

## VI. Weitere Studien über Immunität bei Rinderpest.

Von Dr. W. Kolle.

Seit der ersten Mittheilung von Dr. Turner und mir<sup>1)</sup> über ein neues Verfahren, Rindern durch subcutane Impfung mit virulentem Rinderpestblut auf der einen Körperseite und gleichzeitig mit Serum auf der anderen Seite (möglichst weit entfernt von der ersten Injectionsstelle) eine milde Form der Pest und damit eine hohe Immunität nach dem Ueberstehen der Krankheit zu verleihen, habe ich nun weiter während neun Monaten Gelegenheit gehabt, die Erfolge dieser in der Capcolonie in grosser Ausdehnung angewandten Methode zu sehen und ferner eine Reihe von neuen Thatsachen experimentell zu ermitteln, die für die Beurtheilung der Methode ebenso wichtig sind wie für die Kenntniss der Rinderpestimmunität. Ich theile die Resultate der Untersuchungen, die für die allgemeine Immunitätslehre, insbesondere die serotherapeutische Richtung der modernen Medicin und darum auch für die hauptsächlich dem Aerztekreise angehörenden Leser dieser Zeitschrift von Interesse sein dürften, hier nur kurz und ohne ausführliche Beschreibung der Versuche und Versuchsreihen mit, weil ich einerseits dies in der Zeitschrift für Hygiene und Infectiouskrankheiten und einer bald erscheinenden Monographie über die Rinderpestimmunität nachholen werde und andererseits die Mittheilung von Einzelheiten der Versuche in diesen Spalten zu raumfüllend sein würde. Ich verweise daher auf die angegebenen Stellen.

Meine Angaben schliessen sich an einen amtlichen ausführlichen Bericht an, den Dr. Turner und ich beim Abschluss unserer Arbeiten über Rinderpestimmunität dem Landwirthschaftsministerium der Colonie eingereicht haben (Mai 1898). Die rein wissenschaftliche Frage der Rinderpestimmunität dürfte damit in ihrer Hauptsache zum Abschluss gekommen sein, wie den weitgehendsten praktischen Ansprüchen auf Zuverlässigkeit, Einfachheit und Billigkeit einer Impfungsmethode gegen die so verheerende Seuche genügt ist. In der That ist hier zu Lande die Panik, welche früher den Nachrichten über Auftreten oder Verbreitung der Seuche zu folgen pflegte, einem völligen Vertrauen auf die Wirksamkeit der Präventiv- und Heilmethoden der Pest gewichen. Sind doch nach amtlichen Berichten nicht weniger als 90 % des Viehbestandes der Capcolonie südlich des Oranjefflusses, d. h. also in den Gebieten, wo geimpft wurde, gerettet worden. Die Mortalität an der Seuche beträgt in ungeimpften Beständen 80—90 %.

Diese Erfolge der rationellen Bekämpfung der Seuche durch Präventivimpfungen sind in erster Linie, wie ich die Gelegenheit ergreife, hier festzustellen, der so wichtigen Entdeckung der Gallenimpfungen von R. Koch und seinen grundlegenden Studien über die Rinderpest im allgemeinen zu verdanken. Denn ohne die Anwendung der Gallenmethode würde, schon weil zu jener Zeit kein anderes Verfahren bekannt war, der Rindviehbestand Südafrikas

<sup>1)</sup> Diese Wochenschrift 1897, No. 49 und 50.

durch die rapide sich ausbreitende Seuche in kurzer Zeit decimirt worden sein. Ich werde auf die verschiedenen, zum Theil unrichtigen, zum Theil entstellten Angaben über die Wirksamkeit der Galleimpfungen, ferner auf Experimente, welche zur Erklärung der Art und Weise ihrer Wirkung dienen etc., an anderer, schon erwähnter Stelle eingehen und möchte hier nur kurz zwei Punkte berühren.

