

IX. Streptokokken bei Tieren und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen.

Von

Professor Dr. M. SEELEMANN-Kiel.

Direktor des Instituts für Milchhygiene der Preußischen Versuchs- und Forschungsanstalt
für Milchwirtschaft in Kiel.

Inhalt.

	Seite
Einleitung	465
I. Streptokokken als Saprophyten bei den Tieren	466
A. Befunde und Vorkommen im Darm und Faeces sowie Milch	466
B. Biologie der saprophytischen Streptokokken (nach den Untersuchungen der älteren Milchbakteriologen)	468
1. Strept. lactis S. 468. — 2. Strept. faecium S. 469. — 3. Strept. glycerinaceus S. 469. — 4. Strept. liquefaciens S. 469. — 5. Strept. cremoris S. 469. — 6. Strept. thermophilus S. 470. — 7. Strept. bovis S. 470. — 8. Strept. inu- linaceus S. 470. — 9. Strept. acidominimus S. 470. — 10. Weitere Arten und Übergangsformen (Strept. faecium-lactis, innocuus, saccharo-lactis, raffino- lactis, amylo-lactis, mannito-cremoris)	470
C. Betrachtungen zur Frage der Möglichkeit und Zweckmäßigkeit einer systema- tischen Einteilung der saprophytischen Streptokokken	471
D. Zur Frage der Identität der „Milchsäurestreptokokken“ mit den „Enter- kokken“	472
II. Die Klärung der Streptokokkeneinteilung und Streptokokkenbiologie auf Grund neuzzeitlicher Forschungsergebnisse	478
A. Die Bedeutung bestimmter serologischer Verfahren für die Differenzierung der Streptokokken	478
Allgemeines	478
1. Die Präcipitation	479
a) Die Struktur der Streptokokkenantigene	480
b) Die Herstellung der Streptokokkenantigene	481
c) Die Herstellung der gruppenspezifischen Streptokokkenserum für die Präcipitation	481
d) Die Technik der Präcipitation	484
2. Die serologischen Streptokokkengruppen	485
Gruppe A (pyogene hämolytische Streptokokken bei Menschen)	485
Gruppe B (Strept. vom Typ des Strept. agalactiae)	488
Gruppe C (pyogene hämolytische Streptokokken bei Tieren)	489
Gruppe D (Enterokokken)	495
Gruppe L (Strept. lactis, sog. echter Milchsäurestreptococcus)	499
Gruppe E	501
Gruppe F	501
Gruppe G	501
Gruppe H	502
Gruppe K	502
Streptokokken ohne Gruppenantigen	502
Die Konstanz der Gruppen	502

	Seite
3. Die Komplementbindung	503
4. Die Agglutination	503
5. Die Typendifferenzierung der Streptokokken	504
6. Die praktische Bedeutung der serologischen Gruppendifferenzierung	505
III. Die Differenzierung der Streptokokken mittels biochemischer Verfahren	508
Allgemeines	508
A. Die Nährböden und Prüfungsverfahren für die biochemische Differenzierung der Streptokokken	510
1. Bouillon und Bouillonagar	510
2. Lackmusmilch	511
3. Methylenblau­milch (1 : 20000 und 1 : 1000)	511
4. End-p _H -Bestimmung in Laktosebouillon	512
5. Weitere Kohlehydratnährmedien	512
6. Aesculinbouillon	513
7. Natriumhippuratbrühe	513
8. Peptonbouillon (NH ₃ -Nachweis)	514
9. Gelatine	515
10. Blutagar (Hämolyse)	515
11. Galle-Blutagar (10 und 40%ig)	517
12. Kochsalzagar (6,5%ig)	517
13. Stark alkalische Bouillon (9,6 p _H)	517
14. Prüfung auf Fibrinolyse	518
15. Pathogenität	519
B. Die wichtigsten biochemischen Merkmale der Streptokokken	519
a) Streptokokken mit Gruppenantigenen	519
1. Strept. pyogenes humanus (haemolyticus) (Gruppe A)	519
2. Strept. agalactiae (Gruppe B)	521
3. Strept. pyogenes animalis (haemolyticus) (Gruppe C)	522
4. Strept. equi (Gruppe C)	524
5. Strept. pyogenes „human C“ (Gruppe C)	527
6. Strept. dysagalactiae (Gruppe C)	528
7. Strept. faecium (fecalis) und verwandte Arten (Enterokokken Gruppe D)	529
8. Strept. glycerinaeus (Gruppe D)	531
9. Strept. liquefaciens (Gruppe D)	531
10. Strept. zymogenes (Gruppe D)	531
11. Strept. durans (Gruppe D)	532
12. Strept. lactis (Gruppe L)	532
13. Strept. der serologischen Gruppe E	533
14. Strept. der serologischen Gruppe F (sog. „Minute hemolytic“-Strept.)	534
15. Strept. der serologischen Gruppe G	535
16. Strept. der serologischen Gruppe H	535
17. Strept. der serologischen Gruppe K	536
b) Streptokokken, bei denen eine serologische Gruppendifferenzierung bisher nicht gelungen ist	536
18. Strept. uberis	536
19. Strept. cremoris	537
20. Strept. acidominimus	538
21. Strept. inulinaceus	538
22. Strept. salivarius	539
23. Strept. bovis	540
24. Strept. thermophilus	541
25. Strept. equinus	542
Schlußbemerkungen	542
Literatur	543

Einleitung.

Streptokokken sind bekanntlich in der Außenwelt stark verbreitet. Sie werden nicht nur an Futter- und Nahrungsstoffen, sondern auch an den Tieren (z. B. Haut, Haarkleid) sowie auf den Schleimhäuten, insbesondere der Nase, des Mundes und der Verdauungswege sowie ferner in den Ausscheidungen und schließlich in tierischen Erzeugnissen (z. B. Milch, Butter, Käse) in großer Zahl und mannigfacher Art angetroffen. Unter ihnen sind gewiß viele Formen, die *stets* ein rein saprophytisches, harmloses Dasein führen. Andere wiederum können, so schließt man heute auf Grund zahlreicher eingehender ätiologischer Studien und Beobachtungen bei Streptokokkenerkrankungen der Tiere (und des Menschen), unter gewissen Bedingungen ihr saprophytisches Dasein plötzlich aufgeben und eine mehr oder weniger gefahrvolle primäre oder sekundäre Rolle beim Zustandekommen und Verlauf bestimmter Infektionen örtlicher oder allgemeiner Art spielen. Schließlich gibt es eine dritte Gruppe, die als pathogen zu bezeichnen ist, weil ihre Angehörigen gewöhnlich nicht in der Außenwelt nachweisbar sind, auch nicht bei oder in gesunden Individuen sich aufhalten, sondern in der Regel nur bei bestimmten Krankheiten mit ziemlich konstanten Erscheinungen festgestellt werden. Die betreffenden Arten wird man in solchen Fällen als die eigentlichen Erreger der Krankheit ansprechen können.

Die Zahl der Erkrankungen, die bei den Tieren durch Streptokokken hervorgerufen werden oder bei denen diese Mikroorganismen hervorragend beteiligt sind, ist — wie beim Menschen — sehr groß. Zum Teil sind es selbständige Arten, biologisch ziemlich fest umrissen, die beim Menschen nicht vorzukommen pflegen. Einige Vertreter lassen sich sowohl bei Prozessen des Menschen als auch der Tiere nachweisen, ohne daß eine unmittelbare Übertragung vom Tier auf den Menschen in Frage kommt oder bekanntgeworden ist. Ohne Zweifel sind aber von bestimmten Streptokokkeninfektionen der Haustiere auch unmittelbare Übertragungen auf den Menschen beobachtet worden, wobei es sich einmal um Streptokokken handelt, die spontan beim Menschen keine Infektion zu bewirken vermögen und zum anderen um solche Arten, die auch beim Menschen wiederum ganz für sich und ohne Zusammenhang mit einer Streptokokkeninfektion des Tieres Infektionen besonderer Art hervorrufen können. Bei sehr vielen derartigen Beobachtungen aus früherer Zeit müssen allerdings mangels ausreichender Angaben oder zufolge Fehlens genauerer bakteriologischer Prüfungsverfahren die ätiologischen und epidemiologischen Zusammenhänge in sehr vielen Fällen als ungeklärt und nicht völlig sicher bezeichnet werden.

Vom Standpunkt der vergleichenden Bakteriologie und Epidemiologie dürfte es daher von erheblichem Interesse und auch in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht von größerer Bedeutung sein, die biologischen Eigenschaften der bei Streptokokkeninfektionen der Tiere (namentlich der Haustiere) vorkommenden Arten einer genaueren Betrachtung zu unterziehen und Vergleiche mit den beim Menschen beobachteten Formen anzustellen. Hierbei ist soweit wie irgend möglich — abgesehen von eigenen praktischen und experimentellen Erfahrungen — der derzeitige neueste Stand unserer Kenntnisse auf diesem so überaus umfangreichen Gebiet berücksichtigt worden.

I. Streptokokken als Saprophyten bei den Tieren.

A. Befunde und Vorkommen im Darm und Faeces sowie Milch.

Bei einer Reihe von Streptokokken besteht auf Grund jahrzehntelanger Beobachtungen kein Zweifel darüber, daß sie lediglich als harmlose Saprophyten bei den Tieren vorkommen. Wie die Erfahrung und mannigfache Nachprüfungen gezeigt haben, handelt es sich bei einem großen Teil dieser „tierischen“ Streptokokken um durchaus *weitgehend konstante Arten* oder Gruppen. Naturgemäß kommen aber gerade bei den Streptokokken auch nicht selten sog. *Zwischenformen, Übergänge* oder *Abarten* (Varianten) vor, die schon mehrfach die Ansicht hervorgerufen haben, daß die Streptokokken eine *Einheit* darstellen sollen. Diese Annahme dürfte aber doch, wie von vornherein betont sei, heute keinesfalls mehr berechtigt sein, da es zweifellos zahlreiche Stämme derselben Herkunft und von demselben Krankheitsprozeß gibt, die durchaus konstante oder doch weitgehend ähnliche Merkmale aufweisen. Neuerdings eröffnet besonders die *serologische Differenzierung* auf diesem Gebiete weitere Klärung und Sicherheit hinsichtlich der systematischen Einteilung. Letztere besitzt bei den saprophytischen Streptokokken nicht die Bedeutung wie bei den pathogenen, weil sie bei den ersten nicht in dem Maße möglich ist. Aber auch das sonstige biologische Verhalten gestattet unter den harmlosen, für Mensch und Tier ungefährlichen Streptokokken eine verhältnismäßig klare und eindeutige Klassifizierung — eine Tatsache, die einmal vom rein diagnostischen Standpunkt aus zu begrüßen ist, zweitens aber da eine ganz besondere Bedeutung gewinnt, wo gewisse Streptokokkenformen mit gewöhnlich saprophytischen Eigenschaften in pathogene Formen überzugehen beginnen, oder wo ein und dieselbe biologisch gleichartige Type einmal sich vollkommen harmlos verhält und das andere Mal zu einem mehr oder weniger gefährlichen pathogenen Erreger wird. Ich denke hierbei besonders an die gewöhnlich harmlosen „Darm“- und „Milch“-Streptokokken, deren häufiges Vorkommen im Zusammenhang mit der Tierhaltung (z. B. Kuh-, Milch-, Faeces-, Stall-Außenwelt) bekannt ist, Keime, deren nahe Verwandtschaft oder sogar Identität mit den sog. *Enterokokken*, die nach heutiger Anschauung der Mediziner (v. LINGELSHEIM, NISSLE, GUNDEL u. a.) die Erreger gefährlicher Infektionen und Entzündungen sein können, wohl nicht mehr bestritten werden kann. Hierüber wird in den späteren Abschnitten noch weiteres ausgeführt werden.

Über das *Vorkommen von saprophytischen Streptokokken* bei Tieren, namentlich im *Darm* und den *Ausscheidungen*, sind hauptsächlich von *milchwirtschaftlichen Bakteriologen* bereits vor Jahrzehnten eingehende Untersuchungen angestellt worden. Derartige Forschungen lagen besonders nahe, weil schon frühzeitig erkannt wurde (PASTEUR 1857), daß die Milchgärung durch Mikroorganismen verursacht wird, an der in hervorragendem Maße auch Streptokokken Anteil haben. Es interessierte naturgemäß die Frage, woher diese Keime stammen. Schon früh wurde festgestellt, daß sie sich nicht alle bereits im Euter der Kuh aufhalten. Nach Folke BÄNG sind die ersten umfangreichen Untersuchungen über das Vorkommen von „*Laktokokken*“ von BARTHEL, LEICHMANN, FREUDENREICH und ESTEN angestellt worden. Angesichts der leichten Verunreinigungsmöglichkeit der Milch durch Kuhkot, Stallluft usw. haben sich zahlreiche Versuchsansteller mit der Erforschung der *Darmflora des Rindes* befaßt. Die

genannten Autoren fanden Milchsäurestreptokokken u. a. in frischen und alten Exkrementen, im Darmkanal von Kühen und in der Stallluft (BÅNG). WEIGMANN hatte schon früher die Vermutung ausgesprochen, daß die in Milch so häufig vorkommende Bakterienart (gemeint war der *Strept. lactis*) vielleicht dem Kuhdung entstammt. Diese Annahme ist aber durch spätere Untersuchungen nicht bestätigt worden. Zuerst stellte ORLA-JENSEN fest, daß das „gewöhnliche“ Milchsäurebakterium (*Strept. lactis*) sich im Darm der Kuh *nicht* entwickelt. Folke BÅNG hat nach allen möglichen Methoden versucht, den *Strept. lactis* im Kuh- und Kälberkot nachzuweisen: Auf Platten, die mit *Kuh-* und *Kalbfäeces* nach Anreicherung in Milch beimpft waren, gingen *keine* echten Milchsäurebakterien auf. Auch SACH konnte *Strept. lactis* niemals bei den von ihm untersuchten Kühen isolieren. Nebenher sei erwähnt, daß auch die Darmflora des Menschen (HENNEBERG, ORLA-JENSEN und WINTHER), ferner die des Hundes und Pferdes, mit negativem Ergebnis auf das Vorkommen von *Strept. lactis* untersucht worden ist.

Dagegen wurden aus dem *Schweinedarm* Milchsäurestreptokokken isoliert. Von BÅNG angelegte Direktplatten von Schweinefaeces waren im allgemeinen reichlich mit Milchsäurebakterien besät; der echte *Strept. lactis* ließ sich aber nur aus Faecesproben von mit Kuh- bzw. *Sauermilch* (Dickmilch, Molken) gefütterten Schweinen nach vorheriger Anreicherung in Milch in sehr großer Zahl gewinnen. Interessanterweise konnte *Strept. lactis* aber nicht einmal bei Säuglingen oder bei jungen mit Muttermilch ernährten Tieren als Darmbewohner nachgewiesen werden, selbst nicht bei Saugferkeln, obwohl das Muttertier mit Kuhmilch gefüttert wurde. *Der Kuhstall stellt also keine primäre Quelle für den Strept. lactis dar.* Dieser Keim kann jedoch auf Gehöften, in denen Schweine in der Nähe des Kuhstalles gehalten werden, mit dem Wind und Staub auch in die Stallluft des Kuhstalles gelangen und auf diese Weise die Milch „sekundär“ infizieren.

Im Gegensatz zum *Strept. lactis* ist der *Strept. faecium* der *typische Darmpilz* bei *Mensch* und *Tier* (HENNEBERG), den ORLA-JENSEN ebenfalls bereits beschrieben hat. Auch BÅNG hat ihn in Kuh-, Kälber- und Schweinefaeces gefunden, ebenso SACH in Faeces von Kühen und Menschen. KREIPE und VOSS isolierten Stämme von *Strept. faecium* aus Kuhpansen bzw. aus Darm von Kühen.

Außerdem findet sich der *Strept. bovis* allgemein im Kuhdung (ORLA-JENSEN, WEIGMANN). BÅNG hat diese Art auch in Faeces vom Schwein nachgewiesen. KLIMMER und HAUPT weisen darauf hin, daß AYERS und Mitarbeiter aus Faeces vom Rind zwei Varianten des *Strept. bovis* (A und B) gefunden haben; der *Strept. bovis* war auch in den hinteren Teilen der Mundhöhle vorhanden; jedoch wurde der *Strept. bovis* niemals in saurer Milch gefunden.

Weitere Streptokokkenarten, die in der Milchwirtschaft eine Rolle spielen und vielfach in der milchbakteriologischen Literatur erwähnt werden, sind ferner der *Strept. cremoris*, *inulinaceus*, *liquefaciens*, *glycerinaceus*, *thermophilus* und einige andere.

Der *Strept. cremoris* wird von HENNEBERG als „typischer Milchpilz“ bezeichnet und von ihm für verwandt mit dem *Strept. „mastitidis“* gehalten. JENSEN ist sogar der Ansicht, daß „*Strept. cremoris* aus dem *Strept. mastitidis* entstanden ist“. Diese Ansichten müssen auf Grund der heutigen Kenntnisse auf diesem Gebiet als *nicht* zutreffend bezeichnet werden, da sich die Keime

doch in biochemischer und serologischer Hinsicht völlig verschieden verhalten. BÅNG fand diesen Keim im Kuhstall (Luftinfektion).

Der *Strept. inulinaceus*, den BÅNG aus Faecesproben von der Kuh mehrfach isolierte, ist nach JENSEN stets in saurer Milch vorhanden.

Der *Strept. liquefaciens* soll sich nach HENNEBERG häufig im Euter auffinden lassen. Nach WEIGMANN steht er dem *Strept. glycerinaceus* sehr nahe, eine Annahme, die nach den neuesten Ergebnissen über das serologische Verhalten beider Arten als zutreffend zu gelten hat (siehe weiteres hierüber S. 496). BÅNG konnte ihn in Kuh- und Kalbfaeces nachweisen.

Der *Strept. glycerinaceus* findet sich nach WEIGMANN und HENNEBERG meist im Käse.

Der *Strept. thermophilus* wird nach WEIGMANN am häufigsten in Milch angetroffen, die bei niedriger Temperatur pasteurisiert oder bei 40—50° aufbewahrt worden ist. Er kann sich auch gut im Emmenthaler Käse und im Yoghurt entwickeln (HENNEBERG). [Im Kefir dagegen sollen neben den Kefirknollen (Hefen, Kefirbacillen) zwei Streptokokkenarten: der *Strept. lactis* und *cremoris*, enthalten sein.] Der Keim wurde von KREIPE auch im Kuhpannen gefunden.

Schließlich erwähnen KLIMMER und HAUPT auf Grund von Untersuchungen von AYERS und seinen Mitarbeitern einen sog. *Strept. acidominimus*, den letztere vereinzelt in Faeces vom Rind sowie in der Milch fanden.

B. Biologie der saprophytischen Streptokokken

(nach den Untersuchungen der älteren Milchbakteriologen).

Die biologischen Eigenschaften der im vorstehenden Abschnitt aufgezählten Streptokokken sind von den bereits genannten Autoren, insbesondere von ORLA-JENSEN, WEIGMANN, HENNEBERG, BÅNG, auch von LÖHNIS u. a. schon ziemlich eingehend studiert und festgelegt worden. Die wichtigsten Charakteristika der in Frage kommenden Streptokokken werden von den älteren Milchbakteriologen folgendermaßen angegeben.

1. *Strept. lactis* (LISTER-LÖHNIS) = *Bacterium lactis acidum* (LEICHMANN), s. *Bacterium Güntheri*, s. *Strept. lacticus* (KRUSE), s. *Strept. acidi lactici* (GROTHENFELD). HENNEBERG hat empfohlen, dem Beispiel vieler folgend, den Namen „*Streptococcus lactis*“ anzunehmen, „obwohl die Zellen nur selten völlig rund sind“. Diese Art kommt in jeder sauren Milch in großer Menge in Form von *Diplokokken* (meist etwas länglich und nach den Enden zugespitzt) und in *kürzeren* oder *längeren Ketten* vor. Er ist also der *echte* Milchsäurestreptococcus. Der Umstand, daß die Einzelglieder der Diplokokken vielfach etwas gestreckt und an den Enden zugespitzt sind, hat nach WEIGMANN der Art anfänglich den Namen „*Bact. Güntheri*“ eingetragen. Selbst bei 10° bildet er noch lange Ketten. Seine Optimaltemperatur ist nach WEIGMANN 30° C, nach HENNEBERG liegt das Optimum bei 38° C. Das Temperaturmaximum für die Säurebildung liegt bei 45° (HENNEBERG). Durch eine viertelstündige Erhitzung auf 60—70° C wird der Keim abgetötet. Demnach übersteht dieser Mikroorganismus nicht Temperaturen, wie sie z. B. bei der gesetzlich anerkannten Dauerpasteurisierung der Milch in Deutschland angewendet werden.

Auf *Agar* und *Bouillon* wächst er bei 37° C gut. Sterile *Milch* wird bei Temperaturen zwischen 30—37° C gewöhnlich innerhalb 24 Stunden zur Gerin-

nung gebracht. Die Kokken liegen hier meist in Diploform zusammen; nicht selten haben die Zellen in Agarkulturen eiförmige Gestalt. In Milch sind sie an den Enden häufig zugespitzt.

WEIGMANN gibt an, daß der *Strept. lactis* gar nicht oder nur äußerst schwach Rohrzucker¹, ebenso Raffinose, Inulin und Stärke vergärt. Dagegen vergärt er sehr leicht Lävulose, Glucose und Mannose, schwächer Galaktose; ferner Dextrin und Salicin. Manche Stämme greifen auch Arabinose und Xylose an, manche nicht, manche nur die eine oder andere Pentosenart. Nach HENNEBERG werden Dextrose (am meisten), Milchzucker, Raffinose, Rohrzucker, Maltose, Galaktose, Lävulose und Dextrin gesäuert; dagegen *nicht* Arabinose, Xylose, Rhamnose, Trehalose, Inulin, Erythrit, Mannit und α -Methylglykosid. Manche Rassen sollen nach ORLA-JENSEN stärker Maltose als Milchzucker säuern, „ein Zeichen, daß sie nicht in Milch zu Hause sind“. Außerdem bildet diese Art aus Dextrose, Maltose und Milchzucker inaktive Milchsäure; Rohrzucker wird invertiert (HENNEBERG).

Man ersieht aus diesen Beschreibungen, daß gewisse Abweichungen, namentlich hinsichtlich der Vergärbarkeit, bei einzelnen Stämmen beobachtet worden sind.

2. *Strept. faecium* (Jensen). Er ist nach Henneberg leicht züchtbar, von 5 bzw. 10—50° C wachsend. In Milch erfolgt nur langsame Vermehrung, Casein wenig abbauend. „Je nach Rasse werden Arabinose gut, Xylose wenig gesäuert. Art der Milchsäure: rechts. Er greift ferner an (Tabelle nach ORLA-JENSEN bei HENNEBERG): Rhamnose, Rohrzucker, Milchzucker, Raffinose, Glycerin, Mannit, Sorbit.“

3. *Strept. glycerinaceus*. Er hat seinen Namen daher, weil Glycerin kräftig vergoren wird. Zwischen 10—45° C wächst dieser Keim bald als ausgesprochener Diplococcus, bald als Streptococcus; er widersteht häufig einer Erhitzung auf 70—75° C. Milch wird von ihm bei 30° erst nach mehreren Tagen zur Gerinnung gebracht. Außer Glycerin vergärt er noch Mannit und Sorbit, Inosit und Rhamnose. Nach HENNEBERG werden Pentosen nur von frischen Kulturen gesäuert. Casein wird wenig abgebaut.

4. *Strept. liquefaciens*. Diese Art steht nach Weigmann dem *Strept. glycerinaceus* sehr nahe. Sie verflüssigt Gelatine und peptonisiert Milch, bildet also zugleich Säure und Lab. Es kommt vor, daß sie sich im Euter selbst befindet und dann vorzeitige Milchgerinnung verursacht. Infolge der Peptonisierung wird die Milch bitter. Rohrzucker, Malzzucker und Milchzucker werden gesäuert. Arabinose, Raffinose, Inulin und Stärke sowie Glycerin und Sorbit sollen meist ebenfalls angegriffen werden.

5. *Strept. cremoris*. Diese Art läßt sich vom *Strept. lactis*, mit dem sie oft zusammen in saurer Milch vorkommt, gut unterscheiden. Sie wächst mehr in Ketten, die manchmal von beträchtlicher Länge sind. Die Einzelglieder sind kräftig. Die schönsten Ketten kommen nach HENNEBERG in Fleischbrühe und Milch zur Ausbildung. Das Maximum liegt vielfach bei 35° C. Auch bei 15° findet noch eine schnelle Säuerung in der Milch statt. Die Abtötungstemperatur liegt etwa bei 65—70° 15 Min. Viele Rassen sollen Casein lösen. Auf künstlichen Nährböden sterben die Stämme bald ab (im Gegensatz zum *Strept. lactis*, der

¹ Nach eigenen Beobachtungen säuern die meisten Lactis-Stämme sehr deutlich den Rohrzucker.

sich sehr gut auf zuckerfreien Nährböden fortzuchten läßt). Nach WEIGMANN und HENNEBERG neigen viele Stämme des *Strept. cremoris* zur Schleimbildung. Wenn die Milch sauer wird und gerinnt, hört die Schleimbildung auf. Von den Zuckerarten bevorzugt er Milchzucker. Trauben- und Fruchtzucker sowie Mannose werden gleich gut vergoren. Rohrzucker dagegen kaum, Maltose und Dextrin nur ausnahmsweise in etwas größerer Menge.

6. *Strept. thermophilus*. Als wärmeliebender Pilz wächst er sehr rasch bei 40—45° C, er gedeiht auch noch bei 50° C. Bei Zimmertemperatur wächst er dagegen meist langsam. Frische Kulturen sterben erst bei 80° in 15 Min. ab (HENNEBERG). Nach WEIGMANN wächst er am besten in Milch und geht beim Überimpfen von Agar zu Agar zugrunde. Caseinlösungsvermögen ist nicht beobachtet. Im Gegensatz zu *Strept. cremoris* vergärt er Rohrzucker sehr kräftig, Maltose und Mannose schlecht, Salicin nicht.

7. *Strept. bovis*. Nach Weigmann übersteht dieser Keim die Erhitzung auf 60°, nicht aber eine solche auf 65° C. Am besten soll er bei 35° wachsen, dagegen schon nicht mehr bei 22° C und darunter. In warmer Milch gedeiht er gut. Hier sind die Ketten im allgemeinen kurz und von einer dicken Kapsel umgeben. Er vergärt ausgesprochen gut Stärke und (bei guter Stickstoffquelle) selbst Inulin und Raffinose; Säurebildung aus Xylose, Rohrzucker, Milchzucker, Mannit; Casein auflösend. KLIMMER und HAUPT geben ebenfalls Vergärung von Raffinose an. In Lackmusmilch werden nur geringe Mengen Säure gebildet (leichte bis deutliche Rötung, aber keine Gerinnung). End-p_H in Milchzuckerbouillon etwa 4,6. Die Hämolyse erfolgt bei *Strept. bovis* in Form einer sehr feinen hämolytischen Zone, die nicht frei von roten Blutkörperchen ist. AYERS, JOHNSON und MUDGE unterscheiden noch zwei Varianten (A und B) je nach Unfähigkeit oder Fähigkeit Inulin zu spalten. Nach einer der KLIMMER- und HAUPTSchen Arbeit beigegebenen Tabelle vergären beide Varianten Salicin. In Milchzuckerbouillon wird ein End-p_H von etwa 4,5—4,6 erreicht. Natriumhippurat wird nicht gespalten.

8. *Strept. inulinaceus* (Jensen). Kommt in fast jeder sauren Milch vor. Die Kulturen sind schwer am Leben zu halten. Optimum liegt bei 30° C, aber auch bei 5° C besteht noch Wachstum. Diese Art säuert Rohrzucker, Malz- und Milchzucker, ferner Raffinose, Inulin, Arabinose, Xylose, Glycerin, oft auch Stärke, Mannit und Sorbit. Casein wird nicht abgebaut (HENNEBERG). Der *Streptococcus* ist wohl ziemlich bedeutungslos.

9. *Strept. acidominimus*. Dieser *Streptococcus*, der von den deutschen und dänischen Milchbakteriologen nicht besonders erwähnt wird, ist ziemlich inaktiv. Er vergärt Saccharose und teilweise Salicin. Milchzuckerbouillon säuert er wenig, End-p_H 6,1—6,4. Angeblich soll er α -Hämolyse bewirken (KLIMMER und HAUPT).

10. Weitere Arten und Übergangsformen. Außer den genannten Arten, deren wichtigste Vertreter im vorstehenden mit ihren kennzeichnenden Merkmalen aufgeführt sind, finden sich im Schrifttum nicht wenige Arten, in denen Streptokokken mit abweichenden Eigenschaften beschrieben sind. Immer wieder läßt sich feststellen, daß neben den „echten“ Formen *Zwischenformen* („atypische“) mit gewissen Abweichungen, namentlich in der „Zuckerreihe“, häufiger vorkommen. Die Natur kennt eben keine feststehenden Grenzen; nur allzu leicht kann eine Streptokokkenart je nach Herkunft, „Klima“ oder Standort in einem oder mehreren ihrer typischen Merkmale beeinflusst werden, woraus dann die

sog. „Übergangsstämme“ resultieren. Einige dieser beschriebenen Varianten sind z. B.: Strept. faecium-lactis (SACH), Strept. innocuus (LÖHNIS), ferner vom Strept. lactis etwas abweichende Formen wie der Strept. saccharo-lactis, raffinolactis, amylo-lactis und mannito-cremoris (ANNA-ORLA-JENSEN) u. a.

C. Betrachtungen zur Frage der Möglichkeit und Zweckmäßigkeit einer systematischen Einteilung der saprophytischen Streptokokken.

Wie wir sehen, haben sich bedeutende Milchwirtschaftler des In- und Auslandes, wie HENNEBERG und ORLA-JENSEN, durchaus mit Erfolg um eine systematische Einteilung der vielfach bei Tieren (bzw. in der Umwelt der Tiere) vorkommenden und namentlich in der Milchwirtschaft eine Rolle spielenden saprophytischen Streptokokken bemüht. Von manchen ist dieses System nicht oder nur mit einem gewissen Vorbehalt angenommen worden (KEITEL, DEMETER). Der Grund für diese gewissermaßen ablehnende Einstellung war für diese Versuchsansteller die Tatsache der verschiedentlichen Inkonstanz des Gärvermögens sowie die infolge des Vorkommens schwankender Eigenschaften angenommene Variabilität einzelner Arten. So wird von DEMETER mitgeteilt, daß Strept. lactis identisch mit Strept. faecium sei und daß der erstere nur als eine an die Verhältnisse in der Milch angepaßte Variation von Strept. faecium zu gelten habe. Eine systematische Einteilung wird von DEMETER daher für unmöglich gehalten.

Demgegenüber steht aber wohl die Mehrzahl der Versuchsansteller auf dem Standpunkt, daß eine systematische Einteilung doch möglich ist. Dieser Ansicht ist zweifellos zuzustimmen; ihr haben sich unter anderen auch BAUMANN und BÄNG angeschlossen. Die, wie S. 470 unter 10. ausgeführt, häufiger vorkommenden Übergangsformen, Abarten u. dgl. dürfen uns von diesem Ziel einer möglichst weitgehenden Eingruppierung nicht abhalten. Läßt sich doch immer wieder feststellen, daß die *größere Zahl* der aus den verschiedensten Materialien isolierten Streptokokken in *Arten mit ganz bestimmten biologischen Merkmalen eingruppiert* werden kann, vorausgesetzt natürlich, daß *ein wesentlicher Punkt hierbei beachtet* wird: das ist die *Anwendung gleichartig zusammengesetzter Nährböden und gleichbleibender Prüfungsverfahren*. In der Neuzeit hat auch die gründliche Erforschung der Biologie der Streptokokken immer mehr zu der Ansicht von der *weitgehenden Konstanz der Streptokokkenarten* und ihrer *Artverschiedenheit* geführt, nachdem man außer den sog. Zuckerarten zur Differenzierung der Streptokokken eine weitere Reihe von kulturellen, biologischen und insbesondere auch die *serologischen Verfahren* eingeführt hat. Um dieses Gebiet haben sich neben deutschen vor allem amerikanische und englische Bakteriologen verdient gemacht. Für die Einreihung sowohl saprophytischer als auch pathogener Streptokokken haben hier in erster Linie folgende Prüfungen bzw. Nährböden eine praktische Bedeutung erlangt: Gärvermögen (Kohlehydrate, mehrwertige Alkohole), Blutagar, Lackmusmilch, Methylenblausmilch, Äsculinspaltung, Natriumhippuratspaltung, auch der Einfluß von Galle bzw. gallehaltigen Nährböden, ferner die Prüfung des Wachstumsminimums sowie des Wachstums-optimums und schließlich das Wachstum auf höherprozentigem Salznährboden sowie stärker alkalischen Nährmedien.

Einen Fortschritt auf diesem lange Zeit hindurch verworrenen Gebiet haben uns in erster Linie Untersuchungen amerikanischer Forscher gebracht, die auch

im Institut des Verfassers in den letzten 2 Jahren aufgenommen und erweitert wurden. Das wesentlichste Ergebnis in dieser Beziehung ist die Erkenntnis, daß die *serologische Gruppendifferenzierung* geeignet ist, weitgehende Klärung zu schaffen, weshalb hierüber in dem bald folgenden Abschnitt II nähere Ausführungen gemacht werden sollen. Vorerst soll jedoch noch die „Enterokokkenfrage“ ein wenig kritisch erörtert werden.

D. Zur Frage der Identität der „Milchsäurestreptokokken“ mit den „Enterokokken“.

Auf diesem Gebiet hat bis in die neueste Zeit hinein ziemlich große Unklarheit geherrscht, weil bisher nie eindeutig die Frage geklärt wurde, ob zwischen den weit verbreiteten „Milchsäurestreptokokken“ oder „Milchstreptokokken“, die ja auch in der Außenwelt weit verbreitet sind, und den sog. „Enterokokken“, die seit Jahren in der Humanmedizin erhöhte Beachtung finden, irgendwelche Beziehungen bestehen.

Mit dieser Frage haben sich verschiedentlich schon die Milchbakteriologen und die Humanmediziner (insbesondere GUNDEL) kritisch befaßt. Es interessiert in diesem Zusammenhange besonders, ob es sich bei dem z. B. von GUNDEL näher beschriebenen *Enterococcus A* und *B* um bestimmte „Milchsäurestreptokokken“ handelt, insbesondere, ob einer dieser Typen mit dem *Strept. lactis* oder *faecium* und ähnlichen Arten identisch ist. Die Veterinärbakteriologen interessieren außerdem der *Strept. lactis* aus dem Grunde, weil im Schrifttum Angaben darüber vorliegen, daß z. B. dieser Keim bei Krankheitsprozessen der Tiere gefunden worden ist (RUDOLF). SEELEMANN sowie RUDOLF glauben ihn auch bei Mastitiden des Rindes festgestellt zu haben. Völlige Klarheit darüber, inwieweit die „Milchsäurestreptokokken“ mit den „Enterokokken“ (der Mediziner) identisch sind, bestand bis in die neuere Zeit noch nicht. Schuld hieran waren zweifellos die mangelnde Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Bakteriologen sowie die unterschiedlichen, zum Teil auch nicht ausreichenden Verfahren der Differenzierung. Hierauf weist auch SACH hin.

Das Durcheinander war besonders groß in bezug auf die Frage einer Identität der „Enterokokken“ der Mediziner und der „Milchsäurestreptokokken“ der Milchbakteriologen. Auffällig ist in diesem Zusammenhange, daß z. B. ORLA-JENSEN, HENNEBERG u. a. Milchbakteriologen der älteren Schule, die sich doch sehr eingehend und in ernster Weise mit dem Problem der Milch-, Darm-, Kot- und „Stall-Außenwelt“-Streptokokken befaßt haben, die Bezeichnung „*Enterococcus*“ überhaupt für *keine* Streptokokkenart anwenden.

Demgegenüber ist hervorzuheben, daß der „*Enterococcus*“, dessen Bezeichnung nach LEHMANN-NEUMANN von den Franzosen her stammt (THIERCELIN), in der medizinisch-bakteriologischen Literatur von jeher sehr häufig genannt worden ist — bis in die neueste Zeit hinein.

Bei dem „*Enterococcus*“ handelt es sich nach LEHMANN-NEUMANN um den früher von ESCHERICH als *Strept. ovalis* beschriebenen Mikroorganismus, der zumeist aus Darm und Harnwegen gezüchtet wurde. 2 Varianten werden beschrieben:

1. Kleine bis mittelgroße schwärzliche Kolonien mit weißlichem Zentrum; auf Blutagar wechselnd starke Vergrünung der Umgebung;

2. weißliche staphylokokkenähnliche Kolonien mit ziemlich starker Schwärzung des Blutagars.

AYERS betont auch die Verwandtschaft mit *Strept. lanceolatus* (C. f. H. 7, 486), „was nichts anderes besagt, da ja *Str. acid. lact.* und *Str. lanc.* nächst verwandt sind“ (LEHMANN-NEUMANN).

Mit solchen Angaben ist naturgemäß in der Differenzierung der Streptokokken nichts anzufangen, da sie in das tiefere Wesen etwa vorhandener oder fehlender Zusammenhänge nicht eindringen.

In neuerer Zeit hat nun GUNDEL versucht, in seiner „Typenlehre“ (1934) etwas mehr Klarheit in diese verworrenen Verhältnisse zu bringen. Er rechnet die „*Enterokokken* (Darmstreptokokken)“ zu seiner Hauptgruppe B: „*Labile*“ *Stämme*, die vor allem die sog. „pleomorphen“ Streptokokken, zu denen außerdem noch die *Mund-* und *Milchstreptokokken* gehören, umfaßt. Die Angehörigen dieser Gruppen bzw. Untergruppen sollen gleichzeitig nichthämolytische Streptokokken sein (MACLEOD). GUNDEL stützt sich also bei dieser Art der Einteilung auf den *Fundort*, womit er bis zu einem gewissen Grade dem Beispiel des Engländers gefolgt ist.

Nun ist der „*Enterococcus*“ auch mit dem *Strept. viridans* in Zusammenhang gebracht worden, was daraus hervorgeht (GUNDEL), daß SCHOTTMÜLLER früher (1903) einmal neben einer Darstellung des „echten“ *Viridans-Streptococcus* Beschreibungen typischer *Enterokokken* und *Mundstreptokokken* gegeben hat. Hierdurch ist auch eine Unklarheit hinsichtlich der *Viridans-Streptokokken* angerichtet worden. Nach dem einen Autor finden sie sich sehr selten, nach dem anderen nahezu ubiquitär verbreitet (GUNDEL). Manche haben auch alle Streptokokken, die irgendeinen grünlichen Hof auf der Blutplatte zeigten, als „*Viridans*“-Streptokokken angesprochen. GUNDEL dagegen hält ihn für einen „wohl charakterisierten Mikroorganismus“. Er gibt zwar zu, daß Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose gegenüber manchen Vertretern der anhämolysierenden Streptokokken bestehen, hält aber trotzdem eine sorgfältige Trennung für erwünscht, für die nach seiner Ansicht unter anderem das „fast regelmäßige oder doch sehr häufige Vorkommen der ihnen ähnlichen und vielfach mit ihnen identifizierten *Mund-* und *Darmstreptokokken* des Typus A“ spricht.

Zur Differenzierung der „*Enterokokken*“ und „*Milchstreptokokken*“ stellte nun GUNDEL weiterhin fest, daß eine sichere Grenze zwischen beiden *nicht* zu ziehen ist. Nach seiner Ansicht können aber auch nicht — ohne Kenntnis des Fundortes — die in der Mundhöhle auftretenden Typen der *Mundstreptokokken* von den „*Darm*“- oder „*Milch*“-Streptokokken unterschieden werden. Weiterhin sollen die „pleomorphen“ Streptokokken auf den gebräuchlichen Nährböden in 2 Erscheinungsformen oder Typen wachsen. Der Typus A ist auf Blutagar charakterisiert durch zarte schwärzliche, kleine bis mittelgroße Kolonien mit weißlichem Zentrum und wechselnd starker, meist aber geringer Vergrünung des Nährsubstrats. Der andere, Typus B, soll dagegen ein erheblich üppigeres Wachstum zeigen: meist weißliche, fast staphylokokkenähnliche, seltener verhältnismäßig üppige grauschwärzliche Kolonien, die alle durch einen zarten schwarzen Saum ausgezeichnet sind; Typ B wächst auf Agar relativ üppig. Allerdings gibt es, so stellt GUNDEL fest, zwischen beiden Typen zahlreiche Übergänge.

