

# III. Die Anwendung von Phagen in der bakteriologischen Diagnostik mit besonderer Berücksichtigung der Typisierung von Typhus- und Paratyphus B-Bakterien sowie Staphylokokken<sup>1</sup>

Von

**HENNING BRANDIS**

Mit 10 Abbildungen

Inhalt	Seite
Einleitung . . . . .	96
I. Die Lysotypie von Typhusbakterien . . . . .	97
II. Die Lysotypie von Paratyphus B-Bakterien . . . . .	115
III. Die Lysotypie bei anderen Salmonellen . . . . .	125
1. <i>S. paratyphi</i> A . . . . .	125
2. <i>S. typhi-murium</i> . . . . .	126
3. Übrige Salmonellen . . . . .	127
IV. Die Lysotypie von <i>Staphylococcus aureus</i> . . . . .	128
V. Die Lysotypie bei anderen Bakterienarten . . . . .	146
Schlußbetrachtung . . . . .	149
Literaturverzeichnis . . . . .	149

## Einleitung

Der Gedanke, Bakterienstämme mit Bakteriophagen zu unterscheiden, geht wohl auf BAIL zurück. Aber erst die grundlegenden Arbeiten SONNENSCHAINS (1925—1929) haben die Voraussetzung für eine Methodik geschaffen, welche in den letzten Jahren in zunehmendem Maße an praktischer Bedeutung in der bakteriologischen Diagnostik gewonnen hat.

Während SONNENSCHAIN sich hauptsächlich mit Phagen beschäftigte, die eine Gruppen- bzw. Artzugehörigkeit der entsprechenden Bakterienstämme anzeigten, so liegt aus epidemiologischen Gründen heute das Hauptgewicht auf den Phagen, die es ermöglichen, innerhalb einer Art sog. Typen aufzustellen. Es hat sich gezeigt, daß die Phagen außerordentlich feine Indikatoren darstellen, mit deren Hilfe zwischen den Bakterienstämmen einer Art noch Divergenzen aufzudecken sind, welche mit anderen Nachweismethoden, z. B. serologischen Verfahren, unerkannt bleiben. Da diese Unterschiede in der Phagenempfindlichkeit erblich fixiert sind und die einzelnen Bakterienphagentypen, die nach

<sup>1</sup> Aus dem Hygiene-Institut der Stadt und Universität Frankfurt a. M. (Direktor: Professor Dr. med. K. HERZBERG).

NICOLLE zweckmäßig Lysotypen genannt werden, z. B. bei den Typhus- und Paratyphus B-Bakterien eine hohe Konstanz besitzen, stellt die Typenbestimmung von Bakterien mit Bakteriophagen (Lysotypie) nicht nur ein theoretisch interessantes Problem dar, sondern bedeutet für die Klärung epidemiologischer Fragen auch eine wertvolle Unterstützung.

Grundsätzlich gibt es drei verschiedene Verfahren zur Typisierung von Bakterien mit Bakteriophagen. Man kann einmal durch Empirie ausgewählte Phagen mit verschiedenartiger Wirkungsweise benutzen oder aber solche, die sich von einem einzelnen Phagenstamm durch Anpassung herleiten. Schließlich ist es möglich, auf Grund der Zahl und Art der nachweisbaren Lysogenitätsphagen bei der zu prüfenden Bakterienkultur indirekt auf einen bestimmten Bakterientyp zu schließen. Da das zuletzt genannte Verfahren technisch umständlich ist, werden vor allem die beiden zuerst erwähnten Methoden in der Routinepraxis verwendet. Auf Einzelheiten wird im speziellen Teil eingegangen. Nach ANDERSON und WILLIAMS (1956) sind an eine Typisierungsmethode mit Bakteriophagen folgende Anforderungen zu stellen: 1. Die Typen müssen eine hohe „praktische“ Konstanz besitzen. 2. Es sollte eine nicht zu große aber auch nicht zu kleine Zahl an unterscheidbaren Typen feststellbar sein. 3. Die Technik muß einfach sein und reproduzierbare sowie vor allem eindeutige Ergebnisse liefern. 4. Die zum Typisieren verwendeten Phagen sollen stabil sein. 5. Die Methode soll sich für eine Standardisierung eignen und vor der allgemeinen Anwendung auf ihre Brauchbarkeit in ausgedehnten epidemiologischen Untersuchungen geprüft sein.

Besonders gute Erfolge sind bisher mit der Lysotypie von Typhus- und Paratyphus B-Bakterien erzielt worden. Es seien daher zunächst diese Bakterienarten besprochen.

### I. Die Lysotypie von Typhusbakterien

Erstmalig hat sich SONNENSCHNEIN (1925—1929) mit der Diagnostik von Typhusbakterien durch Phagen beschäftigt. Es gelang diesem Autor, einen Phagen zu isolieren, der eine hohe spezifische Wirkung auf Typhusstämme besaß. So blieben von 512 geprüften verschiedenartigen Bakterienkulturen 403 Nichttyphusstämme unbeeinflusst, während von 109 Typhuskulturen 101 (92,7%) gelöst wurden. Der Phage erwies sich daher als brauchbares Hilfsmittel für die Artdiagnose. Darüber hinaus stellte SONNENSCHNEIN auch fest, daß sein Phage ein gewisses Anpassungsvermögen besaß. Der Phage, der zunächst einige Typhusstämme nur schwach angriff, zeigte nach 1—2 Bouillonpassagen mit diesen Stämmen eine wesentlich verstärkte Wirksamkeit. Auch MARCUSE (1934) hat von den Diagnostikphagen SONNENSCHNEINS ausgehend Anpassungsversuche bei Typhusstämmen vorgenommen. Er erhielt so vier neue Phagenrassen, mit denen er einschließlich des Originalphagen die von ihm geprüften 469 Typhuskulturen in 5 Gruppen mit unterschiedlichem Phagenverhalten aufteilen konnte. Diese Untersuchungen MARCUSES stellten den Beginn einer Typenaufstellung durch Phagen bei den Typhusbakterien dar. MARCUSE erwähnte bereits, daß Typhusstämme von ein und derselben Person, die zu verschiedenen Zeiten gezüchtet worden waren, zur gleichen Gruppe gehörten. Allerdings beobachtete MARCUSE auch Ausnahmen.

Zwei Jahre nach der Beschreibung des Vi-Antigens durch FELIX und PITT (1934) konnte durch CRAIGIE und BRANDON (1936) und unabhängig von ihnen durch SCHOLTENS (1936) sowie SERTIC und BOULGAKOV (1936) die Existenz von Phagen, die spezifisch auf das Vi-Antigen eingestellt sind (Vi-Phagen), nachgewiesen werden. Bald darauf zeigten CRAIGIE und YEN (1938), daß die Vi-Phagen sich in besonders guter Weise für die Typisierung der Typhusbakterien eignen, und das von ihnen angegebene Verfahren wird auch heute noch — allerdings in erheblich erweiterter Form — angewendet. CRAIGIE und YEN berichteten über 4 Vi-Phagen, die sich hinsichtlich ihrer Lochgröße auf den Wirtsstämmen, der Thermoresistenz, dem Verhalten auf einer Reihe von Typhusteststämmen und vor allem auch serologisch voneinander unterschieden. Diese Vi-Phagen wurden mit Typ I, Typ II, Typ III und Typ IV bezeichnet. Der Vi-Phage II besaß im Gegensatz zu den übrigen Phagen eine große Anpassungsfähigkeit. Hierdurch gelang es CRAIGIE und YEN, diesen Vi-Phagen II einer Reihe von Typhusstämmen anzupassen und typenspezifische Varianten des Vi-Phagen II zu erhalten. Diese adaptierten Vi-Phagen griffen jeweils ihren homologen Züchtungsstamm und die mit diesem Stamm übereinstimmenden Kulturen weitaus stärker an als andere Typhusstämmen. Bei Verwendung der Phagen in der kritischen Testverdünnung, d. h. derjenigen Phagenverdünnung, die beim Auftropfen auf den homologen Stamm noch eine konfluierende Lysis ergibt, erwiesen sich die angepaßten Vi-Phagen als typenspezifisch. Sie lösten nur noch ihren homologen Stamm und die Kulturen, welche diesem entsprachen, während andere Stämme unbeeinflusst blieben. CRAIGIE und YEN stellten eine Serie von elf derartigen vom Vi-Phagen II sich herleitenden angepaßten Vi-Phagen auf, mit denen sie elf verschiedene Lysotypen unterschieden, die mit großen Buchstaben (A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, E, F, G, H, J) bezeichnet wurden, und von denen auch die entsprechenden Phagen jeweils ihre Benennung erhielten (Tabelle 1).

Tabelle 1. Reaktionen der Typenstämmen von *S. typhi* mit den kritischen Testverdünnungen der Vi-Phagen II-Anpassungen. (Nach CRAIGIE und YEN)

Typen- stämme	Phagen										
	A	B 1	B 2	C	D 1	D 2	E	F	G	H	J
A	cL	cL	cL	cL	cL	cL	cL	cL	cL	cL	cL
B 1	—	cL	+++	±	—	—	±	+++	+	—	+++
B 2	±	—	cL	—	+	—	±	+	—	—	—
C	—	—	±	cL	±	—	±	±	±	—	±
D 1	—	—	—	±	cL	+++	—	—	—	—	—
D 2	—	—	—	—	±	cL	—	—	—	—	—
E	—	—	—	—	—	—	cL	—	—	—	—
F	—	—	—	—	—	—	—	cL	—	—	—
G	—	—	—	—	—	—	—	—	cL	—	—
H	—	—	—	—	—	—	—	—	—	cL	—
J	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	cL

cL = konfluierende Lysis, +++ = zahlreiche einzelne Löcher, + = vereinzelt Löcher.

Aus der Tabelle 1 geht das typenspezifische Verhalten der angepaßten Vi-Phagen deutlich hervor. Übergreifende Phagenreaktionen, die jedoch wesentlich schwächer sind als mit dem homologen Stamm, kommen nur bei den Typen B<sub>1</sub>,

B<sub>2</sub> und C vor, außerdem wird der Typenstamm A von allen Phagenanpassungen angegriffen. Für jeden Lysotyp besteht demnach ein typisches und für praktische epidemiologische Zwecke vor allem auch konstantes und reproduzierbares Reaktionsbild, so daß es berechtigt ist, von wohl charakterisierten Typhusbakterientypen zu sprechen. Die verschiedenartige Reaktionsweise der einzelnen Lysotypen deutet darauf hin, daß bei ihnen das als Phagenreceptor dienende Vi-Antigen nicht völlig übereinstimmend sein kann. Vielmehr müssen geringe bis jetzt serologisch und chemisch noch nicht faßbare Unterschiede bestehen, welche nur mit Hilfe der Phagen erkennbar sind.

Das Schema von CRAIGIE und YEN hat im Lauf der Jahre eine ständige Ausweitung erfahren. Neue Phagenanpassungen wurden von CRAIGIE [(1939), Unterteilung des Typs E in E<sub>1</sub> und E<sub>2</sub>, des Typs F in F<sub>1</sub> und F<sub>2</sub>], HELMER und Mitarbeitern (Typ M), FELIX [(1943—1947) D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, L<sub>2</sub>, N, O, T], YEN [(1939) K, L<sub>1</sub>] hinzugefügt, so daß im Jahre 1947 der Phagensatz 24 Phagenanpassungen umfaßte, die alle vom Vi-Phagen II abstammten. Es waren dies die Phagen A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, C, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, G, H, J, K, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, M, N, O und T. In dem gleichen Jahr machten CRAIGIE und FELIX (1947) Vorschläge zur Standardisierung der Lysotypie, um die Methoden und Arbeitsweisen der an der Lysotypie in den einzelnen Ländern interessierten Laboratorien zu koordinieren. Außerdem wurde während des Internationalen Mikrobiologenkongresses in Kopenhagen (1947) das „International Committee for Enteric Phage Typing“ gegründet. Diesem Komitee gehören heute die nationalen und auch die regionalen Institute aller der Länder an, in denen die Lysotypie ausgeführt wird. Nach den Vorschlägen von CRAIGIE und FELIX arbeiten sämtliche Untersuchungsstellen mit der gleichen Methodik, und vor allem werden ausschließlich die von der Internationalen Lysotypiezentrale in London zur Verfügung gestellten Typen-Vi-Phagen benutzt. Eigene Phagenanreicherungen finden keine Verwendung. Auf diese Weise hat es sich ermöglichen lassen, einheitliche verlässliche und vor allem vergleichbare Resultate aus den Lysotypielaboratorien der verschiedensten Länder zu erhalten und falsche Typendiagnosen auf ein Minimum zu beschränken.

Seit dem Jahre 1947 sind bis zu dem gegenwärtigen Zeitpunkt (1956) folgende neuangepaßte Vi-Phagen zu dem Phagensatz hinzugekommen und von dem „International Committee for Enteric Phage Typing“ auf den internationalen Kongressen für Mikrobiologie in Rio de Janeiro 1950 bzw. Rom 1953 anerkannt worden, soweit sie bis dahin schon nachgewiesen waren: 25 (LIE KIAN JOE), 26 (CLARK), 27 und 28 (SCHOLTENS), 29 (BORMAN), 30 (ANDERSON), 31 (= E<sub>8</sub>, EDWARDS), 32 (FELIX und FRASER), 33 (= C<sub>2</sub>, DESRANLEAU), C<sub>4</sub> (WILSON und EDWARDS), C<sub>5</sub> (SCHOLTENS), 34 (WILSON und EDWARDS), 35 (WILSON und EDWARDS), 36 (SCHOLTENS), 37 (NICOLLE und BRAULT)<sup>1</sup>. Ferner ist die E-Gruppe, die 1947 im offiziellen Schema nur die Lysotypen E<sub>1</sub> und E<sub>2</sub> umfaßte, in den letzten Jahren stark erweitert worden. DESRANLEAU (1947) beschrieb die Lysotypen E<sub>3</sub> und E<sub>4</sub>. Hierbei ist zu bemerken, daß der ursprünglich von DESRANLEAU benutzte Vi-Phage E<sub>4</sub> nicht vom Vi-Phagen II CRAIGIES

<sup>1</sup> ANDERSON (1956) beschrieb außerdem einen neuen Typ T 4904. Das Wirtsspektrum des adaptierten Vi-Phagen T 4904 umfaßt die Lysotypen A, D<sub>1</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, E<sub>7</sub>, 29 und den homologen Typ.

abstammte, sondern von einem anderen Vi-Phagen (Q 1467—43), den DESRAN-LEAU von einer E<sub>1</sub>-Kultur isoliert hatte, und der sich serologisch als eng verwandt

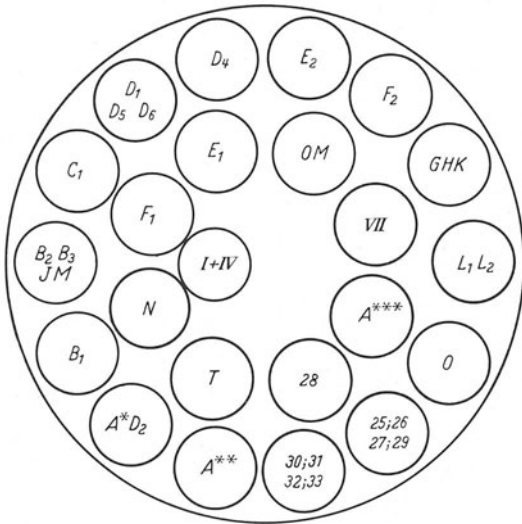


Abb. 1.

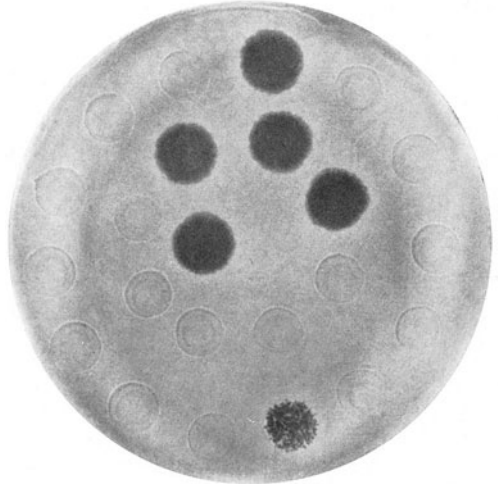


Abb. 2.

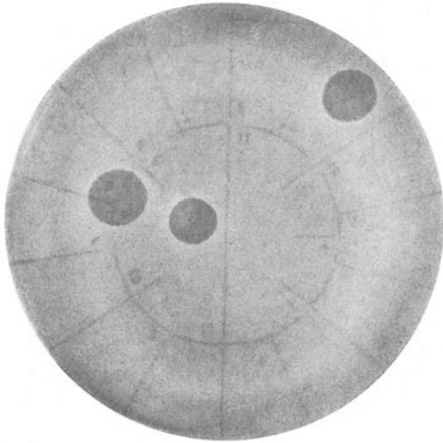


Abb. 3.

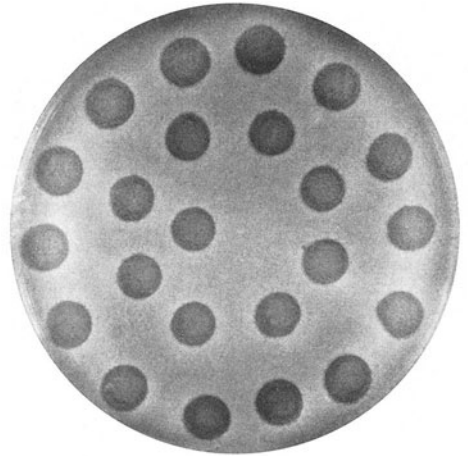


Abb. 4.

Abb. 1. Auftropfschema der Vi-Typenphagen. \*A-Phage in RTD, \*\*A-Phage in 20fach stärkerer und \*\*\*A-Phage in 100fach stärkerer Konzentration als die der RTD. OM = Gemisch von Salmonella-Anti-O-Phagen

Abb. 2. Lysotyp E<sub>1</sub>. Lysis mit den Phagen E<sub>1</sub>, I + IV, E<sub>2</sub>, Anti-O, VI VII und 31 (= E<sub>8</sub>), (vgl. Schema Abb. 1). [Die Feldereinteilung für die einzelnen Phagen auf dem Boden der Petri-Schale ist für die photographische Aufnahme fortgelassen.]

Abb. 3. Lysotyp F<sub>1</sub>. Lysis mit den Phagen F<sub>1</sub>, I + IV, F<sub>2</sub> (vgl. Schema Abb. 1)

Abb. 4. Lysotyp A. Lysis mit allen Phagen (s. [ ] Abb. 2)

mit dem Vi-Phagen II erwies. Neuerdings sind aber SCHOLTENS sowie EDWARDS auch Anpassungen des Vi-Phagen II an den Typenstamm E<sub>4</sub> von DESRANLEAU gelungen, so daß auch hier die Regel wieder eingehalten ist, daß sämtliche für die

Lysotypie gebrauchten Vi-Phagen Anpassungen vom Vi-Phagen II CRAIGIES sein sollen. Im Jahre 1954 sind ferner noch die Lysotypen E<sub>5</sub> (SCHOLTENS), E<sub>6</sub> (WILSON und EDWARDS) und E<sub>7</sub> (vgl. Anmerkung 3 Tabelle 2) aufgefunden worden (s. SCHOLTENS 1955). Da der Lysotyp 31 nach seiner Reaktionsweise auch zur E-Gruppe zu zählen ist, hat FELIX vorgeschlagen, diesen in E<sub>8</sub> umzubenennen, so daß die E-Gruppe zur Zeit die Lysotypen E<sub>1</sub>—E<sub>8</sub> enthält.

Insgesamt umfaßt das Typisierungsschema jetzt (1956) einen Satz von 44 angepaßten Vi-Phagen, mit denen also 44 Typhuslysotypen unterschieden werden können (s. Tabelle 2). Wie die Tabelle 2 zeigt, ist trotz der großen Zunahme der Typen seit der ersten Veröffentlichung von CRAIGIE und YEN im Jahre 1938 das Prinzip der Methode gewahrt geblieben. Es besteht eine deutliche Spezifität der einzelnen Typenphagen für ihre homologen Lysotypen. Daß Lysotypen von mehreren Phagen angegriffen werden, kommt außer bei dem Typ A, der durch seine Empfindlichkeit für alle Phagen eine Ausnahme macht, und dem Typ C praktisch nur bei verwandten Lysotypen (B-, C-, D- und E-Gruppe) vor. Aber auch diese Lysotypen lassen sich an ihren verschiedenartigen charakteristischen Lysisreaktionen sicher voneinander unterscheiden.

Die technische Durchführung der Lysotypiemethode geht so vor sich, daß auf die ganze Oberfläche einer Nähragarplatte (brauchbar ist Nutrient Broth-Agar (Difco) s. CRAIGIE und FELIX 1947) entweder eine 2stündige Bouillonkultur des zu prüfenden Typhusstammes gleichmäßig verteilt wird, oder daß man die Bouillonkultur in einzelnen kreisrunden Flächen von etwa 1 cm Durchmesser ausimpft. Nach Antrocknen der Kultur erfolgt das Auftropfen der Typenphagen, die im Kühlschrank bei +4° C aufbewahrt werden und bei dieser Temperatur lange haltbar sind, in ihrer kritischen Routinetestverdünnung (RTD), d. h. derjenigen Phagenverdünnung, die auf dem homologen Stamm noch mit einem Ösentropfen eine konfluierende Lysis ergibt. Als Kontrollphagen für das Vorhandensein des Vi-Antigens dienen die nichtadaptierten Vi-Phagen I und IV von CRAIGIE, die man gemischt verwendet. Zusätzlich können auch noch andere Vi-Phagen [z. B. V und VI (DESRAULEAU), VII (BRANDIS) oder Salmonella-Anti-O-Phagen (FELIX und CALLOW)] mitgeführt werden (s. S. 111). Wie schon erwähnt, handelt es sich bei den Testphagen um Präparationen, welche die internationale Lysotypiezentrale in London zur Verfügung stellt. Im Gegensatz zu den Staphylokokkenphagen (s. S. 134) werden die Typhus-Vi-Phagen also nicht selbst angereichert, um Abweichungen in der Spezifität der Reaktionen zu vermeiden. ANDERSON und WILLIAMS (1956) haben Einzelheiten über die Züchtung der Vi-Phagen, wie sie im Central Enteric Reference Laboratory vorgenommen wird, mitgeteilt. Das Verfahren besteht darin, daß die Typenphagen auf ihrem homologen Typenstamm in Bouillon vermehrt werden, wobei als Ausgang gleiche Mengen von Phagen und Bakterien meist den höchsten Titer ergeben. Nach Bebrütung bis zu einem Maximum von 7½ Std und Abtöten der Wirtsbakterien durch Erhitzen auf 57° C für 40 min sowie Zentrifugieren wird die RTD durch Austitrieren auf dem Typenstamm A und dem homologen Stamm festgestellt. Danach prüft man den Phagen in der RTD und in einer 100fach stärkeren Konzentration auf allen Typhustypenstämmen. Zur Gewinnung hochtitriger Phagen verwenden ANDERSON und WILLIAMS eine Agarplattenmethode. Sie züchten hierbei die Phagen mit den Wirtsbakterien in einer dünnen Schicht 0,45% igen Nähragars, die auf Nutrient-Broth-Agar aufliegt. Nach 16 Std Bebrütung erfolgt mit 6 cm<sup>3</sup> Bouillon die Abschwemmung der Platte. Die Befreiung der Phagensuspension von Wirtsbakterien und Agarpartikeln geschieht durch Zentrifugieren und Erhitzen auf 57° C für 40 min.

Die Bebrütung der mit den zu prüfenden Typhuskulturen beimpften und den Testphagen besickelten Platten erfolgt 7 Std bei 37° C. Bei der Ablesung, die nach einer weiteren Bebrütung von 12 Std noch ein zweites Mal stattfindet und mit bloßem Auge sowie einer 10fachen Lupe bei schräg durchfallendem Licht geschieht, werden alle Grade der Lysis aufgezeichnet (s. Tab. 2 u. 7). Vereinfachungen der Methode durch Zusammenfassung geeigneter Phagen in Mischungen oder Auswahl von Phagen, die den häufig vorkommenden Typen

Tabelle 2<sup>1</sup>. *Provisorisches erweitertes Typisierungsschema von Salmonella*

Typenstämmе	Vi-																		
	A	B 1	B 2	B 3	C	30	C 2	C 4	C 5	D 1	D 2	D 4	D 5	D 6	E 1	E 2	E 3	E 4	
A	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	
B 1	++	CL	++	+	+	++	±	++	-x	-	-	+	+	+	+	-	±		
B 2	+	-	CL	-	+	++	++	-	-x	-	+	-	-	-	-	++	±		
B 3	++	-	++	CL	++	++	++	++	x	++	++	-	-	-	++	++	++		
C [2]	±	±	±	±	CL	CL	CL	CL	CL	±	±	±	±	±	±	±	±		
30 (Anderson) [2]	-	-	-	-	±	CL	CL	CL	±	±	-	-	-	±	-	-	-		
C 2 (33, Desranleau) [2]	-	-	-	-	-	+	CL	CL	±	±	-	-	-	±	-	-	-		
C 4 (Wilson u. Edwards)	-	-	-	-	-	+	CL	CL	±	±	-	-	-	-	-	-	-		
C 5 (Scholtens)	-	-	-	-	-	+m	-	-	CL	-	-	-	-	-	-	-	-		
D 1	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	CL	CL	++	++	-	-	++m	++m		
D 2	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	CL	CL	++	++	-	-	-	-		
D 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	CL	CL	-	-	-	-		
D 5	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	CL	CL	CL	-	-	-	-		
D 6	-	-	-	-	-	CL	-	-	-	-	-	CL	CL	-	-	-	-		
E 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	CL	CL	CL		
E 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	CL	CL	CL		
E 3 (Desranleau)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	CL		
E 4 (Desranleau)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	CL		
E 5 (Scholtens)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL		
E 6 (Wilson u. Edwards)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL		
E 7 [3]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL		
E 8 (31, Wilson u. Edwards)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL		
F 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
F 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
G	-	-	-	-	+	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
H	-	-	-	-	-	-	-	-	-x	-	-	-	-	-	± s	-	-		
J	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
L 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
L 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
N	-	-	-	-	-	-	-	-	-x	-	-	-	-	-	-	-	-		
O	-	-	-	-	-	-	-	±	-x	-	-	-	-	-	-	-	-		
T	-	-	-	-	-	-	-	±	-x	-	-	-	±m	-	-	-	-		
25 (Lie Kian Joe)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
26 (Clark)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
27 (Scholtens)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
28 (Scholtens)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
29 (Borman)	-	-	-	-	-	CL	CL	±	-	-	-	-	CL	-	-	±m	-		
32 (Felix u. Fraser)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
34 (Wilson u. Edwards)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
35 (Wilson u. Edwards)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
36 (Scholtens)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
37 (Nicolle u. Brault)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

CL = konfluierende Lysis; n = normale Phagenlöcher; x = der verfügbare Typenstamm  
Löcher; + = gewöhnlich einige wenige Löcher; ++, +++, +++++

<sup>1</sup> An dieser Stelle sei den Herren Dr. EDWARDS, Dr. NICOLLE und Dr. SCHOLTENS für die Genehmigung gedankt, das Reaktionsbild der von ihnen neu entdeckten aber noch nicht beschriebenen Typhuslysotypen in die Tabelle aufzunehmen.

<sup>2</sup> Von FELIX (1955) sind für die Typen C, 30 und C<sub>2</sub> die noch nicht vom I.C.E.P.T. anerkannten Bezeichnungen „C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> und C<sub>3</sub>“ vorgeschlagen worden.

<sup>3</sup> Der Typ E<sub>7</sub> wurde zuerst von ANDERSON experimentell in vitro erzeugt und später von SCHOLTENS auch unter natürlichen Bedingungen gefunden.

entsprechen, sind natürlich möglich. Die Typhuskulturen sollen durch Abimpfung von mehreren auf den Originalplatten gewachsenen Kolonien gewonnen und sobald wie möglich nach der Isolierung typisiert werden, da bei älteren Kulturen schlechtere Ergebnisse auftreten. Zur Aufbewahrung der Kulturen (bei Zimmertemperatur) eignet sich vor allem der DORSET-Eiernährboden (CRAIGIE und FELIX 1947). Über den Einfluß der Zusammensetzung des Nährbodens auf die Lysotypieergebnisse liegen Untersuchungen von FELIX und ANDERSON (1951) sowie RISCHE und SCHNEIDER (1955) vor. Durch Zusatz von Glycerin zum Nährboden werden die Phagenlöcher größer (DESPLANLEAU 1947).

*typhi* nach der Standardmethode von CRAIGIE und FELIX, November 1955

Phagen																					Typen- stämme						
E5	E6	E7	E8	F1	F2	G	H	J	K	L1	L2	M	N	O	T	25	26	27	28	29		32	34	35	36	37	
CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	CL	A
-	+	+	±	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B1
++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	B2
±	±	±	+	+	±	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	B3
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	C
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	C2
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	C4
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	C5
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D1
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D2
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D4
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D5
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D6
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E1
CL	CL	CL	CL	-	-	±m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E2
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E3
-	CL	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4
-	-	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E5
-	-	-	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E6
-	-	-	-	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E7
-	-	-	-	-	CL	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E8
-	-	-	-	-	-	CL	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	F1
-	-	-	-	-	-	-	CL	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	F2
-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G
-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	H
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	J
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	K
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	L1
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	L2
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	M
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	O
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	-	-	-	-	-	-	-	25
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	-	-	-	-	-	-	26
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	-	-	-	-	-	27
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	-	-	-	-	28
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	-	-	-	29
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	-	-	32
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	-	34
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	-	35
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CL	36
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	37

war degradiert (FELIX); — = keine Phagenlöcher; s = kleine mit bloßem Auge noch sichtbare = ansteigende Zahl von Löchern; m = Mikrolöcher.

Nicht alle Typhuskulturen können mit den zur Verfügung stehenden angepaßten Vi-Phagen typisiert werden. Diese unbestimmbaren Stämme zerfallen in 3 Gruppen: 1. Die sog. unbestimmbaren Vi-Stämme, das sind solche Kulturen, die zwar Vi-Antigen enthalten, aber von den Typenphagen nicht angegriffen werden. Dagegen findet eine Lysis mit anderen nichtangepaßten Vi-Phagen, z. B. den Phagen I und IV von CRAIGIE, statt. Mit Hilfe derartiger nichtadaptierter Vi-Phagen sowie auch mit Nicht-Vi-Phagen (s. S. 110) ist es möglich, bei den unbestimmbaren Vi-Stämmen auf Grund verschiedenartiger Reaktionsweise Unterteilungen vorzunehmen. Dies hat u. U. für epidemiologische Fragestellungen einen Nutzen. Die Unempfindlichkeit der unbestimmbaren Vi-Stämme für den Vi-Phagen II kann nach ANDERSON und WILLIAMS (1956) auf einer von vornherein vorhandenen Resistenz beruhen. In diesem Fall verlaufen auch Anpassungsversuche mit dem Vi-Phagen II negativ. Oder es handelt sich um



Tabelle 2a. *Salmonella typhi*; Liste der Typenstämme A — 33  
(Zusammenstellung von Dr. A. FELIX; vgl. CRAIGIE und FELIX 1947)<sup>1</sup>

Lysofotyp	Aufgestellt von	Bezeichnung des Typen- stammes	Isoliert	Literaturangabe
A	CRAIGIE u. YEN 1938	A	1937 Canada	CRAIGIE, J., and C. H. YEN: Canad. Publ. Health J. 29, 448, 484 (1938).
B 1	CRAIGIE u. YEN 1938	B 1	1937 Canada	CRAIGIE, J., and C. H. YEN: Canad. Publ. Health J. 29, 448, 484 (1938).
B 2	CRAIGIE u. YEN 1938	B 2	1937 Canada	CRAIGIE, J., and C. H. YEN: Canad. Publ. Health J. 29, 448, 484 (1938).
B 3	CRAIGIE 1940	B 3	1938 Schottland	CRAIGIE, J.: Canad. Publ. Health J. 31, 4 (1940). (Abstract.) — PIERSOL and BORTZ: Cyclopedica of Medicine, Section of Bacteriology, S. 5, 1941.
C <sup>[3]</sup>	CRAIGIE u. YEN 1938	C	1937 Canada	CRAIGIE, J., and C. H. YEN: Canad. Publ. Health J. 29, 448, 484 (1938).
D 1	CRAIGIE u. YEN 1938	D 1	1937 Canada	CRAIGIE, J., and C. H. YEN: Canad. Publ. Health J. 29, 448, 484 (1938).
D 2	CRAIGIE u. YEN 1938	D 2	1936 England	CRAIGIE, J., and C. H. YEN: Canad. Publ. Health J. 29, 448, 484 (1938).
D 4	FELIX 1941	T 107	1941 England	FELIX, A.: Brit. Med. J. 1943, I, 435.
D 5	FELIX 1943	T 5077	1951 Madagaskar	FELIX, A.: Brit. Med. J. 1943, I, 435.
D 6	FELIX 1946	T 4274	1950 England	FELIX, A.: First Report International Committee for Enteric Phage Typing, Rio de Janeiro, 1950.
E 1	CRAIGIE u. YEN 1938	E 1	1918 Rußland	CRAIGIE, J., and C. H. YEN: Canad. Publ. Health J. 29, 448, 484 (1938).
E 2	CRAIGIE 1939	T 84	1940 England	CRAIGIE, J.: Canad. Publ. Health J. 30, 37 (1939). (Abstract.)
E 3	DESBRANLEAU 1945		1945 Canada	DESBRANLEAU, J. M.: Canad. J. Publ. Health 88, 343 (1947).
E 4	DESBRANLEAU 1947		1947 Canada	DESBRANLEAU, J. M.: Canad. J. Publ. Health 88, 343 (1947).
E 5	SCHOLTENS 1954	4316	1954 Holland	SCHOLTENS, R. Th.: Ann. Inst. Pasteur 89, 216 (1955).
E 6	WILSON u. EDWARDS 1954	640	USA	SCHOLTENS, R. Th.: Ann. Inst. Pasteur 89, 216 (1955).
E 7	ANDERSON <sup>2</sup> , SCHOLTENS 1954	563	1954 Holland	SCHOLTENS, R. Th.: Ann. Inst. Pasteur 89, 216 (1955).
F 1	CRAIGIE u. YEN 1938	F 1	1900 England	CRAIGIE, J., and C. H. YEN: Canad. Publ. Health J. 29, 448, 484 (1938).
F 2	CRAIGIE 1939	F 2	1938 Canada	CRAIGIE, J.: Canad. Publ. Health J. 30, 37 (1939). (Abstract.)

