[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin und
aus dem pathologischen Institut der thierärztlichen Hochschule in Berlin.]

Ueber die Immunisirung von Rindern gegen Tuberculose.

Von

Prof. Dr. **Robert Koch**,

Prof. Dr. **W. Schütz**,

und

Prof. Dr. **F. Neufeld**,

Dr. **H. Miessner**.

I.

Für die Möglichkeit, Rinder gegen die experimentelle Infection mit Perlsucht zu immunisiren, liegen heute bereits viele Beweise vor, die von verschiedenen Seiten beigebracht worden sind. Dagegen herrscht noch keine Uebereinstimmung über die Methoden, die zur Immunisirung anzuwenden sind und über die Zuverlässigkeit der Resultate, die sich dabei überhaupt erreichen lassen. Im Folgenden soll daher eine grössere Versuchsreihe mitgetheilt werden, bei der es gelungen ist, durch eine bestimmte Art der Vorbehandlung einen hohen Grad von Immunität bei Rindern herzustellen. Andererseits soll auch gezeigt werden, dass anscheinend geringe Veränderungen der Methode ausreichen, um das Ergebniss der Versuche zweifelhaft zu machen.

Von den verschiedenen Wegen, auf denen man die Immunisirung gegen Perlsucht versucht hat, sind bisher ohne Zweifel die besten Resultate durch die intravenöse Injection lebender menschlicher Tuberkelbacillen erzielt worden. Es ist das die Methode, die auch wir von Anfang an angewandt haben, und die sich uns naturgemäss aus dem Ausfall der vorangegangenen Versuche über den Unterschied zwischen den Bacillen der menschlichen und der Rindertuberculose ergab. Denn für uns steht es fest, dass das Pro-

blem der Tuberculose-Immunisirung in dem Sinne, wie es uns hier beschäftigt, d. h. im Sinne des Impfschutzes vorher gesunder Thiere gegen tödtliche Dosen virulenten Materials auf das Innigste mit der Frage der Verschiedenheit der Bacillen der menschlichen Tuberculose und der Bacillen der Perlsucht verknüpft ist, und dass dieses Problem in ein neues Stadium eingetreten ist, seitdem diese gelegentlich schon früher behauptete Verschiedenheit durch die Versuche von Koch und Schütz in exacter Weise nachgewiesen wurde. Aus diesen Versuchen hatte sich ergeben, dass Rindern grössere Mengen lebender Bacillen der menschlichen Tuberculose ohne Schaden eingespritzt werden konnten, während sie nach der Einspritzung selbst von kleinen Mengen lebender Bacillen der Perlsucht an allgemeiner Tuberculose erkrankten. Hiernach lag es nahe, Rinder, die nur für das Virus der Perlsucht empfänglich sind, durch vorhergehende Behandlung mit dem Virus der menschlichen Tuberculose zu immunisiren, und so stehen unsere Immunisirungsversuche im unmittelbaren Zusammenhange mit den früheren Versuchen von Koch und Schütz und knüpfen direct an diese an. Unseren Versuchen an Rindern sind die von Neufeld¹ beschriebenen Experimente an Eseln und Ziegen zum Theil zeitlich vorausgegangen, und an diesen beiden Thierarten gelang es uns, zum ersten Male (im Herbst 1901) die Möglichkeit einer Immunisirung gegen grosse Dosen virulenter Perlsuchtbacillen mit Sicherheit festzustellen. Kurze Zeit darauf haben wir, wie ebenfalls bereits von Neufeld² mitgetheilt ist, dasselbe Immunisirungsverfahren auf Rinder übertragen.

Die Einspritzung von lebenden Bacillen der menschlichen Tuberculose ist im Uebrigen nicht die einzige Methode gewesen, durch welche man versucht hat, Rinder gegen Perlsucht immun zu machen. Es kamen daneben, indem wir von den Versuchen mit passiver Immunisirung hier absehen, in Betracht: 1. Die Einspritzung von Stoffwechselproducten der Tuberkelbacillen oder von todtten Tuberkelbacillen, 2. die Einspritzung von lebenden Bacillen, die den Tuberkelbacillen nahe stehen (Bacillen der Geflügeltuberculose, Bacillen der Kaltblütertuberculose und säurefeste Bacillen) und 3. die Einspritzung von Perlsuchtbacillen, deren Virulenz abgeschwächt worden ist.

Die beiden zuerst erwähnten Methoden hat M'Fadyean³ zur Im-

¹ *Deutsche med. Wochenschrift.* 1903.

² *Ebenda.* 1904.

³ M'Fadyean, Experiments regarding the immunisation of cattle against Tuberculosis. *The Journal of comparative pathology and therapeutics.* 1901. p. 136 und 1902. S. 60.

munisirung benutzt. Wir wollen auf die wenig bekannt gewordenen Versuche desselben hier ausführlicher eingehen, weil es die ersten gewesen sind, bei denen unzweifelhaft ein beträchtlicher Grad von Immunität bei Rindern erreicht und durch Prüfung mit einem an Controlrindern als virulent erwiesenen Material demonstriert wurde. Bei den Versuchen mit Tuberculosegiften handelt es sich allerdings nicht um gesunde, sondern um bereits spontan tuberculöse Rinder, und der Autor selbst nimmt an, dass hier die Immunität nicht durch das Tuberculin allein, sondern durch dessen Wirkung auf die schon bestehenden tuberculösen Herde bedingt wurde.

Bei zwei Rindern, die schon vor dem Versuche auf eine Einspritzung von Tuberculin reagiert hatten, also tuberculös waren, versuchte M'Fadyean Immunität durch grosse Dosen von Tuberculin hervorzurufen. Das eine der beiden Thiere erhielt zuerst kleine Mengen, dann 4 Mal 10^{cem} und 5 Mal 20^{cem} Tuberculin. Schliesslich wurden ihm gleichzeitig mit zwei Controlthieren verriebene Theile einer tuberculösen Gekröslymphdrüse eines Pferdes in die Vene gespritzt. Als die drei Thiere 2 bzw. 3 Monate nach dieser Injection getödtet wurden, ergab die Section, dass das mit Tuberculin vorbehandelte Rind nur eine verkalkte mesenteriale Lymphdrüse aufwies, während alle übrigen Organe frei von tuberculösen Veränderungen waren, dass dagegen bei den beiden Controlthieren eine ausgedehnte Lungentuberculose bestand.

Bei einem zweiten bereits ebenfalls spontan tuberculösen Rinde wurden zuerst vier Injectionen von Tuberculin gemacht; darauf erhielt es gleichzeitig mit einem Controlrind intravenös $1\frac{1}{2}^{\text{cem}}$ einer Emulsion aus der mit miliaren Knötchen durchsetzten Leber eines mit Perlsucht inficirten Kaninchens. Das Controlrind wurde etwa nach 7 Wochen schwer krank getödtet und zeigte ausgebreitete Miliartuberculose der Lungen; das erst erwähnte Thier dagegen blieb zunächst gesund und erhielt in kurzen Zwischenräumen 7 Mal 20^{cem} und 1 Mal 10^{cem} Tuberculin unter die Haut gespritzt. Dann wurde die Einspritzung von Theilen tuberculöser Organe (Lunge eines mit Perlsucht inficirten Kaninchens und Pferdemicz) in die Venen noch 2 Mal wiederholt, und endlich wurden 4 Mal Tuberkelbacillenculturen (ob Perlsucht oder menschliche Tuberkelbacillen ist aus den Angaben des Autors nicht ersichtlich) in die Venen gespritzt, dazwischen mehrfache Injectionen von Tuberculin. 2 Monate nach der letzten Einspritzung und fast 2 Jahre nach der oben erwähnten ersten Injection mit der für das Controlthier tödtlichen Perlsuchtverreibung starb das Rind, und die Section ergab tuberculöse Herde in beiden Nieren, in den unteren Lungenpartieen, in vielen Drüsen, sowie Miliartuberculose der weichen Hirnhaut. Auch dieses Rind hat, wie schon der Vergleich mit dem

Controlthier ergibt, zweifellos einen beträchtlichen Grad von Immunität besessen, der jedoch bei der immer erneuten Zufuhr von infectiösem Material nicht ausreichte.

Wir lassen die anderen Versuche von M'Fadyean gleich folgen.

Zwei Rinder, die auf die Einspritzung mit Tuberculin nicht reagirt hatten, erhielten zuerst eine Aufschwemmung von Geflügeltuberkulosebacillen (bacillenreiche Emulsion der Leber eines spontan tuberculösen Fasans bezw. Huhns) intravenös, alsdann mehrfach wiederholte Dosen von Tuberculin. Darauf wurden den Thieren je 3 bis 4 Mal perlsuchthaltige Organverreibungen, 4 bis 5 Mal je eine Tuberkelbacillen-Reincultur (dieselbe, die in den oben erwähnten Versuchen angewandt wurde) in die Venen gespritzt, dazwischen wieder mehrfache Tuberculindosen. Beide Thiere starben schliesslich nach längerer Zeit (etwa 2 Jahre nach der ersten Injection von Perlsuchtmaterial). Die Section ergab nicht besonders zahlreiche Herde in den Lungen, Nieren und Drüsen, ferner in dem einen Falle einige Miliarknötchen in der weichen Hirnhaut, in dem anderen Falle einen haselnussgrossen, bacillenhaltigen Knoten im verlängerten Marke.

Auch bei diesen Rindern darf man annehmen, dass sie bereits einen gewissen Grad von Immunität erreicht hatten; die Immunität reichte aber noch nicht aus, um derartig grosse und wiederholt verabreichte Mengen des virulenten Materials unschädlich machen zu können.

Auch Pearson und Gilliland¹ versuchten Rinder durch Einspritzung von Tuberculin zu immunisiren.

Sie spritzten zwei Kühen, die vorher mit Tuberculin geprüft waren, ohne zu reagiren, an zehn aufeinander folgenden Tagen jedes Mal je 5^{cem} Tuberculin unter die Haut. Darauf fütterten sie die Versuchsthiere und zwei Controlthiere 10 Tage lang mit je 100^g einer perlsüchtigen Lunge vom Rinde und spritzten den Versuchsthiere während der Fütterung ausserdem noch täglich je 15^{cem} Tuberculin unter die Haut. Drei Monate später wurden sämmtliche Thiere getödtet. Bei der Obduction wiesen die Versuchsrinder nur tuberculöse Veränderungen in den mesenterialen Lymphdrüsen auf, die Controlrinder dagegen auch in anderen Drüsen sowie in den Lungen. Hieraus schlossen die Verfasser, dass die Widerstandsfähigkeit gegen die Infection mit Perlsucht durch die Einspritzungen von Tuberculin erhöht worden sei.

