sich daraus ergebenden Consequenzen hebe ich hier nur die eine hervor: Die Agglutinirbarkeit verschiedener Bakterienstämme durch dasselbe Immunserum beweist nicht die Identität derselben.

Und noch mehr, ich erachte aus sofort auszuführenden Gründen die heute übliche Identificirung verschiedener Bakterienstämme auf dem Wege der Agglutination, d. h. die Arten-Agglutinationsdiagnostik, als eine von vornherein verwerfliche Methode; sie lässt, was wir weiter unten beweisen wollen, ebenso wie viele andere Gattungsmerkmale bloss die Gattung erschliessen.“

Den Werth vergleichender quantitativer Untersuchungen für die Differenzirung der Bakterienarten scheint Zupnik sehr niedrig einzuschätzen. Auf S. 462 schreibt er zwar: „die praktisch-diagnostische Seite der Agglutination muss, wie wir glauben, getrennt von der Frage nach der Art- oder Gattungsspecificität dieser Reaction behandelt werden.“

In seinen eben citirten Schlussfolgerungen (S. 460) wirft er nichtsdestoweniger beides zusammen. Ja auf S. 465 verallgemeinert er seine Ansicht zu der Behauptung: „Bei diesem Sachverhalt im Bereiche der Gattungen „Typhusbacillus“, „Colibakterien“, „Vibrionen“, der Koch'schen u. s. w. — die sich alle aus allgemein anerkannten, unter einander verschiedenen Arten zusammensetzen — darf, glaube ich, der Agglutination auch auf anderen bakteriologischen Gebieten die Dignität einer artdiagnostischen Methode nicht zugesprochen werden; dies besonders dann nicht, wenn Bakterien im Spiele sind, deren Art-Einheit oder -Vielheit noch strittig erscheint.“ Wie Zupnik selbst sich das Studium der Artendifferenzirung denkt, sagt er leider nicht.

Auf S. 479 stehen die Sätze: „Diese richtig getroffene Vereinigung einzelner nicht specifischer Gattungsmerkmale grenzt eine Anzahl natürlich verwandter Arten — die Gattung eben — scharf und präcise von allen sonstigen ab. Festigend und absolut beweisend für die Richtigkeit unserer Wahl wirken dann die innerhalb so aufgebaute Gattungen auftretenden specifischen Gattungsreactionen.“ Die Probe auf's Exempel haben wir bei der Coligattung schon beleuchtet; bei der Typhusgattung steht der Zupnik'sche Gattungsbegriff ebenso wenig fest. Auf S. 481 rechnet Zupnik die Ruhrbakterien auch in die Typhusgattung, auf S. 484 lässt er es unerwähnt, ob er sie einrechnet und am Schluss der Arbeit bilden die Dysenteriestämme plötzlich eine eigene Gattung, die Zupnik gar nicht unterbringen kann.

Das nennt er (S. 529) das „Bestehen der Feuerprobe“. Weiterhin stellt Zupnik unter anderem die Behauptung auf, dass alle Bakterienarten einer Gattung sich immunisatorisch in mehr oder weniger hohem Grade beeinflussten, von den Bakterien einer anderen Gattung aber gar nicht beeinflusst werden. Mit dieser Behauptung steht und fällt sein ganzes Gattungsprincip. Den Beweis bleibt er schuldig. Einerseits bleiben in seiner Typhusgattung einzelne Stämme von Immunsera anderer Arten derselben Gattung unbeeinflusst. (Tabellen auf S. 451 bis 455), dasselbe Bild sieht man bei der Coligattung (Tabellen auf S. 520 bis 523); andererseits werden hier eine Anzahl Colistämme auch von Vertretern der Typhusgattung mitagglutiniert.

Da dies Resultat sehr schlecht in das Schema passt, giebt Zupnik die neuen Erklärungen ab:

1. Colibacillen sollen auch von ganz differenten Sera leicht beeinflusst werden,
2. die Mitagglutination der Colibacillen sei nur gering gewesen,
3. das Resultat sei vereinzelt gewesen; (wir rechnen 30 Procent).

Würde Zupnik dieselben Kriterien auf die gegenseitige Beeinflussung der verschiedenen Arten seiner Typhusgattung anwenden, und logischer Weise müsste er das, so fallen die Resultate, die in den Agglutinationstabellen auf S. 452 bis 454 enthalten sind, in sich zusammen. Und gerade hiermit soll die Eintheilung der Gattungen bewiesen werden. Wo übrigens die sog. Typhus- bzw. Paratyphus- u. s. w. ähnlichen Stäbchen untergebracht werden sollen, sagt Zupnik nirgends. Wir meinen die Bakterien, die z. B. culturell dem Typhusbacillus vollkommen gleichen, aber nicht von Typhussera beeinflusst werden. Sollen sie trotzdem zur Typhusgattung gehören?

Die angeführten Beispiele dürften genügen, um zu zeigen, wie wenig objectiv Zupnik bei der Deutung seiner Versuche zu Werke geht und wie wenig die Angaben über „endgültige Lösung u. s. w.“ durch seine Resultate bei kritischer Betrachtung begründet sind.

Auf seine Methodik und einige seiner Versuchsergebnisse werden wir im Einzelnen bei der Besprechung unserer eigenen Versuche zurückzukommen haben. Es sei schon hier erwähnt, dass auch die objectiven Grundlagen seiner Behauptungen zur Kritik mancherlei Anlass geben.

Unsere eigenen Untersuchungen verfolgten den Zweck, an einem grossen Material von Typhus-, Paratyphus-, Enteritis- und Mäusetyphusculturen die Stellung der genannten Bakterienarten zu einander nach allen wichtigen Gesichtspunkten und nach allen Richtungen vergleichend zu prüfen. Bei den grossen Schwankungen in den Litteraturangaben schien es uns geboten, die Frage nach der Stellung der erwähnten Bakterienarten im System und zu einander von Neuem aufzunehmen. Unter Bakterien mit dem gleichen Namen verbergen sich vielfach ganz verschiedene Bakterienarten. Unsere Untersuchungen waren bereits abgeschlossen, als die Zupnik'sche Arbeit erschien. Sie war uns mit ihren auffallenden Behauptungen ein neuer Beweis, wie nothwendig die Bearbeitung unserer Frage mit exacten Methoden war. Deshalb sind wir im Vorhergehenden auch auf die genannte Arbeit ausführlicher eingegangen. Vor Allem war sie auch ein Beweis dafür, dass man mit einseitigen Untersuchungen (Zupnik machte nur culturelle und Agglutinationsversuche) eher Verwirrung als Klarheit schafft.

Verzeichniss der untersuchten Culturen.

Die vorliegenden Untersuchungen umfassen im Ganzen 90 Stämme, die uns aus den verschiedensten Theilen Deutschlands und zum Theil auch aus dem Ausland in der lebenswürdigsten Weise zur Verfügung gestellt wurden.

Wir haben die Culturen unter folgenden Bezeichnungen erhalten:

64 Stämme Paratyphus B,

5 „ „ A,

17 „ Enteritis,

4 „ Mäusetyphus,

90 Culturen.

Ueber die Bezeichnung der Culturen nach ihrer Herkunft giebt die folgende Tabelle I Auskunft.

Tabelle I.

| Lfd. Nr. | Nr. | Bezeichnung | Uebersendet von | Lfd. Nr. | Nr. | Bezeichnung | Uebersendet von |
|-------------------------|-----|----------------------------|--------------------------|----------|-----|------------------|-----------------|
| A. Paratyphus B. | | | | 32 | 220 | Kallmeier | Conradi |
| 1 | 36 | Hamm | Lentz | 33 | 221 | Zapp | „ |
| 2 | 39 | Auguste Molter | „ | 34 | 222 | Freis | „ |
| 3 | 41 | Heinrich Loch II | „ | 35 | 223 | aus Wasser II | „ |
| 4 | 45 | Hünemann | Laboratoriums- cultur | 36 | 224 | Oppermann | „ |
| 5 | 46 | — | „ | 37 | 225 | Schütz | „ |
| 6 | 51 | Paula Willrich | Lentz | 38 | 226 | Strassmann | „ |
| 7 | 55 | Adele Willrich | „ | 39 | 327 | aus Wasser I | „ |
| 8 | 62 | Ernst Willrich | „ | 40 | 228 | Praudidier | „ |
| 9 | 128 | Fr. Hügel | „ | 41 | 230 | Reimers | Schottmüller |
| 10 | 131 | Albert Cresar | „ | 42 | 231 | Graeve | „ |
| 11 | 133 | Schöpfer A | „ | 43 | 235 | Peters | „ |
| 12 | 139 | Frau Werle | „ | 44 | 238 | Seemann | „ |
| 13 | 140 | Léonard | „ | 45 | 239 | — | Lentz |
| 14 | 143 | J. Werle | „ | 46 | 240 | Gerhardt Schmidt | „ |
| 15 | 144 | Horbach | „ | 47 | 241 | Julius Werle II | „ |
| 16 | 168 | Bertha Loch | „ | 48 | 250 | Wendt | B. Fischer |
| 17 | 170 | Bertha Kleinz | „ | 49 | 251 | Lunau | B. Fischer |
| 18 | 171 | Jacob Kehl (Sohn) | „ | 50 | 272 | Polonck | Flügge |
| 19 | 172 | Frau Köhler | „ | 51 | 273 | Schubel | „ |
| 20 | 173 | Frau Nissen | „ | 52 | 275 | Seemann I | Bonhoff |
| 21 | 174 | Herr Kleinz | „ | 53 | 276 | Seemann II | „ |
| 22 | 175 | Frau Kehl | „ | 54 | 279 | Achard | „ |
| 23 | 177 | Walter Trommers- hausen | „ | 55 | 282 | Pelzer | v. Drigalski |
| 24 | 178 | Martha Ring | Lentz | 56 | 283 | Anton | „ |
| 25 | 179 | Frau Reibel | „ | 57 | 284 | Walter Busse | „ |
| 26 | 180 | Frau Kleinz | „ | 58 | 285 | Nora Busse | „ |
| 27 | 215 | Bolken | Conradi | 59 | 286 | Frau Stutz | „ |
| 28 | 216 | Grete | „ | 60 | 287 | Jacob Wasmuth | „ |
| 29 | 217 | Bosche | „ | 61 | 288 | Daniel Jung | „ |
| 30 | 218 | Gundlach | „ | 62 | 289 | Johann Stutz | „ |
| 31 | 219 | Müller | „ | 63 | 290 | Karl Klee | „ |
| | | | | 64 | 291 | Nobel | „ |

Tabelle I. (Fortsetzung.)

| Lfd. Nr. | Nr. | Bezeichnung | Uebersendet von | Lfd. Nr. | Nr. | Bezeichnung | Uebersendet von |
|-------------------------|-----|--------------|-----------------|------------------------|-----|-------------|-----------------|
| B. Paratyphus A. | | | | 9 | 263 | Calmphout | v. Ermengem |
| 1 | 47 | — | Labor.-Cultur | 10 | 264 | Gent | " |
| 2 | 237 | Müller | Schottmüller | 11 | 265 | Brügge | " |
| 3 | 245 | Barg | " | 12 | 266 | Flügge | " |
| 4 | 277 | Brion-Kayser | Bonhoff | 13 | 267 | Meirelbeek | " |
| 5 | 278 | Hewlet | " | 14 | 268 | Sirault | " |
| C. Enteritis. | | | | 15 | 269 | Durham | " |
| 1 | 243 | Gärtner | Labor.-Cultur | 16 | 270 | Aertryck | " |
| 2 | 244 | " | Gärtner | 17 | 271 | Günther | Günther |
| 3 | 248 | Rumfleth | B. Fischer | D. Mäusetyphus. | | | |
| 4 | 249 | Haustädt | " | 1 | 246 | Mäusetyphus | Piorkowsky |
| 5 | 259 | Smith | v. Ermengem | 2 | 274 | " virulent | Löffler |
| 6 | 260 | Moorseele | " | 3 | 280 | " III A. | Bonhoff |
| 7 | 261 | Brüssel | " | 4 | 281 | " III B. | " |
| 8 | 262 | Gärtner | " | | | | |

Wie aus der Tabelle I hervorgeht, verdanken wir die zu unseren Untersuchungen benutzten Culturen zum grössten Theil der Güte der Herren: Geheimrath Prof. Dr. Flügge in Breslau, Geheimrath Prof. Dr. Löffler in Greifswald, Geheimrath Prof. Dr. Gärtner in Jena, Prof. Dr. van Ermengem in Gent, Prof. Dr. Bonhoff in Marburg, Prof. Dr. B. Fischer in Kiel, Geheimrath Prof. Dr. Günther in Berlin, Kreisassistentenarzt Dr. O. Lentz in Saarbrücken, Dr. Schottmüller in Hamburg, Dr. Conradi in Trier und Stabsarzt Dr. v. Drigalski in Cassel.

Es sei auch an dieser Stelle nochmals allen Herren, die uns in der liebenswürdigsten Weise Culturen übersandten, unser verbindlichster Dank ausgesprochen.

Die uns zur Verfügung gestellten 90 Culturen wurden mit den heute bekannten Methoden nach allen Richtungen hin untersucht: Es wurden ihre morphologischen Charaktere im gefärbten Deckglaspräparat festgestellt, die Beweglichkeit und das Verhalten gegenüber verschiedenen Farbstoffen geprüft. Dann wurden die culturellen Eigenschaften einer vergleichenden Untersuchung unterworfen. Mit einer grösseren Anzahl der Culturen wurden an Thieren künstlich agglutinirende und baktericide Sera hergestellt und gegen alle Stämme ausgewerthet. Daneben wurden ausgedehnte Virulenz- und Pathogenitätsprüfungen ausgeführt. Schliesslich wurden die in den Serumversuchen erhaltenen Resultate durch Prüfung der Culturen an activ immunisirten Meerschweinchen ergänzt.

Ganz besondere Sorgfalt wurde auf die Reinheit der Culturen verwandt. Alle uns eingesandten Stämme wurden zunächst über Lackmus-

milchzucker-Agarplatten geschickt. Blaue verdächtige Colonieen wurden dann mit den verschiedensten Serumproben orientirend agglutiniert und abgestochen, aber zunächst nicht auf schräg erstarrtem Agar. Vielmehr wurden die Stämme von isolierten Colonieen aus noch einmal über gewöhnliche schwach alkalische Agarplatten geschickt. Hier wurden sie wiederum der orientirenden Agglutinationsprobe unterworfen und von den einwandfrei agglutinierten Colonieen dann Reinculturen auf schräg erstarrtem Agar angelegt. Dies umständliche Verfahren schien uns nothwendig zu sein, weil die Gefahr, dass eine Verunreinigung unbemerkt bleibt, bei ausschliesslicher Verwendung des Lackmus-Milchzucker-Agars wegen des auf viele Bakterien entwicklungshemmenden Einflusses des Krystallviolett sehr gross ist. Es ist daher leicht möglich, dass die Colonieen Bakterien enthalten, von denen eine Art zwar durch den Krystallviolettzusatz zurückgehalten wird, später indess auf gewöhnlichem Agar zur Auskeimung gelangt. So können in einer Paratyphus B-Colonie auch Paratyphus A-Bacillen oder gar Typhusbacillen vorhanden sein, ohne dass man dieses äusserlich der Colonie ansehen kann. Man bekommt dann natürlich, wenn man von einer derartigen Mischcolonie ausgeht, schwankende culturelle und immunisatorische Ergebnisse, eine Fehlerquelle, die sich eben durch wiederholte Züchtung der Culturen auf Platten von gewöhnlichem Agar vermeiden lässt.

Nachdem wir unsere Sammlungsculturen in der angegebenen Weise gewonnen hatten, wurde von dieser ersten Sammlung sofort eine zweite angelegt. Die erste Sammlung blieb während der ganzen Dauer unserer Untersuchungen in einer Hand und wurde mindestens jeden Monat stets von demselben Mitarbeiter übertragen. Auf diese Weise konnten Verwechselungen von Stämmen vermieden werden. Ergab die Prüfung einer Cultur der zweiten Sammlung auffallende Resultate, so wurde sie mit der betreffenden Nummer der ersten Sammlung verglichen. Erst wenn beide übereinstimmten, wurde das Resultat als einwandfrei anerkannt. Es mag übertrieben scheinen, wenn wir so ausführlich auf diese eigentlich selbstverständlichen Dinge eingegangen sind; wir glauben aber, dass in diesem Punkt gerade viel gesündigt wird, und dass manches merkwürdige Versuchsergebniss, namentlich manche sogen. „Umzüchtung“, lediglich auf verunreinigte Culturen zurückzuführen ist.¹

¹ Während der Drucklegung unserer Untersuchungen erschien eine Arbeit von Berghaus (*Hygienische Rundschau*, 1905, Nr. 15), in welcher nachgewiesen wird, dass speciell die Altschüler-Döbert'schen Umzüchtungen von Typhusbacillen in *Bac. faecal. alcaligenes* auf die Verwendung von Mischculturen beider Bakterienarten, welche von Drigalski-Conradi'schem Nährboden stammten, zurückzuführen sind.

Morphologie.

Alle Culturen wurden zunächst mikroskopisch im gefärbten Präparat und im hängenden Tropfen untersucht. In beiden Fällen benützten wir Agarculturen, die 18 bis 20 Stunden bei 37° gewachsen waren.

Die Präparate wurden mit einer verdünnten Fuchsinlösung gefärbt. Wesentliche Unterschiede in der Grösse und Gestalt der Bacillen traten nicht zu Tage. Man sieht im Allgemeinen in jedem Präparat alle Uebergänge von kurzen plumpen Formen zu längeren schlankeren; namentlich in Culturen, die jünger als 18 Stunden sind, überwiegen die kurzen Formen. Paratyphus-, Mäusetyphus- und Enteritisbacillen sind im gefärbten Präparat weder von einander noch auch mit Sicherheit vom Typhusbacillus zu trennen.

Höchstens könnte differential-diagnostisch in Frage kommen, dass man bei Typhusbacillen häufiger Fadenbildung beobachtet, was bei den anderen Arten unter denselben Bedingungen nur äusserst selten der Fall ist. Unter den Vertretern des Paratyphus B fanden sich einzelne Stämme, bei denen entweder lange oder kurze Formen in überwiegender Zahl bei oft wiederholten Prüfungen beobachtet wurden. So zeigte Nr. 168 fast ausschliesslich lange Formen, auffallend kurz und plump waren dagegen Nr. 171, 173, 230, 231 und 235. Bei den Bakterien der anderen Arten konnten derartige anscheinend constante Differenzen nicht gesehen werden.

Der Vollständigkeit halber wurden alle Stämme der Gramfärbung unterzogen und entfärbten sich dabei ausnahmslos.

Die Prüfung auf Beweglichkeit wurde in der Weise vorgenommen, dass mit der Nadel eine Spur einer 18stündigen Agarcultuur in Bouillon vom gleichen Alkalescentzgrad wie der Agar verrieben und im hängenden Tropfen beobachtet wurde. Die Bouillon wurde vor dem Versuch einige Zeit im Thermostaten bei 37° gehalten, damit die Beweglichkeit der Culturen nicht etwa durch Kälte gehemmt wurde. Wir nahmen zu der Prüfung Agar- und nicht Bouillonculturen, weil von den verschiedensten Autoren beobachtet war, dass die Bakterien der von uns untersuchten Gruppen in Bouillon oft schleimig, ja sogar in Häutchen auf der Oberfläche wachsen und dann weniger beweglich sind.

Erwies sich die Beweglichkeit als auffallend schwach, so wurde das Präparat einige Zeit im Thermostaten bei 37° gehalten, um den Bakterien Gelegenheit zu geben, sich dem neuen Nährmedium vollkommen anzupassen und ihr Temperaturoptimum zu erreichen. Zeigten sich die Bakterien auch dann noch wenig oder träge beweglich, so wurden zur Controle jüngere Culturen, meist 12 stündige herangezogen; denn es ist eine bekannte Thatsache, dass einzelne Bakterienstämme nur in ganz jungen Culturen gut beweglich sind. Erst wenn sich ein Stamm bei

diesen einzelnen Prüfungen, die natürlich an den verschiedensten Tagen wiederholt wurden, als schlecht beweglich erwiesen hatte, wurde ihm dieses Prädicat definitiv zuertheilt.

Im Allgemeinen ist die Beweglichkeit der Paratyphus-, Mäusetyphus- und Fleischvergiftungsbakterien eine recht gute und die Art ihrer Bewegung hat manches Charakteristische.

Von der Beweglichkeit des Typhusbacillus unterscheidet sie sich in mehreren Punkten. Zunächst ist die Vorwärtsbewegung im Gesichtsfeld bei unserer Gruppe meist eine viel schnellere. Dann erfolgt die Bewegung nicht so bohrend, wackelnd und schlängelnd, wie beim Typhusbacillus, sondern mehr vorwärtsschiessend. Es lassen sich die Unterschiede mit Worten sehr schwer beschreiben. Vielleicht wird das, was wir meinen, am deutlichsten, wenn wir sagen, dass die Beweglichkeit des Paratyphusbacillus und der ihm nahestehenden Bakterien in Schnelligkeit und Art etwa die Mitte hält zwischen jener des Eberth-Gaffky'schen Bacillus und des Koch'schen Cholera vibrios. Die Unterschiede sind natürlich nicht so markant, dass man nach dem Präparat im hängenden Tropfen stets genau sagen könnte, was Typhus und was Paratyphus ist. Aber findet man z. B. in einem Präparat neben schneller durchs Gesichtsfeld rollenden und bohrenden Bacillen öfters an einander hängende, die sich langsam mit schlängelnden, wackelnden Bewegungen vorwärts bewegen, so spricht das schon für Typhusbacillen. Ist die Beweglichkeit andererseits sehr lebhaft und bietet der hängende Tropfen mehr das Bild des Durcheinanderschwirrens wie bei Cholera vibrios, so wird man an Paratyphus-, Mäusetyphus- oder Enteritisbacillen zu denken haben. Die schnellere Beweglichkeit, speciell der Paratyphusbacillen, haben schon Schottmüller¹ und Beljaeff² hervorgehoben.

Von unseren Paratyphus B-Culturen war nur Nr. 275 ziemlich schlecht beweglich, Nr. 227, 230 und 231 mittelstark, alle anderen aber lebhaft beweglich. Durch ausserordentlich starke Eigenbewegung zeichneten sich die Stämme Nr. 46, 133, 143, 171, 172, 173, 178, 179, 180, 215, 217, 218, 219, 223, 224, 225 und 250 aus. Wie gleich hier bemerkt sein mag, waren die weniger beweglichen Stämme auch etwas schwerer agglutinabel. Ein derartiges correspondirendes Verhalten von Beweglichkeit und Agglutinabilität ist schon mehrfach in der Litteratur betont worden.

Die fünf Culturen vom Typus des Paratyphus A neigten sich in der Schnelligkeit und Art ihrer Bewegung mehr dem Typhusbacillus zu.

Die Mäusetyphus- und Enteritisculturen dagegen zeigten sich durchgehend lebhaft beweglich.

¹ Diese Zeitschrift. Bd. XXXVI.

² Ref. Centralblatt für Bakteriologie. 1902. Bd. XXXIII.

Culturelles.

Unsere vergleichenden culturellen Untersuchungen erstrecken sich auf folgende Nährböden und Reactionen:

1. Gewöhnlicher schwach alkalischer Agar.
2. Gewöhnliche schwach alkalische Bouillon.
3. Lackmus-Milchzucker-Agar.
4. Neutralrothagar bezw. Gährkölbchen.
5. Barsiekow-Milchzucker.
6. Barsiekow-Traubenzucker.
7. Lackmusmolke.
8. Milch.
9. Indol.
10. Gelatine.

Die culturellen Merkmale der Paratyphus-, Mäusetyphus- und Enteritisbacillen sind bereits mehrfach einem eingehenden Studium unterworfen und in der Litteratur beschrieben worden. Doch schwanken die Angaben der einzelnen Autoren in manchen Punkten. Namentlich in der Werthschätzung der verschiedenen Nährböden in differentieller Hinsicht sind sich die Forscher keineswegs einig. Auch war die Frage, ob sich Paratyphusbacillen culturell von Mäusetyphus- und Enteritisbakterien unterscheiden lassen, noch immer umstritten. Es schien uns daher geboten, an unserem grossen Material die verschiedenen Reactionen nachzuprüfen. In jedem Falle wurden ausgedehnte vergleichende Proben mit sicheren Typhus- und Colibacillen beimpft.

Unsere Untersuchungen haben ergeben, dass man die Erreger des Paratyphus B, des Mäusetyphus und der Fleischvergiftungen culturell nicht von einander trennen kann, während der Paratyphusbacillus A eine gesonderte Stellung einnimmt. In differential-diagnostischer Beziehung wurde namentlich auf das Wachsthum des Typhus- und Colibacillus Werth gelegt.

Auf gewöhnlichem Agar ist das Wachsthum der Paratyphus- u. s. w. Culturen nicht sehr charakteristisch, wie Conradi, v. Drigalski und Jürgens¹ mit Recht hervorheben. Sehr häufig wachsen zwar die Paratyphus B-, Enteritis- und Mäusetyphusbacillen etwas üppiger als Typhus, worauf Schotttmüller² aufmerksam macht, und Paratyphus A; doch ist dies Verhalten nicht constant genug, um praktisch verwerthet werden zu können. Vor Allem aber wächst der Typhusbacillus keineswegs immer

¹ *Diese Zeitschrift.* Bd. XLII.

² *Ebenda.* Bd. XXXVI.

in so zarten Colonieen, wie meist angenommen wird; sondern trübere, saftigere Culturen sind gar nicht so selten. Ebenso finden sich Paratyphus- u. s. w. Stämme, die in sehr zarten, feinen, durchsichtigen und kleinen Colonieen wachsen.

Gewöhnliche, schwach alkalische Bouillon wird zunächst von allen Bakterien der Typhus-Coligruppe gleichmässig getrübt. Bei mehrtägigem Wachsthum jedoch zeigen sich manchmal Unterschiede. Beim Typhusbacillus und Paratyphusbacillus A bleibt die gleichmässige Trübung bestehen, während die Bakterien der anderen Gruppe sich in der Bouillon zuweilen, aber nicht immer zu kleineren oder grösseren Häufchen zusammenballen, auch wohl an der Oberfläche eine Hautbildung erkennen lassen, wie sie Conradi, v. Drigalski und Jürgens¹ für charakteristisch halten. Uns scheint dies Phänomen viel zu inconstant, um differentialdiagnostisch verworther werden zu können.

Ueber die Bedeutung der Lackmus-Milchzucker-Agarplatten für die Differenzirung der Bakterien unserer Gruppe sind die Ansichten sehr getheilt. v. Drigalski² legt ihnen grossen Werth bei und zwar nicht nur für die Trennung von Paratyphus-, Enteritis- u. s. w. Bacillen einerseits von Typhus- und Colibakterien, sondern auch für die Unterscheidung der Paratyphusbacillen Typus B von Typus A und Enteritisbacillen. Derselbe Autor behauptet nämlich, dass Paratyphusbacillen Typus B zunächst wie Typhusbacillen wachsen, dass ungefähr vom 5. Tage an die Colonieen aber ein dunkelblaues Centrum erhalten, das von einer weisslichen schleimigen Randzone umgeben ist. Die Enteritisbacillen sollen dagegen trockener wachsen und nicht die scharfe Differenzirung in zwei Zonen zeigen. Trautmann³ konnte diese Angaben nicht bestätigen; er beobachtete, dass das schleimige Wachsthum bei ein und derselben Cultur manchmal fehlte und manchmal ausgeprägt war. Der Befund erwies sich ihm als inconstant und differentialdiagnostisch unbrauchbar.

Zu unseren vergleichenden Untersuchungen zogen wir ausser den in der Tabelle I aufgezählten Culturen über 100 sichere Typhusstämme⁴ heran, da nur so ein sicheres Urtheil über die differentialdiagnostische Bedeutung des Lackmus-Milchzucker-Agars bei den genannten Bakterien zu erhalten war. Die Erreger des Paratyphus B, des Mäusetyphus und der Fleischvergiftungen waren auf dem blauen Agar in 24 Stunden meist

¹ *Diese Zeitschrift.* Bd. XLII.

² Koch's *Festschrift.*

³ *Diese Zeitschrift.* Bd. XLV.

⁴ Wir verdanken dieselben zum grössten Theil der Liebenswürdigkeit des Hrn. Dr. O. Lentz.

zu ziemlich grossen, saftigen Colonieen ausgewachsen, die nicht so durchsichtig waren wie Typhuscolonieen. Doch ist der Unterschied keineswegs ein markanter. Vor Allem wachsen, wie schon beim Wachsthum auf gewöhnlichem Agar erwähnt, auch sichere Typhusculturen manchmal zu trüben, grösseren Colonieen aus. Es gelingt auch dem Geübten nur etwa in $\frac{2}{3}$ der Fälle eine Paratyphuscolonie mit Sicherheit von einer Typhuscolonie zu unterscheiden. Wir haben derartige Versuche, Culturen allein nach ihrem Wachsthum auf dem blauen Agar zu diagnosticiren häufig wiederholt, auch andere in der Typhus- und Paratyphusdiagnose geübte Untersucher die Culturen bestimmen lassen. Immer wurde eine grössere Zahl von Fehldiagnosen gestellt.

Allerdings können bei mehrtägigem Wachsthum häufig Typhus- und Paratyphusbacillen von einander getrennt werden. Eine praktische Bedeutung kommt jedoch diesem Befunde nicht zu, denn durch eine Gährungsprobe mit Traubenzucker und durch die Agglutination können die verdächtigen Colonieen viel schneller und sicherer identificirt werden. Die Unterscheidung der Paratyphusbacillen von Enteritiskulturen ist auf dem Lackmus-Milchzucker-Agar jedoch ganz unmöglich, denn einige Vertreter beider Gruppen bilden Schleimzonen, andere wieder nicht. Ausserdem sahen wir, ebenso wie Trautmann, keine Constanz in dem Befunde. Die Bacillen des Paratyphus A wachsen im Allgemeinen typhusähnlich; die Mäusetyphusbacillen gleichen im Wachsthum auf der blauen Platte den Paratyphusbacillen Typus B.

Von unseren Paratyphusculturen des Typus B zeigen regelmässig ein dem Typhusbacillus gleiches Wachsthum die Stämme: Nr. 45, 51, 131, 133, 139, 140, 219, 239. Von den Fleischvergiftungsbakterien wuchs Nr. 248 typhusähnlich.

