[Aus dem hygienischen Institut der Universität Halle.]

Weitere Untersuchungen über Milzbrandimmunität.

Von

Dr. G. Sobernheim,
Privatdocenten.

Frühere Untersuchungen¹ hatten zu dem Ergebnisse geführt, dass in dem Blute von Thieren, welche durch langdauernde Vorbehandlung mit vollvirulenten Culturen einen sehr hohen Grad activer Immunität gegenüber der Milzbrandinfection erreicht haben, Schutzstoffe specifischer Art zur Entwicklung gelangen, wie sie dem Blute normaler oder auch schwach immunisirter Thiere eigen sind. Namentlich in letzterer Hinsicht war es von besonderem Interesse, dass Rinder, welche eine Spontanerkrankung an Milzbrand überstanden hatten oder der Schutzimpfung nach dem Pasteur'schen Verfahren unterworfen worden waren, ein völlig unwirksames Blutserum lieferten, und dass auch bei Kaninchen, trotz recht energischer activer Immunisirung specifische Blutveränderungen nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnten. Wenigstens äusserte das Serum von Thieren, welche schliesslich die Impfung mit 1 Oese virulenter Milzbrandcultur ohne erhebliche Reaction zu überwinden vermochten, bei anderen Kaninchen, selbst in Dosen von 8 und 10 ^{cem}, keine nennenswerthe Schutzkraft. Erst eine weitere, sehr beträchtliche Steigerung der activen Immunität, wie sie bei grösseren Thieren, nämlich Schafen, versucht wurde, führte zum Ziele. Freilich schien es, als ob auch hier neben dem Grade des erworbenen Impfschutzes noch gewisse andere, nicht näher bekannte Ursachen für die Entstehung der specifischen Antikörper von

¹ Diese Zeitschrift. Bd. XXV.

Bedeutung sein müssten, insofern, als bei den beiden, zu diesem Zwecke in Behandlung genommenen und etwa unter den gleichen Bedingungen und nach den gleichen Grundsätzen immunisirten Thieren der Erfolg ein durchaus verschiedener war. Während nämlich das Blutsérum des einen Hammels jede Andeutung specifisch erhöhter Schutzkraft vermissen liess, übte das des anderen Thieres, wenigstens unter besonderen Verhältnissen, unzweifelhaft eine, wenn auch nicht sehr starke, immunisirende Wirkung aus; Kaninchen, welche mit derartigem Serum in Mengen von 4 bis 10 ^{cem} vorbehandelt wurden, fielen einer gleichzeitigen oder nachfolgenden, für unbehandelte Thiere innerhalb 36 bis 48 Stunden sicher tödtlichen Milzbrandinfection erst nach längerer Zeit, bis zu 14 Tagen, zum Opfer. Dagegen erwies sich die Schutzkraft auch dieses Serums, trotz vielfacher Versuche, nicht als ausreichend, um eines der damit vorbehandelten Thiere am Leben zu erhalten. Bei Meerschweinchen und Mäusen, welche bereits der activen Immunisirung unüberwindliche Schwierigkeiten in den Weg legen und somit von vornherein als wenig geeignete Versuchsthiere angesehen werden durften, versagte das Serum vollkommen, da selbst gegenüber der Infection mit stark abgeschwächten Culturen der erstgenannten Thierart nur ein äusserst geringfügiger und bezüglich seines specifischen Charakters zum mindesten zweifelhafter, Mäusen dagegen überhaupt kein Impfschutz verliehen werden konnte.

Von anderer Seite war dagegen über weit günstigere Ergebnisse der Serumimmunisirung berichtet worden. Hatten unter den von mir in den Kreis dieser Untersuchungen gezogenen drei Thierarten, Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen, nur die letzteren auf die Injection des Milzbrandserums in specifischer Weise reagirt, und auch diese nur innerhalb enger Grenzen, so wollten namentlich Selavo¹ und Marchoux² mit Hülfe eines in ähnlicher Weise von Schafen, Pferden, Eseln u. s. w. gewonnenen Serums eine weit wirksamere Immunisirung erreicht haben. Durch relativ geringe Serummengen (1 bis 2 ^{cem}) sollten Kaninchen mit Sicherheit gegen eine sonst tödtliche Infection geschützt werden und auch bei Meerschweinchen gewisse Erfolge zu verzeichnen sein. Es musste nach diesen Mittheilungen wohl zunächst vermuthet werden, dass das mir zur Verfügung stehende Milzbrandserum einen zu geringen Immunisirungswerth besass und somit hinsichtlich seiner Leistungsfähigkeit hinter den Präparaten der genannten Autoren zurückblieb. Wenn ich jedoch einer derartigen, naheliegenden Auffassung nicht beitreten, also Unterschiede in

¹ *Centralblatt für Bakteriologie*. Bd. XVIII. — *Riv. d'Igiene e Sanità pubblica*. 1896. Nr. 18 u. 19.

² *Annales de l'Institut Pasteur*. 1895.

der Wirksamkeit der geprüften Sera als Erklärung für die bestehenden Differenzen nicht ohne Weiteres gelten lassen wollte, so wurde ich hierzu in erster Linie durch die Thatsache veranlasst, dass das durch Sclavo bereitete und mir freundlichst zur Verfügung gestellte Milzbrandserum bei der Prüfung gegenüber meiner vollvirulenten Milzbrandcultur keineswegs den gehegten Erwartungen entsprach. Es war zwar im Stande, den Tod der Kaninchen für eine Reihe von Tagen zu verzögern, jedoch in keinem einzigen Falle überhaupt zu verhindern.

Ferner aber schien gegen die Minderwerthigkeit des von mir benutzten Milzbrandserums der weitere Umstand zu sprechen, dass meine beiden Serum liefernden Schafe bereits einen hohen Grad activer Immunität erworben hatten, der dem der von Sclavo und Marchoux immunisirten Thiere kaum nachstand und in ihrem Serum, namentlich bei Verwendung 10- und 20fach höherer Dosen, sicherlich die gleiche Schutzwirkung hätte hervortreten lassen müssen. Endlich wiesen auch die Angaben Sclavo's und Marchoux's unter einander keineswegs völlige Uebereinstimmung auf, waren vielmehr gerade in einer ausserordentlich wichtigen Frage widersprechende. Während nämlich der Letztere eine Serumimmunisirung bei Kaninchen nur dann mit Erfolg durchgeführt hatte, wenn die spätere Infection mit sporenfreiem Materiale, nicht aber mit Milzbrandsporen vorgenommen wurde, fand Sclavo in dieser Hinsicht keine erheblichen Differenzen und die durch sein Milzbrandserum zu erzielende passive Immunität einer Sporeninfection gegenüber genau so zuverlässig, wie gegen die Stäbcheninfection. Aus allen diesen Gründen konnte es für mich keinem Zweifel unterliegen, dass die scheinbar günstigeren Ergebnisse der anderen Autoren nicht den Eigenschaften eines stärkeren Milzbrandserums, vielmehr der besonderen Art ihrer Versuchsanordnung, vor Allem wohl der Benutzung einer weniger virulenten Cultur für die Zwecke der Immunitätsprüfung zuzuschreiben waren.

Die theoretisch wie praktisch bedeutsame Frage, ob es überhaupt bei dem Milzbrande möglich sei, die in dem Blute hochimmuner Thiere auftretenden specifischen Schutzstoffe zu einer lebensrettenden passiven Immunisirung anderer Individuen heranzuziehen, durfte unter diesen Umständen noch als eine offene bezeichnet werden. Jedenfalls konnten die von Sclavo und Marchoux mitgetheilten Beobachtungen als einwandfreier Beweis nicht gelten. Auch die positiven Ergebnisse, welche Sawtchenko¹ neuerdings bei weissen Ratten erzielt haben will, kommen hier als entscheidend nicht in Betracht, da es sich um Versuche an einer zum mindesten nicht vollempfindlichen Thierart handelt. Ich hielt es

¹ *Annales de l'Institut Pasteur*. 1897. p. 865.

daher für eine lohnende Aufgabe, diesen Verhältnissen weiter nachzuforschen und, wenn auch die bisherigen Erfahrungen nicht gerade Aussicht auf Erfolg zu versprechen schienen, eine endgültige Entscheidung auf experimentellem Wege herbeizuführen. Der Gang der Untersuchungen war in der Hauptsache vorgezeichnet. Es galt durch fortgesetzte, excessive Steigerung der activen Immunität nach Möglichkeit auch die specifische Schutzkraft des Blutes zu erhöhen und diese letztere nun an Kaninchen, welche auf Grund der früheren Ermittlungen unter den vollemmpfänglichen Arten kleinerer Versuchsthiere allein in Betracht kommen konnten, sowie etwa auch an grösseren, unter natürlichen Verhältnissen spontan erkrankenden Thieren, wie Schafen, einer eingehenden Prüfung zu unterwerfen.