Die Immunisirung von Rindern mit den Bacillen der Geflügeltuberculose und mit anderen den Tuberkelbacillen mehr oder weniger nahe-

¹ Pearson and Gilliland, Some experiments upon the immunisation of cattle against tuberculosis. *Journal of comparative medicine and veterinary archives*. Philadelphia, November 1902.

stehenden Bacterien ist mehrfach versucht worden, nachdem bereits in den neunziger Jahren entsprechende Versuche an kleinen Thieren gemacht worden waren. Die Versuche an kleinen Thieren sollen nur soweit kurz erwähnt werden, als sie eine gewisse Analogie zu den Versuchen an Rindern bieten.

So versuchten Grancher und Ledoux-Lebard¹, Kaninchen durch Einspritzungen von Bacillen der Geflügeltuberculose in die Venen immun zu machen. Aehnliche Versuche machten Héricourt und Richet² bei Hunden. Grancher und Martin³ spritzten Kaninchen zuerst alte und dann frische, sehr virulente Bouillonculturen der Geflügeltuberculose in den Venen. Babes⁴ impfte Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen mit Bacillen der Geflügeltuberculose. Auch Courmont und Dor⁵ versuchten durch Einspritzung von immer gesteigerten Mengen der Bacillen der Geflügeltuberculose Immunität bei Kaninchen hervorzurufen. Paterson⁶ wandte zu diesem Zwecke bei Kaninchen und Meerschweinchen abgetödtete Culturen der Geflügeltuberculose an. Im Allgemeinen ist zu sagen, dass die Erfolge, von denen ein Theil der Experimentatoren spricht, von einem anderen Theile in Abrede gestellt worden ist. Zu den letzteren gehört namentlich Straus.⁷ Auch Terre⁸ gelang es nicht, mit Fischtuberculosebacillen Meerschweinchen gegen Tuberculose zu immunisiren.

¹ Grancher et Ledoux-Lebard, *Études sur la tuberculose expérimentale du lapin. Arch. de med. exp. et d'anat. path.* 1891. Nr. 2.

² Héricourt et Richet, De la vaccination contre la tuberculose humaine par la tuberculose aviaire. *Études exp. et clin. sur la tuberculose.* 1892. A. III. Fasc. 2. p. 365. — La vaccination tuberculeuse chez le chien. *Compt. rend. de l'acad. des sciences.* 1892. T. CXIV. p. 854. 1889. — Influence sur l'infection tuberculeuse de la transfusion du sang des chiens vaccinés contre la tuberculose. *Ebenda.* T. CXIV. p. 842. — La vaccination tuberculeuse chez le chien. *Le bull. méd.* 1892. Nr. 29. p. 741 et Nr. 48. p. 906.

³ Grancher et Martin, Tuberculose expérimentale sur un mode de traitement et de vaccination. *La sem. méd.* 1890. Nr. 37. — Note sur la vaccination antitub. *Congrès pour l'étude de la tuberculose.* 1891. p. 10. — Étude sur la vaccination tuberculeuse. *Revue de la tuberculose.* 1893. T. I. p. 289.

⁴ Babes, Essais de traitement de la tuberculose (par l'injection du sérum de chiens rendus réfractaires à cette maladie). *Communication au congrès pour l'étude de la tuberculose.* 1893.

⁵ Courmont et Dor, De la vaccination contre la tuberculose aviaire ou humaine avec les produits solubles du bacille tuberculeux aviaire. *Congrès pour l'étude de la tuberculose.* 1891. p. 651.

⁶ Paterson, A method of producing immunity against tuberculous infection. *The Lancet.* 1897. p. 1106.

⁷ Straus, *La tubercul. et son bacille.* 1895. p. 797.

⁸ Terre, Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXXIII. S. 200.

Wir selbst wurden durch die Beobachtung, dass das Serum von Ziegen und Eseln, die gegen Tuberculose immunisirt worden waren, nicht nur Tuberkelbacillen, sondern auch eine Reihe anderer säurefester Bacillen agglutinierte¹, und dass umgekehrt das Serum von Thieren, die z.B. mit dem Moeller'schen Thimotheebacillus vorbehandelt worden waren, wiederum Tuberkelbacillen agglutinierte, auf die Anwendung „säurefester“ Bacillen zur Immunisirung gegen Tuberculose hingewiesen. Aber schon wenige Versuche an Ziegen ergaben, dass mit dem Moeller'schen Thimothee-, Pseudoperlsucht- und dem Blindschleiehtuberculose-Bacillus zum mindesten eine so schnelle und vollkommene Immunität, wie mit dem Bacillus der menschlichen Tuberculose auch nicht annähernd erzielt werden konnte; zum Theil hatten diese Culturen auch noch schädliche Nebenwirkungen. Wir haben deshalb die Versuche nicht weiter fortgesetzt.

Nur bei Meerschweinchen, bei denen noch keines der zahlreichen bisher versuchten Immunisirungsverfahren als sicher wirkend anerkannt worden ist, wurde eine grössere Zahl von Versuchen mit lebenden Culturen des Thimothee-, Mist-, Pseudoperlsucht- und Blindschleiehtuberculose-Bacillus gemacht. Die Meerschweinchen wurden grösstentheils intravenös (durch Injection in die Axillarvene) in einigen Fällen auch intraperitoneal mit lebenden Culturen der genannten Bacillen vorbehandelt und nach verschieden langer Zeit durch subcutane oder intraperitoneale Injectionen kleiner Mengen schwach virulenter Tuberkelbacillen auf ihre Immunität geprüft. Bei den so vorbehandelten Meerschweinchen liess sich zwar häufig eine Verzögerung im Auftreten der ersten Infectionsercheinungen und im Verlaufe der Infection nachweisen, insbesondere war die Erkrankung der Lymphdrüsen bei subcutaner Infection bisweilen eine sehr geringe, und wir hätten deshalb bei einer nicht genügend langen Beobachtung der Thiere leicht zu falschen Schlussfolgerungen verleitet werden können. Unsere Meerschweinchen sind indess schliesslich alle tuberculös geworden.

Auch andere Experimentatoren sind zu ähnlichen Ergebnissen gekommen.

Moeller² versuchte Meerschweinchen und Kaninchen durch subcutane und intravenöse Injectionen säurefester Bacillen immun zu machen. Hierbei zeigte sich, dass selbst durch wiederholte intravenöse Injectionen nur ein hemmender Einfluss auf die Entwicklung der Tuberculose, aber keine vollständige Immunität gegen dieselbe zu Stande kam, und zwar

¹ Koch, Ueber die Agglutination der Tuberkelbacillen und über die Verwerthung dieser Agglutination. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1901. Nr. 48.

² Moeller, Ueber active Immunisirung gegen Tuberculose. *Zeitschrift für Tuberculose und Heilstättenwesen*. Bd. V. S. 206.

hatte der Timotheebacillus und der Grasbacillus II die relativ geringste, der Pseudoperlsuchtbacillus die relativ stärkste Wirkung.

Klemperer¹ kommt auf Grund von acht Versuchen an Meerschweinchen zu dem Schlusse, dass durch subcutane, bzw. intraperitoneale Einspritzungen von säurefesten Bacillen ein abschwächender und hemmender Einfluss auf die tuberculöse Infection ausgeübt wird. Der Schutz war aber nur gering und vorübergehend, da alle behandelten Meerschweinchen in Folge der Einspritzung der Bacillen der menschlichen Tuberculose später dennoch zu Grunde gingen. Dieudonné² fand, dass eine aus dem Froschkörper gezüchtete Cultur bei Meerschweinchen keine Immunität gegen eine nachfolgende intraperitoneale Impfung mit Tuberkelbacillen hervorrief. Die betreffende Cultur war nach mehreren Passagen durch Frösche gewonnen, nachdem der erste Frosch mit Säugethiertuberculose geimpft worden war. Auf die Frage der Umzüchtung von Tuberkelbacillen durch derartige Passagen brauchen wir nicht mehr einzugehen, nachdem durch die eindeutigen Versuchsergebnisse von Weber und Taute³ die Fehlerquelle, der die früheren Autoren zum Opfer gefallen sind, aufgedeckt worden ist.

Friedmann⁴ hat aus einer spontan entstandenen Höhle in den Lungen einer Schildkröte einen Bacillus gezüchtet, den er für einen modificirten Bacillus der menschlichen Tuberculose hält. Er berichtet zunächst über die immunisirende Wirkung dieser Cultur (soweit ersichtlich bei intravenöser Application) an Meerschweinchen; bei den theilweise anscheinend günstigen Resultaten ist jedoch nach dem oben angeführten zu beachten, dass in allen Fällen die Beobachtungsfrist der Thiere eine viel zu kurze ist, um irgend sichere Schlüsse aus den Versuchen zu ziehen.⁵

In einer späteren Mittheilung berichtet Friedmann⁶ über zwei mit seiner Cultur vorbehandelte Rinder, die nachher mit einer Perlsuchtcultur

¹ Klemperer, Ueber die Beziehung der säurefesten Saprophyten (Pseudotuberkelbacillen) zu den Tuberkelbacillen. *Zeitschrift für klin. Medicin.* 1903. Bd. XLVIII. S. 250.

² Dieudonné, *Münchener med. Wochenschrift.* 1903. S. 2282.

³ Weber und Taute, *Tuberculose-Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Hft. 3.

⁴ Friedmann, Spontane Lungentuberculose bei Schildkröten und die Stellung des Tuberkelbacillus im System. *Zeitschrift für Tuberculose und Heilstättenwesen.* Bd. IV. S. 439. — Immunisirung gegen Tuberculose. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1903. S. 953. — Zur Frage der activen Immunisirung gegen Tuberculose. *Ebenda.* 1904. S. 166.

⁵ Diese Bedenken werden durch die seither erfolgte Publication von Libbertz und Ruppel (*Deutsche med. Wochenschrift.* 1904, Nr. 46) noch verstärkt.

⁶ Friedmann, Ueber Immunisirung von Rindern gegen Tuberculose (Perlsucht) und über Tuberculosenserum-Versuche. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1904. S. 1673.

inficirt wurden, ohne an allgemeiner Tuberculose zu erkranken. Die Infectionsdosis wird nicht angegeben. Sie genügte jedenfalls nicht, um das Controlthier in 4 Monaten zu tödten, sondern dasselbe wurde alsdann geschlachtet und wies in den Lungen „unzählige feinste, dem Verlauf der Gefässe folgende Knötchen (Miliartuberkel)“ auf. Nach den vorliegenden spärlichen bzw. wenig exacten Versuchen muss es wohl dahingestellt bleiben, ob und bis zu welchem Grade sich mit dem Schildkrötentuberkelbacillus eine Immunisirung herbeiführen lässt.

Friedmann hat auch einen Heilungsversuch bei einem Rinde vorgenommen, das auf die Einspritzung von Tuberculin reagirt hatte, also tuberculös war. Bei der Section dieses Rindes fanden sich nur einige kleine, verkalkte und abgekapselte tuberculöse Herde in zwei trachealen Lymphdrüsen. Nun lässt sich aber ein ähnlicher Befund bei gar nicht behandelten Rindern sehr häufig beobachten. Mithin geht aus dem Befunde nicht hervor, dass die Verkalkung und Abkapselung der tuberculösen Herde eine Folge der Behandlung mit Schildkrötentuberkelbacillen war.