Als das bequemste und sicherste Differenzierungsmittel von Typhus- und Paratyphusbacillen erscheint uns die Gährprobe mit Traubenzucker, namentlich bei Benutzung des Rothberger'schen Neutralrothagars. Wenn man als Vorcultur den blauen Agar benutzt, der Aufschluss giebt über das Verhalten der untersuchten Cultur zu Milchzucker und dann die Traubenzuckerprobe anschliesst, hat man zur Differenzirung verdächtiger Culturen schon viel gewonnen. Alles, was den blauen Agar unverändert lässt und Traubenzucker nicht vergäht, ist typhusverdächtig, was jedoch aus Traubenzucker Kohlensäure bildet, hat sicher nichts mit Typhus zu thun. Eine Unterscheidung der Traubenzucker vergärenden Stämme, in unserem Falle der Paratyphus-, Enteritis- und Mäusetyphusbacillen unter einander, ist mit dieser Probe nicht möglich.

Sämmtliche 90 Culturen der letztthin genannten Gruppe vergähen den Traubenzucker sehr stark, einerlei wie man die Probe anstellt. Wir

haben umfangreiche Vergleichsversuche mit Zuckerbouillon im Gährkölbchen, mit Zuckeragar und dem Rothberger'schen Neutralrothagar in Schüttelcultur angestellt, ohne dass sich Differenzen herausgestellt hätten. Wir können gerade den Neutralrothagar empfehlen; denn er ist leicht herzustellen und ermöglicht noch mehr Differenzirungen als der gewöhnliche Traubenzuckeragar. Es giebt nämlich eine Reihe paratyphus-ähnlicher Bakterien, die wohl Gas bilden, aber das Neutralroth unverändert lassen, während die Bakterien der Paratyphusgruppe ausnahmslos schon nach 24 Stunden ausser der Gasbildung eine lebhafte Fluorescenz hervorrufen.

Auf die von Barsiekow angegebenen Milchzucker- und Traubenzuckerlösungen kann man verzichten. Wir haben alle Culturen auch an dem Barsiekow'schen Nährböden geprüft, ohne davon wesentlichen Vortheil gesehen zu haben. Die Milchzuckerlösung lassen alle Bakterien der Paratyphus-, Enteritis- u. s. w. Gruppe, ebenso wie der Typhusbacillus unverändert, während sie die Traubenzuckerlösung unter starker Coagulation erdbeerfarben verändern. Ziemlich häufig beobachtet man in dem Barsiekow-Traubenzucker Unterschiede zwischen Typhus- und Paratyphusbacillen. Die Typhusbacillen bringen den Farbumschlag und die Coagulation zuweilen langsamer hervor als Paratyphusbacillen, doch sind das nicht essentielle, sondern nur quantitative Unterschiede in der Säurebildung.

Ein ausgezeichnetes Differenzierungsmittel für die Bakterien der Typhus-, Paratyphus-, Coli-, Dysenteriegruppe ist die 1889 von Petruschky in die bakteriologische Technik eingeführte Lackmusmolke. Sie erlaubt eine scharfe Trennung der Gruppe Paratyphusbacillus B-, Enteritis-, Mäusetyphus von Typhusbacillus und Paratyphus A-Bacillus (*Bacillus paratyphosus acidumfaciens*, Schottmüller). Eine Differenzirung der Paratyphusbacillen B von den Bakterien derselben Gruppe ist aber auch mit Hülfe der Lackmusmolke nicht möglich. Auch das sogen. Neunkirchener Stäbchen von v. Drigalski, das sich in seinem Verhalten zur Lackmusmolke von Paratyphusbacillen unterscheiden soll, unterzogen wir noch während der Drucklegung einer Prüfung in diesem Nährmedium, fanden jedoch keine Unterschiede gegenüber dem Paratyphusbacillus B. Vielleicht ist die Lackmusmolke, welche v. Drigalski benutzt hat, nicht einwandfrei gewesen. Wenigstens soll ein Enteritisstamm Brügge bei ihm unter starker Säurebildung gewachsen sein, während er das bei uns nicht thut. Auch stimmt die Bemerkung, dass Paratyphusbacillen die Lackmusmolke früher bläuen als Typhusbacillen, nicht mit unseren Erfahrungen; bei uns gaben Typhusbacillen überhaupt niemals den Umschlag in Blau.

Wir stehen mit Trautmann¹, Bonhoff² u. A. auf dem Standpunkt, dass sich Paratyphusbacillen Typus B, Mäusetyphus- und Enteritisstämme in ihrem Verhalten zur Lackmusmolke nur quantitativ, nicht qualitativ unterscheiden. Die charakteristischen Veränderungen in diesem Nährboden sind mehrfach von Schottmüller³, Trautmann¹ und Bonhoff² und Anderen vergleichenden Studien unterworfen worden. Unsere Befunde stimmen im Wesentlichen mit denen dieser Autoren überein.

Typhusbacillen lassen die Lackmusmolke klar und röthen sie; die Röthung bleibt bestehen, auch wenn man die Culturröhrchen Wochen lang bei 37° hält. Wir haben bei über 100 Stämmen keine Ausnahme von diesem Verhalten gesehen. Einige Autoren wollen nach Wochen ganz schwache Alkalibildung gesehen haben. Vielleicht ist dieser geringe Farbumschlag nur scheinbar und auf eine erhöhte Concentration des Nährbodens zurückzuführen; denn bei dem Wochen langen Aufenthalt im Thermostaten verdunstet, wenn man die Röhrchen nicht dichtet, eine verhältnissmässig grosse Menge Wasser. Der Paratyphusbacillus A wirkt auf die Lackmusmolke genau ebenso wie Typhusbacillen. Ganz anders die Vertreter der Paratyphus B-Enteritisgruppe. Nach 24 Stunden ist die Lackmusmolke hier immer geröthet und schwach opalescirend; man kann nicht von einer eigentlichen Trübung wie bei Coliculturen reden, aber so durchsichtig wie bei Typhusbacillen bleibt die Molke nicht. Manchmal beginnt schon am zweiten Tag, in der Regel ungefähr am vierten, der Farbenton in das ursprüngliche Violett überzugehen; die Molke nimmt nun von Tag zu Tag (wir haben täglich den Farbenton möglichst exact bestimmt und protokollirt) immer mehr einen bläulichen Ton an, unter zunehmender Trübung. Meist ist am Ende der zweiten Woche ein intensives Blau erreicht. Je nach der nicht immer ganz regelmässigen Beschaffenheit des Nährbodens, der Menge des Einsaatmaterials und der Wachstumsenergie des einzelnen Stammes tritt die Blaufärbung früher oder später ein. Manchmal bleibt die Farbe auch mehr violett, ohne in das intensive Blau überzugehen. Gründe für dies abweichende Verhalten liessen sich nicht erweisen; bei wiederholten Prüfungen zeigten die betreffenden Stämme das normale Verhalten. Es handelt sich demnach nicht um individuelle Eigenthümlichkeiten der betreffenden Culturen, sondern um andere geringfügige Umstände, vielleicht den Säuregehalt des Glases oder dergl. Lässt man die blaufärbten Culturröhrchen länger als zwei Wochen stehen, so werden sie allmählich wieder durchsichtiger und es sammeln sich auf der Oberfläche mehr oder

¹ A. a. O.

² *Archiv für Hygiene*. Bd. L.

³ A. a. O.

weniger ausgeprägte blaue Zoogloën. Gleichzeitig sinken die absterbenden Bakterien in kleineren Häufchen zu Boden.

Diese Beschreibung gilt für Paratyphusbacillen Typus B, Enteritisbakterien und Mäusetypusbacillen.

Ebensowenig wie in der Lackmusmolke lassen sich in Milch die genannten Bakterien differenzieren. Auf die charakteristischen Veränderungen, die der Paratyphusbacillus B in Milch hervorruft, hat wohl zuerst Schottmüller die Aufmerksamkeit gelenkt. Er fand, dass die Milch nie gerinnt, wohl aber nach Wochen einen gelblichen Farbenton annimmt und durchsichtig wird; gleichzeitig wird die Reaction stark alkalisch. Gerade dieser Alkalibildung schreibt Schottmüller die eigenthümliche Veränderung im Aussehen der Milch zu. Andere Autoren wollen das Durchsichtigwerden der Milch nicht gesehen haben; B. Fischer¹ andererseits giebt an, auch in alten Milchculturen des Typhusbacillus die charakteristische Aufhellung beobachtet zu haben. Trautmann und Bonhoff fanden das Durchsichtigwerden der Milch constant nicht nur bei Paratyphusculturen, sondern auch bei Mäusetyphus- und Enteritisstämmen. Wir können das Letztere bestätigen. Niemals sahen wir die Aufhellung und Alkalibildung ausbleiben. Typhus- und Paratyphusbacillen Typus A dagegen lassen die Milch dauernd äusserlich unverändert; die Reaction ist noch nach Wochen deutlich sauer.

Die Prüfung auf Indolbildung geschah in der üblichen Weise unter Heranziehung von echten Colistämmen als Controle. Unter den untersuchten Stämmen wurden keine gefunden, die Indol bildeten.

Die Gelatine wurde nicht verflüssigt. Die v. Drigalski'schen Angaben, dass sich sein Neunkirchener Stäbchen durch das Wachsthum auf Gelatine von Paratyphusbacillen unterscheide, möchten wir ebenso wie das von ihm beobachtete abweichende Verhalten in Lackmusmolke als zufällige inconstante Befunde auffassen. Ebenso wie Trautmann und Bonhoff fanden auch wir keine wesentlichen Unterschiede im Gelatinewachsthum.

Damit wäre die Zahl der von uns verwandten Nährböden erschöpft. Auf weitere culturelle Untersuchungen glaubten wir verzichten zu dürfen, um so mehr, als die immunisatorischen Beziehungen der untersuchten Culturen zu der Annahme berechtigten, dass auch die Heranziehung weiterer Nährböden in der Differenzirung nicht weiter führen würde. Die Verwendung der verschiedensten Zuckerarten, die zum Theil sehr schwer rein zu bekommen sind, der Kartoffel u. dergl., liessen nach früheren eigenen

¹ Diese Zeitschrift. Bd. XXXIX. — Koch's Festschrift.

und zahlreichen Erfahrungen anderer Autoren ausserdem keine eindeutigen Resultate erwarten.

Es gelingt mit den oben ausführlich beschriebenen **culturellen Methoden** leicht, die von uns untersuchten Bakterien in zwei Gruppen zu sondern:

1. Typhusbacillus;
2. Paratyphusbacillus B, -Enteritis, -Mäusetyphusbakterien; hierher gehören noch die von uns nicht berücksichtigten Erreger der Cholera u. dergl.

Den Paratyphus A-Bacillus als eine eigene Gruppe aufzustellen, erscheint nicht geboten, da die Befunde von Paratyphus A-Bacillen zur Zeit noch viel zu vereinzelt sind, um die Aufstellung einer besonderen Gruppe zu rechtfertigen.

Für die Trennung dieser beiden Gruppen vom Colibacillus ist am geeignetsten der Lackmus-Milchzucker-Agar und die Milchprobe.

Unter einander lassen sie sich culturell sicher mit der Gährungsprobe (Neutralrothagar) und mit Milch und Lackmusmolke differenzieren.

Die Zerlegung der zweiten Gruppe in ihre Vertreter: Paratyphusbacillus B, Bac. enteritidis und Mäusetyphus ist jedoch mit den gebräuchlichen culturellen Methoden unmöglich. Wir suchten daher die immunisatorischen Beziehungen dieser Culturen zu ergründen, um so zu einem System zu gelangen.

Agglutinationsversuche.

Es wurden zu den Agglutinationsversuchen Pferde- und Kaninchen-sera benutzt. Im Ganzen standen uns 23 Immunsera, die mit Bakterien der Typhus-Coligruppe gewonnen waren, zur Verfügung, und zwar 10 Paratyphus B-Sera, 2 Mäusetyphussera, 9 Typhussera, 1 Enteritisserum (Flügge) und 1 Paratyphus A-Serum. In Tabelle II ist eine Uebersicht über die verschiedenen Sera gegeben. Zu Controlversuchen wurden ausserdem 20 Sera von normalen Kaninchen und 4 von normalen Pferden, ferner 1 agglutinirendes Staphylokokkenkaninchen serum, 1 agglutinirendes Cholera pferdeserum und 3 agglutinirende Cholera kaninchen sera herangezogen, zusammen also 29 Controlsera. Im Ganzen wurden demnach 52 Sera zu unseren Agglutinationsversuchen verwandt.

Die Herstellung der Sera geschah in der im Institut für Infektionskrankheiten gebräuchlichen Weise.

Kaninchen wurden in der Art vorbehandelt, dass ihnen in 8 tägigen Intervallen 1 Oese, 3 Oesen und schliesslich 5 Oesen einer ca. 20 Stunden alten Agarcultur abgetödtet intravenös injicirt wurden. Die Culturmasse wurde in 1 bis 2^{ccm} Kochsalzlösung aufgeschwemmt und 1 Stunde bei 60°

Tabelle II. Agglutinierende Sera, hergestellt mit Bakterien der Typhus-Coligruppe.

| Ord. Nr. | A r t | Bezeichnung | Monovalent oder polyvalent | Nummer des zur Immunisierung verwandten Stammes | Titer | Bemerkungen |
|----------|-----------------------|-------------|----------------------------------|--|------------|---|
| 1 | Paratyphus B | VI | monovalent | 46 | 1:5000 | |
| 2 | " | XVIII | polyvalent | 39, 45, 46, 51, 55, 131, 133, 140, 143, 144 = 10 Stämme | 1:15—20000 | |
| 3 | " | Pferd I | monovalent | 217 | 1:3000 | |
| 4 | " | Kan. XXXIII | " | 46 | 1:5000 | |
| 5 | " | " XXXIV | " | 46 | 1:5000 | |
| 6 | " | " IL | " | 238 | 1:2000 | |
| 7 | " | " LI | " | 238 | 1:5000 | |
| 8 | " | " LII | " | 238 | 1:5000 | |
| 9 | " | " XVII | polyvalent | 39, 45, 46, 51, 55, 131, 133, 140, 143, 144 = 10 Stämme | 1:2000 | |
| 10 | " | " XIX | " | 39, 45, 46, 51, 55, 131, 133, 140, 143, 144 = 10 Stämme | 1:5000 | |
| 11 | Mäusetyphus | LXI | monovalent | 274 | 1:5000 | |
| 12 | " | LXII | " | 274 | 1:5000 | |
| 13 | Typhus | Pferd II | " | 151 | 1:10000 | |
| 14 | " | LXXXVII | polyvalent | 12, 21, 22, 23, 34, 43, 44, 100, 112, 151 = 10 Stämme | 1:10000 | Stämme, die mit Paratyphus B-Serum deutlich Gruppenreaction zeigten. |
| 15 | " | XC VII | monovalent | 121 | 1:5000 | Stamm hochvirulent: $\frac{1}{100}$ Oese. |
| 16 | " | XCI | " | 86 | 1:3000 | " |
| 17 | " | XLII | " | 137 | 1:5000 | " |
| 18 | " | II und XIII | polyvalent | II: 1, 2, 3, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 20 XIII: 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 34, 35, 69 | 1:2000 | die beiden Sera wurden im Verhält- niss 1:1 gemischt. |
| 19 | " | LXVI | monovalent | 99 | 1:4000 | der St. war anfängl. schwer agglutininabel. |
| 20 | " | XXXIX | " | 69 | 1:5000 | |
| 21 | " | XIII | polyvalent | 21, 22, 23, 24, 25, 28, 29, 34, 35, 69 | 1:2000 | Stamm 266 von Paratyphus B-Serum hoch beeinflusst. |
| 22 | Enteritis (Flügge) | — | monovalent | 266 | 1:1500 | |
| 23 | Paratyphus A | IV | " | 47 | 1:2000 | |

im Schüttelschrank gehalten. Hatte das Serum der Versuchsthiere nach drei Injectionen noch nicht den gewünschten Titer, so wurden die Dosen gesteigert: es wurden dann 6 bzw. 10 Oesen intravenös injicirt, bzw. die letzten Dosen nochmals wiederholt. Einige Paratyphusstämme erwiesen sich als so toxisch, dass mit etwas kleineren Dosen angefangen werden musste; wir begannen hier mit $\frac{1}{4}$ bzw. $\frac{1}{2}$ Oese, gingen dann zu 1, schliesslich zu 2 und im Bedarfsfalle zu 5 Oesen weiter. Mit Enteritisculturen vom Typus des Bac. enteritidis Gärtner gelang es leider nicht, brauchbare Sera zu erzielen. Selbst bei schonendster Behandlung (es wurde mit $\frac{1}{10}$ Oese intravenös begonnen) gingen die Thiere stets nach 4 bis 6 Wochen unter stetiger Gewichtsabnahme marantisch zu Grunde. Wohl aber konnten wir mit einem Enteritisstamm Typus Flüge ein agglutinirendes Kaninchenserum gewinnen.

Zur Herstellung der polyvalenten Kaninchensera wurde je 1 Oese der betreffenden Culturen in 10^{ccm} Kochsalzlösung verrieben; die Mischung wurde gut umgeschüttelt und davon der gewünschten Dosis entsprechende Mengen intravenös injicirt.

Bei den Pferden wurde die Immunisirung mit grösseren Dosen begonnen. Das Typhuspferd erhielt in 8 tägigen Zwischenräumen $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, 3 und endlich 6 Culturen abgetödtet intravenös. Das Paratyphuspferd musste etwas schonender behandelt werden. Es bekam zunächst $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$ und dann 1 Cultur, magerte aber danach etwas ab und wurde, nachdem es sich erholt, noch einmal mit $\frac{3}{4}$ und 1 Cultur weiter behandelt.

Auf die beschriebene Weise gelang es stets, gegen Typhus-, Mäusetyphus-, Paratyphus- und einmal gegen Enteritisbacillen vom Typus Flüge gut agglutinirende Sera zu gewinnen.

Von der Immunisirung der Thiere mit ganz kleinen Dosen haben wir Abstand genommen, da wir oft die Erfahrung gemacht haben, dass mit grossen Dosen schneller hochwerthige, gut brauchbare Sera erzielt wurden. Gelegentliche Vergleichsversuche auch mit anderen Bakterienarten zeigten, dass in der Regel der Titer des Serums nach einer einmaligen kleinen Dosis weit hinter dem durch eine einmalige grosse Dosis erzielten zurückbleibt. Die anders ausgefallenen Versuche von Friedberger¹ und Anderen sind vielleicht auf die Benutzung einer anderen Kaninchenrasse zurückzuführen.

Die Agglutinationsversuche wurden mit der schon seit Jahren im Institut für Infectionskrankheiten gebräuchlichen Methode angestellt: Eine Oese einer gut gewachsenen 20 stündigen Agarcultur wird in 1^{ccm} einer

¹ *Berliner klin. Wochenschrift.* 1902.

mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Serumverdünnung verrieben. Die Versuchsröhrchen wurden 2 Stunden bei 37° gehalten und dann mit blossem Auge, in zweifelhaften Fällen unter Controle der Lupe untersucht. In jedem Falle wurden drei Controlen angestellt.

1. das Serum mit dem eigenen Stamm ausgewerthet,
2. jeder untersuchte Stamm in physiologischer Kochsalzlösung,
3. in normalem Serum derselben Thierart in den Verdünnungen 1:50 und 1:100 verrieben.

Mit der ersten Controle überzeugt man sich zunächst von der Brauchbarkeit des Serums, stellt eventuelle Titerabnahme fest und bestimmt den augenblicklichen Titer des Serums. Zugleich hat man aber damit auch eine gewisse Controle des benutzten Nährbodens.

Es ist uns einige Male vorgekommen, dass an einem Tage alle oder ein grosser Theil der untersuchten Culturen schlecht agglutiniert wurden. Das liess sich, da auch die Controle mangelhaft agglutiniert wurde, nur auf die Beschaffenheit des Nährbodens zurückführen. In unseren Fällen liess sich ein zu hoher Alkaligehalt des Agars als Ursache ermitteln. Ohne die Controle mit dem eigenen Stamm würde man in derartigen Fällen leicht zu falschen Schlüssen verleitet werden. Besonders die Typhusbacillen sind in ihrer Agglutinabilität sehr empfindlich gegen Schwankungen der Reaction des Nährbodens, weit weniger schon die Bacillen der Paratyphus-Enteritisgruppe. Es mag erwähnt werden, dass wir bei Choleravibrien entsprechende Beobachtungen noch nicht gemacht haben.

Die so ausserordentlich schwankenden Angaben der Litteratur über Agglutinationsresultate bei Typhus-, Paratyphus- u. s. w. Bacillen sind wohl zum Theil auch auf die beschriebene Fehlerquelle zurückzuführen. Man sollte es sich für vergleichende wissenschaftliche Untersuchungen zur Regel machen, kein Agglutinationsresultat als beweisend anzusehen, das nicht mindestens noch einmal an einem anderen Tage nachgeprüft worden wäre. Dann würde mancher Irrthum vermieden werden! Gerade die Litteratur über Agglutinationsversuche ist reich an den widersprechendsten Versuchsergebnissen. An einem grossen Theil dieser Differenzen hat sicher die vielfach unzulängliche Methodik Schuld; auch unterlassen es manche Autoren überhaupt ganz, auf ihre Versuchstechnik einzugehen, so dass ihre Resultate sich mit denen anderer Forscher gar nicht in Vergleich setzen lassen.

So vermissen wir z. B. in der Zupnik'schen Arbeit bei seinen Agglutinationsversuchen die wichtigsten Angaben:

1. die Temperatur, bei welcher der Versuch angestellt wurde,
2. worin, ob in Schälchen oder Röhrchen,

3. wie alt die benutzten Culturen waren,
4. ob er jedes Mal Controlen mit normalen Seris und mit physiologischer Kochsalzlösung gemacht hat,
5. wie die Verdünnungen gemacht und die Versuche angestellt wurden,
6. wie er seine Agglutinationseinheit berechnet.

Er führt gänzlich unnöthiger Weise eine neue Agglutinationseinheit in die Litteratur ein; er versteht unter einer Ag.-E. eine innerhalb 8 Stunden mit der Verdünnung 1:40 eintretende positive Reaction. Was er nun z. B. unter 4500 Ag.-E., einer Zahl, die in seinen Tabellen vorkommt, versteht, sagt er nirgends. Legt er seiner Berechnung die Zeit, in der die Reaction auftritt, zu Grunde, oder den Verdünnungsgrad oder beides? Im letzten Falle würde er mit der Verdünnung 1:180 000 noch eine positive Reaction erreicht haben, sicher ein merkwürdig hoher Titer für ein agglutinirendes Serum. Zupnik hat sogar mit Seris von 10 000 Ag.-E. gearbeitet und die mit derartigen Serumproben erzielten „Gruppenreactionen“ setzt er in directen Vergleich mit solchen, die z. B. mit einem Serum von 120 Ag.-E. beobachtet wurden. Auf diese Weise kommen natürlich uncontrolirbare Resultate zu Stande. Vergleichende Untersuchungen, namentlich über Gruppenreactionen, haben nur dann einen Werth, wenn der Titer der Sera annähernd gleich hoch ist. Dass Krankensera zu derartigen Untersuchungen gänzlich ungeeignet sind, haben wir schon erwähnt. Die Zupnik'schen Versuche sind aber zum grössten Theil mit solchen gemacht; die künstlichen Immunsera treten in seiner Arbeit dagegen ganz zurück.

Von den Autoren, die vergleichende Untersuchungen über die Paratyphusfrage angestellt haben, weichen in der Methodik Korte¹ und Trautmann wesentlich von uns ab. Korte untersucht das Agglutinationsresultat lediglich mikroskopisch mit Oelimmersion und hält erst positive Grenzen für erreicht, wenn er 3 bis 4 Bacillen zusammenliegend antrifft. Wir halten seine Methode für sehr wenig einwandfrei. Dasselbe gilt von der Trautmann'schen, der den Versuch mit 6 Stunden alten Bouillonculturen ansetzt und das Resultat mikroskopisch feststellt. Er giebt selbst an, dass durch Spontanagglutination viele Fehlerquellen entstanden seien. Einzelne alte Culturen, wie z. B. Enteritis Gärtner, Breslau, Haustedt erwiesen sich ihm als ganz unbrauchbar, da sie stets zusammenklumpten. Da wir mit denselben Culturen gearbeitet haben und niemals durch Spontanagglutinationen gestört wurden, möchten wir annehmen, dass die Fehlerquellen ihren Grund nicht in einer Eigenschaft der benutzten Cul-

¹ Diese Zeitschrift. Bd. XLIV.

turen an sich, sondern in der Methodik hatten. Ausserdem hat Trautmann zum Theil Sera von sehr niedrigem Titer verwandt. Auch aus diesem Grunde lassen seine Untersuchungen vielfach im Stich.

I. Agglutination der Paratyphus B-Stämme.

Sachliche Gründe lassen es zweckmässig erscheinen, mit der Besprechung der Agglutination der Paratyphusculturen durch Mäusetyphussera zu beginnen.

Es standen uns zwei solcher Sera zur Verfügung, welche mit demselben Stamm, Nr. 274, dem virulenten Löffler'schen Mäusetyphusbacillus, an verschiedenen Kaninchen hergestellt waren. Die beiden Sera hatten gegen Mäusetyphusculturen denselben Titre; in ihrer Wirksamkeit auf Paratyphusbacillen unterschieden sie sich jedoch in gewissem Grade.

Das eine, Nr. 62, beeinflusste eine Anzahl der Culturen stärker als das Serum Nr. 61. Es ist das ein sehr interessanter Befund, der auch mit anderen Sera mehrfach erhoben werden konnte und auch von einzelnen Autoren bereits beschrieben worden ist. Zur Erklärung der Differenz zweier mit demselben Stamm an verschiedenen Thieren hergestellten Sera nimmt man im Sinne der Ehrlich'schen Theorie an, dass der Receptorenapparat der behandelten Thiere verschieden ist. Es finden einzelne agglutinineregende Gruppen nur in dem einen Thier geeignete Receptoren; dementsprechend bildet auch nur dieses Thier die entsprechenden Agglutinine aus, das andere aber nicht. Der vorliegende Fall ist ein beredtes Beispiel für eine derartige Verschiedenheit im Receptorenapparat verschiedener Thiere. Wir lassen daher die Protokolle ungekürzt folgen:

Tabelle IIIa.

Agglutination mit Mäusetyphus-Serum (Kan. 62). Titer 1:5000.

| Nr. | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:2000 | 1:5000 |
|-----|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 36 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + |
| 39 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 41 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 45 | +++ | +++ | ++ | — | — | — |
| 46 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 51 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 55 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 62 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 128 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 131 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ± |
| 133 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ± |
| 139 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± |

Tabelle IIIa. (Fortsetzung.)

| Nr. | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:2000 | 1:5000 |
|-----|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 140 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 143 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 144 | +++ | +++ | ± | — | — | — |
| 168 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ± |
| 170 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 171 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 172 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | — |
| 173 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | — |
| 174 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + |
| 175 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 177 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 178 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 179 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 180 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ± |
| 215 | +++ | +++ | ± | — | — | — |
| 216 | +++ | +++ | ± | — | — | — |
| 217 | +++ | +++ | ± | — | — | — |
| 218 | +++ | +++ | + | — | — | — |
| 219 | +++ | +++ | ± | — | — | — |
| 220 | +++ | +++ | + | — | — | — |
| 221 | +++ | +++ | + | — | — | — |
| 222 | +++ | +++ | ± | — | — | — |
| 223 | +++ | +++ | ± | — | — | — |
| 224 | +++ | +++ | ± | — | — | — |
| 225 | +++ | +++ | ± | — | — | — |
| 226 | +++ | +++ | — | — | — | — |
| 227 | +++ | +++ | ± | — | — | — |
| 228 | +++ | +++ | ± | — | — | — |
| 230 | +++ | +++ | +++ | + | ± | — |
| 231 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ± |
| 235 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 238 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 239 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ± |
| 240 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ± |
| 241 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ± |
| 250 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | — |
| 251 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | — |
| 272 | +++ | +++ | ++ | + | — | — |
| 273 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 275 | ± | — | — | — | — | — |
| 276 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 279 | ± | — | — | — | — | — |
| 282 | +++ | +++ | ± | — | — | — |
| 283 | +++ | +++ | + | — | — | — |
| 284 | +++ | +++ | ± | — | — | — |
| 285 | +++ | +++ | + | — | — | — |
| 286 | +++ | +++ | + | — | — | — |
| 287 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ± |
| 288 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + |
| 289 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± |
| 290 | +++ | +++ | + | — | — | — |
| 291 | +++ | +++ | ± | — | — | — |

Tabelle IIIb.

Agglutination mit monovalentem Mäusetyphusserum (Kaninchen 61).

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:2000 | 1:5000 | 1:10 000 |
|-----|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|----------|
| 36 | +++ | +++ | +++ | + | + | ± | — | — |
| 39 | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | + | — | — |
| 41 | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | + | — | — |
| 45 | + | ± | — | — | — | — | — | — |
| 46 | +++ | +++ | +++ | +++ | + | — | — | — |
| 51 | +++ | +++ | +++ | + | + | — | — | — |
| 55 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — | — | — |
| 62 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | + | — | — |
| 128 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — |
| 131 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — | — |
| 133 | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | + | — | — |
| 139 | +++ | +++ | +++ | +++ | + | + | — | — |
| 140 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — |
| 143 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | — | — |
| 144 | +++ | + | ± | — | — | — | — | — |
| 168 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | — | — |
| 170 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — |
| 171 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — | — | — |
| 172 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — | — |
| 173 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — |
| 174 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — | — |
| 175 | + | + | + | + | + | + | — | — |
| 177 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — |
| 178 | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | + | — | — |
| 179 | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | + | — | — |
| 180 | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | + | — | — |
| 215 | +++ | +++ | + | — | — | — | — | — |
| 216 | +++ | +++ | + | — | — | — | — | — |
| 217 | +++ | +++ | ± | — | — | — | — | — |
| 218 | +++ | ++ | + | — | — | — | — | — |
| 219 | +++ | +++ | ++ | ± | — | — | — | — |
| 220 | +++ | +++ | ++ | — | — | — | — | — |
| 221 | +++ | +++ | ++ | — | — | — | — | — |
| 222 | +++ | +++ | +++ | — | — | — | — | — |
| 223 | +++ | ++ | + | — | — | — | — | — |
| 224 | +++ | ++ | — | — | — | — | — | — |
| 225 | +++ | — | — | — | — | — | — | — |
| 226 | + | ± | — | — | — | — | — | — |
| 227 | +++ | +++ | + | — | — | — | — | — |
| 228 | +++ | +++ | ± | — | — | — | — | — |
| 230 | +++ | ± | ++ | ++ | + | — | — | — |
| 231 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — |
| 235 | +++ | +++ | +++ | +++ | + | ± | — | — |
| 238 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — | — |
| 239 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — |
| 240 | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | + | — | — |
| 241 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | — | — |
| 250 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — | — |
| 251 | +++ | ++ | +++ | +++ | + | — | — | — |
| 272 | +++ | — | — | — | — | — | — | — |
| 273 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | — | — |
| 275 | +++ | +++ | ± | — | — | — | — | — |
| 276 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 279 | + | — | — | — | — | — | — | — |

Tabelle IIIb. (Fortsetzung.)