1. Es ist behauptet worden, dass Galle, welche von den der Rinderpest erlegenen Thieren entnommen ist, zuweilen gar keine Immunität verleiht, zuweilen auf sehr lange Zeit (9–12 Monate und länger).

Dem gegenüber muss festgestellt werden, dass beides nicht zutrifft. Ich hatte Gelegenheit, zu wiederholten Malen zu beobachten, dass im ersten Falle Galle von Thieren, die überhaupt nicht an Rinderpest gelitten hatten oder vor dem vierten Krankheitsstage (von Beginn des Fiebers an gerechnet) getödtet waren, zur Impfung benutzt war; sowie ferner, dass, wo der zweite Fall zutraf, die Thiere keine Gelegenheit hatten, sich zu inficiren, weil sie in pestfreien Bezirken waren. Wurden solche scheinbar immunen Thiere dagegen auf ihre Immunität durch Injection virulenten Blutes geprüft, so erlagen sie der Seuche. Die Dauer der durch die Galleimpfungen verliehenen Immunität schwankt, wie sich experimentell feststellen lässt, zwischen zwei bis vier Monaten; nach vier Monaten widerstehen galleimmunisirte Thiere der Impfung mit virulentem Blut gewöhnlich nicht.

2. Es ist von verschiedenen Autoren, unter denen, soviel ich aus dem Referat einer Arbeit über Rinderpestbekämpfung in Südwestafrika im Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde ersieht, namentlich Stabsarzt Kohlstock zu nennen ist, behauptet worden, dass eine der Galleimpfung folgende Einspritzung von virulentem Blut die Immunität erhöhe. Die Behauptung hält in dieser allgemeinen Form der Kritik, die sich auf That-sachen und Experimente stützen kann, nicht Stand.

Die Beweisführung dieser Autoren ist im wesentlichen darauf begründet, dass in Districten, in welchen der Galleimpfung die Blutimpfung folgte, die Pest nach Verlauf einiger Monate nicht wieder erschienen ist. Es liegt hier also eine Vermischung der Begriffe immun und pestfrei vor. Weil Deutschland jetzt frei von Cholera ist, wird doch niemand ernsthaft behaupten wollen, dass die darin lebenden Menschen auch immun gegen Cholera seien. Es ist bei der Beweisführung eben das Moment der Infectionseigenheit ausser Acht gelassen. Wo dies letztere aber, wie hier in der bis jetzt nur zu zwei Drittel durchimpften Capcolonie, in Betracht kommt, da liegen die Verhältnisse anders als in den ganz isolirten und völlig durchgeimpften oder durch-seuchten Theilen, wie z. B. in unserem Schutzgebiete in Südwestafrika, in dem Kohlstock seine Erfahrungen gesammelt hat. Die nach Tausenden zählenden Einzelthatsachen, welche hier in der mit kleinen oder grossen Seuchenheerden überall durchsetzten Capcolonie verzeichnet sind, beweisen unwiderleglich, dass die der Galleimpfung nachfolgende Injection mit virulentem Blute zu einer Steigerung der Immunität nicht führt, und zwar, weil sie eine Erkrankung der galleimmunisirten Thiere nicht bedingt. Der eingeführte Infectionsstoff entfaltet in dem immunen Thiere gar keine Wirksamkeit, er veranlasst in der Regel weder eine Reaction noch Fieber und bringt daher im allgemeinen auch keine Erhöhung der Immunität hervor.