Römer¹ macht eine kurze Angabe über Versuche, mit einem Stamm von Hühnertuberculosebacillen Rinder gegen Perlsucht zu immunisiren. Das Verfahren wurde jedoch als zu gefährlich und für die Praxis nicht geeignet wieder verlassen.

Ein ganz sicheres Urtheil darüber, inwieweit Rinder durch Einspritzung von Geflügeltuberculosebacillen oder von manchen anderen säurefesten Bacillen gegen Perlsucht immunisirt werden können, lässt sich aus den Mittheilungen der oben genannten Autoren noch nicht gewinnen. Wenn sich auf diesem Wege eine gewisse Immunität erreichen lässt, so dürfte in jedem Falle der Grad derselben nicht annähernd mit demjenigen zu vergleichen sein, den eine geeignete Vorbehandlung mit echten Tuberkelbacillen hervorruft.

Was die oben erwähnte dritte Methode betrifft, durch Einspritzung von Perlsuchtbacillen, deren Virulenz abgeschwächt worden ist, gegen virulente Perlsucht zu immunisiren, so wollen wir später darauf zurückkommen. Wir wenden uns jetzt zu den Versuchen von Behring's.

Von Behring hat in Gemeinschaft mit seinen Mitarbeitern Römer und Ruppel über eine grössere Anzahl von Versuchen, Rinder gegen Perlsucht zu immunisiren, berichtet und auf Grund der dabei von ihm erhaltenen Resultate die intravenöse Injection eines bestimmten Stammes („Cultur I“) von menschlichen Tuberkelbacillen zur Einführung in die Praxis empfohlen, um durch Immunisirung der Kälber in den ersten

¹ Römer, *Beiträge zur experimentellen Therapie*. Hft. 7, S. 86.

Lebensmonaten allmählich einen tuberculosefreien Viehstand zu schaffen. Was die Methode der Immunisirung anlangt, so hat von Behring¹ zuerst (Einl. S. V) die vorläufige Angabe gemacht, Rindern im Alter von 5 bis 7 Monaten als erste Dosis 0.001^{grm} seiner Cultur intravenös einzuspritzen und nach 4 Wochen eine zweite Injection von 0.025^{grm} folgen zu lassen; dann hat er die Dosis auf 0.004 bzw. 0.01^{grm} festgesetzt.

Später hat von Behring empfohlen, dieselbe Cultur, nachdem sie im Vacuum bei niederer Temperatur getrocknet ist, zur Schutzimpfung zu benutzen und bei der ersten Injection 0.004^{grm}; bei der zweiten, frühestens 12 Wochen darnach auszuführenden Injection 0.02^{grm} Trockensubstanz zu injiciren. Die Impfung soll in der Regel nur bei Kälbern von 3 Wochen bis zu 4 Monaten, bei älteren, bis zu 2 jährigen Kälbern aber nur ausnahmsweise und nur dann ausgeführt werden, wenn eine Prüfung mit Tuberculin negativ ausgefallen ist. Der Impfstoff soll in diesem getrockneten Zustande 1 Monat lang haltbar sein.

von Behring hat bisher keinen Versuch veröffentlicht, in welchem ein Rind durch eine der von ihm empfohlenen Methoden immunisirt und der Erfolg der Immunisirung durch eine Controlinjection nachgewiesen worden ist. Dagegen haben einige der von ihm auf andere Weise immunisirten Rinder zweifellos einen genügenden Grad von Immunität besessen, um eine für Controlthiere acut tödtliche Perlsuchtinfection wenigstens eine Zeit lang zu überleben, so die in der ersten Mittheilung beschriebenen Rinder 8, 10, 11, 16, 17, 20. Die Mehrzahl dieser Thiere erwies sich jedoch bei der Section nicht als frei von Tuberculose, bei einigen fanden sich sogar erhebliche tuberculöse Veränderungen, die theils auf die Prüfung mit virulentem Material, theils auf die zur Vorbehandlung gemachten Injectionen zurückzuführen sein dürften. Sämmtliche soeben angeführten Thiere waren, bevor sie mit virulentem Material geprüft wurden, entweder intravenös, oder subcutan mit wenig virulentem Perlsuchtmaterial behandelt worden; es ist dies eine Vorbehandlung, die von Behring, wie er und Römer mehrfach betonen, für die Praxis vollkommen ausschliesst. Die meisten der genannten Thiere hatten ausserdem noch mehrfache (zwei Thiere sogar neun) Injectionen von menschlichen Tuberkelbacillen erhalten. Wodurch also in diesen Fällen die Immunität erzielt worden ist, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen.

Weniger scheinen uns die später von Römer² mitgetheilten Versuche für die Frage der Immunisirung zu beweisen, und zwar deswegen, weil hier der Nachweis fehlt, dass die zur Prüfung benutzte Perlsucht-

¹ von Behring, Tuberculose. *Beiträge zur experimentellen Therapie*. Hft. 5.

² Römer, *Ebenda*. Hft. 7.

cultur genügend virulent war. Im Gegentheil geht aus der Durchsicht der Curven hervor, dass die hauptsächlich benutzte Perlsuchtcultur 18 wenigstens im Mai 1903 keine hohe Virulenz besass. Es wurden nämlich am 26. Mai 1903 zwei Controlthiere intravenös mit 0.0005 ^{grm} der Cultur inficirt (bei einem der Thiere gelangte vielleicht nicht das ganze Material wirklich in die Vene) und am 6. bzw. 13. October 1903 getödtet. Der Befund war beim ersten Thier: In vier Drüsen je ein bis zwei stecknadelbis hirsekorn-grosse Knötchen mit spärlichen Tuberkelbacillen. „Innere Organe ohne Veränderungen“. Das zweite Thier, das niemals gefiebert hatte, zeigte ausser zwei Drüsen mit verkästen bzw. verkalkten Herden in einer Lungenspitze drei hirsekorn-grosse verkalkte Tuberkel mit spärlichen Bacillen. Noch geringfügigere Veränderungen zeigte ein am 5. Juli 1903 mit 0.0025 derselben Cultur subcutan inficirtes und am 29. August getödtetes Controlrind. Mithin sind diejenigen Rinder, die etwa in der Zeit der soeben angeführten Virulenzprüfungen mit Perlsuchtcultur 18 inficirt wurden, ohne sichtlich zu erkranken, daraufhin doch nicht als immunisirt anzusehen. An acuter fortschreitender Tuberculose nach Injection dieser Perlsuchtcultur ist von den von Römer an dieser Stelle beschriebenen Thieren nur ein einziges (Nr. 44) erkrankt, welches im August 1902 0.01 ^{grm} der Cultur intravenös erhalten hatte. Dies ist jedoch gerade ein Thier, das wenigstens annähernd nach der für die Praxis empfohlenen Methode immunisirt worden war, indem es zwei Injectionen (0.01 bzw. 0.02 ^{grm}) der Cultur I von menschlichen Tuberkelbacillen, und ausserdem zwei Injectionen der Arloing'schen Cultur erhalten hatte. Es erkrankte nach der Injection der Perlsuchtcultur schwer und wies, als es etwa 8 Wochen darnach getödtet wurde, allgemeine Tuberculose der Lungen auf. Römer deutet an, dass dieser Misserfolg darauf beruhe, dass das Rind 44 (welches zu Beginn der Immunisirung 146 ^{kg} wog) schon in zu vorgeschrittenem Alter sich befunden habe, — eine Erklärung, die nach unseren eigenen, sowie Hutyra's Beobachtungen nicht als zutreffend angesehen werden kann.

Ueber den zweiten von Römer benutzten Perlsuchtbacillenstamm (2015) liegt überhaupt keine Virulenzprüfung an einem Rinde vor. Nun kann gewiss nicht erwartet werden, dass bei Tuberculoseversuchen an grossen Thieren etwa jedes Mal ein Controlthier geopfert wird, aber von Zeit zu Zeit, insbesondere aber beim Abschluss jeder grösseren Versuchsreihe, muss unbedingt die Virulenz der Perlsuchtculturen festgestellt werden, wenn die Versuche überhaupt eine beweisende Kraft haben sollen. Als befremdlich muss es wohl bezeichnet werden, wenn Römer eine Methode der Immunisirung auf Grund von Versuchen empfiehlt, bei denen die wenigen Controlprüfungen, die überhaupt angestellt wurden, negativ ausgefallen sind.

An einer Stelle berichtet von Behring¹ über fünf Kälber, von denen das eine durch einmalige, die übrigen durch mehrmalige Einspritzung seiner Cultur I von menschlichen Tuberkelbacillen vorbehandelt waren; die Thiere erhielten schliesslich zugleich mit einem Controlthier 0.0005 der Perlsucht 18 (die anscheinend 24 Tage im Vacuum aufbewahrt war) intravenös. Da das Controlthier indessen nicht tödtlich erkrankte und weder über dieses noch über die fünf Versuchskälber Obductionsberichte vorliegen, so lassen sich aus diesen Mittheilungen keine Schlüsse über eine etwa eingetretene Immunität ableiten.

Von Behring² selbst äussert sich speciell mit Bezug auf die Anwendung der im Vacuum getrockneten Tuberkelbacillen: Meine Instituts-experimente beweisen, dass die hier beschriebene Schutzimpfung mit Cultur I von menschlichen Tuberkelbacillen gegen nachfolgende willkürlich ausgeführte Injectionen eine grössere Widerstandsfähigkeit bedingt, aber noch nicht in dem Grade, dass acut tödtliche Dosen vom Rindertuberculosevirus gut vertragen werden.

Man kann hiernach die Versuche von Behring's und seiner Mitarbeiter dahin zusammenfassen, dass aus denselben wohl die Möglichkeit einer Immunisirung von Rindern überhaupt hervorgeht, dass aber eine geeignete Methode zur Immunisirung sich daraus nicht ergibt.

Um eine unparteiische Nachprüfung zu ermöglichen, hat von Behring mehrere Thiere, die von ihm schutzgeimpft waren, an andere Untersucher zur Nachprüfung abgegeben. Auch diese Thiere waren jedoch keineswegs nach einer der von v. Behring für die Praxis angegebenen Methoden behandelt, sondern hatten vielfach wiederholte Injectionen von verschiedenem Material erhalten. Wenn somit von vorneherein aus diesen Versuchen ein Schluss auf die Leistungsfähigkeit des für die Praxis empfohlenen Verfahrens nicht gezogen werden konnte, so lieferten sie nicht einmal in allen Fällen den Beweis, dass die betreffenden Thiere überhaupt immun waren. Einerseits gelang es in der Regel nicht, dieselben einer für die Controlthiere tödtlichen Infection zu unterwerfen, andererseits erwiesen sich einige der Thiere, trotzdem sie nicht mit hochvirulentem Material geprüft wurden, in der Folge nicht als tuberculosefrei.