Ueber die hierbei gewonnenen Ergebnisse, welche ich zum Theil bereits an anderer Stelle¹ nach den wichtigsten Gesichtspunkten mitgetheilt habe, möchte ich zunächst in extenso berichten.

Immunisierungsversuche an Kaninchen.

Zur Gewinnung eines geeigneten Milzbrandserums dienten mir die beiden bereits erwähnten Schafe, welche ich von Anfang an für diesen Zweck in Behandlung genommen hatte. Das früher geprüfte Serum dieser Thiere war durch Blutentnahme am 10. Tage nach der Infection mit $\frac{2}{3}$ Agarcultur (Hammel Nr. I), bzw. einer ganzen Agarcultur (Hammel Nr. II) gewonnen worden, wobei, um dies nochmals ausdrücklich hervorzuheben, nur das des zweiten Thieres eine specifische Schutzwirkung zu erkennen gab. Die Immunisirung wurde nun in der folgenden Zeit nach den früher angegebenen Grundsätzen durch subcutane Verimpfung virulentester Culturen in steigenden Dosen fortgeführt. Die Injectionen konnten, bei sorgfältiger Controle des Körpergewichtes und Fieberverlaufes, durchschnittlich in 14tägigen Intervallen wiederholt werden, so dass die Thiere bald den Bakterienrasen mehrerer Agarculturen, später eine Massencultur (nach Kolle),² nach einigen weiteren Monaten, im Ganzen etwa $\frac{3}{4}$ Jahr seit dem ersten Beginn der Behandlung, 5 bis 6 Massenculturen auf ein Mal injicirt bekamen und diesen Eingriff ohne schwerere Krankheitserscheinungen, lediglich unter stärkerem, oft 6 bis 8 Tage währendem Temperaturanstieg und mässiger Gewichtsabnahme, zu ertragen vermochten. Die örtlichen Reactionen nach Einverleibung

¹ *Berliner klin. Wochenschrift.* 1897. Nr. 42.

² Vgl. Selberg, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XVIII. Nr. 17/18. Eine Massencultur = 12 Agarculturen.

so gewaltiger Virusmengen pflegten recht erhebliche zu sein und sich in Form von ausgebreiteten, Anfangs weichen, später derben, knotigen Infiltrationen darzustellen, ohne jedoch auf den Verlauf des Immunisierungsprocesses einen irgendwie ungünstigen Einfluss auszuüben. Noch nach Wochen, unter Umständen selbst nach Monaten, liessen feste Stränge und knotige Verdickungen die Stelle vorangegangener Injectionen deutlich erkennen.

Von Zeit zu Zeit wurde den Thieren aus der V. jugularis Blut entnommen, und zwar regelmässig 12 bis 14 Tage nach der letzten Impfung, und das hieraus gewonnene Serum nun an Kaninchen auf seinen specifischen Schutzwert untersucht. Die Kaninchen erhielten zu diesem Zwecke die Serum injection unter die Bauchhaut und dann gewöhnlich, soweit nicht in einzelnen Tabellen ausdrücklich ein anderer Modus angegeben ist, nach 24 Stunden die Milzbranddosis, letztere unter die Rückenhaut. Zur Probeinfection wurde meistens sowohl sporenhaltiges Material, wie es 2- bis 3tägige Agarculturen lieferten, als auch sporenfreies, frisches Milzbrandblut verwendet, um über möglicher Weise vorhandene Differenzen nach dieser Richtung sicheren Aufschluss zu erhalten.

Wenn ich nunmehr auf die Ergebnisse dieser Prüfungen im Einzelnen eingehen darf, so sei zunächst als bemerkenswerth die Thatsache hervorgehoben, dass auch das Blutserum des Hammels Nr. I, welches in den ersten Stadien der Immunisirung noch völlig unwirksam geblieben war, entsprechend der gesteigerten activen Immunität allmählich entschieden specifisch schützende Eigenschaften erlangte. Schon als dieses Thier so weit vorbehandelt worden, dass es die Impfung mit einer Massencultur überstehen konnte, verfügte es in seinem Blute über einen Gehalt an Antikörpern, wie er vorher auch nicht andeutungsweise zu Tage getreten war. Ein Blick auf die später noch näher zu besprechende Tabelle IV giebt ohne Weiteres eine zwar nicht sehr bedeutende, immerhin aber wohl bemerkbare Schutzwirkung zu erkennen. Wenn Kaninchen nach der Injection von 6^{cem} dieses Serums eine für mit normalem Serum vorbehandelte Controlthiere nach 2 bis 2½ Tagen tödtliche Milzbrandinfection um 4 bis 7 Tage überlebten, so ist das ein Erfolg, der durch irgend eine normale Serumart gegenüber der relativ hohen Milzbranddosis von 1/100 Oese niemals erreicht werden konnte und daher ohne Frage auf Rechnung der in dem Serum neu aufgetretenen specifischen Schutzstoffe gesetzt werden musste. Die Richtigkeit dieser Anschauung fand ich im fernerem Verlaufe der Untersuchungen dadurch bestätigt, dass späterhin in dem Blute des inzwischen noch stärker immunisirten Hammels auch jene schützenden Kräfte entschieden eine weitere Steigerung ihrer Wirksamkeit erfahren hatten. Freilich war dieselbe, wie bereits an dieser Stelle

erwähnt sei, niemals ausreichend, um den Thieren etwa einen absolut sicheren oder dauernden Impfschutz zu verleihen.

Die mit dem Blute des zweiten Thieres (Hammel Nr. II) gemachten Erfahrungen waren im Grossen und Ganzen ähnlicher Art und erbrachten gleichfalls den Beweis, dass die Schutzkraft des Milzbrandserums mit dem Grade activer Immunität, wie er dem blutliefernden Thiere verliehen worden ist, im engsten Zusammenhange steht und daher auf systematischem Wege recht beträchtlich verstärkt werden kann. So vermochte das Serum dieses Hammels, welches bei der ersten Prüfung zwar zu einer Verzögerung des Todes, niemals aber zur sicheren Rettung ausgereicht hatte, zu einer späteren Zeit, nachdem das Thier wiederholten Impfungen mit Massenculturen unterworfen worden war, in nicht allzu erheblichen Mengen einzelne Kaninchen gegen eine sonst unfehlbar tödtliche Milzbrandinfection zu schützen. Freilich schien damit auch die Grenze seiner Leistungsfähigkeit erreicht zu sein. Die Hoffnung, noch günstigere Resultate zu erzielen und etwa alle mit einer bestimmten Serummenge vorbehandelten Kaninchen am Leben zu erhalten, erwies sich als trügerisch, indem selbst nach der Verimpfung von 6 Massenculturen das Thier ein diesen Ansprüchen auch nur einigermassen genügendes Serum nicht zu liefern im Stande war.

Tabelle I giebt Auskunft über derartige Versuche mit dem Blutserum von Hammel Nr. II.

Tabelle I.

Immunisirungsversuch mit dem Blutserum von Hammel II.
(Blutentnahme: 12 Tage nach der Impfung mit 6 Massenculturen.)

Nr.	Gewicht in grm	Vorbehand- lung	Infection	Bemerkungen
1	1200	3 ^{ccm}	24 Stunden später $\frac{1}{50}$ Oese virulent. Milzbrand- cultur	Uebersteht die Infection. († nach 4 Wochen, Coccidiose. Keine Milzvergrösserung, auch culturell keine Milzbrandbacillen nachweisbar.)
2	1160	6 „		† 56—64 Std. Milz mässig vergrössert. Bacillen nicht sehr reichlich vorhanden.
3	1400	9 „		Bleibt leben.
4	1300	12 „		† 5—6 Tagen. Kein Oedem, nur lebhafte Röthung an der Injectionsstelle, Milz stark vergrössert, Bac. in mässiger Zahl.
5	1230	15 „		† 8 Tage. Kein Oedem, Milz stark vergrössert, massenhaft Milzbrandbacillen.
6	1450	10 ^{ccm} norm. Hammel- serum		† 36—44 Std. Typischer Befund.