Die Darmstreptokokken des Menschen („Enterokokken“) müssen nach ihrem biologischen Verhalten, meint GUNDEL, ohne Zweifel der früheren Bakteriengruppe der „Milchsäurestreptokokken“ (*Strept. lacticus*, *Strept. acidi lactici*) zugerechnet werden. Diese Gruppenbezeichnung lehnt GUNDEL jedoch ab, „da die mit dieser Namensgebung verbundene biologische Leistung nicht immer deutlich ist, gelegentlich sogar fehlen kann“. An allen Fundorten: Mund, Darm, Milch — kommen beide Typen vor. In der Mundhöhle und in den oberen Darmabschnitten überwiegt der Typus A, in den unteren Darmabschnitten und in der Milch der Typus B. Nach GUNDELs Ansicht steht uns bisher keine mikrobiologische Methode zur Verfügung, nach der mit Sicherheit diese pleomorphen Streptokokken nach ihrem Fundort zu differenzieren sind.

„Es scheint so zu sein, daß sie sich nach längerem Aufenthalt an den genannten Stellen ihrem Standort ein wenig anpassen und daß sich derart gewisse Spielarten und Standortmodifikationen herausbilden, so daß man solche nach genügender Einarbeitung mit einiger Sicherheit beispielsweise den Mundstreptokokken des Typus A oder den Darmstreptokokken des Typus B zurechnen kann“ (GUNDEL).

„So finden wir also pleomorphe Streptokokken regelmäßig in der Milch, in den oberen Atemwegen des Menschen und im Magen-Darmkanal von Mensch und Tier“ (GUNDEL).

Diese Gruppe von Streptokokken hat nun in den letzten Jahren das steigende Interesse der Kliniker und Mikrobiologen auf sich gelenkt, nachdem — zuerst wohl durch die Franzosen — festgestellt worden ist, daß diese Organismen eine ätiologische Rolle bei einer ganzen Reihe von entzündlichen Prozessen spielen. In Deutschland wollte SCHMITZ die Enterokokken bereits 1913 als Krankheitserreger anerkannt haben. In den späteren Jahren mehrten sich diese Nachrichten und heute ist es eine wohl kaum bestrittene Tatsache, daß die „Enterokokken“ bei Erkrankungen der Gallenwege, bei Peritonitiden, Appendicitis, bei Entzündungen anderer Darmabschnitte sowie bei Infektionen des uropoetischen Systems (meist Typus B) eine nicht unbedeutende Rolle spielen. Auch Mischinfektionen mit Colibakterien sind häufig.

GUNDEL weist sodann darauf hin, daß Enterokokken von vielen Autoren als Erreger von Septicämien gar nicht selten aus dem strömenden Blute gezüchtet worden sind. Eine derartige Sepsis kann sich z. B. von den vorher genannten primären Entzündungsherden aus entwickeln. Schließlich sind die Enterokokken in den letzten Jahren verhältnismäßig oft auch noch als Erreger von Endokarditiden beschrieben worden.

Wegen der von humanmedizinischer Seite mehrfach angedeuteten engen Beziehungen zwischen den „Enterokokken“ und den „Milchstreptokokken“ oder „Milchsäurestreptokokken“ soll auch hierüber die Ansicht eines maßgeblichen Mediziners, wie es GUNDEL ist, angeführt werden. Es erscheint dies angebracht wegen der im folgenden mitgeteilten Stellungnahme der Milchbakteriologen zu dem reichlich verwickelten Problem. GUNDEL sagt selbst, daß die unter der Bezeichnung „Milchstreptokokken“ zusammengefaßten Mikroorganismen in der klinischen Medizin sehr stiefmütterlich behandelt worden sind. Man erkennt dies ja schon aus den bisherigen Betrachtungen sowie ferner aus der Art der Bestimmung und Bezeichnung in der „Bakteriensystematik“ von LEHMANN-NEUMANN. Fehlen doch hier z. B. die von ORLA-JENSEN, WEIGMANN, HENNEBERG und anderen milchwirtschaftlichen Bakteriologen aufgeführten und bereits eingehend besprochenen Arten, wie z. B. *Strept. faecium*, *glycerinaceus*, *cremoris*, *thermophilus*, *bovis* usw. völlig, obwohl die verschiedenen Mikro-

biologen ihre Streptokokkenstämme sämtlich gewissermaßen aus dem gleichen Material gewonnen haben, nämlich Darm, Faeces und Milch. Wie unklar in dieser Beziehung die Verhältnisse noch liegen, geht schon aus der Bemerkung GUNDELS hervor, es sei viel darüber geschrieben worden, daß die „Milchsäurestreptokokken“ auch in menschlichen Krankheitsprozessen eine wichtige Rolle spielen. „Systematische Untersuchungen haben aber gezeigt, daß es sich hierbei durchweg um die verschiedenen Erscheinungsformen der Mundstreptokokken und der Darmstreptokokken handelt. Zwar ist eine sichere Unterscheidung zwischen diesen einzelnen ‚Typen‘ nicht möglich, es beherrscht unsere Differenzierung die Berücksichtigung des Fundortes, jedoch glauben wir hierzu berechtigt zu sein, da es immer noch richtiger ist, bei aus dem Darmkanal des Menschen gezüchteten pleomorphen Streptokokken von Enterokokken zu sprechen als von Milch- oder Milchsäurestreptokokken, von denen sie zwar möglicherweise abstammen, über deren tatsächliche Beziehungen wir aber in jedem einzelnen Fall naturgemäß nichts Sicheres sagen können.“ Diese Einstellung gibt GUNDEL Veranlassung, über die pathogene Bedeutung der Milchstreptokokken für den Menschen nichts Näheres zu berichten, „obwohl gerade in neuerer Zeit von amerikanischer Seite auf die Beziehungen zwischen dem gehäuften Auftreten von Anginen und Milchstreptokokken hingewiesen wird“. Hiermit wird ein weiteres Problem in die Betrachtungen hineingezogen, das mit dem Vorstehenden sicher nicht zusammenhängt; denn bei diesen „Milchstreptokokken“, die mit Anginen des Menschen in einem Zusammenhang stehen, handelt es sich um biologisch ganz andere Arten, die mit den vorigen („Milchsäurestreptokokken, Enterokokken“) nichts zu tun haben, sondern einer ganz anderen Gruppe angehören, nämlich der Gruppe der echten hämolysierenden pathogenen Streptokokken, über die S. 489 ff. Näheres gebracht werden wird.

Es ist nun äußerst lehrreich, die Stellungnahme jüngerer *milchwirtschaftlicher Bakteriologen* zu dem Problem der Identität der „Milchsäurestreptokokken“ mit den „Enterokokken“ kennenzulernen.

Mit dieser Frage hat sich SACH (ein Doktorand HENNEBERGS in Kiel) näher auseinandergesetzt. Bei seinen Prüfungen wurden nicht nur die verschiedensten, dem Milchbakteriologen geläufigen „Milch“- und „Milchsäure“-Streptokokken, sondern auch von GUNDEL bezogene Enterokokkenstämme berücksichtigt und miteinander verglichen. Nach ihm ist KRUSE der erste gewesen, der den Enterococcus THIERCELINS mit dem in der Milch gefundenen Strept. lacticus für identisch angesprochen hat. Er weist darauf hin, daß vor allem das Fehlen einer groß angelegten Systematik und der Mangel einer allgemein angewandten Untersuchungsmethodik eine gemeinsame Auffassung über die in Rede stehende Gruppe sehr erschwert haben. Dies beweise die Durchsicht sowohl der medizinischen als auch der milchbakteriologischen Literatur. „So lange es immer noch unklar ist, was unter einem Milchsäurestreptococcus und einem Enterococcus zu verstehen ist, so lange muß auch noch das Problem der Arteinheit oder Artverschiedenheit ungeklärt bleiben.“

Schon WIRTH, der als einer der ersten eine Unterteilung der Milchsäurestreptokokken gefordert hat, dürfte die Überzeugung gehabt haben, daß diese Streptokokken sich doch recht unterschiedlich verhalten. MEYER und SCHÖNFELD haben die Milchsäurestreptokokken in 2 Gruppen aufzuteilen versucht, von denen die eine den Enterokokken näher steht und durch Äsculinspaltung

und Thermoresistenz charakterisiert ist, während die andere mit dem Mundstreptococcus (*Strept. viridans*) verwandt sein soll. Sie sagen auch, daß sich bei Erkrankungen in verschiedenen Organen Keime finden, die den Enterokokken des Darms gleichen oder ihnen ähnlich sind. Ich stelle hierzu vorweg fest, daß es sich bei diesen Keimen vermutlich um den *Strept. faecium* und verwandte Arten handelt.

Zuzustimmen ist SACH unbedingt, wenn er sagt, daß es nicht angängig sei, alle aus Milch isolierten Streptokokken einfach als *Strept. lactis* und alle im Darm vorkommenden als Enterokokken zu bezeichnen, wie es vielfach geschehen ist. Hierdurch müssen sich naturgemäß Überschneidungen ergeben, da Milchsäurestreptokokken oftmals aus dem Kuhkot, d. h. aus dem Kuhdarm, in die Milch gelangen. SACH läßt es dahingestellt, ob die Benennung „Enterokokken“ eine sehr glückliche ist. Vermutlich ist sie es nicht, wie wir noch sehen werden. Von seinem Standpunkt (des Milchbakteriologen) hält SACH eine scharfe Unterscheidung zwischen dem gewöhnlichen Sauermilchstreptococcus (d. h. *Strept. lactis*, ORLA-JENSEN) und dem gewöhnlichen Darmstreptococcus (d. i. der *Strept. faecium*, ORLA-JENSEN) für erforderlich; der letztere soll häufig der „*Enterococcus* der Mediziner“ sein. Insofern wäre die Bezeichnung „*Enterococcus*“ ganz überflüssig, als der *Strept. faecium* und einige Unterarten recht typische Merkmale aufweisen (s. S. 530). Daß SACH mit seinen Gedankengängen durchaus auf dem richtigen Wege war, haben neueste Untersuchungsergebnisse von SEELEMANN und NOTTBOHM gezeigt.

Schon die Untersuchungen von SACH haben zur Entwirrung auf diesem Gebiet beigetragen; sie sind aber zu wenig beachtet worden. Er hat nämlich für seine Prüfungen sowohl Streptokokkenstämme aus Milch, ferner aus Faeces Gesunder und Kranker isoliert und mit GUNDELSchen Enterokokkenstämmen verglichen, wobei auch die von den Milchbakteriologen (ORLA-JENSEN, HENNEBERG) geübte Differenzierungstechnik Verwendung fand. Es ergab sich hierbei folgendes: Die aus Milch (bei 30° C) isolierten Stämme waren größtenteils Angehörige des *Strept. lactis* (ORLA-JENSEN); ein kleinerer Teil sog. „atypischer“ Stämme war nach dem System ORLA-JENSEN schwer einzureihen. Vereinzelt wurden auch Typen gefunden, die die Eigenschaften des *Strept. cremoris* und *inulinaceus* aufwiesen. Anders verhielt es sich jedoch mit den Streptokokken aus Milch, die bei 37° C ihr optimales Wachstum hatten. Kein einziger entsprach mit Sicherheit dem *Strept. lactis*! Sie zeigten vielmehr eine Reihe von Merkmalen, die eine besondere Unterteilung dieser Stämme erforderten. So ist der sonst nicht genannte *Strept. „faecium-lactis“* (SACH) entstanden, da bei diesen Stämmen manche Eigenschaften, wie Arabinosevergärung, Hitzeresistenz, 37° C-Optimaltemperatur für *Strept. faecium*, andere für *Strept. lactis* charakteristisch waren. Unter anderem wurden aus der Milch auch Stämme isoliert, die überhaupt die Milch nicht säuerten und dicklegten; es braucht demnach nicht jeder „Milch“-*Streptococcus* auch ein „Milchsäure“-*Streptococcus* zu sein!

Die aus Faeces Gesunder von SACH isolierten und näher bestimmten Streptokokken erwiesen sich als *Strept. faecium*- und *thermophilus*-Typen. Nach dem Bestimmungsverfahren der Mediziner mußten sie als dem GUNDELSchen Typ des *Enterococcus* B angehörig bezeichnet werden. Eine dritte Gruppe umfaßte den *Strept. glycerinaceus* (wiederum Typ B des *Enterococcus*). Die vierte Gruppe gehörte dem *Strept. faecium-lactis* an, der schon aus Milch bei 37° C isoliert

worden war. Neben Dextrose, Maltose, Lactose, Mannit und Salicin wurden fast regelmäßig Saccharose und Sorbit gesäuert. Das Verhalten Dextrin und Glycerin gegenüber war nicht einheitlich. Die Hälfte der Stämme säuerte Arabinose schwach, die andere überhaupt nicht. Raffinose und Inulin wurden nur von ganz wenigen Stämmen gesäuert. Keiner verflüssigte Gelatine oder baute Casein ab. Morphologisch waren Diploformen überwiegend. Bemerkenswerterweise überstanden alle diese Stämme 60° eine halbe Stunde. Ein Teil der Stämme veränderte Lackmusmilch typisch (wie *Strept. lactis*). Auf der Blutplatte zeigte sich 12mal der γ -Typ und 2mal eine α -Hämolyse. Äsculin wurde wie bei *Strept. faecium* stark gespalten. Auch diese Stämme gehörten GUNDELs Typ B an.

Eine andere Gruppe von Stämmen stand zum Teil dem *Strept. thermophilus* nahe; sie gehörten teils zum Typ A, teils zum Typ B des *Enterococcus*. Sodann konnten schließlich mehrere Stämme als *Strept. liquefaciens* angesprochen werden; nach GUNDEL waren sie dem Typ B zuzurechnen. Einige die Milch dicklegende Stämme waren sonst dem Typ A ähnlich.

Die SACH von GUNDEL überlassenen 33 Enterokokkenstämmen (aus menschlichen Organen isoliert) verhielten sich nun im einzelnen folgendermaßen: 6 Typ B-Stämme wurden als *Strept. faecium-lactis* bestimmt, 2 weitere Typ B-Stämme zeigten hiervon gewisse Abweichungen, 2 entsprachen dem *Strept. liquefaciens* (nach GUNDEL Typ B-Enterokokken). Diese Gruppen waren auch als echte Milchsäurestreptokokken anzuerkennen. Eine 4. Gruppe von Stämmen ließ sich jedoch nicht unter die Milchsäurestreptokokken einreihen, sie baute die Milch restlos ab und stimmte bis zu einem gewissen Grade mit den von HENNEBERG aus Milch gezüchteten alkalibildenden Streptokokken überein. Von GUNDEL waren sie als Enterokokken Typ B bezeichnet, waren aber *keine* echten Milchsäurestreptokokken! Eine weitere Gruppe von 5 Stämmen veränderte die Lackmusmilch gleichfalls nicht, verhielt sich aber sonst mit geringen Abweichungen ziemlich gleich. 2 Stämme konnten in den Typ B, die anderen in den Typ A der Enterokokken eingereiht werden bzw. waren sie diesem ähnlich.

Zusammenfassend läßt sich also nach den SACHSchen Untersuchungen feststellen, daß von den in menschlichen Faeces und Organen vorkommenden Streptokokken die Mehrzahl dem *Strept. faecium* bzw. einer Zwischenform, dem *Strept. faecium-lactis*, dem *Strept. glycerinaceus* und *liquefaciens* sowie dem *Strept. thermophilus* angehört. *Strept. lactis* wurde also *nicht* gefunden. Demnach sind die „Enterokokken der Mediziner“ nichts anderes weiter als in der Hauptsache die 4 genannten *Milchsäurestreptokokkenarten*, wozu außerdem noch eine Reihe von atypischen bzw. Übergangs- oder Zwischenformen kommt, von denen ein Teil sogar die Milch nicht säuert, also nicht zu den echten Milchsäurestreptokokken zu rechnen ist. Somit hat auch GUNDEL mit seiner Behauptung, zwischen den Milchsäurestreptokokken und Enterokokken beständen außerordentlich enge Beziehungen, durchaus Recht gehabt. Die Ansicht von MEYER und SCHÖNFELD bzw. von MEYER, es könne von einer völligen Identität der Milchsäurestreptokokken in ihrer Gesamtheit mit Enterokokken nicht die Rede sein oder „es ist widersinnig, die Enterokokken mit den Milchsäurestreptokokken zu identifizieren“, ist also weder ganz richtig noch ganz falsch. Die Enterokokken sind eben zum überwiegenden Teil doch *Milchsäurestreptokokken*, die sich, wie die systematischen Untersuchungen von SACH gezeigt haben, recht gut in das Klassifizierungsschema der Milchbakteriologen einreihen lassen. *Nur der echte Strept. lactis ist nicht darunter!* Diese Tatsache stimmt auch mit der Beobachtung überein, daß der *Strept. lactis* bei keinem untersuchten Lebewesen

als Darmbewohner gefunden wurde (BÅNG). Dieser Autor stellte auch fest, daß Enterokokken ohne Schwierigkeiten im Kuhstall isoliert werden konnten; niemals aber waren diese Strept. lactis-Typ oder wandelten sich in Milch in diese Art um.

II. Die Klärung der Streptokokkeneinteilung und Streptokokkenbiologie auf Grund neuzeitlicher Forschungsergebnisse.

Die vorstehenden Ausführungen haben folgendes bewiesen: 1. Eine vollständige Klärung hinsichtlich Einteilung und Unterscheidung der zahlreichen Streptokokkenarten ist bei Anwendung der bisher meist üblichen, vorwiegend kulturellen Methoden nicht möglich. 2. Eine ganze Reihe von Streptokokken, so namentlich solche, die bei Tieren und in tierischen Produkten (Milch und Milcherzeugnissen) oder im Zusammenhang mit der Haustierhaltung und deren Umwelt nachgewiesen werden können, werden auch beim Menschen oder in menschlichen Ausscheidungen gefunden und besitzen allem Anschein nach nicht nur rein saprophytischen Charakter, sondern können doch wohl unter gewissen Bedingungen auch eine pathogene Rolle spielen.

Eine besonders interessante Gruppe stellen in dieser Beziehung gewisse „Milch“- bzw. „Milchsäure“-Streptokokken dar, die von den deutschen Medizinern gewöhnlich als „Enterokokken“ bezeichnet worden sind. Ihre Bedeutung bei Infektionen der Tiere ist, das sei hier im voraus bemerkt, noch weniger beachtet worden; auch fehlt es im Einzelfalle an genauen Bestimmungen. Über sog. „Enterokokkeninfektionen“ kann man — im Gegensatz zur Humanmedizin — im veterinärmedizinischen Schrifttum kaum etwas finden (Ähnliches gilt auch hinsichtlich der Pneumokokkeninfektionen bei Tieren).

Bevor gezeigt wird, mit welchen Methoden nach neueren Erkenntnissen am zweckmäßigsten und klarsten eine weitgehend genaue und auch praktisch verwertbare Eingruppierung nicht nur der saprophytischen, sondern auch der bei Tieren vorkommenden pathogenen Streptokokkenarten möglich ist, erscheint es erforderlich, die wissenschaftlichen Grundlagen bzw. die Entwicklung dieser von deutscher Seite bisher noch verhältnismäßig wenig beachteten Verfahren zu behandeln: Es ist das die Möglichkeit der *serologischen Gruppendifferenzierung*, die als höchst wertvoll und praktisch bedeutsam für die Klärung der Streptokokkeneinteilung bezeichnet werden muß; sie besitzt meiner Anschauung nach größeren Wert als die später noch erwähnte Typendifferenzierung.

A. Die Bedeutung bestimmter serologischer Verfahren für die Differenzierung der Streptokokken.

Allgemeines.

Die Bemühungen, bestimmte Bakterienarten und -gruppen mit Hilfe serologischer Verfahren genauer zu definieren und einzureihen, haben schon auf verschiedenen Gebieten der Mikrobiologie zu bedeutsamen Fortschritten geführt. Diese serologische Differenzierung hat insbesondere bei pathogenen Arten unsere Kenntnisse über ätiologische und epidemiologische Fragen wesentlich erweitert und auch zu Erfolgen auf therapeutischem Gebiet beigetragen.

Auch bei den Streptokokken sind schon vor Jahren zahlreiche Versuche zu einer serologischen Differenzierung unternommen worden, die aber lange Zeit

zunächst keine befriedigenden Ergebnisse brachten. Erst im letzten Jahrzehnt sind hier ganz erhebliche und, wie gezeigt werden wird, sehr eindeutige Resultate erzielt worden, an deren Gewinn in erster Linie amerikanische und englische Autoren beteiligt gewesen sind. Es ist auffällig, wie wenig man diese Ergebnisse von deutscher Seite beachtet hat.

Wenn auch diese Fortschritte noch keine restlose Eingruppierung jeder einzelnen Streptokokkenart zulassen, so haben sie doch so erfreuliche und weitgehende Klarheit in das Gebiet der Streptokokkensystematik hineingebracht, daß es zweckmäßig erscheint, diese neueren Forschungsergebnisse ausführlicher zu behandeln und zu besprechen.

Im folgenden soll daher auf Methodik, Klassifizierung und Bestimmung der bei den Tieren vorkommenden Streptokokken unter Berücksichtigung ihres serologischen Verhaltens ausführlicher eingegangen werden. Es wird auch gezeigt werden, daß die serologischen Verfahren gerade für die schon S. 476 behandelte Frage einer Differenzierung der „Milch“- „Milchsäurestreptokokken“ und „Enterokokken“ von höchster Bedeutung sind. Da die „Enterokokken“, wie schon aus dem Abschnitt I D, S. 472, hervorgeht, nach den heutigen Erfahrungen — wenigstens beim Menschen — ziemlich sicher pathogene Wirkungen zu entfalten vermögen, die mit aller Wahrscheinlichkeit auch bei den Tieren unter Umständen auftreten können, müssen im Rahmen dieser Ausführungen auch die beim Menschen vorkommenden Streptokokken berührt werden. Ferner gibt es noch andere Streptokokken, die sowohl eine tier- als auch menschenpathogene Rolle spielen, so vor allem die große Gruppe der hämolytischen Streptokokken.

Zu Differenzierungsversuchen sind sowohl die *Agglutination* wie die *Komplementbindung* als auch die *Präcipitation* herangezogen worden. Wie unter anderem auch *eigene* Erfahrungen gezeigt haben, dürfte von den 3 Verfahren die *Präcipitation* die größte praktische Bedeutung erlangt haben und insbesondere für die Eingruppierung und Bestimmung der meisten wichtigen saprophytischen und pathogenen Streptokokken der Tiere und des Menschen hervorragend geeignet sein. Sie soll daher den Hauptteil des nachstehenden Kapitels umfassen und entsprechend ihrer Wichtigkeit an erster Stelle ausführlich behandelt werden.

1. Die Präcipitation.

Die grundlegenden Versuche über die Methoden der serologischen Streptokokkendifferenzierung sind fast ausschließlich von amerikanischen Autoren angestellt worden.

Es ist das *besondere Verdienst* meines Mitarbeiters НОТТВОИМ, das diesbezügliche umfangreiche, meist ausländische Schrifttum gründlich studiert und als einer der ersten die deutsche Wissenschaft auf die Bedeutung der serologischen Gruppendifferenzierung mit Hilfe der Präcipitation aufmerksam gemacht zu haben.

Von besonderer Wichtigkeit für das Gelingen der Einteilung der meisten, auch die deutschen Bakteriologen interessierenden Streptokokkenarten mit Hilfe der Präcipitation waren die Arbeiten der Amerikaner über den *Aufbau* bzw. die *Struktur* der *Streptokokkenantigene*.

a) **Die Struktur der Streptokokkenantigene.** Durch die Arbeiten von ZINSSER (1921), ZINSSER und PARKER (1923) war an verschiedenen Bakterienarten, wie Streptokokken, Staphylokokken, Meningokokken, Influenzabakterien und auch Tuberkelbakterien gezeigt worden, daß Bakterienextrakte, die von koagulierbaren und nichtsäurelöslichen Proteinen befreit waren, mit nach bestimmten Verfahren hergestellten Immunsereen von Kaninchen eine deutliche spezifische Präcipitation ergaben. Diese Substanz wurde als „residue-antigen“ bezeichnet. Von MUELLER, WAYMANN und ZINSSER (1923—24) wurde dann nachgewiesen (zit. nach NOTTBOHM), daß diese präcipitierende Substanz nur einen geringen Stickstoffgehalt aufwies. Es gelang zuerst, durch Präcipitation mit dem „residue-antigen“ hämolytische Streptokokken von den Viridans-Streptokokken zu trennen.

Nähere Aufklärung über das „residue-antigen“ brachten dann die Arbeiten von AVERY und HEIDELBERGER (1923, 1925) über die Struktur des Pneumokokkenantigens. Sie vermochten nämlich aus Pneumokokken eine absolut typenspezifische Substanz darzustellen, deren chemische Struktur geklärt werden konnte. Diese für jeden Typ besonders charakteristische Substanz erwies sich als ein Polysaccharid (NEUFELD und SCHNITZER). Außerdem enthielten die Pneumokokken aber auch noch ein *Nucleoprotein*, das in naher verwandtschaftlicher Beziehung zu den bei anderen Kokkenarten vorkommenden Nucleoproteinen zu stehen schien.

LANCEFIELD (1935) trennte aus Extrakten des *Strept. viridans* das Nucleoprotein von der typenspezifischen Substanz nach einem ähnlichen Verfahren, wie es AVERY und HEIDELBERGER bei den Pneumokokken angewendet hatten. Diese typenspezifische Substanz erwies sich als ein Kohlehydrat und präcipitierte noch mit dem homologen Serum in einer sehr hohen Verdünnung. Mit Hilfe des Nucleoproteinextraktes war es nicht möglich, eine Differenzierung der einzelnen Typen der Viridans-Streptokokken vorzunehmen. Die Präcipitation mit dem typenspezifischen Kohlehydrat dagegen ergab die Möglichkeit einer Typendifferenzierung, die mit den Ergebnissen der Agglutination übereinstimmte. LANCEFIELD bezeichnete das nichtspezifische Nucleoprotein mit „P“ und das typenspezifische Kohlehydrat mit „S“. Die von LANCEFIELD (1928) nach dem gleichen Verfahren aus hämolytischen Streptokokken hergestellten Extrakte erwiesen sich nicht als typenspezifisch, sondern zeigten gruppenspezifischen Charakter.

Zur Gewinnung dieser Extrakte aus hämolytischen Streptokokken erwies sich Salzsäure in Konzentration von $n/20$ bis $n/40$ als geeignet. Durch 15—20 Min. langes Kochen mit der Salzsäure wurden die nichtspezifischen Nucleoproteine ausgefällt und im Extrakt ließ sich dann sowohl eine gruppenspezifische als auch eine typenspezifische Substanz nachweisen. Letztere konnte durch 95%igen Alkohol aus dem Extrakt ausgefällt werden; sie erwies sich bei einigen untersuchten hämolytischen Streptokokkenstämmen menschlichen Ursprungs als ein Protein (von LANCEFIELD mit „M“ bezeichnet) mit einem Stickstoffgehalt von 14,6%. Bei einigen untersuchten Stämmen des *Strept. agalactiae* war die typenspezifische Substanz wie bei den Viridans-Streptokokken ein Kohlehydrat (von LANCEFIELD mit „S“ bezeichnet). Die mit absolutem Alkohol aus dem Extrakt ausgefallte gruppenspezifische Substanz bestand zu 28% aus reduzierenden Zuckern mit einem Stickstoffgehalt von 4,2%. Die durch Säurehydrolyse gewonnenen typen- und gruppenspezifischen Extrakte hatten, wie Immunisierungsversuche zeigten, keinen Antigencharakter, waren also Haptene. Die Tatsache, daß die durch Säurehydrolyse isolierten gruppen- und typenspezifischen Substanzen Haptene darstellen, wurde auch von MUDD, CZARNETZKI, LACKMAN und PETTIT nachgewiesen.

Schon vor Jahren (1928) hat FULLER zur Gewinnung des gruppenspezifischen Kohlehydrates vom Strept. pyogenes haemolyticus noch ein anderes Verfahren angegeben; es besteht darin, daß die Streptokokken zunächst bei 150° im Ölbad in Formamid gelöst, alsdann zuerst die Eiweißkörper durch Salzsäure-Alkohol und dann die Kohlehydrate durch Aceton gefällt werden. Die ausgefallten Kohlehydrate schwemmte er dann in physiologischer Kochsalzlösung wieder auf und verwendete sie zur Präzipitation.

NOTTBOHM stellt *zusammenfassend* über die *Struktur des Streptokokkenantigens* auf Grund des Schrifttums folgendes fest:

Die Streptokokken enthalten einen Eiweißkörper, der wahrscheinlich ein *Nucleoprotein* darstellt (in der amerikanischen Literatur jedoch als „Nucleoprotein“ bezeichnet). An diesem haftet bei allen Streptokokken eine Substanz mit typenspezifischem Charakter. Letztere wurde bei Stämmen des Strept. pyogenes haemolyticus menschlichen Ursprungs auch als Eiweißkörper („M“-Substanz nach LANCEFIELD), beim Strept. viridans und beim Strept. agalactiae als Kohlehydrat („S“-Substanz nach LANCEFIELD) erkannt. Außerdem ist bei zahlreichen Streptokokken an den Eiweißkörper eine Substanz mit gruppenspezifischem Charakter gebunden. Diese („C“-Substanz nach LANCEFIELD) erwies sich bei den bisherigen Untersuchungen stets als ein *Kohlehydrat*. Beide lassen sich durch Säurehydrolyse oder durch Formamid von dem Eiweißkörper trennen. Auf dem Nachweis der gruppenspezifischen Substanz beruht die *Einteilung der Streptokokken in Gruppen*, deren Benennung von LANCEFIELD (1933, 1934) stammt.

b) Die Herstellung der Streptokokkenantigene. Nach den vorliegenden Erkenntnissen über die Struktur der Streptokokkenantigene ist das Verfahren zur Herstellung für die Präzipitation bei allen Stämmen im wesentlichen dasselbe. NOTTBOHM kommt auf Grund vergleichender Untersuchungen an Hand des Salzsäureantigens (LANCEFIELD) und des Formamidantigens (FULLER) zu dem Ergebnis, daß die Methode von FULLER zur Gewinnung gruppenspezifischer Antigene den Vorzug verdient. Nach dieser Methode lassen sich, wie auch SEELEMANN festgestellt hat, von den meisten wichtigen Streptokokken des Tieres (und auch des Menschen) brauchbare Antigene herstellen. Die HCl-Antigene ergeben häufiger unspezifische bzw. undeutliche Reaktionen.

In *meinem* Institut wird bei der *Herstellung der Streptokokkenantigene* folgendermaßen verfahren:

Man geht von einer etwa 18—24 Stunden alten Kultur in Traubenzuckerbouillon aus. Der aus etwa 10 ccm Kultur durch Zentrifugieren gewonnene Streptokokkenbodensatz wird einmal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, wieder zentrifugiert und in 0,3 ccm Formamid bei 150—160° im Ölbad gelöst. Nach 10—15 Min. langem Erhitzen erhält man in der Regel eine klare oder leicht getrübbte, etwas gelbbraun gefärbte Flüssigkeit. Nunmehr erfolgt die Ausfällung der Proteine durch Zusatz von etwa 0,15 ccm Salzsäure-Alkohol (5 ccm n/1 HCl auf 95 ccm 96%igen Alkohol). Die gefällten Proteine werden dann abzentrifugiert und entfernt (durch Abgießen); die abgegossene Flüssigkeit wird mit einer so großen Menge Aceton versetzt, daß eine deutliche Trübung eintritt (durchschnittlich 0,5—1,0 ccm). Der durch Zentrifugieren gewonnene Niederschlag wird dann in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung wieder aufgelöst und mit Natriumcarbonat neutralisiert (im neutralen Medium löst sich auch der Bodensatz besser). Prüfen mittels Indikatorpapier (z. B. Lyphanstreifen von der Fa. Klotz-Leipzig).

Zuweilen beobachtet man noch ungelöste Reste des Bodensatzes, die durch nochmaliges Zentrifugieren entfernt werden.

Die so hergestellten Antigene lassen sich nach *eigenen* Erfahrungen für längere Zeit aufbewahren. Man kann sie auch mit einem *Konservierungsmittel* (0,1% Chinisol) versetzen. Über 3 Monate alte, kühl gehaltene Antigene lieferten noch gute Reaktionen.

c) Die Herstellung der gruppenspezifischen Streptokokkenserien für die Präzipitation. Die meisten Versuchsansteller haben für die Herstellung der

Immunsereen Kaninchen verwendet (HITCHCOCK, LANCEFIELD, PLUMMER, PLASTRIDGE, LONG und BLISS, HARE u. a.). STABLEFORTH hat angeblich brauchbare Seren auch von Ziegen gewonnen.

In der Regel wurden durch Hitze oder durch Formalin abgetötete Kulturen zum Einspritzen genommen. Es sollen für die Immunisierung jedoch keine etwa durch Autolyse geschädigte Bakterien verwendet werden. LANCEFIELD gibt folgende Methode an: Von der durch Hitze abgetöteten Bouillonkultur erhalten die Kaninchen in der 1. Woche 5mal 1 ccm, in der 3. Woche 5mal 2 ccm, in der 5. Woche 5mal 4 ccm; in der 2. und 4. Woche erhalten die Tiere also keine Einspritzungen. 5 Tage nach der letzten Injektion der 2. Serie wird der Titer des Serums bestimmt. Falls er genügend hoch ist, werden alle 14 Tage 50 ccm Blut abgenommen, bis der Titer zu fallen beginnt; dann tritt eine Ruhezeit von 2 Monaten ein und die Tiere werden nunmehr von neuem immunisiert. Zur Abtötung durch Formalin wird das Sediment einer 18stündigen Bouillonkultur in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, deren Volumen den 20. Teil des Volumens der ursprünglichen Kultur ausmacht und mit Formalin (0,2%) versetzt. Die Streptokokken sollen durch diesen Formalinzusatz im Eisschrank in 1—5 Tagen (je nach dem Typ) abgetötet werden. Unmittelbar vor der Injektion wird die Bakterienaufschwemmung 1:20 verdünnt. Das Kaninchen erhält ein um die andere Woche 6mal 1 ccm intravenös.

Nach etwa dem gleichen Verfahren hat NOTTBOHM mit Erfolg gearbeitet. Er verwendete zur Herstellung des Impfstoffes jeweils 500 ccm 1%ige Traubenzuckerbouillon, die mit dem Streptokokkenstamm beimpft und 18 Stunden bebrütet wurde. Die durch Zentrifugieren gewonnenen Streptokokken wurden 2mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und in 100 ccm Kochsalzlösung wieder aufgeschwemmt. Die Abtötung erfolgte durch Zusatz von 0,2% Formalin; nach 2—4tägiger Aufbewahrungszeit im Eisschrank waren die Streptokokken in der Regel abgetötet. Von diesen Formalinkulturen erhielten die Tiere an 6 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 ccm i.v. Eine solche Impfperiode wechselte mit einer Woche Ruhepause ab. 6 Tage nach der dritten Impfperiode wurde den Tieren durch Herzpunktion (HP.) Blut abgenommen (in Pernoctonarkose). Die weiteren HP. erfolgten in Abständen von etwa 10 Tagen, bis der Titer des Serums zu fallen begann.

SCHMIDT weist darauf hin, daß die Antisera sehr hochwertig sein müssen, was lange Immunisierung erfordert. Er empfiehlt, für die Herstellung der Gruppenantisera Stämme zu nehmen, die durch lange Kultivierung ihre typenspezifischen Antigene verloren haben.

SEELEMANN ist bei der Herstellung von *gruppenspezifischen Seren* unter Verwendung von tier- und menschenpathogenen Streptokokken — und zwar sowohl hämolytischen als auch nichthämolytischen — folgendermaßen vorgegangen:

Ausgangskulturen, wie von NOTTBOHM angegeben, wobei die Dichte der einzuspritzenden Kulturen vor dem Zusatz des Formalins auf die einer Bariumsulfatlösung eingestellt wurde (ähnlich wie bei der Abortus-Bang-Agglutination). Zum Zwecke der Abtötung der Kulturen wurde 0,2% Formalin hinzugefügt. Alsdann wurde die Formalin-Streptokokkenabschwemmung zunächst etwa 15 Min. mit Glasperlen geschüttelt (zur Zerteilung der Klümpchen) und zwecks Abtötung für 3 Tage in den Brutschrank gestellt. In Vorversuchen hatte sich

nämlich ergeben, daß die Abtötung bei Aufbewahrung im Eisschrank mehr als 4 Tage benötigte. Dagegen bewirkte der Formalinzusatz bei Brutschranktemperatur bereits nach 2, spätestens nach 3 Tagen eine sichere Abtötung der aus der Gruppe A, B, C, D und L verwendeten Stämme.

Die Injektionen erfolgten nach verschiedenen Verfahren:

Bei Verfahren I erhielten die Kaninchen wöchentlich 5 Injektionen und zwar jeweils von Montag bis Freitag je 1 ccm i.v. — gewöhnlich 3 Wochen hintereinander.

Bei Verfahren II erhielten die Tiere wöchentlich 6mal 1 ccm i.v. (von Montag bis Sonnabend) — jedoch jeweils mit 1 Woche Ruhepause — ebenfalls 3 Wochen.

Bei der Prüfung der auf diese Weise gewonnenen Immunsereen stellte sich heraus, daß öfter bereits eine 3wöchentliche Dauer (15—18 Injektionen zu je 1 ccm i.v.) ausreichte, um brauchbare Seren zu gewinnen. Die Ergebnisse waren jedoch nicht immer völlig befriedigend, da zuweilen Mitreaktionen (positive Präcipitationen mit heterologen Antigenen) auftraten, und nur ein Teil der Seren wirklich brauchbar war. Derartige „Kreuzreaktionen“ werden auch von den Amerikanern erwähnt. In den *eigenen* Versuchen konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

Wurde z. B. mit demselben Stamm je 1 Kaninchen nach Verfahren I und II behandelt, so ergab sich zuweilen, daß das nach Verfahren I hergestellte Serum starke und eindeutige Reaktionen zeigte, während das nach Verfahren II gewonnene Serum nur schwache oder deutliche Reaktionen sowohl mit dem homologen als auch Mitreaktionen mit heterologen Antigen erkennen ließ. Auch der umgekehrte Fall wurde beobachtet. Diese Erscheinungen ergaben sich auch wiederholt dann, wenn die Kaninchen beispielsweise noch 2 Wochen lang weiter immunisiert wurden. Auch der Zeitpunkt der Blutgewinnung nach der letzten Einspritzung (6. oder 12. Tag) war ohne einheitlichen Einfluß auf die Güte des Serums. Bei einigen Kaninchen konnte festgestellt werden, daß das Serum, wenige Tage nach der letzten Einspritzung gewonnen, noch Mitreaktionen zeigte, während diese, wenn die HP. beispielsweise erst am 10. bis 12. Tage nach der letzten Vaccineinjektion vorgenommen wurde, verschwunden waren. In anderen Fällen wiederum war der 12. Tag nach der letzten Injektion z. B. schon wieder zu spät, weil die spezifischen Reaktionen bereits schwächer geworden waren; manchmal waren diese jedoch noch 4 Wochen nach der letzten Injektion sehr deutlich und kräftig. Die Mitreaktionen traten, wenn sie vorkamen, gewöhnlich auch nicht mit allen anderen (heterologen) Gruppenantigenen auf, sondern wiederholt nur mit einer oder einigen anderen Gruppen. Manchmal gingen sie nach monatelanger Aufbewahrung des Serums zurück. In anderen Fällen wiederum gelangen die zu gleicher Zeit und mit der gleichen Vaccine sowohl nach Verfahren I als auch II hergestellten Seren; es kam aber auch vor, daß beide Kaninchen ein für die Präcipitation unbrauchbares Serum lieferten. Aus manchen Beobachtungen ist sodann der Schluß zulässig, daß die Einspritzungen nicht zu lange fortgesetzt werden dürfen, weil dann häufiger Mitreaktionen aufzutreten scheinen. Die Seren werden unter Umständen durch die wochenlangen Einspritzungen nicht hochwertiger.