So erhielt Lorenz³ zwei Kälber, von denen das eine 8 und das andere 14 Einspritzungen von tuberculösem Material erhalten hatte. Nun erwies sich das von Lorenz für die Controle benutzte Material als so

¹ von Behring, *Beiträge zur experimentellen Therapie*. Hft. 8.

² *Zeitschrift für Thiermedizin*. N. F. VI. S. 321.

³ Lorenz, Die Bekämpfung der Rindertuberculose und das v. Behring'sche Immunisirungsverfahren. *Berliner thierärztl. Wochenschrift*. 1903. Nr. 48.

wenig virulent, dass auch die Controlthiere nach der subcutanen Infection zwar mässig starke locale Erscheinungen zeigten, bei der Schlachtung aber nur ganz geringfügige tuberculöse Veränderungen an den inneren Organen aufwiesen. Da ferner ein Obductionsbericht über die beiden vorbehandelten Thiere nicht vorliegt, so fehlt überhaupt jeder Nachweis dafür, dass letztere immun waren.

Schlegel¹ unterwarf zwei in Marburg immunisirte Rinder, von denen das eine (Nr. 14) neun und das andere (Nr. 40) drei Einspritzungen von tuberculösem Material erhalten hatte, einer Probe. Hierbei ist besonders hervorzuheben, dass dem Rinde Nr. 14 8 Mal der für den praktischen Gebrauch empfohlene Stamm (I) von Bacillen der menschlichen Tuberculose in ansteigenden Mengen von 0.005 bis 0.4^{grm} in die Venen eingespritzt worden war. Bei der ersten Probe wurde den beiden Versuchsrindern und einem Controlrind eine Einspritzung von einem perlsüchtigen Drüsenstückchen eines Rindes gemacht. Hierbei konnte kein Unterschied zwischen dem Verhalten der Versuchsrinder und dem des Controlrindes nachgewiesen werden, abgesehen von der grösseren Tuberculinempfindlichkeit des letzteren, auf welche Römer besonderen Werth legt. Römer übersieht dabei die naheliegende Möglichkeit, dass die Tuberculinempfindlichkeit der Versuchsrinder durch die vielfach wiederholten Injectionen von tuberculösem Material abgestumpft sein kann.² Darauf wurde den drei Rindern zugleich mit zwei neuen Controlrindern 0.0005^{grm} von Perlsuchtbacillen in die Venen gespritzt. Es ist dies die oben genauer besprochene Infection, bei welcher sich der Stamm der Perlsuchtbacillen 18 für die Controlrinder so wenig virulent erwies. Das vorbehandelte Rind Nr. 14 wurde allmählich marantisch; als es etwa 3 Monate später getödtet wurde, fanden sich in den Mediastinaldrüsen sowie in einer Lunge und in einer Niere mehrere kleine Knötchen, die Tuberkelbacillen enthielten. Das ersterwähnte Controlrind, dem 2 Mal Theile eines Perlsuchtknotens injicirt worden waren, wies zahlreichere Knötchen in Lungen, Nieren, Milz und mehreren Lymphdrüsen auf. Die beiden anderen Controlrinder, denen nur einmal Perlsuchtbacillen in die Venen gespritzt worden waren, zeigten, wie oben erwähnt, keine bzw. ganz minimale Veränderungen der inneren Organe. Ueber das zweite vorbehandelte Thier ist noch kein Sectionsbericht mitgetheilt.

¹ Schlegel, Zur Tuberculose-Schutzimpfung. *Berl. thierärztl. Wochenschrift*. 1903. Nr. 49.

² Eber (*D. thierärztl. Woch.*, 1905, Nr. 1) theilt einen entsprechenden Fall mit, wo ein vielfach vorbehandeltes Thier sich trotz negativer Tuberculinprobe als tuberculös erwies.

An Eber¹ waren zwei Rinder zur Probe gesandt worden. Das eine der Thiere (Nr. 9), welches mit acht intravenösen und einer intraocularen Injection vorbehandelt worden war, erhielt zur Prüfung seiner Immunität zunächst 4 Mal Verreibungen von Perlsuchtknoten subcutan bezw. intravenös. Erst das bei einer fünften (intravenösen) Injection verwandte Material (0.01 einer Perlsuchtcultur) war von genügender Virulenz, um 2 Controlthiere in 28 bis 38 Tagen zu tödten. Das immunisirte Thier wurde nach $5\frac{3}{4}$ Monaten schwer krank getödtet und zeigte zahlreiche verkäste Knötchen in Lungen und Nieren, sowie tuberculöse Basilar-meningitis. Ueber das Ergebniss der Probe bei diesem Rinde und dem Rinde Nr. 46 sagt Eber Folgendes: „Die Widerstandsfähigkeit der vorbehandelten Rinder war keine absolute. Bei genügend starker Dosirung erkrankten beide Rinder an den Folgen der tuberculösen Infection.“

Weit günstiger fielen die Versuche von Hutyra² aus. Hutyra verwandte theils den Originalimpfstoff von Behring's, theils drei verschiedene von ihm selbst frisch gezüchtete Culturen des menschlichen Typus; dabei sei bemerkt, dass eine dieser letzteren von einem an Tuberculose eingegangenen Affen herstammte.

Die Versuchskälber Hutyra's standen im Alter von $3\frac{1}{2}$ bis 12 Monaten. Der Autor injicirte von v. Behring's Impfstoff bei der ersten Impfung 0.004, bei der zweiten 0.01, in anderen Fällen 0.04 ^{grm}; von seinen eigenen Culturen 0.005 bezw. 0.025 ^{grm}. Zwischen beiden Einspritzungen lagen etwa 40 Tage, zwischen der zweiten Impfung und der Infection 7 bis 8 Wochen. Als Prüfungsdosis diente 0.02 ^{grm} der von Behring'schen Perlsuchtcultur 18. Dieselbe wurde in einem Falle subcutan, sonst intravenös gegeben, und ihre Virulenz stets an Controlthieren erwiesen. Vier von den zehn schutzgeimpften Thieren wurden ausserdem vor der intravenösen Injection der Perlsuchtcultur noch 14 Tage lang mit derselben Cultur gefüttert.

Von den zehn vorbehandelten Thieren war bei einem die Immunisirung misslungen; dasselbe starb annähernd gleichzeitig mit den Controlen etwa 5 Wochen nach der Infection an Miliartuberculose. Die anderen wurden, während alle Controlthiere an Miliartuberculose der Lungen eingingen, nach $2\frac{1}{2}$ bis 3 Monaten getödtet. Keines der Thiere zeigte sich völlig frei von Tuberculose, sondern es fanden sich stets

¹ Eber, Ueber die Widerstandsfähigkeit zweier in Marburg mit Tuberkelbacillen verschiedener Herkunft vorbehandelter Rinder gegen subcutane und intravenöse Injectionen mit tuberculösem vom Rinde stammenden Virus. *Berl. thierärztl. Wochenschrift*. 1904. Nr. 53.

² Hutyra, Schutzimpfungsversuche gegen die Tuberculose der Rinder nach v. Behring's Methode. *Beiträge zur experimentellen Therapie*. Hft. 9.

in den inneren Organen, sowie in einigen Lymphdrüsen bacillenhaltige Knötchen; diese Veränderungen waren zum Theil nur sehr geringfügig, zum Theil auch ausgedehnter, wobei bemerkenswerth ist, dass die von dem Autor selbst gezüchteten frischen Culturen entschieden ein besseres Resultat ergaben, als der von Behring'sche Originalimpfstoff. Mit Rücksicht auf die Menge des zur Prüfung eingespritzten Infectionsmaterials, dessen Virulenz stets controlirt wurde, steht ausser Zweifel, dass die Versuchsthierc Hutyra's zum grössten Theil einen erheblichen Grad von Immunität besaßen.

Ferner hat Thomassen¹ eine Mittheilung veröffentlicht, nach der es ihm gelungen ist, bei zwei Kälbern nach der Einspritzung von Bacillen der menschlichen Tuberculose in die Venen einen erheblichen Grad von Immunität gegen die Perlsucht zu erzeugen. Dieselben zeigten nach der Controlcinspritzung von Perlsuchtbacillen nur geringe tuberculöse Veränderungen in den Lungen, während das gleichzeitig mit derselben Menge der Perlsuchtbacillen inficirte Controlkalb innerhalb 19 Tagen an allgemeiner Tuberculose zu Grunde ging. Ein drittes Thier immunisirte Thomassen durch eine intraoculare Injection. Dieses Versuchskalb war frei von Tuberculose.

Einen guten Immunisirungserfolg hatten ein Jahr früher Pearson und Gilliland² bei zwei Kälbern erreicht. Sie spritzten zwei Kälbern in einem Zeitraumc von 2 Monaten Bacillen der menschlichen Tuberculose in ansteigenden Mengen, zusammen 0.16 cm^3 in die Venen ein. Nach weiteren 2 Monaten erhielten die beiden Versuchskalber und zwei Controlkalber eine Einspritzung von Perlsuchtbacillen in die Luftröhre. Nach abermals 2 Monaten wurden sämtliche Kälber getödtet. Die Versuchskalber erwiesen sich bei der Obduction frei von Tuberculose, während die Controlkalber zahlreiche Herde in den Lungen und in vielen Drüsen erkennen liessen.

Von Baumgarten³ hat durch Einspritzung von Bacillen der menschlichen Tuberculose in die Unterhaut bei Kälbern einen so hohen Grad von Immunität erreicht, dass sie gegen eine für Controlrinder tödtliche Infection mit Perlsuchtbacillen geschützt waren. Von Baumgarten sagt: „Schon eine einmalige subcutane Impfung mit menschlichen Tuberkelbacillen genügt, um diese Immunität gegen Perlsuchtinfection zu be-

¹ Thomassen, L'immunisation des jeunes bovidés contre la tuberculose. *Rec. de méd. vétérinaire*. 1903. p. 6.

² Pearson and Gilliland, a. a. O.

³ von Baumgarten, Ueber Immunisirungsversuche gegen Tuberculose. *Berl. klin. Wochenschrift*. 1904. Nr. 43.

wirken.“ Auch bestand diese Immunität noch $2\frac{1}{2}$ Jahre nach der Präventivimpfung „gegen jede folgende für Controlrinder tödtliche Perlsuchtimpfung“ fort. Nähere Angaben hat von Baumgarten über die Versuche bisher nicht gemacht; er glaubt aber die Einspritzung in die Venen durch eine Einspritzung in die Unterhaut ersetzen zu können.¹

II.

Von unseren eigenen Versuchen sollen hier nur die späteren in ausführlichen Protokollen wiedergegeben werden, bei denen Rinder ausschliesslich durch ein- oder zweimalige intravenöse Injection vorbehandelt wurden.