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:2000 | 1:5000 | 1:10 000 |
|-----|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|----------|
| 282 | +++ | +++ | ++ | — | — | — | — | — |
| 283 | +++ | +++ | + | — | — | — | — | — |
| 284 | +++ | +++ | + | — | — | — | — | — |
| 285 | +++ | +++ | +++ | — | — | — | — | — |
| 286 | +++ | + | + | — | — | — | — | — |
| 287 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | ± | — |
| 288 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | — | — |
| 289 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | — | — |
| 290 | +++ | ± | — | — | — | — | — | — |
| 291 | +++ | +++ | + | — | — | — | — | — |

Aus den mitgetheilten Agglutinationsversuchen geht ferner hervor, dass sich die Paratyphusculturen bei der Agglutination mit Mäusetyphussera, zumal mit dem Serum Nr. 62 in zwei verschiedene Gruppen auflösen lassen. Die eine umfasst die Stämme: Nr. 45, 144, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 272, 275, 279, 282, 283, 284, 285, 286, 290 und 291, im Ganzen 26 Culturen, welche von dem Mäusetyphussera nur in geringem Grade mit beeinflusst werden. Ihnen stehen 38 Stämme gegenüber, die bis zur Titerdosis mitagglutiniert werden und zwar die 24 Culturen: Nr. 39, 46, 128, 131, 140, 143, 168, 170, 172, 173, 174, 177, 230, 231, 235, 238, 239, 241, 250, 273, 276, 287, 288, 289 mit beiden Seris und Nr. 36, 41, 51, 55, 62, 133, 139, 171, 175, 178, 179, 180, 240 und 251, zusammen 14 deutlich nur mit dem Serum Nr. 62.

Vergleicht man die Herkunft der Culturen mit ihrem Verhalten zum Mäusetyphusserum, so ergeben sich interessante Gruppierungen. Von den Stämmen, die wir der Güte des Hrn. Dr. Lentz verdanken, wurde nur einer, Nr. 144, nicht bis zur Titerdosis agglutiniert. Die Lentz'schen Stämme sind sämtlich in der Gegend von Idar a. d. Nahe isoliert. Im directen Gegensatz zu ihnen stehen die von Hrn. Dr. Conradi in Metz isolierten Culturen. Von ihnen wurde keine über den üblichen Grad der Gruppenagglutination (1:200) hinaus beeinflusst.

Sämtliche vier Schottmüller'schen Culturen waren dagegen wieder durch die Agglutination nicht von Mäusetyphusbacillen zu trennen, ebenso wenig wie die Paratyphusstämme von Hrn. Prof. Dr. B. Fischer.

Nr. 272, von Hrn. Geheimrath Flügge übersandt, wurde stärker als in der Regel bei gewöhnlicher Gruppenagglutination beobachtet wird, agglutiniert, ging aber nicht bis zur Titerdosis, während Nr. 273 wie ein Mäusetyphus beeinflusst wurde.

Von den Bonhoff'schen Culturen erreichte nur eine, Nr. 276, die Werthigkeitsgrenze des Serums, Nr. 275 und 279 wurden nur bis 1:200 mitagglutiniert.

Die v. Drigalski'schen Stämme endlich werden der Mehrzahl nach nicht hoch beeinflusst; nur Nr. 287, 288 und 289 erreichen den Titerwerth des Serums.

Die naheliegende Vermuthung, dass die Gruppierung der Paratyphus B-Stämme auch in irgend einer Weise bei der Agglutination mit Paratyphusseris zu Tage treten würde, hat sich nicht bestätigt. Es wurden sämtliche Culturen mit einem Serum ausgewerthet, das mit einem vom Mäusetyphusserum stark beeinflussten Stamm (Serum VI) hergestellt war. Alle Culturen wurden in gleicher Weise bis zur Titerdosis agglutiniert.

Dasselbe Bild gab die Agglutination mit dem Serum eines Pferdes, das mit einem vom Mäusetyphusserum nicht agglutinierten Paratyphusstamm vorbehandelt war. (Pferd I mit Nr. 217.) Bei der Wichtigkeit der Frage wurde der Versuch mit zwei weiteren Seris vom Stamm Nr. 46 und einem vom Stamm Nr. 217 an einer Auswahl der Culturen wiederholt. Stets bewegten sich die Agglutinabilitätsunterschiede der Paratyphusculturen in ganz minimalen Grenzen. Auch zwei Sera, mit einem zweiten vom Mäusetyphusserum nicht agglutinierten Stamm hergestellt, gaben analoge Resultate. Schliesslich wurde untersucht, ob sich vielleicht mit polyvalenten Seris Unterschiede ergäben. Wir stellten zu dem Zwecke ein Serum mit 10 Stämmen her; darunter 8 Stämme, die einem Mäusetyphusserum gegenüber positiv, sowie 2 Stämme, die sich demselben gegenüber negativ verhielten. Wiederum ergab die Auswerthung sämtlicher Culturen dasselbe gleichmässige Bild. Auch zwei weitere polyvalente Sera, an einer Auswahl von Stämmen geprüft, verhielten sich gleich.

Aus der Gesamtzahl unserer Versuche mit Paratyphussera können wir den Schluss ziehen, dass der Receptorenapparat der Paratyphusbacillen vom Typus B sich gegen homologe Sera (Paratyphussera) ausserordentlich gleichmässig verhält, wenigstens treten bei der Agglutination keine Unterschiede zu Tage. Einige Beispiele mögen das erläutern.

Auch nach anderen Gesichtspunkten hin verhielten sich alle Paratyphus-Culturen gleich. So erwiesen sich hoch- und schwachvirulente Culturen als völlig gleich agglutinabel. Schwer agglutinable Stämme wurden nicht beobachtet. Das Phänomen der Agglutininresistenz frisch aus dem Menschen isolirter Bacillen konnte in einigen Fällen constatirt werden; an anderer Stelle werden wir darauf näher eingehen.

Tabelle IVa.
Agglutination mit polyvalentem Paratyphusserum (Kaninchen 18).

| Nummer | Beweglichkeit | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:2000 | 1:5000 | 1:10000 | 1:15000 | 1:20000 |
|--------|---------------|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| 36 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | — | — |
| 39 | + | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | — |
| 41 | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | — | — |
| 45 | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | — | — |
| 46 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | — |
| 51 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | — | — |
| 55 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ± | — |
| 62 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | — | — |
| 128 | + | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | — | — |
| 131 | + | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | — |
| 133 | + | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ± | — |
| 139 | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | — | — |

Tabelle IVb.
Agglutination mit Paratyphus B-Serum Nr. VI.

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:2000 | 1:5000 | 1:10000 |
|-----|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|---------|
| 36 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± |
| 39 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | ± | — |
| 41 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 45 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — |
| 46 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± |
| 51 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 55 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | + | — |
| 62 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 128 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± |
| 131 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 133 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — |
| 139 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | ± | — |
| 140 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | + |
| 143 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± |
| 144 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 168 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |

Tabelle IVc.
Agglutination mit Paratyphus B-Serum, Pferd (Stamm 217). Titer 1:3000.

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:2000 | 1:3000 | NaCl. |
|-----|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|-------|
| 39 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — |
| 238 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 282 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 140 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — |
| 241 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | — | — |
| 284 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | — | — |
| 177 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | — | — |

Tabelle IVc. (Fortsetzung.)

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:2000 | 1:3000 | NaCl. |
|-----|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|----------------|
| 250 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | — | — |
| 285 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | — | — |
| 230 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — |
| 273 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — |
| 286 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | ± | — |
| 276 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — |
| 275 | ++ | ++ | + | + | + | — | — | — ¹ |
| 287 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | ± | — |
| 272 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | ± | — |
| 144 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — | — |
| 217 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | + | — |
| 215 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | — | — |
| 218 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | ± | — |

¹ Verreibt sich schlecht.

Bei der Agglutination der Paratyphusbacillen mit Typhusseris fällt die Gleichmässigkeit der Beeinflussung ebenfalls in die Augen. Als Beispiel möge die Agglutination mit einem Typhuspferdeserum dienen.

Tabelle V.
Agglutination mit Typhus-Pferdeserum (Titer 1:10 000).

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 |
|-----|------|-------|-------|-------|
| 276 | +++ | +++ | + | — |
| 279 | +++ | +++ | + | — |
| 282 | +++ | +++ | ++ | — |
| 283 | +++ | +++ | ++ | — |
| 284 | +++ | +++ | ± | — |
| 285 | +++ | +++ | +++ | — |
| 286 | +++ | +++ | +++ | — |
| 287 | +++ | +++ | ± | — |
| 288 | +++ | +++ | ± | — |
| 289 | +++ | +++ | ± | — |
| 290 | +++ | +++ | ++ | — |
| 291 | +++ | +++ | +++ | — |

Wir sehen, dass in der Verdünnung 1:100 alle Stämme noch sehr stark agglutiniert werden, 1:200 meist nur noch schwach und 1:500 gar nicht mehr. Ueber 1:500 hinaus wurde niemals Agglutination beobachtet. In der Regel ist der Abfall im Grade der Agglutination von der Verdünnung 1:100 auf 1:200 sehr schroff. Das Verhältniss des Serumtiters gegen den homologen Stamm zu dem Werth der Gruppenagglutination war bei allen an Paratyphusculturen geprüften Typhussera dasselbe.

Niemals wurde ein Paratyphusstamm in der 10fachen Titerdosis des Serums agglutiniert; sondern die Agglutination hörte stets unter diesem Werthe auf.

Wir haben aus unserer Typhussammlung 10 Stämme ausgewählt, die mit Paratyphus B-Seris am stärksten mitagglutiniert wurden. Mit diesen 10 Stämmen haben wir ein polyvalentes Kaninchenserum Nr. LXXVII von Titer 1:10000 hergestellt. Mit einem derartigen Serum hätte man am ehesten eine höhere Beeinflussung erwarten können. Aber keine Paratyphuscultur wurde höher als 1:500 mitagglutiniert. Aehnlich verhielt sich ein anderes polyvalentes Serum Nr. XIII von Titer 1:2000. Hier war die Agglutination sämtlicher Paratyphusculturen bei 1:200 bereits negativ. Es gelangten noch fünf weitere Typhussera zur Untersuchung, stets mit demselben Resultat. Drei dieser Typhussera waren mit hochvirulenten Culturen ($\frac{1}{30}$ bis $\frac{1}{100}$ Oese, geprüft an Meerschweinchen bei intraperitonealer Injection) hergestellt. Da eine derartig hohe Virulenz für Typhusbacillen eine Ausnahme ist, dagegen bei Paratyphusculturen häufig beobachtet wird, hielten wir es für möglich, dass diese Typhusstämme auch in ihrem Receptorenapparat den Paratyphusbacillen ähnlich wären. Diese Vermuthung hat sich nicht bestätigt; vielmehr wurden alle Paratyphusculturen nur in der beschriebenen Weise mit beeinflusst. Die Gruppenreaction verlief stets ausserordentlich gleichmässig.

Die Mitagglutination der Paratyphusculturen von Typus B durch ein Paratyphusserum von Typus A (Titer 1:2000) ist ausserordentlich gering. Oft war nicht einmal bei 1:50 eine Beeinflussung zu sehen; bis 1:100 wurde keiner der untersuchten Stämme ausgesprochen agglutiniert.

Tabelle VI.
Agglutination mit Paratyphus A-Serum.

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | NaCl |
|-----|------|-------|-------|-------|------|
| 144 | ± | — | — | — | — |
| 215 | ++ | ± | — | — | — |
| 217 | + | — | — | — | — |
| 218 | ++ | ± | — | — | — |
| 272 | ++ | ± | — | — | — |
| 275 | ± | — | — | — | — |
| 284 | ± | — | — | — | — |
| 282 | + | — | — | — | — |
| 285 | + | — | — | — | — |
| 286 | + | — | — | — | — |

Ehe über die Beeinflussung der Paratyphusbacillen durch Enteritissera berichtet werden kann, muss kurz eine Beobachtung erwähnt werden, welche bei der Agglutination von 17 Enteritisstämmen mit Para-

typhus B- und verschiedenen Typhusserumproben gemacht wurde. Hierbei ordnen sich nämlich die von uns untersuchten Enteritisculturen in zwei Gruppen. Die Culturen der einen werden von Paratyphus B-Seris bis zur Titerdosis agglutiniert, die andern nur in ganz minimalem Maasse: 1:50 bezw. 1:100 beeinflusst. Diese durch Paratyphussera schwer beeinflussbaren werden aber auffallender Weise von Typhussera ziemlich hoch mitagglutiniert, wesentlich höher als wir das bei der gewöhnlichen Gruppenagglutination zu sehen gewöhnt sind.

Von den Enteritisstämmen dieses letzten Typus stand uns leider, wie schon erwähnt, kein Serum zur Verfügung, da die Kaninchen stets, selbst nach vorsichtigster Immunisirung marantisch eingingen, ohne ein brauchbares Serum geliefert zu haben.

Wohl aber konnten wir mit dem Enteritisstamme Nr. 266 Flüge (durch Paratyphus B-Serum hoch agglutiniert) ein agglutinirendes Serum vom Titer 1:2000 an Kaninchen herstellen, mit welchem die Paratyphusstämmen ausgewertet wurden. Alle Culturen wurden in derselben Weise wie der eigene und andere Enteritisstämmen beeinflusst. Eine Gruppierung der Paratyphusculturen in ähnlicher Weise wie bei der Agglutination mit Mäusetyphusserum trat nicht zu Tage. (Vgl. Tabelle VII.)

Tabelle VII.
Agglutination mit Enteritiss Serum (Stamm 266)

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:1500 | 1:2000 | 1:3000 |
|-----|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 39 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | + | — |
| 140 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — | — |
| 177 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — |
| 215 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — | — |
| 144 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — | — |
| 217 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — | — |
| 238 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — |
| 230 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — | — |
| 218 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — |
| 272 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — | — |
| 250 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — | — |
| 241 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | + | — |
| 273 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | ± | — |
| 275 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — | — |
| 276 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | + | — |
| 282 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — | — |
| 284 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — | — |
| 285 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — | — |
| 286 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | ± | — |
| 287 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — |

Um zu untersuchen, wie weit es sich bei den beobachteten Gruppenagglutinationen um solche oder etwa um Beeinflussbarkeit durch bereits in normalen Seris oder heterologen Immunservis vorhandenen Agglutininen handelt, wurden stets Controlen mit normalen Seris angesetzt.

Es wurden im Ganzen 4 normale Pferdesera und etwa 20 Kaninchensera untersucht. Kein einziger Stamm wurde bei der Verdünnung 1:50 agglutiniert, auch nicht diejenigen, die sowohl vom Paratyphus- als auch vom Mäusetyphusserum beeinflusst wurden. Mit stärkeren Concentrationen wurden keine Versuche gemacht, da sie praktisch nicht in Betracht kommen.

Eine etwas höhere Wirksamkeit entfalteten hochwerthige Immunsera, die mit anderen Bakterienarten hergestellt waren; es wurden drei Cholerakaninchensera, ein Cholerapferdeserum und ein Staphylokokkenkaninchenserum untersucht. Einige wenige Stämme zeigten durch diese Sera bei 1:50 noch geringe Beeinflussung, andere waren bei 1:50 nur unsicher und der Rest gar nicht agglutiniert. In höheren Verdünnungen blieb die Reaction stets aus.

Unsere Agglutinationsresultate mit Paratyphusbacillen weisen also in verschiedenen Punkten Abweichungen von denjenigen anderer Autoren auf. Auch sind von den meisten Forschern unserer Meinung nach wesentliche Punkte nicht scharf genug hervorgehoben worden: so die ausserordentlich gleichmässige Beeinflussbarkeit der Paratyphusculturen vom Typus B durch Paratyphussera und durch Typhussera. Wir möchten darauf besonderen Werth legen, weil sich die Paratyphusbacillen dadurch scharf von den Typhusbakterien unterscheiden, deren Receptorenapparat sich bei der Agglutination mit verschiedenen Sera wesentlich differenter erweist. Wenn Zupnik im Gegensatz zu uns z. B. bei einem Typhusserum von 5000 Ag.-E. Mitagglutination von Paratyphusbacillen bis 4500 Ag.-E., also nahezu bis zur Titergrenze, gesehen haben will, so ist das auffallende Resultat wohl seiner Methodik zur Last zu legen.

Unsere Beobachtung, dass sich Paratyphusbacillen verschiedener Provenienz Mäusetyphusservis gegenüber different verhalten, haben wir in der uns zugänglichen Litteratur nirgends erwähnt gefunden.

II. Agglutination der Mäusetyphusbacillen.

Die Agglutination der Mäusetyphusbacillen gestaltet sich womöglich noch gleichmässiger als die der Paratyphusbacillen vom Typus B.

Zunächst wurden die uns zur Verfügung stehenden vier Stämme mit den beiden Mäusetyphussera Nr. 61 und 62 ausgewerthet, ohne dass sich irgend welche Unterschiede ergeben hätten. Der hochvirulente Stamm

Nr. 274 ($\frac{1}{1000}$ Oese) wurde genau in derselben Weise beeinflusst wie der schwach virulente 281 und die avirulenten 246 und 280. (Vgl. VIIla u. b.)

Tabelle VIIla.

Agglutination mit monovalentem Mäusetyphusserum (Kaninchen 61).

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:2000 | 1:5000 | 1:10 000 |
|-----|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|----------|
| 246 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | — |
| 274 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 280 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | — |
| 281 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | — |

Tabelle VIIlb.

Agglutination mit Mäusetyphusserum (Kaninchen 62).

| Nr. | 1:100 | 1:1000 | 1:2000 | 1:4000 | 1:5000 | 1:10 000 |
|-----|-------|--------|--------|--------|--------|----------|
| 246 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 274 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 280 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 281 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |

Bemerkenswerther Weise zeigten sich aber auch bei der Agglutination mit drei verschiedenen Paratyphussera keine Differenzen im Agglutinationsresultat. Die Versuche wurden mit den Sera VI, XVIII und Pferd I angestellt. Dass Serum VI die Mäusetyphusculturen agglutiniren würde, war von vornherein anzunehmen, da der Serum liefernde Paratyphusstamm 46 auch von beiden Mäusetyphussera hoch beeinflusst war. Anders war das mit dem Serum des Pferdes I, das mit dem von Mäusetyphusserum nicht beeinflussten Stamm 217 hergestellt war. Auch dieses Serum agglutinierte sämtliche Mäusetyphusculturen bis zur Titerdosis. Wir haben also hier das nämliche interessante Ergebniss, wie bei der Paratyphusagglutination. Dort hatte sich gezeigt, dass alle Paratyphusculturen sich unter einander gleichmässig agglutiniren, dass eine Anzahl davon aber von Mäusetyphussera fast gar nicht agglutiniert wird. Aber auch Sera mit den letzten genannten Stämmen hergestellt, agglutiniren ausnahmslos alle Paratyphusculturen und, wie wir jetzt sehen, auch alle Mäusetyphusstämme. Das ist eine auffallende Thatsache. Es dürfte von grösstem Interesse sein, der Klärung dieser anscheinend sich selbst widersprechenden Beobachtung mit Ausfällungsmethoden u. dergl. näher zu treten.

Da wir den Abschluss der vorliegenden umfangreichen Untersuchungen nicht allzuweit hinausschieben wollten, hatten wir selbst noch nicht Gelegenheit, das Problem weiter zu verfolgen. An der Richtigkeit der Beobachtung selbst ist kein Zweifel, da der Versuch zu wiederholten Malen stets absolut eindeutig ausfiel.

Das polyvalente Serum XVIII gab dieselben Resultate wie die beiden monovalenten. (Vgl. Tabelle IX.)

Tabelle IX.
Agglutination mit polyvalentem Paratyphusserum (Kan. 18).

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:2000 | 1:5000 | 1:10 000 | 1:15 000 | 1:20 000 |
|-----|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|----------|----------|----------|
| 246 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — |
| 274 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | ± | — |
| 280 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | + | + |
| 281 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | + | + |

Verschiedenen Typhusserumproben gegenüber zeigten sich ebenfalls keinerlei Unterschiede in dem Grade der Agglutination. In allen Fällen zeigte sich wie bei den Paratyphusbacillen eine ausgeprägte aber nicht hochgradige Gruppenagglutination. (Vgl. Tabelle X).

Tabelle X.
Agglutination mit Typhus-Pferdeserum (Titer 1:10 000).

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:2000 | 1:5000 |
|-----|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 246 | +++ | +++ | + | — | — | — | — |
| 274 | +++ | +++ | ++ | — | — | — | — |
| 280 | +++ | +++ | + | — | — | — | — |
| 281 | +++ | +++ | + | — | — | — | — |

Es gelangten die Sera Typhusferd, Nr. 66, 87, 91 und 99 zur Untersuchung.

Unser Paratyphus A- Serum vom Titer 1:5000 agglutinierte den Stamm 281 bis 1:100, 280 bis 1:50, die anderen beiden nicht deutlich. (Vgl. Tabelle XI.)

Tabelle XI.
Agglutination mit Paratyphus A-Serum (Titer 1:5000).

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | NaCl |
|-----|------|-------|-------|-------|------|
| 281 | + | + | — | — | — |
| 280 | + | — | — | — | — |
| 274 | ± | — | — | — | — |
| 246 | ± | — | — | — | — |

Das Enteritisserum, hergestellt mit Stamm 266, agglutinierte alle vier Mäusetypusculturen annähernd gleichmässig bis zur Titerdosis. (Vgl. Tabelle XII.)

Tabelle XII.
Agglutination mit Enteritisserum (266).

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:1500 | 1:2000 |
|-----|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 246 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | + | — |
| 274 | +++ | +++ | ++ | ++ | + | + | — |
| 280 | +++ | +++ | ++ | ++ | + | + | ± |
| 281 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — | — |

Auch über die Agglutination mit normalen und Immunsera anderer Bakterienarten ist nichts Besonderes zu bemerken. Es gilt hier alles bezüglich der Paratyphusculturen Gesagte.

Unter den mit Mäusetyphusbacillen angestellten Agglutinationsversuchen, die wir in der Litteratur fanden, sind die Bonhoff'schen besonders hervorzuheben. Dieser Autor ist zu fast denselben Resultaten gekommen wie wir. Die Differenzirung der Paratyphusstämme mit Mäusetyphusserum hat er jedoch nicht beobachtet und ist daher leicht geneigt, Mäusetyphus- und Paratyphusbacillen als vollkommen identisch anzusehen. Auffallend ist, dass ein Paratyphus A-Serum bei ihm einen Mäusetyphusstamm hoch beeinflusste. Zu erwähnen ist noch, dass Zupnik anscheinend keinen echten Mäusetyphus in Händen gehabt hat; denn sein Mäusetyphusbacillus wird von Typhussera hoch beeinflusst, was bei unseren zahlreichen Versuchen nie beobachtet wurde.

III. Agglutination der Enteritisstämme.

Wie bereits oben erwähnt wurde, lassen sich die zu unseren Untersuchungen verwandten Culturen, die uns unter der Bezeichnung *Bacillus enteritidis* zugehen, in zwei Gruppen sondern. Die eine Gruppe wird von Paratyphus B-Serum bis zur Titergrenze beeinflusst, die andere nur ganz minimal mitagglutinirt, dagegen von Typhussera hoch beeinflusst. Bei der Auswerthung mit Mäusetyphus- und Enteritissera ergeben sich entsprechende Resultate.

Es wurden zunächst alle Stämme mit den drei Paratyphus B-Sera Nr. VI, XVIII und Pferd I agglutinirt.

Bis zur Titerdosis wurden von diesen Sera die Stämme Nr. 259, 263, 266, 267, 268, 270, 271 agglutinirt, und zwar von den drei Sera gleichmässig. Ganz anders verhielten sich die Culturen Nr. 243, 244, 248, 249, 260, 261, 262, 264, 265, 269.¹

¹ Der Stamm 269 (Durham) ist nach unseren Untersuchungen zur Gruppe II zu rechnen. Der von Durham in Hatton isolirte Stamm ist nach Durham's eigenen und de Nobeles Versuchen (van Ermengem, Kolle-Wassermann's *Handbuch*) zur Gruppe I gehörig. Diese Differenz ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass wir nicht den Stamm Hatton, sondern irgend eine andere aus Durham's Laboratorium stammende Enteritis-Gärtner-Cultur in Händen hatten.

Es möge der Einfachheit halber die erste Gruppe als Enteritis I, die zweite als Enteritis II bezeichnet werden. (Vgl. Tabelle XIII u. XIV.)

Tabelle XIII.

Agglutination mit polyvalentem Paratyphusserum (Kan. 18).

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:2000 | 1:5000 | 1:10 000 | 1:15 000 | 1:20 000 |
|-----|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|----------|----------|----------|
| 243 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 244 | ++ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 248 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 249 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 259 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — | — |
| 260 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 261 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 262 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 263 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | + | + |
| 264 | + | ± | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 265 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 266 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | — | — |
| 267 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — | — |
| 268 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | — | — | — |
| 269 | + | ± | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 270 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | — | — | — |
| 271 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | + | ± |

Tabelle XIV.

Agglutination mit Paratyphus B-Serum St. 217.

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:2000 | 1:3000 | NaCl |
|-----|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|------|
| 243 | + | + | ± | — | — | — | — | |
| 244 | — | — | — | — | — | — | — | |
| 248 | + | ± | — | — | — | — | — | |
| 249 | + | ± | — | — | — | — | — | |
| 259 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | + | — | |
| 260 | ++ | + | + | — | — | — | — | |
| 261 | + | + | ± | — | — | — | — | |
| 262 | — | — | — | — | — | — | — | |
| 263 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — | |
| 264 | ++ | + | + | — | — | — | — | |
| 265 | ++ | + | ± | — | — | — | — | |
| 266 | +++ | +++ | ++ | + | + | — | — | |
| 267 | +++ | +++ | ++ | ++ | + | ± | — | |
| 268 | +++ | +++ | ++ | ++ | + | ± | — | |
| 269 | ++ | + | ± | — | — | — | — | |
| 270 | +++ | +++ | ++ | ++ | + | ± | — | |
| 271 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — | |

Die Bakterien der Gruppe II wurden von Paratyphus B-Sera auffallend wenig agglutiniert. Oft war noch nicht einmal in der Verdünnung 1:50 die Reaction positiv, selbst nicht bei Verwendung des hochwerthigen polyvalenten Serums XVIII. Auch das Pferdeserum gab die gleichen Resultate.

Um so auffallender musste es erscheinen, dass gerade die Stämme dieser Gruppe II von Typhussera hoch beeinflusst wurden.

Bei Benutzung von Typhuspferdeserum vom Titer 1:10 000 wurden Mitagglutinationen erzielt, die bei 1:1000 oft noch sehr ausgesprochen waren, mitunter sogar bis 1:2000 hinaufgingen, wie das aus der Tabelle XV hervorgeht.

Tabelle XV.
Agglutination mit Typhus-Pferdeserum. Titer 1:10 000.

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:2000 | 1:5000 |
|-----|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 243 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 244 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | — | — |
| 248 | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | — | — |
| 249 | +++ | +++ | +++ | +++ | ± | — | — |
| 259 | +++ | +++ | ++ | — | — | — | — |
| 260 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | — |
| 261 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ± | — |
| 262 | ++ | ++ | + | + | + | ± | — |
| 263 | +++ | +++ | ++ | — | — | — | — |
| 264 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ± | — |
| 265 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | — | — |
| 266 | +++ | ++ | + | — | — | — | — |
| 267 | +++ | +++ | + | — | — | — | — |
| 268 | +++ | +++ | ++ | — | — | — | — |
| 269 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — |
| 270 | +++ | +++ | +++ | + | — | — | — |
| 271 | +++ | +++ | ++ | — | — | — | — |

Niemals aber war die Titergrenze selbst erreicht. Dass nicht etwa die Thierart (Pferd), welche das Serum geliefert hatte, an dem eigenthümlichen Resultat schuld war, geht zur Genüge daraus hervor, dass das Paratyphuspferdeserum nahezu wirkungslos war. Zur Controle untersuchten wir noch vier normale und ein hochwerthiges Cholerapferdeserum mit dem Resultat, dass meist noch nicht einmal bei 1:50 die Reaction eintrat, dieser Verdünnungsgrad aber in keinem Falle überschritten wurde.

Typhuskaninchensera gaben analoge Ergebnisse; stets war die Beeinflussung auffallend hoch, aber niemals wurde der Grenzwert des Serums erreicht, wie das die folgende Zusammenstellung zeigt, welche Durchschnittsresultate giebt. Die Verdünnungsgrade geben noch deutlich positive Reaction an.

| Nr. des Serums | Titer | Mit-Agglutination |
|----------------|-------|-------------------|
| 87 | 10000 | 1000—2000 |
| 97 | 5000 | 500—1000 |
| 91 | 3000 | 500—1000 |
| 42 | 5000 | 500—1000 |
| 2+13 | 2000 | 500 |
| 66 | 4000 | 1000 |

Unter diesen Sera waren, wie aus der Tabelle I hervorgeht, solche, die mit hochvirulenten Typhusstämmen hergestellt waren, monovalente und polyvalente, eins von einem anfänglich schwer agglutinablen Stamm, also der verschiedensten Provenienz. Es muss daher die beobachtete hohe Mitagglutination als ein geradezu constanter Befund bezeichnet werden.