Weitere Grundlagen für die Richtigkeit des Dargelegten geben Experimente, angestellt mit Serum von galleimmunisirten Thieren, welche theils mit Blut nach der Galleimpfung nachgeimpft waren, theils nicht. Die Schutzkraft, welche durch das Serum solcher Thiere (entnommen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Immunisirung) gesunden Thieren bei subcutaner Einspritzung gegen die Rinderpestinfection verliehen wird, ist schwach. Vor allem ist aber wichtig, dass sich im Serum der mit Galle und virulentem Blut injicirten Thiere nicht mehr spezifische Schutzstoffe nachweisen lassen als bei den nur mit Galle allein geimpften Rindern. Nach allem aber, was wir über Immunität und deren Beziehungen zu den spezifischen Stoffen des Serums bei immunen Individuen wissen, müssen wir den in Zahlen ausdrückbaren Werth der Schutzkraft des Serums (Titer) als einen Maassstab für die Höhe der Immunität betrachten. Wenn, wie es hier ist, in beiden Fällen der Titre des Serums = 150 (d. h. 150 cem Serum schützen ein Rind gegen die einen Tag später erfolgende Infection mit 1 cem Rinderpestblut) ist, dann ist kein Grund anzunehmen, dass die Immunität der beiden Individuen, von denen das Serum stammte, eine verschieden hohe ist, nur weil das eine Thier hinterher mit virulentem Blut nachgeimpft wurde, das andere nicht.

Wie wenig einwandfrei die kritisirte Beweisführung ist, dafür theile ich kurz noch ein Beispiel mit, die Impfung im Basutoland.

Die Basutos sind ein Eingeborenenstamm in den Basutobergen an der Grenze des Oranje-Freistaates und Natal's, welcher zwar

unter englischer Verwaltung steht, aber laut Vereinbarung kein Eindringen weisser Elemente (settlements) zu gestatten braucht. Diese Verhältnisse bedingen es, dass Basutoland in Bezug auf den Verkehr etc. völlig von der Aussenwelt abgeschlossen ist. Es wird z. B. Vieh dort weder ein- noch ausgeführt. Im Februar vorigen Jahres ist Koch's Entdeckung in Basutoland der ersten Feuerprobe in grossem Maassstabe unterworfen worden und hat sie glänzend bestanden. Von den 100000 Rindern des Gebietes, in dem zu Beginn der Impfung die Seuche sich bereits eingenistet und viele Opfer gefordert hatte, sind dank der obligatorischen Einführung der Koch'schen Methode (compulsory inoculation) ohne nachfolgende Blutimpfung 70000 gerettet worden. Basutoland ist jetzt, nach mehr als einem Jahre, noch frei von Rinderpest. Niemand wird behaupten wollen oder können, dass alle Rinder dort noch immun seien.

Zusammenfassend möchte ich deshalb hier nochmals betonen, dass der Nutzen einer Blutimpfung nach der Galleinjection nicht erwiesen ist, dass hingegen die Galleimpfung allein nach Koch's ursprünglicher Vorschrift vorzügliche Dienste leistet, wenn sie in bedrohten Ländern nur allgemein durchgeführt wird. Die Blut-nachimpfung beherbergt wegen der Möglichkeit der Uebertragung von Blutkrankheiten sogar eine nicht geringe Gefahr.

Es sind in Südafrika nach meinen Aufzeichnungen annähernd zwei Millionen Rinder durch Koch's grosse Entdeckung der Immunisirungskraft der Galle am Leben erhalten worden, und diese Zahl würde noch grösser sein, wenn die Impfung in den beteiligten Staaten früh genug vor Verseuchung der Viehbestände und zwangsweise durchgeführt wäre. Dann wäre man sicher von der Pest im ganzen Süden Afrikas so befreit, bezw. vor ihr bewahrt worden, wie einzelne kleine Länder, z. B. Basutoland, es sind. Es ist zweifellos neben dem Misstrauen der meist holländischen Farmer vor allem die grosse Kostspieligkeit der Galleimpfungen gewesen (um 100 Thiere zu immunisiren, muss man 5 opfern), welche die Unschlüssigkeit der thierärztlichen Rathgeber der Regierung bedingte und dadurch einer Populärmachung dieser einfachen und sicheren Methode soviel Schwierigkeiten bereitete.