Von den früheren Versuchen ist der erste, in welchem eine Immunisirung gelungen war, bereits von Neufeld² mitgeteilt worden; dieser und einige folgende Versuche ergaben zwar die Möglichkeit einer Immunisirung von Rindern, waren jedoch insofern nicht ganz rein und für die Methodik

¹ Nach Abschluss dieser Arbeit hat F. Klemperer (Experimenteller Beitrag zur Tuberculosefrage. *Zeitschr. f. klin. Medicin.* Bd. LVI, Hft. 3 u. 4) sehr bemerkenswerthe Versuche publicirt, auf die wir kurz hinweisen möchten. Der Autor stellte zunächst durch einen Versuch am Rinde fest, dass sich auch durch subcutane Injection von menschlichen Tuberkelbacillen Immunität erzeugen lässt, und wandte sich dann der Frage zu, ob auch bei schon bestehender Perlsuchtinfection noch eine nachträgliche Immunisirung und somit günstige Beeinflussung der bestehenden Krankheit möglich ist. Bei den von Klemperer in Versuch genommenen, natürlich erkrankten Thieren, war jedoch die Tuberculose schon zu weit vorgeschritten, als dass noch ein Einfluss hätte erwartet werden können. Bei einigen künstlich mit Perlsucht infectirten Rindern dagegen sah Klemperer bis zu einem gewissen Grade eine günstige Beeinflussung des Verlaufes der Infection durch nachträgliche subcutane Injectionen von menschlichen Tuberkelbacillen.

Nunmehr verfolgt Klemperer den folgenden Gedankengang (der theoretisch auch von v. Baumgarten gelegentlich schon gestreift wurde): wenn, entsprechend den Anschauungen Koch's die Perlsuchtbacillen für den Menschen eine geringe Virulenz besitzen, so ist damit die Möglichkeit gegeben, Menschen durch Injection lebender Perlsuchtbacillen in analoger Weise wie Rinder durch menschliche Tuberkelbacillen zu immunisiren. Klemperer giebt nun eine Anzahl von Vorversuchen in dieser Richtung, aus denen zunächst so viel hervorgeht, dass in der That lebendes Perlsuchtmateriel der verschiedensten Herkunft in nicht unbeträchtlicher Quantität einer Anzahl von Versuchspersonen z. Th. vielfach wiederholt subcutan eingespritzt werden konnte, ohne dass, abgesehen von gelegentlichen Abscessen, nachtheilige Folgen auftraten. Auch tuberculöse Personen verhielten sich den Injectionen von Perlsuchtmateriel gegenüber nicht anders wie gesunde.

Das Ergebniss dieser Versuche, deren ersten der Verfasser an sich selbst ausführte, bietet neben den bekannten v. Baumgarten'schen Experimenten eine sehr gewichtige Stütze für die Koch'sche Lehre.

² Neufeld, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1904.

der Immunisirung nicht maassgebend, als die Thiere zunächst zu anderen Zwecken eine subcutane Einspritzung und inzwischen mehrfach wiederholte Dosen von Tuberculin oder von abgetödteten Tuberkelbacillen erhalten hatten.

Allmählich kamen wir dann zu einer einfacheren und sicheren Methode der Immunisirung, wobei uns wiederum die früher an Ziegen und Eseln gemachten Erfahrungen unterstützten, bei denen sich die Möglichkeit ergeben hatte, Thiere durch eine oder zwei Injectionen lebender Culturen von Tuberkelbacillen hoch zu immunisiren.

Bei Rindern gelang uns eine vollkommene Immunisirung durch nur zwei Injectionen zuerst bei Anwendung einer abgeschwächten Perlsuchtbacillencultur (P. A.), von der unten noch die Rede sein wird, in dem folgenden Falle:

Kalb XIII (Gewicht 157 ^{kg}).

25. VIII. 02	Cultur P. A.	0.01 intravenös
17. X. 02	Cultur P. A.	0.01 intravenös
24. XII. 02	Perlsuchtbacillencultur (XIV)	0.01 intravenös
getödtet 11. VIII. 03 (Gewicht 274 ^{kg}),		gesund.

Als Controlthier diente:

Kalb XIV.

24. XII. 02	Perlsuchtbacillencultur (XIV)	0.01 intravenös
16. I. 03	gestorben, Miliartuberculose der Lungen.	

Die Kälber, deren Protokolle im folgenden mitgetheilt werden sollen, wurden in systematischer Weise mit verschiedenen Tuberkelbacillenculturen menschlicher Herkunft oder mit der soeben erwähnten, abgeschwächten Perlsuchtcultur vorbehandelt und sämmtlich durch intravenöse Injection derselben hochvirulenten Perlsuchtcultur XIV, die in dem obigen Versuche verwendet wurde, auf ihre Immunität geprüft. Bei diesen Versuchen sollten die Fragen entschieden werden, wie viele und wie grosse Injectionen zur Immunisirung nothwendig sind, zu welchem Zeitpunkt die Immunität eintritt, und ob verschiedene Stämme menschlicher Tuberkelbacillen erhebliche Unterschiede bei der Immunisirung erkennen lassen.

Es wurde zunächst eine grössere Anzahl von Tuberkelbacillenculturen aus Krankheitsherden von Menschen gezüchtet. Den grössten Theil des Materials verdanken wir Herrn Geheimrath Orth; aber auch Herren Privatdocenten Dr. Oestreich und Dr. Westenhöffer und Herr Dr. Friedmann waren so liebenswürdig, uns Theile von tuberculösen Lungen und Lymphdrüsen vom Menschen zu überlassen.

Mit dem übersandten Material wurden Meerschweinchen subcutan inficirt und aus der Milz der erkrankten Thiere Reinculturen gewonnen. Wir benutzten für die Immunisirung anfänglich sowohl auf Glycerinagar als auch auf Glycerinbouillon gewachsene Tuberkelbacillen, später aber ausschliesslich letztere. Was das Alter der Culturen anbetraf, so wählten wir für unsere Versuche nur Culturen, die 4 bis 6 Wochen lang gewachsen waren.

Zur Bestimmung der Menge der Tuberkelbacillen, die zur Verimpfung kommen sollte, wurde eine Bouilloncultur durch Fliesspapier filtrirt und die auf dem Filter zurückgebliebene Bacillenmasse dadurch getrocknet, dass sie mit Hülfe eines Platinspatels so lange auf Fliesspapier ausgepresst wurde, bis letzteres trocken blieb. Die Colonieen auf festen Nährböden wurden vorsichtig mit einem kleinen Spatel abgehoben und in derselben Weise auf Fliesspapier getrocknet. Das getrocknete Material wurde auf einer chemischen Waage genau abgewogen und in einem Achatmörser mit 0.8 procentiger steriler und filtrirter Kochsalzlösung verrieben. Hierbei wurde wahrgenommen, dass sich die auf Bouillon gewachsenen Tuberkelbacillen leichter und gleichmässiger verreiben liessen als die auf Glycerinagar gewachsenen, und dies war der Grund, weshalb wir später nur noch Bouillonculturen zur Impfung benutzten.

Die Mengen, die für die intravenösen Einspritzungen verwandt wurden, entsprachen denjenigen, die sich bei den Vorversuchen an Eseln, Ziegen und Kälbern am Besten bewährt hatten. Wir spritzten die Tuberkelbacillen stets in die Drosselvene zwischen dem oberen und mittleren Drittel des Halses ein, nachdem die Haare abrasirt und die Haut mit Alcohol gereinigt war. Zunächst wurde stets die Canüle allein eingeführt und festgestellt, dass die Vene richtig getroffen war, und dann erst die Injection gemacht. Um die Vene besser sichtbar zu machen, genügt es, wenn man sie unterhalb der Injectionsstelle mit einem Finger etwas zusammendrückt.

Bei der ersten Einspritzung erhielt ein Theil der Kälber je 1^{cg}, ein anderer Theil je 2^{cg} Tuberkelbacillen, in 5^{cem} bzw. 10^{cem} 0.8 procentiger Kochsalzlösung aufgeschwemmt, bei der zweiten Einspritzung dagegen alle Kälber je 5^{cg}. Zwischen der ersten und zweiten Einspritzung lag durchschnittlich ein Zeitraum von 1 bis 2 Monaten.

Für die Versuche wurden zunächst 18 Kälber verwandt, von denen immer je zwei mit demselben Bacillienstamm immunisirt wurden. Im Folgenden lassen wir einen kurzen Ueberblick über den Ursprung und die Gewinnung der für die Immunisirungsversuche benutzten Tuberkelbacillienstämme folgen.

1. Cultur Friedmann (Kalb 1 und 2) war aus tuberculösem Material von Menschen gewonnen. Die Cultur wuchs sehr üppig, und ein Meerschweinchen, das mit einer Oese der Cultur inficirt worden war, ging innerhalb $1\frac{1}{2}$ Monat zu Grunde.

2. Cultur 482 (Kalb 3 und 4) entstammte der Lunge eines Menschen (Sectionsprotokoll des pathologischen Instituts der Berliner Universität Nr. 482 des Jahres 1903). Das mit diesem Material inficirte Meerschweinchen war nach 2 Monaten schwer erkrankt und wurde deshalb getödtet. Auf den mit Milzstückchen dieses Thieres beschickten Glycerin-serumröhrchen wuchsen die Bacillen sehr gut.

3. Cultur 486 (Kalb 5 u. 6) war gezüchtet aus der Milz eines Meerschweinchens, das mit einem Theile der tuberculösen Bronchialdrüse eines Menschen (Sectionsprotokoll des pathologischen Instituts der Berliner Universität Nr. 486 des Jahres 1903) inficirt worden und innerhalb 3 Monaten zu Grunde gegangen war. Die Cultur wuchs anfänglich schlecht, später besser.

4. Cultur 496 (Kalb 7 und 8). Mit einem eingesandten tuberculösen Lungenstückchen eines Menschen (Sectionsprotokoll des pathologischen Instituts der Berliner Universität Nr. 496 des Jahres 1903) wurde ein Meerschweinchen subcutan inficirt und nach zwei Monaten getödtet. Die aus der Milz dieses Meerschweinchens gezüchteten Tuberkelbacillen wuchsen gut.

5. Cultur 492 (Kalb 9 und 10) entstammt der tuberculösen Lunge eines Menschen (Sectionsprotokoll des pathologischen Instituts der Berliner Universität Nr. 492 des Jahres 1903), mit der drei Meerschweinchen subcutan inficirt worden waren. Zwei Meerschweinchen starben nach $1\frac{1}{2}$, ein Meerschweinchen nach 2 Monaten. Aus der Milz des zuerst gestorbenen Meerschweinchens wurden Culturen angelegt, die gut wuchsen.