Im directen Gegensatz zu dieser Gruppe werden die Bakterien der Gruppe Enteritis I von Typhussera nur in der Höhe der gewöhnlichen Gruppenagglutination beeinflusst.

Sie verhalten sich in dieser Hinsicht genau wie Paratyphus und Mäusetyphusbacillen. Als Beispiel möge die Agglutination mit dem Typhuspferdeserum dienen (Tab. XV). Ausser diesem wurden noch drei Kaninchensera untersucht.

Mit den beiden Mäusetyphussera konnten dieselben Gruppen getrennt werden, wie mit den Paratyphus B-Sera. (Vgl. Tabelle XVI.)

Tabelle XVI.

Agglutination mit monovalentem Mäusetyphusserum (Kaninchen 61).

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:2000 | 1:5000 | 1:10 000 |
|-----|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|----------|
| 243 | + | + | + | — | — | — | — | — |
| 244 | ± | — | — | — | — | — | — | — |
| 248 | + | + | ± | — | — | + | — | — |
| 249 | + | + | — | — | — | — | — | — |
| 259 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — | — |
| 260 | + | — | — | — | — | — | — | — |
| 261 | + | + | ± | — | — | — | — | — |
| 262 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 263 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | — | — |
| 264 | ± | ± | — | — | — | — | — | — |
| 265 | + | — | — | — | — | — | — | — |
| 266 | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — | — |
| 267 | +++ | +++ | + | — | — | — | — | — |
| 268 | +++ | +++ | + | — | — | — | — | — |
| 269 | + | — | — | — | — | — | — | — |
| 270 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — |
| 271 | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | + | — | — |

Die Gruppe II wurde von den Sera vom Titer 1:5000 bis 1:50 ± höchstens 1:100 ± mitagglutiniert. Die Bakterien der Gruppe I dagegen verhielten sich ganz wie Paratyphusbacillen. Auch insofern besteht eine Analogie zwischen diesen beiden Bakterienarten, dass wie beim Paratyphus B auch bei den Enteritis I-Bacillen sich in der Agglutination mit Mäusetyphussera Unterschiede ergeben.

Die Stämme Nr. 267 und 268 werden nämlich nur in dem Grade einer ausgesprochenen Mitagglutination beeinflusst, während die anderen Bakterien unserer Gruppe bis zur Titerdosis hinaufgehen.

Das mit Stamm Nr. 266 hergestellte Enteritisserum verhielt sich ganz wie ein Paratyphusserum. (Vgl. Tabelle XVII.)

Tabelle XVII.
Agglutination mit Enteritisserum St. 266.

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:1500 | 1:2000 |
|-----|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 243 | ± | — | — | — | — | — | — |
| 244 | — | — | — | — | — | — | — |
| 248 | + | ± | — | — | — | — | — |
| 249 | +++ | + | + | — | — | — | — |
| 259 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | + | ± |
| 260 | + | — | — | — | — | — | — |
| 261 | + | — | — | — | — | — | — |
| 262 | — | — | — | — | — | — | — |
| 263 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — |
| 264 | + | — | — | — | — | — | — |
| 266 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | + | — |
| 265 | + | — | — | — | — | — | — |
| 267 | +++ | +++ | ++ | + | + | ± | — |
| 268 | +++ | +++ | +++ | ++ | + | ± | — |
| 269 | — | — | — | — | — | — | — |
| 270 | +++ | +++ | ++ | + | + | + | + |
| 271 | +++ | ++ | ++ | ++ | + | + | — |

Das Enteritisserum agglutinierte die Bakterien der Gruppe Enteritis I bis zur Titerdosis und hatte auf die der zweiten Gruppe nur eine ganz minimale Wirkung. Einzelne Stämme wurden nicht einmal bei 1:50 agglutiniert, wie das aus der Tabelle zu ersehen ist.

Dem Paratyphus A-Serum gegenüber verhielten sich die Enteritisstämme ähnlich wie Paratyphusculturen vom Typus B. Meist war die Gruppenagglutination sehr gering.

Die Controllen mit normalen und Immunsera anderer Bakterien species wurden in demselben Umfange wie oben angestellt und zeigten niemals eine über 1:50 hinausgehende Agglutination.

Es soll hier noch kurz erwähnt werden, dass die Virulenz und Pathogenität der untersuchten Enteritisstämme in keinem Verhältniss zu ihrer Agglutinabilität mit den verschiedenen Sera steht (vgl. Tabelle XVII), im anderen Theile unserer Arbeit wird darauf noch zurückzukommen sein.

Zu der interessanten Gruppe Enteritis II gehört gerade der echte Bac. enteritidis Gärtner, der uns in drei Exemplaren vorlag, die sich in ihrer Agglutinabilität ganz gleich verhielten. Das Auffallendste bei dieser Gärtnergruppe ist die hohe Mitbeeinflussung durch Typhussera, die auch bereits von einer Anzahl anderer Autoren beobachtet worden ist. Diese hohe Mitagglutination ist besonders noch bemerkenswerth, da nicht etwa

die betreffenden Stämme besonders leicht agglutinabel sind. Im Gegentheil: die Mitagglutination durch Paratyphussera ist meist geringer als z. B. die der Typhusbacillen. Und dabei sind die Enteritis-Gärtnerbacillen morphologisch und culturell nicht von Mäusetyphus- und Paratyphus B-Bacillen zu trennen! Die Gruppe I der Enteritisbacillen lässt sich morphologisch und culturell nicht von Paratyphus B unterscheiden und auch mit Agglutinationsversuchen ist eine Differenzierung nicht möglich.

Nachdem zuerst Gaffky, Paak und Gärtner auf den bakteriellen Ursprung der Fleischvergiftungen hingewiesen haben, ist eine ausgedehnte Litteratur über diesen Gegenstand erschienen und es sind die verschiedensten Versuche unternommen, die Bakterien dieser Krankheitsgruppe nach bestimmten Merkmalen in ein System zu bringen und von anderen Krankheitserregern abzugrenzen, ohne dass diese Untersuchungen bisher zu einem übereinstimmenden Ergebniss geführt hätten.

Unsere Untersuchungen haben im Wesentlichen die alte Gruppierung, wie wir sie de Nobele¹ verdanken, bestätigen können; auch Trautmann ist zu ähnlichen Resultaten gelangt. Erst nach Abschluss unserer Versuche konnten wir auch die Culturen „Düsseldorf“ von Trautmann und das Neunkirchener Stäbchen, welches wir der Liebenswürdigkeit des Hrn. Stabsarzt Dr. Bischoff verdanken, prüfen. Beide Stämme verhielten sich culturell und immunisatorisch wie die Vertreter der Gruppe I der Enteritisbacillen.

de Nobele trennte scharf die Gruppe des Bac. enteritidis Gärtner von der des Enteritisstammes Aertryck (Nr. 270 unserer Sammlung). So weit wir mit denselben Culturen gearbeitet haben wie er, konnten wir die einzelnen Stämme auf Grund unserer Agglutinationsversuche in die nämlichen Gruppen einreihen. Die Bacillen seiner Gärtnergruppe wurden von Typhussera hoch beeinflusst, doch niemals bis zur Titergrenze. Stets konnte er bei quantitativem Arbeiten Typhus- und Enteritisbacillen durch die Agglutination trennen. Wir können seine Angaben in jeder Richtung bestätigen.

Im Grossen und Ganzen kommt Trautmann zu denselben Resultaten, er stellt als den Hauptvertreter der einen Gruppe den Bac. enteritidis Gärtner auf und nennt die anderen die Breslauer Gruppe. Im Gegensatz zu uns konnte er jedoch bei der Agglutination von Paratyphusbacillen Typus B mit Enteritisserum vom Breslauer Typus quantitative Unterschiede beobachten, die ihn veranlassen, die Paratyphus B-Gruppe (Hamburg) von den Flügge'schen Enteritisstämmen zu trennen.

¹ Kolle-Wassermann's *Handbuch*. von Ermengem.

Er hebt aber selbst hervor, dass sich seine Gruppe Hamburg und Breslau (Flügge) sehr nahestehen und die Agglutinationsdifferenzen nur geringe waren. Wir haben, wie oben ausgeführt, keinerlei Unterschiede in der gegenseitigen Beeinflussung von Paratyphus B- und Enteritis Breslau-Bacillen beobachten können, so dass man auch im Hinblick auf die sich gänzlich gleichenden culturellen Merkmale die beiden Bakterienarten für identisch halten kann.

Zu einer anderen Gruppierung gelangt v. Drigalski¹:

Gruppe I: Gent, Brügge, Rumfleth.

„ II: Flügge, Gärtner und Neunkirchen; diesen nahestehend Antryck, dem wieder Hogcholera und schliesslich Paratyphus B.

Seine erste Gruppe deckt sich im Wesentlichen mit unserer. Sehr auffallend ist jedoch, dass der Bac. enteritidis Gärtner bei ihm in der Flügge'schen Gruppe rangirt. Ein mit ihm hergestelltes Serum beeinflusste den Flügge'schen Stamm bis zur Titerdosis; von Typhussera wurde sein Enteritis-Stamm Gärtner nicht beeinflusst. Es lässt sich das wohl nur so erklären, dass v. Drigalski nicht den echten Gärtner'schen Stamm in Händen gehabt hat, um so mehr als wir drei Culturen mit der Bezeichnung Enteritis Gärtner zur Verfügung hatten und mit allen dreien die nämlichen Resultate erzielten. Einen Stamm verdankten wir der Liebenswürdigkeit von Hrn. Prof. Gärtner selbst, einen fanden wir in unserer Laboratoriumssammlung vor und den dritten übersandte uns Hr. Prof. van Ermengem. Wie Trautmann, beobachtete auch v. Drigalski zwischen Paratyphus B und Enteritisstämmen vom Flügge'schen Typus nur hohe gegenseitige Beeinflussungen, ohne dass die Titergrenze erreicht worden wäre. Die Agglutinationsversuche beider Autoren hatten aber vielfach unter Spontanagglutination zu leiden; auch in der Methodik weicht wenigstens Trautmann stark von uns ab (er arbeitete mit 6 Stunden alten Bouillonculturen und stellte das Resultat mikroskopisch fest), so dass die Differenzen sich wohl daraus erklären lassen können.

Bonhoff neigt dazu, auf Grund seiner Agglutinationsversuche Paratyphus B, Mäusetyphus und Enteritis-Bacillen Gärtner für identisch zu halten. Da Gärtner seine Bacillen beschrieben hat, ehe man Paratyphus- und Mäusetyphusbacillen kannte, so schlägt Bonhoff vor, alle drei Bakterienarten als Enteritis Gärtner zu bezeichnen. Es scheint aber, dass er ebenso wenig wie v. Drigalski den echten Bac. enteritidis Gärtner in Händen gehabt hat.

¹ *Festschrift zum 60. Geburtstage R. Koch's.*

Wir wollen es unterlassen, aus den culturellen Untersuchungen und Agglutinationsversuchen allein Schlüsse auf die Stellung der geprüften Bakterienarten zu einander zu ziehen; sondern werden erst am Schluss der Arbeit unter Berücksichtigung der Ergebnisse noch weiterer Immunitätsprüfungen auf diese Frage näher zurückkommen.

IV. Agglutinationsversuche mit Paratyphus A-Bacillen.

Der Vollständigkeit wegen mögen hier einige Agglutinationsversuche Platz finden, welche mit den als Paratyphus A-Bacillus beschriebenen Bakterien angestellt wurden. Die Paratyphus A-Bacillen wurden ausserordentlich selten gefunden; so konnten sie z. B. bei den unzähligen Untersuchungen, die auf den Typhusstationen im Westen des Reiches ausgeführt wurden, niemals constatirt werden. Auch die Schottmüller'schen Fälle sind ganz vereinzelt geblieben; es ist ihm in den letzten Jahren nicht gelungen, wieder einen Paratyphus A aufzufinden. Kayser¹ steht wohl mit seiner Meinung, dass dem Paratyphus A eine grosse Bedeutung zukomme, ziemlich isolirt.

Es standen uns fünf Culturen zur Verfügung, die unter sich selbst identisch sind: sie wurden von einem mit dem Stamm Nr. 47 hergestellten Serum alle gleichmässig beeinflusst. (Vgl. Tabelle XVIII.)

Tabelle XVIII.
Agglutination mit Paratyphus A-Serum.

| Nummer | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | 1:1000 | 1:1500 | 1:2000 | 1:3000 | 1:5000 | 1:10000 |
|--------|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|
| 47 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | — |
| 237 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | + | — |
| 245 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | — |
| 277 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | — |
| 278 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ± | — |

Im Gegensatz dazu will Zupnik, der zum Theil mit denselben Culturen gearbeitet hat wie wir, grosse Unterschiede gesehen haben. Ein A-Serum von 1000 Ag.-E. agglutinierte nach seinen Angaben andere A-Stämme nur bis 160 bzw. 200 Ag.-E. Dass die Zupnik'schen Versuche der Kritik nicht Stand halten, ist oben bereits ausführlich dar-

¹ Deutsche med. Wochenschrift. 1904.

gelegt. Brion-Kayser u. A. stimmen vollkommen mit uns überein, dass die Paratyphusbakterien des Typus A eine einheitliche Gruppe darstellen.

Gegen andere ähnliche Bakterienarten lassen sie sich gut abgrenzen. Wir wertheten drei Paratyphus B-Sera gegen sie aus mit dem Resultat, dass die Mitagglutination eine äusserst geringe war. Dasselbe Bild gaben Mäusetyphussera und ein mit dem Enteritisstamm Nr. 266 erzeugtes Serum. (Vgl. Tabelle XIX.)

Tabelle XIX.
Agglutination mit Enteritisserum (St. 266).
Titer 1:2000.

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | NaCl |
|-----|------|-------|-------|-------|------|
| 47 | + | ± | — | — | — |
| 237 | + | + | — | — | — |
| 245 | + | ± | — | — | — |
| 277 | ± | — | — | — | — |
| 278 | ± | — | — | — | — |

Oft war noch nicht einmal in der Verdünnung 1:50 die Reaction positiv; über 1:100 ging sie niemals hinaus. Die benutzten Sera hatten einen Titer von 1:2000 bzw. 1:5000 und 10 000. Bruns u. Kayser¹, Korte, Trautmann, Bonhoff u. A. kamen zu entsprechenden Ergebnissen.

Von Typhussera wurden die Paratyphus A-Stämme ebenfalls nur wenig beeinflusst. Unser hochwerthiges Pferdeserum (1:10 000) agglutinierte sie nicht über 1:200 hinaus. (Vgl. Tabelle XX.)

Tabelle XX.
Agglutination mit Typhus-Pferdeserum.

| Nr. | 1:50 | 1:100 | 1:200 | 1:500 | NaCl |
|-----|------|-------|-------|-------|------|
| 47 | +++ | ++ | + | — | — |
| 237 | ++ | ± | — | — | — |
| 245 | +++ | ++ | ± | — | — |
| 277 | +++ | +++ | + | — | — |
| 278 | +++ | + | — | — | — |

Unsere Agglutinationsversuche mit Paratyphus A-Bacillen bestätigen also vollkommen die Angaben der oben citirten Autoren.

¹ Diese Zeitschrift. Bd. XLIII.

V. Virulenz und Pathogenität des Paratyphus B.

Ueber die Virulenz und die Pathogenität des Paratyphusbacillus Typus B sind systematische Untersuchungen in grösserem Umfange bisher nicht angestellt worden. Es finden sich in der Litteratur nur gelegentlich vereinzelte verstreute Bemerkungen hierüber.

So berichtet Kurth¹ von seinen bei einigen Paratyphusfällen in Bremen gezüchteten Bakterien über eine Virulenz von $\frac{1}{200}$ Oese für Meerschweinchen bei intraperitonealer Infection. Hitzebeständige Toxine konnte Kurth nicht nachweisen.

Hünemann² stellte fest, dass die Virulenz des gelegentlich der Saarbrückener Paratyphusepidemie gefundenen Stäbchens für Kaninchen bei intraperitonealer Infection $\frac{1}{10}$ Oese betrug.

Conradi, v. Drigalski und Jürgens³ theilen mit, dass die Virulenz derselben Saarbrückener Bakterien für Meerschweinchen von 250^{grm} Körpergewicht intraperitoneal durchschnittlich $\frac{1}{30}$, höchstens $\frac{1}{45}$ Normalöse betragen habe. Kaninchen von ca. 1600^{grm} Gewicht gingen nach intravenöser Injection von $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Oese in 20 bis 48 Stunden ein. Hühner erwiesen sich selbst gegen grosse Dosen bei intramusculärer Einspritzung refractär. Mittels Chloroformdämpfen abgetödtete Culturen waren für Meerschweinchen nicht toxisch, ebenso in Gazesäckchen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen gebrachte vorher sterilisirte Culturen.

Korte⁴ fand seine in Breslau von zwei Fällen von Paratyphus isolirten Bakterien vom Typus B schon in geringen Mengen (0.03^{ccm} 24stündiger Bouilloncultur) vom Subcutangewebe aus für Mäuse hochvirulent. Noch nach 7 Monaten hatten die Bakterien auf künstlichen Nährböden ihre Virulenz bewahrt. Durch Abtödtung bei 56° sterilisirte Culturen waren für Mäuse nicht toxisch. Verfütterungsversuche an Mäusen und Meerschweinchen fielen negativ aus; ebenso wenig liess sich durch dieselben eine Immunisirung der Thiere herbeiführen.

Des Weiteren theilt B. Fischer⁵ mit, dass von einem gelegentlich einer Kieler Paratyphusepidemie gezüchteten Stamm bereits $\frac{1}{1000}$ Normalöse intraperitoneal Meerschweinchen getödtet hätte. Dieselbe Virulenz habe ein aus einer Epidemie in Futterkamp von demselben Autor isolirter Stamm besessen.

¹ *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 30 u. 31.

² *Diese Zeitschrift.* 1902.

³ *Ebenda.* 1903. Bd. XLII.

⁴ *Ebenda.* Bd. XLIV.

⁵ *Festschrift zum 60. Geburtstage R. Koch's.*

Bonhoff¹ konnte durch Verfütterung von Paratyphusbakterien weisse Mäuse tödtlich inficiren. Bei einer Wiederholung seines Versuchs gelang ihm dieses allerdings nicht wieder einwandfrei, so dass er selbst die Möglichkeit einer Verwechslung seines Stammes mit virulentem Mäusetyphus offen lässt. Seine Paratyphusstämme genügten bei intraperitonealer Infection in minimaler Menge (keine nähere Angabe), um Meerschweinchen zu tödten. Bei der Section der Thiere fand sich fast stets als charakteristisches Merkmal eine braune Verfärbung der Nebennieren. Hitzebeständige Toxine seiner Culturen konnte Bonhoff bei seinen Versuchen scheinbar nachweisen; jedoch sind in diesem Falle seine Versuchsergebnisse insofern nicht ganz einwandfrei, als in vier Fällen von sechs nach der Injection gekochter Culturen gestorbenen Thieren noch lebende Paratyphusbakterien durch das Culturverfahren in dem Thierkörper nachgewiesen werden konnten.

Ausser einigen Bemerkungen über die Virulenz der Paratyphusbakterien in der englischen und amerikanischen Fachliteratur, die uns zum grössten Theil nur in Referaten zugänglich waren, und einer neuerdings veröffentlichten Mittheilung von Smidt², der zu Folge es ihm mehrfach gelungen sei, weisse Mäuse durch Verfüttern von Paratyphusbakterien tödtlich zu inficiren, und von Shibayama³, welcher die Virulenz japanischer Paratyphusstämme Typus B für Meerschweinchen intraperitoneal auf $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{10}$ Normalöse feststellte, sind unseres Wissens umfangreichere Untersuchungen über die Virulenz und Pathogenität der Paratyphusbakterien nicht veröffentlicht worden.⁴ Es schien deshalb wünschenswerth, diese Verhältnisse an einem grösseren Material zu untersuchen, zumal da namentlich hinsichtlich der Infectiosität mittels Verfütterung für Mäuse und der Hitzebeständigkeit der Toxine der Paratyphusbakterien bisher bei verschiedenen Autoren abweichende Befunde erhoben waren. Die zu unseren Versuchen verwandten Stämme und ihre Herkunft sind bereits bei den Mittheilungen über die systematischen Agglutinationsversuche erörtert worden. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen waren folgende:

Der Paratyphusbacillus Typus B zeigt eine entschieden bedeutend höhere Virulenz für unsere gewöhnlichen Laboratoriumsversuchsthiere als der Eberth-Gaffky'sche Typhusbacillus. Am virulentesten erweist er

¹ *Archiv für Hygiene*. 1904.

² *Centralblatt für Bakteriologie*. Bd. XXXVIII.

³ *Ebenda*. Bd. XXXVIII.

⁴ Vagedes (*Klin. Jahrbuch*, 1905, Hft. 14) berichtet neuerdings noch über bei einer Mehlspeisenvergiftung von ihm isolirte Paratyphus B-Bakterien, welche in der Dosis von $\frac{1}{100}$ Oese intraperitoneal für Meerschweinchen noch virulent waren. Mäuse und Meerschweinchen gingen nach Verfütterung ein, ebenso Tauben nach intravenöser und intramusculärer Impfung. Die gen. Bakterien besaßen hitzebeständige Toxine.

sich für Meerschweinchen bei intraperitonealer Infection. Abgesehen von einigen vereinzelt fast avirulenten Stämmen welche jedoch als entschiedene Ausnahmen zu betrachten sind, fanden sich von sämtlichen bei unseren Untersuchungen auf ihre Virulenz für Meerschweinchen geprüften 64 Paratyphusstämmen nur wenige (7), bei denen diese unter $\frac{1}{500}$ Normalöse für Meerschweinchen von 250 ^{grm} Körpergewicht bei intraperitonealer Infection lag. Bei den weitaus meisten Stämmen betrug die Virulenz mindestens $\frac{1}{1000}$ und bei einer grösseren Anzahl sogar nur $\frac{1}{10000}$ Normalöse. Eine ausserordentlich hohe Virulenz zeigten 3 Stämme mit $\frac{1}{50000}$, und 4 Stämme mit $\frac{1}{100000}$ Normalöse. Virulenzunterschiede zwischen von Mäusetyphusserum stark und gering agglutininirten Stämmen (vgl. S. 323) traten nicht zu Tage. Zur Prüfung wurden stets 24 stündige bei 37° gewachsene Agarculturen verwandt.

Durch diese ausserordentlich hohe Virulenz für Meerschweinchen bei intraperitonealer Infection unterscheiden sich die Paratyphusbakterien des Typus B schon in den weitaus meisten Fällen vom Paratyphus A, dessen Virulenz, an 5 Stämmen geprüft, nach unseren Untersuchungen $\frac{1}{10}$ Oese niemals überstieg, und vom Eberth-Gaffky'schen Typhusbacillus, bei welchem dieselbe bei gleichen Prüfungsbedingungen (ca. 150 Stämme) zuweilen $\frac{1}{20}$ bis $\frac{1}{30}$ Normalöse erreichte. Als Ausnahme muss es geradezu betrachtet werden, wenn man Typhusculturen, wie es bei unserer grossen Sammlung 2 Mal gelungen ist, von $\frac{1}{100}$ Normalöse Virulenz für Meerschweinchen findet. Auf diese Virulenzverhältnisse bei Typhus wird von uns in einer späteren Veröffentlichung noch des Näheren eingegangen werden.

Eine Uebersicht der Virulenzprüfungen der einzelnen Paratyphusstämmen bei intraperitonealer Infection für Meerschweinchen von 250 ^{grm} Körpergewicht ist in der nebenstehenden Tabelle XXI zusammengestellt.

Tabelle XXI.

Virulenz der Paratyphusstämmen Typus B bei intraperitonealer Infection für Meerschweinchen von 250 ^{grm} Körpergewicht.

| Lfd. Nr. | $\frac{1}{5}$ | $\frac{1}{10}$ | $\frac{1}{50}$ | $\frac{1}{100}$ | $\frac{1}{500}$ | $\frac{1}{1000}$ | $\frac{1}{10000}$ | $\frac{1}{50000}$ | $\frac{1}{100000}$ | $\frac{1}{200000}$ | Normalöse |
|----------|---------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-----------|
| 36 | | | | | | + | + | 0 | | | |
| 39 | | | | | | + | + | 0 | | | |
| 41 | | | | | | + | + | 0 | | | |
| 45 | | | | | | + | + | 0 | | | |
| 46 | | | | | | + | + | 0 | | | |
| 51 | | | | | + | 0 | | | | | |
| 55 | | | | | + | 0 | | | | | |
| 62 | | | | + | 0 | | | | | | |
| 128 | | | + | 0 | | | | | | | |
| 131 | | | | | + | 0 | | | | | |
| 133 | | | | | + | 0 | | | | | |
| 139 | | | | | + | 0 | | | | | |

Tabelle XXI. (Fortsetzung.)

| Lfd. Nr. | $\frac{1}{5}$ | $\frac{1}{10}$ | $\frac{1}{50}$ | $\frac{1}{100}$ | $\frac{1}{500}$ | $\frac{1}{1000}$ | $\frac{1}{10000}$ | $\frac{1}{50000}$ | $\frac{1}{100000}$ | $\frac{1}{200000}$ | Normalöse |
|----------|---------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-----------|
| 140 | | | | | | | + | 0 | | | |
| 143 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 144 | | | | | + | 0 | | | | | |
| 168 | | | | | + | 0 | | | | | |
| 170 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 171 | | | | | | | + | 0 | | | |
| 172 | | | | | | + | 0 | 0 | | | |
| 173 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 174 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 175 | | | | | + | 0 | | | | | |
| 177 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 178 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 179 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 180 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 215 | | | | | | | + | 0 | | | |
| 216 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 217 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 218 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 219 | | | | | | | + | 0 | | | |
| 220 | | | | + | 0 | | | | | | |
| 221 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 222 | | | | | + | 0 | | | | | |
| 223 | | | | | | + | 0 | 0 | | | |
| 224 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 225 | | | | | | + | 0 | 0 | | | |
| 226 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 227 | | | | | + | 0 | | | | | |
| 228 | | | | | | | + | 0 | | | |
| 230 | 0 | | | | | | + | 0 | | | |
| 231 | | | | | | | + | 0 | | | |
| 235 | | + | 0 | | | | 0 | | | | |
| 338 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 239 | | | | | + | 0 | | | | | |
| 240 | | | | | | | | + | 0 | | |
| 241 | | | | | | | | + | 0 | | |
| 272 | | | | | + | 0 | | | | | |
| 273 | | | | | | | | | + | 0 | |
| 275 | | | | | | | | + | | 0 | |
| 276 | | | | | | | + | 0 | | | |
| 277 | | 0 | | | | | | | | | |
| 278 | | | | | + | 0 | | | | | |
| 279 | | 0 | | | | | | | | | |
| 282 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 283 | | | | | | + | 0 | | + | 0 | |
| 284 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 285 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 286 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 287 | | | | | | + | 0 | + | 0 | | |
| 288 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 289 | | | | | | + | 0 | | + | 0 | |
| 290 | | | | | | + | 0 | | | | |
| 291 | | | | | | + | 0 | 0 | | | |

Der Verlauf der künstlichen intraperitonealen Paratyphusinfection beim Meerschweinchen gestaltet sich etwa folgendermaassen. Schon kurze Zeit nach der Einbringung lebender Paratyphusbakterien in die Peritonealhöhle lässt sich selbst bei Anwendung geringer Bakterienmengen eine deutliche Vermehrung der äusserst lebhaft beweglichen Bakterien im Peritonealexsudat feststellen. Die Thiere erliegen fast ausnahmslos innerhalb 24 Stunden unter starken Collapserscheinungen (Temperaturerniedrigung, Kühle der Extremitäten) der Infection. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei den acut zu Grunde gegangenen Thieren bestehen bei sehr schnellem Verlauf (8 bis 10 Stunden) in einer ausgesprochen serösen, bei langsamerem Verlauf (1 Tag) einer eitrig-fibrinösen Peritonitis, fettigen Degeneration des Herzmuskels und häufig in einer Schwellung und Braunfärbung der Nebennieren. Der letztere Befund bestätigt die oben erwähnte Beobachtung von Bonhoff. In dem Peritonealexsudat, den inneren Organen und im Herzblut lassen sich regelmässig die Bakterien unmittelbar nach dem Tode des Thieres mikroskopisch und culturell in bedeutender Menge nachweisen. Es hat also zweifellos eine Vermehrung der Bakterien in demselben stattgefunden. Der culturelle Nachweis geschah stets durch Ausstrich von steril entnommenem Organsaft bzw. Herzblut auf Lackmus-Milchzucker-Agarplatten. Identificirt wurden die Bakterien durch die Agglutinationsprobe mittels hochwerthigen specifischen Serums und culturell. Auch bei Thieren, welche in schwer krankem Zustande getödtet worden waren, gelang es wiederholt, die Bacillen aus dem Herzblut zu züchten. Es handelt sich hier also um eine als Septicämie aufzufassende Infection, bei welcher die Verhältnisse von derjenigen der künstlichen Infection der Versuchsthiere mit Typhusbacillen¹ doch insofern erheblich verschieden sind, als sich bei letzterer nur bei Einführung verhältnissmässig grosser Mengen von Bakterien eine beschränkte Vermehrung derselben im Thierkörper, also eine Infection im eigentlichen Sinne des Wortes nachweisen lässt. Bei der künstlichen Paratyphusinfection der Versuchsthiere dagegen genügen unter Umständen schon wenige Bakterien zu einer ausgesprochenen Infection mit Vermehrung derselben im Blut und den inneren Organen.

