

## Korrespondenzen.

Aus dem Hygienischen Institut der Universität in Königsberg i. Pr. (Direktor: Prof. Dr. R. Pfeiffer.)

### Serumfeste Typhusstämmen.

**Bemerkungen zu der in No. 51 dieser Wochenschrift erschienenen Arbeit von Besserer und Jaffé „Ueber Typhuskulturen, die sich den Immunitätsreaktionen gegenüber atypisch verhalten.“**

Von Priv.-Doz. Dr. E. Friedberger, I. Assistenten am Institut und Dr. C. Moreschi, Assistenten am Institut für medizinische Pathologie der Universität in Pavia.

In einer in dieser Wochenschrift 1905, No 51 erschienenen Arbeit berichten Besserer und Jaffé „Ueber Typhuskulturen, die sich den Immunitätsreaktionen gegenüber atypisch verhalten.“ „Diese Tatsache“ — so schreiben die Autoren — „stand in Widerspruch zu allen bis zu jener Zeit gemachten Beobachtungen, wenn wir von den geringfügigen Differenzen in der Beeinflussbarkeit verschiedener Typhusstämmen durch ein bakterizides Typhusserum, wie sie von Pfeiffer und Kolle bereits festgestellt werden konnten, absehen.“ Hier folgt dann eine Fußnote, welche lautet: „In jüngster Zeit haben Friedberger und Moreschi (Berliner klinische Wochenschrift, Oktober 1905) über ähnliche Beobachtungen berichtet.“

Der mit der Literatur nicht ganz vertraute Leser kann nach dieser nicht sehr klaren Fassung leicht den Eindruck gewinnen, daß unsere Untersuchungen nur eine Bestätigung der älteren Befunde von Pfeiffer und Kolle bringen. Um einer derartigen Mißdeutung vorzubeugen, möchten wir hier erklären, daß die von uns ausgeführten Untersuchungen vielmehr eine Reihe gänzlich neuer und bis dahin unbekannter Tatsachen bringen. Da Besserer und Jaffé — abgesehen von einer weiteren Fußnote, in der eine nicht zu ihrer vorliegenden Arbeit gehörige sekundäre Frage kurz gestreift wird — unsere Namen überhaupt nicht mehr erwähnen, so geht aus ihrer Arbeit auch nicht hervor, daß die von ihnen erhobenen Befunde im wesentlichen weiter nichts als eine Bestätigung eines Teiles der von uns bereits vor fast drei Monaten in der Berliner klinischen Wochenschrift veröffentlichten Resultate darstellen<sup>1)</sup>. Es sei uns gestattet, das kurz in einigen Punkten nachzuweisen:

1. Als erstes Hauptergebnis ihrer Versuche stellen die Autoren den Satz auf: „Es gibt Typhuskulturen, die sich gegen einzelne Typhussera in Pfeifferschen Versuch resistent verhalten.“ eine Eigenschaft, die die beiden Autoren als „Serumfestigkeit“ bezeichnen. In unserer Arbeit findet sich (S. 4 des SA.) hierüber bereits folgende Stelle: „Auffallender als diese partielle Resistenz gegenüber der Agglutination ist die Tatsache, daß Sprung von den Immunseris, welche gegenüber gleichinfektiösen Mengen des Stammes Gießen im Meerschweinchenversuch ein außerordentlich hohes bakterizides Vermögen aufweisen, in dieser Richtung so gut wie garnicht beeinflusst wird. Die Sera sind durchgehend mindestens 500—1000mal wirksamer für „Gießen“ als für den doch nur etwa doppelt so virulenten „Sprung“; ja wir können sagen, „Sprung“ ist gegenüber diesen Immunseris fast absolut resistent. Wir möchten für diesen Zustand gewisser Rassen einer Bakterienspezies die Bezeichnung „Serumfestigkeit“<sup>2)</sup> vorschlagen. „Die hohe Bedeutung der Serumfestigkeit gewisser Typhusstämmen für die Serodiagnostik und vor allem für die Schutzimpfung liegt auf der Hand.“