6. Cultur Westenhöffer (Kalb 11 und 12). Das Ausgangsmaterial rührte von der tuberculösen Lunge eines Menschen her, der von Herrn Westenhöffer am 14. März 1903 im pathologischen Institute der Universität obducirt worden war. Die drei mit Lungentheilen inficirten Meerschweinchen starben innerhalb 2 Monaten.

7. Cultur Augusta-Hospital (Kalb 13 und 14). Von einem im Augusta-Hospital am 17. Februar 1902 von Herrn Privatdocent Dr. Oestreich obducirten tuberculösen Menschen wurden Theilchen der Bronchialdrüse einem Meerschweinchen unter die Haut gebracht und von der Milz dieses Thieres, das nach 2 Monaten gestorben war, Culturen angelegt.

8. Cultur 800 (Kalb 15 und 16) entstammte der Milz eines Meerschweinchens, das mit menschlichem tuberculösen Material inficirt und nach $1\frac{1}{2}$ Monaten gestorben war.

Nr. der Kälber	Bacillen- cultur	Gewicht der Kälber kg	1. Injection	Zahl d. Tage zwischen der 1. u. 2. Injection	Ge- wichts- ver- ände- rung kg	Fieber	2. Injection	Zahl d. Tage zwischen d. 2. u. Controlinjection	Ge- wichts- ver- ände- rung kg	Fieber
1	Friedmann	163.5	30 Tg. A 2 ^{ce}	27	+ 3.5	++	28 Tg. B 5 ^{ce}	42	+11	+
2	"	160.5	30 " A 1 "	27	- 4.5	++	28 " B 5 "	42	+ 5	-
3	482	148.5	40 Tg. A 2 ^{ce}	26	+ 7.5	++	32 Tg. A 5 ^{ce}	42	+26	+
4	"	204.5	40 " A 1 "	26	+ 17.5	+	32 " A 5 "	42	+19	+
5	486	157.5	29 Tg. A 2 ^{ce}	32	0	+++	31 Tg. A 5 ^{ce}	37	+ 8.5	+
6	"	118.5	29 " A 1 "	33	+ 2.5	+++	32 " B 5 "	36	+21	++
7	496	171	29 Tg. A 2 ^{ce}	34	- 2	+++	33 Tg. A 5 ^{ce}	93	+83.5	+
8	"	131.5	33 " A 1 "	30	- 12.5	+++	33 " A 5 "	93	+61	+
9	492	161	41 Tg. A 2 ^{ce}	49	- 2	+++	14 Tg. B 5 ^{ce}	90	+73	+
10	"	140.5	41 " A 1 "	49	+ 28.5	++	14 " B 5 "	90	+54	++
11	Westenhöffer	150	43 Tg. A 2 ^{ce}	50	+ 10	+++	50 Tg. B 5 ^{ce}	90	+72	+
12	"	136	43 " A 1 "	63	+ 5	++++	13 " B 5 "	88	+67	++
13	Angusta-Hosp.	154	47 Tg. A 2 ^{ce}	52	+ 28	++	24 Tg. B 5 ^{ce}	88	+67	+
14	"	132	14 " B 1 "	44	- 3	++	24 " B 5 "	88	+64	+
15	800	100	41 Tg. A 2 ^{ce}	54	+ 19	++	19 Tg. A 5 ^{ce}	91	+41	+
16	"	123	41 " A 1 "	54	+ 16.5	++	19 " A 5 "	91	+65.5	+
17	494	100	18 Tg. A 2 ^{ce}	39	- 4	+++	31 Tg. B 5 ^{ce}	87	+60	+
18	"	120	18 " A 1 "	39	- 21	++	31 " B 5 "	87	+82	+
21	482	114	30 Tg. B 3 ^{ce}	103	+ 43	+				
22	"	135	30 " B 2 "	103	+ 68	++				
23	"	107	30 " B 1 "	103	+ 41	++				
24	abge- schwächte Perlsucht- cultur P. A.	148	25 Tg. B 2 ^{ce}	169	+105	+++				
25		104	25 " B 1 "	169	+ 86	+++				
26		146	25 " B 1 "	21	+ 19	++++	2.5 ^{ce}	148	+95	+++

¹ Als letzter Versuchstag für die nicht etwa schon früher gestorbenen oder getödteten vorbehandelten Thieren ungefähr dieselbe Anzahl von Versuchstagen der Berechnung zu Grunde

Control- injection mit Perlsucht- cultur	Zahl der Tage zwischen d. Control- injection u. d. Tode- bezw. dem 10. XII. 1904 ¹	Ge- wichts- ver- ände- rung kg	Fieber	Summe aller Ver- suchs- tage bis zum Todes- tage bezw. 10. XII. 1904	Ge- samnte Ge- wichts- ver- ände- rung kg	Fieber nach Ab- lauf der Reaction auf die Control- injection	Tag der Tödtung	Obductionsbefund
26 Tg. B 2 ^{cg}	100	+ 61	++	169	+ 75.5	+	18.V. 04	gesund
26 „ B 2 „	96	+ 17.5	++	165	+ 18	++	14.V. 04	Lungentuberculose
26 Tg. B 2 ^{cg}	100	+ 80	++	168	+ 113.5	++	18.V. 04	Serosa- und Nieren- tuberculose
26 „ B 2 „	98	+ 36	++	166	+ 72.5	++	16.V. 04	Serosa- und Nieren- tuberculose
27 Tg. B 2 ^{cg}	100	+ 56	+	169	+ 64.5	+	19.V. 04	gesund
27 „ B 2 „	30	+ 3	+++	99	+ 26.5	+++	11.III. 04 gestorben	Miliartuberculose
23 Tg. B 2 ^{cg}	246	+ 132.5	+	373	+ 214	—	lebt	
23 „ B 2 „	236	+ 192	+	359	+ 240.5	—	30.XI. 04	gesund
27 Tg. B 2 ^{cg}	221	+ 98	+	360	+ 169	—	30.XI. 04	gesund
27 „ B 2 „	221	+ 112	+	370	+ 194.5	—	lebt	
19 Tg. B 2 ^{cg}	220	+ 123	+	360	+ 205	—	lebt	
21 „ B 2 „	209	+ 52	++	360	+ 124	—	20.XII. 04	gesund
21 Tg. B 2 ^{cg}	209	— 14	++	349	+ 81	—	20.XII. 04	ein haselnussgrosser tuberculöser Herd in den Lungen
21 „ B 2 „	209	+ 37	++	341	+ 98	—	20.XII. 04	gesund
24 Tg. B 2 ^{cg}	194	+ 80	++	339	+ 140	++	21.XII. 04	in den Lungen tuber- culöse Herde
24 „ B 2 „	194	+ 110	+	339	+ 192	—	lebt	
24 Tg. B 2 ^{cg}	184	+ 88	+	310	+ 144	—	30.XI. 04	gesund
24 „ B 2 „	194	+ 81	+	320	+ 142	—	lebt	
23 Tg. B 2 ^{cg}	117	+ 56	+	220	+ 99	—	30.XI. 04	Pleuritis et Peritonitis villosa
23 „ B 2 „	127	+ 79	++	230	+ 147	—	21.XII. 04	Pleuritis villosa
23 „ B 2 „	119	+ 75	++	222	+ 116	—	2.XII. 04	gesund
24 Tg. B 2 ^{cg}	91	+ 110	++	260	+ 215	—	lebt	
24 „ B 2 „	91	+ 55	++	260	+ 141	—	5.I. 05	Pleuritis chronica vil- losa, Bronchitis et Peribronchitis catar- rhalis chronica lobu- laris
24 „ B 2 „	91	+ 47	++	260	+ 161	—	5.I. 05	Bronchitis catarrhalis lobularis

Kälber ist der 10. XII. 04 in der Absicht gewählt worden, um bei allen mit gleichem Material legen zu können.

9. Cultur 494 (Kalb 17 und 18). Mit tuberculösen Lungenstückchen eines Menschen (Sectionsprotokoll des pathologischen Instituts der Berliner Universität Nr. 494 des Jahres 1903) wurden zwei Meerschweinchen inficirt, von denen das eine nach 2 und das andere nach 4 Monaten starb. Von dem zuerst verendeten Thiere wurden Culturen angelegt.

In der vorhergehenden Tabelle ist genau zu ersehen, welche Cultur eingespritzt wurde, in welchen Zwischenräumen die Einspritzungen auf einander folgten und welchen Einfluss sie auf die geimpften Kälber in Bezug auf Körpergewicht und Temperatur ausübten. Wir wollen hierbei noch bemerken, dass sämtliche Kälber zu Beginn des Versuches etwa $\frac{1}{2}$ Jahr alt waren und dass ferner alle in der Tabelle angegebenen Injectionen intravenös ausgeführt wurden. Hierbei mögen gleichzeitig die für eine tabellarische Zusammensetzung im Interesse der Uebersicht notwendigen Abkürzungen Erwähnung finden. A bzw. B bedeuten Glycerin-agarcultur bzw. Glycerinbouilloncultur, die davorstehenden Zahlen das Alter derselben und die dahinterstehenden Zahlen die Anzahl der Centigramme, die von der Cultur eingespritzt worden sind.

- = kein Fieber;
- + = sehr geringe Temperatursteigerung;
- ++ = schwache Temperatursteigerung;
- +++ = starke Temperatursteigerung;
- ++++ = starke und lang andauernde Temperatursteigerung.

Allen Kälbern, die zu den Versuchen benutzt werden sollten, wurde Tuberculin eingespritzt, und zu den Versuchen wurden nur diejenigen genommen, deren Temperatur nach der Einspritzung nicht über $0,5^{\circ}$ gestiegen war. Während des Versuches liessen wir die Temperatur täglich zwei Mal und das Gewicht wöchentlich ein Mal feststellen.

Die zweite Impfung wurde gewöhnlich erst dann ausgeführt, wenn sich die Kälber von der ersten völlig erholt hatten, wozu etwa 4 bis 6 Wochen erforderlich waren. Denn nach der ersten Einspritzung stieg die Körpertemperatur plötzlich auf 40 bis 41° und hielt sich mehrere Tage lang auf dieser Höhe. Aber auch noch später wurde eine hochnormale Temperatur etwa 2 Wochen lang beobachtet, womit gleichzeitig entweder nur eine geringe Gewichtszunahme oder aber sogar eine Gewichtsabnahme festgestellt werden konnte. Darauf sank die Temperatur, und die Thiere erholten sich innerhalb weniger Tage so vollständig, dass die zweite Einspritzung der Bacillen ohne Bedenken stattfinden konnte. Im Uebrigen wollen wir bemerken, dass die oben erwähnten Erscheinungen so wenig augenfällig waren, dass sie nur bei einer genauen Untersuchung und Beobachtung der Kälber nachgewiesen werden konnten.

Der zweiten Einspritzung folgte unmittelbar eine Temperatursteigerung, die aber nur wenige Tage andauerte und das Allgemeinbefinden der Kälber nicht störte.