Zusammenfassend hierüber ist festzustellen, daß sich *überhaupt keine Gesetzmäßigkeit* ergab. Zweifellos sind hinsichtlich der Serumherstellung noch weitere

Untersuchungen erforderlich, um die Gewinnung gut präcipitierender Streptokokkenserä sicherer zu gestalten, weil naturgemäß für die Reaktion nur einwandfrei spezifisch reagierende Serä verwandt werden dürfen. Absättigungsversuche bzw. abgesättigte Serä können meines Erachtens auch nur als ein Notbehelf angesprochen werden. Als sicher kann wohl gelten, daß nicht jedes Kaninchen und auch nicht jeder Streptokokkenstamm geeignet ist.

Im allgemeinen glückten (nach eigener Erfahrung) am besten die mit hämolytischen Streptokokken der Gruppe A und C sowie auch die mit Enterokokken der Gruppe D hergestellten Seren. Seltener gelang es mit B- und L-Streptokokken brauchbare gruppenspezifische Seren herzustellen.

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß die angedeuteten Schwierigkeiten auch von der Gewinnung der zur Eiweißdifferenzierung dienenden präcipitierenden Serä bekannt sind.

Im übrigen lassen sich brauchbare Seren für längere Zeit *konservieren*, nach eigenen Erfahrungen z. B. mit 0,1% *Chinosol* bisher länger als 6 Monate. Für den Fall, daß die Seren mit der Zeit etwas trübe werden, zentrifugiert man sie wieder klar. Die präcipitierenden Serä können auch filtriert aufbewahrt werden.

d) Technik der Präcipitation. Bei der Ausführung der Präcipitationsreaktion zur Bestimmung bzw. Eingruppierung eines fraglichen oder zu prüfenden Streptokokkenstammes geht man am besten nach der schon von NOTTBOHM angegebenen Technik vor:

Die Seren der verschiedenen Gruppen werden vorrätig gehalten (bisher Gruppe A, B, C, D und L). Von den zu prüfenden Streptokokkenstämmen werden Formamidantigene hergestellt.

Das Ansetzen der *Präcipitation* erfolgt in kleinen Röhren von etwa 4 cm Länge mit oben etwas umgebogenem Rand und einem inneren Durchmesser von etwa 4 mm. Man steckt sie in besondere Gestelle mit kleinen passenden Löchern und füllt zunächst eine geringe Menge Serum mittels einer kleinen ausgezogenen Glaspipette hinein. Hierbei muß man besonders darauf achten, daß die Pipettenspitze vorsichtig oben am Rand angesetzt und an der inneren Glaswand des Röhrens nach unten geführt wird. Durch Lüften des Fingers läßt man etwas Serum hineinlaufen. Alsdann wird das Antigen mit einer 1-cm-Teilpipette vorsichtig darüber geschichtet, indem man wiederum die Pipette an dem Röhrenrand ansetzt und das Röhren selbst etwas schräg stellt, damit eine vorsichtige Überschichtung erfolgt.

Es empfiehlt sich, *das* Serum zuerst anzusetzen, welches vermutlich spezifisch mit dem betreffenden Streptokokkenantigen reagieren wird, wobei vorausgesetzt wird, daß der betreffende Streptokokkenstamm bereits auf bestimmte kulturelle bzw. biochemische Eigenschaften vorher geprüft worden ist (s. später).

Die positive Reaktion tritt nach unseren Erfahrungen gewöhnlich innerhalb 1—2 Min. (zuweilen sofort) ein, d. h. es bildet sich an der Berührungsstelle von Serum und Antigen ein deutlicher (mehr oder weniger breiter) Fällungsring oder vielmehr eine „Scheibe“, die eine ganze Weile bestehen bleibt, mit der Zeit sich aber etwas verbreitert und verschwommen wird.

Sind Serum und Antigen nicht aufeinander eingestellt (nicht homolog, sondern heterolog), so tritt eine Präcipitation selbst nach längerer Zeit *nicht* ein. Schwache heterologe Spätreaktionen sind als negativ zu werten.

Bei exakter Prüfung wird man das Antigen stets auch zur Kontrolle mit anderen (heterologen) und auch normalen Seren prüfen, wobei natürlich keine Präcipitation eintreten darf.

2. Die serologischen Streptokokkengruppen.

Wie schon angedeutet, beruht die serologische Gruppeneinteilung auf dem Nachweis von gruppenspezifischen Antikörpern mit Hilfe der Präcipitation. Nach den bisherigen Erfahrungen besitzen die meisten pathogenen Streptokokken der Tiere und des Menschen sowie auch einige saprophytische Streptokokken ein *gruppenspezifisches Antigen*. Bevor auf die kulturelle bzw. biochemische Differenzierung näher eingegangen wird (s. S. 519 ff.), soll hier schon bemerkt werden, daß in dieser Hinsicht die Streptokokken *einer* serologischen Gruppe nicht immer ganz einheitliche Merkmale aufweisen; öfter schwankt sogar das Verhalten zu einer Art gehörender Streptokokkenstämme auf Nährböden (z. B. gegenüber Kohlehydraten und mehrwertigen Alkoholen) erheblich. Dagegen sind die serologischen Eigenschaften weitgehend konstant.

Auf Grund ihres serologischen Verhaltens konnte R. LANCEFIELD als erste die Streptokokken in die *Gruppen A, B, C* und *D* einteilen, wobei diese Gruppeneinteilung auch weitgehend dem unterschiedlichen Vorkommen dieser Streptokokken in der Natur bzw. bei bestimmten Erkrankungen (Infektionen) der Tiere und des Menschen entspricht. Später fügten LANCEFIELD und HARE noch die *Gruppen E, F* und *G* sowie HARE und HARE und MAXTED die *Gruppen H* und *K* zu. SEELEMANN und NOTTBOHM haben auf Grund ihrer Untersuchungen an dem echten Milchsäurestreptococcus (*Strept. lactis*) noch eine besondere *Gruppe L* festgestellt. Die Berechtigung hierzu glauben sie auf Grund der von ihnen aufgestellten Tatsache herleiten zu dürfen, daß sich mit Stämmen von *Strept. lactis* ein gruppenspezifisches Kaninchenserum herstellen ließ, welches mit Antigenen von Streptokokken aus der Gruppe *D* und auch anderen Gruppen keine Präcipitation ergab, wohl aber mit den meisten *Strept. lactis*-Stämmen.

Von diesen Gruppen enthalten manche noch verschiedene Typen. Soweit bekannt, ist nur die typenspezifische Substanz der Gruppe *A* ein Protein, ebenso die erwähnte *M*-Substanz, während die typenspezifischen Substanzen der anderen Gruppen Polysaccharide sind, die sich z. B. nur schwer von der betreffenden Gruppensubstanz trennen lassen (SCHMIDT).

Gruppe A (pyogene hämolytische Streptokokken des Menschen).

Wenn diese *Gruppe A-Streptokokken* auch zur Hauptsache beim Menschen vorkommen, so müssen sie doch erwähnt werden, weil sie auch bei bestimmten Infektionen der Haustiere (insbesondere Mastitiden des Rindes) festgestellt worden sind.

Diese Gruppe *A* umfaßt die meisten der beim Menschen bzw. bei menschlichen Infektionen vorkommenden hämolytischen Streptokokken. So gehörten die von LANCEFIELD (1935), LANCEFIELD und HARE (1935), HARE (1935), EDWARDS (1934), PLUMMER (1935), EVANS und VERDER (1938), KODAMA, OZAKI, NISHYAMA und CHIKO (1938), BOISVERT (1940) u. a. aus *pathogenen Prozessen des Menschen* und auch von der *Hals- und Nasenschleimhaut gesunder*

Menschen isolierten hämolyzierenden Streptokokken fast alle der Gruppe A an. Klinisch handelt es sich um alle die Krankheiten, bei denen hämolytische Streptokokken als Krankheitserreger eine Rolle spielen, wie *Scharlach*, *Tonsillitis*, *Erysipel*, *Meningitis*, *Otitis*, *Sepsis*, *Puerperalfieber*, *Rheumatismus* u. a.

Den gleichen Streptokokken kommt bekanntlich auch bei bestimmten *Mischinfektionen* eine meist erhebliche Bedeutung zu, worauf schon EMIL VON BEHRING hingewiesen hat (Diphtheriebakterien + hämolyt. Streptokokken). SYLLA und KAIRIES sowie HEGEMANN haben ebenfalls in neuester Zeit auf die Bedeutung der Mischinfektion mit hämolytischen Streptokokken bei Lungen-, Knochen- und Gelenktuberkulose hingewiesen. Man hält bei allen diesen Prozessen die hämolytischen Streptokokken für außerordentlich schädlich, da durch ihr Vorhandensein bzw. Hinzukommen der Krankheitsverlauf bzw. -ausgang gewöhnlich ungünstiger gestaltet wird. Wahrscheinlich sind es auch die Streptokokken, die bei solchen Infektionen die spezifisch toxischen Symptome, wie Veränderungen des Blutbildes, Pulsbeschleunigung, Schädigung von Herz und Kreislauf verursachen (hieraus ergibt sich, daß sich Behandlungsmaßnahmen auch gegen diese Misch-[Sekundär-]Infektionen mit Streptokokken richten müssen).

VON LANCEFIELD (1933) und EVANS und VERDER (1938) sind Streptokokken der Gruppe A auch aus *Euterentzündungen* der Kühe isoliert worden. Allerdings weist NOTTBOHM darauf hin, daß nach den bisherigen Erfahrungen Streptokokkenstämme der Gruppe A recht selten als Erreger von Euterentzündungen — in Deutschland jedenfalls — vorgekommen sind. Das geht auch aus den Arbeiten von SEELEMANN bzw. SEELEMANN und HADENFELDT aus den Jahren 1929—1933 hervor. In Amerika sind allerdings Streptokokken der Gruppe A häufiger als Mastitiserreger bei Kühen festgestellt worden, die dann mehrfach den Ausgangspunkt zu größeren Streptokokkenepidemien bei den Milchverbrauchern gebildet haben. DAVIS und CAPPS (1914) wollen auch mit Streptokokken, die aus Tonsillitis vom Menschen gezüchtet waren, durch Einführung in den Zitzenkanal einer Kuh Pathogenität nachgewiesen haben; derartige Stämme vermochten eine milde, auf das infizierte Euterviertel beschränkte Mastitis mit vielen Streptokokken, Leukocyten und Sekretgerinnseln zu verursachen. Auch in kleine Verletzungen der Zitzenspitze gestrichene Reinkulturen eines solchen Streptokokkenstammes verursachten eine sehr milde, ohne Verhärtung verlaufende Mastitis. Die Krankheit war klinisch nicht zu erkennen. Ferner geben EVANS und VERDER (1938) an, daß sie 10 A-Stämme aus dem Euter herausgezüchtet haben, wodurch eine Epidemie von Halsentzündungen und Scharlach entstanden war. Die Stämme verhielten sich auch biochemisch wie A-Streptokokken.

Hiernach muß also die Möglichkeit bestehen bleiben, daß z. B. durch tonsillitiskranke Melker eine Infektion der Milchdrüse mit hämolytischen A-Streptokokken bewirkt werden kann. Jedoch ist nach meiner Überzeugung viel eher mit der Gefahr einer Sekundärinfektion der Milch (unter Umgehung des Kuhuters) durch A-Streptokokken-infizierte Melker oder Meieristen zu rechnen, wie das nicht nur aus amerikanischen und englischen Berichten hervorgeht, sondern wofür auch die von PELS-LEUSDEN (1937) beschriebene Scharlachepidemie in Pinneberg (Schleswig-Holstein), bei der es sich vermutlich um Streptokokken der Gruppe A gehandelt hat (eine serologische Prüfung der Stämme hat damals nicht stattgefunden), ein treffendes Beispiel ist.

In diesem Falle konnten z. B. von SEELEMANN, dem von dem zuständigen Regierungsveterinär Dr. WILLIES (Pinneberg) damals Einzelgemelksproben von Kühen aus den die fragliche Molkerei beliefernden Beständen zur Untersuchung übersandt wurden, *keine* hämolytischen Streptokokken isoliert werden.

Einwandfrei Streptokokken der Gruppe A sind sodann von HENNINGSEN und ERNST (1939) bei einer derartigen Epidemie in Dänemark nachgewiesen worden, bei der ein an Otitis media mit starkem Eiterausfluß erkranktes Mädchen als Melkerin beteiligt war.

Bei den meisten früher, namentlich in Amerika und England, beobachteten Milchepidemien, bei denen pyogene hämolytische Streptokokken eine ursächliche Rolle gespielt haben, ist die bakteriologische Untersuchung der aus Mastitis, Milch oder menschlichen Krankheitsprozessen isolierten Streptokokkenstämme nicht hinreichend genau vorgenommen worden; vor allem war die serologische Gruppendifferenzierung noch nicht bekannt, ein Mittel, das aber gerade bei der restlosen Aufklärung derartiger epidemiologischer Zusammenhänge zwischen Erkrankungen bei Tieren und ihrer Übertragbarkeit auf den Menschen oder umgekehrt, nicht mehr entbehrt werden kann.

Da über diese bei Milchepidemien möglichen Verhältnisse und ihre Zusammenhänge mit Streptokokkenmastitiden des Rindes besonders bei deutschen Bakteriologen noch unklare Vorstellungen herrschen, soll auf diese Frage später, nach Behandlung der übrigen Streptokokkengruppen, noch etwas ausführlicher eingegangen werden, zumal dieses Problem zweifellos von erhöhtem hygienischen Interesse ist (s. S. 506).

Streptokokkenstämme der Gruppe A sind nun weiterhin noch bei anderen Krankheitsprozessen der Tiere isoliert worden, und zwar von EDWARDS aus Fällen von chronischer Endometritis und Abortus des Pferdes, bei Septicämie und Abortus des Schweines, bei Lymphadenitis des Meerschnechens, bei verschiedenen Krankheitsprozessen des Hundes, Pneumonie des Fuchses, Septicämie des Kaninchens sowie Abortus, Septicämie und Metritis der Kuh und endlich Bronchitis bei Küken. HARE und FRY (1938) fanden von 128 β -hämolytischen Streptokokkenstämmen, die aus verschiedenen Krankheitsprozessen bei Hunden isoliert waren, 5mal Stämme der Gruppe A.

In diesem Zusammenhange ist noch eine Feststellung von SEELEMANN interessant, der von auswärtigen deutschen Instituten 2 als Drusestämme (*Strept. equi*) bezeichnete Streptokokkenkulturen erhielt, deren Antigene nur mit A-Serum präzipitierten. Nach den Angaben handelte es sich um ältere Sammlungsstämme. Ein mit einem dieser Stämme hergestelltes präcipitierendes Kaninchenserum reagierte stark positiv mit etwa 1 Dutzend von menschlichen Krankheitsprozessen isolierten hämolytischen Streptokokkenstämmen. Dagegen ergab *keiner* der 30 bisher von SEELEMANN geprüften, aus frischem Druseeiter gewonnenen *Strept. equi*-Stämme eine positive Reaktion mit A-Seren. Will man nicht die Möglichkeit annehmen, daß beim Überimpfen der beiden oben erwähnten Sammlungsstämme im Laufe der Jahre irgendeine Verwechslung passiert ist, so muß damit gerechnet werden, daß unter Umständen auch Drusestreptokokken der Gruppe A vorkommen können (der *Strept. equi* gehört serologisch der Gruppe C an).

Zusammenfassend kann also über die Gruppe A festgestellt werden, daß sie in erster Linie und zur Hauptsache die vom Menschen bzw. aus menschlichen Krankheitsprozessen stammenden hämolytischen Streptokokken umfaßt. Es handelt sich hierbei um die in der Literatur unter nicht ganz einheitlicher

Bezeichnung erwähnten Streptokokken, die im Gegensatz zu den in erster Linie bei Tieren vorkommenden hämolytischen Streptokokken (Gruppe C) — am zweckmäßigsten unter dem Namen *Strept. pyogenes haemolyticus humanus* (Gruppe A) zusammengefaßt werden.

In geringerer Zahl sind, wie erwähnt, diese Gruppe A-Streptokokken *auch bei Krankheitsprozessen der Tiere* nachgewiesen worden. Die Frage, inwieweit und ob eine Übertragung der A-Streptokokkeninfektion vom infizierten Menschen auf das Tier möglich ist, kann heute nur in dem Sinne beantwortet werden, daß ziemlich sicher feststeht, daß A-Streptokokken z. B. von einer Tonsillitis des Menschen aus auf das Kuheuter übertragen werden können. Ob auch bei anderen Infektionen der Haustiere, bei denen Streptokokken der Gruppe A festgestellt worden sind, unmittelbare Zusammenhänge mit menschlichen Infektionen vorgelegen haben können, müßte noch bei zukünftigen Fällen geklärt werden.

Gruppe B (Streptokokken vom Typ des Strept. agalactiae).

Zur Gruppe B gehört der *Strept. agalactiae*, der bekanntlich als der Erreger des weit verbreiteten *gelben Galt*es der Milchkühe anzusprechen ist (*Agalactiae-mastitis*). HUCKER will diesen Streptococcus auch in jugendlichen Eutern (bei Färsen) nachgewiesen haben, was aber noch von anderer Seite bestätigt werden müßte. LANCEFIELD (1933), PLUMMER (1935) und HARE (1935), fanden aber Streptokokken dieser Gruppe, die in ihren biochemischen Merkmalen mit dem *Strept. agalactiae* völlig übereinstimmten, auch auf der Nasen- und Rachenschleimhaut *gesunder Menschen*. Ferner isolierten LANCEFIELD und HARE (1935) 26 Stämme der Gruppe B aus der Vagina von Frauen, die nach der Entbindung keine Erhöhung der Temperatur gezeigt hatten. PLUMMER (1935) isolierte ebenfalls Stämme der Gruppe B von kranken und gesunden Menschen. NOTTBOHM führt noch weiterhin ausländische Literaturangaben an, nach denen auch BROWN (1939) Stämme der Gruppe B von Tonsillen, aus dem Urogenitalapparat, der Lunge, dem Herzblut und vom Peritoneum beim Menschen und ferner noch einige B-Stämme von Meerschweinchen, Kaninchen und Pferden isoliert hat. LITTLE erzeugte mit einigen von BROWN aus Menschen gezüchteten Stämmen bei Kühen eine Mastitis. Die Euter zeigten dieselben klinischen Erscheinungen wie nach Einspritzung boviner Galtstämmen. Jedoch sollen letztere länger im Euter haften bleiben. BROWN glaubt auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse im Hinblick auf das ziemlich häufige Vorkommen des *Strept. agalactiae* beim Menschen, daß diese Streptokokken vom Menschen durch die Hand des Melkers auf das Tier übertragen werden können. Zur Klärung etwaiger diesbezüglicher Zusammenhänge müßten noch weitere Untersuchungen angestellt werden. Schließlich teilt EDWARDS mit, daß von ihm Typ B-Stämme aus Cervicitis (Pferd), Abortus (Pferd und Schwein) sowie Metritis (Kuh) herausgezüchtet wurden.

Diese Tatsachen sind bisher in Deutschland noch wenig oder nicht bekannt gewesen. Nahm man doch bisher an, daß der *Strept. agalactiae* nur als Erreger des gelben Galt'es vorkommt. Erwähnenswert sind daher noch die Feststellungen von SEELEMANN und NOTTBOHM, daß auch von deutscher Seite ähnliche Befunde gemacht werden konnten. Sie fanden nämlich (1940), daß 4 von WÜSTENBERG (Gelsenkirchen) aus Säuglingsleichen bzw. gesunden Säuglingen

isolierte Stämme ebenfalls der Gruppe B angehörten. Die Säuglinge hatten alle statt Muttermilch Mischmilch (allerdings gekochte) bekommen. Die Sektion ergab schwerste Entzündungen im Bereich des Ileums; aus Herzblut und Organen sowie vom Rachenabstrich konnten angeblich hämolytische Streptokokken isoliert werden. Im Rahmen dieser Erkrankungen fanden auch Untersuchungen des Pflegepersonals und einiger weiterer Säuglinge aus der Umgebung der gestorbenen statt (Rachenabstriche). Die von diesem Material isolierten und uns übersandten Stämme zeigten nur schwache Hämolyse (wie der *Strept. agalactiae*) und reagierten tatsächlich sämtlich mit B-Serum positiv, stimmten jedoch in ihren biochemischen Eigenschaften nicht völlig mit denen des echten *Strept. agalactiae* überein. Sie säuerten nämlich den Milchzucker sehr schwach und brachten demzufolge Milch nicht zur Gerinnung (vgl. hierzu die übereinstimmenden Angaben von BROWN im Abschnitt III B 2 auf S. 521). Etwaige Zusammenhänge mit infizierter Milch können noch nicht als geklärt gelten. Bisher nahm man allgemein an, daß der Gruppe B-*Strept. agalactiae* eine pathogene Rolle für den Menschen *nicht* spielt.

Somit ergibt sich *zusammenfassend*, daß allem Anschein nach die Gruppe B-Streptokokken, die in erster Linie beim gelben Galt der Kühe und daher sehr häufig in roher Sammelmilch gefunden werden, auch beim Menschen und bei anderen Haustieren als harmlose Saprophyten und gelegentlich wohl auch als Pathogene vorkommen können. Über etwaige Zusammenhänge zwischen der *Agalactiaemastitis* der Kuh und dem Vorkommen des *Streptococcus* beim Menschen müßten noch weitere Studien angestellt werden.

Gruppe C (pyogene hämolytische Streptokokken bei Tieren).

Über die Streptokokken dieser Gruppe hat lange Zeit große Unklarheit geherrscht. Da sie — abgesehen von dem *Strept. dysagalactiae* — in ihren biochemischen Merkmalen weitgehende Übereinstimmung mit den pyogenen Streptokokken des Menschen zeigen, hat man lange Zeit geglaubt, daß es sich um ein und dieselbe Art hämolytischer Streptokokken handelt. Erst die serologische Gruppendifferenzierung hat erwiesen, daß die bei Tieren vorkommenden hämolytischen Streptokokken in der Regel eine besondere, selbständige Gruppe bilden. Die bei den Gruppe A-Streptokokken noch in besonders starkem Maße ausgeprägte Eigenschaft der *Fibrinolyse*, auf die später noch besonders eingegangen werden wird, spielt bei der Unterscheidung von den Gruppe C-Streptokokken gleichfalls eine größere Rolle.

Nach den Arbeiten von EDWARDS (1934, 1935), EVANS und VERDER (1938) umfaßt die Gruppe C 3 (biochemisch abzugrenzende) Untergruppen: 1. Den *Strept. equi* (*Drusestreptococcus*), 2. den *Strept. pyogenes* tierischen Ursprungs (als „animal pyogenes“ von den Amerikanern bezeichnet) und 3. den gleichfalls von amerikanischen Autoren näher studierten und beschriebenen „human C“-*Streptococcus*. Hierzu kommt noch der *Strept. dysagalactiae* (DIERNHOFER).

Aus zahlreichen Arbeiten des In- und Auslandes geht hervor, daß der *Strept. equi* wohl ausschließlich aus *Druseabscessen* des Pferdes isoliert worden ist. Dieser unterscheidet sich von dem *Strept. pyogenes (animalis)* vor allem durch geringere Aktivität gegenüber Kohlehydraten und mehrwertigen Alkoholen. Die Grenze zwischen den beiden läßt sich jedoch zuweilen nicht scharf ziehen, da nach den Prüfungen SEELEMANNs an zahlreichen hämolytischen Strepto-

kokkenstämmen aus Nasenabstrichen, eiternden Wunden sowie Schußverletzungen, Widerristfisteln usw. von Pferden damit zu rechnen ist, daß Übergangsformen zwischen beiden vorkommen, die jedoch sämtlich der Gruppe C angehören (über das biologische Verhalten auf den verschiedensten Nährböden s. Abschnitt III B 4, S. 524/27). Schon früher hat HAUPT (zit. nach LÜHRS) auf die große Wandelbarkeit des Drusestreptococcus hingewiesen; er hält es für möglich, daß eine Anpassung vom „gewöhnlichen Eiterstreptococcus“ (*Strept. pyogenes*) zum Drusestreptococcus (*Strept. equi*) sich in wenigen Pferdepassagen vollziehen kann. Der *Strept. equi* soll sich auch auf Schleimhäuten gesunder Pferde aufhalten (SALLERMANN). Eigene Untersuchungen nach dieser Richtung hin haben für diese Annahme bisher noch keine Anhaltspunkte ergeben.

Dagegen kommt der *Strept. pyogenes animalis* mit Sicherheit auf Schleimhäuten gesunder Pferde vor. Dieser Mikroorganismus konnte von SEELEMANN auf der Nasenschleimhaut gesunder Pferde, sodann auch auf Nasenschleimhäuten von Pferden, die an Katarrh bzw. sog. ansteckendem Katarrh der oberen Luftwege litten, ferner auch in dem Eiter von rotzig veränderten Nasenscheidewänden sowie auch in dem eitrig-blutigen Nasensekret rotzkranker Pferde und schließlich in eiternden Wunden und Widerristschäden nachgewiesen werden. Die betreffenden Antigene ergaben immer eine positive Reaktion (Präcipitation) mit C-Serum. Es besteht wohl hier eine Parallele zu dem Vorkommen des *Strept. pyogenes humanus* (Gruppe A) z. B. auf den Tonsillen und der Rachenschleimhaut vieler gesunder Personen, der dann auch bei der Tonsillitis und anderen Prozessen nachgewiesen werden kann.

Die meisten Fälle von Mastitis, bei denen hämolytische Streptokokken als ursächliche Erreger festgestellt worden sind, serologische Prüfungen der betreffenden Stämme jedoch nicht stattgefunden haben, sind sicherlich auf diesen Gruppe C-*Streptococcus pyogenes* und nicht auf den Gruppe A-*Streptococcus* zurückzuführen. NOTTBOHM hat den Nachweis eines *Strept. pyogenes* (C) an einem Fall von Mastitis (Kuh) 1939 erbracht. Wahrscheinlich sind die von SEELEMANN und HADENFELDT erstmalig in Deutschland (1930—1933) beobachteten Mastitisfälle bei Milchkühen, bei denen pyogene hämolytische Streptokokken nachgewiesen werden konnten, Übertragungen auf Menschen jedoch nicht zur Beobachtung gelangten, durch Gruppe C-Streptokokken hervorgerufen gewesen (früher gewöhnlich als *Strept. epidemicus* bezeichnet).

Der *Strept. pyogenes* — Gruppe C — ist im übrigen bei zahlreichen Krankheitsprozessen der Tiere gefunden worden. EDWARDS (1934) fand unter 175 von Tieren isolierten hämolytischen Streptokokken 159 Stämme dieser Art. Sie stammten im einzelnen aus chronischer Endometritis und Abortus — Pferd, Septicämie und Abortus — Schwein, Abortus, Septicämie, Metritis, Mastitis bei Kühen, Lymphadenitis bei Meerschweinchen. LANCEFIELD (1937) fand Streptokokken der Gruppe C bei ähnlichen Prozessen, ferner noch bei Lungeninfektionen des Kaninchens, Pleuropneumonie, chronischer Endometritis und Staube bei Pferden, Arthritis bei Schweinen und Pneumonie bei Füchsen. Auch SEELEMANN konnte einen ihm von WAGENER (Hannover) übersandten hämolytischen Streptokokkenstamm, der aus den Organen eines an katarrhalischer Pneumonie eingegangenen Silberfuchses gezüchtet worden war, als *Strept. pyogenes* (Gruppe C) bestimmen. Weiterhin erwiesen sich mehrere hämolytische Streptokokkenstämme aus den verschiedensten Krankheitsprozessen der Haus-

tiere, die dem Kieler Institut zur Prüfung von anderen Instituten überlassen worden waren (vorwiegend septische Prozesse bei Fohlen, Rind, Schwein, Schaf, Fohlenlähme, Kälberlähme), als *Strept. pyogenes* (Gruppe C).

Mit Rücksicht darauf, daß dieser Gruppe C-Streptococcus in der Hauptsache bei Tieren und Infektionen der Tiere vorkommt, wird er zweckmäßig als *Strept. pyogenes haemolyticus animalis* bezeichnet.

Dieser Streptococcus der Gruppe C konnte erst durch die Arbeiten von LANCEFIELD (1933), EDWARDS (1932, 1934, 1935), PLUMMER (1934, 1935) und EVANS (1938) von dem hämolytischen Streptococcus der Gruppe A, der überwiegend vom Menschen gezüchtet wird, sicher getrennt werden. Der *Strept. pyogenes animalis* scheint für den Menschen *nicht* pathogen zu sein. Soweit dem Verfasser bekannt, ist er bisher noch nicht sicher beim Menschen bzw. bei menschlichen Infektionen gefunden worden.

Wenn auch in früherer Zeit das Bestimmungsverfahren nicht so genau und insbesondere die so wichtige serologische Differenzierungsmöglichkeit nicht bekannt war, so kann doch angenommen werden, daß es sich in den meisten Fällen bzw. bei den meisten Krankheiten, bei denen der *Strept. pyogenes* oder der *Strept. pyogenes equi* als primärer oder sekundärer Erreger als von Bedeutung erwähnt und mehr oder weniger genau beschrieben worden ist, wohl ziemlich sicher um diesen hämolytischen Streptococcus der Gruppe C gehandelt hat. Ich erinnere hierbei vor allem an die Arbeiten älterer deutscher Tierärzte, die sich besonders eingehend mit den auch heute immer noch oder wieder so gefürchteten *Pferdeseuchen* befaßt haben. Zweifellos gehören hierzu die *Fohlenlähme* (bei der allerdings in einem Teil der Fälle auch der *Strept. equi* nachgewiesen werden kann), bei der als Hauptursache von MIESSNER und WETZEL, LÜTJE, BONGERT Strepto- und Diplo-Streptokokken beschrieben worden sind (Infektion bereits im Mutterleibe oder omphalogen). Die meisten der genannten Versuchsansteller, wie auch MAGNUSSON und GMELIN, haben die Ansicht vertreten, daß der Nabel den wichtigsten Infektionsweg darstellt.

Von LÜTJE ist sodann eine Form der Fohlenlähme beschrieben worden, die mit septischer Pneumonie einhergeht, bei der vorwiegend ältere Fohlen unter den Erscheinungen einer serofibrinösen Bronchopneumonie und Pleuritis erkranken. Bei dieser sollen außer Streptokokken „Diplokokken vom Pneumokokkentyp“ gefunden werden. Auch BONGERT erwähnt, daß neben Streptokokken (und anderen Bakterienarten) „als Erreger der Fohlenlähme ein mit dem *Diplococcus pneumoniae* des Menschen übereinstimmender lanzettförmiger *Diplococcus*“ nachgewiesen worden ist. Ob es sich in solchen Fällen in der Tat um echte Pneumokokken gehandelt hat, so wie sie bekanntlich in der Humanmedizin große Bedeutung besitzen, müßte erst noch besonders studiert werden. Leider fehlt es auf diesem Gebiet in der Veterinärmedizin noch an einschlägigen Untersuchungen.

ADSERSEN fand unter den *Fohlenlähme*-Streptokokken meist 2 immer wiederkehrende Typen: Typ A stimmte völlig mit dem „Brustseuche-Streptococcus“ überein; er wurde häufiger gefunden als Typ B, der mit dem Drusestreptococcus (*Strept. equi*) übereinstimmte. Nach dem Bericht der Reichszentrale für die Bekämpfung der Aufzuchtkrankheiten (MIESSNER, SCHOOP und HARMS) ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fohlenlähmefälle der *Strept. pyogenes*, seltener der *Strept. equi* gefunden worden. Vermutlich hat es sich bei den meisten

dieser „Fohlenlähmestreptokokken“ um Gruppe C gehandelt (*Strept. pyogenes animalis* und *Strept. equi*).

Auch bei der *Brustseuche* des Pferdes sind Streptokokken, denen hier nur eine sekundäre Bedeutung nach allgemeiner Ansicht zukommt, nachgewiesen worden. Die Mehrzahl der Autoren, die sich mit der Brustseuche befaßt haben, halten den „SCHÜTZschen Diplococcus“ für den gewöhnlichen „Eiterstreptococcus“ bzw. *Erysipelstreptococcus* (Fehleisen). Dieser läßt sich aus den nekrotischen Lungenherden und dem Pleuraexsudat der im Verlauf der Brustseuche gestorbenen Pferde leicht isolieren (BONGERT).

Nach den mit Hilfe der serologischen Gruppendifferenzierung gewonnenen Erfahrungen ist die Annahme, daß dieser Brustseuchestreptococcus mit dem *Erysipelstreptococcus* identisch ist, *nicht* mehr haltbar; denn bei dem letzteren handelt es sich um den *Strept. pyogenes humanus* der Gruppe A, während der „Brustseuchestreptococcus“ sicher ein *Strept. pyogenes animalis* der Gruppe C ist; bei Petechialfieberfällen ist möglicherweise auch mit dem Vorkommen des *Strept. equi* zu rechnen.

Zu erwähnen wäre noch, daß auch bei der *infektiösen Gehirn-Rückenmarksentzündung* (Bornasche Krankheit) der Pferde, als deren Erreger ein filtrierbares Virus gilt, sowohl in der Gehirnsubstanz als auch in der Cerebrospinalflüssigkeit gestorbener Pferde grampositive Monokokken, seltener Diplokokken, gefunden worden sind (SIEDAMGROTZKY und SCHLEGEL zit. nach ZWICK und SEIFRIED). JOHNE und in Übereinstimmung mit ihm v. OSTERTAG sowie auch GRIMM, LOHR, ZWICK und SEIFRIED züchteten ebenfalls Diplokokken von Kaffeebohnen- und Semmelform, die nach ersteren in seltenen Fällen intracellulär lagen und in der Kultur zu kurzen Streptokokken heranwuchsen (ZWICK und SEIFRIED). Es sind auch einige Angaben darüber zu finden, daß diese Diplokokken in ursächlicher Beziehung zu der BORNASCHEN Krankheit stehen. Bevor man das Virus entdeckte, erblickte man nach BONGERT in der Bornakrankheit eine Intoxikation, die durch die spezifisch auf das Zentralnervensystem wirkenden Toxine der vom Darms aus mit der Blutbahn in das Gehirn eindringenden Bornastreptokokken hervorgerufen wird. Genaue biologische Differenzierungen dieser Streptokokken fehlen, so daß nichts über ihre Gruppenzugehörigkeit ausgesagt werden kann (es ist auch nicht ausgeschlossen, daß sie in die Gruppe der Meningokokken hineingehören, über deren Vorkommen und Bedeutung bei Tieren noch nichts bekannt ist).

Wenn auch über die *Übertragbarkeit der Streptokokken der Gruppe C auf den Menschen* bisher nichts Sicheres bekannt ist, so sollen doch die beiden einzigen älteren Literaturstellen, die es hierüber gibt, erwähnt werden. POPPE hat 1936 eine Angina des Menschen mit Befund von *Strept. equi* beschrieben.

In diesem Falle handelte es sich um einen 55jährigen Bauern, der an Tonsillitis und Angina erkrankt war. Dieser hatte ein an Druse erkranktes Pferd gepflegt. Aus dem Abstrichmaterial des Bauern wurden unter anderem Streptokokken isoliert, die bei einer Nachprüfung im Heeres-Veterinär-Untersuchungsamt Berlin als *Strept. equi* differenziert wurden. Da der Patient drusekranke Pferde gepflegt hatte, besteht die Möglichkeit, daß seine Krankheit mit der Druse in Verbindung gestanden hat.

Im Hinblick darauf, daß die hämolytischen Streptokokken der Gruppen A und C sich in biochemischer Hinsicht ziemlich ähnlich verhalten, in dem vor-

liegenden Falle eine serologische Differenzierung aber nicht stattgefunden hat, kann meines Erachtens der Fall als nicht völlig geklärt gelten. Möglicherweise hat es sich bei dem Bauern, der das drusekranke Pferd gepflegt hatte und bei dem eine Tonsillitis und Angina bestand, um eine zufällig gleichzeitig durch A-Streptokokken hervorgerufene Infektion gehandelt.

Ebenso *ungeklärt* — mangels ausreichender Differenzierung — muß in dieser Hinsicht ein schon 1931 von LEIPOLD beschriebener Fall gelten, bei dem es sich um eine Blasenkrankung der Hände und des Penis, „wahrscheinlich durch Pferdedrüse vermittelt“, gehandelt hat.

Bei einem Tierzuchtinspektor, der einem Tierarzt bei der Impfung eines drusekranken Pferdes geholfen hatte, trat nach zufälliger Übertragung von Eiter auf die Handfläche wenige Stunden später an der Stelle, die mit dem Eiter in Berührung gekommen war, eine an Umfang zunehmende Rötung und am nächsten Morgen eine Blasenbildung an der Haut auf. Gleiche Veränderungen fanden sich nach 2 Tagen an der anderen Hand und am Penis. Die Blasen zeigten teilweise eitrige Einschmelzung und Geschwürsbildung; es trat aber weder Drüsenschwellung noch Fieber ein. Der Krankheitsbefund ging nach etwa einer Woche in Heilung über. Die mikroskopische Untersuchung und Züchtungsversuche auf Gelatine-Glycerinagar und Blutagarplatten ergaben Drusestreptokokken. Übertragung von Kulturmasse auf eine gesunde Person führte nicht zum Haften der Infektion. Das schwer an Drüse und Petechialfieber erkrankte Pferd, von dem die Übertragung ausgegangen war, verendete bereits am nächsten Tage.

Wenn auch in diesen beiden einzigen Fällen leider keine genaue Bestimmung der Streptokokken stattgefunden hat, so lassen diese Mitteilungen immerhin erkennen, daß eine Übertragbarkeit der Drusestreptokokken auf den Menschen im Bereich des Möglichen liegt. In künftigen Verdachtsfällen dürfte auch hier die serologische Gruppendifferenzierung neben der eingehenden Prüfung der biochemischen Eigenschaften (s. Abschnitt III B, S. 525) Klarheit zu bringen geeignet sein.

Auch bei den *übrigen Haustieren* sind nach der älteren deutschen Literatur vielfach Streptokokken bei verschiedenen Krankheiten bzw. Infektionen beschrieben worden, bei denen gewöhnlich ebenfalls nur ungenügende Angaben über die Merkmale gemacht sind, so daß hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit nur Vermutungen geäußert werden können. Sicherlich hat es sich aber bei den hier beschriebenen Streptokokken vielfach um den *Strept. pyogenes animalis* (Gruppe C) gehandelt. So gehört hierher vermutlich ein bei der *Nabelinfektion* der älteren Kälber gefundener Streptococcus, eine Krankheit, die der bei Fohlen beobachteten gleicht (LÜTJE).

Nicht klar ist mangels ausreichender Untersuchungen, in welche Gruppe der bei der von BONGERT erwähnten Diplokokkensepticämie der Kälber vorkommende Mikroorganismus, die unter den Erscheinungen der akuten *Kälberruhr* verläuft und meist innerhalb 24 Stunden tödlich enden soll, gehört. Bei der bakteriologischen Fleischuntersuchung wird nicht selten Streptokokkensepticämie festgestellt. BONGERT hebt hervor, daß die in den Organen in Reinkultur vorhandenen bzw. die aus diesen anwachsenden Diplostreptokokken häufig am Ende zugespitzt, lanzettförmig, „ähnlich dem *Diploc. lanceolatus* des Menschen“, und von einer Kapsel umgeben, sein sollen. Dieser Diplococcus soll außerdem durch Säurebildung und Milchgerinnung ausgezeichnet sein, was *gegen* seine Zugehörigkeit zur Gruppe C spricht und es wahrscheinlich macht, daß dieser Keim eher den Enterokokken nahesteht. Dafür, daß es sich um echte Pneumokokken handelt, liegen keine Beweise bis jetzt vor.