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Nr.	Gewicht in grm	Vorbehand- lung	Infection	Bemerkungen
7	1100	3 ^{cem}	24 Stunden später 1 ^{cem} einer Auf- schwemmung von 5 Tropfen frischen Milz- brandblutes (Maus) in 20 ^{cem} Bouillon	† 51—53 Stunden. Gewöhnlicher Befund, Bacillen nicht sehr zahlreich.
8	1340	6 „		Bleibt leben.
9	1170	9 „		desgl.
10	1500	12 „		† 6—7 Tagen. Geringes Oedem, sonst gewöhnl. Befund. Massenhaft Bacillen.
11	1200	15 „		Bleibt leben.
12	1590	10 „ norm. Hammel- serum		† 36—44 Std. Typischer Befund.

Bei oberflächlicher Betrachtung schon muss es im höchsten Maasse auffallend erscheinen, dass die Serumwirkung jede Regelmässigkeit, Sicherheit und Gesetzmässigkeit vermissen lässt. Während in den Fällen (Nr. 1 und 7) 3 ^{cem} gegen eine Sporeninfection Schutz verleihen, nicht aber gegenüber der Impfung mit sporenfreiem Materiale, sehen wir bei der höheren Dosis von 6 ^{cem} genau das umgekehrte Verhältniss (Nr. 2 und 8). Hier stirbt das mit Sporen inficirte Thier, und zwar nur um ein geringes später als das Controlthier, dagegen überlebt das mit Milzbrandblut geimpfte. Ueberhaupt ist es eine für die Infection mit sporenhaltigem, wie sporenfreiem Materiale gleichmässig hervortretende, bemerkenswerthe Erscheinung, dass mit der Höhe der Serumdosis keineswegs nun auch etwa die Sicherheit des Erfolges wächst, vielmehr jeder gesetzmässige Zusammenhang zwischen Vorbehandlung und Verlauf der Infection zu fehlen scheint. Es wäre z. B. völlig unmöglich, auf Grund der hier mitgetheilten Versuchsreihe den Wirkungswerth des Serums auch nur annähernd zu bestimmen und etwa eine exacte Dosirung vorzunehmen. Wenn man vielleicht hätte einwenden wollen, dass bei Benutzung noch höherer Dosen gleichmässige und zuverlässige Resultate erzielt worden wären, so schien diese Annahme freilich durch die bisher beobachteten Leistungen des Milzbrandserums wenig begründet. Die grössten der verwendeten Serummengen (15 ^{cem}) waren absolut, sowie im Verhältniss zum Körpergewicht der Thiere, nicht unbeträchtliche gewesen, hatten aber trotzdem gegenüber weit kleineren Mengen von 3, 6, 9 ^{cem} keineswegs einen irgendwie bemerkenswerthen Vorthail gewährt. Schon hiernach durfte man, wie ich glaubte, das Wesen der bei manchen Thieren zu verzeichnenden Misserfolge nicht mit der Dosierungsfrage in Zusammenhang bringen und von grösseren Quantitäten etwa sichere Wirkungen

erhoffen. Durch die in Tabelle II aufgeführten Versuche wird ganz unmittelbar der experimentelle Beweis erbracht, wie berechtigt dieser Zweifel gewesen. Eine Mischung der beiden schutzkräftigsten Sera, über die ich verfügte, war selbst in der Dosis von 20^{ccm} nur ausreichend, 5 von 7 Thieren zu retten, während 2 nach 9, bezw. 12 bis 13 Tagen der Infection unter den gewöhnlichen Erscheinungen erlagen, ein Erfolg, der den bescheidensten Anforderungen an die gesetzmässige Sicherheit einer passiven Immunisirung nur in höchst unvollkommenem Maasse entsprach.

Tabelle II.

Immunisirungsversuch mit hohen Dosen der beiden wirksamsten Immunsera (Hammelserum I und II).

Kaninchen.

Nr.	Gewicht in grm	Vorbehand- lung	Infection	Bemerkungen
1	1030	20 ^{ccm} Hammel- serum I u. II.	Nach 24 Std. 1 ^{ccm} einer Aufschwem- mung von 3 Tropfen frischen Milzbrand- blutes (Maus) in 20 ^{ccm} steril. Bouillon	Bleibt leben.
2	1220			desgl.
3	1380			+ 9 Tagen. Gewöhl. Befund, geringes Oedem.
4	1400			Bleibt leben.
5	1310			+ 12—13 Tagen. Milz mässig geschwollen, Oedem gering, massenhaft Bacillen.
6	1330			Bleibt leben.
7	980			desgl.
8	1290			+ 48—56 Stunden. Gewöhl. Befund, Bacillen in mässiger Zahl.

Es kommt hinzu, dass sämtliche Kaninchen, welche in diesen, sowie in den später noch zu besprechenden Versuchen nach vorangegangener Serumbehandlung die Infection mit virulentem Milzbrand einmal überlebt hatten, bei einer, nach 6 bis 8 Wochen wiederholten Prüfung, der gleichen Dosis, meist ohne erhebliche Verzögerung, zum Opfer fielen.

Nach diesen Beobachtungen durfte es wohl schon als ausgeschlossen gelten, auf dem Wege passiver Immunisirung bei Kaninchen noch bessere Leistungen zu erzielen oder vielmehr ein so schutzkräftiges Milzbrandserum herzustellen, das bei vielen Thieren mit Sicherheit der tödtlichen Wirkung einer vollvirulenten Milzbrandcultur zu begegnen im Stande wäre. Da die geradezu staunenswerthe Höhe activer Immunität, wie sie Schafe nach dem Ueberstehen einer Impfung mit der enormen Virusmenge von 6 Massenculturen erlangt hatten, doch nur specifische Blutveränderungen von scheinbar eng begrenzter Wirksamkeit hervorgebracht hatte, waren

weitere Fortschritte nicht mehr zu erhoffen. So habe ich denn in der That weder mit einem anderen Milzbrandserum, noch auch mit später entnommenen Serumproben des gleichen Thieres jemals die Resultate der eben mitgetheilten Versuchsreihe überbieten können. Von vielen Serumprüfungen seien nur noch die beiden folgenden (Tabelle III) wegen ihres relativ günstigen Ergebnisses angeführt. Es handelt sich dabei um das Serum zweier Hammel, welche ursprünglich für gewisse, später noch zu erwähnende Versuche gedient hatten, dann einer weiteren activen Immunisirung unterworfen und zur Zeit der Blutentnahme bereits mit mehreren, 2 bezw. 3 Massenculturen behandelt worden waren. Auch hier wieder ein gewisser Erfolg. Einige Kaninchen überstanden die Infection dauernd, andere gingen erst nach längerer Zeit zu Grunde, und zwar viele Tage später als die Controlthiere, aber es fehlte dem Verlaufe das Gesetzmässige. Geringe Serummengen retteten das eine Thier, während ein zweites trotz Vorbehandlung mit einer weit höheren Serumdosis der Infection erlag.

Tabelle III.

Immunisirungsversuch mit dem Blutserum von Hammel IV u. VI (entnommen 14 Tage nach der Impfung mit 2 bezw. 3 Massenculturen).

Kaninchen.

Nr.	Gewicht in grm	Vorbehandlung	Infection	Bemerkungen
1	1024	3 cem	Nach 24 Stunden $\frac{1}{50}$ Oese virulent. Milzbrand- cultur	Bleibt leben.
2	1070	6 „		† 8—9 Tag. Geringes Oedem, Milz mässig vergrössert, Bacillen ziemlich reichlich.
3	920	9 „		† 6—7 Tagen. Gewöhnlicher Befund, Milzbrandbacillen nicht sehr zahlreich.
4	980	12 „		† 9—10 Tagen. Geringes Oedem, sonst gewöhnlicher Befund.
5	1070	3 „		† 7—8 Tagen. Kein Oedem, Milz stark geschwollen, Milzbrbac in mässiger Zahl.
6	1130	6 „		Bleibt leben.
7	980	9 „		desgl.
8	1160	12 „		† 8—9 Tagen. Gewöhnlicher Befund, Bacillen nicht sehr reichlich.
9	1220	6 „		† 56—64 Std. Bacillen in mässiger Zahl, sonst gewöhnlicher Befund.
10	1280	12 „		† 56—64 Std. Typischer Befund.