G	CRAIGIE u. YEN 1938	G	1937 Canada	CRAIGIE, J., and C. H. YEN: Canad. Publ. Health J. <b>29</b> , 448, 484 (1938).
H	} CRAIGIE u. YEN 1938 CRAIGIE u. YEN 1938	H (1)	1937 Canada	CRAIGIE, J., and C. H. YEN: Canad. Publ. Health J. <b>29</b> , 448, 484 (1938).
H		H (3)	1953 Tunis	CRAIGIE, J., and C. H. YEN: Canad. Publ. Health J. <b>29</b> , 448, 484 (1938).
J		T 5105	1943 England (von Indien)	YEN, C. H.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. <b>41</b> , 162 (1939).
K	YEN 1939	T 2078	1938 China (Stamm P 16)	YEN, C. H.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. <b>41</b> , 162 (1939).
L 1	YEN 1939	L 1	1940 England	FELIX, A.: Brit. Med. J. <b>1943</b> , I, 435.
L 2	FELIX 1943	T 131	1939 Canada	CRAIGIE, J.: Canad. Publ. Health J. <b>31</b> , 4 (1940). (Abstract.) — PIERSOL and BORTZ: Cyclopedia of Medicine, Section of Bacteriology, p. 5.
M	CRAIGIE 1940	M		
N	} FELIX 1943	T 1388	1945 England	FELIX, A.: Brit. Med. J. <b>1943</b> , I, 435.
N		T 2658	1948 England	FELIX, A.: Brit. Med. J. <b>1943</b> , I, 435.
O		T 858	1943 England	FELIX, A.: Brit. Med. J. <b>1943</b> , I, 435.
O		T 1190	1944 England	FELIX, A.: Brit. Med. J. <b>1943</b> , I, 435.
T	} FELIX 1943	T 820	1943 England	
T		T 879	(von S. Afrika)	
25 (Lie Kian Joe)	LIE KIAN JOE 1948	T 2957 <sup>a</sup> T 2957 <sup>d</sup> To 359	1948 Indonesien	LIE KIAN JOE: Documenta neerl. et indones. morbis trop. I, No 2 (1949).
26 (Clark)	ERNA M. CLARK 1948		1948 Puerto Rico	FELIX, A.: First Report Internat. Comm. for Enteric Phage Typing, Rio de Janeiro, 1950.
27 (Scholtens)	SCHOLTENS 1948	T 2958	1948 Holland	SCHOLTENS, R. TH.: Antonie van Leeuwenhoek <b>16</b> , 245 (1950).
28 (Scholtens)	SCHOLTENS 1948	T 2960	1948 Holland	SCHOLTENS, R. TH.: Antonie van Leeuwenhoek <b>16</b> , 245 (1950).
29 (Borman)	BORMAN 1950	T 4019	1950 USA	FELIX, A.: First Report Internat. Comm. for Enteric Phage Typing, Rio de Janeiro, 1950. — FELIX, A., and E. S. ANDERSON: J. of Hyg. <b>49</b> , 349 (1951).
30 (Anderson) <sup>3</sup>	ANDERSON 1951	T 4677	1951 England	ANDERSON, E. S., and A. FELIX: J. Gen. Microbiol. <b>9</b> , 65 (1953).
31 = E 8 (Edwards)	EDWARDS 1951	T 4931	1951 USA	FELIX, A.: Second Report Internat. Comm. for Enteric Phage Typing, Rome, 1953.
32 (Felix u. Fraser)	FELIX u. FRASER 1953	T 3122	1953 England	FELIX, A.: Second Report Internat. Comm. for Enteric Phage Typing, Rome, 1953.
33 (Desranleau C <sub>2</sub> ) <sup>3</sup>	DESBRANLEAU 1946	T 5051	1946 Canada	DESBRANLEAU, J. M., and I. MARTIN: Canad. Publ. Health J. <b>41</b> , 128 (1950). — FELIX, A.: Second Report Internat. Comm. for Enteric Phage Typing, Rome, 1953.

<sup>1</sup> Die Liste ist durch folgende neu aufgestellte Typen C4 (WILSON und EDWARDS), C5 (SCHOLTENS), 34 (WILSON und EDWARDS), 35 (WILSON und EDWARDS), 36 (SCHOLTENS), 37 (NICOLLE und BRAULT) und 38 (WILSON und EDWARDS) zu ergänzen.

<sup>2</sup> ANDERSON hat den Typ E<sub>7</sub> erstmalig experimentell in vitro erzeugt. SCHOLTENS fand ihn später unter natürlichen Bedingungen.

<sup>3</sup> Vgl. Anmerkung 2 Tabelle 2.

einen Typhustyp, für den noch kein angepaßter Typenphage zur Verfügung steht. 2. Die „degradierten“ Vi-Stämme, die zwar mit den Typenphagen reagieren, aber atypische und oft auch inkonstante Reaktionen geben. Es handelt sich um Kulturen, die nach ANDERSON und FELIX (1953) als Stadien zwischen dem spezifischen Typ und dem Typ A, der für alle Phagen empfindlich ist, zu betrachten sind, und 3. die Vi-negativen Stämme (W-Formen nach KAUFFMANN), denen das Vi-Antigen fehlt und die infolgedessen von den Vi-Phagen nicht beeinflußt werden können. Über die Häufigkeit des Vorkommens derartiger unbestimmbarer Typhuskulturen gibt Tabelle 6 Auskunft. Vi-negative Stämme sind bei Dauerausscheidern häufig zu finden (RISCHE 1955, BRANDIS 1955 u. a.). Gelegentlich kann die Resistenz gegen die Typenphagen durch eine Kontamination der zu prüfenden Kultur mit exogenen Phagen bewirkt sein. In diesen Fällen gelingt es nach DUNBAR (1948), den Stamm durch Züchtung in einem Anti-O-Phagenserum in eine typisierbare Form zu überführen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Methode von CRAIGIE und YEN sich auf dem Vorhandensein des Vi-Antigens der Typhusbakterien aufbaut, dessen Uneinheitlichkeit durch eine Serie spezifisch von dem Vi-Phagen II abstammender angepaßter Vi-Phagen erkannt werden kann, wodurch die Typhusbakterien in eine Reihe von Lysotypen aufgeteilt werden. Über die Entstehung der Anpassungsformen des Vi-Phagen II gibt es mehrere Anschauungen. Nach CRAIGIE und YEN müssen sie als Mutanten (host range mutants) angesehen werden. Andererseits wird nach BERTANI und WEIGLE die Spezifität der Phagen weitgehend von dem jeweiligen Wirtstamm bestimmt. Auf Grund experimenteller Versuche bei degradierten Vi-Stämmen neigen FELIX sowie ANDERSON und FELIX (1953) zu dieser Anschauung und nehmen an, daß die Phagenanpassungen zum Teil phänotypische Variationen darstellen. Offenbar sind nach ANDERSON (1955) bei einer Reihe von Typenphagen Mutanten und bei anderen dagegen phänotypische Adaptationen oder aber beide Arten dieser Änderungen anzunehmen. Wie ANDERSON und WILLIAMS (1956) ausführen, ist beispielsweise der Phage E<sub>1</sub> eine phänotypische Modifikation des Vi-Phagen II. Bei Züchtung des Phagen E<sub>1</sub> auf dem Typenstamm A gehen nämlich sämtliche Phagenpartikel in den Phagen A über, welcher nach ANDERSON und FRASER (1955) die Wildform des Vi-Phagen II darstellt. Demgegenüber behalten diejenigen Typenphagen, die Abkömmlinge von host range mutants sind, bei Züchtung auf dem Typenstamm A ihre Eigenschaften unverändert bei. So unterliegt z. B. der Phage D<sub>1</sub> bei Vermehrung auf dem Typenstamm A keinerlei Änderung. Nach Versuchen von ANDERSON und FRASER (1956) muß man annehmen, daß der Phage A von vornherein in geringer Anzahl mutierte Phagenpartikel mit verschiedenem host range enthält. In serologischer Hinsicht tritt beim Vi-Phagen II durch die Anpassungen keine Abwandlung ein.

Die Spezifität der einzelnen Lysotypen wird indessen nicht allein durch das Vi-Antigen bewirkt. Wie CRAIGIE (1942, 1946), FELIX und ANDERSON (1951), ANDERSON (1951), ANDERSON und FELIX (1953) sowie FERGUSON, JÜENKER und FERGUSON (1955) nachwiesen, spielen auch bei mehreren Lysotypen latente Phagen<sup>1</sup> für das Zustandekommen der Typenreaktion eine determinierende Rolle. Das Vi-Antigen dient bei den lysogenen Typhusstämmen nur

<sup>1</sup> In dieser Arbeit wird für Prophagen die Bezeichnung latente Phagen verwendet.

zur Adsorption der Vi-Phagen. Ob es aber zu einer Weiterentwicklung der Phagen kommt, hängt bei diesen Kulturen weitgehend von deren latenten Phagen ab, die wie ANDERSON und FELIX (1953) zeigten, im freien Zustand am O-Antigen angreifen und demnach keine Vi-Phagen darstellen. In Tabelle 3 sind die von ANDERSON und FELIX bei

Tabelle 3. *Lysogene Typhustypen*  
(Nach ANDERSON und FELIX, ergänzt nach ANDERSON)

Lysotyp	Bezeichnung der temperierten Phagen	Lysotyp	Bezeichnung der temperierten Phagen
B 3	b 3	T	t
D 1	d 1	25	25'
D 4	d 1	26	26'
D 6	d 6	28	28'
F 2	f 2	29	(29' =) f 2
K	k	30	(30' =) f 2
		31	26'
		33	d 6

verschiedenen Typhuslysotypen nachgewiesenen temperierten Phagen aufgeführt.

FERGUSON und Mitarbeiter (1955) haben die Ergebnisse von ANDERSON und FELIX weitgehend bestätigen können. Sie bezogen in ihre Versuche noch die temperierten Phagen  $b_2$ ,  $d_5$ , a-phi (isoliert von DESRANLEAU),  $b_3$  (isoliert von EDWARDS) und a-TH-25 ein. Aus 16 verschiedenen Lysotypen gelang es den Autoren bisher nicht, temperierte Phagen zu gewinnen.

Wenn man nun einen bestimmten Lysotyp (besonders geeignet ist der Typ A) gegen den aus einem anderen Lysotyp stammenden Phagen resistent werden läßt, so wird die Kultur dabei lysogen und ändert ihren Typ. Dies hat zuerst CRAIGIE (1942) nachgewiesen. Wenn also beispielsweise eine Kultur des Typs A mit dem temperierten typenbestimmenden Phagen  $d_1$  behandelt wird, so nimmt die Kultur die Reaktionsweise des Lysotyps  $D_1$  an, d. h. sie hat ihre Empfindlichkeit, mit allen Vi-Phagen eine Lysis zu geben, verloren und ist nur noch für die Phagen der D-Gruppe empfindlich (CRAIGIE 1942, ANDERSON und FELIX 1953). Eingehend hat ANDERSON (1951) diese Verhältnisse bei den Lysotypen  $F_1$  und  $F_2$  studiert. So wechselt der Typ  $F_1$  beim Resistentwerden gegenüber dem vom Typ  $F_2$  stammenden temperierten Phagen  $f_2$  seine Typeneigenschaften und verhält sich wie der Typ  $F_2$ . Beim Verlust des latenten Phagen  $f_2$  geht der

Tabelle 4. *Künstliche Beeinflussung der Bakteriophagenreaktionen bei S. typhi.*

(Nach ANDERSON und FELIX, geändert nach ANDERSON sowie FERGUSON und Mitarbeitern)

Verwendeter typentransformierender Phage	Ausgangslsotyp	Künstlich entstandener Lysotyp
d 1	A	D 1
	E 1	unbestimmbarer Vi-Stamm
d 5	A	D 1
d 6	A	D 6
	C	33
	D 1	D 6
	F 1	F 2
f 2	A	29
	C	30
	D 1	D 6
	D 4	unbestimmbarer Vi-Stamm
	E 1	Typ der E-Gruppe (E 7)
	F 1	F 2
t	A	T
25'	A	25
26'	A	26
30'	A	29
	C	30
	F 1	F 2
31' (= 26')	A	26
	B 3	26
	E 3	31
	G	unbestimmbarer Vi-Stamm
	L 1	unbestimmbarer Vi-Stamm
	M	unbestimmbarer Vi-Stamm
	O	unbestimmbarer Vi-Stamm
33' (= d 6)	A	D 6
	C	33
	B 1	unbestimmbarer Vi-Stamm
	J	unbestimmbarer Vi-Stamm
	L 1	unbestimmbarer Vi-Stamm

künstliche Typ  $F_2$  dann wieder in den Typ  $F_1$  über. Wird dagegen der Typ A mit dem Phagen  $f_2$  behandelt, so entsteht der Typ 29. Wie FERGUSON und Mitarbeiter (1955) mitteilen, kann jedoch auch bei den Umwandlungsversuchen eine nichtspezifisch reagierende Kultur entstehen, die demnach einem degradierten Vi-Stamm entsprechen würde. Schließlich treten gelegentlich auch unbestimmbare Vi-Stämme auf, die sich resistent gegenüber allen Vi-II-Phagenanpassungen verhalten. Hinsichtlich der serologischen Verwandtschaftsverhältnisse und anderer Eigenschaften der genannten temperierten Phagen muß auf ANDERSON und FELIX sowie FERGUSON und Mitarbeiter verwiesen werden, die zu weitgehend übereinstimmenden Ergebnissen kamen. In Tabelle 4 sind die Änderungen im Phagenverhalten durch Einwirkung temperierter Phagen auf eine Reihe von Lysotypen nach den Versuchen von ANDERSON und FELIX sowie FERGUSON und Mitarbeitern wiedergegeben.

Tabelle 5. *Klassifizierung einiger Lysotypen von S. typhi nach ihren Strukturformeln*  
(Nach ANDERSON und FRASER)

Gruppe	Bezeichnung des Typs	Strukturformel
A	A	A
	D 1	A (d 1)
	D 6	A (d 6)
	29	A (f 2) oder A (30')
	T	A (t)
	25	A (25')
	26	A (26')
C	C	C
	30	C (f 2) oder C (30')
	33 (= C 2 Desranleau)	C (d 6)
E	E 1	E 1
	T 4904	E 1 (d 6)
	31	E 1 (26')
	künstliche Typen	E 1 (d 1) E 1 (f 2)
F	F 1	F 1
	F 2	F 1 (f 2)

Die künstlich erzeugten Lysotypen entsprechen zum Teil den natürlich vorkommenden Lysotypen, zum Teil verhalten sie sich aber in ihrer Reaktion gegenüber nicht vom Vi-Phagen II abstammenden Vi-Phagen unterschiedlich. So ist nach ANDERSON und FELIX der künstliche Lysotyp 29 gegenüber dem Phagen IV von CRAIGIE voll empfindlich, während der natürlich vorkommende Lysotyp 29 nur gering auf den Phagen IV anspricht. Nach ANDERSON (1955)

kann man die lysogenen Typhusbakterientypen nach ihrer mutmaßlichen Entstehungsweise bezeichnen, d. h. nach dem nichtlysogenen<sup>1</sup> Ursprungstamm und dem typdeterminierenden Phagen. Der Typ  $F_2$  würde demnach die Formel  $F_1$  ( $f_2$ ) oder der Typ  $D_1$  die Formel A ( $d_1$ ) haben. ANDERSON sowie ANDERSON und FRASER (1955) betrachten diese Strukturformeln als nützlich für die Aufdeckung der phylogenetischen Verwandtschaft der Lysotypen und haben eine Gruppierung der lysogenen Typhustypen nach der Abstammung von den gemeinsamen Ursprungstämmen vorgenommen, die in Tabelle 5 wiedergegeben ist. Aus der Tabelle geht hervor, daß, wie ANDERSON ausführt, die Typenspezifität der mit typdeterminierenden latenten Phagen behafteten Lysotypen von der Natur des nichtlysogenen Ausgangsstammes (A, C,  $E_1$  usw.) und zugleich von der Art der typbestimmenden Phagen abhängt.

Die Entstehung degradiert Typhusstämme ist schwierig zu erklären. In einer Reihe von Fällen dürften auch hier latente Phagen und vor allem der Verlust der ursprünglich typisch reagierenden Kulturen an bestimmten latenten Phagen eine Rolle spielen, wodurch diese Kulturen ihre Spezifität verlieren und

<sup>1</sup> Hinsichtlich typenbestimmender temperierter Phagen.

empfindlich für den Angriff mehrerer Typen-Vi-Phagen werden können (ANDERSON und FELIX 1953). Andererseits ist es auch denkbar, daß Veränderungen am Rezeptorenapparat der Bakterienoberfläche das Erscheinungsbild der degradierten Typhusstämme bewirkt. Die Bezeichnung „degradiert“ bezieht sich, worauf ANDERSON hinweist, nur auf die Reaktion des betreffenden Typhusstammes mit den Typen-Vi-Phagen und sagt nichts über die antigenen Verhältnisse und die Virulenz der Kultur aus.

Wie ANDERSON weiter betont, bedeutet eine „Degradation“ nicht immer einen Verlust, d. h. den Übergang von einer hohen Spezifität zu einer niederen, vielmehr können Stämme des Lysotyps A nach Lysogenisation mit geeigneten Phagen das Erscheinungsbild von degradierten Typhusstämmen zeigen. Dies würde dann im Gegensatz zu der zuvor genannten Möglichkeit den umgekehrten Weg darstellen. Der Nachweis von temperierten Phagen und deren Eigenschaften läßt sich u. U. zur Charakterisierung degradiert Typhusstämme heranziehen (vgl. RISCHE 1956). In diesem Zusammenhang sei noch bemerkt, daß wir gegenwärtig noch nicht endgültig sagen können, welche Typhuslysotypen nicht lysogen sind, da der Nachweis der temperierten Phagen zum Teil sehr schwierig ist. Ferner muß betont werden, daß auch nicht allen aus den verschiedenen Typhuslysotypen gewonnenen temperierten Phagen (z. B. a-TH25, b<sub>2</sub>, b<sub>3</sub>, k, 28' [FERGUSON und Mitarbeiter]) ein typendeterminierender Wert zukommt.

Die Stämme mancher Lysotypen verhalten sich der Serie der angepaßten Vi-Phagen gegenüber nicht völlig übereinstimmend, so daß hier innerhalb von Lysotypen Varietäten zu unterscheiden sind. Wie DESRANLEAU (1951) sowie NICOLLE, HAMON und EDLINGER (1953) nachwiesen, tritt neben dem üblicherweise vorkommenden Typ N, der nur von seinem homologen Phagen und dem Phagen E<sub>4</sub> von DESRANLEAU gelöst wird (Varietät Richmond), noch eine Spielart auf, welche eine zusätzliche Lysis mit den Phagen der D-Gruppe ergibt (Varietät Chattam). Diese zuletzt genannte Varietät, die auch als N + D<sub>1</sub> bezeichnet wird und in Frankreich selten, dagegen in der Türkei, in Nordafrika und in Österreich häufiger vorkommt, ist indessen als offizieller Typ nicht anerkannt. Ferner treten Stämme des Typs A auf, die mit dem Typenphagen B<sub>1</sub> oder aber mit anderen Vi-Typenphagen keine Reaktion geben. Wie NICOLLE, HAMON und EDLINGER (1953) feststellten, stimmt die atypische Reaktionsweise meist bei allen Kulturen aus einem gleichen Infektionsherd überein, so daß derartige abweichende Formen, die möglicherweise den ersten Schritt zu den „degradierten“ Vi-Stämmen darstellen, für epidemiologische Zwecke verwendbar sind. Ferner zeigten NICOLLE, VAN OYE, CROCKER und BRAULT (1955), daß beim Lysotyp C eine Varietät auftritt, welche sich von dem üblichen Typ C durch eine fehlende Lysis mit den Typenphagen D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> und D<sub>6</sub> und eine fast völlige Unempfindlichkeit gegenüber dem Typenphagen 30 auszeichnet. Während die typische Form ubiquitär verbreitet ist, beschränkt sich die C-Varietät vor allem auf das äquatoriale Afrika und auf Madagaskar.

Außer der Möglichkeit der Typisierung von Typhusstämmen mit Hilfe der angepaßten Vi-Phagen, können noch zusätzliche Unterscheidungsmerkmale herangezogen werden, die vor allem bei den häufiger vorkommenden Lysotypen und auch bei der Gruppe der unbestimmbaren Vi-Stämme eine praktisch epidemiologische Bedeutung haben. Hier ist zunächst das Verhalten gegenüber Xylose und Arabinose zu nennen. Es zeigte sich nach den Untersuchungen von PAVLATOU und NICOLLE (1953) sowie BRANDIS und MAURER (1954),

daß gewisse Beziehungen zwischen den Lysotypen und ihren fermentativen Eigenschaften bestehen. So gehören abgesehen vom Typ A die Typen C—G vorwiegend dem Vergärungstyp I (Xylose +) an, während bei den übrigen Typen ein größerer Prozentsatz von xyloso negativen Formen vorkommt. Beim Lysotyp A waren von den aus Deutschland von 139 verschiedenen Ausbrüchen geprüften Stämmen 57,6% xylosepositiv und 42,4% xyloso negativ. Da der Lysotyp A zu den häufig auftretenden Typen gehört, erweist sich gerade hier die zusätzliche biochemische Differenzierung als wertvoll. Auch in der Gruppe der unbestimmbaren Vi-Stämme und der degradierten Stämme findet sich ein größerer Prozentsatz xyloso negativer Kulturen. Die Stämme des Lysotyps E<sub>1</sub> sind in Europa offenbar fast ausschließlich xylosepositiv. NICOLLE und Mitarbeiter (1956) unterscheiden hinsichtlich des Xylose- und Arabinoseverhaltens zwischen heterogenen und homogenen bzw. fast homogenen Lysotypen. Zu den homogenen Lysotypen zählen nach diesen Autoren die Typen C, 30, C<sub>4</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>1</sub>, E<sub>3</sub>, E<sub>4</sub>, F<sub>1</sub>, G, L<sub>1</sub> und 35, welche fast immer den Biotyp I ergeben, ferner der Lysotyp M, von dem die bisher geprüften 163 von verschiedenen Gegenden stammenden Kulturen alle den Biotyp II aufwiesen. Die heterogenen Lysotypen demgegenüber setzen sich aus einem variablen Prozentsatz der Biotypen I—III zusammen.

Für den Lysotyp A haben NICOLLE, PAVLATOU und DIVERNEAU (1953, 1954) ferner eine Unterteilung in 9 Subtypen (Coquilhatville, Montreal, Tananarive, Chamblee, Welshpool, Duala, Oswestry, Maracaibo, Léopoldville) mit Hilfe von 7 Nicht-Vi-Phagen vorgeschlagen. Die Autoren fanden mit ihrer „lysotypie auxiliaire“ (oder besser „complementaire“) eine gute Übereinstimmung zwischen Subtyp, Kulturtyp und epidemiologischen Gegebenheiten. 4 von den benutzten 7 Phagen stammen von lysogenen Kulturen des Typs A, und zwar sind die Subtypen Coquilhatville, Chamblee, Welshpool, Maracaibo und Léopoldville immer und die Subtypen Montréal und Duala zum Teil lysogen. Als nichtlysogen erweisen sich die Subtypen Tananarive und Oswestry (s. NICOLLE und DIVERNEAU 1955). In Deutschland scheinen vor allem nur die Subtypen Tananarive und Chamblee vorzukommen (BRANDIS 1955). Auch die Gruppe der unbestimmbaren Vi-Stämme kann mit geeigneten Nicht-Vi-Phagen unterteilt werden (NICOLLE, PAVLATOU

	Vi-Phagen			
	I	III	V	VI
Lysotyp A	cL	cL	cL	cL
Subtyp phi	—	cL	—	cL
Subtyp psi	cL	—	cL	—

cL = konfluierende Lysis.

und DIVERNEAU); praktisch verwertbare Ergebnisse liegen aber hierüber noch nicht vor.

Während NICOLLE und Mitarbeiter für ihre Lysotypie auxiliaire vorwiegend Nicht-Vi-Phagen heranzogen, zeigten DESRANLEAU und MARTIN (1950), daß der Lysotyp A bei Prüfung mit den nicht-

angepaßten Vi-Phagen I, III, IV von CRAIGIE sowie zwei von ihnen neu gezüchteten Vi-Phagen V und VI nach vorstehendem Schema unterteilt werden kann.

Ferner ergab sich auch die Möglichkeit, den Lysotyp E<sub>1</sub> mit Hilfe eines nichtangepaßten Vi-Phagen, der in Fortführung der Nomenklatur von CRAIGIE mit VII bezeichnet worden ist (BRANDIS und IMAMURA 1956), in 2 Subtypen zu zerlegen (BRANDIS 1955)

	Vi-Phagen	
	E I	VII
E 1 a	cL	cL
E 1 b	cL	—

In Deutschland macht der Subtyp E<sub>1</sub> b etwa  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  aller E<sub>1</sub>-Stämme aus (s. auch RISCHE 1955) und ist für praktische epidemiologische Zwecke infolge seiner Konstanz verwertbar. In anderen Ländern (z. B. USA, Frankreich) wird er dagegen auffälligerweise nur selten beobachtet.

Mit 13 aus Oberflächenwasser isolierten nichtadaptierten Vi-Phagen („Utrecht-System“) gelang es SCHOLTENS (1950), die Gruppe der unbestimmbaren Vi-Stämme

in eine Reihe von „Typen“ aufzuteilen. In diesem Zusammenhang sei vor allem die Beobachtung von SCHOLTENS hervorgehoben, daß er mit der Serie dieser nichtangepaßten Vi-Phagen auch bei den typisierbaren Stämmen, also den einzelnen Lysotypen, jeweils charakteristische Reaktionsbilder feststellte. Die Lysotypen geben demnach mit den nichtangepaßten Vi-Phagen typische Lysebilder, d. h. sie werden von den einzelnen Phagen in bestimmter und konstanter Weise gelöst. Diese Beobachtungen wurden von BRANDIS und IMAMURA (1956) bestätigt und unterstreichen die strukturellen Unterschiede, die im Vi-Antigen der verschiedenen Lysotypen vorhanden sein müssen. Es zeigte sich ferner, daß 4 Vi-Phagen von SCHOLTENS (22 Utrecht, 23 Utrecht, 25 Utrecht und 26 Utrecht) eine mit dem Vi-Phagen II fast übereinstimmende Anpassungsfähigkeit besaßen. Auch DESRANLEAU (1947) berichtete über einen Vi-Phagen Q 1467—43, den er im Jahre 1943 von einem Typhusstamm des Typs E<sub>1</sub> isoliert hatte. Dieser Phage erwies sich als serologisch eng mit dem Vi-Phagen II von CRAIGIE verwandt und hatte ebenfalls eine gute Adaptationsfähigkeit (s. S. 99). In dieser Eigenschaft verhalten sich die Vi-Phagen offenbar sehr unterschiedlich, da es auch Vi-Phagen gibt, mit denen Anpassungsversuche nicht gelingen.

Schließlich sei noch erwähnt, daß die von FELIX und CALLOW 1943 beschriebenen Salmonella-Anti-O-Phagen zur Unterscheidung von Typhusstämmen verwendet werden können (FELIX und ANDERSON 1951). So lassen sich die unbestimmbaren Vi-Stämme in 2 Gruppen zerlegen: In solche Stämme, die von den Anti-O-Phagen in der RTD<sup>1</sup> gelöst werden, und in andere, die unbeeinflußt bleiben. Alle diese zuvor geschilderten Methoden können in geeigneten Fällen das Lysotypieverfahren von CRAIGIE und FELIX vervollständigen, aber keinesfalls ersetzen.

Bevor auf die Ergebnisse der Lysotypie von Salmonella typhi, die in den verschiedenen Ländern erhalten worden sind, eingegangen wird, seien zunächst noch einige Ergänzungen zu den vorstehenden Ausführungen gemacht. Hinsichtlich der Beziehungen zwischen Vi-Antigen und Vi-Phagen konnte CRAIGIE zeigen, daß Vi-Phagen auch an Vi-antigenhaltige Typhusstämmen adsorbiert werden, welche keine Lysis mit diesen Vi-Phagen geben. Die Adsorption ist nach ANDERSON und FRASER (1956) für die Bakterienzellen letal. Beim Auftropfen eines konzentrierten Phagen kann infolgedessen im Bakterienrasen ein wachstumsfreier Bezirk entstehen, der eine konfluierende Lysis, welche durch eine Vermehrung von Phagen hervorgerufen ist, vortäuscht. Werden Erythrocyten mit Vi-Antigen beladen, so vermögen diese vorbehandelten Erythrocyten ebenfalls die Vi-Bakteriophagen zu fixieren (EDLINGER und VIEUCHANGE 1955). Auch Vi-antigenhaltige Kulturen von S. paratyphi C, aus der Ballerup- und Coligruppe sind für die Wirkung von Vi-Phagen, z. B. des Vi-Phagen I von CRAIGIE, empfindlich (NICOLLE, JUDE und DIVERNEAU 1953). Allerdings besteht offenbar keine absolute Korrelation zwischen Vi-Phagen und Vi-Antigen, da CHERRY und Mitarbeiter (1954) nachwiesen, daß einige Stämme aus der E. freundii- und Ballerup-Gruppe auch ohne nachweisbares Vi-Antigen von dem Vi-Phagen I gelöst werden. Es wäre sicher lohnend, die chemische Natur dieser die Vi-Phagen bindenden Substanz aufzuklären. Vi-antigenhaltige Typhusstämmen ohne den O-Antigenfaktor XII<sub>2</sub> sind in gleicher Weise typisierbar wie andere Typhus-

<sup>1</sup> „routine test dilution“.



kulturen (ROSCHKA 1953). Elektronenmikroskopische Beobachtungen über die Vi-Phagen I, II und IV haben GIUNTINI, EDLINGER und NICOLLE (1953) angestellt. Hiernach besitzt der Vi-Phage I einen kugeligen Kopf mit einem Durchmesser von  $100\text{ m}\mu$ , der Fortsatz ist  $65\text{ m}\mu$  lang und  $12\text{ m}\mu$  breit. Der Vi-Phage II hat ebenfalls einen sphärischen Kopf mit einem Durchmesser von  $40\text{--}50\text{ m}\mu$ , die Länge des Fortsatzes beträgt  $100\text{ m}\mu$ . Der Vi-Phage IV schließlich hat einen Kopfdurchmesser von  $50\text{--}60\text{ m}\mu$ , der Fortsatz ist  $100\text{ m}\mu$  lang. Temperierte Phagen von Typhuslysotypen sind elektronenmikroskopisch durch FERGUSON und Mitarbeiter (1955) dargestellt worden. Über vergleichende serologische Untersuchungen bei einer Reihe von nichtangepaßten Vi-Phagen haben BRANDIS und IMAMURA (1956) berichtet.