Ebenso sind bei der *infektiösen Lähme der Lämmer* Diplo- und Streptokokken beschrieben worden; auch der „*Diploc. lanceolatus*“ wird hier genannt. Möglich ist, daß der Strept. pyogenes bei der sog. *Diplokokken- und Streptokokkenseuche der Schafe und Lämmer* beteiligt ist, die unter hochgradigem Darmkatarrh, leichter Bronchopneumonie (OPPERMANN) oder auch Endometritis, Peritonitis oder Darmentzündung oder unter Ödemschwellungen unter Umständen innerhalb eines Tages zum Tode führen kann (WIEMANN, zit. nach OPPERMANN). Da hier pyogene Kokken mit starker Hämolyseeigenschaft beschrieben worden sind, kann man ihre Zugehörigkeit zur Gruppe C vermuten. LÜTJE erwähnt einen bakteriellen Abort bei kleinen Haustieren (Schaf und Schwein), bei dem Diplokokken festgestellt worden sind. Genaue Bestimmungen fehlen hier noch.

Beim *Schwein* sind Diplokokken bzw. Streptokokken bei *Eiterungen, Ferkellähme* sowie bei *Ferkelruhr* ermittelt worden, ferner auch bei *Lungenerkrankungen* und *septischen Infektionen* (GLAGE, MIESSNER und WETZEL, GLÄSSER, LÜTJE) sowie bei *infektiösen Gehirnentzündungen, seuchenhaftem Abortus* und *Mastitis bei Sauen* (GLÄSSER) und schließlich *septischen Erkrankungen der Neugeborenen* (LÜTJE). AWAKUMOFF (1938) beschreibt einen kettenbildenden Erreger mit hämolytischen Eigenschaften als Ursache von *Massenaborten* bei Schweinen. In diesem letzteren Falle hat es sich vielleicht um Gruppe C-Streptokokken gehandelt. Sonst muß aber die genaue Zugehörigkeit der bei infektiösen Prozessen der Schweine gefundenen Diplostreptokokken offenbleiben. Das gleiche gilt hinsichtlich der bei Ferkel- und Schweinegrippe als Sekundärerreger gefundenen Streptokokken.

Im übrigen ist der Strept. pyogenes animalis sicherlich bei den *Eiterungen der Kälber und Rinder* wie auch der übrigen Haustiere beteiligt.

Wohin die beim *ansteckenden Scheidenkatarrh* des Rindes gefundenen Streptokokken gehören (BONGERT, v. OSTERTAG), ist noch unbekannt, da serologische Differenzierungen fehlen.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß auch bei anderen Tieren Streptokokkeninfektionen von primärer oder sekundärer Bedeutung ohne ausreichende Angaben beschrieben worden sind, bei denen in Zukunft unter Einschaltung der serologischen Prüfung eine genauere Bestimmung zu erfolgen hätte, so bei *Eiterungen des Hundes* (GLAGE), bei der *Hundestaupe* (SCHROEDER), bei *Lungenentzündungen* und *septischen Erkrankungen der Pelztiere* (MALLNER); sodann bei einer *Kaninchensepticämie* (WIRTH, GERLACH), bei einer *infektiösen Lungenentzündung der Meerschweinchen* (GERLACH); weiter bei *Eiterungen des Geflügels*, bei der seuchenartigen *Streptomykose*, apoplektischen Septicämie, *Schlafkrankheit der Hühner* (REINHARDT, BONGERT). KRAGE und WEISSGERBER beobachteten eine durch polymorphe Diplostreptokokken verursachte Seuche unter *Truthühnern* (zit. nach REINHARDT). Von KERNKAMP (zit. nach REINHARDT) ist eine enzootisch auftretende, chronische, exsudative Peritonitis, die wahrscheinlich durch Strept. pyogenes verursacht war, beschrieben worden. Das frühere Landwirtschaftskammerinstitut Königsberg und das frühere Institut für Hygiene in Landsberg berichten über Streptokokkenseuchen bei *Junggänsen*. PANISSET und VERGE (zit. nach REINHARDT) haben bei einer *Taubenseuche*, die unter Erscheinungen der Septicämie verlief, nicht näher beschriebene Streptokokken herausgezüchtet. Auch bei *Kanarienvögeln*, wie z. B. bei der

sog. Schnappkrankheit, sind Streptokokken isoliert worden (REINHARDT, OTTE), die auch für weiße Mäuse pathogen waren. Endlich hat NÖLLER eine Streptokokkenseuche bei *Singvögeln* beschrieben, bei der eine Übertragung durch Vogelmilben vermutet wird.

Es ist anzunehmen, daß bei verschiedenen dieser Streptokokkeninfektionen die Gruppe C beteiligt ist. Im allgemeinen fehlen aber, wie gesagt, genauere Angaben über die biologischen Merkmale, so daß über die Bedeutung der einzelnen Streptokokken noch weitere Untersuchungen wünschenswert sind.

Von dem Strept. *pyogenes animalis* läßt sich der von den Amerikanern als „*human C*“ bezeichnete Streptococcus, der in seinem biochemischen Verhalten den hämolytischen Streptokokken der Gruppe A ähnlich ist, von den letzteren nur serologisch trennen. Serologisch gehört er, wie Strept. *equi* und Strept. *pyogenes animalis*, in die Gruppe C. Er ist sowohl beim Menschen als auch bei den Tieren gefunden worden. EDWARDS (1933, 1934, 1935), LANCEFIELD (1933), EVANS und VERDER (1938) fanden ihn bei Tieren (Cervicitis und Abortus bei Pferden, ferner bei gesunden Pferden, sodann bei Metritis der Kühe, Abortus bei Schweinen). EVANS (1938) beschreibt Stämme mit dem gleichen Verhalten, die aus Bronchitis bei Küken, Pferden, Rindern und aus einer akuten Mastitis stammten. Dennoch glaubt EDWARDS, daß diese Streptokokken für Tiere nur eine geringe Pathogenität besitzen.

Dieser Strept. „*human C*“ ist sodann von HARE (1935), DAVIS und GUZDAR (1936), LANCEFIELD und HARE (1935), COLEBROOK, MAXTED und JONES (1935), EVANS und VERDER (1938) bei Menschen festgestellt worden, und zwar auf der Nasen- und Halsschleimhaut gesunder Menschen, in der Vagina, auf der Haut. HARE (1935) hat diesen Streptococcus ferner beim Erysipel gefunden, PLUMMER (1935) ebenfalls beim Erysipel und Puerperalfieber. EVANS (1938) züchtete Stämme aus Pneumonien, Empyemen, Abscessen, Septicämie und Angina. Nach LANCEFIELD und HARE (1935) soll dieser Streptococcus jedoch für den Menschen keine große Pathogenität besitzen. NOTTBOHM bestimmte 2 hämolytische Streptokokkenstämme vom Menschen, die uns vom Städtischen Krankenhaus, Kiel (davon einer aus Kniegelenkpunktat) überlassen worden waren, als Strept. *human C*.

Schließlich wäre noch zu erwähnen, daß in die serologische Gruppe C auch noch ein von DIERNHOFER beschriebener Streptococcus, der aus Fällen von lokaler Mastitis gezüchtet wurde, gehört und als Strept. *dysagalactiae* bezeichnet wird. Auch in unserem Kieler Institut ist der Strept. *dysagalactiae* aus einer Reihe von Milchproben von mastitiskranken Kühen isoliert worden. Seine Bedeutung dürfte jedoch gering sein. Es ist interessant, daß mit solchen Stämmen Sera hergestellt werden können, die mit Antigenen aus Stämmen der anderen Gruppe C-Streptokokken Präcipitation ergeben; sie sind also alle serologisch verwandt, obgleich sie aus ganz verschiedenen Krankheitsprozessen der Tiere bzw. des Menschen herkommen und auch biochemische Unterscheidungsmerkmale aufweisen.

Gruppe D (Enterokokken).

Auf dem Gebiete der Enterokokken (im Schrifttum vielfach auch als Darmstreptokokken bezeichnet und teilweise mit den „Milch“- oder „Milchsäurestreptokokken“ identifiziert) ist die Klassifizierung bis in die Neuzeit hinein

unklar gewesen, worauf bereits in den Abschnitten I C und D hingewiesen wurde. Es wird nun im folgenden gezeigt werden, wie sehr gerade hier die serologische Gruppendifferenzierung geeignet war bzw. ist, Licht in das bisherige Dunkel hineinzubringen. In den Arbeiten von NOTTBOHM sowie von SEELEMANN und NOTTBOHM und von SEELEMANN aus dem Jahre 1940 ist bereits mehrfach diese Frage eingehend behandelt worden.

Danach wurde von LANCEFIELD (1933) eine bestimmte serologische *Gruppe D* auf Grund von Untersuchungen an 8 Kulturen, die aus Käse isoliert waren, aufgestellt. In der Folgezeit ist dann von zahlreichen, namentlich amerikanischen und englischen Versuchsanstellern festgestellt worden, daß in diese Gruppe eine Reihe von biochemisch nicht ganz einheitlichen Streptokokken, die auch unter verschiedener Bezeichnung liefen, hineingehört.

Der *hauptsächlichste Vertreter* dieser Gruppe ist der *Strept. faecalis* (faecium). Die Bezeichnung stammt von ANDREWES und HORDER (1906), die einen aus Kot gezüchteten Streptococcus so benannten (zit. nach NOTTBOHM). Dieser Name ist auch in späteren Arbeiten amerikanischer Verfasser beibehalten worden. Es handelt sich hier zweifellos um den gleichen Streptococcus, der von den Milchbakteriologen als *Strept. faecium* (auch *fecium*) bezeichnet wird (in erster Linie ORLA-JENSEN, später auch von deutschen Milchbakteriologen so benannt). Dieser Streptococcus ist sodann von SACH und BÄNG im menschlichen Kot sowie von SACH auch in Organen neben dem *Strept. glycerinaceus*, *liquefaciens* und *thermophilus* nachgewiesen worden. Wichtig ist in diesem Zusammenhange nochmals darauf hinzuweisen, daß sog. echte Milchsäurestreptokokken (*Strept. lactis*) *niemals* im Kot gefunden worden sind, auch nicht in der Mundhöhle.

Von den bereits genannten gehören noch der *Strept. glycerinaceus* und der *Strept. liquefaciens*, die auch den deutschen Milchbakteriologen gut bekannt sind, in die *Gruppe D*. Beide sind auch biochemisch nahe verwandt mit dem *Strept. faecium* (der erstere unterscheidet sich nach dem System von ORLA-JENSEN vom *Strept. faecium* nur durch stärkere Glycerinvergärung und der *Strept. liquefaciens* durch seine Fähigkeit, Gelatine zu verflüssigen. Näheres siehe Abschnitt III, S. 531.

Von den Amerikanern werden zu der Gruppe D außer dem *Strept. faecalis* noch der *Strept. zymogenes* und *durans* gerechnet, die den deutschen Bakteriologen unter dieser Bezeichnung früher nicht bekannt waren. Die Amerikaner wiederum erwähnen nicht den *Strept. glycerinaceus* und *liquefaciens*. Sie fassen den *Strept. zymogenes* und *durans* als *Varietäten* des *Strept. faecalis* auf. Der erstere soll β -Hämolyse bewirken.

Auch nach den Feststellungen von SHERMAN gehören die genannten Streptokokken serologisch in die Gruppe D, allerdings konnte die serologische Zugehörigkeit des *Strept. durans* zu dieser Gruppe nicht restlos geklärt werden. Ein Serum der Gruppe D, welches von SHERMAN mit *Strept. zymogenes*, *faecalis* und *liquefaciens* hergestellt worden war, präzipitierte nicht mit HCl-Extrakten des *Strept. durans*. Später reagierte ein neu hergestelltes Zymogeneserum mit den Extrakten des *Strept. durans* positiv. Ein Serum, das mit *Strept. durans* hergestellt worden war, präzipitierte mit allen 4 Typen.

Ähnliche Beobachtungen konnte SEELEMANN machen. Ein mit *Strept. liquefaciens* hergestelltes Kaninchenserum präcipitierte nur mit Formamidextrakten aus *Liquefaciens*stämmen, nicht jedoch mit Extrakten aus *Strept.*

faecium oder glycerinaceus; dagegen reagierte ein Faeciumserum mit allen Liquefaciensextrakten.

Zu dem *Vorkommen* der verschiedenen Enterokokken ist noch folgendes zu sagen: Der *Strept. faecalis* kommt naturgemäß recht häufig in Kuhmilch vor, von hier aus kann er auch in die verschiedensten Milchprodukte gelangen. Auch in Wasser kann er vorkommen; so ist er von WEBSTER in den Madraser Wässern häufiger gefunden worden, was vermutlich überall dort der Fall ist, wo die Kanalisations- und sonstigen hygienischen Verhältnisse zu wünschen übrig lassen (Abwässer). Ebenso ist der *Strept. durans* in Milch, Milchprodukten und im Darm gefunden worden (Rind, Pferd, Mensch) (SMITH und SHERMAN). Dasselbe gilt hinsichtlich des *Strept. zymogenes* (SMITH, NIVEN und SHERMAN). Alle diese Stämme wurden teilweise auch noch in pasteurisierter Milch nachgewiesen (SMITH). LANCEFIELD und HARE (1935) züchteten Enterokokken von der Vagina des Menschen.

Interessant ist, daß *dieselben Enterokokken* auch bei *Erkrankungen des Menschen* gefunden worden sind, während ihre Feststellung bei Erkrankungen der Tiere noch nicht sicher erfolgt, aber doch wahrscheinlich ist (SEELEMANN). Schon 1899 wurde der *Strept. zymogenes* von MACCOLLUM und HASTINGS bei Endokarditis des Menschen festgestellt. SHERMAN prüfte ebenfalls Stämme von menschlicher Endokarditis und fand ihre Zugehörigkeit zur Gruppe D. TORREY und MONTU untersuchten derartige Stämme aus Fällen von *Colitis ulcerosa*, *Ulcus ventriculi* und *Mastitis*. Auch in zahlreichen *deutschen* Arbeiten wird auf die *pathogene Bedeutung* der Enterokokken bei *Endokarditis*, *Appendicitis*, *Peritonitis* usw. hingewiesen (GUNDEL, EGGERS, KOCH u. a.), ohne daß im Einzelfalle ersichtlich ist, um welche Arten es sich hierbei handelt, weil insbesondere die serologische Gruppendifferenzierung nicht vorgenommen worden ist. Schon SACH hat (s. S. 475) darauf hingewiesen, daß ein großer Teil der von GUNDEL als Enterokokken bezeichneten Stämme als *Strept. faecium* oder *glycerinaceus* anzusprechen ist. Durch SEELEMANN und NOTTBOHM haben dann auch serologische Prüfungen an solchen Stämmen von menschlichen Krankheitsprozessen stattgefunden, die ihre Zugehörigkeit zur Gruppe D ergaben (*Strept. faecium* oder *Strept. glycerinaceus*).

Von SEELEMANN ist dann eine Reihe von Stämmen aus verschiedenem tierischen Material untersucht worden. Hierbei konnten Enterokokken der Gruppe D vom Typ des *Strept. faecium*, *glycerinaceus* und *liquefaciens* isoliert werden vom Hund, vom Pferd mit angeblicher Druse (der Stamm war nicht selbst herausgezüchtet worden), ferner aus dem Eiter von Pferden mit Wideristfisteln, aus zahlreichen Milchproben von Kühen mit Sekretionsstörungen (wobei aber eine sterile Probeentnahme nicht erfolgt war), aus Kuhkot; schließlich aus Sepsis bei einer Kuh. Es ist kein Wunder, daß Enterokokken bei der bakteriologischen Untersuchung von Tierkadavern häufiger herausgezüchtet werden, zumal wenn das Material nicht ganz frisch ist. Man muß immer damit rechnen, daß solche „Darmstreptokokken“ während einer schweren Erkrankung oder auch noch nach dem Tode (ähnlich wie Colibakterien) in die Körperorgane und in das Blut einwandern und dann bei der bakteriologischen Untersuchung, die oftmals erst nach einer ganzen Reihe von Stunden (oder womöglich erst nach Tagen) erfolgen kann, nachgewiesen werden.

Inwieweit Enterokokken *primär* an bestimmten Infektionen der Haustiere beteiligt sind, ähnlich wie es für einige menschliche Infektionen angenommen wird, muß noch weiter geklärt werden. Die Untersuchung möglichst frischen Sektionsmaterials oder womöglich schon frühzeitig entnommenen Materials von Schlachttieren ist hier sehr angebracht. Im Abschnitt II 2 unter Gruppe C wurde schon darauf hingewiesen, daß sicherlich manche der bei tierischen Krankheitsprozessen nicht allzu genau beschriebenen Diplo- und Streptokokken auch den Enterokokken angehören dürften. So sind verschiedentlich in der deutschen Fachliteratur aus Krankheitsprozessen des Pferdes, Fohlens, Rindes, Kalbes und Schweines angeblich echte Milchsäurestreptokokken vom Lactistyp gezüchtet worden (RUDOLF, v. SANDE, BISCHOFF). Nach den angegebenen biochemischen Merkmalen kann jedoch kaum bezweifelt werden, daß es sich bei diesen Stämmen sehr wahrscheinlich um Enterokokken aus der Gruppe D vom Typ des *Strept. faecium*, *glycerinaceus* oder *liquefaciens* gehandelt hat. Dasselbe gilt nach meiner Überzeugung hinsichtlich einiger Streptokokkenstämme aus Fohlenlähme, die HAUPT als *Strept. pyogenes equi* bezeichnet hat. Auch die Frage, ob der in der Literatur beschriebene *Strept. abortus equi* (gefunden bei einer Form des infektiösen Abortus des Pferdes) völlig identisch mit dem *Strept. pyogenes equi* (= *animalis*) ist, scheint mir noch nicht völlig geklärt. Nach den biochemischen Merkmalen, die hier teilweise beschrieben sind, kann es sich auch in einer Reihe von Fällen um Enterokokken (Gruppe D) gehandelt haben¹.

Nach den umfangreichen Untersuchungen der Amerikaner sowie von SEELEMANN und NOTTBOHM, ferner auch nach den Ergebnissen der Arbeiten von SACH und BÄNG, kann mit Sicherheit angenommen werden, daß der echte Milchsäurestreptococcus (*Strept. lactis* oder *lacticus*) nicht zu den Darmstreptokokken (Enterokokken Gruppe D) gehört. Er bildet vielmehr nach den serologischen Prüfungen von SEELEMANN und NOTTBOHM eine besondere Gruppe (s. nächsten Abschnitt), wenn er auch z. B. dem *Strept. faecium* biochemisch einigermaßen verwandt ist.

Eine *Umwandlung* des *Strept. lactis* in *Strept. faecium* (STORCK, DEMETER) erscheint nach diesen Erfahrungen so gut wie ausgeschlossen.

Ebenso wie der *Strept. lactis* gehört auch der *Strept. thermophilus*, der ja wohl auch bei Enterokokkeninfektionen des Menschen festgestellt worden ist (SACH), *nicht* zu der Gruppe D. Demnach kommen also bei den sog. Enterokokkeninfektionen Streptokokken vor, die *nicht* mit Gruppe D-Serum präcipitieren.

Abschließend soll noch darauf hingewiesen werden, daß der von GORINI (Mailand) beschriebene *Strept. acidoproteolyticus* ebenfalls ein Enterococcus ist. 3 SEELEMANN überlassene Stämme wurden als *Strept. liquefaciens* bestimmt; ihre Antigene reagierten bei der Präcipitation mit einem aus einem Stamm des *Strept. faecium* (Gruppe D) hergestellten Kaninchenserum *deutlich positiv*. GORINI hat übrigens in einer Arbeit aus dem Jahre 1928 bereits geäußert, daß unter den Drüsen- sowie Käsekokken u. a. eine Gelatine verflüssigende Art vorhanden ist (*Micr. acidoproteolyticus* I). Er faßt diese Formen unter dem Namen „Mammococcus“ oder „Caseococcus“ je nach ihrem Aufenthaltsort zusammen und möchte sie, wie er sagt, dem Enterococcus nahebringen. Nunmehr ist der Beweis erbracht, daß sie auch serologisch zu den Enterokokken gehören.

¹ Bei von mir vorgenommenen Prüfungen an 8 aus Stutenabort (Foeten) stammenden Kulturen konnten sämtliche Stämme als *Strept. pyog. anim.* (C) bestimmt werden.

Schließlich soll der Vollständigkeit halber erwähnt werden, daß der zu den Faulbrutbakterien (BORCHERT) gehörige *Strept. apis* („Ist z. B. der *Strept. apis* vorherrschend, so verwandeln sich die Maden in trockene, krümelige, sauer riechende Brocken“) zu den *Enterokokken* zu rechnen ist (TOMPSEN 1928). Kulturen des *Strept. apis* waren identisch mit dem *Strept. zymogenes* und *liquefaciens*. Auch HUCKER (1932) fand bei der Faulbrut Kulturen, die die gleichen Eigenschaften wie *Strept. liquefaciens* hatten. DAVIS und TARR (1936) identifizierten proteolytische und nichtproteolytische Faulbrutkulturen als *Strept. liquefaciens* und *glycerinaceus* bzw. *faecalis*.

Zuletzt sei die bei *Seidenraupen* vorkommende Schwindsucht (Macilenzia) erwähnt. Ätiologisch soll sie der sog. Schlaffkrankheit nahestehen. Nach GRANDORI muß man die Ursache in einem veränderten Stoffwechsel der Epithelzellen des Darmes suchen, auf welche die Vermehrung des *Strept. bombycis* folgt, der im Magen der Seidenraupe lebt. Diesen findet man auch im Darm der schlaffsüchtigen Seidenraupe. Ob auch dieser *Streptococcus* in die Gruppe der *Enterokokken* gehört, ist mir nicht bekanntgeworden, es wäre aber möglich.

Gruppe L (Strept. lactis, sog. echter Milchsäurestreptococcus).

Früher, und sogar bis in die Neuzeit hinein, ist immer wieder die Ansicht vertreten worden, daß eine scharfe Trennung der Streptokokken innerhalb der Gruppe der Milchsäurestreptokokken nicht möglich sei. Seitdem LISTER (1873, 1878) als erster in der Milch einen *Streptococcus* nachgewiesen hatte, den er damals als „*Bact.*“ *lactis* bezeichnete, und sowohl ESCHERICH (1887) als auch THIERCELIN (1899) aus dem Säuglingsdarm einen *Diplococcus* züchteten, den dieser „*Enterococcus*“ nannte, ist immer wieder die Frage nach der Identität der in der Milch und im Darm vorkommenden Streptokokken aufgetaucht. Die Schwierigkeiten hinsichtlich Unterscheidung der Streptokokken haben früher dazu beigetragen, daß für das gewöhnliche Milchsäurebacterium, das von LÖHNIS (1909) als *Strept. lactis* bezeichnet wurde, später immer verschiedene Namen wie *Strept. acidi lactici* (GROTHENFELD), *Bact. lactis acidi* (LEICHMANN), *Strept. lactis acidi* (KRUSE) geprägt worden sind. KRUSE sowie MORGENROTH und GOTSCHLICH haben die Ansicht vertreten, daß es sich bei den *Enterokokken* und dem *Strept. lactis* um die gleichen Arten handle, und daß die bei ihnen vorkommenden Unterschiede nur milieubedingt seien. Diese — infolge der nachgewiesenen serologischen Unterschiede — heute nicht mehr zutreffende Ansicht kommt auch bei GUNDEL zum Ausdruck. Selbst bei den Milchbakteriologen sind die Möglichkeiten einer scharfen Trennung zwischen den Milchsäurestreptokokken bestritten worden (DEMETER). Andererseits haben manche Humanmediziner doch den Eindruck gewonnen, daß gewisse Unterschiede zwischen den in der Mundhöhle bzw. im Darm vorkommenden Streptokokken und den Milchsäurestreptokokken vorhanden sind (WIRTH, HEIM, SCHLIRF und MEYER).

Es wurde schon darauf hingewiesen, daß nach den Arbeiten von BÅNG und SACH der echte *Strept. lactis* niemals im Kuhkot nachgewiesen worden ist. Dieser Keim fand sich nur im Darm von Schweinen, die mit saurer Milch gefüttert worden waren (BÅNG). SHERMAN (1938) gibt an, daß es keinem Forscher gelungen ist, soweit überhaupt genaue Differenzierungen vorgenommen wurden, den *Strept. lactis* im Euter, Darm oder in der Mundhöhle von Kühen nachzuweisen.

STARK und SHERMAN konnten den Strept. lactis dagegen wiederholt von Pflanzen züchten; im übrigen kommt er sehr selten in der Natur vor (BÅNG).

Bei Infektionen der Tiere und Menschen ist der Strept. lactis bisher nicht sicher festgestellt worden. Es liegen wohl einige Beobachtungen darüber vor, daß der Strept. lactis imstande sein soll, unter gewissen Bedingungen in der Milchdrüse der Kuh Sekretionsstörungen zu bewirken (RUDOLF, DIERNHOFER, SEELEMANN). Genaue serologische Prüfungen an solchen Stämmen sind aber bisher nicht erfolgt.

Als einer der ersten hat SHERMAN (1938) versucht, mit Strept. lactis ein gruppenspezifisches Serum herzustellen, das Serum reagierte aber immer nur typenspezifisch. Auf Grund der nur wenigen von ihm angestellten Versuche wagt er nicht sicher die Frage zu entscheiden, ob Strept. lactis ein gruppenspezifisches Antigen besitzt.

Die Frage, ob es gelingt, beim Strept. lactis ein gruppenspezifisches Antigen nachzuweisen, ist in neuester Zeit von SEELEMANN und NOTTBOHM mit *positivem Ergebnis* geprüft worden. Es gelang ihnen nämlich, mit bestimmten Lactisstämmen ein Kaninchenserum herzustellen, welches nicht nur den homologen (bzw. autologen) Stamm, sondern eine ganze Reihe von echten Lactisstreptokokken erfaßte. Von den immunisierten Kaninchen lieferte allerdings nur der kleinere Teil ein brauchbares präcipitierendes (gruppenspezifisches) Serum, eine Erfahrung, die auch in späteren Versuchen von SEELEMANN wiederholt bestätigt werden konnte. Auch erfaßten die Sera nicht alle geprüften Lactisstämmen. NOTTBOHM und SEELEMANN haben schon darauf hingewiesen, daß es noch weiterer Versuche zur Aufklärung der Tatsache bedarf, weshalb bei gleicher Immunisierungstechnik das eine Mal vorwiegend gruppen- und das andere Mal vorwiegend typenspezifische Antikörper im Kaninchenserum auftreten. Dennoch haben die genannten Versuchsansteller den Beweis erbracht, daß es — wenn auch unter gewissen Schwierigkeiten und nicht ganz regelmäßig — *möglich* ist, mit Strept. lactis ein gruppenspezifisches Serum zu gewinnen. Als Gruppenbezeichnung ist der Buchstabe *L* vorgeschlagen worden (weil die bisher bekannten Gruppen die Bezeichnung A—K tragen).

Das *L-Serum* reagierte *niemals* mit Extrakten von Enterokokkenstämmen (Gruppe D), ebenso wie auch *D-Serum* *niemals* mit Extrakten aus Lactisstämmen Präcipitation ergab. Somit ist also ohne Zweifel ein *ganz charakteristischer Unterschied innerhalb der Gruppe der Milchsäurestreptokokken* nachweisbar, was besonders der serologischen Gruppendifferenzierung zu danken ist, die in dieses bisher reichlich unklare Gebiet weitgehende Klärung gebracht hat. Auf einige außerdem noch nachweisbare wichtige Unterscheidungsmerkmale in biochemischer Hinsicht wird später hingewiesen werden.

Von den Amerikanern ist sodann außer den bisher genannten 5 Gruppen (A, B, C, D, L) noch eine *weitere Reihe von Gruppen* unter den Streptokokken festgestellt worden, die aber wohl nicht die große Bedeutung in der Bakteriologie und Medizin besitzen dürften. Immerhin sollen sie hier aufgeführt werden, da eine nähere Bearbeitung dieser Streptokokken besonders von deutscher Seite noch erwünscht ist. Auch im Kieler Institut haben wir uns mit diesen Gruppen infolge der Kriegsverhältnisse noch nicht näher befassen können. Das ausländische Schrifttum, welches diese folgenden Gruppen behandelt, ist aber eingehend von meinem Mitarbeiter NOTTBOHM bearbeitet worden.

Gruppe E.

Eine nähere Bezeichnung für die Streptokokken dieser Gruppe liegt nicht vor. Die Gruppe E wurde von LANCEFIELD auf Grund von Untersuchungen an 3 Kulturen, die aus *Milch* gezüchtet worden waren, aufgestellt. Es soll sich um *hämolytische* Streptokokken handeln.

PLASTRIDGE und HARTSELL (1937) züchteten Stämme der Gruppe E aus dem Euter von Kühen, jedoch waren diese Streptokokken nur schwach hämolytisch. Nach NOTTBOHM ist der in früheren Arbeiten von FROST, GUMM und THOMAS (1927) sowie von MINETT und STABLEFORTH (1934) beschriebene Strept. *infrequens* wahrscheinlich zur Gruppe E zu rechnen. Das gleiche soll für den von JONES als „*low-acid-producing*“-Streptococcus beschriebenen Keim gelten. HARE und FRY fanden 2 Stämme der Gruppe E bei Hunden.

(Biochemische Eigenschaften s. Abschnitt III B, Nr. 13, S. 533/34.)

Gruppe F.

Dieser Streptococcus ist bisher nur beim *Menschen* gefunden worden.

Von LONG und BLISS (1934), LONG, BLISS und WALCOTT (1934) sowie von BLISS (1937) sind sog. „*minute hemolytic streptococci*“ beschrieben worden, die sie bei gesunden Personen aus dem Halse (Nasen-Rachenraum), ferner aber auch bei Kranken, die an chronischen Krankheiten, wie Glomerulonephritis und rheumatischen Infektionen litten, fanden. Sie vermochten auf Kaninchenblutagarplatten β -Hämolyse hervorzurufen und ähnelten dem gewöhnlichen Typ der β -hämolytischen Streptokokken hinsichtlich ihrer morphologischen und kulturellen Eigenschaften. Sie sind jedoch wesentlich kleiner als letztere. Diese winzigen Streptokokken sind fakultative Anaerobier (weitere biochemische Eigenschaften s. Abschnitt III B, Nr. 14, S. 534). LANCEFIELD und HARE (1935) fanden 2 Stämme dieser Gruppe F in der Vagina bei Frauen mit fieberhaftem Puerperium, COLEBROOK, MAXTED und JONES (1935) fanden den Streptococcus auf der Haut und HARE und MAXTED im Kot von Menschen.

Gruppe G.

Die Streptokokken der Gruppe G scheinen etwas weiter verbreitet zu sein und sowohl bei Tieren als auch bei Menschen (gesunden wie kranken) vorzukommen.

Die Gruppe ist von LANCEFIELD und HARE (1935) zuerst beschrieben worden. LONG und BLISS haben dann ebenfalls serologisch zu dieser Gruppe gehörige Streptokokken erwähnt. Nach SHERMAN ist der von ANDREWES und HORDER (1906) beschriebene Strept. *anginosus* zu der Gruppe zu rechnen.

Daß diese Streptokokken sehr häufig bei Tieren vorkommen müssen, geht daraus hervor, daß HARE und FRY unter 128 Stämmen hämolytischer Streptokokken aus Krankheitsprozessen bei Hunden 88mal Stämme der Gruppe G isolierten. Sie wurden auch bei gesunden Tieren gefunden und bei Krankheitsprozessen der Tiere sowie auch in der Nase, im Hals, in der Vagina, auf der Haut und im Kot des Menschen, wie aus den Arbeiten von LONG und BLISS (1934), LANCEFIELD und HARE (1935), HARE (1935), HARE und MAXTED (1935), COLEBROOK, MAXTED und JONES (1935) sowie DAVIS und GUZDAR (1936)

hervorgeht. Die genannten Autoren bringen sämtlich zum Ausdruck, daß diesen Streptokokken keine große pathogene Bedeutung zukommt.

(Biochemische Eigenschaften s. Abschnitt III B, Nr. 15, S. 535).

Gruppe H.

Die Gruppe ist bedeutungslos. HARE (1935) fand in der Nase und im Hals sowie auch im Kot des Menschen einige Stämme, die serologisch eine besondere Gruppe darstellten, die von ihm mit dem Buchstaben H bezeichnet wurde. SHERMAN hat ebenfalls einige solche Stämme beschrieben.

Gruppe K.

Auch diese Gruppe ist ohne Bedeutung; sie ist ebenfalls von HARE (1935) an Hand von 8 vom Hals und der Nase des Menschen stammenden Streptokokken, die serologisch *eine* Gruppe darstellten, aufgestellt worden.

Streptokokken ohne Gruppenantigen.

Es ist naturgemäß noch bei weiteren Streptokokken versucht worden, ein Gruppenantigen herzustellen, was jedoch bisher nicht gelungen ist. So erhielt LANCEFIELD (1935) mit Extrakten des Strept. *viridans* immer nur *typenspezifische*, niemals jedoch *gruppenspezifische* Reaktionen. Auch beim Strept. *salivarius* ist es nicht gelungen (GORDON 1922). SHERMAN hat versucht, mit einem Stamm des Strept. *bovis* ein gruppenspezifisches Antigen herzustellen, was aber auch nicht glückte, die diesbezüglichen Sera vom Kaninchen reagierten immer nur *typenspezifisch*. Kaninchen, die NOTTBOHM sowie auch SEELEMANN mit Strept. *uberis* immunisiert hatten, lieferten gleichfalls immer bloß ein Serum mit ausgesprochen *typenspezifischem* Charakter, ebenso verliefen Versuche mit Strept. *bovis*. Hier reagierte im allgemeinen das betreffende Serum bloß mit dem Antigen aus *dem* Streptokokkenstamm, mit dem das Tier immunisiert worden war. Bei Versuchen, mit Strept. *cremoris* ein Serum herzustellen, ergab sich überhaupt keine Reaktion, nicht einmal mit dem homologen Antigen (SEELEMANN). Weitere Versuche sind hier noch erwünscht.

Die Konstanz der Gruppen.

Die Tatsache, daß z. B. die meisten vom Menschen stammenden hämolytischen Streptokokken der Gruppe A und die meisten hämolytischen Streptokokken der Tiere der Gruppe C angehören, lassen naturgemäß die Wahrscheinlichkeit zu, daß diese Unterschiede genetisch stabil sind. Andererseits ist es sehr auffällig, daß z. B. Streptokokken der Gruppe A auch bei Tieren gefunden worden sind, ebenso wie in der tierischen C-Gruppe auch ein „human C“ vorkommt, der zuerst wohl beim Menschen — zwar nur in geringem Umfange — dann aber auch bei Tieren nachgewiesen worden ist. Diese Tatsache legt naturgemäß den Gedanken nahe, daß diese serologischen Unterscheidungsmerkmale auch wandelbar sein könnten. Die Arbeiten über diese Frage sind noch sehr spärlich. Mir ist hierüber nur eine Veröffentlichung bekanntgeworden, nämlich die von REICH (1935), der nachgewiesen haben will, daß ein A-Streptococcus durch laufende Kaninchenpassagen sich in einen anscheinend tierischen verwandelte; denn nach der 8. Passage waren 2 LANCEFIELDSCHE Kohlehydrate (Typ A und C) nachweisbar.

Diese Versuche sind noch keinesfalls ausreichend, da sie nur an einem Stamm vorgenommen wurden, sie müßten aber der Wichtigkeit wegen fortgesetzt werden.

3. Die Komplementbindung.

Auch die Komplementbindung ist für die Differenzierung von Streptokokken erprobt und angewendet worden. Schon 1917/18 versuchten KINSELLA und SWIFT hämolytische und nichthämolytische Streptokokkenstämme mit nicht einheitlichen biochemischen Merkmalen zu differenzieren. Sie verwendeten Antiforminextrakte und stellten dabei fest, daß die hämolytischen Streptokokken eine fast homologe Gruppe darstellten, während die nichthämolytischen Streptokokken sehr heterolog zu sein schienen. In vielen Fällen traten sog. Kreuzreaktionen auf, so daß sich keine klaren Ergebnisse erzielen ließen. NOTTBOHM vermutet, daß diese Kreuzreaktionen wahrscheinlich durch die in den Antiforminextrakten enthaltenen Nucleoproteine verursacht worden sind. Nach LANCEFIELD soll jedoch die Komplementbindung für die Differenzierung durchaus brauchbar sein, die Ergebnisse sollen mit denen der Präcipitation gut übereinstimmen. Aus naheliegenden Gründen ist aber die Präcipitation wegen ihrer leichteren und schnelleren Durchführbarkeit der Komplementbindung vorzuziehen.

4. Die Agglutination.

Es hat sich gezeigt, daß mit Hilfe der Agglutination keine Gruppendifferenzierung, sondern nur eine *Typendifferenzierung* möglich ist (NOTTBOHM). An und für sich bereitet auch die Agglutination wegen der ausgesprochenen Eigenschaft vieler Streptokokken zur Spontanagglutination größere Schwierigkeiten. Diese Spontanagglutination ist besonders bei „rauh“ wachsenden Streptokokken beobachtet worden. Zur Vermeidung dieser Störungen sind zahlreiche Versuche angestellt worden, auf die hier jedoch nicht weiter eingegangen werden soll. Ein gewisses Mittel hierzu ist allem Anschein nach die häufige Überimpfung der betreffenden Streptokokkenstämme auf künstliche Nährböden, wobei verschiedentlich eine Abnahme der Spontanagglutination festgestellt worden ist (NOTTBOHM). Auch mit Hilfe der Antiforminbehandlung der Kulturen soll es gelungen sein, die Schwierigkeiten der Spontanagglutination zu beheben, jedoch nicht bei allen Stämmen (GUNDEL und WÜSTENBERG). Durch das Antiforminverfahren sollen außerdem gewisse öfter auftretende Mitagglutinationen beseitigt werden.

Mit tierischen Streptokokkenstämmen ist bisher die Agglutination nur im geringen Umfange vorgenommen worden. So hat NOTTBOHM Versuche mit dem Strept. agalactiae angestellt, aber wegen der ausgesprochen rauhen Koloniform bei diesen Stämmen keine brauchbaren Ergebnisse erzielt.

Bessere Erfolge hatten wohl GUNDEL, WÜSTENBERG und HEINE mit Stämmen des Strept. pyogenes haemolyticus (Gruppe A) zu verzeichnen.

Die bei der Agglutination öfter auftretenden Mitagglutinationen müssen durch Absorption bzw. Absättigung der Sera mit heterologen Stämmen beseitigt werden. STABLEFORTH hat sich hiermit besonders befaßt. Allerdings soll es vorkommen, daß unter Umständen auch ein Teil der spezifischen Antikörper mit absorbiert wird.

Für die Durchführung der Methode ist sowohl das Objektträger- als auch das Röhrchenverfahren versucht worden.

Die Ergebnisse der Agglutination sollen — bei geeigneter Testflüssigkeit und brauchbarem Serum — mit den Ergebnissen der *typenspezifischen* Präcipitation übereinstimmen.

Im allgemeinen dürfte jedoch der *gruppenspezifischen* Einteilung, wie sie mit Hilfe der Präcipitation möglich ist, *größere praktische Bedeutung* — vor allem auch bei Bestimmung der tierischen Streptokokken — zukommen als der Typendifferenzierung.