Es spielten somit offenbar, wollte man diese schwankenden Resultate nicht einfach auf Zufälligkeiten zurückführen, neben der Serummenge

individuelle Differenzen der Versuchsthiere eine geradezu entscheidende Rolle. Man durfte sich daher wohl mit Recht nochmals die Frage vorlegen, ob wir es bei den bisher erreichten Schutzwirkungen nicht doch vielleicht einfach nur mit den Erscheinungen gesteigerter Resistenz zu thun hatten, also mit einem jedes specifischen Charakters entbehrenden Zustande erhöhter Widerstandsfähigkeit. Die Deutung des durch die Seruminjectionen erzielten Impfschutzes im Sinne echter passiver Immunisirung gründete sich, wie bereits erwähnt, auf die an einer grösseren Reihe von Thieren festgestellte Thatsache, dass erst im Verlaufe des Immunisierungsprocesses die schützenden Eigenschaften des Blutes zur Entwicklung gelangt waren, während die verschiedensten Serumarten normaler, unbehandelter Individuen stets als völlig unfähig befunden wurden, den tödtlichen Ausgang einer Milzbrandinfection auch nur in nennenswerther Weise zu verzögern. Gab es für diese Beobachtungen kaum eine andere Erklärung als die Annahme specifischer Vorgänge, so war doch ein völlig einwandfreier Beweis hierfür noch nicht erbracht worden. Man konnte die Vermuthung äussern, ob nicht vielleicht durch die häufigen, starken Reactionen, wie sie der thierische Organismus unter dem Einflusse der wiederholten Verimpfung mehrerer Massenculturen zu überstehen hatte, die normaler Weise im Körper schon vorhandenen Schutzkräfte zu einer ungewöhnlich gesteigerten Wirksamkeit befähigt und veranlasst wurden, wie dies auch bei einer Reihe anderer Infectionen an hochgradig immunisirten Thieren beobachtet worden ist. Es sei nur daran erinnert, dass z. B. das Blut von Thieren, welche durch längere Vorbehandlung eine starke Immunität gegen Cholera oder Typhus erworben haben, fast regelmässig neben einem erheblichen Gehalte an specifischen Antikörpern auch eine geringe, immerhin aber deutliche Zunahme seiner allgemeinen, nicht-specifischen schutzverleihenden Kräfte gegenüber den verschiedensten Bakterienarten zu erkennen giebt. Freilich hielt ich für den besonderen Fall der Milzbrandimmunität eine derartige Annahme aus manchen Gründen nicht für sehr glaubhaft, immerhin aber erschien es nothwendig, völlige Klarheit zu schaffen und auf experimentellem Wege zu entscheiden, inwieweit das „Milzbrandserum“ im Stande sei, auch gegen eine Infection mit anderen Bakterien Schutz zu verleihen, und umgekehrt eine Milzbrandinfection durch das Serum von Thieren, welche mit Massenculturen beliebiger sonstiger Bakterienarten behandelt worden sind, in erfolgreicher Weise beeinflusst werden könne.

Einige wenige Versuche genügten, um die völlige Unmöglichkeit nicht-specifischer Immunisirungen darzuthun. Für die Prüfung andersartiger Immunsera — um auf diesen letzteren Punkt zunächst einzugehen — bediente ich mich des bekannten Pfeiffer'schen Cholera- und Typhus-

serums, wovon mir die erforderlichen Mengen durch Hrn. Dr. Kolle in bereitwilligster Weise zur Verfügung gestellt und übermittelt wurden. Beide Serumarten waren von Ziegen gewonnen worden, welche wiederholt Massenculturen der genannten Bakterien erhalten hatten, und besaßen höchsten specifischen Schutzwert. 6 Kaninchen wurden zu dem Versuche herangezogen und mit je 5, 10 und 20 ^{cem} des Cholera-, bezw. Typhusserums vorbehandelt, um 24 Stunden später eine Dosis von $\frac{1}{100}$ Oese sporentragender Milzbrandcultur zu erhalten. Sämmtliche Thiere gingen nach längstens 3 Tagen, wie die Controlthiere, unter typischen Erscheinungen zu Grunde.

Ebenso wenig bewährte sich das Milzbrandserum gegenüber der Cholera- oder Typhusinfection. Der Versuch, welcher in der Form der Pfeiffer'schen Reaction an Meerschweinchen angestellt wurde, ergab keinerlei Anhaltspunkte für eine etwa über die Norm gesteigerte Leistungsfähigkeit, indem die Menge von 0.1 ^{cem} nicht ausreichte, um 1 Oese virulenter Cholera- oder Typhusbakterien innerhalb von 25 Minuten völlig zur Auflösung zu bringen.

Mit diesen Befunden waren die in dem Blute der milzbrand-immunen Schafe auftretenden Schutzstoffe endgültig ihres specifischen Charakters überführt, und es sollte zunächst die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, wenn möglich, die unvollkommenen Leistungen des Milzbrandserums bei Kaninchen in ihren wahren Ursachen aufzudecken. Die Ueberlegung, welcher Art wohl die in allen Fällen deutlich wahrnehmbaren und ausschlaggebenden individuellen Einflüsse der Versuchsthiere sein konnten, musste begreiflicher Weise den Gedanken nahe legen, dass die dem Organismus einverleibten Antikörper nach relativ kurzer Zeit wieder ausgeschieden oder sonst irgendwie unwirksam gemacht wurden, und zwar in der Regel schneller, als eine völlige Vernichtung aller Milzbrandkeime zu erfolgen pflegt. Es vermögen mit anderen Worten — so durfte man wenigstens nach den bisher mitgetheilten Ergebnissen, sowie auf Grund sonstiger Erfahrungen annehmen — einzelne Milzbrandsporen und auch Milzbrandstäbchen eine Reihe von Tagen in dem Körper der inficirten Thiere in lebensfähigem und virulentem Zustande allen bakterienfeindlichen Einwirkungen zu widerstehen, während andererseits die mit dem Serum eingeführten Schutzstoffe wahrscheinlich einer mehr oder minder raschen Beseitigung anheimfallen. Eine dauernde Rettung würde also unter diesen Bedingungen nur dann zu Stande kommen, wenn bei der Ausscheidung der letzten Mengen wirksamer Antikörper auch sämmtliche Milzbrandkeime vernichtet wären, und nicht etwa einzelne persistirende Elemente noch nachträglich eine tödtliche Infection herbeiführen könnten.

Tabelle IV.

Prüfung der Dauer der passiven Milzbrandimmunität mittels Hammelserum I. (Entnommen 14 Tage nach der Impfung mit $4\frac{1}{2}$ Massenculturen.)

Nr.	Gewicht in grm	Vorbe- handlung	Infection	Bemerkungen
1	1490	6 ^{com} Hammelserum I	9 Tage später	+ 28—36 Stunden. Typischer Befund.
2	1260		8 " "	+ 52—60 Std. Geringes Oedem, starke Milzschwellung, Bacillen zieml. zahlr.
3	1740		7 " "	+ 76—84 Stunden. Typischer Befund.
4	1950		6 " "	+ 28—36 Stunden. Gewöhnlicher Befund. Milz mässig geschwollen.
5	1320		5 " "	+ 76—84 Stunden. Geringes Oedem, Milz mässig geschwollen. Bacillen ziemlich reichlich.
6	1960		4 " "	+ 4—5 Tagen. Gewöhnl. Befund, geringes Oedem.
7	1630		3 " "	+ 7 Tagen. Typischer Befund.
8	1350		2 " "	+ 4—5 Tagen. Geringes Oedem, Milz mässig geschwollen, Bacillen ziemlich zahlreich, meist längere Fäden.
9	2230		24 Std. "	+ 5 Tagen. Gewöhnl. Befund, Bacillen nicht sehr reichlich.
10	1510		12 " "	+ 5—6 Tagen. Geringes Oedem, Milzschwellung, zahlreiche Bacillen.
11	1290	6 ^{com} norm. Hammel- serum	24 " "	+ 52—60 Stunden. Typischer Befund.

Um daher eine Vorstellung von diesen Verhältnissen zu gewinnen und wenigstens mit annähernder Genauigkeit den Zeitpunkt zu bestimmen, bis zu welchem die durch passive Immunisirung einverleibten Milzbrandschutzstoffe von dem Kaninchenkörper zurückgehalten werden, wurde in der Weise verfahren, dass eine Anzahl von Thieren mit der gleichen Menge (6^{com}) eines vorher als wirksam befundenen Serums geimpft, dann aber nach verschiedenen Zeiten, nach 1, 2, 3 Tagen u. s. w., mit Milzbrand inficirt wurden. Wie aus Tabelle IV hervorgeht, liess sich bis zum 4., oder, wenn man will, vielleicht auch bis zum 5. Tage noch eine gewisse Schutzwirkung der Serum-injection nachweisen, während darüber hinaus kein Erfolg zu verzeichnen war. Alle Thiere, welche innerhalb des genannten Zeitraumes der Probeinfection mit $\frac{1}{100}$ Oese virulenter Cultur unterworfen worden waren, überlebten den Tod der Controlthiere, sowie den der erst später inficirten Kaninchen um ein relativ Beträchtliches. Ob man dem Serum auf Grund des bei Kaninchen Nr. 3 beobachteten, etwas verzögerten Verlaufes der Krankheit noch bis zum

7. Tage Schutzkraft zusprechen will, darf im Hinblick auf das völlige Versagen bei Thier Nr. 4 zum mindesten als zweifelhaft erscheinen und wohl überhaupt als eine Frage von untergeordneter Bedeutung angesehen werden. Nach 8 und 9 Tagen war jedenfalls auch die letzte Spur erhöhten Impfschutzes verschwunden und damit für eine immerhin rasche, bei verschiedenen Individuen natürlich mehr oder minder erheblichen, zeitlichen Schwankungen unterliegende Antitoxinausscheidung der Beweis erbracht.