Über die Verteilung der Lysotypen auf der Erde liegen mehrere zusammenfassende Veröffentlichungen vor. Es sei besonders auf diejenigen von NICOLLE, HAMON und EDLINGER (1953), NICOLLE und HAMON (1954), EDLINGER, NICOLLE und HAMON (1954), und vor allem von FELIX (1955) verwiesen. Tabelle 6, die der Übersicht von FELIX entnommen ist, faßt unsere gegenwärtigen Kenntnisse über die geographische Verteilung der Lysotypen zusammen. Es geht aus der Tabelle hervor, daß der Typ  $E_1$  in den meisten Ländern weitaus am häufigsten beobachtet wird, an zweiter Stelle steht der Typ A. Bemerkenswert ist, daß in Vietnam der Typ M, der in Europa ganz fehlt, die erste Stelle einnimmt und anscheinend in Ostasien nicht selten vertreten ist (NICOLLE und Mitarbeiter 1953, NICOLLE und Mitarbeiter 1955). Offenbar muß man in Ostasien mit einer anderen Verteilung und Häufigkeit der Lysotypen rechnen. Der Typ G tritt in Europa und Nordamerika kaum auf, dagegen findet er sich in den Ländern um den Indischen Ozean (VAN OYE und NICOLLE 1953). Der Typ A kommt in Südafrika in  $50\text{--}82\%$  aller Typhusstämmen vor, während dort die Typen  $D_1$  und  $F_1$  selten sind. Dagegen wurde der Typ A in Jamaika nur in  $3,7\%$  der geprüften Kulturen gefunden. Nach NICOLLE und Mitarbeitern (1956) kann zwischen 1. ubiquitären, in Europa häufig auftretenden Lysotypen, 2. exotischen, in bestimmten Gegenden der Erde vermehrt vorkommenden und 3. seltenen sowie in ihrer Verbreitung noch ungenügend bekannten Lysotypen unterschieden werden. Ubiquitär sind die Typen A, C,  $D_1$ ,  $E_1$ ,  $F_1$ . Zu den exotischen in Europa nur vereinzelt angetroffenen Typen zählen nach den genannten Autoren die Typen 30 (Nordafrika, Sardinien),  $D_2$  (Indonesien, Vietnam, Japan, Nordafrika),  $D_6$  (Nordafrika, Zentralafrika, Vietnam, Peru), G (östlich Belgisch-Kongo, Madagaskar, Iran, Indien, Indonesien, Vietnam, Cuba), H (Vietnam, Japan), J (Nordafrika, Ägypten, Französisch-Westafrika, Indonesien, Indien, Vietnam, Japan), K (Nordafrika, Indien, Vietnam, USA),  $L_1$  und  $L_2$  (Nordafrika, Marokko), M (Iran, Indien, Indonesien, Vietnam, Japan, Chile, Peru, Cuba). Auch einige Subtypen des Typs A (s. S. 110) sind auf bestimmte Gegenden beschränkt, so z. B. der Subtyp Maracaibo, der bisher von NICOLLE nur in Venezuela, Französisch-Antillen, Französisch-Guyana und in Französisch-Westafrika und Südafrika nachgewiesen wurde. Was schließlich die 3. Gruppe betrifft, so sind wir bei einer Reihe von Lysotypen infolge des seltenen und sporadischen Auftretens über ihre eigentliche Verbreitung noch unvollkommen orientiert.

Der Nutzen, welchen die Lysotypie von *S. typhi* für die Aufklärung epidemiologischer Fragen besitzt, dürfte heute kaum mehr zu bezweifeln sein. Wertvoll

Tabelle 6. *Geographische Verteilung der Typhuslysotypen*<sup>1</sup>. [Nach Berichten der Lysotypielaboratorien, zusammengestellt von Dr. A. FELIX (1953) und ergänzt (1955)]

	Gewöhnlich vorkommende Typen, nach der Häufigkeit angeordnet. Zahlenangaben in %	Seltene oder neue Typen, die in dem betreffenden Land gefunden wurden	Durchschnittlicher Prozentsatz der		Gesamtzahl der geprüften Patienten und Ausscheider
			unbestimmbaren Vi-Stämme	degradierten Vi-Stämme	
<i>Afrika:</i>					
Marokko, Algerien, Tunesien	E 1, A, T, D 1 31,4 28 5,7 5,4	D 6, L 2, O L 1 2,4 1,5 0,6 0,3	4,83	8,15	331
Franz.-West- u. Ostafrika, Belg.-Kongo	E 1, A, C 45,8 35,4 6,5	D 6, G, O 1,4 0,87 0,29	3,79	4,38	342
Madagaskar	A, E 1 46,6 42,6	D 5, G 2,6 1,3	1,33	3,99	75
Südafrika, Transvaal 1952/53	A, E 1 50 12,1	D 1, F 1 3,7 1,9	22,4	4	356
Südafrika, Natal u. Zululand 1952/53	A, 82,6	E 1 1,9	7,7	5,5	334
<i>Amerika:</i>					
Kanada 1950 bis 1953 <sup>2</sup>	C, E 1, A, D 1 21 20 11,7 9	E 4, F 2, E 2 8,4 2 0,33	1,3	1	450
Jamaika <sup>2</sup>	E 1, T, C, A 45,5 19,8 9,3 3,7		9	0,4	329
USA <sup>2</sup> 1. 7. 51 bis 30. 6. 52	E 1, C, A, F 1 19,8 13,8 7,7 7,7	G, H, J, K, L 2, C 2 Typ 26 u. Typ 29	9,9	8,5	1263
Venezuela	A, T, E 1 69,8 11,1 3,1	D 6 1,58	3,16	11,1	63
<i>Asien:</i>					
Indien (Bombay) 1948 bis 1954	A, E 1, O, D 1 38,9 10,9 9,1 5	D 6, J, K, M 0,3 0,4 2,1 0,07	13	13,2	1028
Indonesien a) Djakarta	D 6, A, E 1, D 2 28 14,5 10,7 13,4	25, M, D 1, J 4,7 3,6 1,3 0,4	8,6	3,5	910
b) Medan	B 1 8				
	E 1, B 1, E 2, A 26,5 23 12,9 6,6	D 1, J, 25 8,9 1,1 5,9	6	2	441
Iran	F 1, A 36,7 7,6	B 1, B 2, M, N, T	7,6	32,5	223
Vietnam	M, A, N, T 18,9 13,9 10,3 8,5	B 2, D 6, G, J, 25	12,8	8,9	280
Japan		M, H, J, D 6	.	.	
Türkei	T, D 1, A, E 1, F 1 29 13 8 9 9	B 2, C, N 3 2 1	4	21	100
<i>Australien</i>	E 1, T, A	J	1,4	4,6	74
<i>Europa:</i>					
Österreich	E 1, D 1, A, F 1 42,6 15,3 10,8 9,3	B 2 O, T, 28, 29 1,2 0,2 1,2	4,9	4,5	480
Tschechoslowakei 1948 bis 1950 <sup>2</sup>	E 1, A, D 1, F 1	D 6, E 2, G, 28	10,3	11,8	1389
Dänemark <sup>2</sup>	A, F 1, E 1, C 33,3 24,2 21,2 9	T 3	3	—	59

Tabelle 6. Fortsetzung

	Gewöhnlich vorkommende Typen, nach der Häufigkeit angeordnet. Zahlenangaben in %	Seltene oder neue Typen, die in dem betreffenden Land gefunden wurden	Durchschnittlicher Prozentsatz der		Gesamtzahl der geprüften Patienten und Ausscheider
			unbestimmbaren Vi-Stämme	degradierten Vi-Stämme	
Frankreich	C, E 1, A, D 1 28 16,5 15,7 6,1	B 2, O, T, M 3,1 1,9 3 0,1	8,6	7,4	416
England 1950 bis 1952 <sup>2</sup>	E 1, A, C, D 1 24,8 19,2 10,1 7,1 F 1 2,7	G, F 2, H, J, L 2, O 0,6 0,6 Typ 29, 30, 31, 32	12,7	10,7	612
Westdeutschland <sup>2</sup>	E 1, F 1, A, D 1 31,18 10 9,9 7,9 C 7,1	B 1, F 2, J, T 0,1 0,2 0,4 0,3 E 2, L 1, K	12,6	5,8	1807
Mitteldeutschland <sup>2</sup>	E 1, F 1, A, D 1, C		8,5	10,5	542
Irland <sup>2</sup>	E 1, A, D 1, C		21,3	—	61 Foci
Mittelitalien 1950—1952 <sup>2</sup>	C, E 1, D 1, A 26,9 15,1 13,9 12,9	D 6, F 2, J, H 0,5 2,3 0,5 0,5	14,6	2,86	372
Holland 1952 <sup>2</sup>	E 1, A, D 1, C 28,4 12 9,9 7,1	B 2, D 6, F 2, L 2 0,7 0,7 0,7 0,7 Typ 25, 27, 28 1,4 1,4 3,5	5,7	17,7	206
Norwegen <sup>2</sup>	E 1, C, F 1	J	10,7	7,1	28 Foci
Polen 1948 bis 1950	E 1, F 1, A, D 1	D 5, D 6, E 2, G, H, J, L 1, M			2228
Portugal <sup>2</sup>	B 3, A, E 1, T, D 1	O	2,1	5,4	185
Rumänien <sup>2</sup>	A, E 1, F 1, D 1, C	D 6, E 2	16,2	14,8	4172
Jugoslawien (Kroatien) (1952) <sup>2</sup>	A, E 1, F 1, D 1, 34,1 19,1 8 6,4 C 5,7	D 6, F 2, O 6,4 0,3 0,3	4,7	3,3	611

<sup>1</sup> Es sind in der Liste nicht alle Lysotypen aufgeführt, die in den einzelnen Ländern gefunden wurden.

<sup>2</sup> Berechnung der prozentualen Häufigkeit nach „Foci“; in den übrigen Ländern nach der Zahl der Patienten und Ausscheider.

ist vor allem die Lysotypie bei dem Ausschluß des Zusammenhanges von Typhusinfektionen. Erkrankungen, bei denen verschiedene Lysotypen gezüchtet werden, muß man auf getrennte Infektionsquellen zurückführen. Die hohe praktische Konstanz der Lysotypen hat sich durch eine große Zahl an Einzelbeobachtungen von Autoren aus den verschiedensten Ländern immer wieder bestätigt. Auch bei Dauerausscheidern bleibt selbst über Jahrzehnte hinweg der gleiche Lysotyp nachweisbar. Allerdings können gelegentlich bei Dauerausscheidern wie auch bei Kulturen, die *in vitro* längere Zeit aufbewahrt werden, Übergänge in den Typ A stattfinden (CRAIGIE und FELIX 1947, SCHOLTENS 1950).

Es ist im Rahmen dieses Überblickes, der vor allem die bakteriologische Seite der Lysotypieverfahren beleuchten soll, nicht möglich, die vielen Veröffentlichungen über die Ergebnisse und epidemiologische Bedeutung der Typisierung von Typhusbakterien im einzelnen aufzuzeigen. Es sollen aber im folgenden die Autoren einiger Berichte, in denen die Resultate und Erfahrungen aus verschiedenen Ländern zusammengefaßt sind, angeführt werden:

Australien (BUCKLE 1946), Belgischer Kongo (VAN OYE und NICOLLE 1953), Canada (DESRANLEAU 1942, DESRANLEAU und MARTIN 1950), Deutschland (BRANDIS 1955, RISCHE 1955, RISCHE, ROHNE und SCHNEIDER 1954, TRÜB und SAUER 1955, FREYTAG und PLOCHMANN 1955), England (FELIX 1943, 1951), FRANKREICH (NICOLLE und HAMON 1954), Holland (SCHOLTENS 1950), Indien (Bombay) (DHAYAGUDE und BANKER 1951), Irland (McCORMACK 1954), Italien (DE BLASI und BUOGO 1952, BUONOMINI und D'AMELIO 1954), Jugoslawien (TOMASIC und BAJZER 1954), Nordafrika (NICOLLE und DIVERNEAU 1954), Norwegen (HENRIKSEN 1952), Österreich (EDLINGER, NICOLLE und HAMON 1954), Palästina (OLITZKI und Mitarbeiter 1945), Polen (HIRSZFELD und Mitarbeiter 1948, LACHOWICZ und BUCZOWSKI 1950, MACIEREWICZ 1950, PRAZMOWSKI und STOMPIEŃ 1950, WIZA 1952), Puerto Rico (SOTO und OTERO 1948), Rumänien (COMBIESCO und POPVICI 1948), Sumatra (ERBER und DE MOOR 1954), Tschechoslowakei (RASKA und Mitarbeiter 1950, LIBIKOVA 1950, ŠEFČOVICOVÁ 1953), Ungarn (EÖRSI 1956), USA (MORRIS und Mitarbeiter 1945, HENDERSON und FERGUSON 1949), Vietnam (NICOLLE und Mitarbeiter 1953 [a]).

Für epidemiologische Zwecke hat es sich als sehr brauchbar erwiesen, die Lysotypiefunde auf Karten einzutragen, wodurch ein anschauliches Bild über die in einem bestimmten Bezirk vorhandene örtliche Verteilung der Typhuserkrankungen und Dauerausscheider mit den jeweiligen Lysotypen erhalten wird. Derartige epidemiologische Karten sind unter anderem von FELIX (1951), McCORMACK (1954), TOMASIC und BAJZER 1954, BRANDIS (1955)), WÜSTENBERG und KORELL (1955) sowie FREYTAG und PLOCHMANN (1955) veröffentlicht worden.

## II. Die Lysotypie von *S. paratyphi* B.

Im Jahre 1943 teilten FELIX und CALLOW eine Methode zur Typisierung von *S. paratyphi* B mit, welche sich eng an das Verfahren von CRAIGIE und YEN anlehnte. Mit Hilfe von angepaßten Phagen war es den Autoren möglich, die Paratyphus B-Stämme in 4 Typen (1, 2, 3a und 3b) zu unterteilen. In ihrem Schema entsprach der Lysotyp 1 dem Lysotyp A bei den Typhusbakterien, da der Typ 1 von allen 4 Phagen angegriffen wurde. Der Typ 2 zeigte dagegen nur eine Lysis mit seinem homologen Phagen. Der Typ 3a wurde von den Phagen 3a und 3b und der Typ 3b nur von dem 3b-Phagen angegriffen. Der Prozentsatz der untypisierbaren Stämme betrug nur 12%. Epidemiologisch zusammenhängende Kulturen ergaben stets den gleichen Typ, so daß sich die Methode auch für praktische Zwecke als brauchbar erwies. FELIX und CALLOW nahmen zunächst an, daß die von ihnen verwendeten Phagen auf ein nur bei den Paratyphus B-Bakterien vorkommendes spezifisches Vi-Antigen eingestellt seien und nannten ihre Phagen daher Paratyphus B-Vi-Phagen. Es hat sich aber später gezeigt (FELIX, CHERRY und Mitarbeiter 1953, SICCA und D'AMELIO 1953), daß diese Phagen auch auf andere Salmonellen (z. B. *S. pullorum* und *S. gallinarum* u. a.) wirken können. Die Bezeichnung „Vi“-Phagen wurde daher fallen gelassen, wie überhaupt das Vorkommen eines Vi-Antigens bei den Paratyphus B-Bakterien von KAUFFMANN (1947) abgelehnt wird. Der Angriffspunkt der Paratyphus B-Phagen bei den Paratyphus B-Bakterien ist noch nicht genau bekannt. Es dürfte sich hierbei wahrscheinlich nicht um das V-Antigen handeln, da auch

V-freie Kulturen (Var. Odense) typisierbar sind (NICOLLE, L. und S. LE MINOR und DIVERNEAU 1952, ROSCHKA 1953, BRANDIS 1955, RISCHE 1955).

FELIX und CALLOW konnten bis zum Jahr 1951 die Zahl der Paratyphus B-Phagen auf 10 erhöhen. Das von ihnen in dem gleichen Jahr veröffentlichte Typisierungsschema ist noch heute in unveränderter Form gültig (Tabelle 7). Es umfaßt die Paratyphus B-Phagen und die entsprechenden Lysotypen 1, 2, 3a, 3a I, 3b, Jersey, Beccles, Taunton, B. A. O. R. und Dundee. Die technische Ausführung der Methode entspricht derjenigen bei *S. typhi*. Die Phagen werden ebenfalls von der internationalen Lysotypiezentrale in London verteilt und in ihrer kritischen Routinetestverdünnung verwendet. Natürlich treten auch bei

Tabelle 7. Reaktionsschema der *Salmonella paratyphi* B-Stämme mit der Serie der Routine-test-Paratyphus B-Phagen. (Nach FELIX und CALLOW)

S. paratyphi B-Stämme; Typ	Test-Phagen in RTD									
	1	2	3a	3a I	3b	Jersey	Beccles	Taunton	B.A.O.R.	Dundee
1	cl	cl	cl	cl	scl	cl	scl	< cl	ol	< cl
2	—	cl	—	—	—	±	—	—	—	scl
3a	—	—	< cl	< cl	ol	±	< cl	< cl	< cl	< cl
3a I	—	—	< cl	< cl	—	—	—	—	—	< cl
3b	—	—	—	±	ol	±	< cl	< cl	< cl	< cl
Jersey	—	±	±	±	—	< cl	< cl	< cl	< cl	< cl
Beccles	—	±	—	—	—	—	< cl	< cl	< cl	< cl
Taunton	—	—	—	—	—	—	—	< cl	—	< cl
B.A.O.R.	—	—	—	—	±	—	—	—	< cl	—
Dundee	—	—	—	—	—	—	—	—	—	< cl

cl = vollständige Lyse; < cl = fast vollständige Lyse; scl = halbkonfluierende Lyse; ol = opake Lyse mit Inseleffekt; ± = gewöhnlich wenige Löcher; — = keine Löcher.

den Paratyphus B-Stämmen unbestimmbare Kulturen auf. Der Prozentsatz ist aber klein. Vielfach handelt es sich dabei um rauhe oder halbrauhe Stämme. Atypisch reagierende Kulturen kommen ebenfalls nur selten vor. Derartige abweichende Reaktionen können darauf beruhen, daß ein Stamm vorliegt, der zu einem noch nicht bekannten Typ gehört (vgl. NICOLLE und Mitarbeiter 1952), oder aber daß die Kultur durch einen fremden Phagen lysogenisiert und hierdurch ihre Reaktionsfähigkeit gegenüber den Typenphagen verändert worden ist (s. S. 124). Nach FELIX und CALLOW sowie eigenen Beobachtungen scheint unter den Paratyphus B-Typen einzig der Typ Beccles nicht völlig stabil zu sein und zu einer Veränderlichkeit zu neigen, die sich in einer vermehrten Empfindlichkeit gegenüber den Paratyphus B-Typenphagen äußert.

Über die Herkunft der Paratyphus B-Typenphagen ist zu sagen, daß sie von FELIX und CALLOW mit Ausnahme der Phagen Beccles und B. A. O. R. durch Anpassung des Phagen 1 an die verschiedenen Paratyphus B-Lysotypen gewonnen wurden. Der Beccles-Phage stammt von einem anderen Typ 1-Phagen ab, und der Phage B. A. O. R. wurde von einer Bakterienkultur des Lysotyps 1 isoliert. Serologische Untersuchungen der 8 vom Typ 1 angepaßten Phagen ergaben nun aber, daß diese nur zum Teil übereinstimmten. Vom Antiserum 1

werden nur die Phagen 1, 2, 3a, 3a I und Jersey neutralisiert, die Phagen 3b, Beccles, Taunton und Dundee dagegen nicht. Die zuletzt genannten Phagen zerfallen wiederum in zwei serologisch verschiedene Gruppen, wie Tabelle 8 zeigt.

Es ist daher unwahrscheinlich, daß die Paratyphus B-Phagen eine gemeinsame Wurzel haben. Dies bewiesen FELIX und CALLOW auch dadurch, daß es ihnen ein einziges Mal gelang nachzuweisen, daß im Stammphagen 1 ganz vereinzelt Partikelchen des Phagen 3b enthalten waren. Man muß auf Grund dieser Feststellung mit FELIX und

Tabelle 8. *Serologisches Verhalten der Paratyphus B-Phagen.* (Nach FELIX und CALLOW 1951)

Antiserum gegen B-Phagen	Neutralisierte Typen der B-Phagen
1. Typ 1	1, 2, 3a, 3a I, Jersey (unvollständig)
2. Typ 3b	3b, B.A.O.R.
3. Typ Beccles	Beccles, Taunton, Dundee (unvollständig)

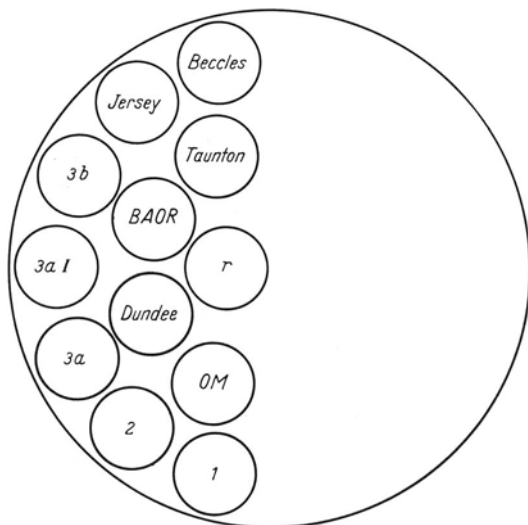


Abb. 5.

Abb. 5. Auftropfschema der Paratyphus B-Phagen. Für die rechte Seite ist das Schema um 180° zu drehen. r = Anti-R-Phage. OM = Gemisch von Salmonella-Anti-O-Phagen

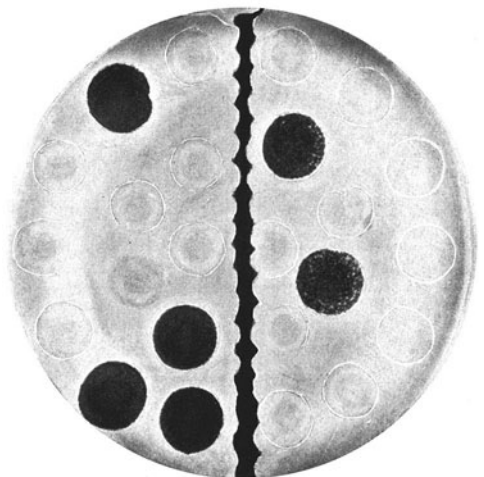


Abb. 6.

Abb. 6. Agarplatte mit 2 verschiedenen Paratyphus B-Stämmen. Links Typ 1 (Lysis mit den Phagen 1, 2, Jersey, Anti-O, außerdem mit der Lupe (Originalplatte) erkennbare Phagenlöcher mit den Phagen 3a, 3a I und Dundee); rechts Typ B.A.O.R. (Lysis mit den Phagen B.A.O.R. und Anti-O) (s. [ ] Abb. 2)

CALLOW annehmen, daß die serologisch mit dem Phagen 1 nicht übereinstimmenden Phagen von lysogenen Kulturen abstammen, die zur Züchtung der Phagen benutzt worden sind (s. auch bei den Staphylokokkenphagen, S. 133). Hieraus erklärt sich auch die Tatsache, daß eine Reihe von Paratyphus B-Lysotypen nicht nur — wie es bei den Typhusbakterien der Fall ist — mit dem homologen Phagen reagiert, sondern mit mehreren Typenphagen, und die Paratyphus B-Lysotypen also durch ein bestimmtes, allerdings konstantes Reaktionsbild gekennzeichnet sind. Das Zustandekommen dieser Lysebilder wird wesentlich durch die bei allen Paratyphus B-Stämmen vorkommenden latenten Phagen verursacht. In Tabelle 9 sind die Angaben von FELIX und CALLOW über die latenten Phagen bei den einzelnen Paratyphus B-Lysotypen wiedergegeben.

## Liste der Typenstämme der 10 Paratyphus B-Lysotypen. (Nach FELIX 1954)

Lysotyp	Aufgefunden von	Typenstamm Nr.	Isoliert in	Literaturangaben
1	FELIX and CALLOW 1943	B 76	England 1940	FELIX, A., and B. R. CALLOW: Brit. med. J. 1943 II, 127
1		B 309	England 1941	
2	" " 1943	B 228	England 1941	
2		B 300	England 1941	
3a	" " 1943	B 62	England 1940	
3a		B 365	England 1941	
3a I	" " 1944	B 624	England 1941	FELIX, A., and B. R. CALLOW: Lancet 1951 II, 10
3a I		B 1305	England 1945	
3b	" " 1943	B 97	England 1941	FELIX, A., and B.R. CALLOW: Brit. med. J. 1943 II, 127.
3b		B 656	England 1942	
Jersey	" " 1950	B 4182	Jersey 1950	FELIX, A., and B.R. CALLOW: Lancet 1951 II, 10.
Beccles	" " 1947	B 1742	England 1944	
Taunton	" " 1947	B 2253	England 1947	
B.A.O.R.	" " 1948	B 2227	Deutschland 1947	
Dundee	" " 1948	B 2590	Schottland 1947	

Eingehend haben sich auch NICOLLE und Mitarbeiter (1951 [a]) mit der Lyso-genität bei den verschiedenen Paratyphus B-Lysotypen beschäftigt. Die Befunde

Tabelle 9. Bisher nachgewiesene temperierte Phagen bei Paratyphus B-Lysotypen.  
(Nach FELIX und CALLOW)

Lysotypen	Typen der latenten („natürlichen“) Phagen, die in den Kulturen nachzuweisen sind
1	Lytische Wirkung für den Typ B.A.O.R., teilweise neutralisiert durch Beccles-Serum
2	Lytische Wirkung für die meisten Typenstämme, nicht neutralisiert mit verfügbaren Antiseren
3a	Schwache Wirkung auf die Typen 3a I und Taunton, teilweise neutralisiert durch Anti-Beccles-Serum
3a I	Phage 3b
3b	Lytische Wirkung für Beccles, teilweise neutralisiert durch Anti-Beccles-Serum
Jersey	Phage 3b, ein zweiter Phage ist noch nicht näher bestimmt
Beccles	Phage 3b, ein zweiter Phage ist noch nicht näher bestimmt
Taunton	Phage 3b und Phage Beccles
B.A.O.R.	Phage Beccles und ein zweiter Phage, der auf den Typ 2 wirkt
Dundee	Phage 3b und ein zweiter Phage, der auf den Typ 2 wirkt

sind in der Tabelle 10 wiedergegeben, die zeigt, daß die Autoren zwischen typdeterminierenden, typhalbdeterminierenden und indifferenten temperierten Phagen unterscheiden.

Die typdeterminierenden Phagen sind, wie durch die Bezeichnung ausgedrückt ist, für das charakteristische Lysisbild ihrer Trägerstämme mit den Paratyphus B-Phagen verantwortlich. Der Typ Beccles enthält nach NICOLLE und Mitarbeitern mindestens zwei verschiedene latente Phagen, davon ist einer typbestimmend. Wenn nämlich dieser temperierte Phage auf einen Stamm des Lysotyps 3b einwirkt, so geht die Kultur unter Resistentwerden gegen diesen Phagen in den Lysotyp Beccles über. Der zweite temperierte Phage vom Lysotyp Beccles vermag dagegen beim Typ 3b keine Änderung im Verhalten gegenüber den B-Phagen zu bewirken, er ist daher indifferent. Demnach können mit den

Tabelle 10. *Temperierte Phagen bei Paratyphus B-Lysotypen.* (Nach NICOLLE und Mitarbeitern)

Lysotyp	Zahl der Eigenphagen	Lytische Wirkung auf die Typen
1	1	S. java (44 231) (typindifferent)
2	1	Alle Lysotypen außer Typ 2 (typdeterminierend)
3a	1	Lytische Wirkung auf Taunton und 3a I (Phage konnte nicht isoliert werden) <sup>1</sup>
3a I (B 624)	3	1. 1, 3a, 3b, B.A.O.R. (typhalbdeterminierend) 2. .... (typhalbdeterminierend) 3. 1, 2, 3a, 3a I (1305), 3b, Beccles, Taunton, B.A.O.R., Dundee
3b	1	1, 2, 3a, Taunton (typindifferent) <sup>2</sup>
Jersey	3	.....
Beccles (Gruppe B <sub>2</sub> )	1	1, .... (typdeterminierend)
Beccles (Gruppen B <sub>1</sub> u. B <sub>0</sub> )	2	1. 1, .... (typdeterminierend) 2. 1, .... (typindifferent)
Taunton	4	1. 1, 3a, 3b, Beccles, B.A.O.R. (typhalbdeterminierend) 2. 1, .... (typhalbdeterminierend) 3. 1, .... (typindifferent) 4. 1, .... (typindifferent)
B.A.O.R.	1	1, 2, 3a (minus 3b), 3a I (1305), 3b, Beccles (typdeterminierend)
Dundee	4	1. 1, .... (typhalbdeterminierend) 2. 1, .... (typhalbdeterminierend) 3. 1, .... (typindifferent) 4. 1, .... (typindifferent)

Zu dem Zeitpunkt der Untersuchungen von NICOLLE und Mitarbeitern (1951[a]) rechnete man die jetzt als S. java bezeichneten Kulturen (d-tartratpositiv) noch zu S. paratyphi B. Die Versuche der Autoren erstreckten sich daher auf d-tartratpositive Stämme wie d-tartratnegative Paratyphus B-Kulturen.

<sup>1</sup> In Mischkultur mit S. java (44231) wurde ein Phage isoliert, der die Lysotypen 1 und 2 sowie eine Rauhkultur des Typs Beccles angriff.

<sup>2</sup> Der Phage stammt aus einer Mischkultur mit S. java (44231).

typdeterminierenden temperierten Phagen Typenumwandlungen bei den Paratyphus B-Bakterien vorgenommen werden, wobei die transformierten Kulturen den betreffenden Phagen aufgenommen haben und im Prophagenstadium beherbergen. Wenn der typdeterminierende Phage des Typs 2 auf den Typ 1 einwirkt, so tritt auch hier eine Änderung im Phagenverhalten ein, und es entsteht eine Kultur mit der Reaktionsweise des Typs 2.

Für die Typenumwandlung mit halbdeterminierenden Phagen sind zwei verschiedene Phagenstämme verantwortlich. So lassen sich nach NICOLLE und Mitarbeitern aus dem Lysotyp Taunton zwei halbdeterminierende Phagen gewinnen. Beide Phagen für sich allein vermögen den Lysotyp 3b nicht in den Typ Taunton zu überführen. Sie ergeben entweder den Typ Beccles (1. Phage) oder eine Reaktionsweise (2. Phage), die im Schema von FELIX und CALLOW nicht enthalten ist (Typ 3b ohne Reaktion mit dem Beccles-Phagen). Der 2. Phage führt aber den durch die Wirkung des 1. Phagen entstandenen Typ Beccles in den Typ Taunton über. Auch wenn beide Phagen direkt auf den Lysotyp 3b einwirken, entsteht der Lysotyp Taunton. Tabelle 11 gibt über die von NICOLLE und Mitarbeitern vorgenommenen Typenumwandlungen Auskunft. Es bestehen zweifellos gewisse Übereinstimmungen mit dem Schema, das ANDERSON bei den Typhuslysotypen aufgestellt hat (s. S. 108).