5. Die Typendifferenzierung der Streptokokken.

Nach den Ausführungen im Abschnitt II A 1 liegt der Hauptwert der *Gruppendifferenzierung* in der einfachen Möglichkeit der Feststellung und Einteilung der Streptokokken mit ihrer Hilfe. Dagegen scheint die *Bedeutung der serologischen Typendifferenzierung* nach den Arbeiten der Humanmediziner über bestimmte Streptokokken, Pneumokokken und Meningokokken, vorwiegend auf dem Gebiet der Immunotherapie dieser Infektionen zu liegen. Jedoch dürfte hier das Vorkommen mehr oder weniger vieler Typen (etwa 30 bei den menschlichen hämolytischen Streptokokken) sehr erschwerend wirken. Außerdem hat sie wohl auch durch die außerordentlichen Fortschritte der Chemotherapie der Kokkeninfektionen seit DOMAGK und zahlreichen anderen Autoren an Bedeutung stark verloren. Immerhin soll nicht verkannt werden, daß eine kombinierte Anwendung der Chemo- und Immunotherapie in manchen Fällen vielleicht noch bessere Heilerfolge zu erzielen vermag, eine Frage, die insbesondere auf dem Gebiete der Streptokokkeninfektionen der Tiere noch eingehenden Studiums bedarf.

Bei den Streptokokkeninfektionen der Tiere sind die Typen-Differenzierungsversuche noch nicht so weit gediehen. Dennoch liegt eine Reihe von Arbeiten über die beim *Strept. agalactiae* gefundenen *Typen* vor (STABLEFORTH, LANCEFIELD u. a.). Sie sind mit Hilfe der Agglutination und Präcipitation festgestellt worden.

Es muß hier noch einmal daran erinnert werden, daß auch mit Hilfe der Präcipitationsmethode Typen festgestellt werden können, was darauf beruht, daß — wie schon im Abschnitt II A 1 ausgeführt, an dem Eiweißkörper (Nucleoproteid) der Streptokokken *auch eine Substanz mit typenspezifischem Charakter* haftet. Diese ist z. B. beim *Strept. agalactiae* als Kohlehydrat erkannt worden.

So fanden STABLEFORTH (1932) in England und LANCEFIELD in Amerika (1934) bei der Gruppe B 3 Typen; später stellte LANCEFIELD in Amerika noch eine Type mehr fest.

Vergleichende Untersuchungen mit Hilfe der Absorptionsmethode zeigten, worauf НОТТВОИМ hinweist, daß die englischen Typen mit den amerikanischen Typen serologisch nicht identisch waren. STABLEFORTH stellte sodann bei weiteren Prüfungen (1937) noch 2 Typen fest. Er schlägt eine Typenbezeichnung vor, die allein etwa 12 verschiedene Typen umfaßt (1a — 1b — 1c — 1d — 2a — 3a — 3b — 3c — 3 — 4a — 4b — 6a). In der Regel wurde in einem Euterviertel und auch bei einer Kuh immer nur ein Typ gefunden.

Zusammenfassend muß hierüber festgestellt werden, daß die Streptokokken-differenzierung mit Hilfe der Agglutination und Präcipitation zum Zwecke der

Aufstellung von *Typen* gerade bei den verschiedenen Infektionen der Tiere noch eingehender bearbeitet werden müßte. Jedoch erscheint es fraglich, ob ihr ein besonderer praktischer Wert zukommt.

6. Die praktische Bedeutung der serologischen Gruppendifferenzierung.

Es ist angebracht, nach dem bisher Gesagten noch einmal die praktische Bedeutung der serologischen Gruppendifferenzierung kurz zusammenzufassen, zumal ich selbst *eigene* Erfahrungen hierüber sammeln konnte.

Der *Hauptwert* dieses Verfahrens dürfte darin liegen, daß mit seiner Hilfe heute eine *sicherere Eingruppierung und Bestimmung* vieler bei Infektionen der Tiere und Menschen sowie auch bei gesunden Individuen vorkommenden Streptokokken möglich ist, als dies lediglich mittels biochemischer Verfahren geschehen kann. Aus dem früheren Schrifttum hat sich ja ganz einwandfrei ergeben, daß die biochemische Differenzierung allein nicht in der Lage war, auf diesem Gebiet eine Klärung herbeizuführen. Es sei nur an die Schwierigkeiten der Eingruppierung bei den „Enterokokken“, „Milchsäure“- und „Milch“-Streptokokken erinnert. Die serologische Gruppendifferenzierung hat z. B. eindeutig bewiesen, daß der *echte* Milchsäurestreptococcus, der *Strept. lactis*, *nichts mit den Enterokokken* (*Strept. faecium* und verwandte Arten) *gemein hat*, sondern *serologisch scharf von letzteren getrennt werden kann*, obwohl alle diese Streptokokken biochemisch gewisse Verwandtschaft aufweisen. Serologisch bildet der *Strept. lactis* eine besondere Gruppe L, während in die Gruppe D die meisten Enterokokken fallen. Es bestehen also doch *biologische Unterschiede* zwischen diesen beiden „Milchsäure“-Streptokokken.

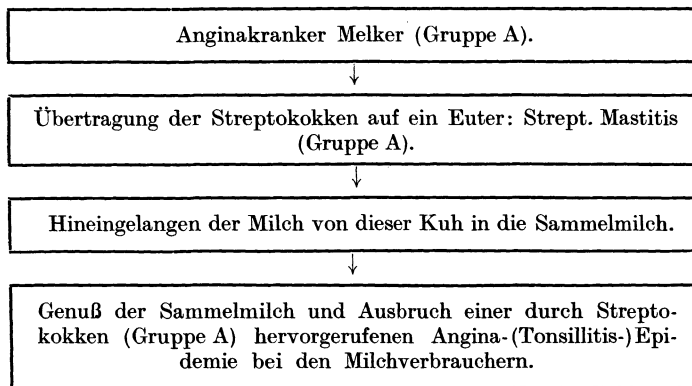
Erwähnt werden soll in diesem Zusammenhange die Tatsache, daß mir verschiedentlich von erfahrenen Milchbakteriologen als *Strept. lactis* bezeichnete Stämme übergeben wurden, die einwandfrei mit Gruppe D-Serum reagierten, nicht jedoch mit L-Serum, und die auch sonst einige biochemische Eigentümlichkeiten aufwiesen, die sie ganz eindeutig in die Enterokokken eingruppierten. Hierbei sind noch einige biochemische Unterscheidungsmerkmale zu berücksichtigen, auf die amerikanischen Autoren mit Recht hingewiesen haben, die von deutscher Seite jedoch bisher nicht genügend beachtet worden sind, wodurch gewissermaßen Fehlbeurteilungen entstanden (s. auch Abschnitt III A, Nr. 12 und 13, S. 517). Bei Anwendung der in dieser Arbeit angegebenen Bestimmungsverfahren wird die Diagnose künftig mit *größerer Sicherheit* gestellt werden können.

Sodann können wir heute auch bei den großen Gruppen der *hämolytischen* Streptokokken der Tiere und des Menschen klarer sehen insofern, als die Präzipitation deutlich 2 *Hauptgruppen* unterscheiden läßt: Nämlich die *Gruppe A* (hauptsächlich Mensch) und die *Gruppe C* (hauptsächlich Tier). Biochemisch sind sonst diese beiden Gruppen, wie noch gezeigt werden wird, ziemlich nahe verwandt.

Von allen diesen Gruppen läßt sich der *Strept. agalactiae*, der ja den Milchzucker angreift und somit auch zu den „Milchsäure“- oder „Milch“-Streptokokken gerechnet werden könnte, auf Grund seiner Zugehörigkeit zu einer besonderen serologischen Gruppe (B) trennen.

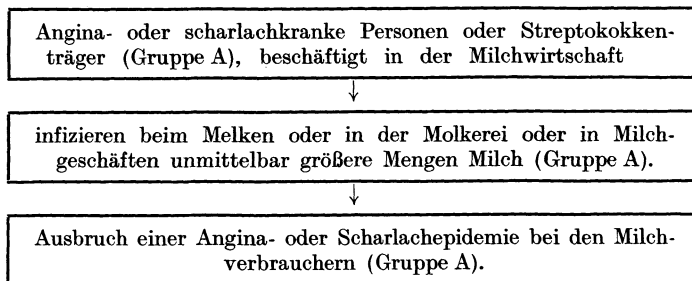
Weiterhin ermöglicht die serologische Differenzierung eine *sichere Beweisführung* und *genauere Aufklärung* in solchen Fällen, in denen es sich darum handelt, festzustellen, ob z. B. eine *Übertragung tierischer Streptokokken auf den Menschen* stattgefunden hat. Ich erinnere nur an die noch strittige Frage der Übertragbarkeit von Drusestreptokokken auf den Menschen. Da die Drusestreptokokken des Pferdes serologisch zur Gruppe C und die Erysipel- und Anginastreptokokken des Menschen in der Regel zur Gruppe A gehören, wird nun in künftigen Fällen die serologische Bestimmung hier Klärung bringen. Auch der *umgekehrte* Fall, ob vielleicht von streptokokkenkranken Menschen aus Tiere infiziert werden können, läßt sich jetzt schneller klären. Dies spielt z. B. eine sehr wichtige Rolle bei allen sog. *Milchepidemien*, bei denen bekanntlich folgende *Möglichkeiten* und *Zusammenhänge* auf Grund epidemiologischer Beobachtungen vorliegen können.

1. *Gruppe A-Streptokokken.*



Solche Streptokokkenepidemien sind bekanntlich namentlich in Amerika, aber auch in anderen Ländern, bloß nicht sicher in Deutschland, in größerer Zahl beobachtet und beschrieben worden.

2. Die *Gruppe A-Streptokokken* können auch unter *Umgehung des Kuh-euters* unmittelbar in die Sammelmilch gelangen.



Als ein *Beispiel* dieses Zusammenhanges kann die PINNEBERGER *Scharlach-epidemie* in Schleswig-Holstein aus dem Jahre 1937 gelten.

Eine „Spontan“-Mastitis durch den Gruppe A-Streptococcus ist meines Wissens bisher noch nicht beobachtet worden.

3. Besteht die Möglichkeit, daß auch „*human C*“-Streptokokken bei solchen Zusammenhängen beteiligt sind, die ja bekanntlich beim Menschen und auch bei Tieren vorkommen können. Solche Fälle müßten dann nicht nur serologisch, sondern auch noch durch die Fibrinolysereaktion (s. Abschnitt III A, Nr. 14, S. 534) geklärt werden.

4. In allen anderen Fällen, in denen Mastitiden des Rindes durch den *Strept. pyogenes haemolyticus animalis* (VON SEELEMANN UND HADENFELDT, DIERNHOFER, HERGESELL sowie VON STEENBLOCK schon wiederholt auch in Deutschland mit Sicherheit festgestellt) hervorgerufen werden, wird eine Epidemiefahr *nicht* zu befürchten sein, da dieser Streptococcus der *Gruppe C* angehört, und diese pyogene Streptokokkenart nach den bisherigen Beobachtungen *nicht* auf den Menschen übertragbar ist.

Weiterhin hat die serologische Gruppendifferenzierung die interessante Tatsache ans Licht gebracht, daß Streptokokken der Gruppe B vom Agalactiaetyp, dessen Vorkommen bisher nur bei der Mastitis der Kuh bekannt war, auch beim Menschen und bei anderen Tieren (z. B. Pferd) angetroffen werden können. Soweit sie beim Menschen gefunden worden sind (z. B. in den Fällen von WÜSTENBERG und SEELEMANN bei Säuglingen), muß bei künftiger Gelegenheit ein hier etwa bestehender Zusammenhang mit dem Trinken von galtsreptokokkeninfizierter Kuhmilch noch geklärt werden.

Überhaupt ist die serologische Gruppendifferenzierung sehr gut geeignet, uns Aufschluß darüber zu geben, welche Streptokokken überhaupt bloß bei Tieren oder nur beim Menschen oder aber bei beiden vorkommen. Von einigen wissen wir heute ganz genau, daß sie sowohl beim Menschen als auch bei Tieren nicht nur normalerweise vorkommen (z. B. im Darm oder auf Schleimhäuten und sonst in der Außenwelt), sondern auch, wie z. B. die Enterokokken, zu schweren Infektionen beim Menschen und wahrscheinlich auch bei Tieren führen können. Jedenfalls ist erwiesen, daß an sich harmlose saprophytische Streptokokken der Gruppe D in ihrem serologischen (und auch biochemischen) Verhalten völlig mit derselben Art, wie sie bei schwersten Infektionen in Reinkultur gefunden wird (z. B. Enterokokken-Endokarditis, Enterokokken-Sepsis usw.), übereinstimmen.

Ebenso hat die serologische Differenzierung gezeigt, daß die hämolytischen Streptokokken von der Gruppe C und A, die ja bekanntlich auch auf der Haut und den Schleimhäuten gesunder Tiere bzw. Menschen gefunden werden, mit den Stämmen, die aus schwersten Erkrankungsfällen herausgezüchtet werden können, serologisch völlig übereinstimmen.

Wir haben es hier also sowohl bei den Enterokokken als auch den hämolytischen Streptokokken mit *derselben Erscheinung* zu tun: Diese Arten können vermutlich auf Grund einer Allgemeinschädigung des Organismus bzw. im Anschluß an eine lokale Störung von ihrem Aufenthaltsort aus (z. B. Schleimhäute bzw. Darm) in den Körper eindringen, ihren bisherigen saprophytischen Charakter gewissermaßen aufgeben und nun zu einer regelrechten Infektion mit unter Umständen allen Folgen führen. Man wird als Ursache hierfür eine *Störung der normalen Immunitätslage*, die im gesunden Organismus das weitere Eindringen und Virulentwerden der Keime verhütet, annehmen dürfen.

Und schließlich soll noch ein Gebiet erwähnt werden, auf dem uns die serologische Gruppendifferenzierung gleichfalls weiter helfen bzw. Klärung

bringen kann: Das ist die Frage der *Umwandlung* oder des „Überganges“ bestimmter Streptokokken in andere Arten, die sowohl bei den Milchsäure- als auch den vergrünenden und hämolytischen Streptokokken schon mehrfach erörtert worden ist. Wichtig ist in diesem Zusammenhange die Feststellung, daß der *Strept. viridans* kein Gruppenantigen bildet und *serologisch mit keinem der Seren der 5 Hauptgruppen A, B, C, D und L oder der Nebengruppen reagiert*. Diese Tatsache dürfte eher *gegen als für* die Möglichkeit einer Umwandlung von Viridans- in hämolytische Streptokokken sprechen. Zweifellos sind die Viridans- und Gruppe A-Streptokokken *auf Grund ihres biologischen Verhaltens ganz klar voneinander zu trennen*. In diesem Zusammenhange wird auch die serologische Prüfung aller sog. Zwischen- und Übergangsformen in Zukunft noch von besonderem Interesse sein.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die bisher wenig beachtete serologische Gruppendifferenzierung mit Hilfe der Präcipitation einen *großen Fortschritt* auf dem Gebiete der so umfangreichen und deswegen auch vielfach ungeklärten Streptokokkenbakteriologie und -epidemiologie bedeutet. Sie ist sicherlich geeignet, die allgemeine Verständigung unter den Spezialbakteriologen künftig wesentlich zu erleichtern. Sie führt auch nicht so ins „Uferlose“, wie das hinsichtlich der Typendifferenzierung mancher Arten doch wohl befürchtet werden muß.

Zweckmäßig erscheint es, wie SEELEMANN und NOTTBOHM vorgeschlagen haben, künftig in allen Fällen eine *genauere und einheitliche Bezeichnung* unter den Streptokokkenarten vorzunehmen in der Form, daß die *Gruppenzugehörigkeit* — soweit ihre Bestimmung mit einem der bekannten Seren möglich ist — *stets angegeben* wird, z. B.:

Strept. pyogenes humanus (Gruppe A),
 Strept. pyogenes „human C“ (Gruppe C),
 Strept. pyogenes animalis (Gruppe C),
 Strept. equi (Gruppe C),
 Strept. agalactiae (Gruppe B),
 Strept. faecium } Enterokokken (Gruppe D),
 Strept. glycerinaceus }
 Strept. lactis (Gruppe L) usw.

Nach den festgestellten Tatsachen spielt also der *Fundort* nicht die Rolle wie die serologische Gruppendifferenzierung, wenn auch ersterer hinsichtlich des Vorkommens der Arten bei Tier und Mensch sowie in bezug auf das Vorhandensein von pathologischen Veränderungen, die mit der Streptokokkenbe- oder -ansiedlung bzw. -infektion zusammenhängen, von Bedeutung und Interesse ist.

Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß die künftige Forschung auf diesem Gebiet noch weitere Streptokokken mit Gruppenantigen findet.

III. Die Differenzierung der Streptokokken mittels biochemischer Verfahren.

Allgemeines.

Folgender Grundsatz soll vorausgeschickt werden: *Die Prüfung der biochemischen Eigenschaften der gefundenen Streptokokken ist gleichfalls von größter Bedeutung für die Eingruppierung; sie soll keineswegs durch die serologische*

Gruppendifferenzierung überflüssig gemacht werden. Es wird gezeigt werden, daß die biochemischen Merkmale bei vielen Streptokokkenarten der Tiere (und ebenso des Menschen) weitgehend konstant sind, und daß die Streptokokken mit gleichem oder doch annähernd gleichem biochemischen Verhalten auch in der Regel in ein und dieselbe serologische Gruppe hineingehören.

Voraussetzung für die kulturelle Bestimmung ist die *Anwendung einheitlicher Prüfungsverfahren* und *gleichmäßig zusammengesetzter Nährmedien*. Schon geringfügige Abweichungen in der Zusammensetzung oder Herstellungsweise in verschiedenen Instituten können zu unterschiedlichen, sogar irreführenden Ergebnissen führen.

Dennoch lehrt die Erfahrung, daß selbst bei aller Einheitlichkeit und Gleichmäßigkeit in der Handhabung der diagnostisch wichtigen Nährmedien bei Streptokokkenstämmen ein- und derselben Herkunft und Art doch gewisse Unterschiede festgestellt werden können, Abweichungen vom „normalen“ Verhalten, die zu unklaren Einreihungen der betreffenden Art geführt haben bzw. führen können. Nicht zuletzt hierauf sind die sog. Übergangs- und Zwischenformen (Varietäten) zurückzuführen, die besonders zu einer Verwirrung auf dem Gebiet der Streptokokkenbestimmung beigetragen haben.

Nach den Ausführungen über die serologische Gruppendifferenzierung sind wir aber nunmehr in der Lage, wohl in den meisten Fällen solche zweifelhaften oder „aus der Rolle fallenden“ Formen genau einzugruppieren, falls die betreffenden Streptokokken überhaupt ein gruppenspezifisches Antigen besitzen. Bei den übrigen Streptokokken jedoch, bei denen diese Möglichkeit der serologischen Gruppendifferenzierung nicht besteht, müssen wir vorläufig mit der Durchführung der biochemischen Bestimmung allein auszukommen versuchen.

Auf dem Gebiet der *biochemischen Differenzierung* der tierischen Streptokokken liegen zahlreiche Erfahrungen und Arbeiten auch von deutschen Autoren vor (KLIMMER und HAUPT, DIERNHOFER, RUDOLF, SEELEMANN u. a.). Durch ihre Forschungen ist die Bestimmung der Streptokokken schon vor Jahren, ehe die serologischen Prüfungsverfahren bekannt waren, immer weiter gefördert worden. Auch das Ausland hat zu diesen Fortschritten sehr wesentlich beigetragen, wozu aber noch als besonderer Vorteil kommt, daß hier schon frühzeitiger auch die serologische Differenzierung vergleichsweise herangezogen wurde.

In *eigenen* jahrelangen Versuchen sind zahlreiche Nährmedien zur Differenzierung herangezogen worden. Auf Grund dieser Erfahrungen ist mit der Zeit eine Reihe von Kriterien herausgearbeitet und an Hand von Prüfungen an zahlreichen Stämmen *einer* Art ziemlich festgelegt worden. Es kann daher hier festgestellt werden, nachdem im letzten Jahr auch gleichzeitig die Präcipitation zur Bestimmung mehrerer 100 Stämme mit herangezogen wurde, daß die *kombinierte Überprüfung* dieser ganz bestimmten *biologischen Kriterien* nach meiner Ansicht zu einer *Erleichterung* in der Diagnose zu führen geeignet ist, die auch anderen Autoren bei ihren Arbeiten über Streptokokken eine Hilfe sein wird. Im folgenden soll daher der *Weg der biochemischen Differenzierung*, wie er sich bei Streptokokkenuntersuchungen in meinem Institut bewährt hat, gezeigt werden.

Zunächst folgt eine *Übersicht* über die verschiedenen *Nährböden* bzw. *Prüfungsverfahren*, deren Vereinheitlichung unbedingt angestrebt werden muß.

*A. Die Nährböden und Prüfungsmethoden
für die biochemische Differenzierung der Streptokokken.*

In einer früheren Arbeit (1939) ist schon einmal von mir eine Übersicht zur „Biologie der pathogenen Euter-Streptokokken“ gegeben worden. Die dort angegebenen Nährböden sind in der Folgezeit durch weitere Verfahren, die zum Teil den Forschungsergebnissen ausländischer Autoren entnommen sind, ergänzt und erweitert worden. Auf Grund eigener vergleichender Prüfungen habe ich ein Schema aufgestellt, nach dem von mir zahlreiche Streptokokkenstämme von Tier und Mensch in letzter Zeit durchgeprüft worden sind; es ist im Verein mit der serologischen Gruppendifferenzierung nach eigenen Erfahrungen zur Bestimmung der Streptokokkenarten recht gut geeignet. Das Schema — die „Streptokokkenreihe“ — umfaßt im allgemeinen folgende Prüfungen:

1. Wachstum in Bouillon und auf Bouillonagar. 2. Wachstum in Lackmilch. 3. Wachstum in Methylenblau Milch 1 : 20 000 und 1 : 1 000 (zum Vergleich kann auch Wachstum in gewöhnlicher Vollmilch geprüft werden). 4. Bestimmung der End-p_H in Laktosebouillon. 5. Spaltung verschiedener Kohlehydrate bzw. mehrwertiger Alkohole, vor allem: Raffinose, Trehalose, Sorbit, Inulin, Glycerin. 6. Spaltung in Äsculinbouillon. 7. Wachstum in Natriumhippuratbrühe. 8. Wachstum in 4%iger Peptonbouillon (NH₃-Bildung). 9. Verflüssigung von Gelatine. 10. Wachstum auf Blutagar (Hämolyse). 11. Wachstum auf 10- und 40%igem Galleblutagar. 12. Wachstum auf 6,5% NaCl-Agar. 13. Wachstum in einer Bouillon von 9,6 p_H. 14. Prüfung auf Fähigkeit, Fibrin zu lösen (Fibrinolyse). Schließlich kann auch noch eine Pathogenitätsprüfung an Laboratoriumstieren erfolgen, der jedoch keine allzu große Bedeutung beizumessen ist.

Bei manchen Streptokokkenarten sind später im Abschnitt III B auch noch einige weitere Merkmale angeführt, soweit sie von anderen Autoren geprüft und als wertvoll bezeichnet worden sind.

1. Bouillon und Bouillonagar. *a) Herstellung.* In der üblichen Weise (am besten) unter Verwendung von Pferdefleisch mit Zusatz von 0,3% NaCl + 0,2% Natriumphosphat und 1,0% Pepton Witte. Einstellung auf 7,4 p_H, Agar entsprechend.

b) Veränderungen (Bouillon). Die Wuchsformen sind selbstverständlich bei den einzelnen Gruppen bzw. Arten von Streptokokken nicht immer besonders charakteristisch. Es kommen gleichmäßige, mehr oder weniger starke Trübungen vor (mikroskopisch gewöhnlich Diplokokken oder kurze Ketten), ferner bröcklige, bröcklig-schleimige oder schleimige Bodensatzbildung unter völligem Klarlassen der Bouillon (wie z. B. beim typischen Strept. agalactiae) oder mit verschieden starker Trübung der Bouillon. Die „Bröckel“ sowie die „schleimige Flockenbildung“ weisen auf längere Kettenknäuel bzw. auf sehr lange Streptokokken hin.

Die Oberflächenkolonien auf Agar sind ebenfalls nicht besonders charakteristisch. Dennoch zeichnen sich einige, wie der Strept. agalactiae, durch besonders lockere Peripherie aus, während der Strept. lactis und die Enterokokken gewöhnlich mehr glattrandige oder fein „gezackte“ Kolonien bilden. Die Streptokokken der Gruppe C dürften in der Mitte zwischen beiden liegen.

Durch Zusatz von Zucker oder Serum wird das Wachstum vieler Streptokokken, insbesondere der Gruppe A- und C-Streptokokken, üppiger gestaltet.

Eine wesentlich größere Bedeutung für die Differenzierung besitzt die

2. Lackmusmilch. *a) Herstellung.* Möglichst saubere und gesunde Vollmilch einmal aufkochen, abkühlen lassen, durch ein Sieb filtrieren und alsdann 2,5% Lackmustinktur (Schering-Kahlbaum) zufügen. Abfüllen auf Reagensröhrchen (je etwa 6—7 ccm), an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampftopf sterilisieren. Vor Gebrauch 2—3 Tage im Brutschrank auf Keimfreiheit prüfen.

Früher habe ich einen Zusatz von 7% Lackmustinktur angegeben. Von dieser Höhe bin ich jedoch im letzten Jahr heruntergegangen, weil festgestellt wurde, daß manche Streptokokken (z. B. Gruppe A und C) gegenüber einer so starken Konzentration doch etwas empfindlich sind. Man erhält ein besseres Wachstum und auch besser zu bewertende Veränderungen bei einem geringeren Zusatz.

b) Veränderungen. In der Hauptsache lassen sich 4 Wachstumsarten unterscheiden: Keine oder nur ganz schwache Rötung, keine Gerinnungserscheinungen (wie z. B. durch den den Milchzucker in Milch nicht oder nur ganz schwach angreifenden Strept. equi). — Schwächere Rötung und keine Gerinnung oder nur in der Kuppe bzw. im unteren Teil des Röhrchens (wird vielfach durch die pyogenen hämolytischen Streptokokken der Gruppe A und C bewirkt). Rötung und Gerinnung, unter Umständen schwache Aufhellung im unteren Teil des Röhrchens (z. B. bei dem sich gut vermehrenden und den Milchzucker stark angreifenden Strept. agalactiae). — Reduktion und Gerinnung mit nachfolgender Rötung von oben her (ebenfalls stark säuernde Streptokokken aus der Gruppe L und D; bei einer Art, dem Strept. liquefaciens, kommt es zur Auflösung des Gerinnsels mit stärkerer Molkenbildung).

Es empfiehlt sich, zur Unterscheidung bzw. Bestimmung einzelner Arten das Wachstum nicht nur bei 37°, sondern auch bei 10 und 45° zu prüfen. So wachsen sowohl der Strept. lactis (Gruppe L) als auch die Enterokokken bzw. Milchsäurestreptokokken, wie Strept. faecium und verwandte Arten (Gruppe D), noch bei 10° C; bei 45° C zeigt jedoch der Strept. lactis im allgemeinen keine Vermehrung, während die Gruppe D-Streptokokken hier gewöhnlich so wie bei 37° C wachsen. Die hämolytischen Streptokokken der Gruppen A und C sowie die Streptokokken der Gruppe B vermögen sich nicht bei 10° zu vermehren.

Auf die Bedeutung der Lackmusmilch ist schon von HEIM 1924 hingewiesen worden.

3a. Methylenblausmilch 1 : 2000. *a) Herstellung.* Eine beliebige Anzahl von sterilen Reagensröhrchen wird mit 9 ccm sauberer, gesunder Vollmilch gefüllt und an 3 aufeinander folgenden Tagen je $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampftopf sterilisiert. In jedes dieser Röhrchen wird alsdann 1 ccm einer sterilen 0,05%igen wäßrigen Methylenblaulösung (Methylenblau nach KOCH) gegeben; letzteres wird zuvor durch 3maliges halbstündiges Erhitzen im Dampftopf sterilisiert. Nach dem Zufügen der Farbstofflösung zu den Röhrchen ist bei sauberem Arbeiten eine nochmalige Sterilisierung der Milch nicht erforderlich. 2 Tage im Brutschrank auf Keimfreiheit prüfen.

3b. Methylenblausmilch 1 : 1000. *a) Herstellung.* Wie bei 3a angegeben; zur Erzielung einer Farbstoffkonzentration 1 : 1000 wird jeweils 1 ccm einer 1%igen sterilen wäßrigen Methylenblaulösung zugegeben.

b) Veränderungen (zu 3a und 3b). Keine Veränderung in Konsistenz und Farbe bedeutet, daß die betreffende hineingeimpfte Streptokokkenart durch

die Methylenblaukonzentration in der Vermehrung gehemmt wird. So treten gewöhnlich bei den Gruppen A und C sowie bei der Gruppe B keine Veränderungen der Methylenblaumilch (weder bei 1 : 20000 noch bei 1 : 1000) ein. Nur manche hämolytische Streptokokken bewirken eine vorübergehende Reduktion bei 1 : 20000, ohne sich aber regelrecht zu vermehren. Die Gruppe B wird ebenfalls in beiden Konzentrationen gehemmt. Viel aktiver sind dagegen hier die Gruppe D und L. Sie bewirken bei 37° Reduktion und Gerinnung im ganzen Röhrchen (der Strept. liquefaciens außerdem eine weitgehende Auflösung des Caseins mit starker Molkenabscheidung); der Strept. lactis bringt die Milch gewöhnlich noch schneller zur Gerinnung als die Gruppe D-Streptokokken.

4. End-p_H in Laktosebouillon. a) *Herstellung der Milchzuckerbouillon.* Es empfiehlt sich, an Stelle von Pferdefleisch *Fleischextrakt* (Liebig) zu verwenden, weil in Pferdefleischbouillon bei Beimpfung mit Streptokokken öfter schwache Säuerung eintritt, ohne daß irgendwelche Zucker besonders zugefügt wurden.

Aqua dest.	1000,0	NaCl	3,0
Fleischextrakt (Liebig)	10,0	Natr. phosph.	2,0
Pepton Witte	10,0	p _H	7,4

Zu der fertiggestellten klaren (filtrierten) Bouillon werden noch 10 g Lactose gefügt. Abfüllen in Röhrchen zu etwa 10 ccm. 3mal Dampftopf 1/2 Stunde.

b) *Bestimmung* der End-p_H erfolgt nach 10tägiger Bebrütung, und zwar entweder mit Hilfe des Ionometers oder aber mit Hilfe der üblichen Indikatoren im Komparator nach MICHAELIS; man kann sie auch sehr gut und einfach mit Hilfe des Indikatorpapiers (Lyphanstreifen) vornehmen. Hierbei lassen sich folgende Unterschiede erkennen:

Den höchsten p_H-Wert liefern die hämolytischen Streptokokken der Gruppen A und C, weil sie den Milchzucker nur in geringem Maße angreifen. Am wenigsten greift ihn nach unseren Erfahrungen der Strept. equi an. Die End-p_H liegt hier gewöhnlich über 6,2; bei den anderen hämolytischen Streptokokken dagegen etwas niedriger (5,4—5,9 p_H). Die End-p_H bei Streptokokken Gruppe B liegt in der Regel bei 4,3—4,9; durchschnittlich noch etwas niedriger geht sie bei den Gruppen L und D herunter (etwa 4,2—4,6).

Angaben über den erhaltenen End-p_H-Wert lassen sich nur vergleichen, wenn immer genau derselbe Nährboden verwendet wird; andernfalls ergeben sich unter Umständen beträchtliche Unterschiede, wie in vergleichenden Versuchen mit in anderer Weise hergestellten Nährmedien (z. B. Frischfleisch statt Fleischextrakt oder durch Colibakterien vergärtes Fleischwasser) festgestellt wurde. Manche Autoren haben die End-p_H auch in Glucosebouillon angegeben, wodurch natürlich andere Werte resultierten.

5. Weitere Kohlehydratnährmedien. a) *Herstellung.* Bei der Bereitung der sog. „Zuckernährböden“ ist darauf zu achten, daß die Grundlage (das Fleischwasser) frei von Kohlehydraten ist. Am geeignetsten ist daher auch hier *Fleischextraktbouillon*. Herstellung also wie unter 4. mit Zusatz anderer Kohlehydrate und Lackmuslösung (KUBEL-TIEMANN).

Für die Differenzierung der Streptokokken spielen in der Hauptsache Trehalose, Sorbit, Glycerin, weniger Raffinose, Saccharose, Mannit, Salicin und Inulin eine Rolle. Der Zusatz dieser Kohlehydrate bzw. höherwertigen Alkohole erfolgt in Mengen von 1%. Bei der Herstellung werden zu 100 oder 200 ccm *Fleischextraktbouillon* 3% Lackmuslösung (KUBEL-TIEMANN) gefügt;

alsdann eine halbe Stunde im Dampftopf sterilisieren. In diese Lackmusbouillon wird 1% der angegebenen Kohlehydrate gegeben; Kölbchen bis zum Auflösen der Zucker kurz erwärmen, abfüllen zu etwa 6—7 ccm auf Reagenströhrchen. Zum Schluß an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampftopf sterilisieren.

b) *Veränderungen.* Die verschiedenen Streptokokkenarten greifen im allgemeinen diese Kohlehydrate ganz verschieden an. Ein Hauptunterschied besteht darin, daß z. B. die serologischen Gruppen A, C sowie die Gruppe B sich viel weniger aktiv verhalten als z. B. die Streptokokken der Gruppe D und andere saprophytische Streptokokken, wie z. B. auch die Gruppe L. Von einiger Bedeutung ist auch der Unterschied, der sich bei verschiedenen Streptokokkenarten in der Sorbit- und Trehalosevergärung ergibt; die Mehrzahl der Stämme des Strept. pyogenes animalis (nicht jedoch der Strept. equi) greift Sorbit deutlich an, nicht dagegen Trehalose. Umgekehrt verhalten sich die Gruppe A-Streptokokken insofern, als hier die Mehrzahl der Stämme wohl die Trehalose, nicht aber Sorbit angreift. Auch der Strept. pyogenes „human C“ greift Sorbit nicht an, dagegen in der Regel Trehalose. Jedoch sei darauf hingewiesen, daß in jeder Gruppe *Ausnahmen* vorkommen können insofern, als z. B. unter den Stämmen des Strept. pyogenes animalis auch solche beobachtet werden, die Sorbit nicht verändern und umgekehrt unter den hämolysischen Streptokokken der Gruppe A solche vorhanden sind, die die Trehalose nicht angreifen.

6. *Äsculinbouillon.* a) *Herstellung.* Gewöhnliche *Fleischextraktbouillon* (wie oben beschrieben) wird mit 0,1% Äsculin Merck versetzt. Nach dem Abfüllen in Röhrchen zu je etwa 6—7 ccm an 2 aufeinander folgenden Tagen je $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampftopf sterilisieren. Diese Äsculinbouillon unterscheidet sich äußerlich von gewöhnlicher Bouillon durch eine deutlich bläuliche Fluorescenz.

b) *Veränderungen.* Eine etwa durch Streptokokken hervorgerufene Spaltung des Äsculins erkennt man schon grobsinnlich daran, daß die blaue Fluorescenz verschwindet, und die Flüssigkeit etwas intensiver gelb wird. Um die Spaltung erkennbar zu machen, fügt man zu der 3—4 Tage alten Streptokokkenkultur 1 ccm einer 7%igen FeCl_3 -Lösung. Haben die Keime das Glykosid gespalten, so tritt sofort ein intensiv grünschwarzer Niederschlag auf; andernfalls ist der Niederschlag gelblichgrau. Es gibt auch noch Zwischenstufen (z. B. mehr olivgrüner bzw. nicht so schwarzer Niederschlag), die als „schwach positiv“ zu werten sind.

An Stelle des Eisenchlorids kann man zu der 3—4 Tage bebrüteten Bouillonkultur auch einige Tropfen (bis 0,5 ccm) einer 1%igen wäßrigen Lösung von Ferricitrat (*Ferrum citricum oxydatum*) geben.

Auf die Vorzüge dieser Äsculinbouillon hat DIERNHOFER hingewiesen. Der Vorteil liegt darin, daß man mit ihrer Hilfe z. B. den Strept. lactis und uberis (Spaltung) vom Strept. agalactiae, dysagalactiae und pyogenes (keine Spaltung) unterscheiden kann¹. Jedoch kommen zuweilen auch hier Abweichungen vor.

7. *Natrium-Hippuratbrühe.* a) *Herstellung.* Nach AYERS und RUPP (zit. nach KLIMMER und HAUPT) kann die Herstellung in nachstehender Weise erfolgen:

¹ Nach eigenen und den Befunden der Amerikaner gibt es unter den Pyogenes animalis-Stämmen auch solche, die Äsculin + sind.

Pepton	10 g	1%ige Eisenchloridlösung	1 Tropfen
Pepsin	5 g	Aqua dest.	1000 ccm
Calciumchlorid	0,03 g	Natronlauge bis zu	p _H 7,1.
Natriumhippurat	10 g		

Das Ganze wird erhitzt, filtriert und auf Röhrechen abgefüllt; 2mal $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampftopf sterilisieren.

Nach KLIMMER und SCHÖNBERG kann die Hippuratbrühe auch noch in anderer Weise bereitet werden:

Fleischwasser	1000 ccm	Natriumhippurat	10 g
Pepton	10,0 g	Traubenzucker	2 g
2basisches Kaliumphosphat	1,5 g	p _H	7,2.

b) *Veränderungen.* Bei der Aufspaltung der Hippursäure entsteht Benzoesäure und Glykokoll. Die Benzoesäure fällt auf Zusatz von 0,5 ccm 50%iger Schwefelsäure zu 2 ccm einer aufgespaltenen Hippuratbrühe als ein dichter, krystallinischer Niederschlag aus; die nicht aufgespaltene Hippursäure bleibt dagegen in Lösung. Die Benzoesäure nimmt man in Äther, der auch die Hippursäure löst, auf. Die Ätherlösung wird abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Petroläther, der nur noch die Benzoesäure löst, behandelt. Nach Abdunsten der abgegossenen Petrolätherlösung bleibt die feinkrystallinische Benzoesäure zurück, die bei vorsichtiger Erhitzung sublimiert. Zum chemischen Nachweis der Benzoesäure wird der Rückstand in verdünntem Ammoniak gelöst. Auf dem Wasserbad wird das überschüssige Ammoniak vertrieben. Auf Zusatz von Eisenchlorid entsteht in der Lösung von benzoesaurem Ammoniak ein charakteristischer, fleischfarbener Niederschlag. Das zu verwendende Hippurat ist zuvor auf Freisein von Benzoesäure in obiger Weise zu prüfen.

Nach den Angaben der beiden Autoren kann auch der direkte Nachweis der abgespaltenen Benzoesäure in der Hippuratkultur erfolgen, der aber weniger scharf ist. Hierzu setzt man zu 2 ccm Kultur 2 ccm einer 12%igen Eisenchloridlösung mit 0,2—0,25% konzentrierter HCl zu. Ist Benzoesäure vorhanden, so soll die auftretende Trübung mindestens 10 Min. bestehen bleiben. Manche Streptokokkenstämme (*agalactiae* und *uberis*) haben die Eigenschaft, Hippursäure zu spalten. Auch unter den Streptokokken der Gruppe D spalten die meisten Stämme Natriumhippurat. Dagegen verhalten sich hier im allgemeinen negativ die Stämme der Gruppen A und C sowie auch der Strept. *lactis*. Ferner sollen es auch nicht spalten die Stämme der Gruppen E, F, G und H, der Strept. *cremoris*, *thermophilus*, *salivarius*, *equinus*, *bovis*, *acidominimus*.

8. **Peptonbouillon (NH₃-Nachweis).** a) *Herstellung.* Gewöhnliches Fleischwasser — aus Extrakt hergestellt — mit 4% Witte-Pepton auf p_H 7,4 einstellen und auf Röhrechen abfüllen. Sterilisieren.

b) *Nachweis.* Zum Nachweis von NH₃ nimmt man 0,2 ccm der 3—4 Tage lang bebrüteten Kulturen und fügt hinzu 3 ccm Aqua destillata, 1 ccm 4%ige Phenollösung, 1 ccm Hypochloritlösung. Letztere wird hergestellt, indem man zu 20 Teilen 33%igen Chlorkalks 100 Teile Aqua destillata fügt, ferner 15 Teile Kaliumcarbonat in 100 Teilen Aqua destillata löst, dann beides mischt und filtriert. [Das Aqua destillata muß auf NH₃-Gehalt geprüft werden, indem man ebenfalls diese Reagenzien hinzufügt. Bei Anwesenheit von Ammoniak tritt eine Grünblaufärbung ein (Ablesen nach 10—15 Min.).]