Die kurze Dauer, durch welche also in der That, entsprechend den für fast alle sonstigen Infectionen gültigen Erfahrungen, der Zustand passiver Immunität auch bei dem Milzbrand charakterisirt ist, musste in diesem Falle aber von ganz besonders bedenklichen Folgen begleitet sein, weil eben erfahrungsgemäss Milzbrandbakterien, in Stäbchen- wie in Sporenform, längere Zeit als andere Mikroorganismen sich innerhalb des Thierkörpers zu halten vermögen, und konnte sehr wohl die Misserfolge bei einer grösseren Anzahl von Kaninchen erklären. Durch weitere Versuche galt es daher festzustellen, ob man vielleicht im Stande sei, auf künstlichem Wege die Serumimmunisirung ihrer rein transitorischen Wirkung zu berauben und die sonst unvermeidlichen Verluste an specifischen Schutzstoffen durch häufig wiederholte Antitoxinzufuhr zu ersetzen und auszugleichen, so lange, bis es dem thierischen Organismus gelungen, aller eingedrungenen Milzbrandkeime Herr zu werden. Zu diesem Zwecke wurden eine Reihe von Thieren in der Weise behandelt, dass sie zunächst eine bestimmte Serummenge, und zwar 3^{cem} des Hammelserums Nr. II, dann, nach 24 Stunden, die Milzbranddosis erhielten und nun in der folgenden Zeit weiteren Seruminjectionen in 24stündigen Intervallen unterworfen wurden.

Der Erfolg entsprach, wie Tabelle V lehrt, nicht den Erwartungen und unterschied sich kaum von den durch einmalige Schutzimpfung erzielten Ergebnissen. Die Sicherheit liess durchaus zu wünschen übrig, und es genügt wohl schon der Hinweis auf die beiden, in völlig gleicher Weise behandelten Thiere Nr. 1 und 2, um die Regellosigkeit des Erfolges in überzeugender Weise darzuthun. Noch deutlicher tritt dies in denjenigen Fällen (Nr. 5, 6, 7) zu Tage, in denen eine fortgesetzte Behandlung mit geringeren Dosen, im Ganzen 18, bzw. 23^{cem}, die betreffenden Kaninchen vor dem Tode bewahrte, während die höhere Gesamtmenge von 28^{cem} Serum bei einem anderen Thiere lediglich eine Verzögerung des Todes bis zum 12. Tage zur Folge hatte. Dass ferner eine Infection mit sporenfreiem Materiale der Serumwirkung keine günstigeren Bedingungen stellte, als eine Sporeninfection, ergibt sich ohne Weiteres aus den unter Nr. 12 bis 16 mitgetheilten Beobachtungen.

Immunisierungsversuch bei Kaninchen vermittelt wiederholter Seruminjektionen (Hammeserum II).

Nr.	Gewicht in grm	Vorbehandlung	Infection	Nachträgliche Serum- injection in cem am T a g e					Gesamt- menge des injectierten Serums in cem	Bemerkungen
				1.	2.	3.	4.	5.		
1	1890	3 cem	24 Std. später 1 cem einer Aufschw. von 5 Tropfen frischen Milzbr.-Blutes (Maus) in 20 cem Bouillon	1	1	1	1	1	8	Bleibt leben.
2	1370	3 "		1	1	—	—	—	5	† 56—64 Stunden. Typischer Befund.
3	1550	3 "		2	2	2	—	—	9	† 104 Std. Geringes Oedem, Milzorbac. in mässiger Zahl.
4	1500	3 "		2	2	—	—	—	7	† 56—64 Stunden. Typischer Befund.
5	1550	3 "		3	3	3	3	3	18	Bleibt leben.
6	1110	3 "		4	4	4	4	4	23	desgl.
7	1800	3 "		5	5	5	5	5	28	† 12 Tagen. Kein Oedem, Milz mässig vergr., zahlr. Bac.
8	1300	—		5	5	—	—	—	10	† 50—54 Std. Gewöhl. Befund, Milzbrandbac. nicht sehr reichlich.
9	1420	—		10	10	—	—	—	20	† 60—68 Std. Gewöhl. Befund, ganz spär. Bacillen.
10	1250	5 cem		—	—	—	—	—	—	† 34—42 Std. Geringes Oedem, sonst gewöhl. Befund.
11	1980	10 " } Normales H.-Serum		—	—	—	—	—	—	† 56—64 Stunden. Typischer Befund.
12	1450	3 cem		1	1	1	—	—	6	† 84—92 Std. Gewöhnlicher Befund, Bacillen ziemlich spätlich.
13	1040	3 "		2	2	2	—	—	9	† 4—5 Tagen. Gewöhl. Befund, geringes Oedem.
14	1100	3 "		3	3	3	3	3	18	Bleibt leben.
15	1240	3 "		4	4	4	4	4	23	† 11—12 Tagen. Typischer Befund.
16	1590	20 " } Normales Hammel-serum		—	—	—	—	—	—	† 36—44 Stunden. Typischer Befund.

G. SOBERNHEIM:

Bei zwei, gleichfalls in der Tabelle mit aufgeführten Thieren (Nr. 8 und 9) gestaltete sich das Verfahren in etwas anderer Weise, indem die erste Serum injection nicht vor, sondern erst nach stattgehabter Infection vorgenommen wurde. Wie man sieht, hatte dieser Versuch einer nachträglichen, heilenden Immunisirung völlig negatives Ergebniss.

Alle diese Erfahrungen drängten nothwendiger Weise zu der Ueberzeugung, dass nicht die Mengen des verimpften Milzbrandserums, auch nicht einfache Unterschiede in der Art und Schnelligkeit der Antitoxinzufuhr oder Antitoxinausscheidung auf den Verlauf der Milzbrandinfection bei Kaninchen von bestimmendem Einfluss sein konnten, sondern vielmehr andere Ursachen unbekannter Natur, welche, starken individuellen Schwankungen unterliegend, zu so überaus unsicheren Resultaten zu führen pflegen und daran ein exactes passives Immunisierungsverfahren scheitern lassen. Es stellt das Kaninchen offenbar eine Thierart dar, welche, bei voller Empfänglichkeit für die Infection mit virulenten Milzbrandbakterien, der Immunisirung, der activen sowohl wie der passiven, erhebliche Hindernisse in den Weg legt. Während jedoch bei vorsichtiger Behandlung eine active Immunisirung dieser Thiere ohne Zweifel erreicht werden kann, wie ich bei früherer Gelegenheit¹ nachgewiesen und, im Gegensatz zu den neuerdings von Melnikow-Raswedenkow² berichteten negativen Ergebnissen, auch durch weitere Versuche durchaus bestätigt fand, leistet die passive Immunisirung, welche ihrer Natur nach eigentlich sichere und eindeutige Resultate geben sollte, so Unvollkommenes, dass man wohl den Gedanken aufgeben musste, auf diesem Wege zu einer befriedigenden Lösung zu gelangen.

Ein letzter Versuch nur sollte noch entscheiden, inwieweit etwa Grösse und Alter der Thiere den Immunisierungsprocess zu beeinflussen im Stande seien. Da ich fast ausnahmslos Kaninchen im Durchschnittsgewichte von 900 bis 1500 g^{mm} zur Serumbehandlung herangezogen hatte, möglicher Weise aber grössere und kräftigere Thiere, wie dies auch thatsächlich von mancher Seite³ behauptet worden, für eine Milzbrandinfection weniger empfänglich und somit der Immunisirung leichter zugänglich sein konnten, entschloss ich mich, auch diesem Gesichtspunkte in geeigneter Weise Rechnung zu tragen. Ich wählte daher eine Anzahl besonders kräftiger Kaninchen von ca. 2000 g^{mm} Körpergewicht und darüber aus, und beobachtete nun die Schutzwirkung, welche in diesem Falle durch eine Injection hochwerthigen Milzbrandserums hervorgerufen wurde (Tabelle VI).