Tabelle 11. *Typenumwandlungen von Paratyphus B-Lysotypen mit temperierten typdeterminierenden Phagen.* (Nach HAMON und NICOLLE 1951)

Ausgangstyp	Verwendeter temperierter Phage	Künstlich erzeugter Typ
1	Phage aus dem Typ 2	2
3a	1. Phage aus dem Typ 3a I	3a I
3b	Phage aus dem Typ B.A.O.R.	B.A.O.R.
	1. Phage aus dem Typ Beccles	Beccles
	1. und 2. Phage aus dem Typ Taunton	Taunton
	1. und 2. Phage aus dem Typ Dundee	Dundee

Unterschiede in der Zahl der Eigenphagen bei Stämmen eines Lysotyps bewirken, daß diese Stämme sich den Typenphagen gegenüber nicht gleich verhalten. FELIX und CALLOW (1951) beobachteten so bei einer Reihe von Lysotypen neben der üblicherweise

vorkommenden Reaktionsform Abweichungen im Lysisbild. Die Autoren fanden bei dem Lysotyp 1 4 Varianten, beim Lysotyp 3a 4 Varianten, beim Lysotyp 3a I 3 Varianten und beim Lysotyp 3b 4 Varianten<sup>1</sup>. Die meisten dieser Varianten werden aber nur selten beobachtet. Über ihre epidemiologische Bedeutung und Konstanz ist daher nur wenig bekannt. NEWELL (1955) beschrieb Paratyphus B-Infektionen in England, die wahrscheinlich von gefrorenem chinesischem Vollei ihren Ausgang nahmen und durch den Typ 3a, var. 2 verursacht waren. Die Variante 3a I, var. 1, die sich vom Typ 3a I in einer zusätzlichen Reaktion mit den Typenphagen Beccles und Taunton unterscheidet, scheint nach unseren Beobachtungen in Deutschland häufiger aufzutreten. Ob aber alle bisher nachgewiesenen Varianten auf den Einfluß von latenten Phagen zurückzuführen sind, dürfte nach NICOLLE und Mitarbeitern fraglich sein. Beim Lysotyp 1 ist nur eine latente Phagenform bekannt, trotzdem kennt man, wie zuvor erwähnt, bei diesem Typ 5 Variationen.

Die Stämme des Lysotyps Beccles besitzen eine verschiedene Zahl an latenten Phagen (NICOLLE und Mitarbeiter 1953 [b]). Allen Stämmen gemeinsam ist der typdeterminierende Phage „a“. Die Gruppe Beccles „B<sub>2</sub>“ hat nur diesen Phagen.

Subtyp mit Angabe der nachweisbaren Phagen	Phagen		
	a	b	c
B <sub>2</sub> (a)	—	+	+
B <sub>1</sub> (a, c)	—	+	—
B <sub>0</sub> (a, b)	—	—	—

+ = Lysis

gegen die Phagen b und c resistent sind. Auf diese Weise kann nach NICOLLE und Mitarbeitern bei Verwendung der drei genannten Phagen der Lysotyp Beccles

in 3 Subtypen zerlegt werden. Der Beccles-Subtyp B<sub>1</sub> weist darüber hinaus noch einen latenten Phagen „c“ auf. Der Subtyp B<sub>0</sub> schließlich enthält die latenten Phagen „b“ und „a“. Die Kulturen des Subtyps B<sub>2</sub> sind gegen die Phagen b und c und die des Subtyps B<sub>1</sub> gegen den Phagen b empfindlich, während die Stämme der Untergruppe B<sub>0</sub>

Beccles-Subtyp	Phagen				
	Beccles	Taunton	B.A.O.R.	Dundee	B <sub>0</sub>
B <sub>2</sub>	cL	cL	—	cL	cL
B <sub>1</sub>	cL	cL	—	cL	—
B <sub>0</sub>	cL	cL	cL	—	cL

in 3 Subtypen zerlegt werden.

Diese 3 Subtypen konnten NICOLLE und Mitarbeiter auch durch die verschiedenartigen Reaktionen mit den Typenphagen bei zusätzlicher Ver-

<sup>1</sup> Nach CALLOW (s. ANDERSON und WILLIAMS 1956) sind inzwischen beim Typ 1 5, beim Typ 3a 6, beim Typ 3a I 7, beim Typ 3b 5 Variationen und bei den Typen 2, Beccles und Dundee je eine Variation aufgefunden worden.

Tabelle 12. *Natürliche Gruppen der Paratyphus B-Lysotypen.* (Nach SCHOLTENS, gekürzt)

Gruppe	Typen nach FELIX und CALLOW	Neue Typen nach SCHOLTENS	Phagen in RTD													
			Gruppenreaktion										Typenreaktion			
			1	2	3a 3a I	Jersey	Beccles- Meppel	e	d (Dundee)	f	h	b	I (3b)	IV b (Beccles)	IV a (Taunton)	VI
A	Beccles	„22“	—	—	—	—	—	—	cl	—	cl	—	—	cl	—	cl
	3b, Var. 2	—	—	—	—	—	—	—	cl	—	cl	—	cl	—	—	—
	Taunton	„the Hague“	—	—	—	—	—	—	cl	—	cl	—	—	—	—	cl
M	3b, Var. 1	—	—	—	—	—	—	cl	—	—	cl	—	cl	cl	cl	cl
	Beccles	„Midwoud“	—	—	—	—	—	cl	—	—	cl	—	—	cl	cl	cl
S	3a	„54“	—	—	cl	—	—	cl	cl	cl	cl	+1	cl	cl	cl	cl
	Beccles ? 3a I ?	„Sittard“	—	—	(cl)	—	—	cl	cl	cl	cl	+1	—	cl	cl	cl
		„18“	—	—	cl	—	—	cl	cl	cl	cl	+1	cl	—	—	—
J	3a, Jersey ?	„60“	—	—	cl	cl	cl	cl	cl	—	scI	cl	cl	cl	cl	cl
	Jersey	—	—	—	(cl)	cl	cl	cl	cl	—	scI	cl	—	cl	cl	cl
	3a, Var. 3	—	—	—	cl	cl	cl	cl	cl	—	scI	cl	cl	—	—	—
B.M.	Beccles	„Meppel“	—	—	—	—	—	cl	cl	—	—	cl	—	cl	cl	cl
B	3a I, Var. 1,2	—	—	—	cl	—	—	cl	cl	+1 m <sup>4</sup>	cl	cl	—	cl	cl	cl
	3a I	„Schiedam“	—	—	cl	—	—	cl	cl	—	cl	cl	—	—	—	cl
	3a I	„Leeuwarden“	—	—	cl	—	—	cl	cl	—	cl	cl	—	—	—	—
	Taunton	„Kampen“	—	—	(cl)	—	—	cl	cl	—	cl	cl	—	—	cl	—

(cl) = Reaktion fehlt oft; cl = konfluierende Lysis; + 1 = geringe Zahl von Einzellöchern; m<sup>4</sup> = staubähnliche sehr kleine Löcher.

wendung eines mit B<sub>0</sub> bezeichneten Phagen nachweisen, welcher eine Mutante des B.A.O.R.-Phagen darstellt und auf einem Stamm des Beccles-Subtyps B<sub>0</sub> gezüchtet worden war.

Stämme aus einem Herd erwiesen sich in ihren Reaktionen stets übereinstimmend. Allerdings hat die Unterteilung des Lysotyps Beccles infolge seiner geringen Häufigkeit nur eine untergeordnete Bedeutung. NICOLLE und Mitarbeiter konnten ebenfalls die Lysotypen Taunton und Dundee mit den Phagen b, c und B<sub>0</sub> in jeweils 3 Subtypen zerlegen, von denen zwei jedoch so selten vorkommen, daß sie keinen praktischen Wert besitzen.

Wie aus den vorstehenden Ausführungen hervorgeht, hat sich durch die Untersuchungen von FELIX und CALLOW sowie NICOLLE und Mitarbeitern ergeben, daß ein enger Zusammenhang zwischen Lysotyp und der Art der vorhandenen latenten Phagen besteht. Diese Feststellung ist ebenfalls von SCHOLTENS gemacht worden, der darüber hinaus zeigte, daß die verschiedenartige Lysogenität der Paratyphus B-Stämme als Grundlage für eine Typeneinteilung dienen kann. Für seine Versuche hat SCHOLTENS (1950, 1952, 1955, 1956) folgende Methoden verwendet: 1. Nachweis der von den Paratyphus B-Stämmen spontan abgegebenen Phagen, 2. Gewinnung von Phagen aus Mischkulturen zweier Paratyphus B-Stämme, 3. Lysisreaktionen der Paratyphus B-Stämme mit den Spontanphagen, den Phagen aus Mischkulturen sowie den vom Phagen 1 sich herleitenden Typenphagen von FELIX und CALLOW (das sind 1, 2, 3a, 3a I, Jersey und Beccles-Meppel<sup>1</sup>).

<sup>1</sup> Der Beccles-Meppel-Phage wurde durch Anpassung des Typenphagen Jersey an einen Beccles-Stamm erhalten.

Die direkt nachweisbaren Spontanphagen wurden von SCHOLTENS aus Bouillonkulturen isoliert oder aber aus Mischkulturen des zu prüfenden Stammes mit dem Typenstamm 3a (B 62). Bei diesem letztgenannten Verfahren lassen sich nach SCHOLTENS ebenfalls nur die spontan freiwerdenden Phagen feststellen. SCHOLTENS hat folgende spontan abgegebene Phagen gefunden (s. Tabelle 14): I (entspricht dem Typenphagen 3b), II, IV und VI. Beim Phagen IV wurden 2 Varianten IVa und IVb beobachtet; der Phage IVb erwies sich mit dem Typenphagen Beccles und der Phage IVa mit dem Typenphagen Taunton identisch.

Außer diesen direkt nachweisbaren Phagen, die zum Teil den typendeterminierenden Phagen von NICOLLE und Mitarbeitern gleichzusetzen sind, gewann SCHOLTENS auch Phagen aus Mischbouillonkulturen zweier Paratyphus B-Stämme, welche eine Woche lang bebrütet wurden. Die hierbei entstandenen Phagen, die die Bezeichnung b, c, d<sup>1</sup>, e, f, g, h erhielten, waren niemals bei einem Wachstum der Stämme für sich allein festzustellen. Die Herkunft dieser Phagen ist in der Tabelle 13 wiedergegeben (hinsichtlich der in dieser Tabelle aufgeführten Gruppen s. weiter unten).

Tabelle 13. *Phagen aus Mischkulturen verschiedener Lysotypen von S. paratyphi B.*  
(Nach SCHOLTENS)

Phagen mit dem lytischen Spektrum	Gewonnen aus Mischkulturen von Stämmen der Gruppen	Stämme aus folgenden Gruppen werden angegriffen
b	A + J A + B.M. A + B	} S, J, B.M., B
c	Aus allen Mischkulturen, bei denen Stämme der Gruppe M beteiligt sind	
d	Aus allen Mischkulturen, bei denen Stämme der Gruppe M beteiligt sind	Alle Gruppen außer M
e (577)	A + M	} Alle Gruppen außer A S, Typ 1
f (572)	A + S	
h (580)	A + Typ 1	
g	B.M. + B.A.O.R. Typ 1 + Sittard	Alle Gruppen außer B.M. .....

SCHOLTENS nimmt an, daß es sich bei den aus den Mischkulturen erhaltenen Phagen um genetische Rekombinationen von Phagenelementen, die in beiden Stämmen vorhanden sind, handelt.

Bei Verwendung der adaptierten Typenphagen von FELIX und CALLOW, den direkt nachweisbaren Spontanphagen I, IVb, IVa und VI, sowie den Phagen aus Mischkulturen fand SCHOLTENS eine Reihe neuer Typen, die mit der Methode von FELIX und CALLOW nicht zu erkennen sind (s. Tabelle 12). BRANDIS und STORCH (1956) haben die von SCHOLTENS angegebenen Reaktionsbilder und das Vorkommen der Typen Taunton „The Hague“, Taunton „Kampen“, Beccles-Meppel, „22“, Midwoud, Sittard, „87“ in Deutschland bestätigen können.

SCHOLTENS nahm ferner eine neue Gruppierung der Paratyphus B-Lysotypen vor, welche die natürlichen Verwandtschaftsverhältnisse zum Ausdruck bringen soll. Diejenigen Lysotypen, die mit den angepaßten Phagen von FELIX und

<sup>1</sup> Der Phage mit dem lytischen Spektrum d entspricht dem Typenphagen Dundee.

CALLOW (1, 2, 3a, 3a I, Jersey, Beccles-Meppel) sowie den Phagen aus Mischkulturen (b, c, d, e, f, h) die gleichen übereinstimmenden Lysisreaktionen geben, werden in einer Gruppe zusammengefaßt (Tabelle 12). Außerdem bilden alle Stämme einer Gruppe in Mischkulturen mit Stämmen anderer Gruppen eine bestimmte Phagenart aus. So entsteht in Mischkulturen von Stämmen der Gruppe A mit Typen der Gruppe M stets eine Phagenrasse mit dem lytischen Spektrum e oder aber bei Verwendung von Kulturen der Gruppe S stets eine solche mit dem lytischen Spektrum f usw. SCHOLTENS stellte insgesamt die Gruppen A, M, S, J, B.M. und B auf. Innerhalb jeder Gruppe unterscheiden sich die in ihnen vorkommenden einzelnen Lysotypen durch ihren verschiedenartigen Gehalt an direkt nachweisbaren Spontanphagen sowie durch ihre Lysisreaktion mit diesen Phagen (Tabelle 14).

Tabelle 14. *Natürliche Gruppierung der Lysotypen von S. paratyphi B.* (Nach SCHOLTENS)

Gruppen der Lysotypen						Lysisreaktionen mit den direkt nachweisbaren Spontanphagen				In den Lysotypen vorhandene typendeterminierende Phagen
A	M	S	J	B.M.	B	I	IV b	IV a	VI	
3b (m. c.) „22“	3b, Var. 1 Midwoud	„54“ Sittard	„60“ Jersey	Meppel	3a (m. c.)	cL	cL	cL	cL	—
					3a I, Var. 1,2 3a I (Schiedam)	—	—	—	cL	I
3b, Var. 2 Dundee	B.A.O.R.	„18“ „87“	3a, Var. 3		3a, Var. 4 3a I, (Leeuwarden)	cL	—	—	—	VI
						—	—	—	—	I, VI
Taunton (The Hague)					Taunton (Kampen)	—	—	cL	—	IV
						—	—	cL	—	I, IV

m. c. = „most common“.

Es geben also beispielsweise alle Lysotypen der Gruppe A (3b (m. c.), „22“, 3b, var. 2, Dundee, Taunton (The Hague)) mit den vom Phagen 1 angepaßten Phagen 1, 2, 3a, 3a I, Jersey, Beccles-Meppel sowie den Phagen aus Mischkulturen e, d, (= Dundee), c, f, h, b das gleiche Lysisbild. Eine Differenzierung der einzelnen Typen dieser Gruppe ist möglich nach den Lysisreaktionen mit den Spontanphagen I, IV b (Beccles), IV a (Taunton) und VI. Die Anordnung der Lysotypen innerhalb der Gruppen ist so vorgenommen, daß zunächst die Typen aufgezählt sind, die keine Spontanphagen abgeben, dann folgen Typen, die nur den Phagen I haben, solche die den Phagen VI aufweisen, dann andere mit den Phagen I und VI und schließlich Typen, welche die Phagen I und IV oder nur IV besitzen. Die Gruppe A ist bisher am vollständigsten. Es ist aber durchaus möglich, daß auch noch bei den anderen Gruppen korrespondierende Typen gefunden werden.

Bemerkenswerterweise bestehen bei den Paratyphus B-Lysotypen gewisse Beziehungen zwischen Lysotyp und Kulturtyp. So haben BRANDIS und THOMSEN (1956) in Übereinstimmung mit den Befunden von RISCHE (1955) nachgewiesen, daß die in Deutschland vorkommenden Stämme des Lysotyps Taunton in der Mehrzahl inositnegativ sind. Ferner gehörten von den auf SIMMONS-Agar die

Rhamnose nicht vergärenden Stämme 87,5% zum Lysotyp Jersey, 7,5% zum Lysotyp Beccles und 5% zum Lysotyp 3a I, var. 1. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit denen von SCHOLTENS (1956), der ebenfalls fand, daß die Stämme seiner Gruppen J (Jersey) und B.M. (Beccles-Meppel) Rhamnose nur langsam vergären. ANDERSON (1955) stellte fest, daß bemerkenswerterweise alle von ihm untersuchten Stämme des Typs Jersey monophasisch waren. Nach diesem Autor dürfte die Verbindung von Lysotyp und monophasischem Charakter ohne innere Abhängigkeit voneinander sein.

Die Paratyphus B-Lysotypen sind für die praktische Epidemiologie von gleichem Wert wie die Typhuslysotypen. Auch bei den B-Typen besteht unter natürlichen Bedingungen eine große Konstanz, selbst bei experimentellen ungünstigen Verhältnissen wie Austrocknung, kurzem Erhitzen auf 60°, Einwirkung von Streptomycin oder Formol bleibt der Lysotyp unverändert erhalten (NICOLLE und Mitarbeiter 1950). Durch Kontamination mit fremden („exogenen“) Phagen können Paratyphus B-Stämme gelegentlich ein atypisches Verhalten oder eine vollständige Resistenz gegenüber den Typenphagen zeigen. Bei Prüfung einer Reihe von Einzelkolonien der betreffenden Kultur oder durch Einwirkung von Formol (NICOLLE) gelingt es aber meist, typisierbare Subkulturen zu erhalten. BRANDIS (1953, 1955) beschrieb einen mit exogenen Phagen infizierten B.A.O.R.-Stamm, der mit den Typenphagen 3a und 3a I eine Lysis gab. Es stellte sich heraus, daß die Ursache hierfür in einer Rekombination der in der Kultur vorhandenen exogenen Phagen mit den beim Typisieren aufgetropften Typenphagen 3a bzw. 3a I zu suchen ist, wodurch neue Phagenrassen entstehen, welche das beobachtete atypische Lysisbild bewirken (BRANDIS und STORCH 1956).

Die Verteilung der Paratyphus B-Lysotypen in den einzelnen Ländern ist recht verschieden (Tabelle 15). Während beispielsweise in Deutschland der Typ Taunton mit 32,5% weitaus der häufigste Typ ist, so steht in England der Typ 1 und in Kanada der Typ 3a an erster Stelle. In Frankreich wird der Typ Dundee in 23,7% beobachtet; in Deutschland kommt er dagegen nur in 1,68% vor. Bemerkenswert ist auch das häufige Auftreten dieses Typs im Saarland; GÄRTNER (1956) vermutet, daß dies nicht nur auf die engen Verkehrskontakte mit Frankreich zurückzuführen ist, sondern daß darüber hinaus der Typ Dundee im Saarland und in Lothringen endemisch verbreitet ist. Der Typ 2 wurde bisher nur in England (8,8%) beobachtet, während er auf dem europäischen Kontinent fehlte. Im Sommer 1956 stellten wir diesen Typ kurz hintereinander in mehreren deutschen Städten (Darmstadt, Frankfurt, Osnabrück, Stade, Berlin) fest. Epidemiologische Zusammenhänge ließen sich nicht aufdecken. Auch blieb die Ursache der Infektionen unbekannt. In Frankreich wurde der Typ 2 aus gefrorenem chinesischen Vollei isoliert (NICOLLE). Da in England Paratyphus B-Infektionen mit den Typen 3a und wahrscheinlich 3a, var. 2 durch gefrorenes Ei vorgekommen sind (HOBBS und SMITH 1955, NEWELL 1955), darf vielleicht angenommen werden, daß die Typ 2-Infektionen in Deutschland durch das gleiche Produkt verursacht wurden.

Über das Vorkommen der Paratyphus B-Lysotypen in den verschiedenen Ländern geben neben einer allgemeinen Übersicht von FELIX (1955) folgende Arbeiten Auskunft: Belgien (BEUMER und VANDEWEYER-DEVEEN 1954), Kanada

(DESBRANLEAU 1947), Deutschland (RISCHE, ROHNE und SCHNEIDER 1954, RISCHE 1955, BRANDIS 1955), England (FELIX und CALLOW 1943, 1951, FELIX 1951), Frankreich (NICOLLE, HAMON und EDLINGER 1953, NICOLLE und HAMON 1954), Mittelitalien (DE BLASI und BUOGO 1952, BUONOMINI und D'AMELIO 1954), Norwegen (HENRIKSEN 1952), Österreich (EDLINGER 1951, EDLINGER, NICOLLE und HAMON 1954), USA (CHERRY und Mitarbeiter 1953).

Tabelle 15. *Geographische Verteilung der Paratyphus B-Lysotypen.* (Nach Angaben der Lysotypielaboratorien, zusammengestellt von Dr. A. FELIX 1953)

	Die gewöhnlich vorkommenden Typen, angeordnet nach der Häufigkeit. Prozentsatz <sup>1</sup> der gefundenen Lysotypen				Prozentsatz <sup>1</sup> der unbestimmbaren Stämme	Gesamtzahl der geprüften Patienten und Ausscheider
Österreich	Taunton, 50,4	Typ 1, 12,1	3a I, 8,6	B.A.O.R., 8,4	1,21	1163
Belgien	Taunton, 28,1	B.A.O.R., 28,1	3a, 12,5	Beccles, 10,9	0	68
Dänemark	Taunton, 32,6	3a, 28,1	Typ 1, 23,6	Beccles, 7,9	5,6	153
Frankreich <sup>2</sup>	Taunton, 41,5	Dundee, 23,7	Jersey 1, 22,3	3a I, 4 2,4	1,56	1365
Mitteldeutschland	Taunton, 53	Typ 1, 14,4	3a I, 10,4	B.A.O.R., 3,2	12,1	222
Westdeutschland	Taunton, 32,5	3a I, 17,9	3a, 12,23	Typ 1, 10,83	11,12	2130
England <sup>3</sup>	Typ 1, 46,6	Taunton, 11	Typ 2, 8,8	3a, 7,2	10,6	2409
Mittelitalien <sup>4</sup>	Taunton, 49,7	3a I, 16,5	3a, 14,7	Typ 1, 6,5	6,5	366
Holland 1952	Taunton, 28,4	3a I, 16,2	Typ 1, 11,4	Beccles, 12,4	4,1	293
Norwegen <sup>5</sup>	Typ 1, 3a, 70,3	3a I, 10,9	Dundee, 7,8	Taunton, 4,7	17,4	60
Kanada <sup>6</sup>	3a, 70,3	Typ 1, 10,9	3b, 7,8	3a I, 4,7	4,7	109

<sup>1</sup> Prozentsatz berechnet nach „Foci“ in allen Ländern außer Österreich und Frankreich.

<sup>2</sup> Die Typen B.A.O.R. und 2 wurden nicht gefunden.

<sup>3</sup> Angaben für die Periode 1950—1952.

<sup>4</sup> Kein Nachweis der Lysotypen Jersey, Beccles und Dundee.

<sup>5</sup> Die Phagen Beccles und Taunton waren nicht verfügbar.

<sup>6</sup> Angaben für die Periode 1. Juli 1950 bis 1. Juli 1953.

### III. Die Lysotypie bei anderen Salmonellen

#### 1. *S. paratyphi* A

In Fortführung gemeinsamer Versuche mit FELIX gelang es BANKER (1955), einen Paratyphus A-Phagen, der 1943 von DHAYAGUDE aus Abwasser in Bombay isoliert worden war, an verschiedene Paratyphus A-Stämme nach dem Vorgehen von CRAIGIE und YEN anzupassen und somit typenspezifisch zu machen. BANKER erhielt auf diese Weise 4 Phagenpräparationen, mit denen die Mehrzahl der von ihm geprüften 636 Paratyphus A-Stämme typisierbar war (Tabelle 15a). Inzwischen hat sich die Zahl der Typenphagen auf 5 erhöht (FELIX).

Zweifelloos dürfte der Lysotypie von Paratyphus A-Bakterien in den Ländern, in welchen der Paratyphus A endemisch verbreitet ist, der gleiche epidemio-

logische Wert zukommen wie der Typenbestimmung der Typhus- und Paratyphus B-Bakterien.

Tabelle 15 a. *Lysisschema der Paratyphus A-Phagen.* (Nach BANKER)

Typ	Isoliert in	Phagen (in RTD)					Häufigkeit in %
		1	2	3	4	5	
1	Bombay	cL	cL	cL	cL	cL	59
2	Palästina	—	cL	—	—	—	14
3	Indien	—	—	cL	—	—	2,2
4	Ägypten	—	—	—	cL	—	7,9
5	Indonesien	—	—	—	—	cL	.
Unbestimmbar							13,8
Degradiert							3,1

cL = konfluierende Lysis.

## 2. *S. typhi-murium*

SCHMIDT (1931) paßte den Paratyphus B-Diagnostikphagen von SONNENSCHNEIN an *S. typhi-murium* an und erhielt so einen spezifisch auf diese Bakterienart wirkenden Phagen. Mit einer Typendifferenzierung der Breslau-Bakterien hat sich vor allem LILLENGEN (1948) beschäftigt. Dieser Autor stellte mit Hilfe von 12 in der RTD angewandten Anti-O-Phagen, die von 44 Phagen verschiedener Herkunft (Abwasser, Dung, Hühner- und Hundekot, lysogene Kulturen) ausgewählt worden waren, 24 Typen auf, mit denen 667 (= 94,9%) der untersuchten 703 Breslaukulturen erfaßt werden konnten. Die für die einzelnen Typen charakteristischen Lysisbilder mit den 12 Testphagen erwiesen sich *in vitro* und, soweit geprüft, auch unter natürlichen Bedingungen als stabil. Einige Typen fanden sich besonders bei bestimmten Tierarten, so der Typ 11 bei Ratten und die eng verwandten Typen 6 A und 6 B beim Schwein. Die Typen 3 und 9 kamen wesentlich häufiger bei Vögeln als bei anderen Tierarten vor.

FELIX und CALLOW erwähnten bereits 1943 die Unterteilung von *S. typhi-murium* mit spezifischen Typhi-murium-Phagen in 2 Typen. Von dieser Feststellung ausgehend hat dann FELIX (1956) ein Typenschema für *S. typhi-murium* veröffentlicht, mit dem 12 Typen (1, 1 a, 1 b, 2, 2 a, 2 b, 2 c, 2 d, 3, 3 a, 3 b<sup>1</sup> und 4) mit einem Satz von 12 korrespondierenden Phagen unterschieden werden können. Die Typenphagen gehören drei verschiedenen serologischen Gruppen an. In der gleichen Veröffentlichung hat FELIX ferner ein Typenschema bekannt gegeben, das sich auf der Verwendung von adaptierten Phagen aufbaut, die sich alle von einem einzelnen Phagenstamm (dem 3b-Paratyphus B-Typenphagen) herleiten und daher serologisch einheitlich sind. Die Typisierung der Breslau-Bakterien besitzt infolge des sporadischen Auftretens von Breslau-Infektionen bei Menschen nicht die große epidemiologische Bedeutung wie diejenige der Typhus- und Paratyphus B-Bakterien, sie kann jedoch die Aufklärung von Nahrungsmittelvergiftungen oder aber von Schmierinfektionen in Schlachthöfen und dergleichen unterstützen (ROHNE 1956). Stämme eines Ausbruchs gehören nach FELIX, der eine Reihe von Beispielen anführt, stets einheitlich zu einem bestimmten Typ.

<sup>1</sup> Der Typ 3b ist neuerdings in 1a, var. 1 umbenannt worden (s. ANDERSON und WILLIAMS 1956).

Einen anderen Weg der Typisierung von Breslau-Stämmen hat BOYD (1950, 1951) vorgeschlagen. Dieser Autor zeigte, daß Kulturen von *S. typhi-murium* nach der Art oder der Kombination der nachweisbaren temperierten (symbiontischen) Phagen in Typen einzuteilen sind, da die Lysogenität ein permanenter Charakter der Kulturen ist. Es erfolgt also bei dem Vorgehen von BOYD nicht die Prüfung der Breslau-Stämme mit einer Serie von Testphagen, sondern man untersucht ihren Besitz an Lysogenitätsphagen, deren Eigenschaften auf 2 Indicatorstämmen und falls nötig auch serologisch festgestellt werden.

### 3. Übrige Salmonellen

Bei einer Reihe von Salmonellen ist von verschiedenen Autoren eine Unterteilung in Lysotypen teils durch Verwendung von empirisch ausgewählten Anti-O-Phagen, teils auf Grund verschiedenartiger Lysogenitätsverhältnisse vorgenommen worden.

Mit Hilfe von Anti-O-Phagen (aus Abwasser u. dgl.) hat LILLEENGEN (1950) bei *S. dublin* 6 Lysotypen (mit 5 Testphagen) und bei *S. enteritidis* 8 Typen (mit 4 Testphagen) nachgewiesen. In ähnlicher Weise stellte dieser Autor (1952) verschiedene Lysotypen bei *S. pullorum* und *S. gallinarum* auf, nachdem schon THUMES (1933), NAIDU (1935) sowie NOBREGA (1935, 1936) gezeigt hatten, daß diese beiden Salmonellatypen mit Phagen unterschieden werden können. WILLIAMS SMITH (1951) benutzte 7 Phagenpräparationen von lysogenen *Salmonella thompson*-Stämmen und konnte mit der lytischen Wirkung dieser Phagen 11 Lysotypen bei *S. thompson* feststellen. Der gleiche Autor (1951) fand bei *S. dublin* mit 6 Phagen von lysogenen Dublin-Kulturen insgesamt 11 Lysotypen. 294 (94%) von 306 Stämmen waren typisierbar. ATKINSON und Mitarbeiter (1952, 1953) unterteilten, ebenfalls mit Lysogenitätsphagen, *S. adelaide*, *S. waycross* und *S. bovis-morbificans* in eine Reihe von Lysotypen. BRANDIS und THOMSEN (1955) zeigten, daß Stämme von *S. java* mit den Paratyphus B-Typenphagen von FELIX und CALLOW Reaktionsbilder ergeben, welche den Paratyphus B-Lysotypen entsprechen.

Kurz sei noch auf Salmonellaphagen mit einem größeren Aktionsbereich eingegangen. Auf die speciespezifischen Diagnostikphagen von SONNENSCHNEIN (1925—1929), die diesem Autor gute Dienste bei der Erkennung von Typhus- und Paratyphus B-Bakterien leisteten, wurde schon kurz hingewiesen. WASSERMANN und SAPHRA (1955) verwendeten Anti-O-Phagen, die spezifisch auf die *Salmonella*-O-Gruppen B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D und E eingestellt sind. Die Autoren fanden eine gute Übereinstimmung der Phagenreaktionen mit den Ergebnissen der Agglutinationsprobe mit O-Seren. Dies unterstreicht die von BURNET u. a. hervor gehobene Beziehung der Salmonellaphagen zu der O-Antigenstruktur. CHERRY und Mitarbeiter (1954 [a]) zeigten, daß der O<sub>1</sub>-Phage von FELIX und CALLOW (1943) eine spezifische Wirkung auf Bakterienkulturen der Salmonellagruppe hat. Dieser Phage greift bei unverdünnter Anwendung die Salmonellatypen aus allen bisher bekannten O-Gruppen an, lediglich die Angehörigen der O-Gruppe 35 erwiesen sich infolge des Vorhandenseins eines K-Antigens resistent. Bei 427 verschiedenen Salmonellakulturen fanden CHERRY und Mitarbeiter bei 415 Stämmen (97%) eine Lysis. Von 195 Shigellen wurde dagegen nur eine einzelne Kultur angegriffen. Überhaupt keine Lysis trat mit Stämmen aus den Gattungen



Proteus, Serratia, Klebsiella und Aerobacter auf. Von 93 geprüften Colistämmen wurde nur eine Kultur gelöst und alle untersuchten 195 Bethesda-Stämme blieben unbeeinflusst. Dagegen wirkte der O<sub>1</sub>-Phage bei Arizonastämmen, die eng verwandt mit den Salmonellen sind, lytisch. THAL und KALLINGS haben ebenfalls mit dem O<sub>1</sub>-Phagen gute Erfahrungen gesammelt. Wir selbst wiesen unter 511 Kulturen aus der Coligruppe bisher nur 3 Stämme nach, die eine Lysis mit dem O<sub>1</sub>-Phagen gaben. Es kommen aber auch gelegentlich Salmonellen vor, die gegen den O<sub>1</sub>-Phagen resistent sind. So sahen wir keine Wirkung bei einigen Typhus- und Paratyphus-B-Stämmen sowie bei *S. ahuja*. HOFMANN fand, daß *S. kaltenhausen* nicht gelöst wird. Wichtig ist, um brauchbare Ergebnisse zu erzielen, daß der O<sub>1</sub>-Phage weder einen zu hohen noch einen zu niederen Titer hat. Ferner sei noch angefügt, daß nach FELIX und ANDERSON (1951) Typhusstämme der Typen D<sub>6</sub>, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, H, J, K, L<sub>1</sub> und L<sub>2</sub> und M durch den 1:3000 verdünnten O<sub>1</sub>-Phagen beim Auftropftest nicht beeinflusst werden. Die unbestimmbaren Vi-Typhusstämme zeigen sich teils empfindlich, teils resistent gegenüber dem verdünnten O<sub>1</sub>-Phagen. Dies kann zur Charakterisierung derartiger Stämme mitverwendet werden. Zusammenfassend läßt sich über den O<sub>1</sub>-Phagen sagen, daß er die serologischen Standardmethoden zwar nicht zu ersetzen vermag aber andererseits zweifellos eine Bereicherung der diagnostischen Möglichkeiten zur Erkennung der Gattung *Salmonella* darstellt.