Bei Anstellung der Reaktion ist auf Grund eigener Feststellungen zu beachten, daß gewöhnlich auch die fertige Peptonbouillon bei Hinzufügung der oben genannten Reagenzien schon einen blassen grünlichen Schimmer annimmt, was wohl auf Abspaltung von Spuren Ammoniaks infolge der Sterilisierung des Nährbodens zurückzuführen ist. Infolgedessen muß die fertige Nährflüssigkeit stets zur Kontrolle mitgeprüft werden. Nur deutlich grünliche Verfärbungen, die stärker als in der Kontrolle hervortreten, sind als positiv oder schwach positiv (je nach Intensität) zu beurteilen.

Nach den in der Literatur vorliegenden und zum Teil auch selbst gemachten Feststellungen erfolgt keine NH_3 -Bildung durch *Strept. cremoris*, *thermophilus*, *salivarius*, *equinus*, *bovis* und *inulinaceus*. Innerhalb der Gruppen A, B, C, D und L besitzt dieser Nährboden für die Differenzierung keine besondere Bedeutung, da alle diese Streptokokken die Reaktion nach eigenen Beobachtungen meist positiv ausfallen lassen.

9. Gelatine. *a) Herstellung.* Zum fertig hergestellten Pferdefleischwasser mit den üblichen Zusätzen setzt man 15% Gelatine hinzu und läßt die Mischung zum Zwecke des Quellens 1—2 Stunden kalt stehen. Alsdann zwecks völliger Auflösung 20—30 Min. im Dampftopf kochen; p_{H} -Zahl nochmals nachprüfen, eventuell etwas alkalisieren (p_{H} 7,4). Abkühlen lassen auf 50—60° und etwas Albumin zum Zwecke des Klärens zusetzen. Nochmals im Wasserbad längere Zeit kochen, bis starke Ausfällung eingetreten ist. Filtrieren durch Watte und 3mal im Dampftopf sterilisieren.

b) Veränderungen. Es gibt nur wenige Streptokokken, die die Gelatine verflüssigen. Der bekannteste Vertreter ist der besonders den Milchbakteriologen geläufige *Strept. liquefaciens* (Gruppe D-Enterokokken).

10. Blutagar (Hämolyse). *a) Herstellung.* Als Grundlage dient gewöhnlicher Agar. Zu dem verflüssigten Agar werden 5% steril entnommenes defibriertes Blut vom Schaf, Rind oder Pferd (eventuell Mensch) gefügt (in meinem Institut wird gewöhnlich Schafblutagar verwendet). Geringe Mengen Material werden auf diesen Platten zweckmäßig mit einem DRIGALSKI-Spatel gleichmäßig verteilt, um isolierte Einzelkolonien zu erzielen.

b) Veränderungen. In der Hauptsache lassen sich bei *Oberflächenkolonien* folgende Wuchsformen beobachten: 1. *Keine* Hämolyse, keine Veränderung des Nährbodens. 2. *Schwache* Hämolyse, der hämolytische Hof ist sehr schmal, in ihm sind noch zahlreiche ungelöste rote Blutkörperchen erkennbar. Bei ganz dünn gegossenen Platten kann die aufgehellte Zone fast durchsichtig sein. Bei manchen Streptokokkenstämmen weist der Hof einen grünlichen Schimmer auf („Vergrünung“). Diese schwache Form der Hämolyse ist nicht zu wechseln mit 3. der *vollständigen* Hämolyse, bei der die hämolytische Zone um die Kolonien herum gewöhnlich breiter als bei 2. und auch vollständig durchsichtig ist. Die Erythrocyten sind in unmittelbarer Nähe der Kolonie vollständig aufgelöst.

Es kann vorkommen, daß sich diese vollständige Hämolyse insbesondere bei alten Sammlungsstämmen mit der Zeit abschwächt und dann etwa so ausfällt wie bei 2. Durch Mäusepassagen kann sehr oft die Eigenschaft der vollständigen Hämolyse wieder hergestellt werden.

Manche Streptokokken, wie z. B. *Strept. agalactiae*, kommen in mehreren Wuchsformen vor. Dieser Galtstreptococcus bewirkt nach eigenen Erfahrungen

niemals eine vollständige Hämolyse, während die pyogenen Streptokokken der Gruppen A und C (mit Ausnahme des Strept. dysgalactiae, der keine oder schwache Hämolyse macht) wohl ausnahmslos vollständige Hämolyse verursachen, wenn die Stämme frisch aus dem kranken Material stammen. Auch bei Weiterhaltung in der Sammlung bewahren die A- und C-Streptokokken in der Regel sehr lange ihre hämolytischen Eigenschaften (Aufbewahrung in Blutbouillon). Unter den Enterokokken haben die Amerikaner einen Strept. zymogenes (Gruppe D) beschrieben, der vollständige Hämolyse machen soll.

Die von mir als „vollständig“ bezeichnete Hämolyse ist identisch mit der β -Hämolyse nach BROWN (Tiefenkolonien). Die charakteristische Form der α -Hämolyse ist nach BROWN folgende: Nach 24 Stunden Bebrütung bei 37° sind die Tiefenkolonien von einer schmalen Zone etwas grünlich verfärbter Blutkörperchen umgeben. Eine Hämolyse kann bei einzelnen Kolonien angedeutet sein. Nach weiteren 24 Stunden bei 37° ist das Bild unverändert, nur sind die Kolonien etwas größer geworden. Wird nun die Platte in den Eisschrank gebracht, so erfolgt innerhalb eines Tages die Bildung eines deutlichen hämolytischen Saumes um die Kolonie. Bei erneutem Einstellen in den Brutschrank kann sich nach 24 Stunden wiederum um den hämolytischen Hof eine neue grüne Zone bilden. Stellt man die Platte nochmals in den Eisschrank, so kann sich wieder der hämolytische Hof bilden usw. Es kommen auf diese Weise unter Umständen mehrere vergrünende Zonen und mehrere hämolytische Höfe (Ringe) zustande.

Es sind auch Übergänge, so vom α - zum β -Typus, beschrieben, die von BROWN als α I bezeichnet werden. Hierbei soll die hämolytische Zone nicht so vollkommen blank erscheinen, wie dies beim β -Typus der Fall ist. Bei dem α I-Typus lassen sich in der aufgehellten Zone immer noch ungelöste Erythrocyten erkennen.

Der γ -Typus zeichnet sich durch vollkommenen Mangel eines hämolytischen Vermögens aus.

Von KLIMMER und HAUPT wird folgende Erklärung für die α - bzw. α I-Hämolyse gegeben: Die Streptokokkenkolonien bilden Säure und Wasserstoff-superoxyd, durch deren Zusammenwirken bei 37° C Bleichung und Fixierung der Erythrocyten erfolgt, und das Hämoglobin in ein dem Methämoglobin nahestehendes grünliches Abbauprodukt verwandelt wird. Nach Unterbrechung der Wasserstoffsuperoxydbildung (bei niedriger Temperatur) und nach Verflüchtigung des gebildeten Wasserstoffsuperoxyds diffundiert die Säure über die fixierten roten Blutkörperchen hinaus in den Blutkörperchenagar und löst die ersteren auf.

Die Angaben über das Verhalten des Strept. agalactiae in diesem Blutagar sind in der in- und ausländischen Literatur nicht ganz einheitlich, zum Teil dürften sogar Verwechslungen vorgekommen sein. Manche Autoren haben gewisse Streptokokkenstämme als „schwach β -hämolytisch“ bezeichnet; möglicherweise sind dies aber α I-hämolytische nach BROWN gewesen. KLIMMER und HAUPT geben an, daß der Strept. agalactiae vorwiegend nach dem Typus α wächst, selten nach dem Typus α I, verhältnismäßig häufig nach dem Typus γ , *niemals* jedoch nach dem β -Typus. Auch nach den Erfahrungen von SEELEMANN verursacht der Galtstreptococcus *niemals* β -Hämolyse.

Schließlich soll es noch einen γ -G-Typus geben, der keine Hämolyse hervorruft, aber grün wächst.

Ich möchte hier betonen, daß es meines Erachtens zweckmäßiger ist, bei der alten SCHOTTMÜLLERSCHEN Beurteilung nach dem *Oberflächenwachstum* zu bleiben. Fest steht, daß hier viele Agalactiaestämme keine Veränderung des Blutagars bewirken und daß andererseits auch ziemlich viele Agalactiaestämme eine schwache Hämolyse verursachen. Eine besondere epidemiologische Bedeutung kommt jedoch diesem Verhalten sicher nicht zu. *Wesentlich* ist vielmehr die Unterscheidung von denjenigen Streptokokken, die auf der Blutplatte eine sog. vollständige Hämolyse verursachen, weil es sich bei derartigen Stämmen in der Regel um solche von pathogener Bedeutung (Gruppe A und C) handelt. Es ist meines Erachtens überhaupt zweckmäßig, lediglich bei denjenigen Streptokokken von hämolytischen zu sprechen, denen die Eigenschaft der *vollständigen* Hämolyse innewohnt. Unabhängig von mir haben DAVIS und ROGERS einen ähnlichen Standpunkt vertreten, indem sie vorschlagen, als β -Hämolyse nur eine starke und klare Hämolyse zu bezeichnen. In Zweifelsfällen soll eine Reagensglasbestimmung der Hämolyse erfolgen: Bei β -Stämmen entsteht über der Blutkörperchenkuppe eine durchsichtige rote Zone. Andernfalls sollen die betreffenden Streptokokken nicht als „hämolytisch“ bezeichnet werden.

11. Galle-Blutagar (10 und 40%ig). *a) Herstellung.* Der Blutagar wird so hergestellt, wie unter 10. beschrieben. Zu dem Agar werden außer 5% Blut gleichzeitig noch 10 bzw. 40% sterile Rindergalle gegeben. Um die Galle steril zu bekommen, wird aus der abgebundenen nichteröffneten Gallenblase eines Rindes die Galle vorsichtig entnommen und 3mal im Dampftopf an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je $\frac{1}{2}$ Stunde erhitzt. Gut mischen und zu Platten ausgießen.

b) Wachstum. Ungehindertes Wachstum auf beiden Gallekonzentrationen zeigen der Strept. agalactiae, der Strept. lactis und die Gruppe D-Streptokokken. Die Streptokokken der Gruppe A werden durch die Galle deutlich gehemmt, und zwar zeigen sie schon auf dem 10%igen Galle-Blutagar gewöhnlich nur schwaches oder überhaupt kein Wachstum mehr. Die Streptokokken der Gruppe C verhalten sich ähnlich; jedoch wird der Strept. equi schon auf dem 10%igen Galleagar in seinem Wachstum völlig gehemmt. Der Strept. uberis zeigt auf dem 10%igen Galle-Blutagar noch ungehindertes Wachstum, während er auf dem 40%igen nur spärlich wächst. Der Strept. dysagalactiae zeigt schon auf dem 10%igen Galleagar nur spärliches Wachstum, durch den 40%igen Gallezusatz wird er völlig gehemmt.

12. Kochsalzagar (6,5%ig). *a) Herstellung.* Gewöhnlicher Pferdefleischwasseragar mit 6,5% NaCl. Die NaCl-Lösung soll gesondert sterilisiert und dem Agar zugefügt werden.

13. Stark alkalische Bouillon (9,6 p_H). *a) Herstellung.* Gewöhnliches Pferdefleischwasser auf 9,6 p_H eingestellt mit den üblichen Zusätzen (ohne Zucker).

b) Unterscheidungsmerkmale. Der Wert der beiden unter 12. und 13. genannten Nährmedien ist besonders von SHERMAN und STARK (1934), SHERMAN, STARK und MAUER (1937), SHERMAN und WING (1935), SMITH, NIVEN und SHERMAN (1937) sowie von SHERMAN (1938) betont worden. Beide Nährböden

können mit Vorteil zur *Unterscheidung des Strept. lactis von den Gruppe D-Streptokokken* herangezogen werden, wie auch Untersuchungen von SEELEMANN und NOTTBOHM erwiesen haben. Die Enterokokken (Gruppe D) wachsen gewöhnlich noch in dem stark kochsalzhaltigen Agar sowie auch in der stark alkalischen Bouillon, dagegen wachsen hier die anderen Streptokokken, insbesondere auch der *Strept. lactis*, nicht mehr. Nach *eigenen* Beobachtungen kommen allerdings unter den Enterokokken zuweilen Stämme vor, die in beiden Nährböden nur äußerst kümmerliches Wachstum zeigen.

14. Prüfung auf Fibrinolyse. Auf die Fähigkeit, Fibrin zu lösen, ist besonders in den Arbeiten von TILLET und GARNER (1933), GARNER und TILLET (1934), TILLET (1935), VAN DEVENTER und REICH (1934), STUART-HARRIS (1935) und DE BENEDETTI (1936) hingewiesen worden. Nicht aus jedem Blut läßt sich ein geeignetes Plasma gewinnen. Von SARTORIUS wurde ferner festgestellt, daß die Lysebereitschaft des Plasmas von männlichen Personen stärker als die von weiblichen ist. Dieser Autor hat auch nachgewiesen, daß zwischen Fibrinolysevermögen eines Stammes und seiner Virulenz kein unmittelbarer Zusammenhang besteht. Die Fibrinolysebildung soll auch von dem Nährboden abhängen, in dem die Streptokokken gezüchtet worden sind; so soll sie z. B. in 2% Glucosebouillon stärker sein als in 0,05%iger (WITEBSKY und NETER).

Nach den Erfahrungen NOTTBOHMS kann man die Fibrinolyseprüfung in folgender Weise vornehmen:

a) Gewinnung des Fibrins. Zu 10 ccm Oxalatplasma (0,02 g Natriumoxalat auf 10 ccm Blut) gibt man 5 ccm gesättigte Ammoniumsulfat- oder Kochsalzlösung tropfenweise hinzu und löst das ausgefallene Fibrinogen nach Abzentrifugieren in 10 ccm gepufferter physiologischer Kochsalzlösung (p_H 7,6) wieder auf.

b) Gewinnung des Thrombins. Sie erfolgt in 2 Stufen. Für die Gewinnung des Prothrombins wird zunächst das Plasma mit der 10fachen Menge destillierten Wassers verdünnt und im Eisbad gekühlt. Durch Einleiten von Kohlensäure läßt sich das Prothrombin dann ausfällen (10—15 Min. reichen in der Regel aus). Der durch Zentrifugieren der Flüssigkeit gewonnene Niederschlag wird alsdann in gepufferter physiologischer Kochsalzlösung (p_H 7,6) gelöst, und zwar so, daß die ursprüngliche Menge des Plasmas wieder hergestellt ist. Durch Zusatz von 1 ccm einer 2,5%igen $CaCl_2$ -Lösung zu 10 ccm Prothrombinlösung scheidet sich Fibrin aus, das sich bei sorgfältigem Arbeiten gut abrollen läßt. Die dann überbleibende opaleszierende Flüssigkeit besitzt im hohen Maße die Fähigkeit, Fibrin zur Gerinnung zu bringen.

c) Ausführung. 0,2 ccm Fibrin werden mit 0,7 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und zu dieser Verdünnung 0,5 ccm einer 24stündigen Streptokokken-Serumbouillonkultur hinzugefügt. Bei Zusatz von 0,1 ccm Thrombin tritt in der Regel nach 10—15 Min. eine Gerinnung des Fibrins ein. Die Zeit, in der die Auflösung des Fibrins erfolgt, wird von dem Augenblick der Gerinnung an gerechnet. Beobachtung bei Zimmertemperatur (Traubenzuckerbouillonkulturen eignen sich für diese Prüfung weniger gut, da im sauren Medium eine ganz erhebliche Verzögerung der Gerinnung des Fibrinogens eintreten kann).

Zur *Kontrolle* setzt man 1 Röhrchen mit 0,2 ccm Fibrin + 0,7 ccm physiologischer NaCl-Lösung + 0,1 ccm Thrombin (also ohne Kultur) an, um zu sehen, ob die Gerinnung in dem Röhrchen anhält.

d) *Unterscheidung.* Die Fähigkeit, Fibrin zu lösen, haben die meisten Stämme des *Strept. pyogenes humanus* (Gruppe A) sowie des *Strept. „human C“* (Gruppe C). Sie lösen nur das *Menschenfibrin*. Im übrigen besitzen auch alle anderen hämolytischen Streptokokken eine gewisse Fähigkeit, Fibrin zu lösen, jedoch ergeben sich bei quantitativer Auswertung ganz erhebliche Unterschiede zwischen den von Menschen und Tieren stammenden Streptokokken [SCHMIDT (1936) sowie SCHLÜTER und SCHMIDT (1936)]. Über diese Frage könnten noch mancherlei Prüfungen an tierischen Streptokokkenstämmen angestellt werden.

15. Pathogenität. Die Prüfung der isolierten Streptokokkenstämmen auf ihr pathogenes Verhalten gegenüber Laboratoriumstieren besitzt nur eine verhältnismäßig geringe Bedeutung. Wohl hat sie eine gewisse Bedeutung für die experimentelle Prüfung von chemotherapeutischen Präparaten auf ihren Wert gegen die verschiedenen Streptokokkeninfektionen.

Das geeignetste Versuchstier ist die Maus. Im allgemeinen sind die Stämme der Gruppe A mäusepathogen, ebenso die Stämme der Gruppe C mit Ausnahme des *Strept. dysagalactiae*. Injektionsdosis und Applikationsart spielen eine gewisse Rolle. Meist sterben aber die Versuchstiere schon nach subcutaner Verimpfung verhältnismäßig geringer Streptokokkenmengen. Nicht so regelmäßig erliegen Kaninchen und Meerschweinchen der Infektion.

Die Streptokokken der Gruppe B sind nach den bisherigen Erfahrungen im allgemeinen nicht für kleine Versuchstiere pathogen; desgleichen nicht der *Strept. lactis*.

Die Enterokokken (Gruppe D: *Strept. faecium*, *glycerinaceus*, *liquefaciens* usw.) sollen zum Teil für Mäuse pathogen sein. Ob sich hierbei vielleicht besonders solche Stämme auszeichnen, die von Krankheitsprozessen stammen, müßte noch weiter untersucht werden.

Über die Pathogenität der Streptokokken der übrigen serologischen Gruppen liegen noch keine ausreichenden Versuche vor.

B. Die wichtigsten biochemischen Merkmale der Streptokokken.

a) Streptokokken mit Gruppenantigenen.

1. *Strept. pyogenes humanus* (Gruppe A). Vorkommen. Der wichtigste und häufigste beim Menschen vorkommende hämolytische Streptococcus. Sehr oft auch auf der Hals- und Nasenschleimhaut gesunder Personen. Alleiniger Erreger oder Erreger von sekundärer Bedeutung bei den häufigsten, meist gefährlichen menschlichen Streptokokkeninfektionen, wie Tonsillitis, Angina, Erysipel, Meningitis, Puerperalfieber, Scharlach, Otitis, Rheumatismus, Sepsis; sodann in Wunden und in der Luft von Operationssälen. Ferner nicht selten bei Mischinfektionen, z. B. Diphtheriebakterien + Streptokokken, Tuberkulosebakterien + Streptokokken.

Im übrigen auch bei Tieren gefunden worden: z. B. bei Mastitiden des Rindes (Gefahr der Milchepidemien!). Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß der A-Streptococcus Spontanmastitiden verursacht. Er kann auch sekundär von streptokokkeninfizierten Personen in die Milch gelangen. Ferner ist der Streptococcus noch aus Fällen von chronischer Endometritis und Abortus des Pferdes, Septicämie und Abortus des Schweines, Abortus, Metritis und Septicämie der Kuh, verschiedenen Krankheitsprozessen des Hundes, Pneumonie des Fuchses,

Septicämie des Kaninchens, Lymphadenitis des Meerschweinchens sowie Bronchitis bei Küken gezüchtet worden.

Mit seinem Vorkommen bei den verschiedensten Krankheitsprozessen der Tiere ist demnach zu rechnen.

Ebenso liegt eine *Übertragbarkeit* vom Menschen auf das Tier und umgekehrt im Bereich des Möglichen.

Der Streptococcus ist zweifellos identisch mit dem z. B. von FEHLEISEN (1882), ROSENBACH (1884), SCHOTTMÜLLER und einem Teil der von DAVIS (1912) beschriebenen pyogenen hämolytischen Streptokokken (von DAVIS als Strept. epidemicus bezeichnet).

Die biochemischen Merkmale sind folgende:

Strept. pyogenes humanus (Gruppe A).

Agar:	im allgemeinen gutes Wachstum — hellgraue Kolonien mit fein gezacktem Rand — Zentrum etwas dunkler.
Bouillon:	flockig-bröcklicher Bodensatz mit überstehender klarer oder leicht getrüübter Bouillon.
Gramfärbung:	gram + kurze und mittellange, vielfach verschlungene Ketten
Lackmusmilch bei 37°:	innerhalb weniger Tage schwache Rötung; der größere Teil der Stämme bewirkt nur in der Kuppe Gerinnung. Oft überhaupt keine Gerinnung. Selten ist das ganze Röhrchen geronnen (Beobachtung bis zu 10 Tagen).
Methylenblaulmilch 1:20000:	niemals nennenswerte Vermehrung, gelegentlich schwache Reduktion, meist nur in der Kuppe bzw. im unteren Teil des Röhrchens.
Methylenblaulmilch 1:1000:	niemals Wachstum — keine Veränderungen.
Vollmilch:	meist in der Kuppe Gerinnung (wie bei Lackmusmilch). Selten ganz geronnen.
End-p _H in Lactosebouillon:	6,0—5,6 (selten darunter).
Raffinose:	—
Trehalose:	+ (ein Teil der A-Stämme greift <i>nicht</i> an!).
Sorbit:	—
Mannit:	— (wenige Stämme greifen etwas an).
Inulin:	—
Glycerin:	—
Äsculin:	— (ein Teil greift schwach an; was aber nicht als + zu werten ist)
Na-Hippurat:	—
NH ₃ aus Pepton:	+
Verflüssigung von Gelatine:	—
Blutagar:	vollständige Hämolyse (β-H.).
Fibrinolyse:	die Mehrzahl der Stämme löst menschliches Fibrin.
Galle-Blutagar 10%, 40%:	viele Stämme wachsen nicht einmal auf 10%; manche Stämme wachsen noch spärlich auf 10%. Auf 40% niemals Wachstum.
6,5% NaCl-Agar:	—
Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—
Pathogenität:	hauptsächlich Mäuse, geringer für Meerschweinchen und Kaninchen.

Abweichungen. Von manchen Autoren ist angegeben worden, daß die A-Streptokokken stets Trehalose angreifen und Sorbit nicht. Die Tierstämme der Gruppe C sollen sich gerade umgekehrt verhalten. Es kommen jedoch zweifellos bei beiden Arten *Ausnahmen* vor; nach eigenen Erfahrungen greifen sogar die meisten Stämme der Gruppe A Trehalose ebensowenig an wie Sorbit.

Von manchen Autoren ist auch noch die Salicinvergärung herangezogen worden; zweifellos gibt es Stämme der Gruppe A, die sich hier + und solche, die sich — verhalten. Als ein Merkmal von Bedeutung kann daher die Salicinprüfung nicht angesprochen werden.

Die Eigenschaft der vollständigen Hämolyse kann bei längerer Fortzüchtung (Sammlungsstämme!) unter Umständen verlorengehen (LANCFIELD, SEELEMANN), läßt sich aber wohl zumeist durch Mäusepassagen wiederherstellen.

2. Strept. agalactiae (Gruppe B). *Vorkommen.* Hauptsächlich als Erreger des gelben Galtes der Kühe bekannt. Von NOCARD und MOLLEREAU 1884 entdeckt. Nachweis in der Außenwelt bzw. Umgebung der Kühe bisher nicht geglückt. Dagegen sind B-Stämme noch aus Pferden, Kaninchen und Meer-schweinchen gezüchtet worden. Sodann bei Krankheitsprozessen: Cervicitis (Pferd), Abortus (Pferd und Schwein), Mastitis (Kuh).

Auch beim gesunden Menschen auf der Nasen- und Rachenschleimhaut, von Tonsillen, aus dem Urogenitalapparat, Lunge, Herzblut, Peritoneum.

Eine *Übertragbarkeit* vom kranken Tier (Mastitismilch) auf den Menschen ist nach den allgemeinen Beobachtungen bisher *nicht* anzunehmen.

Etwaige Zusammenhänge zwischen B-Infektionen der Tiere und des Menschen sind noch zu studieren.

Charakteristische biochemische Merkmale (von zahlreichen deutschen und ausländischen Forschern festgestellt) sind nach eigenen umfangreichen Prüfungen folgende (man unterscheidet je nach dem Auswachsen zu langen oder kurzen Ketten eine *typische* und eine *atypische* Form des Strept. agalactiae; beide verhalten sich aber biochemisch gleich).

Von manchen Autoren wird auch die Prüfung in Salicinbouillon empfohlen; sie hat aber deshalb keine Bedeutung, weil ein Teil der Agalactiaestämme Salicin +, ein anderer Teil Salicin — ist.

Abweichungen. Hervorzuheben ist, daß BROWN zahlreiche B-Stämme gefunden hat, die Lactose nicht vergären, von denen wiederum die meisten von Menschen stammten. Interessanterweise decken sich diese Feststellungen mit denen von SEELEMANN, der aus Säuglingen einige ebenfalls lactosenegative B-Stämme bestimmte. Nach den Pathogenitätsprüfungen des oben genannten Autors sind auch nicht wenige dieser B-Stämme von Menschen für Mäuse pathogen. BROWN injizierte 0,5 ccm einer etwa 18stündigen Ascitesbouillonkultur i. p. Der Tod der Mäuse trat innerhalb 48 Stunden ein. Die lactosenegativen Stämme erwiesen sich anscheinend mehr pathogen als die übrigen (eigene Erfahrungen hierüber liegen nicht vor).

Auf Grund der nachstehend angegebenen Merkmale läßt sich der B-Streptococcus sehr gut von den hämolytischen Streptokokken unterscheiden. Ebenso klar liegt auch die Differenzierung von den Gruppe D-Streptokokken und dem Strept. lactis und anderen saprophytischen Streptokokken (s. später).

PLASTRIDGE und HARTSELL (1937) haben bei Euterentzündungen noch einen Typ gefunden, den sie als Strept. *pseudo-agalactiae* bezeichnen. Dieser soll

Strept. agalactiae (Gruppe B).

Agar:	grau-durchscheinende, „knäuelartige“ Kolonien mit meist lockerem (typische Form) oder locker gezacktem Rand. Bei der atypischen Form ist der Rand wenig aufgelockert.
Bouillon:	typische Form: schleimig-flockiger Bodensatz, überstehende Bouillon völlig klar; atypische Form: Trübung mit Bodensatzbildung. Bei Zuckerzusatz zum Nährboden Wachstum noch üppiger.
Gramfärbung:	typische Form: gram + lange, oftmals locker gewundene und verschlungene Ketten aus großen Kokken. Atypische Form: kurze bis mittellange Ketten.
Lackmusmilch:	bei 10° kein Wachstum, bei 37° gewöhnlich innerhalb einiger Tage Rötung und Gerinnung; Kuppe oftmals leicht aufgehellt. Bei der typischen Form häufig Streifenbildung.
Methylenblaumilch 1:20000 1: 1000	niemals nenenswerte Vermehrung, da Hemmung des Wachstums. Keine Veränderung des Nährmediums (Keime sterben ab).
Vollmilch:	Gerinnung, häufig auch Streifenbildung.
End-p _H in Lactosebouillon:	gewöhnlich 4,9—4,6 (seltener höher oder niedriger).
Raffinose:	—
Trehalose:	+ oder — (nach eigenen Untersuchungen fast stets —).
Sorbit:	—
Mannit:	—
Inulin:	—
Glycerin:	—
Äsculin:	—
Na-Hippurat:	+ (Bildung von Benzoesäure).
NH ₃ aus Pepton:	+
Blutagar:	keine oder schwache Hämolyse („double-zone“-H. nach BROWN).
Galle-Blutagar 10%, 40%:	Wachstum auf beiden Konzentrationen.
6,5% NaCl-Agar:	—
Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—
Pathogenität:	im allgemeinen nicht pathogen für Laboratoriumstiere.

Milch nicht zur Gerinnung bringen, Methylenblaumilch schwach reduzieren. Die von ihnen festgestellten serologischen Befunde geben zu Zweifeln Veranlassung.

3. Strept. pyogenes animalis (Gruppe C). *Vorkommen.* Die meisten Streptokokken der Gruppe C stehen mit denen der Gruppe A in einer gewissen Beziehung. Sie sind zur Hauptsache *die bei Tieren vorkommenden hämolytischen Streptokokken*, und zwar bei sehr vielen Prozessen, die mit Eiterungen einhergehen, gefunden worden, z. B. Wunden, Schußverletzungen und Widerristfisteln bei Pferden, Fohlenlähme, Kälberlähme, chronischer Endometritis (Pferd), Abortus (Pferd), Mastitis, Abortus, Metritis, Septicämie von Kühen, Abortus, Septicämie (Schwein), bei Lungenaffektionen verschiedener Tiere, Arthritis, auch bei septischen Affektionen des Schafes.

Bei manchen anderen Infektionen der Tiere ist sein Vorkommen anzunehmen, jedoch fehlen gründliche biochemische und serologische Bestimmungen.

Sicher kommt er auch auf gesunden Schleimhäuten der Haustiere vor, so z. B. auf der Nasenschleimhaut gesunder Pferde. Wie es sich bei den anderen Haustieren verhält, bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Strept. pyogenes animalis (Gruppe C).

Agar:	gutes Wachstum — hellgraue Kolonien mit fein gezacktem Rand, etwas bräunliches Zentrum.
Bouillon:	flockig-bröcklicher Bodensatz mit überstehender klarer oder leicht getrüübter Bouillon (bei Zucker- oder Serumzusatz Wachstum üppiger).
Gramfärbung:	gram + Diplokokken und kurze, zuweilen auch mittellange (zum Teil gewundene) Ketten.
Lackmusmilch 37° C:	in der Regel schwache Rötung, nur Kuppe geronnen. Gerinnung in der Kuppe kann auch fehlen; Kuppe zuweilen schwach aufgehellt.
Methylenblau Milch 1:20000:	in der Regel kein nennenswertes Wachstum, nur teilweise Reduktion; selten in der Kuppe Gerinnung.
Methylenblau Milch 1:1000:	kein Wachstum — keine Veränderungen.
Vollmilch:	in der Regel Kuppe geronnen.
End-p _H in Lactosebouillon:	5,8—5,1 (selten darüber oder darunter).
Raffinose:	—
Trehalose:	—
Sorbit:	in der überwiegenden Mehrzahl + (Ausnahmen kommen vor).
Mannit:	—
Inulin:	—
Glycerin:	—
Äsculin:	— oder +
Na-Hippurat:	— (ausnahmsweise schwach +)
Verflüssigung von Gelatine:	—
Blutagar:	vollständige Hämolyse (β -Hämolyse).
Fibrinolyse:	lösen bis zu einem gewissen Grade tierisches Fibrin.
Galle-Blutagar 10%, 40%:	viele Stämme wachsen weder auf 10 noch auf 40%; viele Stämme wachsen aber schwach bis deutlich auf 10% und nur ein kleiner Teil wächst noch auf 40%igem Galleagar ¹ .
6,5% NaCl-Agar:	—
Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—
Pathogenität:	im allgemeinen besonders für Mäuse pathogen, weniger empfänglich sind wohl Meerschweinchen und Kaninchen.

Das Vorkommen dieses *Strept. pyogenes animalis* beim Menschen und eine etwa mögliche *Übertragbarkeit* dieser Infektion vom Tier auf den Menschen erscheint nicht ausgeschlossen, ist aber vorläufig nicht sicher geklärt. Nach POPPE erkrankten bei Beginn der Rindergeburten öfter Tierärzte an Streptokokkeninfektionen. Diese Infektion soll das bekannte Bild der Wundrose

¹ Kann vielleicht mit der verschiedenen Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit zusammenhängen.

(Erysipel) mit oder ohne Beteiligung der Lymphwege und Neigung zu flächenartiger Ausbreitung zeigen. Sitz der Infektion, die mit Schüttelfrost und plötzlichem Temperaturanstieg einsetzt, ist vornehmlich Hand und Unterarm. Die Haut zeigt Rötung, Schwellung, Druckempfindlichkeit, Blasenbildung mit Schwellung der Lymphknoten, manchmal Nekrose und Gangrän; beim Übergreifen auf die Unterhaut kann es zu Eiterungen und Phlegmonen kommen. Die Prognose dieser nach POPPE vom Tier auf den Menschen übertragenen Streptokokkeninfektion ist meist günstig. In seltenen Fällen kann sich eine Allgemeininfektion anschließen.

Es wäre epidemiologisch sehr interessant, derartige Fälle durch genaue serologische bzw. biologische Prüfungen der beteiligten Streptokokkenstämme zu klären; zutreffendenfalls würde also beim Menschen sowohl ein durch A-Streptokokken als auch durch C-Streptokokken hervorgerufenen Erysipel vorkommen.

Charakteristische Merkmale des Strept. pyogenes animalis (nach Prüfungen an zahlreichen Stämmen von verschiedenen Tierarten) (siehe Zusammenstellung auf S. 523).

Auf Grund dieser Merkmale ist festzustellen, daß die hämolytischen Stämme der Tiere (Gruppe C) in ihren biochemischen Eigenschaften mit denen des Menschen (Gruppe A) weitgehende Übereinstimmung aufweisen. Dennoch handelt es sich in der Regel um verschiedene Arten, wie die serologische Prüfung mit Hilfe gruppenspezifischer Sera (Präcipitation) ergibt. Dieser Unterschied ist insbesondere wichtig für die Entscheidung der Frage, ob in einem bestimmten Fall eine Übertragung vom Menschen auf das Tier oder umgekehrt stattgefunden hat.

4. Strept. equi (Gruppe C). Schon nach den Angaben der älteren Literatur (BONGERT, KITT, LÜHRS) soll der Strept. equi, den man wohl trotz aller Virus-theorien auch heute noch als den Erreger der Druse des Pferdes ansprechen muß, gewisse konstante biochemische Unterschiede zum Strept. pyogenes animalis aufweisen. In der Tat läßt sich, wie auch eigene Untersuchungen gezeigt haben, gewöhnlich aus dem Eiter der verschiedenen abscedierenden Lymphknoten (meist submaxillaren und retropharyngealen) drusekranker Pferde *ein und dieselbe Streptokokkenart* mit sehr einheitlichen biochemischen Merkmalen herauszüchten, die einige ziemlich gleichmäßige Unterschiede zum Strept. pyogenes zeigt. Diese *biochemischen Eigenschaften* sind — nach einer Reihe von mehreren Dutzend Prüfungen selbst isolierter Drusestreptokokkenstämme — auf S. 525 zusammengefaßt.

Hiernach sind die Unterschiede zwischen dem Strept. equi und dem Strept. pyogenes animalis an sich nur gering, aber doch konstant. Es ist hervorzuheben, daß alle von mir aus Druseeiter isolierten Drusestämme niemals in der Kuppe der Lackmusmilch Gerinnung hervorriefen und auch weder auf 10- noch 40% igem Galle-Blutagar angingen, was bei einem größeren Teil der (von Pferden stammenden) Strept. pyogenes animalis-Stämme der Fall war. Auch Sorbit wurde von diesen von mir aus Druseeiter gezüchteten Strept. equi-Stämmen *niemals* angegriffen, was dagegen sämtliche Pyogenesstämme vermochten.

In der älteren Literatur wird noch eine Reihe von Merkmalen angegeben, durch die sich der Strept. equi von dem Strept. pyogenes equi (animalis) unterscheiden soll.

Strept. equi (Gruppe C).

Agar:	kleine, helle bzw. blaugraue Kolonien mit etwas dunklerem Zentrum; Rand gewöhnlich fein gezackt, manchmal auch etwas gewellt.
Bouillon:	meist etwas flockiger, zuweilen auch schleimig-flockiger Bodensatz mit überstehender klarer oder getrübler Bouillon. Manche Stämme wachsen auch trübe ohne flockigen Bodensatz.
Gramfärbung:	zur Hauptsache kurze und längere Ketten, zum Teil gewunden und verschlungen; gram +.
Lackmusmilch 37° C:	in der Regel schwache Rötung, zuweilen Kuppe aufgehell. Es kommt auch vor, daß sich die Streptokokken vermehren, ohne eine Veränderung zu bewirken.
Methylenblaumilch 1:20000:	die meisten Stämme werden fast gänzlich in ihrem Wachstum gehemmt. Infolgedessen nur schwache Reduktion oder keine Veränderungen.
Methylenblaumilch 1:1000:	kein Wachstum.
Vollmilch:	Vermehrung, aber keine Veränderungen.
End-p _H in Lactosebouillon:	6,8—6,4.
Raffinose:	—
Trehalose:	—
Sorbit:	—
Mannit:	—
Inulin:	—
Glycerin:	—
Äsculin:	— (manche Stämme geben einen blau-olivgrünen Niederschlag, der aber nicht als positive Reaktion zu werten ist. Manche Stämme sind auch positiv = grünlich-schwarzer Niederschlag).
Na-Hippurat:	—
NH ₃ aus Pepton:	+
Blutagar:	vollständige Hämolyse (β-H.).
Fibrinolyse:	löst bis zu einem gewissen Grade tierisches Fibrin (Pferd).
Galle-Blutagar 10%, 40%:	auf beiden Konzentrationen niemals Wachstum.
6,5% NaCl-Agar:	—
Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—
Pathogenität:	im allgemeinen pathogen für Laboratoriumstiere (besonders weiße Mäuse und Kaninchen, weniger Meerschweinchen).

So sagt KITT, daß der Drusestreptococcus als eine *selbständige* Streptokokkenart anzusehen ist. Nach den Untersuchungen von HOLTH (zit. nach KITT) charakterisiert er sich besonders durch seine kohlehydratzersetzenden Eigenschaften (Zersetzung von Dextrose, Mannose, Galaktose, Fructose, Maltose, Cellobiose, Saccharose usw. unter Säurebildung; mangelnde Zersetzung von Sorbose, Xylose, Arabinose, Rhamnose usw.). Er unterscheidet sich dadurch, so sagt KITT, „scharf von den anderen pyogenen Streptokokken und dem Brustseuchecoccus“.

Auf LÖFFLER-Serum sollen die Drusestreptokokken dadurch, daß ihre Kolonien in 24 Stunden bis zu Linsengröße heranwachsen und glasig-durch-

sichtige Tropfen mit unregelmäßig gebuchtetem Rand bilden, von den sehr viel kleineren, kreisrunden, knöpfchenartig sich über die Oberfläche erhebenden und nicht mehr als höchstens Stecknadelkopfgröße erreichenden Streptokokken des Menschen (pyogene und Anginastreptokokken) zu unterscheiden sein (KITZ).

BONGERT gibt im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen eine ziemlich eingehende Beschreibung des Strept. equi: Morphologisch finden sich in den Ausstrichpräparaten von frisch eröffneten Abscessen drusekranker Pferde lange rosenkranzförmige oder perlschnurartige aneinandergereihte Streptokokken, zum Teil dicht verschlungene Haufen, zum Teil langgestreckte, leicht gebogene, vielgliedrige Ketten, die das ganze Gesichtsfeld durchziehen und am Ende vielfach peitschenschnurartig umgebogen sind; außerdem einzelne Ketten, Diplokokken und kurze Kokkenverbände. Die Form der einzelnen Kokken kann rund oder quereval (Geldrollenform) sein. In den Streptokokkenverbänden fallen einzelne große Kokken auf, die sich intensiver färben. Auch Tetradenformen werden nicht nur im eitrigen Sekret, sondern auch besonders schön in Traubenzucker- und Serumbouillonkulturen beobachtet. Der Strept. equi teilt sich demnach außer in Längsrichtung auch in Querrichtung. An den Ketten fällt vielfach eine ungleiche Färbung der einzelnen Glieder auf.