Auch vom Subcutangewebe aus erweisen sich die Paratyphusbakterien für Meerschweinchen als infectiös. Die in schwach alkalischer Bouillon aufgeschwemmten Bakterien verursachen an der Injectionsstelle ein ziemlich ausgedehntes, festes und schmerzhaftes Infiltrat, welches nach 8 bis 10 Tagen beginnt, eitrig einzuschmelzen. Im Abscesseiter finden sich, culturell und mikroskopisch nachweisbar, zahlreiche Paratyphusbakterien. Nach dem spontanen Durchbruch des Abscesses, dessen Ränder sich

¹ Vgl. Pfeiffer und Kolle, *Diese Zeitschrift*. Bd. XXI. S. 203.

in der Regel stark gewulstet und infiltrirt zeigen, scheinen sich die Thiere wieder etwas zu erholen, gehen aber später doch an Paratyphusepticämie zu Grunde. So starb ein Meerschweinchen von 300 ^g Körpergewicht, das $\frac{1}{2}$ Oese Paratyphus 140 erhalten hatte, nach 10 Tagen, ein weiteres Thier, welchem $\frac{1}{10}$ Oese desselben Stammes (Virulenz $\frac{1}{10000}$ Oese) injicirt war, nach 33 Tagen; ferner hatte $\frac{1}{100}$ Oese dieses Paratyphusstammes ein Meerschweinchen von 250 ^g Gewicht noch nach 41 Tagen getödtet. Bei einigen andern ebenfalls auf Virulenz vom Subcutangewebe aus geprüften Paratyphusstämmen lag dieselbe zwischen $\frac{1}{20}$ und $\frac{1}{50}$ Oese. Die Section ergab in allen diesen Fällen, wo die Thiere stets ausserordentlich abgemagert waren, ausgedehnte, starke schwartige Verwachsungen der Injectionsstelle mit der Umgebung, namentlich den unterliegenden Geweben. Die Milz war etwas geschwollen und leicht zerreisslich, die Nebennieren zeigten in den meisten Fällen deutliche Braunfärbung und in einem Falle nur Schwellung. Besonders auffallend waren in drei Fällen langsam verlaufender Infection erbsen- bis bohnen-grosse, käsige und in eitriger Einschmelzung begriffene nekrotische Herde (Infarkte) der Leber. Das Organ war im übrigen sehr blutreich und leicht geschwollen. Im Herzblut, den innern Organen (Milz, Nieren), sowie dem Eiter der Leberherde waren mikroskopisch und culturell Paratyphusbacillen nachweisbar.

Von zwei andern Meerschweinchen, welche mit 1 bzw. $\frac{1}{4}$ -Normalöse des virulenten Paratyphus 140 von einer Hauttasche der Bauchhaut aus inficirt worden waren, ging eins (1 Oese) nach 37, das andere ($\frac{1}{4}$ Oese) nach 45 Tagen unter den nämlichen Erscheinungen zu Grunde. (Cultureller Nachweis von Paratyphusbakterien im Herzblut und den inneren Organen). Auch hier fanden sich die für die langsam verlaufende Paratyphusinfection charakteristischen, schon erwähnten nekrotischen Herde in der Leber, sowie in einem Falle deutliche Schwellung und Braunfärbung der Nebennieren. Durch diese verhältnissmässig hohe Infectiosität vom Unterhautbindegewebe aus unterscheidet sich, wie schon betont, der Paratyphusbacillus nicht unerheblich vom Typhusbacillus. Während bei letzterem nach den bisher bekannt gewordenen Untersuchungen verhältnissmässig sehr grosse Mengen von Bakterien dazu gehörten, um durch Giftwirkung schliesslich die Thiere (Meerschweinchen, Mäuse-Petruschky) zu tödten, genügen beim Paratyphus B schon verhältnissmässig geringe Bakterienmengen. Bemerkt sei hierzu, dass sich unter unsern Typhusculturen neuerdings auch einige Stämme fanden, welche schon in ebenfalls geringerer Menge vom Subcutangewebe aus für Meerschweinchen virulent waren. Immerhin scheint letzteres Vorkommniss aber beim Typhus sehr selten zu sein. Unsere Untersuchungen hierüber konnten wegen Mangels an Thieren noch nicht abgeschlossen werden.

Es lag nun nahe, bei dieser erheblichen Pathogenität der Paratyphusbacillen für Meerschweinchen vom Peritoneum und Subcutangewebe aus zu versuchen, ob es gelänge, die Thiere durch Verfütterung mit lebenden Paratyphusbacillen tödtlich zu inficiren.

10 Meerschweinchen (250^g Körpergewicht) erhielten, nachdem sie 1 Tag gehungert hatten, drei Erlenmeyerkölbchen 24 Stunden bei 37° gewachsene Bouillonculturen (Stamm Nr. 140) mit Rübenschnitteln und Hafer vermischt.

Diese Versuche fielen indess bisher durchgängig negativ aus, es ergab sich jedoch bei ihnen eine andere wichtige Thatsache, welche wir hier sogleich kurz erwähnen wollen, nämlich dass es regelmässig gelang, Meerschweinchen durch Verfütterung activ gegen Paratyphus zu immunisiren. Hierüber wird weiter unten bei der Besprechung der activen Immunität näher berichtet werden.

Weitere Virulenzversuche mit Paratyphus wurden an weissen Mäusen angestellt. Es zeigte sich hier, ähnlich wie bei Meerschweinchen, eine hohe Empfänglichkeit für intraperitoneale und subcutane Infection. $\frac{1}{100}$ Normalöse des für Meerschweinchen hochvirulenten Paratyphustamm Nr. 140 tödtete Mäuse intraperitoneal in 24 Stunden, $\frac{1}{1000}$ Oese in 48 Stunden; bei Injection von $\frac{1}{10000}$ Oese gingen die Thiere noch in 8 bzw. 10 Tagen zu Grunde. In letzterem Falle fanden sich die charakteristischen nekrotischen Herde in der Leber und hämorrhagisch-seröse Ergüsse in den grossen Körperhöhlen. Paratyphusbacillen waren mikroskopisch und culturell in den inneren Organen sowie im Herzblut nachweisbar.

Subcutane Injection von in schwach-alkalischer Nährbouillon aufgeschwemmten Paratyphusbacillen tödtete weisse Mäuse vom Subcutangewebe aus ebenfalls in verschieden langer Zeit, $\frac{1}{50}$ Oese in 1 bzw. 2 Tagen, $\frac{1}{100}$ Oese in 2 bzw. 4 Tagen. Es fanden sich auch hier starke, ausgedehnte entzündliche Infiltrate an der Injectionsstelle, sowie mikroskopisch und culturell Paratyphusbacillen an letzterer, im Herzblute, sowie in den inneren Organen.

Die Infection weisser Mäuse durch Verfütterung von Paratyphusbouillonculturen ist schon, wie bereits erwähnt, von Bonhoff mit wechselndem Erfolg versucht worden. Korte hatte mit Verfütterungsversuchen stets negative, Smidt positive Ergebnisse gehabt. Bei unseren eigenen Versuchen war zunächst die Verfütterung des hochvirulenten Stammes Nr. 140 (drei Bouillonkölbchen an 10 Mäuse in Semmelaufweichung) erfolglos; die Thiere schieden in den Fäces Paratyphusbacillen in grossen Mengen aus, erkrankten jedoch bis zu 4 Wochen nicht. Dasselbe Ergebniss hatte die Verfütterung gleicher Culturmengen des Paratyphustammes Nr. 140 an sechs graue Feldmäuse. Wiederholte Verfütterungs-

versuche mit anderen hochvirulenten Paratyphusstämmen (Nr. 275, 283, 289, 276, 215), sowohl solchen, die durch Mäusetyphusserum hoch, als solchen, die durch letzteres schwach agglutinirt wurden, fielen indess zum Theil eindeutig positiv aus. Es tödteten die beiden Stämme Nr. 275 (Seemann I) und Nr. 289 die weissen Mäuse bei wiederholten Versuchen stets in 8 bis 14 Tagen, und zwar gingen sämtliche gefütterten Thiere ein. Die Menge der an jedes Mal sechs Mäuse verfütterten Paratyphusbakterien entsprach der Culturmenge von drei schräg erstarrten Agarröhrchen, in schwach alkalischer Bouillon aufgeschwemmt. Es wurde nun versucht, diejenigen Stämme, bei welchen der Versuch negativ ausgefallen war, durch wiederholte Mäusepassage (intraperitoneale Infection) in ihrer Virulenz zu steigern; aber selbst nach 5maliger Passage gelang es nicht, trotz Verfütterung grosser Mengen (drei in Bouillon abgeschwemmte schräg erstarrte Röhrchen) mit ihnen Mäuse tödtlich zu inficiren. Bei den in Folge der Verfütterung mit den Paratyphusculturen Nr. 275 u. 289 eingegangenen Thieren wurden jedes Mal die Bakterien culturell im Herzblut und den inneren Organen nachgewiesen. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei diesen Thieren entsprachen den durch die Infection mit Mäusetyphus gesetzten und bestanden vorwiegend in einer hämorrhagischen Entzündung des Magendarmcanals und starker Milz- und Leberschwellung. In letzterem Organe fanden sich zuweilen bis stecknadelkopfgrosse eitrige Infarkte. Die Nebennieren zeigten zuweilen mässige Schwellung und Braunfärbung.

Erwähnenswerth erscheint, dass Bonhoff, dessen Liebenswürdigkeit wir den Stamm Nr. 275 (Seemann I) verdanken, mit diesem Stamm auch theilweise positive Ergebnisse mit Verfütterung an Mäusen hatte. Bonhoff lässt indess in seiner Arbeit die Möglichkeit einer Verwechselung dieses Stammes mit Mäusetyphus offen, da der Verfütterungsversuch bei der Wiederholung negativ ausfiel. Der positive Ausfall unseres Fütterungsversuches spricht nun allerdings doch für die Richtigkeit der ersten Bonhoff'schen Beobachtung.

Die an bunten Ratten angestellten Virulenzversuche ergaben, dass diese Thiere für die Infection mit Paratyphusbacillen viel weniger empfänglich sind als Meerschweinchen und Mäuse. Der für die letzteren Thierarten so hochvirulente Paratyphus (Nr. 140) tödtete bei intraperitonealer Injection von $\frac{1}{10}$ Normalöse von zwei Ratten eine innerhalb 24 Stunden, das andere Thier blieb gesund. Geringere Culturmengen hatten in keinem Fall irgend welche Wirkung, dagegen fanden sich unter den sämtlichen Paratyphusculturen 15 Stämme, welche bei $\frac{1}{5}$ Oese bei intraperitonealer Infection die Thiere in 1 bis 3 Tagen tödteten. Culturell liessen sich im Herzblut der verendeten Thiere Paratyphusbacillen nachweisen.

Die subcutane Infection hatte selbst bei Anwendung grösserer Dosen (1 Oese) bei Ratten stets ein negatives Ergebniss. Es bildeten sich an der Injectionsstelle zwar geringe entzündliche Infiltrate, die sich jedoch nach 5 bis 8 Tagen vollständig zurückgebildet hatten.

Durch Verfütterung liessen sich Ratten in keinem Fall inficiren.

Virulenzversuche an Kaninchen ergaben, dass es möglich ist, dieselben sowohl vom Peritoneum, als auch intravenös und subcutan mittels Injection von lebenden Paratyphusbacillen zu tödten. Die Virulenz für intraperitoneale Infection liegt zwischen $\frac{1}{2}$ und $\frac{1}{5}$ Oese eines hochvirulenten Stammes (140); bei intravenöser Einverleibung tödtete $\frac{1}{10}$ Oese innerhalb 4 Tagen, $\frac{1}{50}$ Oese wurde mit allerdings kräftiger Reaction vertragen; vom Subcutangewebe aus bedurfte es 1 Oese des für Meerschweinchen hochvirulenten Stammes Nr. 140, um ein Kaninchen von 2100 ^grm Körpergewicht innerhalb 4 Tagen zu tödten, während $\frac{1}{2}$ Oese hierzu nicht mehr im Stande war. Letzteres Thier, ebenso wie dasjenige, welches $\frac{1}{50}$ Oese intravenös erhalten hatte, blieben dauernd gesund. Bei intravenöser und subcutaner Infection ergab die Section der Kaninchen deutliche Zeichen acuter Intoxication: Exsudate in den serösen Höhlen, fettige Degeneration der Leber. Bei dem subcutan injicirten Thier war es nicht zu einer Abscessbildung, sondern nur zur Bildung eines sulzig-hämorrhagischen Infiltrates von ziemlicher Ausdehnung gekommen.

Verfütterungsversuche an Kaninchen führten zu keinem Ergebniss.

Von kleineren Laboratoriumsthieren wurden ausserdem noch Versuche an zwei Hühnern und zwei Tauben angestellt. Die intramusculäre Injection von 1 Oese Paratyphus (Nr. 140) erzeugte bei einer Taube in einem Fall nach 4 Tagen einen Abscess im Brustmuskel, der jedoch nach seiner spontanen Entleerung bald abheilte. Im Uebrigen blieben sämmtliche Thiere vollständig gesund.

Zur Entscheidung der Frage, ob die Paratyphusbakterien Typus B hitzebeständige Toxine bilden, wurden verschiedene der virulentesten Culturen 215, 228, 140, 171 und zwar solche, welche durch Mäusetyphusserum stark und solche, die wenig agglutinabel sich erwiesen hatten, in physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, 10 Minuten lang bei einer Temperatur von 100° gehalten, und dann Mäusen intraperitoneal in Mengen von $\frac{1}{2}$ und 1 Oese (je 4 Thiere) injicirt. Von diesen sämmtlichen 16 Thieren ging nur eines nach 3 Wochen ein ($\frac{1}{2}$ Oese 171); Paratyphusbakterien konnten in dem Cadaver nicht nachgewiesen werden; die Todesursache konnte durch die Section nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Dass der Tod des Thieres indess in Folge einer Toxinwirkung erfolgt sei, ist wohl kaum anzunehmen, in Anbetracht der Thatsache, dass die übrigen drei mit $\frac{1}{2}$ bzw. 1 Oese P. 171 injicirten Thiere am Leben blieben, und dass der Tod erst 3 Wochen nach der Injection erfolgte.

Bei weiteren, in gleicher Weise mit grösseren Mengen abgeschwemmter und 10 Minuten durch Erhitzung sterilisirter Agarcultur einiger hochvirulenter Stämme ($\frac{1}{2}$ Cultur 215 und 171) vorgenommenen Versuchen gingen sämtliche Mäuse innerhalb 24 Stunden ein. Eine gleichzeitige von der abgeschwemmten sterilen Culturmasse in schwach alkalischer Bouillon angelegte Controle war in allen Fällen steril geblieben; in den Mäusecadavern liessen sich keine Paratyphusbakterien culturell nachweisen. Dass es sich jedoch auch in diesen Fällen nicht etwa um die Wirkung hitzebeständiger Toxine gehandelt hat, sondern dass die Thiere wohl lediglich an der Schwere des Eingriffes überhaupt eingegangen sind, scheint daraus hervorzugehen, dass zur Controle dieses Versuches unter gleichen Bedingungen mit abgetödteten erhitzten Typhusculturen mehrerer Stämme hoher und geringer Virulenz injicirte Mäuse ebenfalls sämtlich eingingen. Man wird jedoch deshalb niemals dem Eberth-Gaffky'schen Typhusbacillus hitzebeständige Toxine zuschreiben wollen. Man wird also nicht fehlgehen, wenn man im Allgemeinen das Vorhandensein hitzebeständiger Endotoxine beim Paratyphusbacillus Typus B verneint. Wir wollen jedoch hierbei die Frage offen lassen, ob etwa ganz frisch aus dem Körper gezüchtete Paratyphusbacillen diese Eigenschaft besitzen, da uns solche Stämme nicht zur Verfügung standen. Es stimmen demnach unsere Versuchsergebnisse mit denen von Kurth, Korte, Conradi, v. Drigalski und Jürgens überein. Verschiedene mit keimfreien Filtraten 8- bis 14-tägiger Bouillonculturen hochvirulenter Paratyphusstämmen vorgenommene Infectionsversuche an für Paratyphus so hochempfindlichen Meerschweinchen fielen ebenfalls durchaus negativ aus.

Da sowohl durch unsere oben beschriebenen Untersuchungen, als auch von anderer Seite (Trautmann, de Nobeles) mittels der specifischen Agglutination festgestellt war, dass die Paratyphusbacillen in sehr naher Beziehung zu einer bestimmten Gruppe der bei Fleischvergiftungen gefundenen Bakterien stehen, — dieselben Beziehungen konnten, wie später erörtert werden wird bei unseren weiteren Untersuchungen mittels der specifischen Bakteriolyse festgestellt werden —, so lag es nahe, zu untersuchen, ob es möglich sei unter natürlichen Versuchsbedingungen unsere Hausthiere — die z. Th. als Schlachtthiere in Betracht kommen — durch Paratyphusbacillen tödtlich zu inficiren.

Es wurden daher weiterhin eine grössere Reihe von Verfütterungsversuchen mit Paratyphusbakterien an grösseren Hausthieren angestellt, und zwar an 1 Pferd, 2 jungen und 2 alten Hunden, 3 alten Ziegen, 1 Ziegenlamm, 2 Hammeln und 2 Kälbern. Es wurde zur Verfütterung jedes Mal je ein Erlenmeyerkölbchen 24-stündiger Bouilloncultur, zum Theil auch Bakteriengemische verschiedener Stämme in derselben Menge

in Milch oder auf Rübenschnitteln verwendet. Während das Pferd überhaupt nicht, weder mit Fieber noch sonstigen Erscheinungen reagierte, bekamen die Hunde theilweise und eine von den älteren Ziegen eine vorübergehende Temperatursteigerung nach grossen Mengen Bakterien. Die anderen alten Ziegen hatten zum Theil wahrscheinlich sehr wenig Bakterien mit der Milch genossen und überhaupt keine Erscheinungen gezeigt. Das Ziegenlamm, welches eine grössere Menge Bouilloncultur Paratyphusgemisch in steriler Milch erhalten hatte, erkrankte unter Fieber, die Fresslust war deutlich vermindert, das Thier war schwach auf den Füssen; Durchfälle bestanden nicht. Die Section des nach 8 tägigem Kranksein getödteten Thieres ergab keine pathologisch-anatomischen Veränderungen ausser einigen geringfügigen Petechien im oberen Dünndarm und einer markig geschwollenen Mesenterialdrüse von Wallnussgrösse. Mikroskopisch oder culturell liessen sich in dieser Drüse und in den Organen (Milz, Nieren, Muskeln) des Thieres Bakterien nicht nachweisen.

Die Verfütterung von grösseren Mengen Paratyphus-Bouillonculturgemisch an zwei Hammel hatte den Erfolg, dass die Thiere mehrere Tage hindurch eine deutliche Steigerung der Körperwärme aufwiesen; die Fäces der Hammel waren zeitweise etwas breiig, Durchfälle traten nicht ein; die Thiere waren trotz des Fiebers während des ganzen Versuches munter und frassen gut.

Bei zwei 3 Wochen alten Kälbern stellte sich nach Verfütterung von 24 stündigem Paratyphus-Bouillonculturgemisch ($\frac{1}{2}$ Erlenmeyerkölbchen) in abgekochter Milch ebenfalls eine ausgesprochene Temperaturreaction und deutliches Kranksein ein. Die Fresslust der Thiere war stark herabgemindert; nach 4 bzw. 7 Tagen bekamen die Thiere heftige Durchfälle; der Stuhl war grünlich-gelb, übelriechend, mit fetzigen Schleimmassen durchsetzt. Während allmählich die Durchfälle nachliessen, kehrte die Temperatur nach 13 bzw. 14 Tagen ebenfalls unter Remissionen zur Norm zurück; die Thiere erholten sich wieder.

Bei sämtlichen Fütterungsversuchen wurde während des ganzen Versuches der Stuhl der Thiere täglich und sehr häufig das Blut auf Paratyphusbacillen untersucht, jedoch stets mit negativem Resultat.

Auch die Prüfung des Blutes der fieberhaft auf die Fütterung reagirenden Thiere auf spezifische Antikörper (Agglutinine), welche zu den verschiedensten Zeiten wiederholt vorgenommen wurde, hatte niemals ein positives Ergebniss. Man ist daher wohl berechtigt anzunehmen, dass die Paratyphusbacillen im Körper, ja schon im Darm der grösseren Thiere einer schnellen Auflösung verfallen, da ihr Nachweis im Blut oder den Fäces niemals möglich war. Eine später, nach 6 Wochen, nochmals

wiederholte Verfütterung an die Hammel und Kälber hatte wiederum eine Temperatursteigerung zur Folge, aber der Nachweis von Bakterien in den Excrementen oder dem Blut misslang auch dieses Mal. Dass die Thiere nach der Verfütterung grosser Mengen von Paratyphusbakterien Fieberbewegungen zeigten, ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass beim Zerfall der Bakterien im Darm massenhaft Endotoxine der Paratyphusbacillen zur Resorption gelangten, wodurch ja immerhin eine Fieberbewegung ausgelöst werden kann. Dass die Thiere in der That keine Infection durchgemacht hatten, scheint aus den späteren Versuchen mit subcutaner Infection mit Paratyphus an dem einen der beiden Kälber hervorzugehen. Nach der subcutanen Injection einer Oese eines hochvirulenten Paratyphus reagirte dieses Thier mit ebenso hohem Fieber wie zwei normale Kälber, welche dieselbe Dosis erhalten hatten.

Eine durch eine vorherige Infection erworbene Immunität ist also hier offenbar nicht vorhanden gewesen. Sämmtliche drei Kälber überstanden übrigens die subcutane Einverleibung einer Oese Paratyphus B ohne besonderes Kranksein oder Gewichtsabnahme. Infectiös für diese Thiere vom Subcutangewebe aus scheinen also die Paratyphusbacillen nicht zu sein. Die Thiere waren 12 Wochen in Beobachtung und haben seitdem ohne irgend welche Krankheitserscheinungen ständig an Körpergewicht zugenommen mit Ausnahme des Kalbes, welches früher Paratyphus verfüttert erhalten hatte. Letzteres muss indess aus dem Versuche ausschelden, da es später mit Texasfieber inficirt wurde.

Nachdem in letzter Zeit von verschiedenen Seiten, namentlich von Bonhoff, auf die nahen Beziehungen des Paratyphus Typus B zum Löffler'schen Mäusetyphus hingewiesen war, lag es nahe, die Virulenz der Mäusetyphusbakterien einer vergleichenden Untersuchung zu unterziehen. Wir konnten allerdings von umfassenden Versuchen absehen, weil bereits R. Pfeiffer über die Pathogenität der Löffler'schen Mäusetyphusbacillen 1892 auf Veranlassung des Cultus-Ministeriums zur Nachprüfung der Löffler'schen Versuche eine grössere Reihe von Fütterungsversuchen ausser an Mäusen auch an anderen Thieren angestellt hatte.

Die Versuche, welche seiner Zeit nicht veröffentlicht worden sind, wurden vorgenommen an:

| | |
|--------------------|------------|
| 4 Kaninchen, | 2 Pferden, |
| 8 Meerschweinchen, | 1 Affen, |
| 3 Katzen, | 2 Gänsen, |
| 4 Hunden, | 2 Enten, |
| 2 Schweinen, | 2 Hühnern, |
| 2 Ziegen, | 2 Tauben. |
| 3 Schafen, | |

Den Thieren wurde das mit 2 Tage alten Bouillonculturen des Mäusetyphusbacillus sehr reichlich vermischte Futter während des ganzen Versuches, etwa 8 bis 9 Tage lang gereicht. Keine Krankheitserscheinungen zeigten sich bei den Schweinen, Ziegen, Katzen, Hunden, Gänsen, Enten, Hühnern und Tauben. Von den vier Kaninchen ging eins, ein schwächliches Thier, nach 7 Tagen ein. Im Blut und den Organen fanden sich die Bacillen in Reincultur. Von acht Meerschweinchen gingen drei am 8., 9. und 11. Tage zu Grunde: Bacillenbefund wie bei dem Kaninchen. Bei den Hammeln traten schon am 3. Tage Krankheitserscheinungen auf, Fieber, Durchfall, Futterverweigerung. Bei fortgesetzter Zufuhr von Bacillen (mittels Schlundsonde) starben zwei Hammel, das dritte Thier wurde in schwer krankem Zustand getödtet. Sectionsbefund bei allen drei Thieren: Hämorrhagische Entzündung des Labmagens und Darmes, leichte Milzschwellung; aus dem Blut konnten Löffler'sche Bacillen gezüchtet werden. Mäuse, welche mit dem Blut der Hammel geimpft waren, gingen an Mäusetyphus zu Grunde. Auch die Pferde zeigten bald nach der Fütterung deutliche Krankheitserscheinungen, Durchfall, kolikartige Erscheinungen, es wurde daher, da es sich um werthvolle Thiere handelte, der Versuch abgebrochen. Der Affe wurde krank (Verdauungsstörungen), verweigerte 3 Tage lang das Futter. Nach Abbrechen des Versuches erholte er sich wieder. R. Pfeiffer schliesst aus seinen Versuchen, dass der Löffler'sche Mäusetyphusbacillus für die meisten Hausthiere unter natürlichen Infectionsbedingungen wenig infectiös, wenn nicht vielfach indifferent sei. Denn die Zufuhr der Bacillen bei den Thieren, welche starben (Hammel) war eine ganz enorme, wie sie bei Spontaninfectionen wohl nicht vorkommen kann. Am Schlusse seines Berichtes erwähnt er noch, dass in Griechenland, wo Mäusevertilgungsversuche mit dem Löffler'schen Bacillus im Grossen angestellt waren, keine Erkrankungen der in derselben Gegend auf Weide gehenden Schafe beobachtet worden sind.¹

An eigenen Versuchen sei zunächst erwähnt, dass von den zwei Mäusetyphusstämmen unserer Sammlung einer bei intraperitonealer Infection für Meerschweinchen eine Virulenz von $\frac{1}{10}$ Oese, der andere direct von Geheimrath Löffler bezogene (Stamm Nr. 274) dagegen eine solche von $\frac{1}{1000}$ Normalöse 24 stündiger Agarcultur besass. Die Mäusetyphusbacillen waren mikroskopisch und culturell im Herzblut und in den Organen der verendeten Thiere nachzuweisen.

Vom Subcutangewebe aus tödtete die Löffler'sche Mäusetyphuscultur Meerschweinchen von 300 ^{grm} Körpergewicht noch in der Menge von $\frac{1}{2}$ Oese. Es fanden sich bei der Section nekrotische Herde in der

¹ Veröffentlichung über letztere Versuche im *Centralbl. f. Bakteriöl.* Bd. XII.

Leber, ferner Schwellung und Braunfärbung der Nebennieren. Die Bakterien waren im Herzblut nachweisbar.

Fütterungsversuche (1 Kölbchen Bouilloneultur 274 auf Semmel) an zehn Meerschweinchen hatten folgendes Ergebniss: Nach 3 bezw. 5 Tagen starben von den zehn Thieren drei; die Section ergab bei allen drei Thieren eine hämorrhagische Entzündung der Magen-, Dünndarm- und Dickdarmschleimhaut, keine geschwürigen Veränderungen; dagegen fanden sich zahlreiche, stark geschwollene und ebenfalls hämorrhagisch entzündete Darmfollikel. Die Milz war vergrössert. Im Herzblut, Milz, Leber und Nieren liessen sich mikroskopisch und culturell die Bacillen nachweisen. Die übrigen sieben Thiere blieben am Leben.

Die Verfütterung von Mäusetyphusbacillen an weisse und graue Mäuse zeitigte, wie auch schon von anderer Seite (Bonhoff) hervorgehoben worden ist, auch bei unseren Versuchen nicht ganz gleichmässige Ergebnisse. Der aus dem Piorkowsky'schen Institut bezogene Stamm (Nr. 281) erwies sich für graue Mäuse nicht als virulent, dagegen starben von sechs mit ihm gefütterten weissen Mäusen zwei nach 8 bezw. 14 Tagen, die übrigen Thiere blieben gesund. Aus der einen gestorbenen Maus gelang es, die Bacillen aus dem Herzblut wieder zu züchten. Die Section ergab starke Milz- und Leberschwellung, sowie eine hämorrhagische Entzündung der Schleimhaut des Magens und Dünndarms. Bei der zweiten Maus wurde wegen sehr weit vorgeschrittener Fäulniss die Section unterlassen. Bei weiteren Fütterungsversuchen mit dem virulenten Löffler'schen Stamm gingen sämmtliche Thiere innerhalb 4 bis 14 Tagen ein; die Section ergab dasselbe Bild; der Bacillennachweis war stets in den Organen der Cadaver möglich.

An bunten Ratten vorgenommene Verfütterungsversuche von Mäusetyphusbacillen (grosse Menge Bouilloneultur der virulenten Löffler'schen Cultur Nr. 274) verliefen stets resultatlos. Die Thiere zeigten keinerlei Krankheitserscheinungen. Bei subcutaner und intraperitonealer Infection zeigten sich für Ratten analoge Verhältnisse wie beim Paratyphusbacillus B.

Für Kaninchen zeigten die Mäusetyphusbacillen (274) die gleichen Virulenzverhältnisse, wie sie schon beim Paratyphus besprochen sind. Es gelang, sowohl intraperitoneal mit $\frac{1}{5}$ Oese, als auch subcutan mit 1 Oese die Thiere tödtlich zu inficiren. Die Bacillen fanden sich regelmässig im Herzblut und in den inneren Organen. Bei den subcutan inficirten Thieren zeigte sich, genau wie in Folge Infection mit Bac. Paratyphus B, ein sulziges Infiltrat an der Injectionsstelle, ferner traten zahlreiche nekrotische Herde in der Leber auf; letztere war fettig degenerirt. Die Nebennieren waren geschwollen und braun verfärbt. Bei den der intraperitonealen Injection lebender Mäusetyphusbacillen erlegenen Thieren

fand sich eine eitrig-seröse, theils hämorrhagische Peritonitis mit entsprechendem Exsudat, in einem Falle ein nekrotischer Leberherd von etwa Erbsengrösse.

Die zusammenfassende Betrachtung der Pathogenitätsverhältnisse der Paratyphusbakterien Typus B lässt zunächst erkennen, dass es nur zuweilen gelingt, Thiere durch Verfütterung der Culturen zu inficiren und zwar weisse Mäuse. Es handelte sich hier, wie bemerkt sei, um zwei Paratyphusstämmen, von denen einer durch agglutinirendes Mäusetyphusserum hoch agglutiniert wurde (289), der andere dagegen nur eine deutliche Gruppenagglutination zeigte (275). Bei allen anderen geprüften Thieren gelang eine Infection per os trotz grosser Mengen angewandter Culturen nicht. Die Thiere, namentlich jüngere, zeigten zwar nach dem Genuss der Bakterien vorübergehende Krankheitserscheinungen, Fieber, zuweilen Durchfall (zwei Kälber), jedoch konnte niemals ein Uebergang der Bakterien in's Blut nachgewiesen werden. Ebenso wenig gelang es, dieselben aus den Ausscheidungen der Thiere oder aus den Organen eines getödteten Thieres (Ziegenlamm), das hoch fieberte, herauszuzüchten. Es hatte also wahrscheinlich kein Eindringen der Bakterien in die Gewebe, also keine Infection des Gesamtkörpers stattgefunden. Man kann jedenfalls nach den vorliegenden Versuchen keineswegs zu der Annahme gelangen, der Paratyphus sei ursprünglich eine Thierkrankheit sui generis.