Aber nicht diese Gründe haben zum Suchen nach anderen Immunisierungsmethoden geführt, welche die Galleimpfung jetzt verdrängt haben, sondern die oben erwähnte Thatsache von der kurzen Dauer der Galleimmunität und der Umstand, dass in inficirten Heerden oder ihrer Umgebung die Impfung meist nur unter grossen Verlusten möglich ist. Denn da die Schutzkraft der Galle erst am fünften bis sechsten Tage nach der Injection sich zeigt, so können in inficirten Heerden und Gegenden oft sämtliche gallegeimpften Thiere sich in dieser Zeit inficiren und der Seuche erliegen. Ich habe vor einiger Zeit in dieser Wochenschrift ausführlich mit Dr. Turner auseinandergesetzt, wie die Nichtbeachtung dieser Thatsache oder vielmehr ihre falsche Deutung zu der irrigen, jetzt allgemein verlassenen Annahme geführt hat, dass die Galleimpfungen Rinderpest virulenter Form verbreiten können.

Dieser gewissermaassen langsame Eintritt von Immunität nach den Galleimpfungen hatte, wie bekannt, R. Koch dazu geführt, sein Augenmerk auch der Wirksamkeit des Serums zuzuwenden, und er hat über erfolgreiche Immunisierungsversuche mit dem Serum von Thieren, welche die Rinderpest überstanden hatten, wenn auch nur an wenigen Thieren angestellt, berichtet. Diese Versuche habe ich im Juni vorigen Jahres wieder aufgenommen und dann zusammen mit Dr. Turner das mitgetheilte Verfahren ausgearbeitet. Dies Verfahren, welches billig, sicher ist und auf Jahre immunisirt, wird jetzt in der Capcolonie fast ausschliesslich angewandt. Alle anderen Methoden, so auch die von Bordet und Danysz, Edington sind jetzt hier verlassen worden.

Die Wirksamkeit des Rinderpestserums ist jetzt in mehr als 100000 Fällen erprobt, daher über jeden Zweifel erhaben und bringt einen neuen Beweis für die weittragende Bedeutung der Ideen Behring's und seiner epochemachenden Entdeckung der Sero-therapie bei Diphtherie. Wenn es aber bei der Rinderpest, deren Erreger leider noch unbekannt ist, wo man also gewissermaassen im Dunkeln zu arbeiten gezwungen ist, möglich war, über fast alle Fragen der Immunität im allgemeinen, sowie die Wirkungs- und Anwendungsweise des Serums in praktischer und theoretischer Beziehung in so kurzer Zeit völlig Aufschluss zu gewinnen, so ist es nach R. Koch's Werk der Arbeit verdienter Forscher auf dem von Behring eröffneten Felde zu verdanken, unter denen ich besonders die Namen von Ehrlich, Pfeiffer, Knorr, Brieger, Wassermann, Roux, Voges, Sobernheim-Fraenkel, Gruber hervorheben möchte.

Als ich im Juni vorigen Jahres in den Gang der Experimente auf der Experimentalstation einzugreifen berufen wurde, da standen ausser anderen der Verwendungsweise des Serums vor allem zwei Hauptschwierigkeiten im Wege, auf die schon Koch hingewiesen hatte. Es gelang den damaligen Experimentatoren einmal nicht,

die Wirksamkeit des Serums, wie sie sich bei Thieren nach Ueberstehen der Krankheit findet, zu steigern, und zweitens das erhältliche sehr schwache Serum durch Zusatz von Phenol oder anderen Mitteln haltbar zu machen. So unwahrscheinlich mir anfangs die Möglichkeit, das zu erreichen, erschien, weil der Erreger ja völlig unbekannt und man deshalb auf die Hochtreibung der Immunität durch Injection von virulentem Blut angewiesen war, so hat sich beides doch in ungeahntem Maasse erreichen lassen. Durch die Injection der immunen Thiere mit virulentem Blut, in dem der Erreger ja enthalten ist, hat sich der Titre des Serums (siehe oben) um das 15fache und mehr erhöhen lassen, und solches phenolisirtes Serum von hoher Wirksamkeit behält seine Wirksamkeit sechs bis zwölf Monate, ohne nennenswerthe Abschwächung zu erleiden.