¹ Diese Zeitschrift. A. a. O.

² Ebenda. Bd. XXV.

³ Vgl. z. B. Melnikow-Raswedenkow, a. a. O.

Tabelle VI.

Immunisierungsversuch mit dem Blutserum von Hammel I u. II
bei grösseren Kaninchen.

Nr.	Gewicht in grm	Vorbehandlung	Infection	Bemerkungen
1	1960	1 ^{cem}	Nach 24 Stunden $\frac{1}{100}$ Oese virul. Milzbrandcultur, 2tägig, mit zahl- reichen freien Sporen (filtrirt)	+ 4—5 Tagen. Völlig typischer Befund.
2	2530	3 „		+ 32—90 Stunden. Geringes Oedem a. d. Injectionsstelle, starke Milzschwellung, zahlreiche Milzbrandbacillen im Blute.
3	2050	6 „		Bleibt leben.
4	1810	9 „		+ 7—8 Tagen. Typischer Befund.
5	2190	12 „		+ 7—8 Tagen. Oedem gering. Milz stark geschwollen, massenhaft Milzbrandbac.
6	1720	12 „	Normales Hammel- serum	+ 43—56 Stunden. Typischer Befund.
7	2520	12 „		+ 32 Std. Starkes Oedem, starke Milz- schwellung, Milzbrandbac. in mässiger Zahl.
8	2120	1 „	Nach 24 Std. 1 ^{cem} einer Aufschwem- mung von 3 Tropfen frischen Milz- brandblutes (Maus) in 10 ^{cem} Bouill.	+ 72—80 Std. Ganz geringes Oedem, Milz mässig geschwollen, zahlr. Milzbrand- bacillen.
9	1920	3 „		Bleibt leben.
10	1990	6 „		desgl.
11	2710	9 „		+ 6 Tagen. Typischer Befund.
12	2170	12 „		+ 7 Tagen. Starke entzündliche Reaction a. d. Injectionsstelle, kein Oedem, Milz stark geschwollen, Milzbrandbacillen in mässiger Zahl.
13	1780	12 „		+ 24—32 Std. Gewöhnl. Befund, Milz- brandbacillen nicht sehr zahlreich.
14	2720	12 „	Nach 24 Std. 1 ^{cem} einer Aufschwem- mung von 3 Tropfen frischen Milz- brandblutes (Maus) in 10 ^{cem} Bouill.	+ 56 Std. Typischer Befund.

Es ist auf den ersten Blick einleuchtend, dass diese Thiere ebenso wie jüngere und leichtere durch die Seruminfektion nicht zur sicheren Vernichtung sporenhaltiger oder sporenfreier Bakterien befähigt wurden und nach keiner Richtung hin die Annahme einer grösseren Widerstandsfähigkeit bestätigten.

Immunisirungsversuche an Schafen.

Von dem aussichtslosen Bemühen, die specifischen Schutzstoffe des Milzbrandserums zur Immunisirung von Kaninchen zu verwenden, glaubte ich unter diesen Verhältnissen Abstand nehmen und statt dessen eine andere Thierart in den Kreis meiner Untersuchungen ziehen zu sollen, welche aus verschiedenen Gründen der passiven Immunisirung geeignetere Bedingungen und günstigere Erfolge zu versprechen schien. Es waren dies Schafe. Ganz abgesehen davon, dass, wenn es gelang, hier erfolgreich vorzugehen, damit die Frage der Verwendung des Milzbrandserums auch eine erhöhte praktische Bedeutung gewinnen musste, sprach für die Wahl dieser Thiere die Thatsache, dass einmal bei ihnen auch auf dem Wege activer Immunisirung Schutzimpfungen relativ leicht und sicher durchzuführen sind, dann aber, und namentlich, dass für die Prüfung eines Immunserums in erster Linie Individuen der gleichen Art, wie die zur Antitoxinerzeugung benutzten Thiere, in Frage kommen dürften.

Der erste Versuch wurde an 5 Schafen und 2 Controlthieren ausgeführt.¹ Ich lasse zunächst die Protocolle folgen. (Tabelle VII.)

Tabelle VII.

Prüfung der Wirksamkeit des Milzbrandserums an Schafen.
(Hammelserum I und II.)

Hammel III.

Körpergewicht 51.5 kg.

Am 4. VIII. Injection von 50^{ccm} Hammelserum I u. II in das lockere Bindegewebe hinter den Ohren.

5. VIII. $\frac{1}{20}$ Oese virulenter Milzbrandcultur und 1 Tropfen frischen Milzbrandblutes unter die Rückenhaut.

7. VIII. An der Stelle der Milzbrandimpfung sehr starke, über handtellergrosse Infiltration von weicher Consistenz fühlbar. Thier sonst völlig munter.

10. VIII. Ausdehnung der Infiltration kaum geringer; die Consistenz derselben erscheint etwas derber. Thier frisst gut und ist munter.

16. VIII. An der Injectionsstelle nur noch kleiner, derber Knoten fühlbar.

¹ Die für diesen Zweck benutzten Thiere wurden mir durch gütige Vermittelung des Hrn. Geheimraths Kühn von der hiesigen Landwirthschaftskammer bereitwilligst zur Verfügung gestellt, wofür ich auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aussprechen möchte.

Verhalten der Körpertemperatur während dieser Zeit.

	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15. VIII.
Morgens . . .	—	39.2	39.2	39.4	39.6	39.7	40.0	39.6	39.4	39.6	39.5	39.6	39.3
Mittags . . .	—	39.7	39.4	39.2	39.5	39.5	40.1	39.5	39.4	39.5	39.4	39.4	39.5
Abends . . .	39.3	39.5	39.6	39.3	39.9	39.3	39.8	39.6	39.5	39.7	39.5	39.6	39.3

Das Thier bleibt am Leben.

Hammel IV.

Körpergewicht 43 kg.

Am 4. VIII. Injection von 100^{ccm} Hammelserum I u. II, subcutan, hinter den Ohren.

5. VIII. $\frac{1}{20}$ Oese virulenter Milzbrandcultur und 1 Tropfen frischen Milzbrandblutes unter die Rückenhaut.

7. VIII. Kleine, weiche Geschwulst an der Injectionsstelle zu fühlen.

10. VIII. Infiltration unverändert, vielleicht etwas derber. Thier völlig munter.

16. VIII. Nichts mehr zu fühlen.

Verhalten der Körpertemperatur.

	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17. VIII.
Morgs.	—	39.1	39.2	39.4	39.8	41.0	41.1	39.8	39.7	39.5	39.6	39.3	39.4	39.5	39.5
Mittgs.	—	39.5	39.3	39.3	39.7	40.8	40.8	39.8	39.6	39.3	39.4	39.5	39.2	39.5	39.4
Abds.	39.0	39.2	39.5	39.4	40.0	40.6	40.6	39.7	39.7	39.5	39.5	39.3	39.3	39.3	39.2

Das Thier bleibt am Leben.

Hammel V.

Körpergewicht 46.5 kg.

Am 4. VIII., Mittags, Injection von 100^{ccm} Hammelserum I und II, subcutan, hinter den Ohren. Abends eine zweite Injection von 100^{ccm} unter die Bauchhaut, in der Gegend der rechten Schenkelbeuge.

5. VIII. $\frac{1}{20}$ Oese virulenter Milzbrandcultur und 1 Tropfen Milzbrandblut (Rückenhaut).

7. VIII. Thier völlig munter, ohne die geringsten Localerscheinungen.

10. VIII. An der Injectionsstelle keine Spur einer Infiltration nachzuweisen.

Verhalten der Körpertemperatur.

	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17. VIII.
Morgs.	—	39.0	39.4	39.6	40.1	39.7	39.8	39.4	39.4	39.4	39.3	39.4	39.6	39.4	39.2
Mittgs.	—	39.6	39.3	39.5	39.8	39.4	39.7	39.5	39.5	39.3	39.4	39.6	39.3	39.3	39.4
Abds.	39.2	39.5	39.5	39.4	40.0	39.5	39.6	39.4	39.5	39.3	39.6	39.4	39.5	39.5	39.3

Das Thier bleibt am Leben.

Hammel VI.

Körpergewicht 45 kg.

Am 4. VIII. Injection von 25^{cem} Hammelserum I und II, subcutan, hinter den Ohren.

5. VIII. $\frac{1}{20}$ Oese virulenter Milzbrandcultur und 1 Tropfen Milzbrandblut unter die Rückenhaul. 10 Minuten später eine Seruminjection von 15^{cem} (Bauchhaul).

6. VIII. 10^{cem} Serum (Hammel I u. II) subcutan injicirt. Thier völlig munter, an der Impfstelle keine Infiltration fühlbar.