Um nun die Immunität der Kälber zu prüfen, spritzten wir sämtlichen Thieren 2^{es} der Perlsuchtcultur XIV in die Venen, von der schon der vierzigste Theil genügte, um bei einem Kalbe innerhalb 20 bis 30 Tagen eine tödtlich verlaufende acute Miliartuberculose hervorzurufen. Wir betonen dabei, dass wir zu Controleinspritzungen stets die gleiche Menge (2^{es}) eines und desselben Bacillenstammes benutzt haben. Die Wirksamkeit dieses Stammes war, um allen Einwendungen vorzubeugen, innerhalb von 2 Jahren nicht weniger als an 8 Kälbern zu verschiedenen Zeiten geprüft worden. Stets waren die damit inficirten Kälber innerhalb eines Zeitraumes von einem Monat an allgemeiner Tuberculose zu Grunde gegangen.

Wir lassen hier eine kurze Uebersicht über die mit Perlsuchtbacillencultur Kalb XIV intravenös inficirten Kälber folgen:

Laufende Nummer	Nummer des Kalbes	Tag der Injection	Menge der intra-venösen Injection	Tag des Todes	Zahl der Tage nach der Injection
1	XIV	24. XII. 02	1 ^{es}	16. I. 03	23
2	I	4. XII. 03	5 „	26. XII. 03	22
3	II	4. XII. 03	2 „	29. XII. 03	25
4	6	9. II. 04	2 „	11. III. 04	30
5	30	21. V. 04	0·05 „	8. VI. 05	18
6	31	21. V. 04	0·05 „	23. VI. 05	33
7	32	21. V. 04	0·05 „	22. VI. 05	31
8	IX	6. XII. 04	2 „	2. V. 05	27

Mithin war zweifellos festgestellt, dass der zur Controleinspritzung benutzte Stamm der Perlsuchtbacillen von hoher Virulenz war.

Was den Zeitpunkt betrifft, an dem die Controleinspritzung der letzten Impfung mit Bacillen der menschlichen Tuberculose folgte, so lag bei den Kälbern 1 bis 6 ein Zeitraum von etwa 40 Tagen zwischen beiden. Dieser Zeitraum erwies sich als zu kurz.

Hierauf glauben wir die theilweisen Misserfolge in dieser Versuchsreihe und die auffallende Ungleichmässigkeit der Resultate zurückführen zu müssen, auf die wir hier näher eingehen wollen, da sie uns besonders lehrreich zu sein scheinen.

Das Kalb 6, welches 30 Tage nach der Einspritzung der Perlsuchtbacillen an acuter Miliartuberculose einging, hatte zuerst 1^{es} einer 29 Tage alten Glycerinagarcultur (486) in die Venen erhalten, und danach eine etwa 14 tägige sehr kräftige Reaction gezeigt. 33 Tage später wurden ihm

5^{cs} derselben Bacillencultur eingespritzt. Hiernach war Kalb 6 3 Tage lang fieberhaft erkrankt; dann war die Temperatur wieder gefallen. Auch das Allgemeinbefinden war ausgezeichnet. Nach der Einspritzung der Persuchtbacillencultur XIV stieg die Temperatur plötzlich an und blieb meist zwischen 40° und 41°. Dazu gesellten sich Husten, mangelhafte Fresslust und Athemnoth, die sich täglich steigerte. Am 30. Tage verendete das Kalb und zeigte bei der Obduction eine acute, käsige, tuberculöse Lungenentzündung, Schwellung der Milz, tuberculöse Entzündung der Lymphdrüsen, tuberculöse Granulationen am grossen Netz und am Brustfell, submiliare Tuberkel in der Leber, Trübung des Herzfleisches und der Nieren und Darmkatarrh.

Mit diesem Kalbe gleichzeitig war Kalb 5 immunisirt worden, mit dem einzigen Unterschiede, dass es als erste Dosis bei der Vorbehandlung 2 anstatt 1^{cs} der Cultur erhalten hatte. Es wurde nun gleichzeitig mit dem vorigen Thier mit derselben Menge virulenter Perlsuchtbacillen infectirt, zeigte sich aber bei Lebzeiten vollkommen gesund und erwies sich auch bei der Obduction frei von tuberculösen Veränderungen.

Mithin lag der merkwürdige Fall vor, dass von zwei fast in derselben Weise vorbehandelten Thieren das eine in Folge der Controleinspritzung acut zu Grunde gegangen, das andere völlig gesund geblieben war.

Etwas Aehnliches haben wir auch bei den Kälbern 1 und 2 beobachtet. Beide Kälber waren mit der Cultur Friedmann immunisirt, wobei sie beide etwa gleich starke Reactionen gezeigt hatten, und denselben waren 42 Tage nach der letzten Einspritzung je 2^{cs} der hochvirulenten Perlsuchtbacillencultur in die Venen eingespritzt worden. Kalb 1 ertrug diese Einspritzung ausgezeichnet, nahm ständig im Gewicht zu, hatte stets normale Körpertemperatur und erwies sich bei der Obduction als gesund. Kalb 2 dagegen fieberte andauernd und zeigte bei der Obduction, nachdem es am 165 Versuchstage getötet worden war, ausgebreitete Tuberculose der Lungen. Die in den Lungen vorhandenen Knoten waren allerdings von dicken Kapseln umgeben, und an ihnen wäre vielleicht Heilung eingetreten, wenn man das Kalb längere Zeit am Leben gelassen hätte.

Auch hier lag wiederum in einem Punkte ein Unterschied vor. Das gesund gebliebene Kalb 1 hatte bei der ersten Vorbehandlung 2^{cs}, das erkrankte Kalb 2 nur 1^{cs} erhalten. Wir hielten uns auf Grund dieser beiden Erfahrungen zu der Annahme berechtigt, dass durch die grössere Menge der zur ersten Vorbehandlung benutzten Tuberkelbacillen eine reichlichere und vor allem wohl eine schnellere Bildung genügender Mengen von Schutzstoffen angeregt worden sei, und dass der Eintritt der Immunität sehr langsam erfolge, die Controleinspritzung demnach möglichst spät ausgeführt

werden müsse. Wir vermutheten also, dass die Kälber 2 und 6 vielleicht nur deshalb schwer erkrankt seien, weil der Zwischenraum zwischen Vorbehandlung und Controleinspritzung zur Ausbildung einer hinreichenden Immunität nicht ausgereicht habe.

Die Thiere 3 und 4 dieser Versuchsreihe zeigten keine erheblichen Unterschiede, bei beiden war die Immunisirung nur unvollkommen gelungen, denn bei der Obduction fanden sich bei beiden Thieren eine geringfügige Tuberculose des Bauch- und Brustfelles sowie einige tuberculöse Herde in den Nieren.

Auf Grund der oben angeführten Erwägungen spritzten wir in einer zweiten Versuchsreihe bei den Kälbern 7 bis 18 die Bacillen der Perlsucht erst ein Vierteljahr nach der letzten Vorbehandlung mit den Bacillen der menschlichen Tuberculose ein und konnten nunmehr feststellen, dass alle Thiere mit Ausnahme von zweien, die verhältnissmässig geringfügige Residuen von älteren tuberculösen Processen aufwiesen, völlig gesund geblieben waren. Die einzigen Erscheinungen, welche die Thiere zeigten, waren leichtes Fieber, das 3 bis 5 Tage lang andauerte. Die Thiere entwickelten sich sehr gut und nahmen an Gewicht zu. Die einzelnen Beobachtungen sind in der Tabelle genau mitgetheilt und deshalb kann eine Schilderung an dieser Stelle unterbleiben. Bis zum Abschluss der Arbeit hatten wir bereits sieben Kälber obducirt, nachdem sie etwa 1 Jahr lang gehalten worden waren. Hierbei konnten wir bei den Kälbern Nr. 8, 9, 12, 14 und 17 nach sehr genauer Untersuchung auch nicht die geringsten tuberculösen Veränderungen feststellen. Nur bei den Thieren 13 und 15 zeigten sich einige alte zweifellos abgeheilte tuberculöse Herde.

Kalb 13 hatte nach der Controleinspritzung 5 Tage lang hohes Fieber und wurde dann wieder fieberfrei. Es nahm aber nur wenig an Gewicht zu, zeitweise sogar ab und wurde am 394. Versuchstage getödtet. Bei der Obduction fanden sich ausser einer haselnussgrossen, rothen, derben Stelle in der Lunge, die als das Product einer alten Bronchitis und Peribronchitis tuberculosa angesehen wurde, keine Veränderungen.

Kalb 15 fieberte und hustete nach der Controleinspritzung längere Zeit und nahm an Gewicht ab. Erst in den letzten beiden Monaten vor der Tödtung verschwanden diese Erscheinungen; von da ab wurde das Thier täglich besser. Bei der Obduction fanden sich in der Milz ein erbsengrosser und in den Lungen vier erbsengrosse tuberculöse Knoten. Die Knoten besaßen eine dicke Kapsel und ein kaum hirsekorngrosses käsiges Centrum. Alle machten den Eindruck, als ob sie in der Abheilung begriffen wären.

Die zur Zeit noch lebenden fünf Kälber 7, 10, 11, 16 und 18 befinden sich in ausgezeichnetem Nährzustande und sind frei von allen Er-

scheinungen, die auf das Vorhandensein von Tuberculose schliessen lassen. Bei dem eindeutigen Ergebniss, welches die Schlachtung der übrigen, in derselben Weise vorbehandelten Thiere geliefert hatte, erschien es nicht nothwendig, auch diese Thiere zu opfern; sie wurden daher zu weiteren Versuchen benutzt.

Aus den vorstehenden Versuchen geht hervor, dass es durch Vorbehandlung mit Bacillen der menschlichen Tuberculose in der von uns angegebenen Weise gelingt, bei Rindern einen sehr hohen Grad von Immunität gegen Perlsucht herbeizuführen, dass es aber eine geraume Zeit dauert, bis diese Immunität sich zur vollen Höhe entwickelt hat; dabei scheint die Menge der zur erstmaligen Injection verwendeten Cultur insbesondere auf die Schnelligkeit des Eintritts der Immunität von Bedeutung zu sein.

Bei unseren Versuchen war es im Princip gleichgültig, welchen Bacillenstamm wir benutzten, da mit allen Stämmen eine Immunität hervorgerufen werden konnte. Die Fähigkeit, Rinder ohne Schädigung zu immunisiren, kommt also nicht etwa nur einzelnen bestimmten Culturen zu. Nur insofern machte sich ein Unterschied bemerkbar, als die Kälber durch manche Stämme mehr angegriffen wurden als durch andere; namentlich verursachten jüngere Culturen gewöhnlich ein länger andauerndes Fieber als ältere; doch lässt sich wohl vermuthen, dass diese Differenzen ausgeglichen werden können.