Zum Schluss gebe ich in gedrängter Form die Ergebnisse der weiteren Versuche und Beobachtungen:

1. Es gelingt nicht, durch Einspritzung einer Mischung von Serum und virulentem Blut in verschiedenem Procentsatz, Rindern eine milde Form der Krankheit mit Uebergang in Genesung zu geben, sei es, dass beide Stoffe (Serum und Blut) unmittelbar vor der Injection gemischt werden oder 24 Stunden vorher, so dass sie also lange in gegenseitiger Einwirkung sind. Wenn der Procentsatz des zum Serum zugesetzten Blutes gering ist, z. B. 1—2%, oder die Mischung lange genug (24 Stunden) gestanden hat, dann erkrankten die damit injicirten Thiere überhaupt nicht, sind aber auch nur für einige Tage immun. Beträgt andererseits der Procentsatz des zum Serum gefügten Blutes bei Mischung unmittelbar vor der Injection mehr als 1—2% oder hat bei Hinzufügung grösserer Blutmengen (20—20%) zum Serum die Mischung nicht lange genug gestanden, dann erkrankten die damit injicirten Thiere und sterben. Es ist deshalb nothwendig, Serum und Infectionsstoff von einander getrennt, an verschiedenen Körperstellen zu injiciren.

2. Diese und andere Versuche zeigen, dass im Serum mikrobicide Substanzen spezifischer Natur sein müssen, welche die Mikroben der Rinderpest zerstören, ausserhalb wie innerhalb des Thierkörpers. Normales Serum ist selbst in sehr grossen Dosen (1—2 l) völlig indifferent gegenüber dem Rinderpestinfectionsstoff. Ob neben diesen mikrobiciden Stoffen auch antitoxische im Rinderpestserum vorhanden sind, erscheint unwahrscheinlich, und ihr Nachweis ist mir bis jetzt nicht geglückt. Dem entspricht auch, dass das Serum in den späteren Stadien der Krankheit, wenn sich ausgesprochene Vergiftungserscheinungen einstellen (Collaps, erschwerte Athmung, Schwäche), das Serum in gewaltigen Dosen (2—3 l) keine Heilkraft entfaltet, während es zu Beginn der Krankheit (während der drei ersten Tage des Fiebers) fast mit Sicherheit die Genesung der kranken Thiere herbeiführt. Man hat sich die Heilwirkung des Rinderpestserums demnach so vorzustellen, dass das Serum vermöge seiner mikrobiciden Eigenschaften die Gewebe des Körpers vor einer Invasion des Infectionsstoffes schützt und zugleich die Mikroben tödtet. Im wahren Sinne ist das Serum mehr Praeventiv- als Heilmittel. Cholera-, Typhus-, Pyocyaneus-serum bilden Analoga des Rinderpestserums.

3. Das Rinderpestserum muss vor seiner Benutzung geprüft werden, indem es zusammen mit 1 ccm virulenten Blutes titirt wird. Es wird eine sogenannte Pfeiffe angelegt. Zwölf Thiere genügen meist zur Prüfung von 10 000 Dosen Serum.

4. Unterschiede in der Virulenz des zu den Injectionen mit Serum benutzten Blutes verschiedenster Herkunft sind bis jetzt nicht beobachtet worden. Es mögen Virulenzunterschiede vorhanden sein, aber sie haben keine praktische Bedeutung. Denn die durch die Prüfung ermittelte Dosis des Serums wird durch die Verwendung anderen Blutes als des zur Prüfung benutzten, z. B. beliebig im Felde von kranken Thieren entnommenen, nicht geändert.