2. Besserer und Jaffé weisen auf die Schwierigkeiten hin, die serumfeste Typhusstämmen der Diagnose bieten können, und sie suchen nach einer Methode, „die als streng spezifische Reaktion geeignet war, für solche Typhusstämmen, in denen der Pfeiffersche Versuch im Stich lassen konnte, einen diagnostischen Ersatz für diesen Versuch zu bieten“. Sie finden sie in der aktiven Immunisierung von Meerschweinchen und Prüfung ihrer Immunität gegen die verschiedensten Typhuskulturen. Ganz abgesehen davon, daß R. Pfeiffer bereits vor 10 Jahren<sup>3)</sup> für die Fälle, in

<sup>1)</sup> Die Untersuchungen von Besserer und Jaffé sind allerdings, wie sich ja ohne weiteres aus den Daten ihrer Arbeit ergibt, unabhängig von den unseren angestellt worden.

<sup>2)</sup> Der Ausdruck Serumfestigkeit ist — allerdings in etwas anderem Sinne — zuerst von E. Cohn (Zeitschrift für Hygiene 1903, Bd. 45) gebraucht worden.

<sup>3)</sup> R. Pfeiffer, Zeitschrift für Hygiene Bd. 19, 1895, S. 92, Mitte:

„In solchen schwierigen Fällen kann man, wenn es sich um eine irgendwie besonders interessante Kultur handelt, noch auf einem Umwege zum Ziel gelangen. Man benutzt dann die zu prüfende Vibrionenart zur aktiven Immunisierung von Meerschweinchen und sieht zu, ob im Blute dieser Tiere die spezifischen Antikörper der Cholera auftreten.“

denen das Pfeiffersche Phänomen Schwierigkeiten bietet, selbstverständlich die aktive Immunisierung empfohlen hat, waren wir es, die bewiesen haben, daß diese Methode zur Identifizierung „serumfester“ Typhusstämmen geeignet ist. Hierüber heißt es in unserer Arbeit (S. 16 des SA.): „Läßt uns so häufig Agglutination und Bakteriolyse und ebenso der Bindungsversuch in jeder Richtung im Stich, so liefert uns die aktive Immunisierung von Kaninchen ein um so sichereres Resultat, indem ein serumfester Stamm vom Typus Sprung Agglutinine und Bakteriolyse in erheblichem Maße bildet. Allerdings erfordert diese Identifikation durch aktive Immunisierung eine gewisse Zeitdauer (etwa acht Tage), das Resultat ist aber ein eindeutiges. da Sprung wohl keine bindende, aber sehr viel bildende Gruppen für Stämme vom Typus „Gießen“ besitzt. Nur darf man zum Nachweis der gebildeten Agglutinine und Bakteriolyse nicht den homologen Stamm benutzen, der wegen seines Mangels an bindenden Gruppen nur schlechte Werte liefern würde, sondern man muß einen virulenten, aber an bindenden Gruppen reichen Stamm vom Typus „Gießen“ zur Prüfung der Sera heranziehen.“

Wir benutzen zur Immunisierung Kaninchen und werten deren Serum an passiv immunisierten Meerschweinchen aus, eine Methode, die, wie jedermann weiß, auf demselben Prinzip beruht wie die Prüfung im aktiv immunisierten Tier. Besserer und Jaffé haben bei der Immunisierung des Kaninchens in einigen Fällen keinen Erfolg gehabt; dann wäre allerdings die Immunisierung an einer geeigneteren Tierspezies (z. B. Meerschweinchen mit Prüfung der aktiven Immunität) empfehlenswert. Es dürfte aber bei planmäßiger Immunisierung wohl in den meisten Fällen auch gelingen, beim Kaninchen Antikörper zu erzielen, zumal dieses Tier an sich gegenüber dem Typhusimpfstoff bedeutend empfindlicher ist als das Meerschweinchen. Wenn sie irgend durchführbar ist, dann ist die passive Prüfung eines Kaninchenimmunserums empfehlenswerter, da sie wenig Tiere erfordert und mit intakten Meerschweinchen ausgeführt wird, bei denen in keinem Fall der störende Einfluß einer die spezifische Reaktion verwischenden Resistenz zu befürchten ist, die keineswegs immer innerhalb von drei Wochen geschwunden zu sein braucht.