#### IV. Lysootypie von *Staphylococcus aureus*<sup>1</sup>

Die ersten eingehenden Untersuchungen über eine Reihe von Staphylokokkenphagen stammen von BURNET und LUSH (1935). Die Autoren arbeiteten mit 8 Phagenstämmen, die von Staphylokokkenkulturen verschiedener Herkunft stammten und unterschieden nach der Art der Vermehrungsfähigkeit in Bouillon- bzw. auf Agarkulturen stark (Au 1, Au 2, Au 3 und Au 4), schwach (Au 11, Au 12 und Au 13) sowie mittelstark wirkende Phagen (Au 21). Es zeigte sich, daß Staphylokokkenstämme von diesen Phagen in ungleicher Weise angegriffen wurden (Tabelle 16), wobei hervorzuheben ist, daß, je aktiver ein Phage wirkte, desto größer die Zahl der gelösten Stämme war.

Die von BURNET und LUSH erhaltenen Resultate weisen auf die Möglichkeit einer Unterscheidung von Staphylokokkenstämmen durch Phagen hin. Diese Frage wurde jedoch von den Autoren, die an anderen Problemen interessiert waren, nicht weiter verfolgt. WILLIAMS und TIMMINS (1938) haben dagegen zur Aufklärung von Infektionsquellen bei Erkrankungen an akuter Osteomyelitis versucht, Staphylokokkenkulturen mit den 4 starken Phagen Au 1 bis Au 4 zu differenzieren. Sie verwendeten das Bouillonverfahren und fanden mit den geprüften Staphylokokkenstämmen folgende Verhaltensweisen: A (völlige Klärung der Bouillon mit allen Phagen), B (bei Gegenwart aller Phagen Wachstum), C (Klärung der Bouillon mit den Phagen Au 1, Au 2, Au 4), D (Klärung mit den Phagen Au 2, Au 3 und Au 4), E (Klärung mit den Phagen Au 1, Au 3 und Au 4), F (Klärung mit den Phagen Au 1 und Au 3). In der Nase und im Rachen der von ihnen untersuchten Kinder waren vor allem Staphylokokken der Gruppen A und B vorherrschend.

<sup>1</sup> Unter Mitarbeit von Dr. H.-PH. PÖHN.

Tabelle 16. *Empfindlichkeit von Staphylococcus aureus-Kulturen gegenüber Staphylokokkenbakteriophagen.* (Nach BURNET und LUSH)

Staphylokokkenstämme	Zahl der gleichsinnig reagierenden Kulturen	Phagen							
		Au 1	Au 2	Au 3	Au 4	Au 21	Au 11	Au 12	Au 13
Eggleston	5	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	—	—	—	—
Krueger	25	+++	+++	+++	+++	—	—	—	—
Latham	5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	—
Copland	8	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Ebdon	2	+++	+++	+++	+++	+++	—	+++	+++
Pyle	1	+	+	+++	+++	—	—	—	—
Wauer	1	+++	+++	—	—	—	—	—	—
SF (Sta. albus)	.	+++	+++	+++	+++	—	—	—	—

Zeichenerklärung: +++ = konfluierende Lysis auf Agar; (++) = konfluierende Lysis auf Agar, aber keine Vermehrung in Bouillon; ±±± = konfluierende Lysis mit sekundärem Bakterienwachstum; + = vereinzelte Löcher; — = keine Lysis oder Wachstumshemmung in der Bouillon.

Einen wesentlichen Fortschritt bedeuteten die Arbeiten von FISK (1942 [1]). FISK wies nach, daß lysogene Stämme bei Staphylokokken nicht ungewöhnlich sind. Der Prozentsatz betrug bei 43 Kulturen 44,2%. Von diesen lysogenen Staphylokokkenstämmen isolierte FISK mit Hilfe der Kreuzkulturmethode eine Reihe von verschiedenen Phagen, die er nach ihrer Wirkung auf einer Serie von Teststämmen in 24 Gruppen einteilte. Die Phagen glichen in ihrem Verhalten den „schwachen Phagen“ Au 11, Au 12 und Au 13 von BURNET und LUSH, da eine Anreicherung ebenfalls wie bei diesen nur auf Agarplatten gelang und mit Bouillonkulturen nicht möglich war.

Um sich einen Überblick über die Differenzierungsmöglichkeit von Staphylokokkenstämmen zu verschaffen, untersuchte FISK (1942 [2]) in einer anderen Versuchsreihe 95 Kulturen mit 27 Phagen, die er mit großen Buchstaben (A, B, C, D usw.) bezeichnete. Die Technik bestand darin, daß eine 18—24stündige Tryptose-Bouillonkultur des zu prüfenden Stammes gleichmäßig auf einer Tryptose-Agarplatte ausgeimpft wurde. Nach Trockenwerden der Platte erfolgte das Auftropfen der verschiedenen Phagen und die Bebrütung für 3 Std bei 37° C. Vor der Ablesung wurden die Platten über Nacht bei Zimmertemperatur gehalten. Da es FISK nur auf qualitative Unterschiede ankam, verwendete er die Phagen unverdünnt und nahm keine Titration der Konzentrationen vor. Dieses Verfahren erwies sich als ein brauchbares Mittel zur Unterscheidung von Staphylokokkenstämmen. Identische Kulturen gaben das gleiche Lysisbild, während nichtverwandte Stämme unterschiedliche Reaktionen zeigten (Tabelle 17) [vgl. auch FISK und MORDVIN (1944)].

Aus Tabelle 17 geht hervor, daß die Empfindlichkeit der Staphylokokkenstämme gegenüber Staphylokokkenphagen sehr verschieden ist. Teils werden die Stämme von vielen Phagen angegriffen, teils aber auch nur von einer geringeren Anzahl. Je nach ihrem charakteristischen Lysisbild bei Verwendung sämtlicher Phagen konnten demnach die einzelnen Staphylokokkenstämme voneinander unterschieden werden.

WILSON und ATKINSON haben im Jahre 1945 die Methode von FISK weiter ausgebaut und wesentlich vervollkommnet. Die Autoren gewannen ihre Phagen

Tabelle 17. Reaktionen von *Staphylokokkenstämmen mit 27 verschiedenen Phagen*.  
(Nach FISK, stark gekürzt)

Patient	Herkunft der Kultur	Datum der Isolierung	Stamm Nr.	Hämo-lyse	Pigment	Mannit	Coagu-lase	Lysis mit den Phagen
1. Vater	Nasenabstrich	10. 8. 1940	8	—	O	+	+	ALQ
	Nasenabstrich	16. 2. 1941	80	+	O	+	+	ALQ
	Nasenabstrich	4. 7. 1941	N 55	+	O	+	+	ALQ
2. Sohn	Nasenabstrich	10. 8. 1940	9	+	O	+	+	ALQ
	Nasenabstrich	4. 7. 1941	N 56	+	O	+	+	ALQ
Osteomyelitis	Blutkultur	10. 2. 1941	72	—	O	+	+	INUY
	Urinkultur	15. 4. 1941	118	+	O	+	+	INUY
Osteomyelitis	Blutkultur	11. 3. 1941	86	+	Y	+	+	IMNOU VWXY
	Blutkultur	14. 3. 1941	87	+	Y	+	+	IMNOU VWXY
	Knochenfistel	11. 3. 1941	95	+	O	+	+	IMNOU VWXY

Zeichenerklärung: O = Orange; Y = gelb; — = keine Hämolyse.

nach der Fiskschen Kreuzkulturmethode, die darin besteht, daß zunächst mit einem Staphylokokkenstamm die ganze Oberfläche einer 0,2% Glucose enthaltenden Agarplatte gleichmäßig beimpft wird. Nach Eintrocknen werden dann auf diesen „Basalstamm“ Tropfen 18stündiger Bouillonkulturen anderer Staphylokokkenstämmen aufgesetzt. In anschließenden Versuchen dienen diese aufgetropften Kulturen als Basalstämme. Die Bebrütung dauert 6—8 Std bei 37° C, und dann werden die Platten über Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Falls eine Phagenwirkung vorhanden ist, läßt sie sich an den entstandenen Löchern oder einer Wachstumshemmungszone am Rand der aufgetropften Bouillonkulturen erkennen. Vom Ort der Phagenwirkung wird mit der Öse etwas Material entnommen und zuerst geprüft, gegen welchen Stamm (Basalstamm oder aufgetropfter Stamm) der Phage wirksam ist. WILSON und ATKINSON haben die auf die vorstehend geschilderte Weise isolierten Phagen in Bouillonpassagen mit den jeweiligen empfindlichen Stämmen angereichert und dann von Einzelphagenlöchern ausgehend in mehrfachen Überimpfungen reine Phagenstämme gewonnen. Die Abtrennung von den Bakterien erfolgte durch Seitz-Filtration. Danach wurde die „kritische Testkonzentration“ festgestellt, d. h. diejenige höchste Phagenverdünnung, welche mit einem Tropfen beim Agarplattentest noch eine konfluierende Lysis ergab. Diese Phagenverdünnung kam bei den Typisierungversuchen zur Anwendung.

WILSON und ATKINSON isolierten nach dem Fiskschen Verfahren insgesamt sieben verschiedene Phagenstämme, hinzu kamen elf andere Phagenpräparationen, die ausgehend von den Originalphagen nach dem Vorgehen von CRAIGIE und YEN bei den Typhus Vi-Phagen durch Anpassung an geeignete Staphylokokkenkulturen erhalten worden waren. Mit diesen Phagen stellten die Autoren 21 Staphylokokkentypen bzw. Subtypen auf. Schwache Lysisreaktionen fanden für die Typeneinteilung keine Berücksichtigung. Jeder Staphylokokkentyp sollte also, ähnlich wie bei den Typhusbakterien, durch eine bestimmte konstante Reaktionsweise mit den Typenphagen charakterisiert sein (Tabelle 18).

WILSON und ATKINSON prüften insgesamt 460 Staphylokokkenkulturen, von diesen waren 278 (= 60,4%) typisierbar, 104 (= 22,6%) Stämme wurden durch

Tabelle 18. *Bezeichnungen der Staphylokokkenlysotypen.* (Nach WILSON und ATKINSON)

Typ	Bakteriophagenfiltrate																							
	3/284 (3 A)	3/211 (3 B)	51/145 (51)	6/8 (6)	7/4 (7)	42/1163 (42 B)	47/86 (47)	47/1163 (47 C)	29/33 (29)	31/18 (31)	52/144 (52)	3/284 (3 A)	3 B/1839 (3 C)	42 A/1307 (42 C)	44/18 (44)	44/373 (44 A)	47/761 (47)	47/987 (47 B)	47/1163 (47 C)	51/145 (51)	52/144 (52)	52/925 (52 A)		
1 A	+																							
1 B																								
1 C	++	+																						
2 A		+	+																					
2 B				++																				
2 C					+																			
2 D						+																		
3 A							+																	
3 B							+	+																
3 C								+		+														
4										+														
5																								
6													+											
7																								
8																								
9																								
10																								
11																								
12																								
13																								
14																						+		+

+ = konfluierende Lyse; ± = halbkonfluierende Lyse; — = geringe Lysisgrade oder keine Lyse.

Phagen zwar beeinflusst, waren aber nicht eindeutig einem der aufgestellten 21 Typen zuzuordnen, und 78 (= 17,0%) Stämme erwiesen sich gegenüber allen Phagen als unempfindlich. Es stellte sich heraus, daß mit Ausnahme der Typen 10 und 14 kein Typ mehr als 10% der Gesamtzahl der typisierbaren Kulturen ausmachte. In epidemiologischer Hinsicht erzielten WILSON und ATKINSON bei Nahrungsmittelvergiftungen durch Staphylokokken und Pemphigusausbrüchen auf geburtshilflichen Stationen mit ihrem Verfahren gute Erfolge.

Die ursprünglichen Phagenbezeichnungen sind später von WILSON und ATKINSON geändert worden. Tabelle 18 gibt eine Gegenüberstellung der Benennungsweisen. Außerdem fügten diese Autoren dem Phagensatz noch drei neue Phagen (29 A, 42 D und 42 E) hinzu (WILLIAMS SMITH 1948).

Während WILSON und ATKINSON, wie schon kurz erwähnt, nur die Phagenreaktionen der Staphylokokkenstämme mit einer starken Lysis registrierten und darauf ihr Typenschema aufbauten, berücksichtigten WAHL und LAPEYRE-MENSIGNAC (1950), die mit den gleichen Phagen arbeiteten, auch schwächere Lysegrade. Außerdem unterschieden diese Autoren zwischen sog. „phages majeurs“ und „phages mineurs“. Hierdurch kamen WAHL und LAPEYRE-MENSIGNAC zu einer Aufteilung der Staphylokokkenstämme in 5 Gruppen und einer Anzahl von Subgruppen, wobei die Stämme der einzelnen Staphylokokkengruppen jeweils durch eine kräftige Lysis mit einem oder mehreren der „phages

Tabelle 19. Gruppeneinteilung der *Staphylokokkenstämme* mit „phages majeurs“.  
(Nach WAHL und LAPEYRE-MENSIGNAC)

Gruppe	Phages majeurs	Prozentsatz der in die Gruppen fallenden Stämme
A	68 <sup>1</sup>	29
B	52 A	18
C	68, 52, 52 A	5
D	3 C	26
E	47 A, 68	5
Nicht angegriffene Stämme		15,5
Nicht klassifizierbare Stämme		8

<sup>1</sup> Der Phage 68 wurde von WAHL und LAPEYRE-MENSIGNAC dem Satz der 21 Phagen von WILSON und ATKINSON hinzugefügt.

Tabelle 20. (Nach WILLIAMS und RIPPON)

Phagen	Labor-Nr.		Nr. der lysinogenen Staphylokokkenstämme	Phagenstamm, von dem angepaßt wurde	Serologische Gruppe des Phagen
	Züchtungsstämme				
3 A	284		—	3	A
3 B	211		—	3	A
3 C	1339		—	3 B	A
6	3		42 ?	—	A
7	4		5	—	A
29	33		21	—	B
29 A	1351		—	29	B
31	18		24	—	B
31 A	R 48/2329		—	31	B
42 B	1163		—	42	A
42 C	1307		—	42 A	B
42 D	1363		—	42 C	B ? F
42 E	1670		—	42	A
44	18		35	—	B
44 A	373		—	44	B
47	36		17	—	A
47 A	761		—	47	A
47 B	987		—	47	A
47 C	1163		—	47	A
51	145		40	—	A
52	144		Rad. 2	—	B
52 A	925		—	52	B
53	R 48/3292		R 48/2311	—	B
54	R 48/R 3303		R 48/3298	—	A

Die Züchtungsstämme 18 und 1163 erscheinen 2mal, da sie zur Züchtung zweier verschiedener Phagen dienen.

sich hierbei um die 21 Phagen von WILSON und ATKINSON, ergänzt durch 3 Phagen (31 A, 53 und 54) von ALLISON. Zehn dieser Phagenstämme sind mit Hilfe der Kreuzkulturmethode von FISK isoliert worden und 14 Phagenstämme wurden durch Anpassung an Staphylokokkenkulturen, ausgehend von den WILSONSchen Phagen oder von anderen durch die Kreuzkulturmethode erhaltenen Phagen, gewonnen. Es handelt sich also bei den zum Typisieren verwendeten Phagen

majeurs“ charakterisiert waren (Tabelle 19).

Dieses Schema wurde später (1952) von WAHL und FOUACE vor allem unter Fortlassung des Phagen 68, der sich als nicht genügend spezifisch erwies, modifiziert. Die Autoren ordneten nun die Phagen in 4 Serien (s. S. 141). Jede Serie umfaßt diejenigen Phagen, die miteinander am häufigsten auf einen gleichen Staphylokokkenstamm einwirken:

1. Serie: 52, 52 A, 29, 29 A, 31,
2. Serie: 3 C, 3 A, 3 B, 51,
3. Serie: 47, 53, 54, 44, 44 A, 6, 7,
4. Serie: 42 B, 42 C, 42 D, 42 E, 47 A, 47 B, 47 C.

Jeder dieser Phagenserien stellten WAHL und FOUACE eine entsprechende Staphylokokkengruppe gegenüber. Mit dieser Einteilung näherten sich die Autoren den von WILLIAMS und RIPPON (1952) erhobenen Feststellungen, die grundlegende Bedeutung für die Methode der Staphylokokkentypisierung erlangt haben und aus diesem Grunde hier ausführlicher besprochen werden sollen.

WILLIAMS und RIPPON verwendeten einen Satz von 24 Phagen. Es handelte

durchweg um Lysogenitätsphagen. In Tabelle 20 sind die Daten über den 1952 vorgeschlagenen Standardsatz der Staphylokokkenphagen zusammengestellt (nach WILLIAMS und RIPPON).

Die Nomenklatur der Staphylokokkenphagen wird verständlich, wenn man die Entwicklung der Methode betrachtet. Wie WILLIAMS und RIPPON ausführen, bekamen die Phagen, welche durch Kreuzkulturen gewonnen wurden, eine bestimmte fortlaufende Nummer, und die angepaßten Phagen erhielten die Nummer der Ausgangsphagen mit einem Buchstaben. So stammt beispielsweise der Phage 52 A vom Phagen 52 ab. Eine gewisse Schwierigkeit ergab sich allerdings in den Fällen, wo von einem Phagen mehrere Anpassungen vorgenommen wurden, daher erfolgte die Bezeichnung der angepaßten Phagen nicht immer folgerichtig. So ist z. B. der 3 C-Phage ausgehend von dem Phagen 3 B angepaßt und nicht vom Originalphagen 3, der jetzt nicht mehr vorhanden ist. Neuerdings erhalten Phagen, die von bereits adaptierten Phagen ausgehend auf Staphylokokkenstämme angepaßt werden, auch fortlaufende Nummern. So bildete beispielsweise der Phage 52 A den Ausgang für den Phagen 80 (ROUNTREE) und der Phage 81 ist vom Phagen 42 B abgeleitet (BYNOE und Mitarbeiter 1956). In diesem Zusammenhang betonen WILLIAMS und RIPPON, daß es vielfach nicht leicht zu entscheiden ist, ob tatsächlich ein angepaßter Phage, d. h. also eine Variante des Ausgangsphagen vorliegt. Da vermutlich alle Staphylokokkenstämme Phagen beherbergen und während der Züchtung abgeben können, kann es sein, daß ein Phagenfiltrat auch Phagen vom Züchtungsstamm enthält, welche dann den eigentlichen Ausgangspunkt der „Anpassung“ bilden. ROUNTREE (1949) zeigte, daß die Herkunft des Phagen 42 C wahrscheinlich auf diese Weise zu erklären ist. Ähnlich wie der Vi-II-Phage auf Typhusstämmen können aber auch Staphylokokkenphagen bei Züchtung auf verschiedenen Staphylokokkenstämmen Änderungen ihrer Wirtsspezifität erwerben. Diese Erscheinung muß nach ROUNTREE (1956) auf den Einfluß des Züchtungsstammes im Sinne einer phänotypischen Modifikation zurückgeführt werden.

Die praktische Verwendung der Phagen setzt zunächst ihre Anreicherung auf den jeweiligen zur Phagenvermehrung geeigneten Staphylokokkenstämmen voraus. Hierfür kommen nach WILLIAMS und RIPPON vor allem 2 Methoden in Frage: a) Die Agarplattenmethode und b) die Bouillonmethode. Die Plattenmethode wird so ausgeführt, daß Nähragar nach HARTLEY (1922) mit einer 5—6stündigen Bouillonkultur des Züchtungsstammes gleichmäßig beimpft wird. Danach verteilt man die Suspension des Phagen, der angereichert werden soll, in der benötigten Menge und in einer etwas weniger starken Verdünnung als die der Routinetestverdünnung (RTD) ebenfalls gleichmäßig über die Platte, nur ein kleines Feld zur Kontrolle des Bakterienwachstums bleibt frei. Die Bebrütung erfolgt über Nacht bei 30°. Nach der Bebrütung soll das Kontrollfeld keinerlei Zeichen einer spontanen Lysis zeigen. Ist das Bakterienwachstum typisch, wird dieser Bezirk herausgeschnitten und der übrige Agar bei — 10 bis — 20° C für 24 Std eingefroren. Während des anschließend vorgenommenen Auftauens bei Zimmertemperatur tritt Flüssigkeit aus dem Agar aus, welche abpipettiert, zentrifugiert und auf ihre Phagenwirksamkeit austitriert wird. Falls ein genügend hoher Titer erreicht ist, erfolgt die Filtration durch ein Seitzfilter. Bei der Plattenmethode kann man nach WILLIAMS SMITH u. a. auch so vorgehen, daß

die mit Phagen und dem Staphylokokkenzüchtungsstamm beimpfte Platte nach der Bebrütung von 5—6 Std bei 37° über Nacht im Kühlschrank aufgehoben und dann mit 5 cm<sup>3</sup> steriler Bouillon abgeschwemmt wird. Nach Zentrifugieren dieser Flüssigkeit läßt sich diese dann zum Abschwemmen einer zweiten und eventuell einer dritten Platte benutzen. Hierdurch wird die Phagenkonzentration gesteigert.

Bei geeigneter Bakterieneinsaat und Zusatz einer entsprechenden Phagenverdünnung ist nach den Erfahrungen von WILLIAMS SMITH, WILLIAMS und RIPPON u. a. auch Nährbouillon für Anreicherungs Zwecke brauchbar (als Endkonzentration in der Anreicherungsbouillon sind nach ANDERSON und WILLIAMS (1956) geeignet  $\frac{1}{100}$  Verdünnung einer 2stündigen Staphylokokkenbouillonkultur und Phagen zwischen 10facher und  $\frac{1}{10}$  RTD). Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in der Einfachheit. PÖHN erzielte durch Belüftung der Bouillon bei einer Reihe von Phagen hohe Titer. Für manche Phagen ist ein Zusatz von CaCl<sub>2</sub> (0,1 bis 1 mg/cm<sup>3</sup>) notwendig. Da die Staphylokokkenphagen wärmeempfindlich sind, müssen die Kokken durch Filtration abgetrennt werden. Gelegentlich enthalten die Phagenfiltrate, worauf WILLIAMS und RIPPON hinweisen, einen Stoff, der das Wachstum von Staphylokokken hemmt (s. WAHL und FOUACE 1954). Dieser Effekt muß von einer echten Phagenwirkung unterschieden werden.

Für die Routinetypisierung erfolgt die Anwendung der Phagen in der kritischen Testverdünnung, das ist diejenige Phagenverdünnung, welche mit einem Tropfen auf dem Züchtungsstamm beim Agarplattentest noch eine konfluierende Lysis ergibt. Filtrate mit einer RTD unter  $\frac{1}{1000}$  sollen nicht benutzt werden.

Von ganz besonderer Bedeutung für die Konstanz und Vergleichbarkeit der Typisierungsergebnisse ist es, das lytische Spektrum der neuangereicherten Phagen auf dem Satz der Teststämme zu prüfen, wobei die einzelnen Phagen stets ihr charakteristisches Verhalten auf allen Teststämmen aufweisen müssen. Zunächst werden nach WILLIAMS und RIPPON die Phagen unverdünnt auf alle Teststämme gebracht und danach auf denjenigen Stämmen, bei denen sie eine Lysis geben, austitriert. Die hierbei erhaltenen Titer müssen in einem bestimmten konstanten Verhältnis zu dem Titer des Phagen auf seinem Züchtungsstamm stehen. Dieses Verhältnis soll mit dem von dem „Subcommittee on Bacteriophage Typing of Staphylococci“ des „International Committee on Bacteriological Nomenclature“ herausgegebenen Schema übereinstimmen. Es läßt sich so eine Standardisierung des Verfahrens und eine Vergleichbarkeit der Resultate erreichen. In Tabelle 21 sind als Beispiel für das Lysespektrum die Phagen 29, 52 und 52 A angegeben.

Aus Tabelle 21 geht hervor, daß z. B. der Phage 29 außer dem homologen Stamm 29 auch die Teststämme 29 A, 31/44, 47 und 44 A mit jeweils einem bestimmten Titer im Verhältnis zum homologen Stamm angreift. Dieses Verhältnis muß bei Neuanreicherungen, wie zuvor erwähnt, konstant bleiben.

Was die praktische Ausführung der Routinetypisierung von Staphylokokkenstämmen betrifft, so wird jeweils eine Nutrient Broth- („Difco“-) Agarplatte (pH 7,4) oder ein entsprechender Nährboden mit einer 4—6stündigen Bouillonkultur des zu prüfenden Stammes gleichmäßig durch Übergießen und Absaugen des Flüssigkeitsüberschusses beimpft. Nach Trocknen tropft man dann die einzelnen Phagen in konstanter Reihenfolge (in der RTD) auf. Die Bebrütung erfolgt über Nacht bei 30°. WILLIAMS und RIPPON benutzen folgende Ablesungssymbole: ++ = alle Grade von konfluierender Lysis bis mehr als 50 Löcher (starke Lysis), + = 20 bis 50 Löcher (mäßige Lysis), ± = weniger als 20 Löcher (schwache Lysis), — = keine Lysis. Die Größe der Phagenlöcher bleibt unberücksichtigt. Die Reaktionen der Staphylokokkenteststämme mit den hauptsächlich verwendeten Staphylokokkenphagen sind in Tabelle 22 verzeichnet.

Tabelle 21. *Lytisches Spektrum der Phagen 29, 52, 52 A, austitriert auf den Staphylokokkenstämmen, die von ihnen unverdünnt gelöst werden.* (Nach WILLIAMS)<sup>1</sup>

Teststämme	Phagen			Teststämme	Phagen		
	29	52	52 A		29	52	52 A
3 A	.	.	.	42 D	.	.	.
3 B	.	.	.	42 E	.	.	.
3 C	.	.	.	44 A	1	4	4
6	.	(3)	.	47	3	3	.
7	.	3	.	47 A	.	.	.
29	5	.	.	47 B	.	.	.
29 A	4	3	3	51	.	.	.
31/44	4	4	4	52	.	5	4
31 A	.	.	.	52 A	.	4	5
42 B/47 C	.	3	.	53	.	.	.
42 C	.	.	.	54	.	.	.

Zeichenerklärung: 5 = Maximaltiter auf dem homologen Züchtungsstamm; 4 = 1/10 bis 1/100 des Maximaltiters; 3 = 1/1000 bis 1/10000 des Maximaltiters; 2 = 1/100000 bis 1/1000000 des Maximaltiters; 1 = sehr geringe Lysis; ( ) = starkes sekundäres Bakterienwachstum; . = keine Lysis.

<sup>1</sup> Vergleiche auch die graphische Darstellung bei PÖHN (1955).

Aus der Tabelle 22 ist zu entnehmen, daß die Staphylokokkenstämmen in der Mehrzahl nicht nur mit einem einzelnen Phagen reagieren, sondern meistens mit mehreren verschiedenen Phagen. Da aber diese Reaktionen gewissen Variationen unterworfen sind und außerdem bei den Staphylokokkenstämmen eine große Zahl verschiedenster Lysebilder vorkommen kann, ist es nicht möglich, etwa wie bei den Typhusbakterien oder Paratyphusbakterien, gut charakterisierte Typen zu unterscheiden. Vielmehr gibt man für die einzelnen Staphylokokkenstämmen nach dem jeweiligen Befund sog. Lysebilder (englisch: phage pattern) an. Um einen Stamm zu kennzeichnen, werden alle Phagen aufgezählt, mit denen er eine starke Lysis gibt. Schwache Lysisreaktionen führt man nicht im einzelnen auf, sondern ersetzt sie durch ein „+“, z. B. 7/47 B + (s. Tabelle 25).

WILLIAMS und RIPPON haben die Staphylokokkenphagen nach ihrer Wirkungsweise in Gruppen eingeordnet, wobei diejenigen Phagen zusammengefaßt wurden, die mit den übrigen Phagen möglichst wenige Überschneidungen ergeben (s. Tabelle 22). Sehr deutlich ist die Phagengruppe 3 A, 3 B, 3 C, 55 und 71 (Gruppe II = 3 A-Gruppe) von den anderen Phagen abgegrenzt, d. h. die erstgenannten Phagen wirken im allgemeinen nicht auf Stämme, die von Phagen der anderen Gruppen gelöst werden. Ferner unterscheiden WILLIAMS und RIPPON eine zweite Gruppe mit den Phagen 29, (29 A), 52, 52 A, 79 und 80 (Gruppe I = 52-Gruppe), eine dritte Gruppe mit den Phagen 6, 7, 42 B, 42 E, 47, 47 C, 53, 54 (Gruppe III = 6/47-Gruppe) und eine vierte Gruppe mit dem Phagen 42 D (Gruppe IV = 42 D-Gruppe). Zwischen diesen drei zuletzt genannten Phagengruppen können, wie auch WAHL und FOUACE festgestellt haben, Überschneidungen vorkommen, d. h. ein Staphylokokkenstamm kann beispielsweise von Phagen der Gruppe I wie von solchen der Gruppe III angegriffen werden. Die Gruppeneinteilung der Staphylokokkenphagen und die damit ermöglichte entsprechende Einteilung der Staphylokokkenstämmen ist in Tabelle 23 (nach WILLIAMS, RIPPON und DOWSETT 1953) zusammengestellt. In dieser Tabelle sind auch noch neu hinzugekommene Phagen angegeben.



Tabelle 22. Reaktionsbilder der Züchtungs- und Teststämme mit den Typisierungspfagen des Basissatzes.  
[Nach WILLIAMS und RIFTON (1952) modifiziert]

Gruppe	Staphylokokkenstamm	Testphagen																				
		I				II				III				IV								
		29	52	52 A	79	3 A	3 B	3 C	55	71	6	7	42 E	47	53	54	70	73	75	77	42 D	
I	29	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	52	-	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	52 A/79	-	±	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II	3 A	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3 B	-	-	-	-	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3 C	-	-	-	-	++	++	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	51*	-	-	-	-	++	++	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	55	-	-	-	-	++	++	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71	-	-	-	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
III	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	42 B/47 C*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	42 E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	47 B*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
IV	42 D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	
M	29 A*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±
	31/44*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±
	31 A*	+	+	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	42 C*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	44 A*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47 A*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

++ = starke Lysis; + = mäßige Lysis; ± = schwache Lysis.  
Bei den mit \* bezeichneten Stämmen handelt es sich um Teststämme, deren homologe Phagen nicht zum Basissatz gehören.