Bei Züchtung auf Schrägagar soll er nicht besonders wachsen, besser im Agarstich. Recht gut ist das Wachstum auf erstarrtem Pferdeserum und auch im Stich von Serumagar. Nach 24 Stunden sollen sich im Stichagar grauweiße kräftige Impffäden bilden, welche eigentümlich verbreiterte, senkrecht gestellte, flügelartige Ausläufer zeigen. Um den Stichkanal an der Oberfläche bildet sich ein kleiner flacher Tropfen. Dieses Merkmal ist aber nicht immer charakteristisch (nach eigenen Untersuchungen sind die zuletzt angegebenen Merkmale nicht besonders typisch). Die Oberflächenkolonien des Strept. equi sollen in wenigen Tagen eintrocknen.

Von den erwähnten kulturellen Merkmalen ist nach *eigenen* Befunden die *Eintrocknungserscheinung* der Drusestreptokokkenkolonien recht charakteristisch. Sie läßt sich besonders schön auf *Blutagarplatten* und *LÖFFLER-Serum* (besonders große, flache und zunächst sehr feuchte Kolonien) beobachten. Bei der Prüfung mehrerer Dutzend Strept. equi-Stämme konnte in allen Fällen festgestellt werden, daß die z. B. auf Blutagar zunächst *glasig-tautropfenartig* wachsenden Kolonien (Betrachtung mit dem binokularen Plattenkulturmikroskop) in der Regel schon nach 2, stets aber am 3. Tage der Bebrütung eine Fältelung („Schrumpfung“) ihrer Oberfläche aufwies. Auf LÖFFLER-Serum trocknen die zuerst bis zu Linsengröße erreichenden Kolonien alsbald völlig ein. Diese Eintrocknungserscheinung kommt nach den bisherigen eigenen Beobachtungen bei dem Strept. pyogenes animalis (auch dem vom Pferde stammenden) *nicht* vor; auch sind die Kolonien dieser Art dichter (mehr von weißlichgrauer Farbe); sie weisen gewöhnlich ein dichtereres erhabenes (kuppenartiges) Zentrum auf.

Nach verschiedenen Angaben scheint nun aus Druseprozessen zuweilen auch der Strept. pyogenes isoliert worden zu sein (VAN DOERSEN, STECK).

In diesem Zusammenhange möchte ich aber auf folgende Beobachtungen hinweisen: Der Strept. pyogenes kommt auch auf der Haut sowie Schleimhaut (vor allem Nasenschleimhaut) gesunder Pferde vor. Er ist ferner ein „eiterliebender“ Streptococcus, der sehr oft dort, wo Eiter entsteht oder ist, angetroffen

wird. Auch bei der Druse fließt meist für längere Zeit ein eitriges Sekret aus den Nasenlöchern, in dem nach eigenen Untersuchungen *neben* dem Strept. equi Streptokokken mit den Merkmalen des Strept. pyogenes animalis gefunden werden können. Es müßten daher nach meiner Ansicht noch in größerem Umfange bakteriologische Untersuchungen an *steril* entnommenem Eiter aus frisch eröffneten Lymphknoten vorgenommen werden. Nur so läßt sich die Frage entscheiden, ob auch der Strept. pyogenes gewissermaßen an der Entstehung der Druse beteiligt ist. Nach den Versuchen von BONGERT, VAN DORSSEN u. a. läßt sich die Druse *nur* mit Reinkulturen des Strept. equi, nicht jedoch mit solchen des Strept. pyogenes equi (animalis) erzeugen. Somit ist es zum mindesten sehr unwahrscheinlich, daß der Strept. pyogenes mit der Druse unmittelbar etwas zu tun hat; vielmehr scheint er hier nur *sekundäre* Bedeutung zu besitzen.

Zu erwähnen ist noch, daß HAUPT auf eine gewisse Wandelbarkeit der Drusestreptokokken hingewiesen hat. Auf Grund neuerer *eigener* Beobachtungen ist sicher, daß zwischen beiden Streptokokken sog. *Übergangs-* oder *Zwischenformen* vorkommen können. Diese wurden von mir zwar nicht aus Lymphknoteneiter von Drusepferden, aber von *Nasenschleimhäuten gesunder oder an sog. fieberhaftem Katarrh der Luftwege erkrankter Pferde* gezüchtet. Diese *Übergangsformen* verhielten sich in biochemischer Hinsicht z. B. folgendermaßen:

In Lackmus- und Methylenblau-milch (1 : 20000) nur geringe Reduktionserscheinungen, keine Gerinnung (bis zu 10 Tagen im Brutschrank), auch in Vollmilch keine Gerinnung, End-p_H meist bei 5,4—5,8; Sorbit niemals positiv. Aber auf 10- und 40%igem Galle-Blutagar meist *üppiges Wachstum*, welches sonst weder echte Druse- noch echte, aus eitrigem oder septischen Prozessen isolierte Pferdepyogenesstämmen erkennen ließen. Dabei zeigten alle diese Streptokokkenstämmen vollständige Hämolyse und gehörten auch serologisch in die Gruppe C. Keine Eintrocknungserscheinungen an den Kolonien!

Auf Grund vorstehender Abweichungen kann man demnach sehr wohl von Übergangs- bzw. Zwischenformen sprechen, weil es sich hierbei um Typen handelt, die weder vollkommen die Merkmale des echten Strept. equi noch die der Mehrzahl der echten Strept. pyogenes animalis-Stämme aufweisen. Solche Formen erschweren naturgemäß die genaue Eingruppierung und Bezeichnung, zumal auch ihre serologische Trennung bisher nicht möglich ist. Da zudem einheitliche Standardmethoden bisher zur Bestimmung der Arten kaum benutzt worden sind, ist es nicht verwunderlich, daß über die Zugehörigkeit der isolierten Stämme innerhalb der Gruppe C noch gewisse Meinungsverschiedenheiten bestehen. Weitere Untersuchungen unter Anwendung der angegebenen Bestimmungsverfahren werden hier künftig Klarheit bringen.

5. Strept. pyogenes „human C“ (Gruppe C). Vorkommen. Sowohl bei Tieren als auch beim Menschen. Krankheitsprozesse bei Tieren: Cervicitis, Abortus, Bronchitis (Pferd), Metritis, Bronchitis, Mastitis (Rind), Abortus (Schwein), Bronchitis (Küken). Auch bei gesunden Pferden. Pathogenität für Tiere soll nur gering sein. — Bei Krankheitsprozessen des Menschen: Erysipel, Puerperalfieber, Pneumonie, Empyem, Abscesse, Angina, Septicämie. Angeblich keine große pathogene Bedeutung für den Menschen. Beim gesunden Menschen: Nasen-, Halsschleimhaut, Haut, Vagina.

Biochemisch ist dieser Streptococcus sehr nahe verwandt mit dem Strept. pyogenes humanus Gruppe A. Der Strept. human C verhält sich gegenüber Trehalose +, aber Sorbit —. Nach EDWARDS, DAVIS und GUZDAR sollen die meisten Kulturen sich insofern von dem Strept. pyogenes humanus (Gruppe A) unterscheiden, als der Strept. human C durch Methylenblaumilch 1 : 5000 in seinem Wachstum nicht gehemmt wird, während der Gruppe A-Streptococcus in dieser Konzentration nicht mehr wächst. Diese Probe dürfte aber auch nur einen bedingten Wert haben. Wichtig ist jedoch, daß dieser Strept. human C die Fähigkeit besitzt, *menschliches Fibrin zu lösen* (angeblich die meisten Stämme), serologisch aber zur Gruppe C gehört.

In meinem Institut konnten bisher nur 2 „human C“-Stämme (Rachenabstrich und Kniegelenkpunktat vom Menschen) geprüft werden. Sie waren allerdings Trehalose —, auch Sorbit —. Es ergeben sich demnach für den „human C“ folgende *Merkmale*:

Strept. pyogenes „human C“ (Gruppe C).

Agar:	hellgraue, leicht aufgelockerte, feingezackte Kolonien.
Bouillon:	flockig-bröcklicher Bodensatz mit klarer Bouillon.
Gramfärbung:	gram + kurze und mittellange, vielfach verschlungene Ketten.
Lackmusmilch 37° C:	schwache Rötung, manchmal Kuppe reduziert.
Methylenblaumilch	
1 : 20000:	nach eigenen Befunden kein Wachstum, unverändert.
1 : 5000:	nach ausländischen Angaben Wachstum.
1 : 1000:	kein Wachstum — keine Veränderungen.
Vollmilch:	keine Veränderungen.
End-p _H in Lactosebouillon:	über 6,0.
Raffinose:	—
Trehalose:	meist + (nach eigenen Erfahrungen auch —).
Sorbit:	—
Mannit:	—
Inulin:	—
Glycerin:	—
Äsculin:	—
Na-Hippurat:	—
NH ₃ aus Pepton:	+
Verflüssigung von Gelatine:	—
Blutagar:	vollständige Hämolyse (β-H.).
Fibrinolyse:	die meisten Stämme lösen menschliches Fibrin.
Galle-Blutagar 10%, 40%:	die meisten Stämme wachsen nur schwach oder überhaupt nicht auf 10%; auf 40% erfolgt kein Wachstum.
6,5% NaCl-Agar:	—
Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—
Pathogenität:	in der Regel für Laboratoriumstiere pathogen.

6. Strept. dysagalactiae (Gruppe C). Vorkommen. Mastitiden des Rindes.

Nach Untersuchungen von DIERNHOFER, MINETT, STABLEFORTH und EDWARDS sowie nach Prüfungen von SEELEMANN, der den Strept. dysagalactiae

in mehreren Fällen aus sekretionsgestörten bzw. chronisch kranken Euter-
vierteln in Reinkultur isolieren konnte, lassen sich folgende *biochemische Merkmale*
feststellen:

Strept. dysagalactiae (Gruppe C).

Agar:	kleine, grau durchscheinende Kolonien mit glattem oder fein gezacktem Rand.
Bouillon:	meist getrübt, zuweilen auch etwas bröcklicher Bodensatz mit klarer Bouillon.
Gramfärbung:	gram + Diplokokken und kurze bis mittellange Ketten.
Lackmusmilch 37° C:	meist Rötung und Gerinnung, gewöhnlich zur Hälfte reduziert, später von der Oberfläche her wieder Rötung.
Methylenblau- milch:	bei 1:20000 gewöhnlich Reduktion, Gerinnung, Bläuung von oben her; bei 1:1000 kein Wachstum — keine Veränderungen.
Vollmilch:	Gerinnung.
End-p _H in Lactosebouillon:	5,4—5,0 — selten unter 5,0.
Raffinose:	—
Trehalose:	+ oder — (die von mir geprüften 6 Stämme waren sämtlich —).
Sorbit:	+ oder — (die von mir geprüften 6 Stämme waren größtenteils +).
Mannit:	—
Inulin:	—
Glycerin:	—
Äsculin:	—
Na-Hippurat:	—
NH ₃ aus Pepton:	+
Verflüssigung von Gelatine:	—
Blutagar:	schwache oder keine Hämolyse.
Fibrinolyse:	—
Galle-Blutagar 10%, 40%:	kein Wachstum.
6,5% NaCl-Agar:	—
Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—
Pathogenität:	noch wenig bekannt.

Auf Grund dieser Merkmale und unter Beachtung des serologischen Verhaltens läßt sich der *Strept. dysagalactiae* sehr wohl vom *Strept. agalactiae* und *pyogenes animalis* unterscheiden.

7. *Strept. faecium* (fecalis) und verwandte Arten (sog. Enterokokken — Gruppe D).

Vorkommen. Hauptsächlich im Darm bzw. Darminhalt (Kot bzw. Stuhl) der Haustiere und des Menschen. Ferner in der Kuhmilch und in Milchprodukten (Käse). Vagina bei Frauen. Häufig bei den sog. Enterokokkeninfektionen des Menschen. Wahrscheinlich können bei gestorbenen Menschen und Tieren die Enterokokken alsbald nach dem Tode — ebenso wie auch Colibakterien — vom Darm in die Körperorgane einwandern. Dasselbe kann auch geschehen vor dem Tode im Verlauf länger anhaltender schwerer Allgemeinerkrankungen.

Die Streptokokken der Gruppe D, zu denen bekanntlich noch der Strept. glycerinaceus, liquefaciens und der Strept. apis sowie 2 von amerikanischen Autoren näher beschriebene Unterarten, der Strept. zymogenes und durans (letztere beiden sind den deutschen Bakteriologen nicht geläufig), gehören, besitzen eine Reihe von biochemischen Merkmalen, durch die sie sich gut von den anderen Streptokokken der Gruppen A, B und C sowie auch von dem noch später zu beschreibenden Strept. lactis (Gruppe L) unterscheiden lassen. Für die Differenzierung haben in erster Linie Wert (SHERMAN, MAUER und STARK): Wachstum bei 10 und 45° C (einige Stämme sollen sogar noch bei 5° und gelegentlich noch bei 50° C wachsen). Lackmusmilch wird reduziert; bei den meisten Stämmen tritt die Reduktion vor der Gerinnung ein; wenige Stämme sollen erst nach der Gerinnung reduzieren. *Wesentliche Unterscheidungsmerkmale* (auch vom echten Milchsäurestreptococcus) sind sodann das Wachstum der Enterokokken auf 6,5%igem NaCl-Nährboden und bei p_H 9,6. Außerdem geht die End-p_H-Zahl meist weit unter 5,0 herunter. Außer Lactose werden Glucose, Maltose, Salicin und Äsculin gespalten, sehr oft auch Raffinose, Trehalose,

Strept. faecium (faecalis) — Gruppe D.

Agar:	Kolonien mit glattem oder auch fein gezacktem Rand.
Bouillon:	gewöhnlich ziemlich stark getrübt.
Gramfärbung:	gram + Diplokokken, kurze und mittellange Ketten.
Lackmusmilch:	10°: Reduktion und öfter auch Gerinnung; 37°: Reduktion, Gerinnung, Rötung von oben her; 45°: desgl.
Methylenblaumilch 1:20000 } 1: 1000 }	Reduktion und Gerinnung, Bläuung von oben her.
Vollmilch:	Gerinnung innerhalb weniger Tage.
End-p _H in Lactosebouillon:	im Durchschnitt 4,6—4,2.
Raffinose:	+ oder —
Trehalose:	+
Sorbit:	+
Mannit:	+ oder —
Inulin:	— (gelegentlich Ausnahmen).
Glycerin:	—
Äsculin:	+
Na-Hippurat:	+ (gelegentlich Ausnahmen).
NH ₃ aus Pepton:	+
Verflüssigung von Gelatine:	—
Blutagar:	im allgemeinen schwache oder keine Hämolyse.
Fibrinolyse:	—
Galle-Blutagar 10%, 40%:	kräftiges Wachstum.
6,5% NaCl-Agar:	in der Regel noch gutes Wachstum.
Bouillon und Agar 9,6 p _H :	in der Regel wachsen die meisten Stämme noch (es gibt aber auch Stämme, die bei so alkalischer Reaktion nicht mehr wachsen).
Pathogenität:	im allgemeinen wohl nicht für Laboratoriumstiere pathogen.

Sorbit, Mannit. Inulin wird nicht angegriffen. Ferner NH_3 aus Pepton und Natriumhippuratspaltung.

Im ganzen ist also die Enterokokkengruppe gegenüber allen anderen Streptokokken biochemisch viel aktiver.

VON SHERMAN und STARK ist sodann darauf hingewiesen worden, daß die Hitzeresistenz der Enterokokken größer ist als die des Strept. lactis. Bei 30' langem Erhitzen auf 65° C wurden beispielsweise alle von ihnen geprüften Lactisstämmen abgetötet, dagegen nicht die Faecalisstämmen. Auch CHAPMAN weist auf die außerordentlich große Widerstandsfähigkeit gegen Hitze und Galle sowie auch gegenüber Chemikalien, Desinfizienten und Farbstoffen hin. Die meisten Enterokokkenstämmen sollen für weiße Mäuse apathogen sein (KOCH). Hier müßten wohl noch weitere Prüfungen mit den biochemisch verschiedenen Enterokokkenstämmen angestellt werden.

Bei eigenen, an zahlreichen Enterokokkenstämmen (von Tier, Milch) vorgenommenen Prüfungen konnten die vorstehend angegebenen Eigenschaften des Strept. faecium und verwandter Arten bestätigt werden. Zusammenfassend ergaben sich zunächst für den Strept. faecium (faecalis) vorstehende *biochemische* Merkmale (s. S. 530).

8. Strept. glycerinaceus (Gruppe D). Dieser Mikroorganismus stellt nur eine *Abart* des Strept. faecium dar, die die Eigenschaft hat, *Glycerin* anzugreifen (End-p_H hier etwa 5,0). Sie kann überall dort vorkommen, wo auch der letztere gefunden wird. Die Bezeichnung Strept. glycerinaceus wird nur von deutschen Milchbakteriologen und denen der nordischen Länder gebraucht, während z. B. die Amerikaner und Engländer diese Art nicht beschreiben. Auch bei Enterokokkeninfektionen des Menschen.

9. Strept. liquefaciens (Gruppe D). *Vorkommen.* Kot, Milch, Euter, Käse, Pflanzen. Wahrscheinlich ist der Keim auch bei Enterokokkeninfektionen des Menschen beteiligt.

In seinem biochemischen Verhalten stimmt er weitgehend mit den beiden vorgenannten Streptokokken überein. Er ist aber ein *proteolytischer* Enterococcus. Infolge seines starken Peptonisierungsvermögens verursacht er bittere Milch und bitteren Käse, weshalb er als Schädling anzusehen ist (HENNEBERG). *Gelatine* wird *verflüssigt*; in Milch, Lackmusmilch usw. führt er wegen seiner proteolytischen Eigenschaften *starke Molkenabscheidung* herbei.

10. Strept. zymogenes (Gruppe D). Dieser Mikroorganismus ist ebenso wie der folgende (Strept. durans) nur von amerikanischen Autoren beschrieben, den deutschen Bakteriologen jedoch nicht geläufig. Über das biochemische Verhalten dieser Art liegen verschiedene Arbeiten von SHERMAN, SMITH, NIVEN und SHERMAN, SHERMAN, STARK und MAUER, SHERMAN und NIVEN vor.

Der Strept. zymogenes soll ein hämolytischer Enterococcus sein. Er wurde von MACCOLLUM und HASTINGS 1899 entdeckt.

Vorkommen. Menschlicher Kot, bei Pferden und Rindern, in Milch, pasteurisierter Milch, Käse. MACCOLLUM hat ihn zuerst aus einem Fall von Endokarditis isoliert und beschrieben (zit. nach SHERMAN, STARK und MAUER).

Seine *biochemischen* Merkmale werden von den Amerikanern wie folgt angegeben:

Hervorgehoben wird die *Hämolyse* (β -H.) auf *Blutagar*, ferner das Wachstum bei 10 und 45°, auf 6,5%igem NaCl-Agar sowie auf stark alkalischen Nährböden von 9,6 p_H. In Methylenblau-milch 1:1000 wird der Keim keineswegs gehemmt. Seine Hitzeresistenz entspricht der der beschriebenen Enterokokken. Äsculin +, NH₃ +. Manche Stämme sollen Na-Hippurat hydrolysieren. In Lackmusmilch soll entweder erst Reduktion und dann Gerinnung oder umgekehrt eintreten. Es gibt Stämme, die Gelatine verflüssigen, andere sind jedoch nicht proteolytisch. Alle Stämme sollen außer Lactose auch Maltose, Trehalose, Mannit, Sorbit und Salicin spalten. Raffinose und Inulin dagegen werden ebenso wie Arabinose und Xylose nicht angegriffen. Der End-p_H-Wert geht sehr weit herunter.

Nach diesen Beschreibungen der Amerikaner ist zweifellos anzunehmen, daß es sich bei dem *Strept. zymogenes* teils um den *Strept. faecium*, teils um den *Strept. liquefaciens* handelt. Wie es sich mit der Hämolyse verhält, konnte leider durch eigene Untersuchungen mangels entsprechender Stämme nicht nachgeprüft werden. Keiner der bisher selbst isolierten und geprüften Enterokokkenstämme zeigte eine vollständige Hämolyse. Es ist aber durchaus möglich, daß es unter den Enterokokken (*Strept. faecium* und *liquefaciens*) Stämme mit kräftigerer Hämolysewirkung gibt. Im allgemeinen sind es doch bloß Abarten des Hauptvertreters dieser Gruppe, des *Strept. faecium*, dessen auffälligste der proteolytische *Strept. liquefaciens* ist. Wenn einige Vertreter dieser Gruppe zuweilen eine kräftigere hämolytische Wirkung besitzen, so ist dies vermutlich praktisch unbedeutend.

Der Vollständigkeit halber soll schließlich noch beschrieben werden, was über den *Strept. durans* in der amerikanischen Literatur gesagt ist.

11. *Strept. durans* (Gruppe D). *Vorkommen.* Milch, pasteurisierte Milch, Milchprodukte, Darm, Mensch und Tier [früher ist er von SHERMAN und WING (1935) als *Strept. hemothermophilus* beschrieben worden, weil er auch bei 45° zu wachsen vermag]. Sukrose soll er als einziger von den Enterokokken *nicht* angreifen.

Aus den amerikanischen Arbeiten ist nicht recht ersichtlich, weshalb man diesen Streptococcus mit einem besonderen Namen belegt hat. Nach meiner Ansicht könnte sowohl dieser Streptococcus ebenso wie auch der *Strept. zymogenes* aus der Reihe der Enterokokken gestrichen werden.

12. *Strept. lactis* (Gruppe L). Wegen seiner verhältnismäßig nahen Beziehungen zu den Enterokokken sollen zunächst die Merkmale dieses echten Milchsäure-Streptococcus beschrieben werden. Von deutschen Bakteriologen ist dieser Streptococcus im allgemeinen mit den Enterokokken der Gruppe D, die ja auch Milchsäurestreptokokken darstellen, weitgehend identifiziert worden, weil von ihnen bisher die serologische Differenzierung und einige wichtige biochemische Eigenarten nicht beachtet wurden, auf die die Amerikaner zuerst aufmerksam gemacht haben. Von SEELEMANN und NOTTBOHM konnten diese dann bestätigt werden.

Vorkommen. Pflanzen, *nicht primär* in der Milch und Kuhkot; in saurer Milch und Milchprodukten (Kefir); im Schweinekot nach Verfütterung von Dickmilch.

Als hauptsächlichste *biochemische* Eigenschaften bzw. *Unterscheidungsmerkmale* zu den Enterokokken haben zu gelten:

Der *Strept. lactis* wächst auch bei 10° wie der *Strept. faecium*, jedoch nicht mehr bei 45°. Allerdings sollen nach SHERMAN und STARK viele Stämme noch bei 41—43° C gut gedeihen, während alle *Strept. faecium*-Stämme noch gut bei 45° wachsen. Alle Lactisstämmen werden nach 30 Min. langem Erhitzen auf 65° C abgetötet. Vor allem wachsen die Lactisstämmen nicht bei 6,5% NaCl-Gehalt und bei p_H 9,6 (gerade diese letzteren treffenden Unterscheidungsmerkmale sind neben der serologischen Prüfung sehr wichtig).

Im allgemeinen säuern die Lactisstämmen Milch sehr schnell (durchschnittlich wohl noch etwas schneller als die Enterokokken). Von YAWGER und SHERMAN sind aber auch Lactisstämmen beschrieben worden, die Lactose nicht spalteten (Stämme waren aus Milch isoliert). Sonst stimmten sie jedoch in ihren Merkmalen mit dem echten Milchsäurestreptococcus überein. Es wird angenommen, daß diese Stämme natürlich vorkommende Varianten des *Strept. lactis* darstellen. Lackmusmilch wurde nur reduziert, nicht gesäuert.

Im einzelnen ergeben sich also zur Hauptsache folgende Merkmale für den

Strept. lactis (Gruppe L).

Agar:	grau durchscheinende Kolonien mit gewöhnlich glattem Rand.	Raffinose:	— (gelegentlich ±).
		Trehalose:	— oder +
		Sorbit:	— (gelegentlich ±).
Bouillon:	in der Regel trübes Wachstum.	Mannit:	— (gelegentlich ±).
		Inulin:	—
Gramfärbung:	gram + Diplokokken und kurze (in Milch auch längere) Ketten (einzelne Glieder oft länglich bzw. längs-oval).	Glycerin:	—
		Äsculin:	+
		Na-Hippurat:	— (gelegentlich +).
		NH ₃ aus Pepton:	+
		Verflüssigung von Gelatine:	—
Lackmusmilch:	10°: Reduktion und Gerinnung, Rötung von oben her; 37°: desgl.; 45°: kein Wachstum mehr.	Blutagar:	keine oder schwache Hämolyse (manchmal leichte Vergrünung).
		Fibrinolyse:	—
Methylenblau- milch 1:20000 } 1:1000 }	Reduktion, Gerinnung, Bläuung von oben her.	Galle-Blutagar 10%, 40%:	gutes Wachstum.
		6,5% NaCl-Agar:	—
Vollmilch:	Gerinnung (meist innerhalb 24—36 Stunden)	Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—
End-p _H in Lactose- bouillon:	im Durchschnitt 4,8-4,2.	Pathogenität:	nicht nachgewiesen.

13. Streptokokken der serologischen Gruppe E. Vorkommen. Milch, Euter von Kühen, Hund.

Biochemische Eigenschaften. Eigene Beobachtungen liegen nicht vor. Nach ausländischen Angaben besitzt die Gruppe E die auf S. 534 dargestellten Merkmale (Züchtung bei 37°).

Es ist möglich, daß der früher von amerikanischen und englischen Autoren beschriebene *Strept. infrequens* sowie der unter der Bezeichnung „low-acid-producing“-*Streptococcus* und womöglich auch der *Strept. asalignus* in diese

Gruppe E gehören bzw. mit diesen Gruppe E-Streptokokken ganz oder teilweise identisch sind.

Vollmilch:	keine Gerinnung.	Verflüssigung von Gelatine:	—
Methylenblau-milch:	keine Reduktion.	Blutagar:	vollständige oder schwache Hämolyse (β - oder α -H.).
End-p _H in Glucosebouillon:	4,8—4,2.	Fibrinolyse:	—
Lactose:	+	10% Galle-Blutagar:	— (oder schwach)
Raffinose:	—	6,5% NaCl-Agar:	—
Trehalose:	+	Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—
Sorbit:	+	Pathogenität:	wenig bekannt.
Mannit:	+ oder —		
Inulin:	—		
Glycerin:	+ oder —		
Äsculin:	+ oder —		
Na-Hippurat:	—		
NH ₃ aus Pepton:	+		

14. Streptokokken der serologischen Gruppe F (sog. „*minute-hemolytic*“-Streptokokken). *Vorkommen.* Bisher fast nur beim *Menschen*: Haut, Hals-Nasen-Rachenraum gesunder Personen, Stuhl, ferner bei an Glomerulonephritis und rheumatischen Infektionen Erkrankten, Vagina bei Frauen mit fieberhaftem Puerperium. Von SEE GAL und Mitarbeitern ist ein Stamm dieser Gruppe aus einem *Rhesusaffen* (Rachen) isoliert worden.

In seinen *biochemischen* Eigenschaften soll dieser hämolytische Streptococcus weitgehend dem Strept. *equi* gleichen. Charakteristisch sind die winzig kleinen Kolonien auf Blutagar („*minute-hemolytic*“ oder auch „*pin-point*“), die aber eine deutliche hämolytische Zone besitzen. Die hämolytische Zone (besonders schön auf Kaninchenblutagar) ist gewöhnlich viel breiter als der Durchmesser der winzigen Kolonie.

Morphologisch treten sie als Diplokokken, kurze Ketten und auch in Haufen auf; sie sind *wesentlich kleiner* als die übrigen pyogenen β -hämolytischen Streptokokken.

Im übrigen werden die *biochemischen Merkmale* von den ausländischen Forschern wie folgt angegeben:

Vollmilch:	keine Gerinnung.	NH ₃ aus Pepton:	+
Methylenblau-milch:	keine Reduktion.	Verflüssigung von Gelatine:	—
End-p _H in Glucosebouillon:	5,4—4,6	Blutagar:	vollständige Hämolyse (β -H.).
Lactose:	gewöhnlich —	Fibrinolyse:	— (ob stets?)
Raffinose:	—	Galle-Blutagar:	wahrscheinlich auch auf 10% kein Wachstum.
Trehalose:	meist +	6,5% NaCl-Agar:	—
Sorbit:	—	Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—
Mannit:	—	Pathogenität:	wenig bekannt.
Salicin:	meist +		
Inulin:	—		
Glycerin:	—		
Äsculin:	+		
Na-Hippurat:	—		

15. Streptokokken der serologischen Gruppe G. *Vorkommen.* Anscheinend ziemlich weit verbreitet. Sowohl bei *Tieren* als auch beim *Menschen*. Bei gesunden Tieren, ferner bei verschiedenen Krankheitsprozessen, vor allem bei Hunden isoliert. Sodann von der Nasen- und Hals Schleimhaut sowie der Vagina gesunder Personen, auch auf der Haut und im Stuhl des Menschen.

Nach den amerikanischen Arbeiten muß es sich ebenfalls um eine Art „minute-hemolytic“-Streptokokken handeln, da sie bei Untersuchungen über die zuletzt genannte Form mit gefunden wurde. Ein Teil dieser Streptokokken reagierte jedoch nicht mit F-Serum, sondern mit einem neu mit diesen Typen hergestellten Serum, so daß hieraus die Gruppe G entstand.

Auch diese Gruppe scheint *biochemisch* nicht ganz einheitlich zu sein; sie gleicht bis zu einem gewissen Grade den hämolytischen Streptokokken der Gruppen A und C (Strept. equi).

Vollmilch:	Gerinnung oder keine.	Blutagar:	vollständige Hämolyse (β -H.).
End-p _H in Glucosebouillon:	6,0—4,6.	Fibrinolyse:	zum Teil wird menschliches Fibrin gelöst.
Lactose:	+ oder —	Galle-Blutagar:	nicht bekannt.
Raffinose:	+ oder —	6,5 % NaCl-Agar:	—
Trehalose:	meist +	Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—
Sorbit:	—	Pathogenität:	wenig bekannt.
Mannit:	—		
Na-Hippurat:	gewöhnlich —		
NH ₃ aus Pepton:	+		

Zu dieser Gruppe soll auch der in der älteren Literatur beschriebene Strept. *anginosus* zu rechnen sein.

16. Streptokokken der serologischen Gruppe H. Die Gruppe ist nur auf wenigen Stämmen aufgebaut worden.

Vorkommen. Bisher nur beim *gesunden Menschen* (Nase, Hals, Stuhl).

Von ausländischen Autoren (HARE, SHERMAN) werden folgende *biochemischen Merkmale* angegeben:

Lactose:	meist +	Blutagar:	vollständige Hämolyse (auf Kochblutagar Vergrünung).
Raffinose:	+	Fibrinolyse:	—
Trehalose:	meist +	Galle-Blutagar:	
Sorbit:	im allgemeinen —	40%:	—
Mannit:	im allgemeinen —	6,5 % NaCl-Agar:	—
Salicin:	+	Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—
Inulin:	—	Pathogenität:	wenig bekannt.
Glycerin:	—		
Na-Hippurat:	—		
NH ₃ aus Pepton:	+ oder —		

Im übrigen sollen nach SHERMAN diese Streptokokken noch bei 45° wachsen und durch 30 Min. langes Erhitzen bei 60° nicht abgetötet werden.

17. Streptokokken der serologischen Gruppe K. Vorkommen. Bis jetzt bloß beim *Menschen* (Hals, Nase). Einige *biochemische* Merkmale werden von HARE wie folgt angegeben:

End-p _H in Glucosebouillon:	5,4—5,1	Blutagar:	unvollständige Hämolyse.
Lactose:	+	Fibrinolyse:	—
Trehalose:	gewöhnlich —	Galle-Blutagar 40%:	—
Sorbit:	—	6,5% NaCl-Agar:	—
Mannit:	—	Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—
Salicin:	gewöhnlich +		
Na-Hippurat:	—		

b) Streptokokken, bei denen eine serologische Gruppendifferenzierung bisher nicht gelungen ist.

Bei einer größeren Reihe von — allerdings überwiegend *saprophytischen* — Streptokokken ist es bisher nicht möglich gewesen, gruppenspezifische Sera herzustellen. Es handelt sich hierbei um Arten, die nur typenspezifische (in der Regel bloß mit dem autologen Antigen) reagierende Seren liefern. Dennoch besitzen die betreffenden Streptokokkenarten zum großen Teil eine Reihe von ziemlich charakteristischen konstanten biochemischen Eigenschaften, die ihre verhältnismäßig sichere Unterscheidung bzw. Einteilung gestatten. Als solche Streptokokken, deren Vorkommen gewöhnlich auch mit Tieren zusammenhängt oder die überhaupt nur bei Tieren vorkommen, sollen im folgenden noch besprochen werden (18—25): Strept. *uberis*, Strept. *cremoris*, Strept. *acidominimus*, Strept. *inulinaceus*, *Viridans*-Streptokokken: Strept. *salivarius*, *bovis*, *equinus*, *thermophilus*.

18. Strept. uberis. Vorkommen. Nach eigenen Erfahrungen (seltener als Strept. *dysagalactiae*) im Euter von Kühen als Erreger einer wohl im allgemeinen gutartig verlaufenden Mastitis.

Biochemische Merkmale (geprüft an einigen Stämmen):

Agar:	helle, ziemlich glattrandige Kolonien.
Bouillon:	bröcklig-flockiger Bodensatz mit leicht getrübtter Bouillon.
Gramfärbung:	gram + kurze Ketten und Diplokokken.
Lackmusmilch:	Rötung und gewöhnlich nur Kuppe geronnen.
Methylenblau-milch:	1:20000: Reduktion oder Reduktion und langsame (teilweise) Gerinnung; 1:1000: kein Wachstum.
Vollmilch:	Gerinnung.
End-p _H in Lactosebouillon:	unter 5,0.
Raffinose:	—
Trehalose:	+
Sorbit:	+
Mannit:	+
Inulin:	+
Glycerin:	—
Äsculin:	+

Na-Hippurat:	+
NH ₃ aus Pepton:	— oder +
Blutagar:	keine Hämolyse oder schwach aufgehellter Hof.
Fibrinolyse:	—
Galle-Blutagar 10%, 40%	+ (auf 40% nicht immer oder spärlich).
6,5% NaCl-Agar:	—
Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—
Pathogenität:	wenig bekannt.

Vom Strept. agalactiae (Gruppe B) unterscheidet sich also der Strept. uberis vor allem durch seine Vermehrung in Methylenblaumilch 1 : 20000 und durch seine Aktivität gegenüber verschiedenen Kohlehydraten, die er viel intensiver angreift als Strept. agalactiae.

19. Strept. cremoris. *Vorkommen.* Milch, Sauermilch, Kefir (oft zusammen mit Strept. lactis). Bei Tieren als Saprophyt bisher *nicht* gefunden worden.

Schon 1919 von ORLA-JENSEN als ein besonderer Typ beschrieben.

Biochemische Eigenschaften. Die Mehrzahl der Stämme wächst nicht mehr bei Körpertemperatur. Man züchtet am besten bei etwa 20—30° C.

Agar:	helle, fein gezackte Kolonien, Zentrum etwas erhaben. (Sterben leicht ab.)
Bouillon:	leichte Trübung (bei Zuckergehalt flockig-schleimig).
Gramfärbung:	meist längere Ketten, mit ziemlich dicken ovalen Einzelkokken.
Lackmusmilch:	10°: Rötung, Kuppe reduziert und geronnen; 30°: Reduktion, Gerinnung, Rötung von oben.
Methylenblaumilch:	1:20000: Reduktion, Gerinnung, Bläuung von oben. 1: 1000: desgl., nur langsamer.
Vollmilch:	innerhalb weniger Tage Gerinnung.
End-p _H in Lactosebouillon:	etwa um 4,4—4,2 herum.

	Strept. cremoris	Strept. lactis
Dextrose:	+	+
Raffinose:	im allgemeinen —	— (gelegentlich +)
Trehalose:	— oder +	— oder ±
Saccharose:	—	— oder +
Arabinose:	—	— oder ±
Xylose:	—	— (manche Stämme +)
Rhamnose:	—	— (manche Stämme +)
Maltose:	— (ausnahmsweise +)	+
Mannose:	+	+
Mannit:	—	— (gelegentlich +)
Sorbit:	—	— (gelegentlich +)
Inulin:	—	—
Glycerin:	—	—
Äsculin:	— (oder ±)	+
Na-Hippurat:	—	— (gelegentlich ±)

	Strept. cremoris	Strept. lactis
NH ₃ aus Pepton:	—	+
Verflüssigung von Gelatine:	—	—
Blutagar:	keine oder schwache Hämolyse.	keine oder schwache Hämolyse.
Galle-Blutagar:	10%: gutes Wachstum, 40%: noch Wachstum.	} gutes Wachstum.
6,5% NaCl-Agar:	—	—
Bouillon und Agar 9,2 p _H :	—	—

Viele Stämme sollen auch Casein lösen.

Demnach unterscheidet sich der Strept. cremoris durch eine ganze Reihe von Merkmalen von dem mit ihm näher verwandten Strept. lactis. Beide sind zweifellos echte Milchsäurestreptokokken. In dieselbe Gruppe (L) wie der Strept. lactis gehört jedoch der Strept. cremoris *nicht*, da er mit L-Serum *nicht* reagiert.

20. Strept. acidominimus. *Vorkommen.* Faeces, Milch; häufig in der Vagina bei Kühen (SMITH und SHERMAN). Es soll sich um einen selbständigen Erreger handeln.

Die *biochemischen Merkmale* werden von SMITH und SHERMAN folgendermaßen angegeben:

Morphologie:	meist nur kurze Ketten.	Sorbit:	meist —
bei 10°:	kein Wachstum; nur gelegentlich Wachstum.	Salicin:	meist —
bei 45°:		Inulin:	—
Lackmusmilch 37° C:	geringe oder keine Veränderungen.	Glycerin:	—
		Äsculin:	gewöhnlich — (oder schwach).
		Na-Hippurat:	—
Methylenblauemilch, 1:10000:	kein Wachstum.	NH ₃ aus Pepton:	—
		Verflüssigung von Gelatine:	—
Lactose:	+	Blutagar:	schwache Hämolyse (α-H.).
Glucose:	+	6,5% NaCl-Agar:	—
Raffinose:	—	2% NaCl-Bouillon:	+
Maltose:	Mehrzahl +	Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—
Trehalose:	Mehrzahl +		
Arabinose:	—		
Xylose:	—		
Mannit:	Mehrzahl —		

21. Strept. inulinaceus. *Vorkommen.* Fast in jeder sauren Milch (ORLA-JENSEN).

Biochemisches Verhalten. Kulturen sind schwer am Leben zu halten. Optimum liegt bei 30°. Auch noch bei 5° und 40—45° Wachstum. Nach HENNEBERG werden gesäuert: Arabinose, Xylose, Rohrzucker, Malzzucker, Milchzucker, Raffinose, Stärke, Inulin, Glycerin, Mannit und Sorbit. Casein wird nicht abgebaut. Von SHERMAN werden zum Teil hiervon etwas abweichende Eigenschaften und noch einige weitere Merkmale wie folgt angegeben: γ-Hämolyse, Trehalose + oder —, Sorbit —, Mannit + oder —, Äsculin +, Na-Hippurat —

(gelegentlich Ausnahmen), Milch Gerinnung oder keine, kein NH_3 aus Pepton, keine Verflüssigung von Gelatine, End- p_H in Glucosebouillon 4,5—4,0.