5. An Stelle des Blutes von Rindern kann zur Ausführung der Methode auch das Blut von Schafen Verwendung finden, welche drei bis sechs Tage vor der Blutentnahme mit 50—100 ccm virulenten Rinderpestblutes geimpft waren. Auf diese Weise wird die Uebertragung von Rinderkrankheiten wie Texasfieber, Lungen-seuche etc. durch die Impfung ausgeschlossen.

6. Die Injection grosser Serumdosen allein (150—200 ccm), ohne virulentes Blut, verleiht den Rindern eine passive Immunität von vier bis sechs Monaten. Eine passive Immunisirung auf solche Dauer ist ein Novum von grossem praktischen und theoretischen Interesse. Das Diphtherieserum verleiht selbst in grossen Dosen nur Schutz für einige Wochen; dann ist vom Antitoxin in dem Blut des injicirten Individuums nichts mehr nachzuweisen.

7. Von der Kimberley-Station sind über 100 000 Dosen Serum zur Ausführung der Methode weggesandt und verbraucht. Aber die Verhältnisse des Landes bedingen es, dass nur in Ausnahmefällen genaue detaillirte Statistiken mit Angabe der Zahlen von

den Farmern zu erhalten sind, obgleich Fragebogen zur Ausfüllung stets dem Serum beiliegen. Der Farmer macht, wenn er, wie hier mit Glück impft, nur allgemeine Angaben, die für wissenschaftliche Angaben wenig Werth haben. Ein Misserfolg der Methode ist nicht zur amtlichen Kenntniss gelangt. Das folgende statistische Material haben einige Grossfarmer und Regierungsstationen geliefert. Wenngleich klein, sind die Zahlen doch bezeichnend.

Name der Station, Farm oder des Farmers	Zahl der geimpften Thiere	Zahl der infolge der Impfung gestorbenen Thiere	Dosen des Serums in Cubiccentimetern
Rhodesia:			
Bulamayostation . .	1909	2	15—20
Gwelostation . . . .	122	3	15—20
Ramagnabaanstation	1110	20	15—25
Uppington-District:			
Turner . . . . .	222	5	20—40
Moller . . . . .	2200	15	35—40
Stryn . . . . .	1500	5	20—40
Harris . . . . .	1100	3	20—40
Experimentalstation	110 <sup>1)</sup>	40 <sup>1)</sup>	10—35
District Kimberley .	1145	4	20
Summa . .	9478	97 = ca. 1 %	

8. Selbst bei Benutzung titrirten Serums erkrankt ein geringer Procentsatz der Thiere nicht, wie beabsichtigt, mit sichtbaren Symptomen (2—5%). Wie zahlreiche Versuche gezeigt haben, sind solche Thiere trotzdem für drei bis vier Monate immun.

9. Der Erreger der Rinderpest, der noch unbekannt ist, kann Bacterienfilter nicht passieren.

10. Da die Rinderpestmikroben in geradezu enormer Menge im Blute enthalten (selbst kleinste Bruchtheile eines Tropfens sind sicher infectiös) und trotzdem nicht auffindbar sind, so sind sie höchstwahrscheinlich so klein, dass sie über die Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit hinausgehen. Nach Abbe's Mittheilungen über die Leistungsfähigkeit der Mikroskope würden sie diese Grenze erreichen, wenn sie nur  $\frac{1}{3}$  der Grösse von R. Pfeiffer's Influenzabacillen hätten. Andererseits können sie nicht viel kleiner als jene Stäbchenart sein, weil sie sonst gewöhnliche Bacterienfilter passieren würden, wie es nach den Angaben von Frosch und Loeffler die Erreger der Maul- und Klauenseuche thun.

11. Das detaillirte statistische Material über sämtliche Serumimpfungen in der Colonie, zu denen sechs Serumstationen mit über tausend Immunisirungsthieren das Material geliefert haben, werde ich an anderer Stelle geben, falls die Regierung es überhaupt im Laufe der Zeit sammeln kann.

Kimberley, Südafrika, Mai 1898.

<sup>1)</sup> Meist für Experimentalzwecke benutzt.