Es hat sich als zweckmäßig herausgestellt, die zu typisierenden Staphylokokkenstämme zunächst mit einem „Basissatz“ von 20 Phagen zu testen<sup>1</sup>. Falls mit diesen Phagen keine Reaktionen auftreten, werden die Stämme mit der 1000fachen RTD geprüft. Vielfach ist es hierdurch möglich, noch zu einem

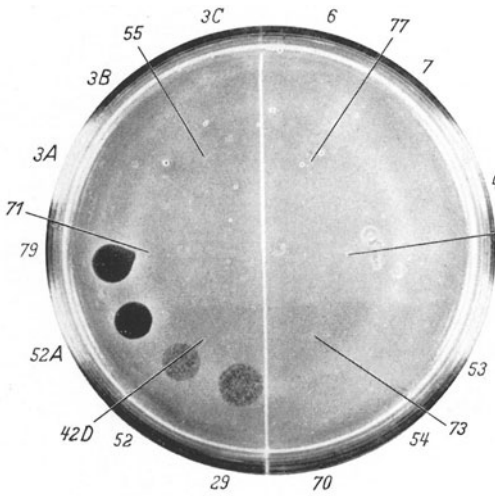


Abb. 7

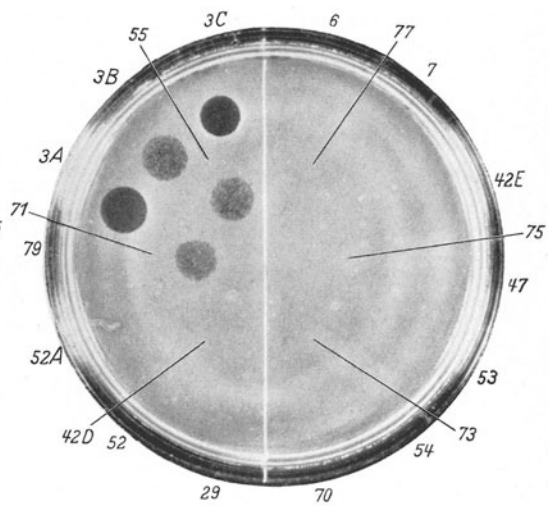


Abb. 8

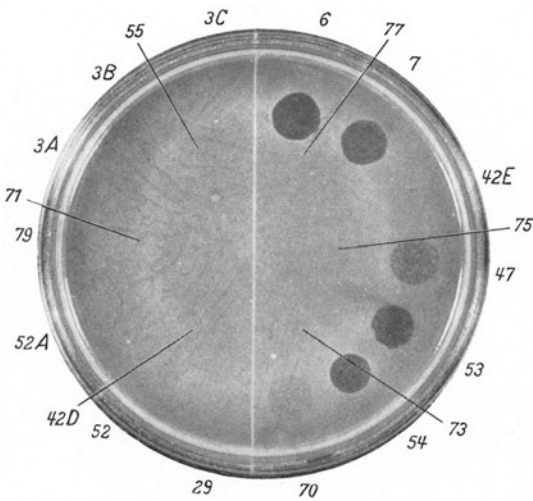


Abb. 9

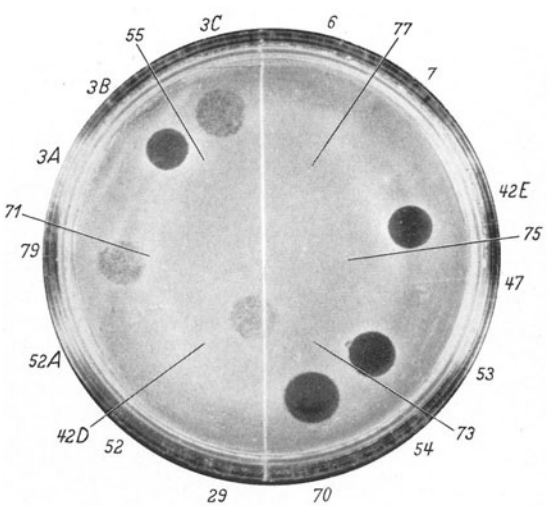


Abb. 10

Abb. 7. Staphylokokkenstamm der Lysogruppe I. Lysebild: 29/52/52A/79. [Die Feldereinteilung für die einzelnen Phagen ist für die photographische Aufnahme fortgelassen]

Abb. 8. Staphylokokkenstamm der Lysogruppe II. Lysebild: 3A/3B/3C/55/71 (s. [ ] Abb. 7)

Abb. 9. Staphylokokkenstamm der Lysogruppe III. Lysebild: 6/7/47/53/54/70 (s. [ ] Abb. 7)

Abb. 10. Nicht für eine Gruppe typisch reagierender Staphylokokkenstamm. Lysebild: 79/3B/3C/42E/54/70 (s. [ ] Abb. 7)

<sup>1</sup> Neuerdings wird der Phage 80 auch noch im Basissatz verwendet.

Tabelle 23. *Einteilung der Staphylokokkenphagen nach Gruppen.* (Nach WILLIAMS, RIPPON und DOWSETT<sup>1</sup>)

Gruppe	Phagen, die charakteristisch für die Gruppe sind	Häufig vorkommende Phagenbilder
I	29, 52, 52 A, 79, 80	52 A, 52/52 A, 29/52, 29/31/44/52 +
II	3 A, 3 B, 3 C, 51, 55, 71	3 A, 3 C, 3 B/3 C, 3 C/51, 3 A/3 B/3 C/51, 3 C/55/71
III	6, 7, 42 B, 42 E, 47, 47 B, 47 C, 53, 54, 31 B, 52 B, 70, 73, 75, 75A, 75 B, 76, 77	6/47 +, 6/7/47/53/54 +, 7/47/53/54 +, 53/54, 53/54/75
IV	42 D, 42 F	

+ Bedeutet, daß noch andere schwache, nicht im einzelnen aufgezeichnete Reaktionen mit weiteren Phagen vorhanden sind.

Die Phagen 7, 42 E, 47 C, 70, 73 und 75 können Lysebilder zusammen mit Phagen der Gruppe I geben.

<sup>1</sup> Nach dem gegenwärtigen Stand berichtet.

Ergebnis zu kommen. Es werden aber häufiger übergreifende Reaktionen beobachtet, die nach den Beobachtungen von PÖHN (1956) allerdings in geringer Zahl auftreten, wenn statt der 1000fachen RTD nur die 100fache RTD benutzt wird. Erst wenn ein Staphylokokkenstamm auch mit der 1000fachen RTD keine Lysis zeigt, wird er noch mit zusätzlichen Phagen untersucht (Tabelle 24).

Tabelle 24. *Typenphagen von Staphylococcus aureus.* (Nach WILLIAMS [vgl. auch PÖHN])

Gruppe	Basissatz	Zusätzliche Phagen
I	29, 52, 52 A, 79, (80)	
II	3 A, 3 B, 3 C, 55, 71	51
III	6, 7, 42 E, 47, 53, 54, 70, 73, 75, 77	31 B, 42 B, 47 B, 47 C, 52 B, 75 A, 75 B, 76
IV	42 D	42 F
M	—	31, 42 C, 44, 44 A, 57, 58, 69, 78, (81)

( ) = in der letzten Zeit neu angegebene Phagen (ROUNTREE, COMTOIS).

M = „miscellaneous“.

WAHL und FOUACE (1954) gaben eine Reihe von wichtigen Hinweisen für die Züchtung der Typisierungphagen und für methodische Fragen, darüber hinaus schlugen die Autoren zwei neue Phagenserien (1. Serie mit den Phagen 735 A, 735 G und 735 E, 2. Serie mit den Phagen 838 A, 838 C, 838 D, 847 B und 841) vor, welche sich zum Klassifizieren von Stämmen, die mit den übrigen Phagen nicht typisierbar sind, eignen sollen. Zur Vereinfachung der Technik empfahlen HOOD (1953) sowie WILLIAMS, RIPPON und DOWSETT, die Phagen der einzelnen Gruppen zu mischen und die Stämme zunächst mit diesen Gemischen zu testen. In einem zweiten Arbeitsgang wird dann das Lysebild mit den Phagen aus demjenigen Gemisch bestimmt, das eine Lysis gegeben hat. Allerdings bedeutet dieses Verfahren einen Zeitverlust. Methodische Fragen haben auch OSWALD und REEDY (1954) sowie GOLDBERG (1954) behandelt.

Da also die bisher verfügbaren Staphylokokkenphagen keine Typenspezifität besitzen, muß man sich mit der Feststellung und der Angabe von individuellen Lysebildern begnügen. Sie machen jedoch gelegentlich die Frage nicht leicht, ob 2 Stämme als identisch oder als verschieden anzusehen sind. Diese Schwierigkeit wurde — vielleicht etwas zu scharf — besonders von VOGELSANG (1953) hervorgehoben, der schrieb: “One and the same strain tested on different days and

strains which with great probability derived from a common source have shown so great differences in the lytic effect of the phages that it has been questionable if they should be regarded as belonging to the same phage pattern." Sicher unterscheiden lassen sich im allgemeinen nur solche Kulturen, die zu verschiedenen Gruppen gehören. Stämme aus einer Gruppe dürften nach WILLIAMS und RIPPON dann einen getrennten Ursprung haben, wenn sie sich bei gleichzeitiger Aus- testung deutlich gegenüber mehr als 2 Phagen verschieden verhalten. Da es nach dem Schema von WILLIAMS und RIPPON keine fest umrissenen Typen gibt, können demnach die Kulturen aus einem einheitlichen Infektionsgeschehen (z. B. bei einer Nahrungsmittelvergiftung) sich nach der Anzahl der Phagen, von denen sie gelöst werden, wie auch nach dem Grade der Lysis unterscheiden (Tabelle 25). Aus der Tabelle 25 geht hervor, daß die Stämme 1—8 einige Reaktionsunterschiede aufweisen, trotzdem aber als einheitlich angesehen werden müssen. Diese Stämme 1—8 kann man von Stamm 9 sicher und mit gewisser Wahrscheinlichkeit von Stamm 10 abgrenzen.

Zusammenfassend läßt sich aus den Untersuchungen von WILLIAMS und RIPPON sowie WAHL und Mitarbeitern sagen, daß bestimmte Staphylokokkenphagen mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit gemeinsam auf entsprechende Staphylokokkenstämme wirken, und daß es infolgedessen möglich ist, nach diesem Verhalten einerseits die Phagen, andererseits die Bakterienstämme in Gruppen zu ordnen. Die Gruppen dienen dann als Unterscheidungsmerkmal für die zu prüfenden Kulturen. Innerhalb der Gruppen werden die Stämme durch ihr Lysebild gekennzeichnet, das jedoch, wie schon ausgeführt, nicht mit einem wohlumrissenen Typ gleichgesetzt werden darf. Allerdings kommt es mit den gegenwärtig zur Verfügung stehenden Phagen bei einer Reihe von Stämmen zwischen den Gruppen zu Überschneidungen, so daß nicht in jedem Fall eine Gruppen-

Tabelle 25. Typisierungsergebnisse von *Staphylokokkenstämmen eines Ausbruchs von Lebensmittelvergiftung*. (Nach WILLIAMS und RIPPON)

Nr.	Lysisgrad mit Phagen													Aufgezeichnet als		
	3 C	6	7	29	31	42 B	42 C	42 D	42 E	47	47 B	47 C	52 A		53	54
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7/47 B +
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7 +
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7 +
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7/47 +
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7 +
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7/47 B +
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7/47 B/54 +
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7 +
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3 C
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7/42 D/42 E/52/54 +

Zeichenerklärung s. S. 136

zuordnung möglich ist. Trotz dieser Einschränkungen hat sich die bisherige Methode der Staphylokokkentypisierung bei der Bearbeitung epidemiologischer Fragen gut bewährt. Hierauf wird noch zurückzukommen sein.

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der bei den Typisierungen erhaltenen Befunde ist zu berücksichtigen, daß von den einzelnen Autoren nicht immer das gleiche Verfahren angewendet wird, z. T. werden auch andere Phagen benützt. So arbeitet G. WALLMARK (1949, 1954) in Schweden mit einem Satz von 14 Phagen. Neun von diesen stammen von WILLIAMS und RIPPON, während die restlichen (KS 6, 819, 1034, 166 und 155) durch WALLMARK von lysogenen

Tabelle 26. *Lysebilder der verschiedenen Staphylokokkentypen.* (Nach WALLMARK)

Lyso- typ	Bakteriophagen													
	3 B	3 C	51	6	7	42 B	47	47 A	47 B	KS 6	819	1034	166	155
1 A	+++	+++												
1 B	+++	+++	+++										+	
6		+++												
9			+++											
2 A				+++	+	+	+++		+		+++	+++	++	++
2 C				+++	+	+	+++		+				+	+
3				+	+++		+				+	+	+	+
4						+++				+++				
5 A							+++		+				+++	+++
5 B					+	+	+++		+		+++	+++		
7								+++						
8									+++					
11 A				++	+	+	++		+			+++	++	++
11 B							++		+			+++	+	+
10										+++			+	+
12													+++	+++
13														+++

Die Typen 1 A, 1 B, 6 und 9 bilden die Lysogruppe II (3 A-Gruppe), die Typen 2 A, 2 C, 3, 4, 5 A, 5 B, 7, 8, 11 A und 11 B die Gruppe III (6/47 Gruppe).

+++ = konfluierende Lysis; ++ = halbkonfluierende Lysis oder sehr zahlreiche Einzellöcher; + = bis zu 50 Einzellöcher.

Stämmen isoliert wurden. Mit diesen 14 Phagen in der RTD ergibt sich ein Schema, das 17 „Staphylokokkenlysotypen“ umfaßt. Es sind dies die Lyso-  
typen 1—13 mit den Subtypen 1 A, 1 B, 2 A, 2 C, 5 A, 5 B, 11 A und 11 B. Wie Tabelle 26 zeigt, werden die einzelnen Lysotypen im Schema von WALLMARK ebenfalls wie in demjenigen von WILLIAMS und RIPPON durch Lysebilder gekennzeichnet, d. h. die meisten Typen geben mit mehreren Phagen eine Reaktion. Der Unterschied zu dem Schema von WILLIAMS und RIPPON besteht aber darin, daß die einzelnen Lysebilder jeweils für einen ganz bestimmten Lysotyp charakteristisch sind, und es muß das Typ-Lysisbild ohne Abweichungen vorliegen, wenn man eine Staphylokokkenkultur einem der 17 Typen zuordnen will. Stämme, die auf Grund ihrer Phagenreaktionen keinem der 17 Typen entsprechen, werden als „nichtspezifischer Typ“ bezeichnet. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit der Gruppeneinteilung von WILLIAMS und RIPPON sei noch angefügt, daß die Lysotypen 1 A, 1 B, 6 und 9 in die Gruppe II von WILLIAMS und RIPPON fallen und die Lysotypen 2 A, 2 C, 3, 4, 5 A, 5 B, 7, 8, 11 A und 11 B in die Gruppe III. Im Phagensatz von WALLMARK sind Phagen der Gruppe I

nicht vertreten. Ob vergleichende Untersuchungen zwischen der Methode von WILLIAMS und RIPPON und derjenigen von WALLMARK an einer größeren Zahl von Stämmen vorgenommen worden sind, ist nicht bekannt. Zweifellos dürfte dies aber eine lohnende Aufgabe sein.

BLAIR und CARR (1953) in den USA benutzen für ihr Verfahren die 21 Phagen von WILSON und ATKINSON sowie 4 selbst isolierte Phagen (39, 142, 523 und VA 4). Die Autoren unterscheiden 6 Staphylokokkengruppen („phage types“), die durch entsprechende 6 Serien von Staphylokokkenphagen erkennbar sind:

Staphylokokkengruppe 1	Phagen: 3 A, 3 B, 3 C, 51, 39, 523
Staphylokokkengruppe 2	Phagen: 6, 7, 42 B, 42 C, 42 D, 42 E, 47, 47 A, 47 B, 47 C, VA 4
Staphylokokkengruppe 3	Phagen: 29, 29 A, 31, 52, 52 A
Staphylokokkengruppe 4	nimmt Zwischenstellung unter den Gruppen 2 und 3 ein
Staphylokokkengruppe 5	Phagen: 44, 44 A
Staphylokokkengruppe 6	Phage: 142

Staphylokokkenstämme, die in die Gruppen 1, 2 und 3 fallen, sind mit den „Typen“ 1—3 von WILSON und ATKINSON vergleichbar. Stämme, die sowohl von den Phagen der 2. Serie als auch der 3. Serie angegriffen werden, ordnen BLAIR und CARR versuchsweise in eine gesonderte Gruppe (Gruppe 4) ein. Die Kennzeichnung der einzelnen Stämme innerhalb der Gruppen erfolgt wie bei WILLIAMS und RIPPON nach dem jeweiligen Lysebild.

Die Feststellung, daß mit Hilfe der verschiedenen Testphagenserien eine Gruppeneinteilung der Staphylokokken möglich ist, legte den Gedanken nahe zu prüfen, inwieweit hier Beziehungen zu dem serologischen Verhalten der Staphylokokken aufzudecken sind. HOBBS (1948) zeigte, daß in der Tat gewisse, jedoch keine vollständigen Übereinstimmungen bestehen. So wurden Stämme des serologischen Typs I vor allem durch die Phagen 52, 29, aber auch durch den Phagen 47 C angegriffen. Darüber hinaus waren 21 (= 40,4%) der geprüften Kulturen des serologischen Typs I mit Staphylokokkenphagen nicht klassifizierbar. Stämme des serologischen Typs II gaben mit den Phagen 3 B und 3 C und nur gelegentlich mit dem Phagen 3 A eine Lysis. Der 3 A-Phage löste auch Kulturen, die zu dem von HOBBS aufgestellten serologischen Typ 7163 gehörten, obwohl dieser serologisch von dem Typ II verschieden ist. Auf die Stämme des serologischen Typs III wirkten vor allem nur die Phagen 6 und 47. Für die anderen serologischen Typen konnten keine Beziehungen zu Phagenreaktionen gefunden werden. WAHL und FOUACE sowie BLAIR und CARR stellten ebenfalls gewisse Übereinstimmungen zwischen den ersten 3 Gruppen der Staphylokokkenstämme und den serologischen Typen I—III von COWAN fest. Die zwei erstgenannten Autoren schlugen daraufhin vor, bei den durch die Typenphagen nachweisbaren Staphylokokkengruppen eine mit den drei serologischen Typen COWANs übereinstimmende Numerierung vorzunehmen.

Serologische Gruppe	Staphylokokken-lysogruppe	Phagengruppe
I	I	29, 52 usw.
II	II	3 A, 3 B usw.
III	III	6, 7 usw.

Die Frage der Beziehungen zwischen Phagenreaktionen und serologischen Typen ist eingehend von OEDING (1953) sowie OEDING und VOGELSANG (1954) geprüft worden, welche auch die hitzelabilen Staphylokokkenantigene berücksichtigten. Von 846 Stämmen pyogener Staphylokokken waren mit Phagen 63%

typisierbar gegenüber 94,6% mit der serologischen Methode. Es ergab sich, daß klare Beziehungen zwischen einem serologischen Typ und einer Lysogruppe nicht bestehen. Die Autoren schreiben: "One serological group might thus have one phage reaction belonging to phage group I another belonging to group II and a third belonging to group III, although one of these reactions might be in majority among the strains. This shows that a strict correlation between the three serological groups of COWAN and the three phage groups 52, 3 A and 6/47 is untenable. A certain correlation may exist, but this does certainly not justify an identification of the groups of the two systems." Kurz zusammengefaßt fanden OEDING und VOGELSAng, daß in COWANs Gruppe I (nach OEDING und VOGELSAng a b e) viele untypisierbare Staphylokokkenstämme (vgl. HOBBS), ferner solche, die zur Lysogruppe III oder gelegentlich zur Lysogruppe II und nur relativ wenige Stämme zur Lysogruppe I gehörten. Die Stämme der serologischen Gruppe II (a b) waren vielfach nicht typisierbar oder fielen in die Lysogruppe III, nur ein kleiner Teil zählte zur Lysogruppe II. Eine gute Übereinstimmung fand sich dagegen zwischen den Stämmen der Lysogruppe III und COWANs serologischer Gruppe III (a b c).

Bei der Beurteilung der von den verschiedenen Autoren erhaltenen, zum Teil widersprechenden Resultate über die Beziehungen zwischen serologischem Verhalten und Phagenempfindlichkeit von Staphylokokkenstämmen ist zu berücksichtigen, daß die Autoren nicht immer die gleiche Untersuchungsmethode angewandt haben. Ferner darf man auch den einzelnen Staphylokokkenphagen, worauf WAHL und FOUACE hinweisen, nicht den gleichen spezifischen Wert für eine Gruppeneinteilung zusprechen. Nach PÖHN (1956) zeigen von den Phagen des Basissatzes insbesondere die Phagen 7, 42 E, 73 und 75 eine geringere Gruppenspezifität als die übrigen Testphagen.

Was die Serologie der zum Typisieren verwendeten Bakteriophagen betrifft, so zeigte ROUNTREE (1949), daß die Phagen 3 A, 3 B, 3 C, 14, 51, 6, 7, 42 B, 47 C, 42 E, 47, 47 A sowie 47 B in die von ihr aufgestellte serologische Gruppe A und die Phagen 29, 29 A, 31, 31 A, 44, 44 A, 52, 52 A, 42 C, 42 D in die serologische Gruppe B einzuordnen waren. Mit anderen Phagen stellte ROUNTREE ferner die serologischen Phagengruppen C, D, E und F auf, von denen die Gruppe F heute die Phagen 76, 77, 42 D und 58 einschließt. RIPPON (1952) fügte dann noch die Gruppe G, welche die Typenphagen 65 und 66 WALLMARKS sowie den Phagen 68 von WAHL umfaßt, hinzu. Die Autorin gab ferner (1956) einen eingehenden Überblick über die Einteilung aller bisher bekannten Staphylokokkenphagen und ihre serologische Klassifizierung, nach der z. Z. die serologischen Gruppen A, B, F, C, D, G, H, E, J und K zu unterscheiden sind.

Die Phagen der serologischen Gruppen A, B, F und G lösen ausschließlich coagulasepositive, dagegen die Phagen der serologischen Gruppen E, J und K nur coagulasenegative Staphylokokkenstämme. Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Phagen 3 A haben FARRANT und ROUNTREE (1953) angestellt.

Nach Lysogenisation von Staphylokokkenstämmen mit den zum Typisieren benutzten Phagen verändert sich diesen gegenüber die Empfindlichkeit der Stämme, d. h. es kommt zu andersartigen Lysebildern (WILLIAMS, SMITH 1948, LOWBURY und HOOD 1953, ROUNTREE 1956).

Über die Bedeutung der Staphylokokkentypisierung für die Aufklärung epidemiologischer Fragen, wie beispielsweise die Verteilung von Staphylokokken bei Gesunden, Kranken und Krankenhauspersonal einschließlich der Rolle von Staphylokokkenausscheidern, der Zusammenhang von Antibioticaresistenz und bestimmten Staphylokokkenlysebildern, die Übertragungsweise der Staphylo-

kokken und vieles andere, liegen bereits zahlreiche Mitteilungen vor, von denen in diesem Überblick nur ein kleiner Teil angeführt werden kann.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß etwa 60% aller Staphylokokkenstämme typisierbar sind. Die untypisierbaren Stämme sind zum Teil bei Verwendung der 1000- oder 100fachen RTD (WAHL) noch klassifizierbar, jedoch treten bei Verwendung von konzentrierten Phagenlösungen vielfach auch stärker übergreifende Reaktionen auf. In Tabelle 27 ist die Verteilung der Staphylokokken auf die Lysogruppen I—III nach den Angaben einer Reihe von Autoren

Tabelle 27. Verteilung der Staphylokokkenstämme auf die Lysogruppen I—III

Autor	Zahl der geprüften Stämme	Prozent-satz der typisierbaren Stämme	Lysogruppe			Bemerkungen
			I	II	III	
VOGELSANG	858	62,9	4,0	9,5	49,4	Krankenhauspersonal
BLAIR und CARR	539	53,6	20	13	14	
WILLIAMS, RIPPON und DOWSETT	1349	66,5	21,7	11,8	33	
FUSILLO und Mitarbeiter	485	73	7,6	2,5	62,9	Stämme aus klinischem Untersuchungsmaterial
JACKSON und Mitarbeiter	541	35,2	5,0	1,5	16,9	
PÖHN	2361	82,3	50,1	7,2	24,8	Einschließlich Verwendung der Phagen in der 1000fachen RTD
GOULD und MCKILLOP	460	62	25	15	23	
MCLEAN (1956)	262	53 (90) <sup>1</sup>	5	6,5	55,7	Medizinstudenten Krankenhauspatienten
ROUNTREE und RHEUBEN (1956)	96	94,8	47,9 <sup>2</sup>	26,0	14,6	

In der Tabelle sind z. T. nicht die Originalzahlen der Autoren angegeben, sondern die Werte wurden umgerechnet auf den prozentualen Anteil innerhalb der Gesamtzahl an untersuchten Stämmen.

<sup>1</sup> Bei zusätzlicher Verwendung von unverdünnten Phagen.

<sup>2</sup> Vorwiegend Typ 80.

zusammengestellt. Allerdings lassen die angegebenen Werte nur einen relativen Vergleich zu, da Untersuchungstechnik, Auswahl der Stämme u. a. nicht völlig übereinstimmen.

Wie WALLMARK betont, hängt die Verteilung der „Staphylokokkentypen“ sehr von der Herkunft der Stämme ab, d. h. ob diese von Personen der Durchschnittsbevölkerung oder aber von Patienten aus Krankenhäusern stammen. Im erstgenannten Fall herrschen keine besonderen Reaktionsweisen mit den Staphylokokkenphagen vor (s. auch GOULD und MCKILLOP). Bemerkenswert ist die große Zahl der Stämme, die zur Gruppe III zählen, im Material von VOGELSANG, der Kulturen von Pflegepersonal aus 3 Krankenhäusern in Norwegen untersuchte. VOGELSANG fand, daß von seinen Stämmen der Gruppe III 68% penicillinresistent waren, in Gruppe I blieben dagegen nur 35% und in Gruppe II 15% von Penicillin unbeeinflusst. Die Beobachtung der Häufung von penicillinresistenten Stämmen in der Lysogruppe III ist ebenfalls von einer Reihe anderer Autoren gemacht worden (BARBER und Mitarbeiter 1949, ROUNTREE und THOMSON 1949, ELWOOD 1951, ROUNTREE 1953, WILLIAMS und Mitarbeiter 1953, WALLMARK 1954, FUSILLO und Mitarbeiter 1954, JACKSON und Mitarbeiter



1954 u. a.). FUSILLO und Mitarbeiter wiesen z. B. nach, daß unter 362 penicillinresistenten Stämmen 3,3% zur Gruppe I, 0,3% zur Gruppe II, dagegen 74,5% zur Gruppe III (6/47) gehörten. WILLIAMS und Mitarbeiter (1953) fanden, daß penicillinresistente Stämme in 17% zur Gruppe I, in 13% zur Gruppe II und in 35% zur Gruppe III gehörten, 35% waren unbestimmbar (in der RTD). WALLMARK (1954) wies unter 1775 Staphylokokkenstämmen aus der Phagengruppe III in 94,3% penicillinresistente Kulturen nach. Aufschlußreich ist auch die Tabelle von BARBER und WHITEHEAD über das Phagenverhalten penicillinresistenter Staphylokokkenstämmen aus verschiedenen Krankenhäusern Englands (Tabelle 28).

Tabelle 28. *Phagenreaktionen penicillinresistenter Staphylokokkenstämmen von Krankenhauspatienten.* (Nach BARBER und WHITEHEAD)

Lysebilder	Hammer-smith-Hospital	St. Thomas-Hospital	General Lying-in Hospital S.E. 1	West London-Hospital	Kent- und Canterbury-Hospital	St. Mary-Hospital Manchester	Gesamtzahl
6/7/47	25	27	0	1	27	5	85
52 A	1	4	15	0	1	0	21
42	3	0	0	0	0	0	3
3	1	0	0	0	0	0	1
29/31/52	1	0	0	0	0	0	1
Nicht typisierbar	3	8	13	0	4	1	29
Gesamtzahl	34	39	28	1	32	6	140

Von den 140 untersuchten Stämmen fielen, wie Tabelle 28 zeigt, 85 (= 61%) in die 6/47-Gruppe. Es können aber auch penicillinresistente Stämme der Gruppen I und II oder untypisierbare Kulturen in einem Krankenhaus überwiegen (RUYS und WILLEMS 1955, s. auch WILLIAMS und Mitarbeiter 1953, BARBER, WILSON, RIPPON und WILLIAMS 1953). Es sei in diesem Zusammenhang auf die Übersicht von ANDERSON und WILLIAMS (1956) verwiesen, welche die Ergebnisse verschiedener Autoren über die Verteilung penicillin- oder gegen andere Antibiotica resistenter Staphylokokkenstämmen auf die einzelnen Lyso-Gruppen in einer Tabelle zusammengestellt haben.

Die Frage, ob bestimmte Staphylokokken bei typischen Krankheitsbildern vorherrschen (Furunkulose, Mastitis, Pemphigus neonatorum u. a.), ist noch nicht sicher zu beantworten, denn zweifellos können die coagulasepositiven Staphylokokken aller Gruppen die für diese Keime charakteristischen Krankheitserscheinungen hervorrufen. Allerdings wiesen PARKER und Mitarbeiter (1955) sowie BARROW (1955) nach, daß beim Impetigo contagiosa der „Staphylokokkentyp“ 71 (Gruppe II) eindeutig dominiert. ROUNTREE (1953) und WALLMARK (1954) fanden ein Vorherrschen der Stämme aus der Phagengruppe II bei Furunkulose. Dies konnte jedoch von WILLIAMS, RIPPON und DOWSETT nicht bestätigt werden. Beim Pemphigus neonatorum wurden ebenfalls Staphylokokken der verschiedenen Gruppen als Erreger gefunden (ALLISON: Gruppe II, PARKER und KENNEDY: Gruppe II, WILLIAMS und Mitarbeiter: vor allem Gruppe III, ALLISON und HOBBS: Gruppe I). Innerhalb eines Krankenhauses kann es natürlich auch einmal zur Ausbreitung hauptsächlich nur eines „Typs“ kommen (DENTON und Mitarbeiter 1950 u. a.). Bemerkenswert ist die Beobachtung von ROUNTREE (1955), daß im Jahre 1954 bei Patienten im Royal Prince Alfred-Hospital in

Sydney ein neuer Staphylokokken-„Typ“ (80) in zunehmendem Maß auftrat, welcher offenbar eine besonders große Virulenz besaß und Epidemien von Furunkulose unter den Krankenhausangehörigen hervorgerufen hat, sowie darüber hinaus bei 19 von 24 Ausbrüchen von Hauteiterungen bei Säuglingen in verschiedenen Krankenhäusern Australiens angetroffen wurde. 94% der Kulturen dieses „Typs“ waren penicillinresistent. Ähnliche Feststellungen machten BYNOE und Mitarbeiter (1956) in Kanada. Die Autoren gewannen durch Anpassung des Phagen 42 B an einen mit den Routinetestphagen unbestimmbaren Staphylokokkenstamm einen neuen zusätzlichen Typisierungsphagen „81“ (s. Tabelle 24). Sie züchteten in rund 50% aller Staphylokokkenstämme von Patienten mit Furunkulose oder Abscessen in dem von ihnen untersuchten Krankenhaus Kulturen, die von diesem Phagen gelöst wurden. Ob den untypisierbaren Staphylokokkenstämmen eine geringere Pathogenität zukommt als den typisierbaren, wie GOULD und MCKILLOP vermuten, so daß die Phagentypisierbarkeit ein Kriterium der Pathogenität sein würde, bedarf noch weiterer Untersuchungen (s. auch ROUNTREE und RHEUBEN 1956).