In derselben Weise wie mit Bacillen der menschlichen Tuberculose gelang uns die Immunisirung auch mit dem abgeschwächten Perlsuchtbacillenstamm P. A., dessen geringe Virulenz für Rinder uns bekannt war. Wir spritzten hiervon dem Kalbe 26 1^{cc} und 21 Tage später 2½^{cc} in die Venen. Die Einspritzungen wurden gut ertragen, wenn auch beide Male ein ziemlich heftiges und längere Zeit andauerndes Fieber auftrat. 148 Tage später folgte die Controleinspritzung mit dem Perlsuchtbacillenstamm XIV. Auch diesmal trat eine Temperatursteigerung ein, die etwa 8 Tage lang währte; dann fiel die Temperatur und hielt sich beständig in den normalen Grenzen. Im Uebrigen erschien das Kalb gesund, und bei der Obduction fand sich eine Veränderung in den Lungen, die nicht tuberculöser Natur war. Im rechten Herzlappen zeigte sich nämlich eine fünfpfennig-grosse, dunkelrothe, von der Umgebung scharf abgesetzte Stelle, die eingesunken war. Auf dem Durchschnitt, der glatt und trocken war, sah man kleine weisse, mit dickflüssiger Masse angefüllte Bronchien. Kleinere Stellen von derselben Beschaffenheit fanden sich auch im rechten Spitzlappen. Bei der mikroskopischen Untersuchung konnte man die mit Zellen vollgepfropften Bronchien erkennen. Die Scheidewände der Alveolen hatten sich retrahirt, und dadurch waren die Alveolen bzw. Lungenläppchen kleiner geworden. Tuberkelbacillen konnten nirgends nachgewiesen werden und die

mit erkrankten Lungenstückchen inficirten Meerschweinchen blieben gesund. Es lag also einfache Bronchitis catarrhalis chronica mit Atelectase vor.

In den oben beschriebenen Versuchen, in denen die Immunisirung gelungen war, hatte die Vorbehandlung in einer zweimaligen Einspritzung der Bacillen der menschlichen Tuberculose bestanden. Die zweite Einspritzung hatte aber meist nur eine geringe Reaction hervorgerufen, und wir glaubten deshalb annehmen zu können, dass vielleicht schon eine Einspritzung von einer allerdings nicht zu geringen Menge von Bacillen der menschlichen Tuberculose ausreichen dürfte, um eine genügende Immunität bei Rindern herbeizuführen. Hierfür sprach die Thatsache, dass es uns schon in einigen früheren Versuchen gelungen war, Immunität durch eine Injection bei Eseln und Ziegen zu erzeugen. Die starke Fieberreaction, die nach der Einspritzung grösserer Mengen von Bacillen der menschlichen Tuberculose bei Kälbern zu Stande kommt, hielt uns von dem Versuche nicht ab, weil wir uns von der Unschädlichkeit dieser Reaction überzeugt hatten. Dagegen lag in dem Vortheile, der mit der einmaligen Einspritzung gegenüber der zweimaligen in der Praxis verbunden war, ein genügender Grund, um diesen Versuch an mehreren Kälbern zu machen. Denn die Einspritzungen in die Venen müssen sorgfältig ausgeführt werden; und es würden deshalb Mühe und Zeit gespart werden, wenn zur Erreichung des Zieles nur eine Einspritzung nothwendig wäre. Dazu kommt, dass das Umgehen mit lebenden Bacillen der menschlichen Tuberculose nicht ungefährlich und demnach jede Einschränkung desselben anzustreben ist.

Zu diesen Versuchen wählten wir von den Culturen, die wir bisher geprüft hatten, die Cultur 482 aus, weil nach ihrer Einspritzung eine mässig kräftige Reaction zu Stande gekommen war. Wir spritzten dem Kalbe 21 3^{cs}, dem Kalbe 22 2^{cs} und dem Kalbe 23 1^{cs} Bacillen aus der 30 tägigen Bouilloncultur 482 in die Venen. Hiernach wurde das Allgemeinbefinden der Thiere nicht gestört. 103 Tage später spritzten wir zur Controle 2^{cs} unserer virulenten Perlsuchtbacillencultur XIV ein. Danach trat ein mehrtägiges Fieber auf. Nachdem das Fieber verschwunden war, erschienen die Kälber völlig gesund. Nach abermals 117 bis 127 Tagen kamen alle drei Kälber, die sich sehr gut entwickelt hatten, zur Obduction, sie erwiesen sich als völlig frei von Tuberculose. Beim Kalbe 21 sassen auf dem Bauch- und Lungenfell und beim Kalbe 22 nur auf letzterem vereinzelte, kurze, zottenförmige Anhänge, die aus einem feinen, durchsichtigen Gewebe, in das Fettkügelchen eingesprengt waren, bestanden. Tuberkelbacillen liessen sich weder durch die mikroskopische Untersuchung, noch durch Uebertragung der bezeichneten Anhänge auf Meerschweinchen nachweisen. Kalb 23 hatte in

der rechten Lunge einen erbsengrossen, vollkommen glatten und festen Knoten. Derselbe bestand auf dem Durchschnitt aus einer $\frac{1}{4}$ cm dicken, rothbraunen, derben, peripheren Zone und einem weissgelben Zerfallscentrum. Mikroskopisch liessen sich Tuberkelbacillen in dem letzteren nicht nachweisen. Jede Hälfte des Knotens wurde einem Meerschweinchen unter die Haut gebracht; beide Thiere blieben gesund.

Mithin hatten 3 Kälber durch eine einmalige Einspritzung von 1·2 bzw. 3^{cs} der Bacillen der menschlichen Tuberculose eine sehr hohe Immunität erreicht.

Zu einem ähnlichen Resultate gelangten wir, als wir den Kälbern 24 und 25 2 bzw. 1^{cs} des abgeschwächten Perlsuchtbacillenstammes P. A. ein Mal in die Vene spritzten und 169 Tage später unseren hochvirulenten Perlsuchtbacillenstamm XIV folgen liessen. Kalb 24, welches sich stets in einem ausgezeichneten Nährzustande befunden hat, lebt noch, und da es noch zu einem anderen Versuche benutzt wird, so kann die Tödtung desselben erst später erfolgen. Kalb 25 dagegen ist am 260. Versuchstage getödtet worden und ergab bei der Obduction folgenden Befund:

Am Lungenfell vereinzelte zottenförmige Anhänge. Im Anhangslappen mehrere bohngrosse, scharf begrenzte dunkelrothe und luftleere Stellen. Auf dem Durchschnitt zeigten sich in dem dunkelrothen Gewebe weisse Ringe oder Streifen, die den Wänden der erweiterten Bronchien entsprachen. In Ausstrichen aus dem Inhalte der Bronchien waren keine Tuberkelbacillen nachzuweisen. In mikroskopischen Schnitten wurde eine einfache Verdickung der Bronchialwände festgestellt. Mithin hatte das Kalb an Pleuritis chronica villosa, Bronchitis et Peribronchitis catarrhalis chronica lobularis gelitten.

Hiernach war es auch nach einer einmaligen Einspritzung von Bacillen der menschlichen Tuberculose und von abgeschwächten Bacillen der Perlsucht gelungen, Rindern einen hohen Grad von Schutz gegen eine Infection mit Perlsuchtbacillen zu verleihen.

Zur Zeit haben wir eine grössere Anzahl von Kälbern nach der oben beschriebenen Methode immunisirt. Alle Kälber haben die Einspritzung von Bacillen der menschlichen Tuberculose in die Venen in Mengen von 1 bis 3^{cs} ausgezeichnet ertragen. Da durch diese Versuche die Dauer der künstlich hervorgerufenen Immunität festgestellt werden soll, so werden wir die immunisirten Kälber verschieden lange Zeit, mindestens aber 1 Jahr lang leben lassen, bevor wir ihnen die übliche Controldosis von 2^{cs} eines hochvirulenten Perlsuchtbacillenstammes in die Venen einspritzen werden. Sollte sich bei diesen Versuchen ergeben, dass die Immunität etwa nach einem Jahre verschwindet, so müsste vor Ablauf dieser Frist eine zweite Einspritzung von Bacillen der menschlichen Tuberculose

stattfinden, wenn die Kälber auch gegen eine weitere Infection geschützt sein sollen. Mithin sind diese Versuche für die Praxis von grosser Bedeutung, über die Ergebnisse derselben kann aber selbstredend erst später berichtet werden.

Am Schlusse wollen wir noch ein Mal die Ergebnisse unserer Versuche zusammenfassen:

Es gelingt durch einmalige Einspritzung von 1 bis 3% Bacillen der menschlichen Tuberculose bezw. abgeschwächten Bacillen der Perlsucht, Rinder gegen hochvirulente Bacillen der Perlsucht zu immunisiren. Die hierzu benutzten und auf Glycerinbouillon gezüchteten Bacillen müssen ein Alter von 30 bis 40 Tagen haben. Sie werden zwischen Fliesspapier getrocknet und die erforderliche Menge mit 10^{com} physiologischer Kochsalzlösung vermischt in die Venen gespritzt. Die vollständige Immunität der geimpften Kälber tritt erst nach Verlauf von ca. 3 Monaten ein.

Wir glauben uns auf Grund der beschriebenen Versuche zu der Annahme berechtigt, dass das Problem der Immunisirung von Rindern gegen Perlsucht insoweit gelöst ist, als wir jetzt die Bedingungen kennen, unter denen wir im Laboratoriumsversuch Thiere mit grosser Sicherheit gegen recht erhebliche Mengen des virulentesten Materials immunisiren können, und wir können im Vergleich mit anderen Krankheiten sagen, dass gerade bei der Tuberculose, bei der die Möglichkeit der Erzeugung einer echten Immunität überhaupt noch vor wenigen Jahren allgemein bezweifelt wurde, sich eine solche durch eine verhältnissmässig einfache Methode und mit einem recht hohen Grad von Sicherheit erzielen lässt.

Wir müssen uns jedoch vor Augen halten, dass das zunächst nur für den Laboratoriumsversuch gilt. Die Infection ist zwar in unseren Fällen eine sehr schwere gewesen, — eine vielmals schwerere, so sollte man meinen, als bei der natürlichen Uebertragung der Krankheit; allein die letztere ist eben andersartig und es kann nur in der Praxis studirt werden, wie sich ihr gegenüber die künstlich immunisirten Thiere verhalten. Für solche Versuche in der Praxis möchten wir empfehlen, sich bei Ausführung der Schutzimpfungen in jeder Beziehung möglichst an die Bedingungen zu halten, die sich bei unseren Versuchen im Laboratorium als die besten bewährt haben.

Wir können die Arbeit nicht ohne den Ausdruck der dankbaren Gefühle für die Behörde schliessen, die das Zustandekommen derselben in jeder Weise gefördert hat. Dem Kgl. Preuss. Ministerium für Landwirthschaft, dessen wohlwollendes Interesse für unsere Arbeit es uns allein ermöglichte, unser Ziel zu erreichen, sind wir zu allergrösstem Danke verpflichtet.