7. VIII. 10^{cem} Serum injicirt. Keinerlei Localerscheinungen.

8. bis 10. VIII. Tägliche Injection von 10^{cem} Hammelserum I u. II, an verschiedenen Stellen der Bauchhaul. Gesamtmenge des injicirten Serums = 90^{cem}. Thier bleibt andauernd munter und ohne jede locale Reaction.

Verhalten der Körpertemperatur.

	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17. VIII.
Morgs.	—	39.0	38.9	39.2	39.9	40.8	40.6	40.3	39.5	39.6	39.6	39.4	39.5	39.2	39.3
Mittgs.	—	39.5	39.1	39.5	39.8	40.8	40.5	40.2	39.6	39.7	39.4	39.4	39.3	39.4	39.4
Abds.	39.2	39.5	39.4	39.4	40.8	40.5	40.6	40.3	39.6	39.5	39.5	39.5	39.5	39.6	39.2

Das Thier bleibt am Leben.

Hammel VII.

Körpergewicht 51 kg.

5. VIII. $\frac{1}{20}$ Oese virulenter Milzbrandcultur und 1 Tropfen Milzbrandblut unter die Rückenhaul. 1 Stunde später Injection von 100^{cem} Hammelserum I u. II, subcutan, hinter den Ohren. Abends eine zweite Injection von 100^{cem} unter die Bauchhaul.

6. VIII. Morgens u. Abends werden je 100^{cem} Hammelserum injicirt (Bauchhaul). An der Impfstelle nichts fühlbar, Thier völlig munter.

7. VIII. Seruminjection von 50^{cem}. (Rechte Schenkelbeuge.)

8. VIII. Seruminjection von 20^{cem}. An der Stelle der Milzbrandimpfung kleiner, ca. bohngrosser Knoten zu fühlen.

9. VIII. Seruminjection von 20^{cem}.

10. VIII. Seruminjection von 20^{cem}. Die Umgebung der Impfstelle (Milzbrand) weist eine ziemlich beträchtliche, mehr als handtellerergrosse, weiche Infiltration auf. Das Thier ist sonst völlig munter.

Die Gesamtmenge des injicirten Serums beträgt 510^{cem}.

12. VIII. Infiltration geht deutlich zurück und nimmt härtere Consistenz an. Thier andauernd munter.

16. VIII. Nur noch geringe Infiltration an der Injectionstelle in Gestalt eines derberen Stranges zu fühlen.

Verhalten der Körpertemperatur.

	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17. VIII.
Morgs.	—	39.2	39.4	39.2	39.9	39.4	39.8	39.8	39.4	39.6	39.3	39.4	39.4	39.3	39.1
Mittags.	—	39.4	39.3	39.6	39.7	39.5	39.8	39.7	39.6	39.2	39.5	39.5	39.3	39.4	39.0
Abds.	39.0	39.2	39.4	39.5	39.7	39.4	39.7	39.7	39.5	39.4	39.3	39.3	39.4	39.6	39.3

Das Thier bleibt am Leben.

Hammel VIII.

Körpergewicht 53 kg.

4. VIII. 100 ^{ccm} normales Hammelserum, subcutan, hinter den Ohren injicirt.

5. VIII. $\frac{1}{20}$ Oese virulenter Milzbrandcultur und 1 Tropfen Milzbrandblut (Rückenhaut).

6. VIII. Thier anscheinend munter, ohne Reaction an der Impfstelle.

7. VIII. Liegt Morgens 7 Uhr mit stark keuchender Athmung im Stalle.

† um 9 Uhr, 47 Stunden nach der Infection.

Verhalten der Körpertemperatur.

	3. VIII.	4. VIII.	5. VIII.	6. VIII.	7. VIII.
Morgens	—	39.1	39.8	39.4	39.8
Mittags	—	39.6	39.5	39.5	—
Abends	39.0	39.5	39.6	39.7	—

Hammel IX.

Körpergewicht 32 kg.

4. VIII. 150 ^{ccm} normales Hammelserum, subcutan, hinter den Ohren injicirt.

5. VIII. $\frac{1}{20}$ Oese virulenter Milzbrandcultur und 1 Tropfen Milzbrandblut (Rückenhaut).

6. VIII. Thier vollkommen munter, keine Infiltration an der Injectionsstelle.

7. VIII. Todt im Stalle aufgefunden.

† 36 bis 42 Stunden nach der Infection.

Verhalten der Körpertemperatur.

	3. VIII.	4. VIII.	5. VIII.	6. VIII.
Morgens	—	38.8	39.0	39.3
Mittags	—	39.9	38.9	39.5
Abends	38.9	39.7	39.2	39.9

Sectionsbefund von Hammel VIII.¹

Der Cadaver des Schafes ist mässig aufgetrieben. Die Todtenstarre fehlt, aus Nase, After und Scheide sind blutige Ausflüsse ersichtlich.

Die Schleimhäute an den Einstülpungen der äusseren Haut sind blau-roth verfärbt; beim Abziehen der Haut macht sich eine strotzende Füllung der Gefässe mit dunklem theerfarbenen, leicht abfliessendem Blute bemerkbar.

Die Subcutis ist blutig infiltrirt. Diese Infiltrationen haben die Grösse von Erbsen. Sie finden sich im Unterhautzellgewebe, besonders an den Nasenflügeln, den Lippen, in der Umgebung der Rachenhöhle, der Schilddrüsen und der Luftröhre. Die Cutis zeigt braunrothe bis blaugraue Färbung.

Die Muskeln, welche durch den starken Gehalt an theerartigem Blute dunkles rothbraunes Colorit haben, zeigen schwarze Blutinfecte von Linsengrösse.

In den serösen Körperhöhlen ist blutig-seröse Flüssigkeit in mässiger Menge enthalten und allenthalben sind subseröse Ecchymosen, welche asphyktische Blutungen documentiren.

Die Pleura ist mit Erstickungsblutungen wie besät. Einzelne Gruppen von Lymphdrüsen (so besonders am Kopf und Darm) sind vergrössert, mit schwarzem Blute gefüllt, saftreich und von Blutungen durchsetzt.

Die Milz ist acut hyperämisch geschwellt, sie ist auf das Vierfache vergrössert. Die Kapsel ist prall gespannt. Die Pulpa ist blutreich, zerfliesslich weich, tief schwarzroth, von den Trabekeln und Follikeln ist nichts mehr erkennbar.

Das Herz zeigt auf der Oberfläche fleckige Blutungen, das Endocardium ist blutig imbibirt. Das Blut des Herzens hat eine tiefschwarze Färbung, es färbt stark ab, in dünner Schicht tief braunroth, schlecht geronnen.

Der Chymus ist blutgemischt und von röthlich-grauer Färbung.

Einzelne Schleimhautfalten des Labmagens sind geschwollen und roth gefärbt.

Die Dünndarmschleimhaut ist roth gefärbt, geschwollen, blutig infiltrirt. Die Mastdarmschleimhaut ist nicht verändert. Hämorrhagische Infarcte finden sich neben allgemeiner, übermässiger, venöser Blutfülle in der Leber und den Nieren. Blutüberfüllung und Austretungen von Blut sind auch an der Schleimhaut der Luftwege erkennbar. Die Umgebung des Kehlkopfeneinganges ist ödematös verändert.

Die Trachea enthält schaumigen, ziegelmehlfarbenen Inhalt. Es besteht starkes Lungenödem. Die Lungen sind subpleural ecchymosirt, diffus blauroth.

Bakteriologischer Befund: Im Blute massenhaft Milzbrandbacillen.

Sectionsbefund von Hammel IX.

Mässige Auftreibung der Leiche. Todtenstarre fehlt. Aus Nase und Maulhöhle blutige Ausflüsse. Schleimhäute an den Einstülpungen der äusseren Haut cyanotisch verfärbt. Gefässe der Unterhaut strotzend mit theerartigem Blute gefüllt. Die Impfstelle hinten links schwach sulzig infiltrirt. Im Unterhautbindegewebe keine Blutinfiltrationen. Muskeln ohne Blutinfecte.

¹ Diese, wie alle folgenden Sectionen sind durch Hrn Dr. Schmidt, Assistenten der hiesigen Veterinärklinik, ausgeführt worden, dem ich auch für die Protocollirung der Befunde zu besonderem Danke verpflichtet bin.

In den serösen Körperhöhlen findet sich blutig-seröse Flüssigkeit in mässiger Menge vor. Die Lungenpleura zeigt an ihrer ganzen Fläche asphyktische Blutungen.