Hiermit stimmt überein, dass man bisher noch niemals Epizootien bei grösseren Thieren beobachtet hat, als deren Ursache der Paratyphusbacillus festgestellt werden konnte. Wenn trotzdem Fleischvergiftungs-Epidemien beim Menschen beschrieben sind, bei welchen die Paratyphus-B-Bacillen aus dem Körper der verdächtigen erkrankten und geschlachteten Thiere isolirt werden konnten (Fischer), so sind unter solchen Umständen wahrscheinlich ganz besondere Infectionsbedingungen anzunehmen, die zuweilen zur sporadischen Erkrankung solcher Thiere (namentlich Rinder) führen können. Bei der bekannten Neigung der Paratyphusbacillen (B), Abscesse zu verursachen, wäre es immerhin denkbar, dass z. B. Euterentzündungen und -Abscesse durch sie hervorgerufen werden könnten, von denen aus die Bakterien, wenn das Thier der Infection erliegt, in die Blutbahn und dann weiter in das Fleisch und die Organe gelangen könnten. Von der Hand zu weisen ist ferner nicht die Möglichkeit der Infection vom Nabel oder von der Gebärmutterinnenfläche aus post partum, da gerade öfter Fälle von Erkrankungen beschrieben sind, die sich an den Genuss von Fleisch kurz nach dem Kalben nothgeschlachteter Kühe angeschlossen haben. Diese Möglichkeiten wollen wir bei der Beurtheilung der Frage der natürlichen Infection grösserer Thiere durch Paratyphusbacillen durchaus offen lassen. Weitere Versuche hierüber, zu denen wir

bisher leider aus äusseren Gründen nicht gekommen sind, werden hoffentlich noch zur Klärung dieser wichtigen Fragen beitragen. Man wird aber nach dem Gesagten nicht fehlgehen mit der Annahme, dass in der Mehrzahl der Fälle von sogen. Fleischvergiftung, als deren Ursache Paratyphusbacillen Typus B festgestellt werden konnten, diese erst durch nachträgliche Verunreinigung des Fleisches nach der Schlachtung in dasselbe hineingelangt sind und hier einen ihnen sehr zusagenden Nährboden für die Weiterwucherung gefunden haben.

Hochinfectiös erweisen sich dagegen die Paratyphusbakterien bei intraperitonealer und subcutaner Infection kleiner Versuchsthiere. Für Meerschweinchen und weisse Mäuse ist hier in erster Reihe eine sehr bedeutende Pathogenität zu constatiren. Oft genügen kleinste Mengen Bakterien ($\frac{1}{1,000,000}$ Oese bei 7 Proc. der untersuchten Stämme), um sich im Meerschweinchen zu vermehren und die Thiere bei intraperitonealer Infection zu tödten, bei Mäusen liegen die Verhältnisse ähnlich. Durch seine hohe Virulenz für Meerschweinchen und Mäuse, namentlich vom Unterhautzellgewebe aus, unterscheidet sich der Paratyphusbacillus nicht unbedeutend vom Typhusbacillus. Für Ratten sind die Paratyphusbacillen wenig virulent, gar nicht, wie es scheint, für Vögel. Kaninchen vertragen intraperitoneal und subcutan ziemlich grosse Mengen von Bakterien ohne Schaden; die tödtliche Dosis für die intraperitoneale Infection liegt etwa bei $\frac{1}{5}$ Oese lebender 24 stündiger Agarocultur für Thiere von ca. 2000 ^grm Körpergewicht.

Ein Vergleich der Virulenz und Pathogenität der Paratyphus- und Mäusetyphusbacillen ergibt eine grosse Aehnlichkeit beider. Ebenso wie der Mäusetyphus ist der Paratyphus für Mäuse unter gewissen Bedingungen infectiös; Meerschweinchen gehen nach Verfütterung von Mäusetyphus ein. Nach Verfütterung von Paratyphus zeigen sie Immunität gegen nachherige künstliche, sonst stets tödtliche intraperitoneale Infection, ein Beweis dafür, dass sie in der That eine Infection durchgemacht haben. Letzteres wird noch mehr dadurch erwiesen, dass Meerschweinchen, welche mit abgetödteten Culturen von Paratyphus gefüttert waren, diese Immunität nicht zeigten. Für grössere Versuchsthiere (Ziegen, Kälber, Pferde u. s. w.) sind unter gewöhnlichen Versuchsbedingungen (Infection per os) weder Paratyphus- noch Mäusetyphusbacillen infectiös. Die positiv ausgefallenen Versuche Pfeiffer's mit Hammeln weichen bezüglich der Versuchsanordnung so weit von den Bedingungen der natürlichen Infection ab (tägliche Fütterung grosser Mengen mittels Schlundsonde), dass sie für die Infection nicht hinreichend beweiskräftig erscheinen. Verfütterungsversuche an Affen konnten aus äusseren Gründen von uns mit Paratyphus nicht angestellt werden.

Schliesslich ist es nothwendig, an dieser Stelle die Virulenz der bei unseren Untersuchungen verwendeten Enteritisstämme nach einer kurzen Besprechung zu unterziehen. Die diesbezüglichen Untersuchungen beschränken sich aus Mangel an Thieren auf die Prüfung der intraperitonealen Virulenz für Meerschweinchen unter den gleichen Bedingungen, wie sie für die Paratyphusbakterien vorgenommen worden waren. Diese Verhältnisse sind aus der Tabelle XXII ersichtlich.

Tabelle XXII.

Enteritis. Virulenz, an Meerschweinchen von 250 ^grm Körpergewicht bestimmt. Intraperitoneale Injection. Todt nach 24 Stunden.

| Nr. | $\frac{1}{4}$ | $\frac{1}{8}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{1}{20}$ | $\frac{1}{30}$ | $\frac{1}{100}$ | $\frac{1}{1000}$ | $\frac{1}{10000}$ |
|-----|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|-------------------|
| | O e s e | | | | | | | |
| 243 | lebt | | | | | | | |
| 244 | „ | | | | | | | |
| 248 | + | krank | lebt | | | | | |
| 249 | + | „ | „ | | | | | |
| 259 | + | + | + | + | + | + | + | lebt |
| 260 | + | + | + | + | + | + | lebt | |
| 261 | + | + | + | + | + | + | + | + (48 Std.) |
| 262 | lebt | | | | | | | |
| 263 | + | + | + | + | + | + | + | + (48 Std.) |
| 264 | + | + | + | + | + | + | + (48 Std.) | |
| 265 | + | + | + | + | krank | lebt | | |
| 266 | + | krank | lebt | | | | | |
| 267 | + | + | + | + | + | + | + (48 Std.) | |
| 268 | + | + | + | + | + | + | + | + (48 Std.) |
| 269 | + | + | + | + | + | + (48 Std.) | | |
| 270 | lebt | | | | | | | |
| 271 | + | + | + | + | + | + | lebt | |
| 292 | lebt | | | | | | | |
| 293 | „ | | | | | | | |

Es geht hieraus hervor, dass diejenigen Enteritisstämme, welche, wie oben erwähnt, durch hochwerthiges Paratyphusserum hoch agglutiniert wurden, sich ebenfalls durchschnittlich durch eine ausserordentlich hohe Meerschweinchenvirulenz, ähnlich wie die echten Paratyphusculturen, auszeichnen. Es kommen hier in Betracht die Stämme: Nr. 259, 263, 264, 266, 267, 268, 271, von denen mehrere, wie ersichtlich, noch eine Virulenz von $\frac{1}{10000}$ Oese zeigen. Bezeichnend ist auch hierbei, dass selbst bei solchen kleinen Mengen zur Prüfung verwandter Bakterien fast jedes Mal der Nachweis derselben im Blut und den Organen der eingegangenen Thiere gelang.

Die übrigen Enteritisstämme, Typus Gärtner, waren zum Theil für Meerschweinchen wenig virulent, zum Theil tödteten sie bei intraperitonealer Infection noch in Mengen von $\frac{1}{10\,000}$ Oese. Gerade die Bakterien des echten Gärtnertypus sollen sich durch das Vorhandensein hitzebeständiger Toxine auszeichnen. Da nach dem übereinstimmenden Urtheil der Autoren sich jedoch die Hitzebeständigkeit der Toxine bald bei Züchtung auf künstlichen Nährböden verliert und wir nur alte Laboratoriumsculturen dieser genannten Stämme zur Verfügung hatten, so nahmen wir von einer diesbezüglichen Prüfung Abstand. Ein Verfütterungsversuch (Ziege), der mit dem Stamm (261) angestellt war, fiel ebenso wie eine Verfütterung des der Paratyphusgruppe (268) angehörigen Stammes negativ aus. Da es sich bei diesen Verfütterungsversuchen ebenfalls um alte Laboratoriumsculturen handelt, die ihre Pathogenität, trotz erhaltener Virulenz vom Peritoneum aus, durch das lange Fortzüchten eingebüsst haben können, so kann man wohl von dem Ausfall dieser Versuche bindende Schlüsse nicht ziehen.

Active Immunität bei Paratyphus und Mäusetyphus.

Es war bekanntlich gelungen, durch Vorbehandlung von Meerschweinchen mit abgetödteten Typhus-, Coli- und Cholerabakterien und nachfolgende Prüfung dieser Thiere mit den verschiedensten Bakterienarten nicht nur die Specificität der activen Immunisirung darzuthun, sondern es war auch möglich, auf diesem Wege nicht nur z. B. Typhus- und Colibakterien, sondern auch die sich so nahestehenden Bakterien der Vibrionengruppe von einander zu trennen. Aus demselben Grunde waren durch active Immunisirungsversuche an Meerschweinchen mit Paratyphus und Mäusetyphus weitere Aufklärungen über die Beziehungen dieser Bakterien zu einander zu erwarten. Es sollte auf diese Weise durch wechselseitige Prüfung der einzelnen Immunthiere gegenüber den verschiedenen Bakterienarten auch gleichzeitig festgestellt werden, wie weit sich letztere bezüglich der activen Immunität gegenseitig beeinflussbar erwiesen. Eine grössere Anzahl Thiere wurde daher mittels subcutaner Injection theils von abgetödteten, theils von lebenden Paratyphus- und Mäusetyphusbacillen, theils zuerst mit abgetödteten (2 Stunden bei 60°), später lebenden einzelnen (monovalent) oder gemischten (polyvalent) Culturen vorbehandelt. Bei abgetödteten Culturen betrug die Anfangsdosis in der Regel $\frac{1}{8}$ bis $\frac{1}{4}$ Cultur (schräg erstarrtes Agarröhrchen), bei lebenden wurde mit dem 100fachen Multiplum der bei intraperitonealer Infection tödtlichen kleinsten Dosis des betreffenden Stammes begonnen. Nach ungefähr 4 Wochen wurde nochmals die doppelte Dosis gegeben.

Bei dieser Immunisierungsart gingen verhältnissmässig wenig Thiere verloren und es wurden, wie weiter unten aus den angefügten Tabellen ersichtlich sein wird, gute Immunisierungseffekte erzielt. In der Regel wurden zur Immunisirung nur zwei Injectionen angewandt und die Thiere 4 Wochen nach der letzten Injection auf Immunität geprüft. Bei der Immunitätsprüfung wurde in der ersten Zeit bei den hochvirulenten Paratyphusstämmen die 10fach tödtliche Dosis letalis minima angewendet, später jedoch stets eine ganze Normalöse, also oft das 1000- bis 100000fache der für Meerschweinchen von 250 ^g Körpergewicht bei intraperitonealer Infection tödtlichen Dosis. Zu jedem geprüften Immunthier wurde stets ein etwa annähernd gleich schweres, nicht vorbehandeltes Controlthier mit der einfachen, tödtlichen Menge der virulenten Bakterien geprüft. Letztere sind der Uebersichtlichkeit wegen in den Tabellen fortgelassen. Die Immunthiere, welche der Infection bei der Prüfung erlagen, wurden stets durch die Section daraufhin controlirt, ob bei ihnen eine zufällige nebensächliche anderweitige Todesursache mit Sicherheit auszuschliessen war, und ob eine Vermehrung der injicirten Bakterien in ihrem Peritoneum stattgefunden hatte. Eine zweite Controle bestand darin, dass jedes Mal ein Immunthier von einer bestimmten Serie Thieren auf seine Immunität gegen den eigenen Stamm geprüft wurde. Die als immun befundenen Thiere wurden jedes Mal bis mindestens 14 Tage nach der Prüfung beobachtet und zum Theil später getödtet, um etwaige durch die Infection gesetzte Veränderungen, die indess nicht den Tod der Thiere herbeigeführt hatten, feststellen zu können. Gleichzeitig mit den Paratyphus- und Mäusetyphusimmunthieren war eine grössere Anzahl activer Typhusimmunthiere angelegt worden, ferner einige Thiere mit Enteritis-Gärtner. Letztere erwiesen sich indess bei der Prüfung gegen den eigenen Stamm als nicht genügend immun, sie mussten daher leider bei den übrigen Prüfungen zurückgestellt werden. Dagegen wurde eine grosse Anzahl Typhus-Immunthiere auf Immunität gegen Paratyphus- und Mäusetyphusstämme und umgekehrt geprüft.

Die Prüfung der Thiere wurde weiterhin im Einzelnen in der bekannten Weise vorgenommen, dass eine gewisse Zeit nach erfolgter Injection der virulenten Bakterien mittels steriler Capillare Peritonealexsudat entnommen und im hängenden Tropfen mit starker Vergrösserung untersucht wurde. Bei den Paratyphusimmunthieren zeigte sich bei der specifischen Beeinflussung stets das Pfeiffer'sche Phänomen der Bakteriolyse in sehr schöner ausgesprochener Weise in den verschiedenen Abstufungen, je nach der Zeit der Einwirkung — noch lebhaft bewegliche, unbewegliche und bewegliche, nur unbewegliche Bakterien, daneben in Zerfall begriffene; unbewegliche Bakterien und Granula; nur

Tabelle XXIII.
 Typhusimmunisierte Meerschweinchen.

| Nr. | Immunisirt gegen | Geprüft am | Gegen | Immun | Bemerkungen |
|-----|---------------------------------|---------------|--|------------|--|
| 1 | Ty. 3 | 24. X. 04 | Mäusety. 274 | † 26. X. | Zahlreiche Stäbchen im Peritoneum. |
| 2 | " | " | " | " | " " |
| 3 | Ty. 27, 29, 121 Verfütterung | 26. X. 04 | Ty. 27 | † 27. X. | Zahlr. Stäbchen im Exsudat. |
| 4 | " | " | " | " | " " |
| 5 | " | " | Paraty. 140 | " | " " |
| 6 | " | " | " | " | " " |
| 7 | " | " | Mäusety. 274 | " | " " |
| 8 | " | " | " | " | " " |
| 9 | Ty. 89 | 9. XI. 04 | Ty. W. | lebt | (— 23. XI. 04.) |
| 10 | Ty. 3 | 9. X. 04 | " | " | " " |
| 11 | " | " | Ty. 126 | " | " " |
| 12 | " | " | " | " | " " |
| 13 | " | " | Ty. 151 | " | " " |
| 14 | " | 10. X. 04 | Ty. 3 | " | (— 23. X. 04.) |
| 15 | " | " | " | " | (— 24. X. 04.) |
| 16 | " | " | Ty. 101 | " | " " |
| 17 | " | " | " | " | " " |
| 18 | Ty. 3 | 21. X. 04 | Mäusety. 274 (¹ / ₅₀ Oese) | † 26. X. | Im Exsudat zahlr. Stäbchen. |
| 19 | " | " | " | † 25. X. | Im Exsudat sehr viele Bakt., eitriger Herd in der Leber. |
| 20 | " | " | " | † 21. XI. | (Sectionsbefund wie 18.) |
| 21 | Ty. 54 | 16. XII. 04 | Ty. 54 (¹ / ₂ Oese) | lebt | (— 31. XII. 04.) |
| 22 | Ty. 56 | " | Ty. 56 " | " | " " |
| 23 | Ty. 86 | " | Ty. 86 " | " | " " |
| 24 | Ty. 54 | 17. XII. 04 | Ty. 151 | " | (— 2. I. 05.) |
| 25 | " | " | Ty. W. | " | " " |
| 26 | Ty. 56 | " | " | " | " " |
| 27 | Ty. 86 | " | Ty. 151 | " | " " |
| 28 | " | " | Ty. W. | " | " " |
| 29 | Ty. 54 | 19. XII. 04 | Paraty. 218 | † 20. XII. | Im Exsudat zahlr. Bakterien. |
| 30 | Ty. 56 | 19. XII. 04 | Ty. 121 | lebt | (— 5. I. 05.) |
| 31 | Ty. 56 | 19. XII. 04 | Paraty. 140 | † 20. XII. | Nach einer Stunde im Ex- sudat reichl. Granula; nach 24 Std. nur spärk. Bakterien. |
| 32 | Ty. 86 | 19. XII. 04 | Ty. 54 | lebt | (— 5. I. 05.) |
| 33 | " | " | Ty. 121 | " | " " |
| 34 | Ty. 92, 89, 84, 13 | 4. I. 05 | Ty. 29 | " | (— 25. I. 05.) |
| 35 | Ty. 114 | 4. I. 05 | Ty. 29 | † 5. I. 05 | Im Exsudat zahlr. Bakterien. |
| 36 | Ty. 92, 89, 84, 13 | 5. I. 05 | Ty. 27 | lebt | (— 19. I. 05.) |
| 37 | desgl. | " | Ty. 121 | " | " " |
| 38 | desgl. | " | Ty. Zeidler | " | " " |

Tabelle XXIII.
Paratyphusimmunisierte Meerschweinchen.

| Nr. | Immunisirt gegen | Geprüft am | Gegen | Immun | Bemerkungen |
|-----|--------------------------------------|---------------|---|----------|---|
| 39 | Paraty. 140 Verfütterung | 26. X. 04 | Paraty. 140 ($\frac{1}{5}$ Oese) | lebt | Nach 1 Std. nur Granula. (— 16. XI. 04.) |
| 40 | " | " | " | " | " " |
| 41 | Paraty. 140 Verfütterung | 26. X. 04 | Ty. 27 ($\frac{1}{3}$ Oese) | † 27. X. | Nach 1 Stunde sehr zahlr. Bakterien, desgl. n. 24 Std. |
| 42 | " | " | " | " | " " |
| 43 | Paraty. 140 Verfütterung | 26. X. 04 | Mäusety. 274 ($\frac{1}{5}$ Oese) | lebt | Nach 1 Std. nur Granula. (— 16. XI. 04.) |
| 44 | " | " | " | " | " " |
| 45 | Paraty. 140 | 11. X. 04 | Paraty. 140 ($\frac{1}{1000}$ Oese) | " | Nach 1 Std. keine Bakterien im Exsudat. (— 26. X. 04.) |
| 46 | " | " | " | " | " " |
| 47 | " | " | Paraty. 39 ($\frac{1}{100}$ Oese) | " | Nach 1 Std. fast nur Granula, keine Bakterien. (— 26. X. 04.) |
| 48 | Paraty. 140 | 11. X. 04 | Paraty. 39 ($\frac{1}{100}$ Oese) | † 19. X. | Nach 1 Std. wenige Bakterien, reichl. Granula. 19. X. Im Exsudat Stäbchen. |
| 49 | Paraty. 140 | 21. X. 04 | Mäusety. 274 ($\frac{1}{50}$ Oese) | lebt | (— 6. X. 04.) (Virulenz $\frac{1}{1000}$ Oese.) |
| 50 | " | " | " | " | (— 6. XI. 04.) |
| 51 | " | " | " | " | " " |
| 52 | " | " | " | " | " " |
| 53 | " | " | Mäusety. 281 ($\frac{1}{2}$ Oese) | " | " " |
| 54 | " | " | " | " | " " |
| 55 | " | " | Enteritis 266 ($\frac{1}{2}$ Oese) | " | " " |
| 56 | " | " | " | " | " " |
| 57 | " | " | Paraty. 140 | " | " " |
| 58 | " | 11. X. 04 | Mäusety. 274 ($\frac{1}{3}$ Oese) | " | Am 17. X. †. Exsudat steril! |
| 59 | " | " | " | " | Am 24. X. getödtet. Exsudat steril. Gesund. |
| 60 | Paraty. 131, 133, 144 | " | Paraty. 39 ($\frac{1}{100}$ Oese) | " | (— 6. XI. 04.) |
| 61 | " | " | " | " | " " |
| 62 | Paraty. 131, 133, 144 | 11. X. 04 | Enteritis 266 ($\frac{1}{2}$ Oese) | † 14. X. | Nach 1 Stunde Granula, mässig zahlr. Bakterien. 14. X. Im Exsd. zahlr. Bakt. |
| 63 | " | " | " | " | Nach 1 Stunde mässig viel Bakterien, auch Granula. 14. X. Im Exsudat Bakterien. |
| 64 | Paraty.- Gemisch, Verfütterung | 16. XII. 04 | Paraty. 39 ($\frac{1}{2}$ Oese) | lebt | Nach 1 Stunde im Exsudat nur Granula. (— 3. I. 05.) |

Tabelle XXIII.
Paratyphusimmunisierte Meerschweinchen.

| Nr. | Immunisiert gegen | Geprüft am | Gegen | Immun | Bemerkungen |
|-----|---|---------------|--|------------|---|
| 65 | Paratyphus- Gemisch, Verfütterung | 16. XII. 04 | Paraty. 140 ($\frac{1}{2}$ Oese) | † 17. XII. | Nach 1 Stunde im Exsudat ziemlich viel Bakterien; z. Th. beweglich. |
| 66 | Paraty. Gem., Verfütterung | 16. XII. 04 | Paraty. 283 ($\frac{1}{2}$ Oese) | lebt | Nach 1 Stunde Granula, wenige unbewegl. Bakterien. (— 3. I. 05.) |
| 67 | „ | „ | Mäusety. 281 | „ | Nur Granula nach 1 Std. (— 3. I. 05.) |
| 68 | Paraty. 140 | 21. XII. 04 | Paraty. 140 | „ | (— 9. I. 05.) |
| 69 | „ | „ | Paraty. 218 (durch M. T.- Serum nicht agglutiniert) | „ | Nach 1 Std. nur Granula. (— 9. I. 05.) |
| 70 | Paraty. 140 | 21. XII. 04 | Ty. 121 | † 22. XII. | Nach 1 Stunde massenhaft Bakterien. |
| 71 | „ | „ | Ty. 151 | † 24. XII. | Nach 1 Std. neben einzelnen Granula zieml. viel Bakter. 24. XII. Im Exsd. Stäbchen. |
| 72 | „ | „ | Ty. W. | † 22. XII. | Im Exsudat zahlr. bewegl. Stäbchen. |
| 73 | Paraty. 140 | 16. I. 05 | Paraty. 144 (durch M. T.- Serum nicht agglutiniert) | lebt | Nach 1 Std. nur Granula. (— 6. II. 05.) |
| 74 | „ | „ | Paraty. 215 (durch M. T.- Serum nicht agglutiniert) | „ | „ „ |
| 75 | „ | „ | Paraty. 228 (durch M. T.- Serum nicht agglutiniert) | „ | Nach 1 Std. ganz vereinzelte Bakter., sonst nur Granula. (— 6. II. 05.) |
| 76 | „ | „ | Paraty. 282 (durch M. T.- Serum nicht agglutiniert) | „ | Nach 1 Stunde mässig zahl- reiche Granula. (— 6. II. 05.) |
| 77 | Paraty.-Gem., 10 Stämme | „ | Enteritis 244 (sehr wenig virul. Stamm) | „ | Nach 1 Std. zahlr. Bakter. (— 6. II. 05.) |
| 78 | „ | „ | Enteritis 266 | „ | Nach 1 Std. nur Granula. (— 6. II. 05.) |
| 79 | „ | „ | Enteritis 259 | „ | „ „ |
| 80 | „ | „ | Enteritis 263 | „ | Nach 1 Stunde vereinzelte Bakterien. Granula. (— 6. II. 05.) |
| 81 | Paraty. 39 | „ | Enteritis 267 | „ | „ „ |
| 82 | „ | „ | Enteritis 268 | „ | „ „ |

Tabelle XXIII.
Paratyphusimmunisierte Meerschweinchen.

| Nr. | Immunisiert gegen | Geprüft am | Gegen | Immun | Bemerkungen |
|-----|----------------------------|---------------|---------------|----------|---|
| 83 | Paraty.-Gem., 10 Stämme | 26. I. 05 | Enteritis 260 | lebt | Nach 1 Std. mässig zahlr. unbewegl. Bakterien. (— 18. II. 05.) |
| 84 | Paraty.-Gem., 10 Stämme | 26. I. 05 | Enteritis 261 | † 27. I. | Nach 1 Stunde zahlreiche bewegliche Bakterien. †. Im Exsudat zahlreiche bewegliche Bakterien. |
| 85 | " | " | Enteritis 265 | † 28. I. | Nach 1 Stunde noch bewegl. Bakterien, daneben einige Granula. † 28. I. Im Ex- sudat bewegl. Bakterien. |
| 86 | " | " | Enteritis 269 | " | Nach 1 Stunde bewegliche Stäbchen. † 28. I. Im Exsudat Bakterien. |

Typhus- und Paratyphusimmunisierte Meerschweinchen.

| | | | | | |
|----|----------------|----------|-------------|------------|--|
| 87 | Ty. 3 + P. 140 | 4. I. 05 | Ty. 29 | † 5. I. 05 | Im Exsudat zahlr. Bakterien. |
| 88 | Ty. 3 + P. 140 | 4. I. 05 | Paraty. 218 | lebt | Nach 1 Std. steriles Exsudat. (— 19. I. 05.) |
| 89 | " | 5. I. 05 | Ty. 27 | , | Nach 1 Std. gute Beeinflussg. (— 19. I. 05.) |
| 90 | " | " | Ty. 121 | " | Nach 1 Stunde zwar noch zieml. zahlreiche Bakterien, jedoch unbeweglich. (— 19. I. 05.) |
| 91 | " | " | Ty. Zeidler | " | Nach 1 Std. im Exsudat nur Granula. (— 19. I. 05.) |

Mäusetyphusimmunisierte Meerschweinchen.

| | | | | | |
|----|--------------|-----------|---|----------|---|
| 92 | Mäusety. 274 | 24. X. 04 | Ty. 69 | † 26. X. | Im Exsudat Stäbchen. |
| 93 | " | " | " | " | " " |
| 94 | " | 11. X. 04 | Ty. 101 | † 12. X. | Im Exsudat zahlr. Bakterien. |
| 95 | Mäusety. 274 | 11. X. 04 | Ty. 101 | lebt | Nach 1 Std. wenig Bakt.; Granula; am 24. X. getödt. Gesund, adhäs. Peritonitis. |
| 96 | " | " | Paraty. 140 ($\frac{1}{1000}$ Oese) | " | Nach 1 Std. spärli. Granula. 24. X. getödtet, gesund. |
| 97 | " | " | " | " | Nach 1 Stunde Granula, keine Bakterien. 24. X. lebt; gesund. Getödtet. |

Tabelle XXIII.

Mäusetyphusimmunisierte Meerschweinchen.

| Nr. | Immunisiert gegen | Geprüft am | Gegen | Immun | Bemerkungen |
|-----|-------------------------------|---------------|---------------------------------------|-----------|--|
| 98 | Mäusety. 274 | 11. X. 04 | Mäusety. 274 ($\frac{1}{3}$ Oese) | † 17. X. | Nach 1 Stunde wenig un- bewegl. Bakterien; Granula. 17. X. Im Exsudat zahlr. Bakterien. |
| 99 | Mäusety. 274 | 11. X. 04 | Mäusety. 274 $\frac{1}{3}$ Oese | lebt | Nach 1 Std. Granula, wenig unbewegliche Bakterien. 2. XI. getötet; gesund. |
| 100 | Mäusety. 274 | 11. X. 04. | Enteritis 266 | † 12. X. | Nach 1 Std. Exsudat fast steril. 17. X. Im Exsudat zahlreiche Bakterien. |
| 101 | Mäusety. 274 | 11. X. 04 | Enteritis 266 | lebt | Am 24. X. getötet. Gesund. |
| 102 | Mäusety. 274, Verfütterung | 16. XII. 04 | Paraty. 39 ($\frac{1}{2}$ Oese) | „ | Nach 1 Stunde Exsudat fast steril. (— 2. I. 05.) |
| 103 | „ | „ | Paraty. 140 ($\frac{1}{2}$ Oese) | „ | Nach 1 Std. nur Granula. (— 2. I. 05.) |
| 104 | „ | „ | Paraty. 283 ($\frac{1}{2}$ Oese) | „ | Nach 1 Std. Granula und wenige unbewegl. Bakterien. (— 2. I. 05.) |
| 105 | „ | „ | Mäusety 281 | „ | „ „ |
| 106 | Paraty. 140 Verfütterung | 7. XII. 04 | Paraty. 140 ($\frac{1}{2}$ Oese) | lebt | Nach $\frac{1}{2}$ Std. nur Granula. (— 24. XII. 04.) |
| 107 | „ | „ | Paraty. 218 ($\frac{1}{2}$ Oese) | † 9. XII. | Nach $\frac{1}{2}$ Std. nur Granula. † 9. XII. Im Exsudat keine Bakterien. |
| 108 | Paraty. 140 Verfütterung | 7. XII. 04 | Mäusety. 274 ($\frac{1}{2}$ Oese) | † 9. XII. | Nach 1 Std. fast nur Granula. † 9. XII. Im Exsudat Bakt. |
| 109 | Mäusety. 274 Verfütterung | 7. XII. 04 | Paraty. 140 ($\frac{1}{2}$ Oese) | lebt | Nur Granula. (— 24. XII. 04.) |
| 110 | „ | „ | Paraty. 218 ($\frac{1}{2}$ Oese) | „ | „ „ |
| 111 | „ | „ | Mäusety. 274 ($\frac{1}{2}$ Oese) | „ | „ „ |

Granula. Bei ausgesprochener Bakteriolyse fand sich häufig eine deutliche Vermehrung der Leukocyten im Exsudat. (Vgl. Tabelle XXIII und XXIV.)