Bei einer Staphylokokkenerkrankung besteht ein weitgehender Zusammenhang zwischen den gefundenen Staphylokokkenstämmen und einer bestimmten Lysogruppe: Es ist dies die Nahrungsmittelvergiftung, ausgelöst durch enterotoxinbildende Staphylokokkenstämme. Die hierbei isolierten Kulturen gehören fast ausschließlich zur Gruppe III (ALLISON 1949, WILLIAMS, RIPPON und DOWSETT 1953, WALLMARK 1954, WILSON und ATKINSON 1945, ODDY und CLEGG 1947, MILLAR und POWNALL 1949, SAINT-MARTIN und Mitarbeiter 1951, CROWE 1954). Gerade bei den Nahrungsmittelvergiftungen erwies sich die Phagenmethode zur Aufklärung epidemiologischer Gegebenheiten als sehr brauchbar. So konnten beispielsweise bei dem von ODDY und CLEGG beschriebenen Ausbruch durch Büchsenfleisch Staphylokokken des Reaktionsbildes 47/47 C an der Hand eines Arbeiters, der das Fleisch hergestellt hat, nachgewiesen werden. Bei der Nahrungsmittelvergiftung, die MILLAR und POWNALL beschrieben, litt ein Koch an einer leichten Dermatitis der Hand. Der hiervon isolierte Staphylokokkenstamm hatte das Lysebild 6/47/53/54. Von der Wurst, die dieser Koch zubereitet hatte und welche als die Ursache der Nahrungsmittelvergiftung angesehen werden mußte, sowie aus dem Erbrochenen von Patienten konnten Stämme mit genau der gleichen Phagenreaktion isoliert werden. ALLISON (1949) fand, daß 30 Stämme (= 64%) von insgesamt 47 verschiedenen Ausbrüchen zu dem Reaktionsbild 6/47 gehörten, 8 andere Stämme ließen sich als Typ 42 D, der tierischen Ursprungs<sup>1</sup> ist und bei boviner Mastitis und in roher Kuhmilch häufig vorkommt (WILLIAMS SMITH), identifizieren. Es fielen demnach 81% der Stämme von 47 Ausbrüchen in die zuvor genannten Lysogruppen. Nach WILLIAMS (s. ANDERSON und WILLIAMS 1956) waren von 93 Nahrungsmittelvergiftungen 88mal die ursächlichen Staphylokokkenstämme typisierbar; 77 davon gehörten zur Gruppe III und 6 zur Gruppe IV (42 D), 2 Stämme wurden von den Phagen der Gruppen I und III gelöst, 2 Stämme zählten zur Gruppe II und einer zur Gruppe I. Demnach gehört weitaus die Mehrzahl der nahrungsmittelvergif-

<sup>1</sup> Hinsichtlich der Typisierungsergebnisse bei Staphylokokken tierischen Ursprungs siehe WILLIAMS SMITH (1948), MACDONALD (1946), LUDLAM (1952), PRICE und Mitarbeiter (1954), LEVY, WILLIAMS und RIPPON (1953) u. a.

tenden Staphylokokken zur Gruppe III. Wie WILLIAMS hervorhebt, ist damit aber nicht ausgesagt, daß jeder Staphylokokkenstamm, der zur Gruppe III gehört, ein Enterotoxin bildet. Auf die Bedeutung der Staphylokokken aus der Gruppe III für Nahrungsmittelvergiftungen wiesen erst kürzlich wieder ANDERSON und STONE (1955) hin, die 4 Ausbrüche, hervorgerufen durch getrocknetes Rahmmilchpulver, welches Staphylokokken mit dem Lysebild 42 E/53 w („weak reaction“) enthielt, beschrieben.

Epidemiologisch wertvolle Ergebnisse brachte die Phagenmethode besonders bei Untersuchungen in Krankenhäusern und geburtshilflichen Stationen, in denen die Frage der Staphylokokkenträger und ihre Bedeutung für das Zustandekommen von Infektionen eine wichtige Rolle spielt. BARBER und Mitarbeiter fanden, daß über die Hälfte des Pflegepersonals Träger von meist penicillinresistenten Staphylokokken auf den Schleimhäuten der Nase ist. Auf geburtshilflichen Stationen lassen sich derartige „Krankenhausstämme“ relativ schnell nach der Krankenhausaufnahme bei den Müttern nachweisen. Auch in einem hohen Prozentsatz siedeln sich die Staphylokokken auf den Nasenschleimhäuten der Säuglinge an, die nach den Feststellungen von BARBER die Staphylokokken von dem Pflegepersonal leichter aufnehmen als von ihren Müttern (vgl. BARBER und BURSTON 1955). LUDLAM fand auf geburtshilflichen Stationen oft eine Übereinstimmung im Lysisverhalten bei Staphylokokken, die aus Zimmerstaub isoliert waren und Kulturen, die von Nasenabstrichen der Säuglinge stammten. Die große Schnelligkeit der Besiedlung der Nasenschleimhäute von Säuglingen mit Staphylokokken stellte auch WALLMARK (1954) fest: 34 von 39 Säuglingen in einer geburtshilflichen Station beherbergten Staphylokokken auf den Schleimhäuten der Nase oder des Rachens; die Säuglinge hatten sich die Infektion innerhalb der ersten 4 Lebenstage zugezogen. Bei Erwachsenen finden sich auf der Nasenschleimhaut Staphylokokken bei 30—60%, ohne daß klinische Erscheinungen vorliegen. Staphylokokken, die von der Haut isoliert werden, haben vielfach die gleiche Phagenreaktion wie diejenigen aus der Nase (WILLIAMS 1946). So isolierte WILLIAMS bei 65 Personen Staphylokokkenstämme von der Hand und der Nase. Bei 36 Personen waren die Kulturen in beiden Fällen typisierbar, und sie gaben in 31 Fällen die gleiche Phagenreaktion. WILLIAMS zeigte ferner, daß die Gegenwart von Staphylokokken in der Nase bei einzelnen Menschen nur sporadisch ist, während andere Menschen Ausscheider über lange Zeit sind. Bei diesen chronischen Ausscheidern stellten GOULD und MCKILLOP (1954) bei mehreren Nasenabstrichen im Verlauf eines Jahres bei den einzelnen untersuchten Personen Stämme mit jeweils immer dem gleichen Lysebild fest, nur bei 2% waren im Lauf der Beobachtungszeit verschiedenartige Staphylokokkenstämme nachzuweisen. Schließlich sei noch erwähnt, daß meistens bei rezidivierender Staphylokokkenerkrankung (z. B. Furunkulose) alle von den einzelnen Entzündungsherden zu verschiedenen Zeiten gezüchteten Kulturen dieselben Phagenreaktionen geben und somit als übereinstimmend zu betrachten sind (ROODYN 1954).

### V. Die Lysotypie bei anderen Bakterienarten

SONNENSCHN (1929), BURNET und MCKIE (1930), CLAUBERG und MARCUSE (1932), SARTORIUS und REPLOH (1932), RADOJČIĆ (1936), MILLER (1937), DUNLOP (1943), THOMEN und FROBISHER (1945) u. a. wiesen nach, daß sich mit geeigneten

Phagen eine Einteilung der Dysenteriebakterienstämme ergibt, welche Beziehungen zu dem serologischen Verhalten der Kulturen aufweist. HAMMARSTRÖM (1947, 1949) zeigte ferner die Möglichkeit, bei *Shigella sonnei* mit 12 nicht-adaptierten, auf die kritische Testverdünnung eingestellten Phagen 68 Lysotypen zu unterscheiden, von denen jedoch 37 nur einmal festgestellt wurden. Für die Typisierung erwiesen sich vor allem Kulturen in der R-Form als geeignet. Die Typenstabilität war befriedigend, aber nicht absolut. Diese Beobachtung machte ebenfalls MAYR-HARTING (1952), der auch experimentelle Typenumwandlungen gelangen. Über Ergebnisse der Lysotypie von *Shigella sonnei* mit den Phagen von HAMMARSTRÖM berichteten ferner COOPER und MAYR-HARTING (1951), RASKA und Mitarbeiter (1950) sowie LUDFORD (1953). TEE (1955) bestätigte mit selbst-gewonnenen Phagen die Möglichkeit der Typisierung von *Shigella sonnei*. Der Autor mißt dieser Methode jedoch nur einen geringen praktischen Wert zu, da die Mehrzahl aller Stämme zum gleichen Lysotyp gehört und die Typen in vivo nicht immer stabil sind.

Zur Typeneinteilung von *Ps. pyocyanea* veröffentlichte WARNER (1950) ein Typisierungsschema. Dieser Autor teilte 68 Stämme von *Ps. pyocyanea* mit 19 Phagen in 19 Gruppen bzw. Typen ein. MAYR-HARTING (1949) wies nach, daß deutliche Beziehungen zwischen Phagenreaktionen und serologischem Verhalten der geprüften *Pyocyaneus*stämme bestehen. Auch VAN DEN ENDE (1952) kam zu ähnlichen Feststellungen.

Zu recht interessanten und auch epidemiologisch verwertbaren Resultaten haben die Untersuchungen von NICOLLE, LE MINOR, BUTTIEAX und DUCREST (1952) über die Typendifferenzierung der Dyspepsiecolibakterien 0111 : B 4, 055 : B 5 und 026 : B 6 geführt, welche von den Autoren mit 14 ausgewählten, zum Teil aus Kinderstühlen, Abwasser oder anderen Quellen stammenden unverdünnten oder nur gering verdünnten Bakteriophagen, deren Wirkung nicht auf Dyspepsiecolibakterien beschränkt ist, vorgenommen wird. Durch die Phagen 4, 10, 28, 22, 42, 32 und 36 sind bei den Colistämmen 0111 : B 4 7 Lysotypen (Montparnasse, Sèvres, Lille, Dorf, Tourcoing, Vienne, Bretonneau) erkennbar. Ebenfalls 7 Lysotypen (Weiler, Flandre, Graz, Londres, Lomme, Béthune, Vaugirard) werden bei den Colibakterien 055 : B 5 mit den Phagen 46, 20, 48, 28, 16, 38 und 14 unterschieden. Bei den Colibakterien 026 : B 6 haben die Autoren 5 Lysotypen (Birmingham, La Butte, Styrie, Morin, Warwick) aufgefunden. Sie benutzen für deren Differenzierung die Phagen 44, 10, 42, 20 und 36. NICOLLE und Mitarbeiter sehen das von ihnen aufgestellte Lysotypieschema der Dyspepsiecolibakterien noch nicht als endgültig an. Es ist auch inzwischen bereits modifiziert worden (NICOLLE und Mitarbeiter 1954[c], 1956[c] : 10 Lysotypen bei *E. coli* 0111 : B 4, 10 Lysotypen bei *E. coli* 055 : B 5 und 7 Typen bei *E. coli* 026 : B 6)<sup>1</sup>. Die Autoren führen eine gelegentlich beobachtete Inkonstanz im Lysotyp bei mehreren Stämmen von ein und demselben Patienten auf die noch bestehende Unvollkommenheit der Technik, Degradierung der Kulturen infolge zu langer Aufbewahrung vor der Typisierung oder auf den Einfluß von exogenen Bakteriophagen zurück. Zwischen dem serologischen und biochemischen Verhalten einerseits und den Ergebnissen der Lysotypie andererseits bestehen gewisse Übereinstimmungen (NICOLLE und Mitarbeiter

<sup>1</sup> Die neu hinzugekommenen Typen heißen bei *E. coli* 0111 : Clichy, Paris, Palermo; bei *E. coli* 055 : St. Christopher, Finlande, Jerusalem, Rostock; bei *E. coli* 026 : Zürich, Liège.

1954, 1956[c]). So zeigen die Lysotypen Montparnasse, Sèvres, Tourcoing und Vienne von *E. coli* 0111: B 4 immer einen positiven Ausfall des  $\beta$ -phenyl-propion-säure-Test nach d'ALESSANDRO und COMES und haben das Geißel-Antigen H 2; die anderen Lysotypen dieser Serogruppe geben dagegen eine negative Reaktion nach d'ALESSANDRO und weisen andere H-Antigene auf oder sind unbeweglich. Ähnliche Verhältnisse finden sich auch bei *E. coli* 055: B 5. Hier reagiert nur der Lysotyp St. Christopher, der bisher ausschließlich bei Kulturen aus England festgestellt wurde, nach d'ALESSANDRO positiv und besitzt das Geißel-Antigen H 2. Zweifellos lassen sich mit der Methode von NICOLLE tiefere Einblicke in die Epidemiologie der Dyspepsiecolibakterien gewinnen. In den einzelnen Kinderkrankenhäusern herrschen zum Teil untereinander völlig verschiedene Lysotypen vor. Während wir z. B. in der Kinderklinik in Mainz die Typen Tourcoing (0111: B 4) und Lomme (055: B 5) beobachtet haben, treten in der Kinderklinik in Frankfurt a. M. die Typen Sèvres (0111: B 4) und Béthune (055: B 5) auf<sup>1</sup>. Auch EÖRSI und Mitarbeiter (1954) haben auf die Möglichkeit der Typisierung von Dyspepsiecolibakterien mit Phagen hingewiesen.

Unter den von NICOLLE verwendeten Phagen gibt es einige, die nur jeweils einen serologischen Colityp (z. B. nur Stämme der Antigenstruktur 0111: B 4) angreifen. Es erscheint daher möglich, daß diese Phagen spezifisch auf das B-Antigen eingestellt sind. TOFT (1947) zeigte, daß bei den Colibakterien solche K-Phagen vorkommen, deren Wirkung von dem Vorhandensein eines bestimmten K-Antigens (A oder L) abhängt; eine Feststellung, die der Auffindung von typenspezifischen Phagen bei Klebsiellen durch RAKIETEN und Mitarbeitern (1940) entspricht.

Bei einer Reihe von anderen Bakterienarten sind ebenfalls Versuche einer Typendifferenzierung mit Phagen unternommen worden, die jedoch bisher nur vorläufiger Natur sind und noch keine praktische Bedeutung erlangt haben. Es sollen abschließend hier nur kurz die Untersuchungen von KEOGH, SIMMONS, und ANDERSON (1938), HEWITT (1952), TOSHACH (1950) sowie FAHEY (1952) bei Diphtheriebakterien erwähnt werden, wobei der letztgenannte Autor nach dem Lysisbild mit 5 ausgewählten Phagen 9 Lysotypen feststellte. Mit der Differenzierung der Mycobakterien beschäftigten sich vor allem PENSO und Mitarbeiter (1949), HNATKO (1953, 1954, 1956), FROMAN und BOGEN (1953) sowie FROMAN, DRAKE und BOGEN (1954). FROMAN und Mitarbeiter beschrieben Phagen, die neben einer Wirkung auf säurefeste Saprophyten auch virulente Tuberkelbakterien angreifen, und unterschieden bei diesen nach der Phagenempfindlichkeit 4 Gruppen. RIFKIND und PICKETT (1954) zeigten, daß bei *Past. multocida* mit Phagen aus lysogenen Kulturen eine Einteilung in Lysotypen möglich ist, während GUNNISON und Mitarbeiter (1951) nachwiesen, daß ein Pestphage („P“-Phage) bei Anwendung in der kritischen Testverdünnung und Bebrütung der Kulturen bei 20° eine Unterscheidung zwischen *Past. pestis* und *Past. pseudotuberculosis* gestattet. Wenig ist bisher über eine Differenzierung der Streptokokken durch Phagen bekannt. EVANS (1934—1943) arbeitete mit Phagen (Bouillonmethode), deren Wirkung der serologischen Gruppeneinteilung entsprach. KJEMS (1955) fand, daß mit geeigneten Streptokokkenphagen innerhalb der serologischen

<sup>1</sup> Die Typisierung unserer Stämme wurde liebenswürdigerweise von Herrn Dr. P. NICOLLE, Paris, vorgenommen.

Gruppe A der hämolysierenden Streptokokken eine Beziehung zwischen serologischen Typen und Empfindlichkeit für Phagen festzustellen ist. Zur Trennung serologisch verwandter und daher schwer differenzierbarer Streptokokkentypen (z. B. 11 und 12) können solche Streptokokkenphagen von Nutzen sein.

### Schlußbetrachtung

Es dürfte kein Zweifel bestehen, daß die Bakteriophagen, die ein überaus feines Reagens für strukturelle Unterschiede an der Bakterienoberfläche darstellen, ein brauchbares Hilfsmittel sowohl zur Differenzierung zwischen verschiedenen Bakterienarten als auch zur Typeneinteilung innerhalb einer Bakterienart sind. Die praktischen Erfolge vor allem bei der Lysotypie der Typhus- und Paratyphus B-Bakterien beweisen dies. Freilich hat die Phagenmethode auch Grenzen und Fehlermöglichkeiten, die man bei ihrer Anwendung kennen muß. Ebenso kann, wie besonders in vitro-Versuche ergeben haben, nicht erwartet werden, daß die Konstanz der Lysotypen absolut ist. Entscheidend für den Wert der Lysotypie sind die praktischen Erfahrungen. Die bei einer Bakterienart gemachten Beobachtungen dürfen aber nicht ohne weiteres auf andere Arten übertragen werden. Der Gebrauch von Phagen für diagnostische Zwecke würde, wie STOCKER betont, wahrscheinlich ausgedehnter sein und verlässliche Resultate erwarten lassen, wenn es Laboratorien gäbe, die geprüfte und spezifisch wirkende Phagenpräparationen herstellen und abgeben würden, wie es schon z. B. von dem International Reference Laboratory for Enteric Phage Typing für die Typhus-Vi-Phagen gehandhabt wird.

### Literatur

- ALLISON, V. D.: Food poisoning. Proc. Roy. Soc. Med. **42**, 216 (1949).
- ANDERSON, E. S.: Consideration of the Vi-phage types of Salmonella typhi on a structural basis. Nature (Lond.) **175**, 171 (1955).
- The significance of Vi-phage types F<sub>1</sub> and F<sub>2</sub> of Salmonella typhi. J. of Hyg. **49**, 458 (1951).
- Diskussionsbeitrag. J. Gen. Microbiol. **12**, 379 (1955).
- A new Vi-phage type of Salmonella typhi; with a discussion of methods of preparation of typing phages for new Vi-types. J. Gen. Microbiol. **14**, 676 (1956).
- , and A. FELIX: Variation in Vi-phage II of Salmonella typhi. Nature (Lond.) **170**, 492 (1952).
- — „Degraded Vi-strains“ and variation in Vi-phage II of Salmonella typhi. J. Gen. Microbiol. **8**, 408 (1953).
- — The Vi-type determining phages carried by Salmonella typhi. J. Gen. Microbiol. **9**, 65 (1953).
- — Vi-phage type specificity and degradation. Atti del VI. congresso internazionale di Microbiologia. Rom 6.—12. Nov. 1953. Vol. 3, Sez. X, 462.
- , and A. FRASER: The influence of the factors determining Vi-type specificity in Salmonella typhi on the adaptation of Vi-phage. II. J. Gen. Microbiol. **13**, 519 (1955).
- — The statistical distribution of phenotypically modifiable particles and host-range mutants in populations of Vi-phage II. J. Gen. Microbiol. **15**, 225 (1956).
- , and R. E. O. WILLIAMS: Bacteriophage typing of enteric pathogens and staphylococci and its use in epidemiology. J. Clin. Path. **9**, 94 (1956).
- ANDERSON, P. H. R., and D. M. STONE: Staphylococcal food poisoning associated with spray-dried milk. J. of Hyg. **53**, 387 (1955).
- ATKINSON, N., and H. G. GEYTENBEK: Salmonella bacteriophages. I. Bacteriophages of S. adelaide. Austral. J. Exper. Biol. a. Med. Sci. **31**, 441 (1953).
- — M. C. SWANN and J. M. WALLASTON: Lysogenicity and lysis patterns in the Salmonellas. Austral. J. Exper. Biol. a. Med. Sci. **30**, 333 (1952).

- BAIL, O.: Bakteriophage Wirkungen gegen Flexner- und Colibakterien. *Wien. klin. Wschr.* **1921**, 447.
- BANKER, D. D.: Paratyphoid A phage-typing. *Nature (Lond.)* **175**, 309 (1955).
- BARBER, M.: Staphylococcal infection due to penicillin-resistant strains. *Brit. Med. J.* **1947 II**, 863.
- , and J. BURSTON: Antibiotic resistance in staphylococcal infection. A study of antibiotic sensitivity in relation to bacteriophage type. *Lancet* **1955 II**, 578.
- F. G. J. HAYHOE and J. E. M. WHITEHEAD: Penicillin-resistant staphylococcal infection in a maternity hospital. *Lancet* **1949 II**, 1120.
- , and M. ROZWADOWSKA: Infection by penicillin-resistant staphylococci. *Lancet* **1948 II**, 641.
- , and J. E. M. WHITEHEAD: Bacteriophage types in penicillin-resistant staphylococcal infections. *Brit. Med. J.* **1949 II**, 565.
- B. D. WILSON, J. E. RIPPON and R. E. O. WILLIAMS: Spread of staphylococcus aureus in a maternity department in the absence of severe sepsis. *J. Obstetr.* **60**, 476 (1953).
- BARROW, G. I.: Clinical and bacteriological aspects of impetigo contagiosa. *J. of Hyg.* **53**, 495 (1955).
- BERTANI, G., and J. J. WEIGLE: Host-controlled variation in bacterial viruses. *J. Bacter.* **65**, 113 (1953).
- BEUMER, J., et A. VANDEWEYER-DEVEEN: Premiers résultats de la lysotypie de *S. paratyphi B* en Belgique. *Antonie van Leeuwenhoek* **20**, 263 (1954).
- BLAIR, J. E., and M. CARR: Bacteriophage typing of staphylococci. *J. Inf. Dis.* **93**, 1 (1953).
- BLASI, R. DE, e A. BUOGO: La tipizzazione fagica delle SS. typhi e paratyphi B. *Riv. ital. d'Igiene* **12**, 16 (1952).
- BOYD, J. K. S.: The symbiotic bacteriophages of *Salmonella typhi-murium*. *J. of Path.* **62**, 501 (1950).
- M. T. PARKER and N. S. MAIR: Symbiotic bacteriophage as a „marker“ in the identification of strains of *S. typhi-murium*. *J. of Hyg.* **49**, 442 (1951).
- BRANDIS, H.: Ergebnisse der Vi-Phagentypisierung. *Klin. Wschr.* **1953**, 869.
- Über einen Paratyphus B-Stamm mit atypischem Verhalten bei der Phagentypisierung. *Z. Hyg.* **138**, 296 (1953).
- Zur Unterteilung des Typhusbakterientyps E<sub>1</sub>. *Zbl. Bakter. I Orig.* **162**, 223 (1955).
- Die Lysotypie von Typhus- und Paratyphus B-Bakterien. *Zbl. Bakter. I Orig.* **164**, 149 (1955).
- Die Lysotypie mit Typhus- und Paratyphus B-Stämmen von Dauerausscheidern. *Zbl. Bakter. I Orig.* **162**, 437 (1955).
- Über die Beeinflussung des Reaktionsbildes bei der Lysotypie von Paratyphus B-Stämmen durch einen Paratyphus B-Phagen. *Z. Hyg.* **142**, 197 (1955).
- , u. P. S. IMAMURA: Vergleichende Untersuchungen über Vi-Bakteriophagen. *Z. Hyg.* **143**, 50 (1956).
- , u. H. MAURER: Über die Beziehungen zwischen Phagentyp und Xyloseverhalten bei Typhusstämmen. *Z. Hyg.* **140**, 138 (1954).
- , u. I. STORCH: Unveröffentlicht.
- , u. M. THOMSEN: Zur Kenntnis von *Salm. java*. *Z. Hyg.* **141**, 551 (1955).
- Beziehung zwischen Lysotyp und kulturellem Verhalten bei Paratyphus B-Stämmen. *Z. Hyg.* **142**, 227 (1956).
- BUCKLE, G.: The typing of *Bact. typhosum*. *Med. J. Austral.* **1946 II**, 325.
- BUNOMINI, G., e V. D'AMELIO: Rilievi sulla tipizzazione fagica di *S. typhi* e *S. paratyphi* nell'Italia centrale. *Riv. ital. d'Igiene* **14**, 202 (1954).
- BURNET, F. M., and D. LUSH: The staphylococcal bacteriophages. *J. of Path.* **40**, 455 (1935).
- , and M. MCKIE: Bacteriophage reactions of flexner dysentery strains. *J. of Path.* **33**, 637 (1930).
- BYNOE, E. T., R. H. ELDER and R. D. COMTOIS: Phage-typing and antibiotic-resistance of staphylococci isolated in a general hospital. *Canad. J. Microbiol.* **2**, 346 (1956).
- CHERRY, W. B., B. R. DAVIS and PH. R. EDWARDS: Observations on the types and typing of *Salmonella paratyphi B* cultures in the United States. *Amer. J. Publ. Health* **43**, 1280 (1953).
- — — Lysis of cultures devoid of Vi-antigen by Vi I bacteriophage of *Salmonella typhosa*. *Science (Lancaster, Pa.)* **120**, 309 (1954).

- CHERRY, W. B., B. R. DAVIS, PH. R. EDWARDS and R. B. HOGAN: A simple procedure for the identification of the genus *Salmonella* by means of a specific bacteriophage. *J. Labor. a. Clin. Med.* **44**, 51 (1954[a]).
- CIUCA, M., u. C. COMBIESCU: Die Verbreitung der Lysotypen von *S. typhi* und *S. paratyphi B* in der Volksrepublik Rumänien, die Lysotypie in der Praxis der epidemiologischen Forschungen. 2. Colloquium über Fragen der Lysotypie. Wernigerode, 8.—10. 10. 1956.
- CLAUBERG, K. W., and K. MARCUSE: Über die Bacteriophagendiagnostik als Hilfsmittel für die Typendifferenzierung innerhalb der Ruhrbazillengruppe. *Zbl. Bakter. I Orig.* **124**, 29 (1932).
- COMBIESCU, G., et M. POPVICI: Détermination du type bactériophagique des bacilles typhiques isolés en Roumanie. *Arch. roum. Path. expér.* **14**, 69 (1948).
- COOPER, K. E., and A. MAYR-HARTING: Phage-typing and epidemiology of *Shigella dysenteriae* Sonne. *Brit. Med. J.* **1951 II**, 271.
- COWAN, S. T.: Classification of staphylococci by slide agglutination. *J. of Path.* **48**, 169 (1939).
- CRAIGIE, J.: Notes on the typing of *B. typhosus* with special reference to types E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub>. *Canad. Publ. Health J.* **30**, 37 (1939).
- The present status of phage typing of *Bact. typhosum*. *Canad. Publ. Health J.* **33**, 41 (1942).
- The significance and applications of bacteriophage in bacteriological and virus research. *Bacter. Rev.* **10**, 73 (1946).
- , and K. F. BRANDON: Bacteriophage specific for the O-resistant V form of *B. typhosus*. *J. of Path.* **43**, 233 (1936).
- , and A. FELIX: Typing of typhoid bacilli with Vi-Bacteriophage. *Lancet* **1947 I**, 823.
- , and CH. H. YEN: The demonstration of types of *B. typhosus* by means of preparations of type II Vi bacteriophage. *Canad. Publ. Health J.* **29**, 448 (1938).
- CROWE, E. J.: Acute staphylococcal enterotoxin food poisoning in a Victorian town. *Med. J. Austral.* **1954**, 468.
- DENTON, G. D., G. KALZ and A. R. FOLEY: An investigation of an outbreak of staphylococcus folliculitis (pemphigus neonatorum) by the use of bacteriophage typing of staphylococcus pyogenes. *Canad. Med. Assoc. J.* **62**, 219 (1950).
- DESRANLEAU, J. M.: Typing of *B. typhosus* with bacteriophage in the province of Quebec. *Canad. J. Publ. Health* **33**, 122 (1942).
- Typing of *Bact. typhosum* and *Bact. paratyphosum B* by means of bacteriophage. *Canad. J. Publ. Health* **38**, 343 (1947).
- , and I. MARTIN: Bacteriophage typing in the province of Quebec. *Canad. J. Publ. Health* **41**, 128 (1950).
- — and M. SAINT-MARTIN: Studies on staphylococcal infections III. Some epidemiological aspects and bacteriophage typing. *Canad. J. Publ. Health* **46**, 67 (1955).
- DHAYAGUDE, R. G., and D. D. BANKER: Typing of locally isolated cultures of *Salmonella typhi* by means of Vi-bacteriophage. *Ind. J. Med. Res.* **39**, 1 (1951).
- DUNBAR, J. M.: Bacteriophage typing of untypable *Salmonella typhi* organisms. *Nature (Lond.)* **162**, 851 (1948).
- DUNLOP, S. J. C.: On bacteriophage anti-flexner. *Antonie van Leeuwenhoek* **9**, 41 (1943).
- EDLINGER, E.: Die Lysotypie der *Salmonella typhi* und *paratyphi B*. *Wien. klin. Wschr.* **1952**, 343.
- P. NICOLLE u. Y. HAMON: Die Methoden der Lysotypie von *S. typhi* und *S. paratyphi B* und die Ergebnisse mit Stämmen aus Österreich. *Arch. f. Hyg.* **138**, 157 (1954).
- , et J. VIEUCHANGE: Fixation des bactériophages spécifiques de l'antigène Vi sur les hématies sensibilisées avec cet antigène. *Ann. Inst. Pasteur* **84**, 386 (1953).
- ELWOOD, J. S.: The penicillin sensitivity and phage types of staphylococci isolated from hospital patients. *J. of Hyg.* **49**, 263 (1951).
- ENDE, M. VAN DEN: Observations on the antigenic structure of *Ps. aeruginosa*. *J. of Hyg.* **50**, 405 (1952).
- EÖRSI, M.: Phage types of *S. typhi* strains isolated in Hungary and relevant investigations made from 1950 to 1954. *Acta microbiol.* **3**, 285 (1956).
- JABLONSKY u. H. MILCH: Significance of bacteriophage in infantile enterale infections. I. Enteritis due to *E. coli* 0111 and 055. *Acta microbiol.* **1**, 1 (1954).



- ERBER, M., en C. E. DE MOOR: Buiktyphus en phaagtypering ter Sumatra's oostkust. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **98**, 749 (1954).
- — Typhoid fever and phage typing on the East Cost of Sumatra. *Documenta med. geogr. trop.* **6**, 144 (1954).
- EVANS, A. C.: Streptococcus bacteriophage: A study of four serological types. *Publ. Health Rep.* **49**, 1386 (1934).
- Studies on hemolytic streptococci. I. Methods of classification. *J. Bacter.* **31**, 423 (1936).
- The potency of nascent streptococcus bacteriophage B. *J. Bacter.* **39**, 597 (1940).
- Technique for the determination of the sensitivity of a strain of streptococcus to bacteriophage of types A, B, C or D. *J. Bacter.* **44**, 207 (1942).
- , and E. M. SOCKRIDER: Another serologic type of streptococcal bacteriophage. *J. Bacter.* **44**, 211 (1942).
- FAHEY, J. E.: Preliminary observations on phage typing of *Corynebacterium diphtheriae*. *Canad. J. Publ. Health* **43**, 167 (1952).
- FARRANT, J. L., and PH. M. ROUNTREE: Electron microscopy of a staphylococcal bacteriophage. *J. Gen. Microbiol.* **9**, 288 (1953).
- FELIX, A.: Experiences with typing of typhoid bacilli by means of Vi-bacteriophage. *Brit. Med. J.* **1943 I**, 435.
- Modern laboratory methods in the control of typhoid and paratyphoid B fever. *Brit. Med. Bull.* **2**, 269 (1944).
- Laboratory control of the enteric fevers. *Brit. Med. Bull.* **7**, 153 (1951).
- World survey of typhoid and paratyphoid-B phage types. *Bull. Organ mond. Santé* **13**, 109 (1955).
- Phage typing of *Salmonella typhi* murium: its place in epidemiological and epizootiological investigations. *J. Gen. Microbiol.* **14**, 208 (1956).
- , and E. S. ANDERSON: Bacteriophage, virulence and agglutination tests with a strain of *Salmonella typhi* of low virulence. *J. of Hyg.* **49**, 349 (1951).
- — Bacteriophages carried by the Vi-phage types of *Salmonella typhi*. *Nature (Lond.)* **167**, 603 (1951).
- , and B. R. CALLOW: Typing of paratyphoid B bacilli by means of Vi-bacteriophage. *Brit. Med. J.* **1943 II**, 127.
- — Paratyphoid B Vi-phage typing. *Lancet* **1951 II**, 10.
- FERGUSON, W. W., A. JUENKER and R. A. FERGUSON: Characterization of latent phages from strains of *Salmonella typhi* typable and untypable with Vi-phage. *Amer. J. Hyg.* **62**, 306 (1955).
- FISK, R. T.: Studies on staphylococci. I. Occurrence of bacteriophage carriers among strains of *Staphylococcus aureus*. *J. Inf. Dis.* **71**, 153 (1942).
- Studies on staphylococci. II. Identification of *Staphylococcus aureus* strains by means of bacteriophage. *J. Inf. Dis.* **71**, 161 (1942[2]).
- , and O. E. MORDVIN: Studies on Staphylococci. III. Further observations on bacteriophage typing of *Staphylococcus aureus*. *Amer. J. Hyg.* **40**, 232 (1944).
- FREYTAG, BL., u. E. PLOCHMANN: Erfahrung mit der Lysotypie bei der Typhusdiagnose. *Z. Hyg.* **142**, 188 (1955).
- FROMAN, S., and E. BOGEN: Mycobacteriophage. *Transact. 49. annual Meeting Nat. Tuberculosis Assoc.* 1953.
- D. W. WILL and E. BOGEN: Bacteriophage active against virulent *Mycobacterium tuberculosis*. I. Isolation and activity. *Amer. J. Publ. Health* **44**, 1326 (1954).
- FUACE, J., et A. LUTZ: Type bactériophagique des staphylocoques pathogènes sécréteurs de pénicilline. *Ann. Inst. Pasteur* **85**, 387 (1953).
- FUSILLO, M. H., R. N. ROERIG and K. F. ERNST: Phage typing the antibiotic-resistant staphylococci. IV. Incidence and phage type relationship of antibiotic-resistant staphylococci among hospital and nonhospital groups. *Antibiotics a. Chemother.* **4**, 1202 (1954).
- — J. F. METZGER and K. F. ERNST: Phage typing antibiotic resistant staphylococci. *Amer. J. Publ. Health* **44**, 317 (1954).
- GÄRTNER, H.: Beitrag zur regionären Verteilung der Paratyphus B-Phagentypen. *Z. Hyg.* **142**, 432 (1956).