Weiter hat unsere Methode den, wie uns scheint, höchst schätzenswerten Vorzug, bereits nach wenigen — höchstens sieben bis acht — Tagen eine einwandfreie Diagnose zu liefern, während Besserer und Jaffé dazu unter Umständen 71 Tage brauchen. In zweifelhaften Fällen — besonders dann, wenn die Lösung praktischer epidemiologischer Fragen an den Bakteriologen herantritt, darf sich die Diagnosenstellung wohl einmal um fünf bis sieben Tage verzögern; nach zehn Wochen aber hat die Frage, ob in einem Einzelfall Typhus vorgelegen hat oder nicht, kaum mehr als ein rein akademisches Interesse.

3. Wenn die beiden Autoren „als praktisch wichtige Tatsache“ bezeichnen, „daß der Pfeiffersche Versuch in gewissen Fällen mit Vorsicht zu beurteilen und nicht als ausschlaggebend für die Nichtangehörigkeit der Art bei Typhus zu betrachten ist“ . . . und somit „das kulturelle Verfahren in Verbindung mit der Agglutination eine erhöhte Bedeutung für die Beurteilung einer Typhuskultur gewinnt“, so berücksichtigen die Autoren keineswegs die von uns veröffentlichte Tatsache, daß es Typhusstämmen (Sprung) gibt, die gegenüber gewissen hochwirksamen Seris auch absolut agglutinationsresistent sein können. sodaß also auch diese spezifische Reaktion im Stich lassen kann, ebenso wie das Pfeiffersche Phänomen.

4. Wenn Besserer und Jaffé an einer Stelle von einer Typhuskultur sprechen, „die als diejenige Kultur ausfindig gemacht worden war, welche die meisten bindenden Gruppen enthielt und deshalb nach den bisherigen Erfahrungen die beste Gewähr für die Wirksamkeit eines solchen Impfstoffes bot“, so berücksichtigen die Autoren wiederum nicht unsere Versuche, durch die bereits vor fast drei Monaten unzweideutig bewiesen war, daß die Bindungsfähigkeit in vitro nicht mehr weiterhin als Kriterium für die antigene Fähigkeit im Organismus zu betrachten ist. Dabei ist es zunächst ganz gleichgültig, ob man an den Bakterien getrennte bindende und bildende Gruppen annehmen will oder gewisse Differenzen auf Grund von Affinitätsverhältnissen erklären zu können glaubt. Jedenfalls erhält aber auch hier unsere Auffassung durch die jüngst erschienene Arbeit von J. Bang und Forssmann eine neue Stütze.

5. Ob die „serumfesten“ Bacillen ihre Eigentümlichkeit vorzüglich durch den langdauernden Aufenthalt im Darm des Bacillenträgers gewinnen, sei dahingestellt; in unserem Fall wurde jedenfalls der serumfeste Stamm aus dem Stuhl eines frischen, schweren Typhusfalles gezüchtet.

6. Besserer und Jaffé bemerken noch über die Versuche der Serumfestigkeit folgendes: „Diesen Veränderungen näher auf den Grund zu gehen, sind Bindungsversuche geeignet, die . . . , einer späteren Veröffentlichung vorbehalten sein sollen.“ Auch hier ver-

missen wir den Hinweis darauf, daß derartige Bindungsversuche, die die Natur der Serumfestigkeit aufzudecken geeignet sind, von uns bereits in ausgedehntem Maße angestellt sind und den größten Teil unserer Arbeit darstellen. Wir zweifeln nicht daran, daß die angekündigten Versuche von Besserer und Jaffé auch die hier von uns gefundenen Resultate ebenso bestätigen werden, wie es bei den vorher besprochenen der Fall gewesen ist.