Tabelle XXIV.

Tabellarische Zusammenstellung des bei der activen Immunisirung erreichten Schutzes der einzelnen Bakterienarten gegen einander.

| Immunisirung gegen | Geprüft gegen Typhus | Geprüft gegen Paratyphus | Geprüft gegen Mäuse- typhus | Geprüft gegen Enteritis Gärtner | Geprüft gegen Enteritis (Paraty.) |
|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--|--|
| Typhus | 23 (1) | 4 (4) | 5 (5) | — | — |
| Paratyphus B | 3 (3) | 13 (1) | 6 (0) | 4 (3) (1 St. aviru- lent) | 10 (2) |
| Typhus u. Paratyphus B. . | 4 (1) | 1 (0) | — | — | — |
| Mäusetyphus | 4 (3) | 3 (0) | 2 (1) | — | 2 (1) |
| Enteritis Gärtner. | — | — | — | — | — |
| Paraty. durch Verfütterung | 2 (2) | 6 (1) | 6 (2) | — | — |
| Mäusety. durch Verfütterung | — | 5 (0) | 2 (0) | — | 1 (0) |
| Typhus durch Verfütterung | 2 (2) | 1 (1) | 2 (2) | — | — |

Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die nach der Prüfung nicht immun befundenen Thiere.

Typhus schützte gegen Typhus in 96 Procent, nicht gegen Paratyphus- und Mäusetyphus.

Paratyphus schützte gegen Typhus nicht, dagegen gegen Paratyphus B in 92.5 Procent, gegen Mäusetyphus in 100 Procent, gegen Enteritis Paratyphus in 80 Procent.

Typhus zus. mit Paratyphus schützte gegen Typhus in 75 Procent, gegen Paratyphus in 100 Procent.

Mäusetyphus schützte gegen Typhus in 25 Procent, gegen Paratyphus in 100 Procent, gegen Mäusetyphus in 50 Procent, gegen Enteritis P. in 50 Procent.

Verfütterung von Paratyphus schützte gegen Paratyphus in 90 Procent, gegen Mäusetyphus in 66 Procent, gegen Typhus nicht.

Verfütterung von Mäusetyphus schützte gegen Mäusetyphus in 100 Proc., gegen Paratyphus in 100 Procent, gegen Enteritis P. in 100 Procent.

Verfütterung von Typhus schützte nicht gegen Typhus, Mäusetyphus und Paratyphus.

Betrachtet man das Gesammtergebniss der Immunitätsprüfungen, so ergibt sich, dass es zweifellos gelingt, in der vorher beschriebenen Weise Meerschweinchen activ gegen Paratyphus und Mäusetyphus zu immunisiren, wie dies gegen Typhus schon längere Zeit bekannt ist. Die gegen Paratyphus B immunisirten Thiere zeigten sich stets gegen sämtliche geprüften Paratyphus B-Stämme immun. Es war hierbei gleichgültig, ob die Paratyphusstämme durch specifisches Mäusetyphusserum hoch oder wenig agglutinabel waren. (S. Agglutination.) Ferner erwiesen sie sich auch gegen Mäusetyphusbacillen immun und umgekehrt die Mäusetyphusthiere gegen Paratyphus B. Die Paratyphusimmunthiere erwiesen sich ferner immun gegen eine Gruppe von Enteritisstämmen, welche auch von specifischem Paratyphusserum hoch agglutiniert wurden. (Enteritis Nr. 259, 263, 266, 267, 268.) (Vgl. auch diese Gruppe bezüglich Nomenclatur, Virulenz und Pfeiffer'sche Versuche mit specifischem baktericidem Immunserum S. 380, Tabelle XXVIII.) Wenn auch hier, wie das ja schliesslich bei activ immunisirten Thieren gerade so wie im Pfeiffer'schen Versuch des Oefteren beobachtet werden kann, noch nachträglich trotz deutlicher Beeinflussung der betreffenden Bakterien im Peritonealexsudat (mikroskopische Controle) einige Thiere eingingen (Giftwirkung, bezw. septicämische Bakterien), so stehen doch dem wieder eine ganze Reihe von Versuchen gegenüber, wo der Schutz quoad vitam der Versuchsthiere ein vollständig sicherer war. Schliesslich darf man auch bei der Beurtheilung der Resultate der Immunisirungsversuche die Thatsache nicht vergessen, dass nicht jedes Thier (Meerschweinchen) sich zur activen Immunisirung eignet, weil es keine oder nur geringe Schutzstoffe zu bilden im Stande ist. Hieraus erklärt sich zwanglos die Erscheinung, dass bei jeder Prüfung von activ immunisirten Thieren stets einige Thiere ausfallen. Das Entscheidende ist auch bei den activ immunisirten Thieren das Eintreten oder Ausbleiben des Pfeiffer'schen Phänomens in der Bauchhöhle in Uebereinstimmung mit dem endgültigen Ausfall d. h., ob die Thiere am Leben oder sterben. Eine andere Gruppe von Enteritisstämmen, welche offenbar dem eigentlichen Bac. Enteritis-Gärtner nahestehen, wurde von den Paratyphusimmunthieren im Peritoneum nicht zur Auflösung gebracht (261, 265, 269). Paratyphus- und Eberth-Gaffky'sche Typhusbacillen erzeugten ferner keine active Immunität gegen einander. Letzteres muss ausdrücklich betont werden den neuerdings von Zupnik¹ aufgestellten Behauptungen gegenüber, nach welchen nicht

¹ A. a. O.

die Art, sondern die Gattungszugehörigkeit einer bestimmten Bakterienart das ausschlaggebende Moment für die Auslösung spezifischer Antikörper im Organismus darstellen soll. Nach Zupnik's Ausführungen müsste es möglich sein unter gleichen Versuchsbedingungen, z. B. mit Paratyphusbakterien gegen die gattungsverwandten Typhusbacillen zu immunisiren. Dass letzteres indes nicht der Fall ist, geht zur Genüge aus unseren Versuchsprotokollen hervor.

Im Anschluss hieran sei nochmals hervorgehoben, dass es fast ausnahmslos gelang, Meerschweinchen durch Verfütterung lebender Paratyphus- und Mäusetyphusbacillen activ gegen beide Bakterienarten, auch wechselseitig zu immunisiren. Je 10 Thiere erhielten ein 24 Stunden bei 37° mit Paratyphus- bzw. Mäusetyphusbacillen gut bewachsenes Kölbchen (Paratyphuscultur 140 und Mäusetyphuscultur 274) schwach alkalische Nährbouillon mit Mohrrübenschnitzeln gut vermischt vorgesetzt. Von den mit Mäusetyphus gefütterten Thieren gingen einige, wie schon oben erwähnt, ein; die mit Paratyphus gefütterten zeigten intra vitam keinerlei wahrnehmbare Krankheitserscheinungen. Bei einigen Paratyphus-Thieren, welche während des Verfütterungsversuches getödtet wurden, fanden sich eine zwar geringe, aber deutliche Schwellung und Entzündung der Peyer'schen Plaques, sonst indess keine pathologischen Veränderungen. Nach 4 Wochen wurden die Thiere auf Immunität geprüft. Bezüglich der Ergebnisse vgl. Tab. XXIII. Die Thiere erwiesen sich, mit zwei Ausnahmen, stets als hochimmun gegen die intraperitoneale Infection mit der 1000- bis 10000-fach tödtlichen Menge Paratyphus- und Mäusetyphusbacillen und zwar auch wechselseitig. Selbst bei den Thieren, welche der Infection erlagen, hatte sich das Peritonealexsudat nach einer Stunde als fast steril erwiesen, so dass eine sehr deutliche Einwirkung auf die injicirten Bakterien auch in diesen Fällen unverkennbar war.

Das Pfeiffer'sche Phänomen der spec. Bakteriolyse trat bei diesen Fütterungsthieren in so ausgesprochenem Maasse auf, dass schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde im Peritonealexsudat bei 1 Oese injicirter virulenter Bakterien fast nur Granula vorhanden waren. Gegen einige Typhusstämmen erwiesen sich die Paratyphus- und Mäusetyphusfütterungsthier nicht als immun.

Immunisirungen von Thieren durch Einverleibung von Bakterien sind schon von anderer Seite beschrieben worden. Bei den mit Mäusetyphus gefütterten Thieren lag, wie nach dem Befunde bei den secirten Thieren wohl mit einiger Sicherheit anzunehmen sein dürfte (s. Seite 357), eine Immunität nach richtiger Infection vor, auch bei den mit Paratyphus gefütterten Thieren muss gleichfalls eine Infection, vielleicht auch des Darmepithels, stattgefunden haben, wenn auch die Veränderungen am Darm

geringfügig sind. Während der Fütterung mit Paratyphusbacillen zu verschiedenen Zeiten getödtete Thiere liessen, wie erwähnt, ausser geringer entzündlicher Schwellung der Darmfollikel, pathologisch-anatomische Veränderungen nicht erkennen. Zur weiteren Entscheidung dieser Frage, ob die Immunität bei diesen Thieren auf wirklicher Infection oder nur auf Resorption von immunisirenden Substanzen der im Darm zerfallenen Paratyphusbacillen beruhte, wurden Versuche mit Fütterung abgetödteter Paratyphusbacillen angestellt. Es zeigte sich hierbei an 5 Meerschweinchen, dass keines dieser Thiere, welche zusammen 5 Agarculturen abgetödteter Paratyphusbacillen erhalten hatten, sich bei der nachherigen Prüfung gegen virulente Paratyphusbacillen immun erwies. Dieses Ergebniss spricht allerdings mit einiger Sicherheit dafür, dass nicht etwa die Resorption immunisirender Substanzen von im Darm zerfallenen Bakterien, sondern eine wirkliche an lebende Bakterien gebundene Infection die Immunität hervorgerufen hat.

Analoge Fütterungsversuche zum Zweck der Immunisirung mit Typhusbacillen (gemischte Bouillonculturen der Typhusstämme 27, 29 und 121), welche an 6 Meerschweinchen angestellt wurden, fielen durchaus negativ aus. Es gelang auf diese Weise weder die Thiere gegen Typhus, noch gegen Paratyphus oder Mäusetyphus zu immunisiren. (Vgl. Tabelle XXIII.) Im Peritonealexsudat der geprüften Thiere zeigte sich nicht die geringste Einwirkung auf die betreffenden Bakterienarten.

Baktericide Paratyphus- u. s. w. Sera.

Analog den bei activer Immunisirung von Meerschweinchen mit Paratyphusbacillen erhaltenen positiven Ergebnissen konnte erwartet werden, dass es auch gelingen würde, nicht vorbehandelte Thiere (Meerschweinchen) durch gleichzeitige Einverleibung von künstlich hergestelltem baktericiden Paratyphusserum gegen die tödtliche intraperitoneale Infection mit virulenten Paratyphusbacillen zu schützen.

Es sind bisher eine ganze Anzahl von Versuchen mit Kranken- oder Reconvalescentenseris angestellt und in der Litteratur mitgetheilt. Auf diese wollen wir indes hier nicht näher eingehen, da ihnen für die Frage der Specifität der Paratyphusbacillen als Krankheitserreger, sowie für die Differenzierung und Identificirung derselben eine besondere Bedeutung nicht zugesprochen werden kann, da es sich um Krankenserum handelte. Es dürfte heute als feststehend gelten, dass für solche Fragen zweifellos allein künstlich an Thieren hergestellte hochwerthige bakteriolytische Immunsera ausschlaggebend sind.

Ueber Untersuchungen von Paratyphusbacillen behufs Identificirung mit künstlichem baktericidem Kaninchenserum, Titer 1:180, berichteten

Conradi, v. Drigalski und v. Jürgens.¹ Sie fanden durch ihr Serum den Eberth-Gaffky'schen Bacillus ebenso hoch beeinflusst, wie den Saarbrückener Paratyphusstamm. Ueber spezifische Erscheinungen der Bakteriolyse der Paratyphusbacillen im Meerschweinchenperitoneum wird von ihnen nichts mitgeteilt. Ein hochwerthiges Typhusziegenserum (Titer 1:20000) schützte gegen die Saarbrückener Cultur noch im Verhältniss 1:100.

Um die Beziehungen des Löffler'schen Mäusetyphusbacillus zum Paratyphusbacillus Typus B zu studiren, versuchte zuerst Bonhoff¹, mittels der spec. Bakteriolyse durch ein von ihm hergestelltes künstliches Paratyphusserum (Titer nicht angegeben) die specifischen Bakterien und die Mäusetyphusbacillen im Meerschweinchenperitoneum zur Auflösung zu bringen. Es gelang Bonhoff, mit seinem Serum Meerschweinchen bei der bekannten Anordnung des Pfeiffer'schen Versuches sowohl gegen mehrfach tödtliche Dosen von Paratyphus, als auch Mäusetyphus für einige Tage zu schützen; seine Thiere starben jedoch nach einiger Zeit regelmässig unter starker Vermehrung der betreffenden Bakterien im Thierkörper. Wahrscheinlich war das von ihm angewandte spec. Serum nicht hochwerthig genug, um einen regelmässigen, sicheren Schutz herbeizuführen, denn selbst bei unseren hochwerthigen Seris sehen wir zuweilen ein nachträgliches Absterben der Thiere, eine Erscheinung, welche bei der gleichen Versuchsanordnung bei Cholera vibriationen oder Typhusbacillen nicht beobachtet wird. Begründet ist sie zweifellos in der septicämischen Wirkungsweise der Paratyphus- und Mäusetyphusbakterien. Selbst wenn nur wenige Bakterien der Bakteriolyse im Peritoneum entgangen sind, kommen sie nachher wieder zur Vermehrung im Thierkörper und führen den Tod des Versuchstieres nachträglich herbei.

Die in der Litteratur enthaltenen Angaben lassen also erkennen, dass die Frage nach der Herstellung, Wirkungsweise und praktisch-diagnostischen Verwendbarkeit baktericiden Paratyphusserums noch kaum angeschnitten, geschweige denn eingehend studirt war.

Diese Lücke sollen die folgenden Untersuchungen ausfüllen.

Die Herstellung eines hochwerthigen baktericiden Paratyphusserums gelang an Kaninchen mittels intraperitonealer bzw. subcutaner Injection abgetödteter oder lebender Paratyphusbacillen verhältnissmässig leicht. Bei der intraperitonealen Vorbehandlung erhielten die Thiere zunächst $\frac{1}{4}$ Agarcultur abgetödtet (60° 2 Stunden), später $\frac{1}{2}$ Cultur, bzw. 1 Cultur; schliesslich $\frac{1}{4}$ Cultur lebende Bakterien. Die subcutane Behandlung erfolgte in der Weise, dass von einem Paratyphusstamm von $\frac{1}{10000}$ Oese

¹ A. a. O.

Virulenz für Meerschweinchen 250 ^{mm} intraperitoneal zunächst $\frac{1}{4}$, nach 10 Tagen $\frac{1}{2}$ Cultur abgetödtet, dann nach weiteren 10 Tagen $\frac{1}{8}$ Cultur lebend gegeben wurde; unter Umständen wurde bis $\frac{1}{4}$ Cultur lebend gestiegen. Gewöhnlich genügten schon 3 Injectionen zur Erzielung eines hochwerthigen Serums. Auf diese Weise konnte mehrere Male ein Serum von einem Titer von 1:10000 gegen den eigenen Stamm erzeugt werden. Da die Sera stets gegen eine ganze Oese virulenter Paratyphusbacillen im Pfeiffer'schen Versuche austitirt wurden, hatte von diesem hochwerthigen Serum also bei einer Virulenz des Stammes von $\frac{1}{10000}$ Oese $\frac{1}{10}$ ^{mg} gegen die 10000 fach tödtliche Dosis der spec. Bakterien geschützt. 0.5 Procent Phenolzusatz zur Conservirung beeinträchtigte, wie zu erwarten war, die Wirksamkeit der Sera in keiner Weise. Die Herstellung der Sera geschah theils mit einem Paratyphusstamm, theils mit einer Combination von Stämmen; in gleicher Weise wurde ein bakteriolytisches Mäusetyphuserum von dem Löffler'schen Mäusetyphusstamm 274 an Kaninchen hergestellt.

Schliesslich wurde noch eine Reihe Paratyphus-, Mäusetyphus- und Enteritisstämme gegen ein hochwerthiges baktericides Typhusserum ausgewerthet. Ferner wurde ein baktericides Serum mit dem Enteritisstamm 266 (Flügge-Känsche) hergestellt, welcher zur Paratyphusgruppe der Enteritisbakterien gehört, und gegen verschiedene Enteritis- sowie Paratyphusstämme geprüft.

Die Untersuchung der einzelnen Sera auf die specifischen Bakteriolysine im Thierexperiment geschah in der bekannten Anordnung des Pfeiffer'schen Versuches. Es wurde festgestellt, bis zu welchen Verdünnungen die einzelnen baktericiden Sera im Stande waren, stets die gleiche Menge (1 Oese) der spec. Bakterien im Meerschweinchenperitoneum zur Auflösung zu bringen. Es wurden zu diesem Zweck $\frac{1}{2}$ bzw. 1 Stunde und $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injection mittels steriler Glascapillaren Exsudatproben aus der Peritonealhöhle der Versuchsthiere entnommen und im hängenden Tropfen mikroskopisch untersucht. Als schliessliche Entscheidung des Schutzeffectes galt das Lebenbleiben der spec. Thiere und Eingehen der Controlthiere. Die ersteren starben allerdings zuweilen noch 8—10 Tage nach Anstellung des Versuches, in der grössten Mehrzahl der Fälle blieben sie indess dauernd am Leben. Auf diese Weise war es möglich, die Grenzwerthe der Schutzwirkung (den baktericiden Titer) zu bestimmen. Zu den Versuchen, deren Ergebnisse in den Tab. XXV bis XXX wiedergegeben sind, wurden stets, soweit sich letzteres bei der grossen Anzahl von Thieren durchführen liess, Meerschweinchen von annähernd gleichem Körpergewicht benutzt. Ausserdem wurden stets Controlen mit

normalem Kaninchenserum und Virulenzcontrolthiere angelegt. Letztere sind der Uebersichtlichkeit wegen in den Tabellen fortgelassen.

Allgemein sei zur Bakteriolyse des Paratyphusbacillus bemerkt, dass dieselbe im Exsudat des Meerschweinchenperitoneums ausserordentlich prägnante Bilder giebt, wie man sie sonst nur noch bei der Auflösung der Choleravibrionen durch spec. Serum findet. Sie unterscheidet sich hierdurch nicht unwesentlich von der spec. Bakteriolyse der Typhusbacillen, welche viel langsamer von Statten geht. Das sehr deutliche Auftreten des in allen Phasen des Processes der Bakteriolyse der Choleravibrionen ausserordentlich ähnlichen Phänomens findet vielleicht seine Begründung in der ebenfalls exceptionellen Beweglichkeit dieser beiden Bakterienarten. Die meistens ausserordentlich lebhaft beweglichen Paratyphusbacillen verlieren schon nach kurzer Zeit, etwa 10 Minuten, im Meerschweinchenperitoneum unter der Einwirkung des specifischen Serums vollständig ihre Beweglichkeit; sie verlieren ihre Form, beginnen aufzuquellen und man kann bald, etwa nach 20 Minuten, eine deutliche, schnelle Auflösung der Bakterien bemerken. Von anderer Seite ist die Bakteriolyse mit dem Schmelzen eines Stückes Zuckers in heissem Wasser treffend verglichen worden. Dieser Vergleich trifft auf die Bakteriolyse der Paratyphusbacillen im vollsten Maasse zu. Nach $\frac{1}{2}$ stündiger Einwirkung findet man bei genügend grosser Serummenge in den meisten Fällen fast nur noch Bakterientrümmer, Granula und das voll entwickelte Bild der Bakteriolyse. Von dieser ausgesprochenen Wirkung bis zum völligen Ausbleiben der Bakteriolyse finden sich natürlich je nach der Menge des injicirten spec. Serums alle möglichen Uebergänge, völlige Unbeweglichkeit und theilweise Beweglichkeit der Bakterien neben Bakteriolyse und schliesslich unverminderte Beweglichkeit der Bakterien. Oft fanden sich auch bei unseren Versuchen Grenzwerthe, wo zwar noch deutliche baktericide Wirkung bei der mikroskopischen Untersuchung des Exsudats zu erkennen war, die Thiere indess der Giftwirkung bzw. nachträglichen Vermehrung der Bakterien doch erlagen. Diese Erscheinung bietet indess bei Pfeiffer'schen Versuchen nichts Ungewöhnliches. Ein positiver Ausfall des Pfeiffer'schen Versuches wurde indess in unseren Versuchsreihen nur dann angenommen, wenn das spec. Thier nach Eintritt des Pfeiffer'schen Phänomens auch am Leben geblieben war. (Vgl. Tab. XXV bis XXX.)

Die Betrachtung der Gesamtergebnisse der grossen Reihen Pfeiffer'scher bakteriolytischer Versuche ergiebt zunächst bezüglich der Paratyphusculturen Typus B, dass diese durch ein specifisches bakteriolytisches Paratyphusserum im Meerschweinchenperitoneum sämmtlich zur Auflösung gebracht werden (siehe Tab. XXV). Wir treffen hier also bei der Bakteriolyse

Tabelle XXV.
Bakterioides Paratyphus B-Serum und Mäusetyphusserum gegen Paratyphusstämme Typus B.
Paratyphusserum Stamm Nr. 140. Mäusetyphusserum Nr. 274.
Schutzwerte eines spezifischen bakterioiden Paratyphus-Kaninchenserums (Titer 1:5000),
Mäusetyphusserum (Titer 1:2000).¹

| Lfd. Nr. der Sam- lung | Virulenz Me. intra- peritoneal | Normales Kaninchen- Serum 0.01 gm | Specifics bakteroides Paratyphusserum Titer 1:5000 | | | | | | Spec. M.-T.-Serum Titer 1:2000 | | | | | |
|------------------------------|--------------------------------------|--|--|-------|-------|-----------|---|---|--------------------------------|-------|-------|-----------|---|---|
| | | | 0.01 | 0.005 | 0.002 | in Gram m | | | 0.01 | 0.005 | 0.002 | in Gram m | | |
| 51 | 1/500 Oese | † | × | × | × | + | + | | × | × | × | × | × | + |
| 55 | 1/600 " | † | × | × | × | + | + | | × | × | × | × | × | + |
| 62 | 1/100 " | † | × | × | × | + | + | | × | × | × | × | × | + |
| 128 | 1/60 " | † | × | × | × | + | + | | × | × | × | × | × | + |
| 131 | 1/600 " | † | × | × | × | × | × | | × | × | × | × | × | + |
| 133 | 1/500 " | † | × | × | × | × | × | | × | × | × | × | × | + |
| 139 | 1/600 " | † | × | × | × | × | × | | × | × | × | × | × | + |
| 140 | 1/10000 " | † | × | × | × | × | × | + | × | × | × | × | × | + |
| 143 | 1/1000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | + |
| 144 | 1/500 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | + |
| 168 | 1/600 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | + |
| 170 | 1/1000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | + |
| 171 | 1/10000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | + |
| 172 | 1/1000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | + |
| 173 | 1/1000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | + |
| 174 | 1/1000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | + |
| 175 | 1/500 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | + |
| 177 | 1/1000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | + |

¹ Die Serumengen, welche im Pfeiffer'schen Versuch die inficirten Meerschweinchen noch schützten, sind in den Tabellen XXV bis XXX mit × ×, die nicht mehr schützenden Mengen mit + bezeichnet, ein eingerahmtes Kreuz bedeutet, dass zwar deutliche Bakteriolyse im mikroskopischen Bilde vorhanden war, die Thiere indess trotzdem nicht mehr geschützt wurden.

Tabelle XXV. (Fortsetzung.)
 Spezifisches baktericides Paratyphus B-Serum u. Mäusetyphusserum gegen Paratyphusstämme Typ. B.

| Lfde. Nr. der Samml- ung | Virulenz für Me. 250 ^{grm} | Normales Kaninchen- Serum 0-01 ^{grm} | Spec. baktericid. Paratyphus-Kaninch.-Serum Titer 1:5000 | | | | | Spec. M.-T.-Serum Titer 1:2000 | | | | | | |
|--------------------------------|---|--|--|-------|-------|-------|--------|--------------------------------|--------|---------|------|-------|-------|-------|
| | | | 0-01 | 0-005 | 0-002 | 0-001 | 0-0005 | 0-0002 | 0-0001 | 0-00005 | 0-01 | 0-005 | 0-002 | 0-001 |
| | | | i n G r a m m | | | | | | | | | | | |
| 178 | 1/1000 Oese | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 179 | 1/1000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 180 | 1/1000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 215 | 1/10000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 216 | 1/1000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 217 | 1/1000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 218 | 1/1000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 219 | 1/10000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 220 | 1/100 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 221 | 1/10000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 222 | 1/500 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 224 | 1/1000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 225 | 1/100000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 226 | 1/1000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 227 | 1/500 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 228 | 1/50000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 231 | 1/10000 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 235 | 1/10 - 1/50 " | † | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| | | | i n G r a m m | | | | | | | | | | | |
| | | | <i>nicht geprüft</i> | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |
| | | | " | | | | | | | | | | | |

Tabelle XXVIII. Baktericides Paratyphusserum und Mäusetyphusserum gegen Enteritissämme im Pfeiffer'schen Versuch. (Titer des Serums 1:5000 bzw. 1:2000.)

| Lfd. Nr. der Sammlung | Virulenz für Meer-schweinchen intraperit. | Norm. Kan.-Serum 0.01 g | Spezifisches Paratyphusserum Titer 1:5000 | | | Spec. baktericid. Mäusetyphusserum Titer 1:2000 | | |
|-----------------------|---|-------------------------|---|-------|-------|---|--------|--------|
| | | | 0.01 | 0.005 | 0.002 | 0.001 | 0.0005 | 0.0002 |
| | | | in Gramm | | | in Gramm | | |
| | | | avirulent | | | nicht geprüft | | |
| | | | + | + | + | + | + | + |
| 244 Gärtner | $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ Oese | × × | × × | + | | + | + | |
| 248 Rumfeth | $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ " | + | × × | + | | × | × | |
| 249 Haustedt | $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{8}$ " | + | + | + | | × | × | |
| 259 Smith | $\frac{1}{1000}$ " | + | × | × | × | + | × | × |
| 260 Morseele | $\frac{1}{100}$ " | + | + | + | | + | × | × |
| 261 Brüssel (48 Std.) | $\frac{1}{10000}$ " | + | + | + | | + | × | × |
| 263 Calmphon | $\frac{1}{10000}$ " | + | × | × | + | × | × | × |
| 264 Gent | $\frac{1}{1000}$ " | + | + | + | | + | × | × |
| 265 Brügge | $\frac{1}{20}$ " | + | + | + | | + | × | × |
| 266 Flügge-Känsche | $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{8}$ " | + | × | × | × | × | × | × |
| 267 Meiselbeck | $\frac{1}{1000}$ " | + | × | × | × | × | × | × |
| 268 Girault | $\frac{1}{10000}$ " | + | × | × | × | × | × | × |
| 269 Durham | $\frac{1}{100}$ " | + | + | + | | + | × | × |
| 271 Günther | $\frac{1}{100}$ " | + | × | × | × | × | × | × |
| Neunkirchen | $\frac{1}{4}$ " | + | × | × | + | × | × | × |
| Düsseldorf | $\frac{1}{4}$ " | + | × | × | × | × | × | × |

Tabelle XXIX.

Bakteriolytisches Enteritisserum 266 (Flügge-Känsche) gegenüber verschiedenen Enteritisstämmen beider Gruppen, sowie einigen Paratyphus-culturen. (Titer des Serums 1:1000.)

| Lfde. Nr. | Virulenz | Normales Kaninchen-serum 0.01 ^{gram} | Spec. bakter. Kan.-Ser. 266. Titer 1:1000 | | | | |
|----------------------|--------------------------------------|---|---|-------|-------|-------|---|
| | | | 0.01 | 0.005 | 0.002 | 0.001 | |
| | | | i n G r a m m | | | | |
| 260 (Morseele) | $\frac{1}{100}$ Oese | † | † | | | | |
| 261 (Brüssel) | $\frac{1}{10000}$ " | † | † | | | | |
| 263 (Calmphont) | $\frac{1}{10000}$ " | † | × × | × × | × × | × × | † |
| 264 (Gent) | $\frac{1}{1000}$ " | † | † | | | | |
| 268 (Girault) | $\frac{1}{10000}$ " | † | × × | × × | × × | × × | † |
| 271 (Günther) | $\frac{1}{100}$ " | † | × × | × × | × × | † | |
| 266 (Flügge-Känsche) | $\frac{1}{4}$ " | † | × × | × × | × × | × × | † |
| 275 (Paratyphus) | $\frac{1}{100000}$ " | † | × × | × × | × × | × × | † |
| 282 (Paratyphus) | $\frac{1}{1000} - \frac{1}{10000}$ " | † | × × | × × | × × | † | |
| 283 (Paratyphus) | $\frac{1}{100000}$ " | † | × × | × × | × × | † | |

Tabelle XXX.