- GIUNTINI, J., E. EDLINGER et P. NICOLLE: Étude de quelques bactériophages typhiques Vi. Morphologie des corpuscules au microscope électronique, aspect des plages et thermosensibilité. *Ann. Inst. Pasteur* **84**, 787 (1953).
- GOLDBERG, S.: Slide technique for bacteriophage typing of staphylococcus aureus. *Science* (Lancaster, Pa.) **120**, No 3129 (1954).
- GOULD, J. C., and E. J. MCKILLOP: The carriage of *Staphylococcus pyogenes* var. aureus in the human nose. *J. of Hyg.* **52**, 304 (1954).
- GUNNISON, J. B., A. LARSON and A. S. LAZARUS: Rapid differentiation between *Pasteurella pestis* and *Pasteurella pseudotuberculosis* by action of bacteriophage. *J. Inf. Dis.* **88**, 254 (1951).
- HAMMARSTRÖM, E.: Bacteriophage classification of *Shigella sonnei*. *Lancet* **1947 I**, 102. — Phage typing of *Shigella sonnei*. *Acta med. scand.* (Stockh.) Suppl. **223** (1949).
- HAMON, Y., et P. NICOLLE: Recherches sur les facteurs qui conditionnent l'appartenance des bacille paratyphiques B aux différents types de FELIX et CALLOW. II. Obtention expérimentale, a partir des cultures non lysogènes, des types de S. paratyphi B par contamination avec les bactériophages extraits des types lysogènes. *Ann. Inst. Pasteur* **80**, 496 (1951).
- HARTLEY, P.: The value of Douglas's medium for the preparation of diphtheria toxin. *J. of Path.* **25**, 479 (1922).
- HELMER, D. E., D. E. KERR, C. E. DOLMAN and L. E. RANTA: Two phage-susceptible types of *B. typhosus* isolated from a typhoid fever case. *Canad. J. Publ. Health J.* **31**, 433 (1940).
- HENDERSON, N. D., and W. W. FERGUSON: Bacteriophage typing of *Salm. typhi*. A report of typing in Michigan. *J. Labor. a. Clin. Med.* **34**, 739 (1949).
- HENRIKSEN, S. D.: Bakteriofagtyping av *Salmonella typhi* og *Salmonella paratyphi B*. *Nord. hyg. Tidsskr.* **1952**, 93.
- HEWITT, L. F.: Diphtheria bacteriophages and their relation to the development of bacterial variants. *J. Gen. Microbiol.* **7**, 362 (1952).
- HIRSZFELD, L., A. GALIS-MALEJCZYK, Z. SEMBRAT-NIEWIADOMSKA u. C. ZWIERZ: Bakteriofagi i ich rola w rozpoznawaniu duru brzuszego. *Polski Tygodnik Lek.* **3**, 417 (1948).
- HNATKO, ST. I.: The isolation of bacteriophages for mycobacteria with reference to phage typing of the genus. *Canad. J. Med. Sci.* **31**, 462 (1953).
- The investigation of soil for bacteriophages against pathogenic and saprophytic acid-fast micro-organisms. *Canad. J. Publ. Health* **45**, 70 (1954).
- The application of bacteriophages to the study of acid-fast microorganisms from tuberculous patients. *Canad. J. Microbiol.* **2**, 39 (1956).
- HOBBS, B. C.: A study of the serological type differentiation of *staphylococcus pyogenes*. *J. of Hyg.* **46**, 222 (1948).
- , and M. E. SMITH: Outbreaks of paratyphoid B fever associated with imported frozen egg. II. *Bacteriology. J. Appl. Bacter.* **18**, 471 (1955).
- HOFMANN, S.: Über die Spezifität des O-Phagentestes nach CHERRY, DAVIS, EDWARDS und HOGAN. 2. Colloquium über Fragen der Lysotypie. *Wernigerode*, 8.—10. 10. 1956.
- HOOD, A. M.: Phage typing of *Staphylococcus aureus*. *J. Med. Labor. Technol.* **11**, 45 (1953).
- Phage typing of *staphylococcus aureus*. *J. of Hyg.* **51**, 1 (1953).
- JACKSON, G. G., H. F. DOWLING and M. H. LEPPER: Bacteriophage typing of staphylococci. I—III. *J. Labor. a. Clin. Med.* **44**, 14 (1954).
- JUDE, A., P. NICOLLE et P. DUCREST: Sur la présence simultanée de deux types bactériophagiques (D<sub>1</sub> et D<sub>6</sub>) dans une culture de *Salmonella typhi*. *Ann. Inst. Pasteur* **81**, 245 (1951).
- KAUFFMANN, F.: On the serology of the *Salmonella V* Antigen. *Acta path. scand.* (Københ.) **24**, 591 (1947).
- KEOGH, E. V., R. T. SIMMONS and G. ANDERSON: Type-specific bacteriophages for *Corynebacterium diphtheriae*. *J. of Path.* **46**, 565 (1938).
- KJEMS, E.: Studies on streptococcal bacteriophages. I. Technique of isolating phage-producing strains. *Acta path. scand.* (Københ.) **36**, 433 (1955).
- LACHOWICZ, K., i Z. BUCZOWSKI: Untersuchungen über die biochemische und bakterio-phagische Typisierung von *S. typhi* und ihre epidemiologische Ausnutzung. [Polnisch.] *Med. doświadcz. i mikrobiol.* **2**, 370 (1950).

- LAURELL, G., u. G. WALLMARK: Studies on *Staphylococcus aureus pyogenes* in a children hospital. I., III., IV. Acta path. scand. (Københ.) **32**, 424, 438, 554 (1953).
- LEVY, E., J. E. RIPPON and R. E. O. WILLIAMS: The relation of bacteriophage pattern to some biological properties of staphylococci. J. Gen. Microbiol. **9**, 97 (1953).
- LIBIKOVA, E.: Typizacia *Salmonella typhi abdominalis* pomocon Vi-bacteriophage na Slovensku. Slovensky Lek. **12**, 390 (1950).
- LIE KIAN JOE: Typing of typhoid bacilli from Indonesia by means of Vi-bacteriophage II. Documenta neerl. et indones. morbis trop. **1**, 145 (1949).
- LILLEENGEN, K.: Typing of *Salmonella typhi-murium* by means of bacteriophage. Acta path. scand. (Københ.) Suppl. **77** (1948).
- Typing of *Salmonella dublin* and *Salmonella enteritidis* by means of Bacteriophage. Acta path. scand. (Københ.) **27**, 625 (1950).
- Typing of *Salmonella gallinarum* and *Salmonella pullorum* by means of bacteriophages. Acta path. scand. (Københ.) **30**, 194 (1952).
- LOWBURY, E. J. L., and A. M. HOOD: The acquired resistance of *Staphylococcus aureus* to bacteriophage. J. Gen. Microbiol. **9**, 524 (1953).
- LUDFORD, C. G.: Bacteriophage types of *Shigella sonnei* in Queensland. Austral. J. Exper. Biol. a. Med. Sci. **31**, 545 (1953).
- LUDLAM, G. B.: *Staphylococcus aureus* in a slaughterhouse. Monthly Bull. Min. Health Publ. Health Labor. Serv. **11**, 138 (1952).
- Incidence and penicillin sensitivity of *staphylococcus aureus* in the nose in infants and their mothers. J. of Hyg. **51**, 64 (1953).
- MACCORMACK, J. D.: Typhoid fever control. Publ. Health **67**, 128 (1954).
- MACIEREWICZ, M.: Die Bestimmung der Typen der Typhusbakterien mit Hilfe des Anti-Vi-Bakteriophagen im Bezirk Warschau. [Polnisch.] Med. doswiadc. i mikrobiol. **2**, 388 (1950).
- MARCUSE, K.: Über Typhus-Diagnostik mit spezifischen Bakteriophagen (nach SONNENSCHNEIN). Zbl. Bakter. I Orig. **131**, 206 (1934).
- MAURER, H.: Über die Typendifferenzierung von Typhus- und Paratyphus B-Bakterien mit Bakteriophagen. Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1954.
- MAYR-HARTING, A.: A study of *Ps. pyocyanea*. Thesis Univ. of Bristol 1949.
- The phage-typing of *Shigella sonnei*, and the limits of type stability. J. Gen. Microbiol. **7**, 382 (1952).
- MCCLOY, E. W.: Studies on a lysogenic bacillus strain. I. A bacteriophage specific for *Bacillus anthracis*. J. of Hyg. **49**, 114 (1951).
- MCLEAN, S. J.: Bacteriophage typing of strains of *staphylococcus aureus* in South Australia. Med. J. Austral. **1956 I**, 53.
- MILLAR, E. L. M., and M. POWNALL: Food poisoning in Sheffield in 1949. Brit. Med. J. **1950 II**, 551.
- MILLER, A. A.: Identification des Bacilles dysentériques au moyen du bactériophage spécifique. Ann. Inst. Pasteur **58**, 709 (1937).
- MINOR, LE L.: Lysotypie des *Escherichia coli* isolés dans les gastro-entérites infantiles. Bull. Acad. Méd. Paris **24**, 480 (1952).
- MORRIS, J. F., A. BRIM and T. F. SELLERS: Types of *Eberthella typhosa* found in Georgia during the period of four years 1941—44. J. Inf. Dis. **77**, 25 (1945).
- NAIDU, P. M. N.: Zit. nach LILLEENGEN 1948. Bull. Acad. vet. France **8**, 306 (1935).
- NEWELL, K. W.: Paratyphoid B fever possibly associated with Chinese frozen egg. Monthly Bull. Min. Health **14**, 146 (1955). — J. Appl. Bacter. **18**, 462 (1955).
- NICOLLE, P., et G. DIVERNEAU: Distribution des lysotypes Vi du bacille typhique en Afrique du Nord. J. Nord. Africaines de Pédratr., Tunis Mai 1954.
- — Sur les différents états d'un même lysotype (Type A) de *Salmonella typhi*. C. r. Acad. Sci. Paris **240**, 126 (1955).
- J. FOURNIER, P. KIRSCH, P. LAJUDIE, E. BRYGOO, G. SOUVEINE et J. VOELCKEL: Distribution des lysotypes du bacille typhique au Vietnam. Bull. Soc. Path. exot. Paris **46**, 665 (1953[a]).
- , et Y. HAMON: Recherches sur les facteurs qui conditionnent l'appartenance des bacilles paratyphiques B aux différents types bactériophagiques de FELIX et CALLOW. III. Nou-

- velle étude sur les transformations de types par l'action des bactériophages extraits des bacilles lysogènes. *Ann. Inst. Pasteur* **81**, 614 (1951[a]).
- NICOLLE, P., et Y. HAMON: La lysogénéité, facteur qui conditionne l'appartenance des bacilles paratyphiques B aux différents types de FELIX et CALLOW. *C. r. Acad. Sci. Paris* **232**, 898 (1951[a]).
- — Distribution des lysotypes du bacille typhique et du bacille paratyphique B en France, dans les territoires d'outre-mer et dans quelques autres pays. *Rev. d'Hyg.* **2**, 424 (1954).
- — et E. EDLINGER: Recherches sur les facteurs qui conditionnent l'appartenance des bacilles paratyphiques B aux différents types bactériophagiques de FELIX et CALLOW. I. La lysogénéité des différents types de Salmonella paratyphi B. *Ann. Inst. Pasteur* **80**, 479 (1951[a]).
- — — Essai de subdivision de quelques lysotypes B Vi de Salmonella paratyphi B. *Ann. Inst. Pasteur* **85**, 706 (1953[b]).
- — — Aspects théorétiques et pratiques de la lysotypie des bacilles typhiques et paratyphiques B. *Biol. méd.* **42**, Nr. 5 (1953).
- A. JUDE et R. BUTTIAUX: Stabilité des types bactériophagiques de S. paratyphi B et valeur épidémiologique de la lysotypie par la méthode de FELIX et CALLOW. *Ann. Inst. Pasteur* **79**, 246 (1950).
- — — Antigènes entravant l'action de certains bactériophages. *Ann. Inst. Pasteur* **84**, 27 (1953).
- L. LE MINOR, R. BUTTIAUX et P. DUCREST: Lysotypie des „Escherichia coli“ isolés dans les gastro-entérides infantiles. I. Schémas des types actuellement individualisés. *Bull. Acad. Nat. Méd. Paris* **1952**, 480.
- — — — Lysotypie des „Escherichia coli“ isolés dans les gastro-entérides infantiles. II. Fréquence relative des types dans différents foyers et valeur épidémiologique de la méthode. *Bull. Acad. Nat. Méd.* **1952**, 483.
- S. LE MINOR et R. BUTTIAUX: Relation entre la sensibilité aux bactériophages des Escherichia coli des gastro-entérides infantiles et leurs caractères antigéniques et biochimiques. *C. r. Acad. Sci. Paris* **239**, 462 (1954[c]).
- — — — Lysotypie von Escherichia coli isoliert aus dyspeptischen Stühlen von Neugeborenen. 2. Colloquium über Fragen der Lysotypie. *Wernigerode*, 8.—10. 10. 1956[c].
- L. et S. LE MINOR et G. DIVERNEAU: Schémas lysotypiques anormaux. Leur intérêt pour la création éventuelle de nouveaux types bactériophagiques de S. typhi et de S. paratyphi B et la contrôle de l'identité de ces salmonella. *Ann. Inst. Pasteur* **82**, 19 (1952).
- E. VAN OYE, C. G. CROCKER et J. BRAULT: Sur une variété du lysotype C de Salmonella typhi rencontrée en Afrique équatoriale et à Madagascar. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **48**, 492 (1955).
- M. PAVLATOU et G. DIVERNEAU: Les lysotypies auxiliaires de Salmonella typhi. I. Subdivision du type A et du groupe I + IV par une nouvelle série de phages. *Ann. Inst. Pasteur* **87**, 493 (1954).
- — — Subdivision de quelques types Vi fréquents de Salmonella typhi par des lysotypies auxiliaires. *C. r. Acad. Sci. Paris* **236**, 2453 (1953).
- J.-F. VIEU et G. DIVERNEAU: Lysotypes ubiquitaires, exotiques et rares du bacille typhique. *C. r. Acad. Sci. Paris* **243**, 454 (1956).
- R. SKALOVA et J. BRAULT: Uniformité et diversité biochimiques de lysotypes du bacille typhique. *C. r. Acad. Sci. Paris* **243**, 994 (1956).
- NOBREGA, P.: Diferenciação entre S. pullorum e S. gallinarum. Papel importante do bacterióphago. *Arch. Inst. biol. São Paulo* **6**, 71 (1935).
- Amostras atypicas de „Salmonella pullorum“. *Arch. Inst. biol. São Paulo* **7**, 61 (1936).
- ODDY, J. G., and H. W. CLEGG: Outbreak of staphylococcal foodpoisoning. *Brit. Med. J.* **1947**, **I**, 442.
- OEDING, P.: Serological typing of staphylococci. III. Further investigations and comparison to phage typing. *Acta path. scand.* (Kobenh.) **33**, 324 (1953).
- , u. TH. VOGELANG: Staphylococcal studies in hospital staffs. V. Comparison between serological typing and phage typing. *Acta path. scand.* (København.) **34**, 47 (1954).
- OLITZKI, L., Z. OLITZKI and M. SHELUBSKY: Types of Eberthella typhosa in Palestine. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Lond.* **39**, 167 (1945).

- OYE, E. VAN, et P. NICOLLE: La lysotypie des bacilles typhiques isolés au Congo belge. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **46**, 48 (1953).
- OSWALD, E. J., and R. J. REEDY: A technic for the bacteriophage typing of staphylococci. *Antibiotics a. Chemother.* **4**, 574 (1954).
- PARKER, M. T., A. J. H. TOMLINSON and R. E. O. WILLIAMS: Impetigo contagiosa. The association of certain types of staphylococcus aureus and of streptococcus pyogenes with superficial skin infections. *J. of Hyg.* **53**, 458 (1955).
- PAVLATOU, M., et P. NICOLLE: Incidence des types biochimiques parmi les types bactériophagiques de Salmonella typhi. *Ann. Inst. Pasteur* **85**, 185 (1953).
- PENSO, G., e V. ORTALI: Studi e ricerche sui micobatteri. II. I fagi dei micobatteri. *Rend. Ist. sup. Sanità* **12**, 903 (1949).
- PILLET, J., J. CALMELS, B. ORTA et G. CHABANIER: Étude comparée du type sérologique, de la sensibilité aux bactériophages et de l'antibiogramme de 201 souches de staphylocoques isolés par prélèvements systématiques chez le nourrisson. *Ann. Inst. Pasteur* **86**, 309 (1954).
- PÖHN, H.-PH.: Die Differenzierung von Staphylococcus aureus mittels Bakteriophagen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **164**, 164 (1955).
- Die Lysotypie bei Staphylococcus aureus. *Colloquium über Lysotypie. Wernigerode* 29. 9.—1. 10. 1955.
- Die Spezifität der Typenphagen für die einzelnen Staphylokokken-Gruppen. 2. *Colloquium über Fragen der Lysotypie. Wernigerode*, 8.—10. 10. 1956.
- PRAZMOWSKI i R. STEMPIEŃ: Rozmieszczenie typow pączeczki durowej klasyfikowanej bakteriofagiem na terenie wojewodztwa Lodzkiego i Lodzi. *Med. doświadcz. i mikrobiol.* **2**, Nr 1 (1950).
- PRICE, P., F. K. NEAVE, J. E. RIPPON and R. E. O. WILLIAMS: The use of phage typing and penicillin sensitivity tests in studies of staphylococci from bovine mastitis. *J. Dairy Res.* **21**, 342 (1954).
- RADOJČIĆ, M. M.: Biochemische, bakteriophagische und serologische Studien über Dysenteriebazillen der Flexnergruppe. *Zbl. Bakter. I Orig.* **136**, 326 (1936).
- RAKIETEN, M. L., A. H. EGGERTH, T. L. RAKIETEN: Studies with bacteriophages active against mucoid strains of bacteria. *J. Bacter.* **40**, 529 (1940).
- RAŠKA, K., V. MALIŠOVÁ u. M. MAZÁČEK: Praktický význam fagotypisace v epidemiologii střevních nákaz. *Čas. lék. česk.* **89**, 835 (1950).
- REUL, R.: Caractérisation, au moyen des Vi-bactériophages, des souches de Salmonella typhi (Bacille d'Eberth) isolées dans la region de Coquilhatville, au Congo belge. *Ann. Soc. belge Méd. trop.* **29**, 339 (1949).
- RIFKIND, D., and M. PICKETT: Bacteriophage studies on the hemorrhagic septicemia pasteurellae. *J. Bacter.* **67**, 243 (1954).
- RIPPON, J. E.: The classification of bacteriophages lysing staphylococci. *J. of Hyg.* **54**, 213 (1956).
- A new serological division of staphylococcus aureus bacteriophages: Group G. *Nature (Lond.)* **170**, 287 (1952).
- RISCHE, H.: Verteilung der Lysotypen von Salm. typhi und Salm. paratyphi B in der DDR. *Colloquium über Lysotypie. Wernigerode* 28. 9.—1. 10. 1955. *Diskussionsbemerkung.*
- Die epidemiologische Bedeutung der Typendifferenzierung von Typhus- und Paratyphus-B-Bakterien. *Z. ges. Hyg. u. Grenzgeb.* **1**, 110 (1955).
- Typenbestimmende Phagen bei degradierten Typhusstämmen. *Tagg Österr. Ges. für Mikrobiologie und Hygiene, Gmunden*, 2.—6. 9. 1956.
- K. ROHNE u. H. SCHNEIDER: Ergebnisse der Vi-Phagen-Typisierung von Salmonella typhi und paratyphi B. *Z. inn. Med.* **9**, 896 (1954).
- ROHNE, K.: Die Anwendung der Lysotypie für S. typhi-murium nach FELIX und CALLOW anlässlich einer Lebensmittelvergiftung. *Tagg. Österr. Ges. für Mikrobiologie und Hygiene, Gmunden*, 2.—6. 9. 1956.
- ROODYN, L.: Staphylococcal infections in general practice. *Brit. Med. J.* **1954 II**, 1322.
- ROSCHKA, R.: Über das Vorkommen serologischer Varianten von S. typhi und paratyphi B in Österreich. *Z. Immun.forsch.* **110**, 106 (1953).
- ROUNTREE, PH. M.: Bacteriophage typing of strains of staphylococci isolated in Australia. *Lancet* **1953 I**, 514.
- The serological differentiation of staphylococcal bacteriophages. *J. Gen. Microbiol.* **3**, 164 (1949).

- ROUNTREE, PH. M.: Variations in a related series of staphylococcal bacteriophages. *J. Gen. Microbiol.* **15**, 266 (1956).
- , and B. M. FREEMAN: Infections caused by a particular phage type of staphylococcus aureus. *Med. J. Austral.* **1955 II**, 157.
- M. HESSELTINE, J. RHEUBEN and R. P. SHEARMAN: Control of staphylococcal infection of the newborn by the treatment of nasal carriers in the staff. *Med. J. Austral.* **1956 I**, 528.
- , and J. RHEUBEN: Penicillin-resistant staphylococci in the general population. *Med. J. Austral.* **1956 I**, 399.
- , and E. F. THOMSON: Incidence of penicillin-resistant and streptomycin-resistant staphylococci in a hospital. *Lancet* **1949 II**, 501.
- RUYS, A. CH., en M. J. WILLEMS: Onderzoekingen over de verspreiding van staphylococcus pyogenes bij gezonden en zieken. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **99**, 406 (1955).
- SAINT-MARTIN, M., G. CHAREST and J. M. DESRANLEAU: Bacteriophage typing in investigations of staphylococcal food poisoning outbreaks. *Canad. J. Publ. Health* **42**, 351 (1951).
- SARTORIUS, F., u. H. REPLOH: Über die weitere Entwicklung der Ruhrassensforschung, insbesondere in der Pseudodysenterie- resp. Flexnergruppe. *Zbl. Bakter. I Orig.* **126**, 10 (1932).
- SAVIC, A.: O znacaju fagotipizacije Salmonella typhi. *Srpski Ark. Lekarst. (Beograd)* **81**, 164 (1953).
- SCHMIDT, A.: Gewinnung spezifisch eingestellter Diagnostikphagen durch Umzüchtung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **123**, 202 (1931).
- SCHOLTENS, R. TH.: The resistance developed against bacteriophage. *J. of Hyg.* **36**, 452 (1936).
- Phage typing of Salmonella typhi in the Netherlands. *Antonie van Leeuwenhoek* **16**, 245 (1950).
- Lysogenicity as a tool for bacteriophage typing of Salmonella paratyphi B. *Antonie van Leeuwenhoek* **16**, 256 (1950).
- Bacteriologische resultaten der phagotypering van in Nederland geïsoleerde stammen van Salmonella typhi. *Geneesk. Gids* **29**, 34 (1951).
- La formation de bactériophages dans les cultures mixtes de souches de Salm. paratyphi B. *C. r. Soc. Biol. Paris* **146**, 504 (1952).
- The formation of bacteriophages in mixed cultures by recombination of genetic elements; characterisation of phage types of Salmonella paratyphi B by phage reactions and lysogenic properties. *Antonie van Leeuwenhoek* **18**, 257 (1952).
- Characterization and grouping of phage types of Salmonella paratyphi B, especially of a new type „Sittard“ by sensitivity to type phages and by lysogenic properties. *J. of Hyg.* **53**, 1 (1955).
- Vi-phage typing of Salmonella typhi. Extension of Vi-type group E and observations on group „29“. *Ann. Inst. Pasteur* **89**, 216 (1955).
- Phage typing of Salmonella paratyphi B; an arrangement of phage types based on the study of lysogenicity. *Antonie van Leeuwenhoek* **22**, 65 (1956).
- The relationship of Vi types E<sub>3</sub> and E<sub>4</sub> of Salmonella typhi to Vi types E<sub>1</sub> and D<sub>1</sub>. *Antonie van Leeuwenhoek* **22**, 281 (1956).
- ŠEĀČOVICOVÁ, L.: Výsledky fagotipizácie Salmonella typhi abdominalis na Slovensku v r. 1950—52. *Lek. obzor (Bratislava)* **2**, 773 (1953).
- SERTIC, V., et N.-A. BOULGAKOV: Sur la sensibilité des souches d'Eberthella typhi au bacteriophage, en relation avec les caractères antigéniques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **122**, 35 (1936).
- SICCA, G. T., e V. D'AMELIO: Rapporti tra batteriofagi cosiddetti anti-Vi e struttura antigene della S. paratyphi B. *Riv. Ist. sieroter. ital.* **28**, Nr 6 (1953).
- SONNENSCHNEIN, C.: Die Verwendbarkeit der Bakteriophagen für die bakteriologische Diagnose. *Münch. med. Wschr.* **1925**, 1443.
- Bakteriendiagnose mit Bakteriophagen. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 1034.
- Wirkung von Bakteriophagen auf Typhus-Bakterien. *Münch. med. Wschr.* **1929**, 355.
- SOTO, B., and P. M. OTERO: Types of S. typhosa isolated in Puerto Rico. *Puerto Rico J. Publ. Health* **24**, 31 (1948).
- STOCKER, B. A. D.: Bacteriophage and bacterial classification. *J. Gen. Microbiol.* **12**, 375 (1955).

- TEE, G. H.: Bacteriophage typing of *Shigella sonnei* and its limitations in epidemiological investigation. *J. of Hyg.* **53**, 54 (1955).
- THAL, E., u. L. O. KALLINGS: Zur Bestimmung des Genus *Salmonella* mit Hilfe eines Bakteriophagen. *Nord. Veterinaermed.* **7**, 1063 (1955).
- THOMEN, L. F., and M. FROBISHER jr.: A study of *Shigella* by means of bacteriophage. *Amer. J. Hyg.* **42**, 225 (1945).
- THUMES, M.: Vergleichende Untersuchungen über die Einwirkung von Bakteriophagen des Hühnerdarmes auf *Bact. gallinarum* KLEIN und *Bact. pullorum* RETTGER. Inaug.-Diss. Leipzig 1933.
- TOFT, G.: Studies on the specificity of some colon bacteriophages, with a special view to the capsulophages (K-phages). *Acta path. scand. (Kobenh.)* **24**, 260 (1947).
- TOMAŠIĆ, P., i M. BAJZER: Fagotipizacija *S. typhi* na području NR Hrvatske. *Hygijena* **6**, 75 (1954).
- TOSHACH, SH.: Bacteriophages for *C. diphtheriae*. *Canad. J. Publ. Health* **41**, 332 (1950).
- TRÜB, C. L., u. W. SAUER: Über die Ergebnisse der Bakteriophagen-Lysotypie von *S. typhi* und paratyphi B im Reg. Bez. Düsseldorf in den Jahren 1952—1954. *Jahrbuch 1955 Akademie für Staatsmed. Düsseldorf*.
- TULLOCH, L. G.: Nasal carriage in staphylococcal skin infections. *Brit. Med. J.* **1954 II**, 912.
- VOGELANG, TH. M.: Staphylococcal studies in hospital staffs. *Acta path. scand. (Københ.)* **33**, 435 (1953).
- WAHL, R., et J. FOUACE: Sur les principes de classification des staphylocoques pathogènes par la méthode des phages. *Ann. Inst. Pasteur* **82**, 542 (1952).
- — Isolement et emploi de phages nouveaux pour identifier les souches de staphylocoques pathogènes insensibles aux phages classiques. *Ann. Inst. Pasteur.* **86**, 161 (1954).
- — I. A propos des techniques d'identification des staphylocoques pathogènes par les phages. *Ann. Inst. Pasteur* **87**, 159 (1954).
- — A propos des techniques d'identification des staphylocoques pathogènes par les phages. II. Choix d'une méthode de dilution des Phages. Etude des fausses réactions produites par les lysats. *Ann. Inst. Pasteur* **87**, 279 (1954).
- , et P. LAPEYRE-MENSIGNAC: L'identification des staphylocoques par les bactériophages. I. Application aux staphylococcies cutanées récidivantes. *Ann. Inst. Pasteur* **78**, 353 (1950).
- — L'identification des staphylocoques par les bactériophages. II. Essai de classification des staphylocoques par la méthode des phages. *Ann. Inst. Pasteur* **78**, 765 (1950).
- WALLMARK, G.: Fagtypering av patogena stafylokokker. *Nord. Med.* **41**, 806 (1949).
- Bacteriophage types, sensitivity to antibiotics, and penicillinase production of *Staphylococcus aureus* (pyogenes). *Acta Soc. Med. upsal.* **1954**, 209.
- Bacteriophage typing of *Staphylococcus aureus* pyogenes. I. A report of the method and some experimental results. *Acta path. scand. (Københ.)* **34**, 57 (1954).
- Bacteriophage-typing of *Staphylococcus aureus* pyogenes. II., III., IV. *Acta. path. scand. (Københ.)* **34**, 497, 577, 585 (1954).
- WARNER, P. T. J. C. P.: The isolation of bacteriophages of *Ps. pyocyanea*. *Brit. J. Exper. Path.* **31**, 112 (1950).
- WASSERMANN, M. M., and I. SAPHRA: The use of bacteriophages in typing *Salmonella* cultures. *J. Bacter.* **69**, 97 (1955).
- , and E. SELIGMANN: *Serratia marcescens* bacteriophages. *J. Bacter.* **66**, 119 (1953).
- WEIGLE, J. J., et G. BERTANI: Variations des bactériophages conditionnées par les bactéries hôtes. *Ann. Inst. Pasteur* **84**, 175 (1953).
- WILLIAMS, R. E. O.: Skin and nose carriage of bacteriophage types of *Staph. aureus*. *J. of Path.* **58**, 259 (1946).
- , and J. E. RIPON: Bacteriophage typing of *Staphylococcus aureus*. *J. of Hyg.* **50**, 320 (1952).
- — and L. M. DOWSETT: Bacteriophage typing of strains of *staphylococcus aureus* from various sources. *Lancet* **1953 I**, 510.
- WILLIAMS, St., and C. TIMMINS: An investigation of the source of staphylococcal infection in acute osteomyelitis. *Med. J. Austral.* **1938 II**, 687.

- WILLIAMS SMITH, H.: Investigations on the typing of staphylococci by means of bacteriophage. I. Origin and nature of lysogenic strains. *J. of Hyg.* **46**, 74 (1948).
- Investigations on the typing staphylococci by means of bacteriophage. II. The significance of lysogenic strains in staphylococcal type designation. *J. of Hyg.* **46**, 82 (1948).
- The typing of staphylococci of animal origin by the bacteriophage method. *J. Comp. Path. a. Ther.* **58**, 179 (1948).
- The typing of *Salmonella thompson* by means of bacteriophage. *J. Gen. Microbiol.* **5**, 472 (1951).
- The typing of *Salmonella dublin* by means of bacteriophage. *J. Gen. Microbiol.* **5**, 919 (1951).
- WILSON, G. S., and J. D. ATKINSON: Typing of Staphylococci by the bacteriophage method. *Lancet* **1945 I**, 647.
- WILSON, V. R., and P. R. EDWARDS: Unveröffentlicht.
- WIZA, J.: Typing of typhoid bacilli isolated in the province Poznan in 1949—1950 by means of standard bacteriophage of CRAIGIE and FELIX. [Polnisch.] *Med. doświadcz. i mikrobiol.* **4**, 115 (1952).
- WÜSTENBERG, J., u. O. KORELL: Die Vi-Phagentypisierung in ihrer Bedeutung für die Epidemiologie des Typhus und Paratyphus B. *Arch. f. Hyg.* **139**, 85 (1955).
- YEN, C. H.: Bacteriophage typing of *B. typhosus* isolated in Peiping. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **41**, 162 (1939).