22.—25. Viridans-Streptokokken. Sherman rechnet zu den Viridans-Streptokokken: 1. den Strept. *salivarius*, 2. den Strept. *bovis*, 3. den Strept. *equinus* und 4. den Strept. *thermophilus*. Es ist nach meiner Ansicht nicht recht einleuchtend, weshalb diese Streptokokken sämtlich zu den „Viridans“-Streptokokken gerechnet werden sollen, da sie nicht alle „Vergrünung“ erkennen lassen. Völlige Klarheit besteht in dieser Gruppe zur Zeit noch nicht. Diese Streptokokken haben wohl gewisse gemeinsame Merkmale, die sie von den anderen Gruppen (A, B, C, D, L) deutlich unterscheiden. Sie sollen keinerlei Hämolyse zeigen, wachsen nicht bei 10° , wohl aber meist noch bei 45° . In 0,1%iger Methylengblau Milch soll ihr Wachstum gehemmt werden. Aus Pepton wird kein Ammoniak gebildet, was sonst alle bekannten Streptokokken mit Ausnahme des Strept. *cremoris* vermögen. Immerhin weisen diese 4 Arten auch Unterschiede auf.

Der erste Vertreter dieser Viridans-Streptokokken, der Strept. *salivarius*, ist von ANDREWES und HORDER vorwiegend in der Mundhöhle des Menschen gefunden worden. Er ist wahrscheinlich identisch mit dem schon 1903 beschriebenen Strept. *mitior* (SCHOTTMÜLLER), der auch bei der Endokarditis eine Rolle spielt. ANDREWES und HORDER (zit. nach NOTTBOHM) geben vom Strept. *salivarius* folgende Beschreibung: Keine Hämolyse, Milch wird gesäuert und zur Gerinnung gebracht, Lactose und Saccharose werden angegriffen, meist auch Raffinose; Inulin und Mannit werden zumeist nicht gesäuert. Sehr verwandt mit diesem ist der von ANDREWES und HORDER beschriebene Strept. *mitis*, der aber Milch nicht zur Gerinnung bringen soll.

Sodann haben SAFFORD, SHERMAN und HODGE (1937) zahlreiche Kulturen aus der Mundhöhle bzw. dem Hals des Menschen isoliert und durchgeprüft. Die meisten wiesen die Merkmale des Strept. *salivarius* auf. Andere, die geringe Abweichungen aufwiesen, müssen als Varianten des Strept. *salivarius* angesprochen werden.

22. Strept. salivarius. Der Strept. *salivarius* soll etwa folgende *biochemische* Eigenschaften aufweisen:

Vollmilch:	Säuerung und Gerinnung.	Inulin: Glycerin: Äsculin:	— — + oder —
Methylengblau Milch 1:1000:	kein Wachstum.	Na-Hippurat:	—
Lackmusmilch:	erst Gerinnung und dann Reduktion; zuweilen unverändert.	NH_3 aus Pepton: Blutagar:	— γ -Hämolyse.
End- p_H :	4,4—4,0.	Gelatine:	kein Wachstum.
Raffinose:	meist +	6,5% NaCl-Agar:	—
Trehalose:	+ oder —	Bouillon und Agar 9,6 p_H :	—
Sorbit:	—		
Mannit:	—		

Ein mir lebenswürdigerweise von Herrn Dr. HEINE vom Hygienischen Institut des Ruhrgebietes Gelsenkirchen als Strept. *viridans* (aus dem Blut

eines an Endocarditis lenta leidenden Patienten stammend) übersandter Stamm zeigte nach dem von mir geübten Prüfungsschema folgende *biochemischen* Merkmale:

Agar:	kleine Kolonien mit fein gezacktem Rand (bei Betrachtung mit der schwachen Vergrößerung erscheinen sie ziemlich dunkel).
Bouillon:	kleinflockiger Bodensatz, leicht trüb.
Gramfärbung:	gram + kurze Ketten.
Lackmusmilch 37°:	Rötung, Kuppe geronnen (bei 10 und 45° kein Wachstum).
Methylenblausmilch 1:20000: 1: 1000:	Reduktion, Kuppe geronnen, Bläuung von oben her; kein Wachstum.
Vollmilch:	nach mehreren Tagen erst Kuppe geronnen, keine weiteren Veränderungen.
End-p _H in Lactosebouillon:	5,4
Raffinose:	—
Trehalose:	—
Sorbit:	—
Mannit:	—
Inulin:	—
Glycerin:	—
Äsculin:	—
Na-Hippurat:	—
NH ₃ aus Pepton:	—
Blutagar:	kleine graue Kolonien mit schwacher Hämolyse und grünlichem Hof.
Galle-Blutagar 10%, 40%:	überall nur schwaches Wachstum.
6,5% NaCl-Agar:	—
Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—

Der Stamm ließ sich mit keinem der bekannten Gruppenserien präcipitieren.

23. Strept. bovis. *Vorkommen.* Mundhöhle und Darm des Rindes, Kuhkot, Milch. Aber auch im Darm des Menschen. Er ist jedoch *nicht* mit den Enterokokken verwandt. Über seine Beteiligung bei Krankheitsprozessen ist nichts bekannt.

Die *biochemischen* Eigenschaften der meisten Bovisstämme dürften folgende sein:

Agar:	helle, fein gezackte Kolonien.
Bouillon:	trübe.
Gramfärbung:	gram + kurze Ketten.
Lackmusmilch: 10°:	kein Wachstum.
37°:	Rötung und Gerinnung.
45°:	Rötung, teilweise Gerinnung.
Methylenblausmilch 1:20000: 1: 1000:	nach mehreren Tagen bloß Reduktion; kein Wachstum.
Vollmilch:	innerhalb einiger Tage Gerinnung.

End-p _H in Lactosebouillon:	etwa 4,9—4,6.
Raffinose:	+
Trehalose:	—
Sorbit:	—
Mannit:	—
Inulin:	+ (von den meisten Stämmen).
Glycerin:	—
Äsculin:	+
Na-Hippurat:	—
NH ₃ aus Pepton:	—
Gelatine:	kein Wachstum.
Blutagar:	schwache Hämolyse.
Galle-Blutagar 10%, 40%:	auf beiden gutes Wachstum.
6,5% NaCl-Agar:	—
Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—

Durch 30 Min. langes Erhitzen auf 60° C soll der *Strept. bovis* nicht abgetötet werden. Außerdem wäre noch hervorzuheben, daß, worauf WEIGMANN hingewiesen hat, in warmer Milch an den gewöhnlich kurzen Ketten eine *dicke Kapsel* zu sehen ist. Er ist einer der wenigen Streptokokken, der Raffinose und Inulin vergärt, nicht aber NH₃ aus Pepton bildet. Außerdem sollen auch noch Stärke und Arabinose angegriffen werden. Das Wachstum bei 45° hat er mit verschiedenen anderen saprophytischen Streptokokken gemeinsam (z. B. *Strept. thermophilus*). AYERS, JOHNSON und MUDGE unterscheiden noch 2 Varianten (A und B) je nach Fähigkeit, Inulin zu spalten oder nicht. Es scheint also demnach vom *Strept. bovis* inulinpositive und inulinnegative Stämme zu geben. Abweichungen so geringer Art werden aber schließlich bei allen Streptokokkenarten beobachtet.

24. *Strept. thermophilus*. Vorkommen. Milch, pasteurisierte Milch, Yoghurt, Emmenthaler Käse, Kuhpansen. Faeces gesunder Menschen (SACH).

Agar:	kein Wachstum.	Sorbit:	—
Bouillon:	schwache Trübung.	Mannit:	—
Gramfärbung:	vorwiegend Diplokokken, gram +.	Inulin:	—
Lackmusmilch:	Reduktion, Gerinnung, Rötung von oben.	Glycerin:	—
Methylenblaumilch 1:20000:	Reduktion, Gerinnung, Bläuung von oben; kein Wachstum.	Äsculin:	—
1:1000:		Na-Hippurat:	—
Vollmilch:	Gerinnung.	NH ₃ aus Pepton:	—
End-p _H in Lactosebouillon	4,9	Gelatine:	kein Wachstum.
Raffinose:	—	Blutagar:	keine Hämolyse.
Trehalose:	—	Galle-Blutagar 10%, 40%:	kein Wachstum.
		6,5% NaCl-Agar:	—
		Bouillon und Agar 9,6 p _H :	—

Biochemisches Verhalten. Der *Streptococcus* ist ausgesprochen wärmeliebend, gedeiht noch sehr gut bei 40—45°, ja sogar bei 50°. Dagegen wächst er bei Zimmertemperatur langsam. Bei 10° vermag er nicht zu wachsen. Auf gewöhnlichen Nährböden (Agar, Bouillon) wächst er nicht oder geht hier bald zugrunde.

Am besten wächst er in Milch, die zur Gerinnung gebracht wird. In Methylblau-milch 1 : 1000 tritt kein Wachstum mehr ein. 30 Min. langes Erhitzen auf 60—65° wird überstanden. Nach HENNEBERG sterben frische Kulturen erst bei 80° in 15 Min. ab. Casein wird nicht gelöst. Er säuert nur wenige Zuckerarten wie Lactose und Saccharose. ORLA-JENSEN fand einige Stämme, die Maltose schwach säuerten. Trehalose, Mannit, Sorbit, Salicin, Inulin, Glycerin werden nicht gesäuert, desgleichen Äsculin nicht gespalten, Gelatine nicht verflüssigt.

Ein mir liebenswürdigerweise von Herrn Prof. Dr. DEMETER-Weihestephan überlassener Strept. *thermophilus* zeigte bei 45° die auf S. 541 angegebene Merkmale.

25. Strept. equinus. *Vorkommen.* Darm und Kot des Pferdes. Gehört aber nicht zu den Enterokokken (Gruppe D). Über pathogene Bedeutung bei Tieren nichts bekannt. Nach SHERMAN sind unter dem Namen Strept. equinus noch von einer Reihe anderer Autoren solche Stämme auch aus Rinder- und Menschenkot beschrieben worden.

Biochemisches Verhalten. Während dieser Streptococcus von deutschen Bakteriologen nicht (wenigstens nicht unter dieser Bezeichnung) beschrieben worden ist, haben ANDREWES und HORDER (1906) sowie später HODGE und SHERMAN diesen am häufigsten im Pferdekot vorkommenden Streptococcus an zahlreichen Stämmen geprüft und seine *Merkmale* wie folgt beschrieben:

Morphologisch meist kurze Ketten, die in Bouillon etwas länger als in Milch wachsen; gelegentlich kommen auch längere Ketten vor.

Lackmusmilch:	keine Veränderung.	Na-Hippurat:	—
End-p _H in Traubenzuckerbouillon:	4,4—4,1	NH ₃ aus Pepton:	—
Lactose:	in der Regel —	Verflüssigung von Gelatine:	—
Raffinose:	meist —	Blutagar:	keine oder schwache Hämolyse.
Trehalose:	meist —	Galle-Blutagar 10%, 40%:	nicht angegeben.
Sorbit:	—		
Mannit:	in der Regel —		
Inulin:	meist —		
Glycerin:	meist —		
Äsculin:	+ (oder ±)		

Schlußbemerkungen.

Ich bin mir bewußt, daß mit der in dieser Arbeit gebrachten Aufstellung nicht alle Streptokokken restlos erfaßt worden sind. Sicherlich gibt es auch bei den Tieren noch Arten mit anderen oder abweichenden biochemischen Eigenschaften. Immerhin glaube und hoffe ich, mit der vorstehenden Übersicht eine ziemlich umfassende Darstellung der am häufigsten vorkommenden Streptokokken und ihrer wichtigsten pathogenen und auch saprophytischen Vertreter nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse gegeben zu haben.

An verschiedenen Stellen der Arbeit ist bereits angedeutet worden, welche Fragen noch gründlicher und eingehender bearbeitet werden müssen. Auf dem Gebiet der serologischen Differenzierung insbesondere läßt sich zweifellos noch manches interessante und für die praktische Diagnose wichtige Ergebnis erwarten. Hat sich doch gezeigt, daß dort, wo eine serologische Erfassung

bzw. Eingruppierung möglich ist, auch die genaue Bestimmung weniger schwierig ist als gewöhnlich bei allen anderen Arten ohne Gruppenantigen. Vielleicht gelingt es, noch weitere Gruppen aufzustellen. Vor allem lassen sich bei Anwendung der Präzipitation und der biochemischen Differenzierung viele interessante und nicht selten auch epidemiologisch wichtige Zusammenhänge aufklären, unter denen die Beziehungen zwischen Streptokokkeninfektionen der Tiere und denen des Menschen bzw. ihre gegenseitigen Übertragungsmöglichkeiten besondere Beachtung verdienen.

Wichtig erscheinen mir künftig eine engere Zusammenarbeit zwischen den Bakteriologen verschiedener Richtungen (Human-, Veterinär-, Milchbakteriologen) und die Anwendung einheitlicher Züchtungs- und Bestimmungsverfahren. Dann werden viele Unklarheiten, die bisher gerade auf dem Gebiet der Streptokokken-Bakteriologie bestanden haben, einer raschen Lösung entgegengeführt werden.

Am Schluß der Arbeit möchte ich meinen beiden technischen Assistentinnen A. FLINT und A. MEYER für die eifrige Unterstützung danken, die sie mir bei der Isolierung und Durchprüfung der vielen Streptokokkenstämme sowie bei der Herstellung der zahlreichen Streptokokkenantigene und präzipitierenden Sera geleistet haben.

Schließlich danke ich dem Herrn Reichsminister für Ernährung und Landwirtschaft, mit dessen Mitteln die umfangreichen Arbeiten durchgeführt wurden.

Literatur.

* Von den betreffenden Arbeiten konnte die Überschrift nicht ausfindig gemacht werden; sie sind anderen Veröffentlichungen entnommen.

- ADSERSEN: Die Spezifität des Drusestreptococcus mit besonderer Berücksichtigung des Vergärungsvermögens gegenüber Kohlehydraten. Zbl. Bakter. I Orig. **76**, 111 (1915).
 — Undersøgeher over følsygenes etiologi. Maanedsskr. Dyrlaeg. **27**, 657 (1916).
 AVERY and HEIDELBERGER: Immunological relationship of cell constituents of pneumococcus. J. of exper. Med. **38**, 81 (1923).
 — — Immunological relationship of cell constituent of pneumococcus. Second paper. J. of exper. Med. **42**, 367 (1925).
 AWAKUMOFF: Hämolytische Streptokokken bewirken Massenaborte bei Schweinen. Sowjet. Vet. **1938**, 56.
 AYERS, JOHNSON and MUDGE: Streptococci of faeces and mouth of cows. J. inf. Dis. **33**, 155 (1923).
 BANG: Über Beziehungen zwischen Schweinehaltung und dem Vorkommen von Milchsäurestreptokokken in Milch und Milchprodukten. Zbl. Bakter. II Orig. **95**, 390 (1937).
 BAUMANN: Untersuchungen über die milchwirtschaftlich wichtigen Bakterien in den Faeces des Rindes. Landw. Jb. Schweiz **1934**, 170.
 BEHRING, v.: Zit. nach ZEISS-BIELING: E. v. BEHRING, Gestalt und Werk. Berlin-Grunewald: Bruno Schultz 1940.
 DE BENEDETTI: Ricerche sul potere fibrinolitico di streptococchi isolati da focolai morbosi di uomo e di animali domestici. Giorn. Batter. **16**, 106 (1936).
 BISCHOFF: Zur Frage der Trennung verschiedener tier- und menschenpathogener Streptokokken von dem Streptococcus mastitidis (Erreger des „gelben Galtes“) und dem Streptococcus lactis. Zbl. Bakter. I Orig. **117**, 396 (1930).
 BLISS: Studies upon minute hemolytic streptococci. III. Serological differentiation. J. Bacter. **33**, 625 (1937).
 — A constituent of peptone broth as a cause of cross reactions with antisera prepared against groups (LANCEFELD) hemolytic streptococci. J. of Immun. **34**, 337 (1938).

- BOISVERT: Human hemolytic streptococci from diseases of children. *Amer. J. Dis. Childr.* **59**, 281 (1940).
- BONGERT: Bakteriologische Diagnostik der Tierseuchen. Berlin: Richard Schoetz 1927.
- Die Druse der Pferde. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. VI/2. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- BORCHERT: Die gutartige Faulbrut der Bienen. Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 2. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1926.
- BROWN: Double-zone beta-hemolytic streptococci. Their cultural characteristics, serological grouping occurrence and pathogenic significance. *J. Bacter.* **37**, 133 (1939).
- CHAPMAN: Studies of streptococci. IV. Resistance of enterococci. *J. Bacter.* **32**, 41 (1936).
- COLEBROOK, MAXTED and JONES *: *J. of Path.* **41**, 521 (1935).
- DAVIS and CAPPS: Experimental bovine mastitis produced with hemolytic streptococci of human origin. *J. inf. Dis.* **15**, 135 (1914).
- and GUZDAR: The serological, toxigenic and biochemical reactions of hemolytic streptococci from the throats of Hong Kong chinese. *J. of Path.* **43**, 197 (1936).
- and ROGERS: The reactions of streptococci and lactobacilli in blood agar. *J. of Hyg.* **39**, 446 (1939).
- DEMETER: Studien über Milchsäurestreptokokken. II. Mitteilung: Der *Streptococcus lactis* (LISTER) LÖHNIS und seine Beziehungen zu den Fäkalstreptokokken. *Milchwirtsch. Forschgn* **8**, 201 (1929).
- VAN DEVENTER and REICH: Antihuman fibrinolytic streptococci. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 821 (1934).
- DIERNHOFER: Untersuchungen über die „Streptokokkenmastitis“ des Rindes. Mit besonderer Berücksichtigung ihrer sanitären Bedeutung. *Arch. Tierheilk.* **61**, 181 (1930).
- Über das Vorkommen von Streptokokken vom „Lactistyp“ im lebenden Kuheuter. *Milchwirtsch. Forschgn* **13**, 263 (1932).
- DOMAGK u. HEGLER: Chemotherapie bakterieller Infektionen. Leipzig: S. Hirzel 1940.
- VAN DORSSEN: Over de aetiologie van den goedardigen droes. *Tijdschr. Diergeneesk.* **66**, 716 (1939).
- EDWARDS: The biochemical characters of human and animal strains of hemolytic streptococci. *J. Bacter.* **23**, 259 (1932).
- Further studies on the differentiation of human and animal strains of hemolytic streptococci. *J. Bacter.* **25**, 527 (1933).
- The differentiation of hemolytic streptococci of human and animal origin by group precipitin tests. *J. Bacter.* **27**, 527 (1934).
- * Kentucky agricult. exper. Stat. Bull. **1935**, 356.
- EGGERS: Enterokokkensepsis. *Med. Klin.* **1940 I**, 834.
- ESCHERICH: Entwicklungshemmung und Vernichtung der Bakterien und Parasiten. Die desinfizierenden Behandlungsmethoden der Magen-Darmkrankheiten des Säuglingsalters. *Zbl. Bakter. I Orig.* **1**, 633 (1887).
- EVANS and VERDER: Studies on hemolytic streptococci. V. The characteristics of human and animal strains of group A and C. *J. Bacter.* **36**, 133 (1938).
- FULLER *: *Brit. J. exper. Path.* **19**, 130 (1938).
- GARNER and TILLET: Biochemical studies on the fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. I. Isolation and characterisation of fibrinolysin. *J. of exper. Med.* **60**, 239 (1934).
- Biochemical studies on the fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. II. Nature of the reaction. *J. of exper. Med.* **60**, 255 (1934).
- GERLACH: Die praktisch wichtigen Spontaninfektionen der Versuchstiere. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 9. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- GLÄSSER: Die Krankheiten des Schweines. Hannover: M. & H. Schaper 1927.
- GLAGE: Entzündungs- und Eitererreger bei Haustieren. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. VI/1. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- GMELIN *: *Mh. Tierheilk.* **2**, 196 (1891).
- GORINI: Meine säureproteolytische Theorie über die Käsereifung. *Milchwirtsch. Forschgn* **5**, 457 (1928).

- GRANDORI: Seidenraupenkrankheiten. Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 9. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- GUNDEL: Über die ätiologische Bedeutung der „Enterokokken“ bei Blasen-Nierenerkrankungen und über die Beziehungen der „Enterokokken“ zu den Milchsäurestreptokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **99**, 469 (1926).
- Zur Nomenklatur der Enterokokken und Streptokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **118**, 68 (1930).
- Die Typenlehre in der Mikrobiologie. Jena: Gustav Fischer 1934.
- u. WÜSTENBERG: Untersuchungen über hämolytische Streptokokken und die Bedeutung ihrer Typendifferenzierung. Zbl. Bakter. I Orig. **138**, 325 (1937).
- WÜSTENBERG u. HEINE: Ein Weg zur Verbesserung der spezifischen Therapie der Streptokokkeninfektionen des Menschen. Klin. Wschr. **1937 I**, 417.
- HARE *: J. of Path. **41**, 499 (1935).
- and FRY: Preliminary observations of an infection of dogs by beta hemolytic streptococci. Vet. Rec. **1938**, 213.
- and MAXTED *: J. of Path. **41**, 513 (1935).
- HAUPT: Zur Frage der Unterscheidung tierpathogener Streptokokken. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1927 I**, 607.
- HEGEMANN: Über die Bedeutung der Mischinfektion einer experimentellen Gelenktuberkulose mit Streptokokken und Staphylokokken. Beitr. Klin. Tbk. **93**, 683 (1939).
- HEIM: Milchsäure- und andere Streptokokken. Z. Hyg. **101**, 104 (1924).
- u. SCHLIRF: Was ist es mit der Einheit der Enterokokken? Eine zeitgemäße Frage. Zbl. Bakter. I Orig. **100**, 24 (1926).
- HENNEBERG: Handbuch der Gärungs bakteriologie, Bd. 2. Berlin: Paul Parey 1926.
- Zur Kenntnis der Alkalibildner in der Milch. Milchwirtsch. Forschgn **12**, 222 (1931).
- Die Beeinflussung der Darmflora. Molkerei-Ztg Hildesheim **48**, 2450, 2483 (1934).
- Bakteriologie für die Molkereischule. Hildesheim: Verlag der Molkereizeitung 1937.
- HENNINGSEN and ERNST: Milk epidemic of angina, originated from a cow with mastitis and due to streptococcus pyogenes (Lancefield group A). J. of Hyg. **38**, 384 (1938).
- HERGESELL: Vergleichende Untersuchungen über die in der Milch vorkommenden Streptokokken einschließlich des Streptococcus epidemicus (DAVIS). Inaug.-Diss. Berlin 1931.
- HITCHCOCK: Classification of the hemolytic streptococci by the precipitin reaction. J. of exper. Med. **40**, 445 (1924).
- Precipitation and complement fixation reaction with residue antigens in the non-hemolytic streptococcus group. J. of exper. Med. **40**, 575 (1924).
- HODGE and SHERMAN: Streptococcus equinus. J. Bacter. **33**, 283 (1937).
- HUCKER *: Technical Bulletin 1937, Nr 241.
- KITT: Schutzverleihung gegen den Streptokokken der Pferdedrüse. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von E. ABDERHALDEN, Abt. XIII, 1. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1922.
- KLIMMER u. HAUPT: Beitrag zur Trennung verschiedener tierpathogener und saprophytischer Streptokokken (des Streptococcus agalacticae, Str. lacticus, Str. equi, Str. abortus equi und des Str. pyogenes equi). Zbl. Bakter. I Orig. **101**, 126 (1927).
- — Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt der Rinder). Erg. Hyg. **11** (1930).
- u. SCHÖNBERG: Milchkunde mit besonderer Berücksichtigung der Milchhygiene und hygienischen Milchüberwachung. Berlin: Richard Schoetz 1939.
- KOCH: Enterokokkenstudien. Elektiv- und Differenzierungsnährböden für Enterokokken. Tierpathogenität, Vorkommen und Pathogenität der Enterokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **134**, 348 (1935).
- KODAMA, OZAKI, NISHYAMA and CHIKO: The serological grouping and typing of the hemolytic streptococci isolated in Tokyo. Kitasato Arch. of exper. Med. **15**, 162 (1938).
- KREIPE u. VOSS: Untersuchungen über die Milchsäurebakterienflora des Kuhpanzens. Diss. Kiel 1927.
- KRUSE: Das Verhältnis der Milchsäurebakterien zum Streptococcus lanceolatus (Pneumococcus, Enterococcus usw.). Zbl. Bakter. I Orig. **34**, 737 (1903).
- LANCEFIELD: The immunological relationship of strept. viridans and certain of its chemical fraction. I. Serological reactions obtained with antibacterial sera. J. of exper. Med. **42**, 377 (1925).

- LANCEFIELD: Serological reactions obtained with antinucleoprotein sera. J. of exper. Med. **42**, 397 (1925).
- The antigenic complex of streptococcus hemolyticus. II. Chemical and immunological properties of the protein fractions. J. of exper. Med. **47**, 469 (1928).
- III. Chemical and immunological properties of the species-specific substance. J. of exper. Med. **47**, 481 (1928).
- A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. J. of exper. Med. **57**, 571 (1933).
- A serological differentiation of specific types of bovine hemolytic streptococci (Group B). J. of exper. Med. **59**, 441 (1934).
- Loss of the properties of hemolysin and pigment formation without change in immunological specificity in a strain of streptococcus hemolyticus. J. of exper. Med. **59**, 459 (1934).
- and HARE: The serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women. J. of exper. Med. **61**, 335 (1935).
- LEHMANN-NEUMANN: Bakteriologie, insbesondere bakteriologische Diagnostik, Bd. 2. München: J. F. Lehmann 1927.
- LEIPOLD: Eine Blasenkrankung der Hände und des männlichen Gliedes, wahrscheinlich durch Pferdedrüse vermittelt. Dermat. Wschr. **1931 II**, 1533.
- LINGELSHEIM, v.: Streptokokkeninfektionen. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. IV/2. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1928.
- LITTLE: The significance of human double-zone beta hemolytic streptococci in the udders of the cows. J. of exper. Med. **68**, 905 (1938).
- LÖHNIS: Mykologie (Mikrobiologie) der Milch. Handbuch der Milchwirtschaft von GRIMMER, WEIGMANN und WINKLER, Bd. I/1. Wien: Julius Springer 1930.
- LONG and BLISS: Studies upon minute hemolytic streptococci. I. The isolation and cultural characteristics of minute beta hemolytic streptococci. J. of exper. Med. **60**, 619 (1934).
- and WALCOTT: Studies upon minute hemolytic streptococci. II. The distribution of minute hemolytic streptococci in normal and diseased human beings. J. of exper. Med. **60**, 633 (1934).
- LÜHRS: Drüse der Pferde (Coryza contag. equorum). Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 3. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1926.
- Petechialfieber (Blutfleckenkrankheit), Pferdetyphus, Faulfieber, Morbus maculosus equorum. Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 7. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1930.
- LÜTJE: Abortus. Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 1. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1926.
- Septische Erkrankungen der Neugeborenen (Fohlenkrankheiten). Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 9. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- MACLEOD: A System of Bacteriology, Vol. 2. London 1929.
- MAGNUSSON: Over den infektiösa föls sjukans etiology. Sv. Veterinärtidskr. **1917**, 81.
- Joint—ill in Foals—Etiology. J. comp. Path. a. Ther. **32**, 143 (1919).
- Fortgesetzte Untersuchungen über die Fohlenlähme. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1920 I**, 143.
- MALLNER: Pelztierkrankheiten. Riga: Buchhandlung G. Löffler 1930.
- MEYER: Zur experimentellen Erzeugung und Umwandlung von Enterokokkenformen. Zbl. Bakter. I Orig. **129**, 106 (1933).
- Der Enterococcus als Artindividualität. Z. Hyg. **118**, 204 (1936).
- u. SCHÖNFELD: Über die Unterscheidung des Enterococcus viridans und die Beziehungen beider zum Streptococcus lactis. Zbl. Bakter. I Orig. **99**, 402 (1926).
- MIESSNER, SCHOOP u. HARMS: Bericht der Reichszentrale für die Bekämpfung der Aufzuchtkrankheiten. Hannover: M. & H. Schaper 1939.
- u. WETZEL: Infektiöse Aufzuchtkrankheiten der Tiere. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. VI/1. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- MINETT and STABLEFORTH: Non-pathogenic hemolytic streptococci occurring in milk. J. Dairy Res. **5**, 223 (1934).

- MUDD, CZARNETZKY, LACKMAN and PETTIT: The antigenic structure of hemolytic streptococci of LANCEFIELD group A I and II. *J. of Immun.* **34**, 117 (1938).
- MUELLER, WAXMAN and ZINSER *: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 241 (1923/24).
- NEUFELD u. SCHNITZER: Pneumokokken. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. IV/2. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1928.
- NISSLE: Die normalen Darmbakterien und ihre Bedeutung für den Organismus. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. VI/1. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- NÖLLER: Singvögel- und Stubenvögelkrankheiten. Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 9. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- NOTTBOHM: Die serologische Gruppendifferenzierung der Streptokokken mit Hilfe der Präcipitation. *Zbl. Bakter. I Orig.* **145**, 369 (1940).
- Sind alle in der Milch vorkommenden hämolytischen Streptokokken vom Pyogenestyp menschenpathogen? *Zbl. Bakter. I Orig.* **172**, 594 (1940).
- OPPERMANN: Lehrbuch der Krankheiten des Schafes. Hannover: M. & H. Schaper 1929.
- ORLA-JENSEN: The lactic acid bacteria. *Danske Vidensk. Skrifter*, Bd. 5. Kopenhagen 1919.
- ANNA and HANSEN: The Bacteriological Flora of Spontaneously Soures Milk and of Commercial Starters for Butter Making. *Zbl. Bakter. II Orig.* **86**, 6 (1932).
- and WINTHER: Forsog paa Omstemning ar Tarmflora hos Rotter og Mennesker. *Molkereitidende Odense* 1934.
- OSTERTAG, v.: Der infektiöse Abortus des Pferdes. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. VI/2. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- OTTE: Die Krankheiten des Geflügels mit besonderer Berücksichtigung der Anatomie und der Hygiene. Berlin: Richard Schoetz 1928.
- PELS-LEUSDEN: Bakteriologische Untersuchungsergebnisse anlässlich der Pinneberger Scharlachepidemie. *Zbl. Bakter. I Orig.* **140**, 90 (1937).
- u. BLITZ: Weitere bakteriologische Untersuchungsergebnisse anlässlich der Pinneberger Scharlach-Milchepidemie. *Z. Hyg.* **121**, 260 (1939).
- PLASTRIDGE and HARTSELL *: *J. inf. Dis.* **61**, 110 (1937).
- PLUMMER: The fermentation of sorbitol and trehalose by hemolytic streptococci from various sources. *J. Bakter.* **27**, 465 (1934).
- A serological study of hemolytic streptococci. *J. Bacter.* **30**, 5 (1935).
- POPPE: Drusestreptokokken bei Angina des Menschen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1936 I**, 182.
- Hautkrankheiten als Berufskrankheiten des Tierarztes. *Dtsch. Tierärztebl.* **8**, 33 (1941).
- REICH: Transformation of hemolytic streptococci. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 639 (1935).
- REINHARDT: Kanarienvogelkrankheiten. Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 5. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1928.
- Taubenseuchen. Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 9. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- Streptokokkeninfektionskrankheiten des Geflügels. Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH, Bd. 9. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- RUDOLF: Über das Verhalten verschiedener tierischer Streptokokken in Lackmusmilch unter besonderer Berücksichtigung des Streptococcus mastitidis und Streptococcus lacticus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **100**, 47 (1926).
- Bericht über die Tätigkeit des veterinär-hygienischen Laboratoriums der Niederösterreichischen Landesregierung im Jahre 1930. *Wien. tierärztl. Mschr.* **19**, 737 (1932).
- SACH: Zur Kenntnis der in der Milch, im Darm der Kühe und im Darm und anderen Organen des Menschen häufig vorkommenden Streptokokkenarten (zum Teil „Enterokokken“ der medizinischen Bakteriologen). *Diss. Kiel* 1935.
- SAFFORD, SHERMAN and HODGE: Streptococcus salivarius. *J. Bacter.* **33**, 263 (1937).
- SALLERMANN: Kritische Bemerkungen zur Druse-Frage. *Vet.-med. Nachr.* **1939**, H. 2.
- SANDE, v.: Die Veränderung der Lackmusmilch durch Streptokokken. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1927 I**, 329.
- SABTORIUS: Zur Frage der Beziehungen zwischen Virulenz und Fibrinolysevermögen menschenpathogener Streptokokken. *Z. Immun.forsch.* **88**, 381 (1936).

- SCHLIRF: Bakteriologische Untersuchungen über die Zahnkaries. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Mundbakterien. *Zbl. Bakter. I Orig.* **99**, 129 (1926).
- SCHLÜTER u. SCHMIDT: Beiträge zur Kenntnis der hämolytischen Streptokokken und der Eigenschaften des Antistreptokokkenserums. III. Das Streptokokkenhämotoxin. *Z. Immun.forsch.* **87**, 17 (1936).
- SCHMIDT: Beiträge zur Kenntnis der hämolytischen Streptokokken und der Eigenschaften des Antistreptokokkenserums. I. Die Fibrinolyse der Streptokokken. *Z. Immun.forsch.* **87**, 1 (1936).
- Beiträge zur Kenntnis der hämolytischen Streptokokken und der Eigenschaften des Antistreptokokkenserums. II. Die Hemmung der Fibrinolyse durch Antistreptokokkenserum. *Z. Immun.forsch.* **87**, 9 (1936).
- Beiträge zur Kenntnis der hämolytischen Streptokokken und der Eigenschaften des Antistreptokokkenserums. IV. Über die Artspezifität der Streptokokkenfibrinolyse. *Z. Immun.forsch.* **87**, 177 (1936).
- SCHMIDT, H.: Grundlagen der spezifischen Therapie. Berlin-Grunewald: Bruno Schultz-Verlag 1940.
- SCHMITZ: Weitere Untersuchungen über Enterokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **96**, 277 (1925).
- Über Enterokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **67**, 51 (1913).
- SCHROEDER: Die Hundestaube. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 9. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- SEEGAL, HELLER und JABLONOWITZ: Incidence of hemolytic streptococci and pneumococci in the pharyngeal flora of normal rhesus monkeys. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 812 (1936).
- SEELEMANN: Streptokokken vom Pyogenestyp als Erreger bösartiger Mastitiden des Rindes. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1930 I**, 353.
- Die Streptokokkeninfektionen des Euters insbesondere der gelbe Galt. Hannover: M. & H. Schaper 1932.
- Vorkommen und biologisches Verhalten von tier- und menschenpathogenen Streptokokken in der Milch. *Zbl. Bakter. I Orig.* **144** (Beih.), 174 (1939).
- Zur Frage der Identität der „Milchsäurestreptokokken“ und „Enterokokken“. Ihre Klärung durch die serologische Gruppendifferenzierung. *Milchwirtsch. Forschn* **20**, 279 (1940).
- Biologische Untersuchungen an von Pferden stammenden Streptokokken. *Z. Vet.kde* **1941**, 97.
- u. HADENFELDT: Zur Frage des Vorkommens menschenpathogener Streptokokken als Erreger von Mastitiden des Rindes und ihre Beziehungen zu bestimmten Erkrankungen des Menschen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **118**, 331 (1930).
- — Streptokokken vom Epidemikustyp als Erreger einer Mastitis in Schleswig-Holstein. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **42**, 197 (1932).
- — Zur Frage der Identität des Strept. pyogenes (haemolyticus) mit dem Strept. epidemicus und seine Bedeutung für die Milchhygiene. *Zbl. Bakter. I Orig.* **126**, 231 (1932).
- — Über weitere Befunde von Strept. pyogenes (ROSENBAACH) in der Milch. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **44**, 25 (1933).
- — Kapselbildende und kapsellose pyogene Streptokokken als Ursache von Mastitiden des Rindes. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1933 I**, 533.
- u. NOTTBOHM: Untersuchungen über die Unterscheidung des Strept. lactis von den „Enterokokken“. *Zbl. Bakter. I Orig.* **146**, 142 (1940).
- SHERMAN: The streptococci. *Bacter. Rev.* **1**, 1 (1937).
- The enterococci and related streptococci. *J. Bacter.* **35**, 81 (1938).
- and HUSSONG: Fermentative variability among substrains of streptococcus cremoris and streptococcus lactis obtained from pure cultures. *J. Dairy Sci.* **20**, 101 (1937).
- MAUER and STARK: Streptococcus faecalis. *J. Bacter.* **33**, 275 (1937).
- and NIVEN: The hemolytic streptococci of milk. *J. inf. Dis.* **62**, 190 (1938).
- and STARK: The differentiation of streptococcus lactis from Str. faecalis. *J. Dairy Sci.* **17**, 525 (1934).
- STARK and MAUER: Streptococcus zymogenes. *J. Bacter.* **33**, 483 (1937).

- SHERMAN and WING: An unnoted hemolytic streptococci associated with milk products. *J. Dairy Sci.* **18**, 567 (1935).
- SMITH: The occurrence of streptococcus zymogenes in the intestines of animals. *J. Dairy Sci.* **22**, 201 (1939).
- NIVEN and SHERMAN: The serological identification of streptococcus zymogenes with the LANCEFIELD group D. *J. Bacter.* **35**, 425 (1938).
- and SHERMAN: The hemolytic streptococci of human feces. *J. inf. Dis.* **62**, 186 (1938).
- — Streptococcus acidominimus. *J. inf. Dis.* **65**, 301 (1939).
- STABLEFORTH: Studies on bovine mastitis. VII. The serological characters of mastitis streptococci. *J. comp. Path. a. Ther.* **45**, 185 (1932).
- Serological types of *Str. agalactiae* (Streptococcus Group B) in this and other countries. *J. of Path.* **45**, 263 (1937).
- STARK and SHERMAN: Concerning the habitat of streptococcus lactis. *J. Bacter.* **30**, 639 (1935).
- STECK: Über den Einfluß von großen Sulfamilamidgaben auf den Verlauf der Drüse des erwachsenen Pferdes. *Arch. Tierheilk.* **82**, 343 (1940).
- STEENBLOK: Streptococcus epidemicus DAVIS als Mastitiserreger in der Rheinprovinz. *Tierärztl. Rdsch.* **1932**, 561.
- STORCK: Umwandlung von Streptococcus lactis (lacticus, acidi lactici) in Streptococcus faecium (faecalis, Enterococcus). *Zbl. Bakter. II Orig.* **95**, 284 (1936).
- STUART-HARRIS: A study of hemolytic streptococcal fibrinolysis in chronic arthritis, rheumatic fever, scarlet fever. *Lancet* **1935 II**, 1456.
- SYLLA u. KAIRIES: Über die Bedeutung der Mischinfektion bei Lungentuberkulose. *Beitr. Klin. Tbk.* **93**, 49 (1939).
- TILLET: The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci in relation to the source of strains and to cultural reactions. *J. Bacter.* **29**, 111 (1935).
- and GARNER: The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J. of exper. Med.* **58**, 485 (1933).
- TORREY and MONTU: Comparative observations on streptococci from human gastro-intestinal and from bovine mastitis. *J. inf. Dis.* **58**, 105 (1936).
- VOSS: Die Milchsäurebakterienflora im Darminhalt des Rindes und ihre Beeinflussung durch Rübenblättermilchfütterung. *Milchwirtsch. Forschgn* **8**, 375 (1929).
- WEBSTER: Streptococcus faecalis in Madras waters. *Indian J. med. Res.* **22**, 489 (1935).
- WEIGMANN: Die Pilzkunde der Milch. Berlin: Paul Parey 1924.
- WIRTH: Zur Kenntnis der Streptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **99**, 266 (1926).
- Kaninchenseuchen. *Tierheilkunde und Tierzucht von STANG-WIRTH*, Bd. 6. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- WITEBSKY and NETER: Properties of different fibrinolysins produced by streptococci. *Proc. Soc. Biol. exper. a. Med.* **34**, 858 (1936).
- YAWGER and SHERMAN: Variants of streptococcus lactis which do not ferment lactose. *J. Dairy Sci.* **20**, 83 (1937).
- — Streptococcus cremoris. *J. Dairy Sci.* **20**, 205 (1937).
- ZINSSER and PARKER: Further studies on bacterial hypersusceptibility. *J. of exper. Med.* **37**, 275 (1923).
- ZWICK: Die Brustseuche des Pferdes (Pleuropneumonia contagiosa). *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 9. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- Die Blutfleckenkrankheit des Pferdes (Morbus maculosus equorum). *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 9. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- u. SEIFRIED: Infektiöse Gehirn-Rückenmarksentzündung (Bornasche Krankheit) der Pferde. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 9. Jena: Gustav Fischer; Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.