Beeinflussung von durch spec. agglut. Typhusserum agglutinabeln Enteritisstämmen (Gärtner-Gruppe) durch bakt. Typhusserum. Stamm Nr. 2.

| Lfde. Nr. | Virulenz intraperiton. für Meer-schweinchen | Normales Kaninchen-serum 0.01 ^{gram} | Spec. bakt. Typusserum 2. Titer 1:5000 | | | | |
|-----------|---|---|--|-------|-------|---|--------|
| | | | 0.01 | 0.005 | 0.002 | 0.001 | 0.0005 |
| | | | i n G r a m m | | | | |
| 260 | $\frac{1}{100} - \frac{1}{500}$ Oese | † | | † | † | | |
| 264 | $\frac{1}{1000}$ " | † | × × | × × | † | | |
| 269 | $\frac{1}{100}$ " | † | × × | × × | × × | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">†</div> | |
| 249 | $\frac{1}{4} - \frac{1}{8}$ " | † | × × | × × | × × | × × | † |
| 259 | $\frac{1}{1000}$ " | † | × × | × × | × × | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">†</div> | |
| 265 | $\frac{1}{20}$ " | † | × × | × × | × × | × × | † |
| 261 | $\frac{1}{1000}$ " | † | | † | † | | |

nicht auf derartig grosse Verschiedenheiten in der Beeinflussung, wie sie neuerdings für Typhusstämmen verschiedener Herkunft einem und demselben baktericiden Serum gegenüber von Besserer und Jaffé¹ beobachtet worden sind, wo zuweilen einzelne echte Typhusstämmen sich als überhaupt nicht beeinflussbar durch dasselbe erwiesen. Die Beeinflussung der einzelnen Paratyphusstämmen im Pfeiffer'schen Versuch ist zwar nicht eine so gleichmässige, wie bei der spec. Agglutination, jedoch wurden von 52 untersuchten Stämmen von einem Serum, das einen Titer von 1:5000 besass, nur 1 Stamm (1.9 Procent) bis 1:200, 15 (28.8 Procent) bis 1:500 und der Rest (70 Procent) bis zur Verdünnung des Serums von 1:1000 und zum grossen Theil noch darüber hinaus zur Auflösung gebracht (9 = 19.2 Procent bis zur Titergrenze). Beziehungen zwischen Bakteriolyse und Virulenz bestehen offenbar nicht. Man sieht nämlich, dass sehr virulente Stämme von demselben Serum zum Theil stark, theilweise relativ wenig beeinflusst (171 und 231) werden. Dasselbe beobachtet man bei Stämmen mit geringer Virulenz (55 und 175).

Die spec. Bakteriolyse steht also offenbar nur in Beziehungen zum Bakterienreceptorenapparat, dessen Reichhaltigkeit einerseits und der Zahl der zu ihnen passenden Amboceptoren des Serums andererseits (Bindungsfähigkeit des betreffenden Stammes) ohne Rücksicht auf die Virulenz.

Das baktericide Mäuse typhusserum, hergestellt mit Mäuse typhusstamm 274, beeinflusste den anderen virulenten Mäuse typhusstamm unserer Sammlung (281) bei einem Titer von 1:2000 bis zur Titergrenze.

Dieselbe Erscheinung der gegenseitigen starken Beeinflussung zwischen Paratyphus- und Mäuse typhusculturen, welche schon bei der Prüfung der activ immunisirten Meerschweinchen beobachtet werden konnte, wurde auch hier bei der Auswerthung der spec. bakteriolytischen Sera im Pfeiffer'schen Versuch wieder festgestellt, s. Tabelle XXV. Der Mäuse typhusstamm (274) wurde bis zur Verdünnung 1:500, der andere (281) sogar bis zur Titergrenze vom baktericiden Paratyphusserum zur Auflösung gebracht, umgekehrt zeigten sich sämmtliche gegen baktericides Mäuse typhusserum (Stamm 274, Titer 1:2000) ausgewertheten Paratyphusstämmen (16 Stichproben) specifisch durch dasselbe beeinflussbar; dem niedrigeren Serumtiter entsprechend liegen naturgemäss die Grenzwerthe der Bakteriolyse hier meistens etwas niedriger als bei derjenigen durch das Paratyphusserum; mit wenigen Ausnahmen (140, 225) entsprechen sie jedoch im Verhältniss genau den durch das letztere Serum erzielten.

Ein Unterschied in der baktericiden Beeinflussbarkeit der Paratyphusstämmen durch Mäuse typhusserum, wie bei der Agglutination, trat nicht zu Tage.

¹ *Deutsche med. Wochenschrift.* 1905.

Die Beeinflussung der Paratyphusstämmen durch hochwerthige baktericide Typhussera war eine sehr geringe, so dass man von einer geringen Gruppenbeeinflussung sprechen kann. Entsprechend der schon bei der Agglutination beobachteten Erscheinung der geringfügigen gegenseitigen Beeinflussung beider Bakterienarten war ja schliesslich eine solche bezüglich der Bakteriolyse bis zu einem gewissen Grade vorauszusehen.

Es machen indess diese geringfügigen gegenseitigen Einwirkungen natürlich trotzdem das Arbeiten mit einem wirklich hochwerthigen Serum durchaus nothwendig und ferner das Auswerthen der Stämme bis zur Titergrenze. Nur auf diese Weise wird man sich sicher vor Täuschungen schützen können. Eine grössere Reihe Pfeiffer'scher Versuche dieser Art finden sich in der Tabelle XXVI.

Umgekehrt wurde eine gewisse Anzahl namentlich hochvirulenter Typhusculturen mit baktericidem Paratyphus- und Mäusetyphusserum geprüft. Hier zeigten sich dieselben Verhältnisse: zuweilen eine geringe Mitbeeinflussung (Tabelle XXVII).

Die Verwendung eines hochwerthigen Serums, sowie die Austitrirung der Stämme ist naturgemäss auch hierbei eine nicht zu vernachlässigende Forderung. Diejenigen Stämme, welche eine gewisse, wenn auch geringfügige gegenseitige Beeinflussung erkennen liessen, werden weiterhin Gegenstand eingehender Untersuchungen in Bezug auf ihre gegenseitigen immunisatorischen Beziehungen sein. Wir behalten uns vor, unsere diesbezüglichen Untersuchungen, welche vorläufig noch nicht abgeschlossen sind, an einer späteren Stelle zu veröffentlichen.

Als eine Probe auf's Exempel bezüglich der Specificität der Immunitätsreactionen sind die Ergebnisse zu betrachten, welche die Prüfung der Enteritisstämmen im Pfeiffer'schen Versuch mit Paratyphusserum (s. Tabelle XXVIII) und Mäusetyphusserum gezeitigt hat. Man kann nach dem Ausfall des Pfeiffer'schen Versuches zwei Gruppen der Enteritisstämmen von einander trennen, welche genau denjenigen entsprechen, welche bei der spec. Agglutination zu Tage getreten waren (siehe S. 336). Als durch Paratyphusserum in stärkerer Verdünnung auflösbar erwiesen sich die Stämme 259 (Smith), 263 (Calmphout), 266 (Flügge-Känsche), 267 (Meirelbeck), 268 (Sirault) und 271 (Günther), Neunkirchen (v. Drigalski) und Düsseldorf (Trautmann); nicht beeinflusst wurden die Enteritisstämmen 249 (Haustedt), 260 (Moorseele); 261 (Brüssel); 264 (Gent), 265 (Brügge), 269 (Durham); die beiden Stämme Gärtner (244) und Rumfleth (248) besaßen eine sehr geringe Virulenz und wurden schon durch normales Kaninchenserum in der Verdünnung 1:100 im Meerschweinchenperitoneum zur Auflösung gebracht. Die Gärtnerstämmen 243 und 262 kamen wegen vollständigen Virulenz-

mangels bei der Prüfung leider ebenfalls nicht in Frage. Genau analoge Verhältnisse der spec. Bakteriolyse sehen wir auch bei der Auswerthung der Enteritisgruppe gegen baktericides Mäusetyphusserum (Tabelle XXVIII). Dem etwas niedrigeren Titer des Mäusetyphusserums entsprechend liegen hier die Grenzen der Beeinflussung etwas tiefer als beim Paratyphusserum. Bemerkenswerth ist jedoch auch hier die scharfe Gruppentrennung. Die beiden Stämme 244 und 248 konnten nicht geprüft werden, da sie zur Zeit der Versuche ihre Virulenz für Meerschweinchen fast völlig eingebüsst hatten.

Weitere Versuche mit baktericidem Serum, das mit der zur Paratyphusgruppe der Enteritisstämme gehörigen Cultur Flügge-Känsche hergestellt war, Titer 1:1000, ergaben eine durchgehende Beeinflussung von Stichproben der zu dieser Gruppe gehörigen Enteritisstämme (263, 267, 271), ebenso mehrerer Paratyphusculturen (275, 282, 283), während sich auf verschiedene zur Gruppe II der Enteritisstämme vom Typus Gärtner (260, 261, 264) keine Einwirkung zeigte (siehe Tabelle XXIX). Wir sehen also auch hier wieder mit Hülfe eines Serums der Paratyphuseritisgruppe eine scharfe Trennung der Bakterien der Enteritisgruppe genau in derselben Weise, wie sie durch baktericides Paratyphusserum herbeigeführt war. Dieselben Verhältnisse traten bei der Agglutination der Gruppe durch agglutinirendes Serum 266 zu Tage (s. S. 339).

Weitere baktericide Versuche im Thierexperiment wurden mit einer Reihe von Enteritisstämmen ausgeführt (Tabelle XXX), die durch spec. agglutinirendes Typhusserum ziemlich hoch (halbe Titerhöhe) agglutiniert wurden. Diese Gruppe entspricht genau denjenigen Stämmen, welche durch baktericides Paratyphusserum nicht beeinflusst worden waren (vgl. Tabelle XXVIII). Auch hier stellte sich eine vollkommene Congruenz zwischen Agglutination und Bakteriolyse heraus. Sämmtliche Stämme erwiesen sich im Pfeiffer'schen Versuch als durch spec. baktericides Typhusserum deutlich beeinflussbar, und zwar in dem Maasse, dass namentlich mit Rücksicht auf die ungleichmässige Bakteriolyse, welche echte Typhusstämme verschiedener Provenienz durch ein und dasselbe baktericide specifische Typhusserum erleiden, auch die specifische Immunitätsreaction der Bakteriolyse zweifellos nicht als alleiniges sicheres Differenzierungsmittel zwischen echten Typhusstämmen und Bakterien der Gärtner-Gruppe herangezogen werden kann, insofern als eine ziemlich hohe Mitbeeinflussung der letzteren durch baktericides Typhusserum stattfindet.

Zusammenfassung.

A. Culturelles.

1. Culturell sind die Erreger des Paratyphus B, des Mäusetyphus und der Fleischvergiftung (Enteritisbakterien) nicht von einander zu trennen.

2. Wohl aber sind sie allein durch culturelle Untersuchungen scharf vom Typhusbacillus, vom Paratyphusbacillus A, *Bac. dysenteriae*, vom *Bacterium coli* zu differenzieren.

3. Die besten Dienste leistet bei dieser Differenzirung der Lackmusmilchzuckeragar, die Lackmusmolke, Milch und der Neutralrothagar.

B. Agglutination.

1. Bei Agglutinationsversuchen haben die Bakterien des Paratyphus B nur geringe individuelle Unterschiede gezeigt.

a) Gegenüber Paratyphus B- und Enteritissera (Typus I) verhalten sich alle Stämme annähernd gleich. Die Unterschiede in der Agglutinabilität sind verschwindend.

b) Von Typhussera werden alle Paratyphus B-Stämme gleichmässig in geringem Grade beeinflusst (Mitagglutination).

c) Die Mitagglutination durch Paratyphus A-Sera ist inconstant und sehr niedrig.

d) Bei der Agglutination mit Mäusetyphussera zeigen sich Unterschiede: ein Theil der Paratyphus B-Stämme wird von den Mäusetyphussera bis zur Titergrenze beeinflusst, ein anderer nur in dem Grade, wie durch Typhussera mitagglutiniert. Zwischen diesen beiden Gruppen giebt es Uebergänge. Zwei Sera, die mit demselben Stamm hergestellt waren, zeigten in ihrer Agglutinationskraft auf Paratyphus B-Culturen Unterschiede. Es deutet das darauf hin, dass nicht in allen Thieren die geeigneten Receptoren bzw. Agglutininbildner vorhanden sind. Darnach erscheint die Annahme gerechtfertigt, dass bei Vorbehandlung anderer Thiere, bzw. bei längerer Immunisirung (die zu den Agglutinationsversuchen verwandten Mäusetyphussera hatten einen verhältnissmässig niederen Titer) Sera erzielt worden wären, bei denen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen noch mehr verwischt hätten. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass bei baktericiden Versuchen mit Mäusetyphussera diese Gruppen nicht zu Tage traten. Auch ergab die Agglutination der Paratyphus B-Stämme unter einander keinerlei Unterschiede. Eine weitere Stütze ist in dem Verhalten der Mäusetyphus- und Enteritis (Gruppe I)-Culturen gegenüber Paratyphus B-Sera gegeben.

Neuere Untersuchungen von Friedberger¹, über Rassenunterschiede der Typhusbacillen, von Meinicke, Jaffé u. Flemming² über Cholera-vibrionen, Kutscher, Lentz u. Meinicke³ über Typhusbacillen, sowie von Spiras³ über Paratyphusbacillen, sprechen dafür, dass wohl der Receptorenapparat für alle die genannten Bakterienarten einheitlich sein kann, dass aber die Avidität der an sich gleichen Receptoren grossen Schwankungen unterworfen ist. Mit dieser Erklärung dürfte auch für die paradoxe Beobachtung der Differenzen in der Agglutination von Paratyphusbacillen durch Mäusetyphusserum das Richtige getroffen sein.

2. Die vier Mäusetyphusstämme verhalten sich in ihrer Agglutinabilität vollkommen gleich.

a) Sie werden von allen Paratyphussera gleichmässig bis zur Titerdosis agglutiniert.

Es ist dabei ganz gleichgültig, ob das Paratyphusserum mit einem Stamm hergestellt ist, der von Mäusetyphusserum hoch beeinflusst wird oder nicht.

b) Die beiden Mäusetyphussera agglutinieren die vier Stämme ganz gleichmässig.

c) Auch bei der Auswerthung mit Enteritisserum (Gruppe I) treten keine Unterschiede zu Tage. Alle Stämme zeigen bis zur Titergrenze positive Reaction.

d) Gegenüber Typhussera und Paratyphus A-Sera verhalten sich die Mäusetyphusculturen wie Paratyphus B-Stämme, d. h. sie zeigen mehr oder weniger ausgeprägte Mitagglutination.

3. Die Enteritisstämme lassen sich durch die Agglutination mit verschiedenen Sera in zwei Gruppen trennen.

a) Die eine Gruppe (I) verhält sich ganz wie Paratyphus B- bzw. Mäusetyphusbacillen.

b) Die Vertreter der anderen, Gruppe II, werden durch Paratyphus B-, Mäusetyphus- und Enteritis I-Sera nur in ganz geringem Grade mitagglutiniert. Stark dagegen werden sie von den verschiedensten Typhussera beeinflusst. Allein durch die Agglutination sind sie nicht sicher von allen Typhusbacillen zu trennen, da sie unter Umständen ebenso stark vom Typhusserum beeinflusst werden wie schwer agglutinable Typhusculturen. Es handelt sich hier um eine Mitagglutination oder Gruppenagglutination, die aber in keinem Widerspruch zu der Behauptung steht, dass die Agglutination mit wenigen Ausnahmen auch hier eine Differenzirung der Arten gestattet.

¹ *Festschrift* für Salkowsky.

² *Diese Zeitschrift*. 1906.

³ Wird demnächst veröffentlicht.

4. Die Paratyphus A-Bacillen zeigen in Agglutinationsversuchen keine nahen Beziehungen zu den anderen untersuchten Bakterien. Sie werden von Paratyphus B-, Mäusetyphus-, Typhus- und Enteritissera nur in ganz geringem Grade mitagglutinirt.

5. Bei keiner der untersuchten Bakterienarten zeigen sich gesetzmässige Beziehungen zwischen Agglutinabilität und Virulenz der Culturen.

6. Polyvalente Sera geben die nämlichen Resultate wie monovalente.

7. Normalserum der verschiedenen Thierarten (Pferd, Kaninchen) agglutinirt die untersuchten Bakterien in der Verdünnung 1:50 nicht.

8. Specifisches mit fernstehenden Bakterienarten, wie Cholera vibrionen oder Staphylokokken hergestelltes Serum zeigt eine etwas höhere Agglutinationskraft. Doch ist auch hier eine Serumverdünnung von 1:100 stets unwirksam.

C. Virulenz und Pathogenität.

1. Die Paratyphusbakterien Typus B zeichnen sich durch eine ziemlich beträchtliche Virulenz für Meerschweinchen und weisse Mäuse aus, namentlich bei intraperitonealer Infection. Aber auch bei subcutaner Infection genügen häufig schon kleinste Mengen ($\frac{1}{100}$ Oese) gut virulenter Culturen, um die genannten Thiere zu tödten.

2. Namentlich durch die starke Infectiosität vom Unterhautzellgewebe aus unterscheiden sich die Paratyphusbakterien Typus B vom Typhusbacillus; bei der intraperitonealen Infection mit Typhusbacillen wird in der Regel für Meerschweinchen von 250^{grm} Körpergewicht die höchste Virulenz der Culturen mit $\frac{1}{30}$, in seltenen Ausnahmen mit $\frac{1}{100}$ Oese erreicht, während die Virulenz der Paratyphusbakterien Typus B unter gleichen Infectiousbedingungen selten unter $\frac{1}{1000}$ Oese, oft aber noch bei $\frac{1}{10000}$ bis $\frac{1}{100000}$ Oese liegt.

3. Bei schnellem tödtlichen Verlauf der Infection vom Peritoneum aus gehen die infectirten Thiere unter Intoxicationerscheinungen mit Vermehrung der Bakterien im Blut und den inneren Organen zu Grunde. Bei subcutaner Infection findet man häufiger einen chronischen Verlauf, bei welchem an der Infectionsstelle stets ein sulziges, hämorrhagisches Infiltrat, das allmählich eitrig-käsig wird, entsteht und nicht selten Abscesse in Leber und Milz gebildet werden und ebenfalls eine starke Vermehrung der Bakterien im Blut stattfindet (Septicämie).

4. Weniger empfänglich als Meerschweinchen und weisse Mäuse für Paratyphusbakterien Typus B erweisen sich Kaninchen, noch weniger Ratten. Letztere vom Subcutangewebe aus zu infectiren, gelingt selbst mit sehr grossen Dosen nicht.

5. Refractär scheinen sich Vögel zu verhalten (Tauben, Hühner).

6. Bezüglich seiner Pathogenität analog dem Paratyphusbacillus verhält sich der Löffler'sche Mäusetyphusbacillus.

7. Verfütterungsversuche an weissen Mäusen fielen ebenso wie mit Mäusetyphus, so auch mit einigen Paratyphusstämmen positiv aus. Nicht alle Paratyphusculturen, mögen sie unter anderen Infectionsbedingungen sich als hochvirulent erweisen, eignen sich jedoch für die Infection von Mäusen per os.

8. Während es gelang, Meerschweinchen durch Verfütterung von Mäusetyphusbacillen zu tödten, wurden diese Thiere zwar durch Verfütterung von Paratyphusbacillen inficirt (spätere Immunität), starben jedoch nicht in Folge der Infection.

11. Auch vom Subcutangewebe aus gelang es zwar nicht, grössere Thiere mit Paratyphusbakterien tödtlich zu inficiren. Es soll indess durchaus die Möglichkeit offen gelassen werden, dass unter besonderen Infectionsbedingungen, z. B. bei Rindern vom Euter oder von der Gebärmutterinnenfläche aus post partum spontane Infectionen vorkommen. Nach dem Genuss des Fleisches dieser Thiere könnte dann beim Menschen sogen. Fleischvergiftung hervorgerufen werden.

9. Grössere Thiere (Pferde, Esel, Hunde, Ziegen, Schafe, Kälber) gelang es nicht durch Verfütterung von virulenten Paratyphusbakterien tödtlich zu inficiren. Namentlich jüngere Thiere zeigten zwar nach Verfütterung grosser Mengen virulenter Culturen vorübergehende Krankheitserscheinungen, gingen jedoch nicht ein. In dem Blut und den Abgängen dieser Thiere waren Paratyphusbacillen niemals nachweisbar.

10. Man kann daher wohl mit Recht annehmen, dass der Paratyphus keine Thierkrankheit sui generis ist.

12. Bezüglich der Verfütterung von Mäusetyphusbakterien an grössere Thiere liegen von R. Pfeiffer Versuche vor, welche sich mit den unserigen bezüglich Paratyphusbakterien fast vollständig decken.

13. Der Paratyphusbacillus B bildet im Allgemeinen keine hitzebeständigen Toxine. Die Frage, ob ganz frisch aus dem Körper isolirte Stämme in den ersten Generationen diese Eigenschaft besitzen, wollen wir offen lassen.

14. Die Virulenz der Enteritiskakterien Gruppe I (Paratyphusgruppe) entspricht bei intraperitonealer Infection von Meerschweinchen durchaus derjenigen, welche für Paratyphus B beobachtet worden ist.

D. Active Immunisirung.

1. Es gelingt sicher, Meerschweinchen durch subcutane Injection von abgetödteten und lebenden Paratyphus B- und Mäusetyphusbakterien gegen die genannten Bakterienarten auch wechselseitig activ zu immunisiren.

Auf diese Weise vorbehandelte Thiere erlangen Immunität gleichzeitig auch gegen eine bestimmte Gruppe von Enteritisbakterien (Paratyphus-Gruppe I).

2. Diese Immunität lässt sich bei Paratyphus- und Mäusetyphusbakterien auch mittels einmaliger Verfütterung lebender Culturen der genannten Bakterienarten bei Meerschweinchen hervorrufen.

3. Die activ gegen Paratyphus und Mäusetyphus immunisirten Meerschweinchen zeigen, soweit bisher beobachtet werden konnte, keine Immunität gegen Typhusbakterien und die Bakterien der Enteritis-Gruppe II (Gärtner-Typus).

4. Die active Immunisirung von Meerschweinchen lässt sich daher mit Erfolg zur Differenzirung von Paratyphus, Mäusetyphus und Enteritis I (Paratyphus-Gruppe) einerseits und Typhus und Enteritis II (Gärtner-Gruppe) andererseits verwerthen.

E. Bakteriolyse.

1. Entsprechend den bei der activen Immunisirung mit den genannten Bakterienarten an Meerschweinchen gemachten Beobachtungen sehen wir bei der passiven Immunität im Pfeiffer'schen Versuch eine Schutzwirkung von specifischen bakteriolytischen, durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Paratyphus B-, Mäusetyphus- und Enteritis I- (Paratyphus B-Gruppe) Bakterien gewonnenen Sera gegen die homologen Bakterienarten und wechselseitig. Beziehungen zwischen Virulenz und Beeinflussung durch baktericide Paratyphus B-, Mäusetyphus-, Enteritis I-Sera bestehen offenbar nicht. Baktericides Paratyphus- u. s. w. Serum schützt dagegen nicht oder nur in sehr geringem Umfang (starke Concentration) gegen den Eberth-Gaffky'schen Typhusbacillus und gegen die Bakterien der Enteritis II-(Gärtner) Gruppe.

2. Die specifische Bakteriolyse durch hochwerthiges baktericides Paratyphus B-, Mäusetyphus-, Enteritis I-(Paratyphus-Gruppe) Serum vollzieht sich im Meerschweinchenperitoneum schnell und in der für die Cholera-vibrionen bekannten typischen Weise. Es kommt gerade bei den Bakterien der Paratyphus-Gruppe selbst bei Anwendung hochwerthigster bakteriolytischer Sera häufiger vor, dass die Thiere eingehen, obgleich das Phänomen der Bakteriolyse im Peritoneum in der ausgesprochensten Weise vorhanden war. Diese Erscheinung findet darin ihre Erklärung, dass die Thiere oft den freiwerdenden Endotoxinen erliegen und dass ferner häufig bei hochvirulenten Bakterien ($1/100\,000$ Normalöse) im Gegensatz zum Typhusbacillus und Cholera-vibrio wenige der Bakteriolyse entgehende

Bakterien durch nachträgliche Vermehrung noch nach längerer Zeit, 8 bis 10 Tagen, den Tod der Thiere herbeiführen können.

3. Bakteriolytische Typhussera schützen umgekehrt ebenfalls nicht oder nur in sehr geringem Umfange gegen die Bakterien der Paratyphus B- u. s. w. Gruppe, dagegen lösen sie ebenfalls die Bakterien der Enteritis II- (Gärtner) Gruppe im Meerschweinchenperitoneum in nahezu demselben Maasse auf, wie echte Typhusbakterien.

4. Hieraus ergibt sich, dass

a) bei Versuchen, die zur Differenzirung der genannten Bakterienarten mit specifischen bakteriolytischen Sera angestellt werden, stets die Grenzwerte der Bakteriolyse zu ermitteln sind;

b) sich dann die specifischen Bakteriolyse künstlich an Thieren hergestellter hochwerthiger Sera zur Differenzirung der Paratyphus-, Mäusetyphus- und Enteritis I- (Paratyphus-Gruppe) Bakterien einerseits und der Typhus- und der Enteritis II- (Gärtner) Bakterien andererseits verwerthen lassen;

c) Typhus- und Enteritis II (Gärtner) sich wegen der hohen Gruppenbeeinflussung mittels der specifischen Bakteriolyse allein nicht in allen Fällen sicher differenziren lassen; ebenso wenig lassen sich Paratyphus B-, Mäusetyphus- und Enteritis I- (Paratyphus-Gruppe) Bakterien durch specifische Bakteriolyse oder Prüfung activ immunisirter Thiere von einander unterscheiden.

5. Diese mit Hülfe der specifischen Bakteriolyse festgestellten immunisatorischen Beziehungen der genannten Bakterienarten zu einander entsprechen vollständig den durch die Prüfung der activen Immunität und durch die specifische Agglutination gewonnenen Ergebnissen.

F. Allgemeine Betrachtungen.

1. Die Bacillen der Paratyphus B-, der Mäusetyphus- und der Enteritisgruppe I lassen sich mit den heute bekannten bakteriologischen Methoden scharf vom Typhusbacillus, vom *Bacterium coli*, *Bac. dysenteriae* und *Paratyphusbacillus Typus A* trennen.

2. Eine Differenzirung der Erreger des Paratyphus B, des Mäusetyphus und der Fleischvergiftungen (Gruppe I) ist zur Zeit nicht möglich.

3. Alle von uns angestellten Versuche zeigen, dass Paratyphus B und Enteritisbacillen (Typus I) als identisch zu betrachten sind. Es wäre ja immerhin denkbar, dass frisch aus dem Menschen isolirte Enteritisculturen immunisatorische und biologische Unterschiede von den in unseren Versuchen benutzten Culturen aufwiesen. Nach unseren Versuchen mit Paratyphus B-Bacillen, die erst einige Monate lang auf künstlichen Nähr-

böden fortgezüchtet waren, und älteren Laboratoriumsculturen der Enteritisgruppe sind weder der Paratyphus B-Bacillus noch die Vertreter der Enteritisgruppe I für grössere Versuchsthiere (Schlachtthiere) unter gewöhnlichen natürlichen Bedingungen pathogen. Die Möglichkeit spontaner Infection, z. B. der Rinder vom Euter (Abscess, Entzündung), der Gebärmutter oder dem Nabel aus, ist hierdurch nicht auszuschliessen. Man wird indessen die Annahme nicht von der Hand weisen können, dass Erkrankungen beim Menschen, sogen. Fleischvergiftungen, bei denen diese Bakterien isolirt wurden, der Mehrzahl nach durch Verunreinigung der betreffenden Nahrungsmittel nach dem Tode der Thiere herbeigeführt wurden. Wenn gleich die hier gemachten Beobachtungen keine Anhaltspunkte für Variabilität essentieller Eigenschaften von Bakterien dieser Gruppe bei Fortzucht aufweisen, wird es sich doch empfehlen, ganz frisch gewonnene Enteritis- (Gruppe I) und Paratyphusculturen auf diese Punkte (besondere Infectionswege) zu untersuchen.

4. Die Unterschiede, welche sich bei der Agglutination von Paratyphus B-Bacillen mit Mäusetyphussera ergeben haben, genügen zu einer sicheren Abgrenzung der beiden Gruppen nicht, zumal ausgedehnte Thierversuche dargethan haben, dass die genannten Bakterien in immunisatorischer Beziehung eine völlige Uebereinstimmung zeigen. Andererseits erscheint es nach dem heutigen Stande der Immunitätslehre nothwendig, die Erreger des Paratyphus B und des Mäusetyphus ohne Weiteres für identisch zu erklären. Wenn auf die Thatsache hingewiesen werden sollte, dass trotz ausserordentlich grosser Infectionsgelegenheit bei der Mäusevertilgung in den verschiedenen Ländern in der Litteratur Paratyphus-ähnliche Erkrankungen oder Epidemien unter den der Infection ausgesetzten Menschen nicht beschrieben worden sind, — auch die bekannten angeblich durch Mäusetyphusbacillen hervorgerufenen, von Trommsdorff¹ beschriebenen Infectionen scheinen in ihrer Aetiologie nach dem genannten Autor selbst noch keineswegs einwandfrei geklärt, — so kann eine zwangslose Erklärung hierfür dadurch gegeben werden, dass es sich beim Mäusetyphusbacillus um einen für Menschen apathogenen Paratyphusbacillus handelt. Auch wenn man andererseits den Umstand in Rechnung zieht, dass auch Paratyphusculturen umgekehrt Mäuse bei Verfütterung wie Mäusetyphusculturen tödten, so lässt sich das verschiedene Verhalten der Mäusetyphus- und Paratyphusbacillen dem Menschen gegenüber ungezwungen durch graduelle Unterschiede erklären, die nach der Ehrlich'schen Theorie in der Qualität des Receptorenapparates begründet sind.

¹ *Münchener med. Wochenschrift.* 1903. Nr. 48.

5. Die zur Enteritisgruppe II gehörenden Bakterien lassen sich culturell nicht von denen der Gruppe I und den Mäusetyphus- und Paratyphus B-Bacillen abtrennen, wohl aber mit den Immunitätsreactionen. Sie zeigen sich in diesen dem Typhusbacillus ausserordentlich nahestehend, so zwar, dass sie von schwer agglutinablen Typhusstämmen allein mit den Immunitätsreactionen nicht sicher zu trennen wären. Nur durch ihre culturellen Merkmale, durch Virulenz und Pathogenität unterscheiden sie sich scharf vom Eberth-Gaffky'schen Bacillus.

6. Zur Differenzirung von Bakterienarten sind daher alle bakteriologischen Methoden heranzuziehen: sowohl die allgemeinen biologischen und culturellen Untersuchungen, die Prüfung der Virulenz und Pathogenität, als auch besonders die Immunitätsreactionen.

Mit Hülfe dieser Methoden lässt sich die Specificität der Bakterien der Paratyphusgruppe nachweisen. Namentlich die Immunitätsreactionen haben sich auch hier als streng specifisch erwiesen und können gesetzmässige Beziehungen aufdecken, die nur sehr selten Durchbrechungen erfahren.