Viele Gruppen von Lymphdrüsen vergrössert, mit schwarzem Blute angefüllt und mit herdartigen Blutungen durchsetzt.

Milz acut hyperämisch geschwellt, um das Vierfache vergrössert. Pulpa fast flüssig, tief schwarzroth, von Trabekeln und Follikeln nichts erkennbar.

Das Herz hat auf der Oberfläche fleckige Blutungen. Dasselbe enthält nur sehr wenig, nicht geronnenes theerartiges Blut. Darmerscheinungen sind nicht vorhanden, vor Allem fehlen Darmcarbunkel.

Leber unverändert.

Nieren befinden sich im Zustande einer starken hämorrhagischen Nephritis. Blutaustritte unter die Nierenkapseln.

Bakteriologischer Befund: Zahlreiche Bacillen im Blut und Milzsaft.

Diese Ergebnisse bedürfen wohl kaum eines weiteren Commentars. Während die beiden, mit normalem Hammelserum vorbehandelten Controlthiere der Infection innerhalb kürzester Frist und unter typischen Erscheinungen schutzlos zum Opfer fielen, vermochten die 5 übrigen Schafe, welche Milzbrandserum in verschiedenen Mengen, theils durch einmalige, theils wiederholte Injectionen, erhalten hatten, die Probeimpfung mit dem gleichen, vollvirulenten Materiale unter geringfügigen Local- und Allgemeinreactionen sicher zu überstehen. Es war dies ohne Frage ein Erfolg, wie er bei den früheren Versuchen an Kaninchen unter keinen Umständen auch nur annähernd erreicht worden war, und, wenn selbst die bei Schafen verwendeten Serummengen vielleicht als besonders hohe erschienen, so standen sie immer noch, im Verhältnisse zum Körpergewichte der Versuchsthiere, um ein Beträchtliches hinter diejenigen zurück, welche bei der erstgenannten Thierart völlig unzulängliche Resultate ergeben hatten. Ja, noch mehr. Die überlebenden Schafe erhielten nach einiger Zeit, nach 2 bis $2\frac{1}{2}$ Monaten, eine zweite Dosis virulenter Milzbrandcultur injicirt und erwiesen sich auch hiergegen als völlig immun, ein Befund, der zu den bei Kaninchen gemachten Erfahrungen in schroffstem Gegensatze stand und die Möglichkeit gewährte, die Thiere nun zu weiterer, activer Immunisirung und zur Gewinnung eines specifisch wirkenden Serums zu benutzen. Dass dieses in gewünschter Weise gelang, ist bereits an früherer Stelle erwähnt worden (vgl. Tabelle III).

Die ganz besondere Bedeutung dieser erfolgreichen Serumimmunisirung glaube ich aber in der einwandfreien und voll beweiskräftigen Feststellung erblicken zu dürfen, dass auch der Milzbrand, der klassische Vertreter der rein septicämischen Infectionskrankheiten, in dem Organismus von Thieren, welche einen hohen Grad activer Immunität erlangt haben,

specifische Schutzstoffe entstehen lässt, und zwar in solchen Mengen und von solcher Wirksamkeit, dass deren Uebertragung auf andere Thiere diesen letzteren gleichfalls sicheren Impfschutz zu verleihen vermag. Freilich spielen, wie wir sahen, bei der passiven Immunisirung, mehr noch als bei der activen, gewisse Besonderheiten der einzelnen Thierarten eine sehr gewichtige Rolle, und, wenn auf diesem Wege lediglich bei Schafen etwas Zuverlässiges erreicht werden konnte, so haben wir es eben bei dem Milzbrande mit Verhältnissen zu thun, welche von den bei anderen Infectionen beobachteten Dingen nicht unerheblich abweichen und entschieden ein lebhaftes wissenschaftliches Interesse beanspruchen dürfen. Wir stehen vor der seltenen, bisher wohl überhaupt einzigen Thatsache, dass unter einer grossen Reihe vollempfänglicher Thierarten nur einige wenige activ, eine noch geringere Zahl passiv gegen die betreffende Infection geschützt werden können, während alle anderen den sorgfältigsten Schutzimpfungsversuchen hartnäckig zu trotzen pflegen. Wenn auch sonst, z. B. beim Tetanus, verschiedene Thierarten Differenzen der angedeuteten Natur in mehr oder minder beträchtlichem Umfange zu äussern vermögen, so lassen dieselben doch niemals eine so strenge Scheidung erkennen, wie dies bei dem Milzbrande der Fall, und die Wahrnehmung, dass die eine Thierart leicht und sicher, eine zweite mit geringerem Erfolge, eine dritte überhaupt niemals die Möglichkeit künstlicher Immunisirung bietet, ist wohl geeignet, unseren Vorstellungen von dem Wesen der Immunität neue und weitere Gesichtspunkte zu eröffnen.

Daher scheinen namentlich die bei der passiven Immunisirung festgestellten, nach Art und Individuum so ausserordentlich schwankenden Ergebnisse eine grössere Beachtung zu beanspruchen, weil sie die Frage nach der Wirkungsweise des Milzbrandserums unserem Verständnisse näher bringen. Es lehren diese Versuche mit überzeugender Klarheit, dass unmöglich eine directe Einwirkung der specifischen Schutzstoffe des Serums auf das Milzbrandvirus stattfinden kann, wie man dies z. B. für das Verhalten einer Reihe antitoxischer Sera (Diphtherieserum, Tetanusserum u. a.) gegenüber dem entsprechenden Toxin wahrscheinlich gemacht hat, vielmehr muss es erst der thierische Organismus sein, welcher die Schutzwirkung der specifischen Antikörper durch geeignete Ausnutzung der letzteren vermittelt und somit, entsprechend seiner grösseren oder geringeren Reactionsfähigkeit, auch bei dem Zustandekommen der „passiven“ Serumimmunität in höchst activer und bedeutsamer Weise betheiligt ist. Anders wenigstens liesse es sich schwer beweisen, weshalb die gleichen Serum-mengen gegenüber der gleichen Milzbranddosis dem einen Thiere Schutz zu verleihen vermögen, dem anderen dagegen nicht, und man wird kaum

fehl gehen, wenn man hier an ähnliche Vorgänge denkt, wie sie für das Choleraserum, das Typhusserum und andere antibakterielle Immunsera angenommen werden müssen und in der bekannten Pfeiffer'schen Hypothese zum Ausdruck gelangen.

In Uebereinstimmung mit der hier vorgetragenen Anschauung entbehrt das Milzbrandserum ausserhalb des Thierkörpers jedes nachweisbaren specifischen Einflusses auf Milzbrandbakterien und äussert, wie bereits früher festgestellt, weder baktericide, noch agglutinirende Fähigkeiten in irgendwie stärkerem Grade als normales Serum der gleichen Thierart. Auch das schutzkräftigste Serum der hochimmunen Schafe, welches von mir wiederholt auf die Anwesenheit antibakterieller Stoffe geprüft wurde, übte, wie normales Hammelserum, meist nur schwache entwicklungshemmende Wirkungen aus, ohne jemals im Stande zu sein, eine sichere Abtödtung selbst kleinerer Bakterienmengen herbeizuführen. Ebenso wenig ist es mir gelungen, specifisch agglutinirende Eigenschaften aufzudecken. Es vermag zwar das Milzbrandserum Milzbrandbacillen bisweilen nach Form und Lagerung in einer Weise zu verändern, welche eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Agglutinationsprocess bei anderen Mikroorganismen darbietet, nur habe ich nicht die Ueberzeugung gewinnen können, dass es sich hierbei um streng specifische, dem Immunserum als solchem zukommende antibakterielle Aeusserungen handelt. Die gleichen, qualitativ und quantitativ von den eben erwähnten, kaum unterscheidbaren Vorgänge liessen sich auch in manchem normalen Hammelserum beobachten.

Von vielen Versuchen sei nur einer mitgetheilt, welcher das eben Gesagte klar illustriren dürfte (Tabelle VIII).

Zur Erläuterung dieser Tabelle ist zu bemerken, dass das benutzte Immunserum vom Hammel Nr. I, und zwar nach der Verimpfung von 4 Massenculturen, gewonnen worden war. Die Prüfung wurde, wie stets, sowohl im hängenden Tropfen, wie im Reagensglase vorgenommen, wobei sich die erste Art der Untersuchung besser bewährte und scheinbar günstigere Resultate lieferte. Der in der Tabelle VIII angegebene Befund bezieht sich auf die im hängenden Tropfen, nach 18 stündigem Aufenthalte im Brutschranke, beobachteten Veränderungen.

Wie man sieht, erfolgte die Entwicklung virulenter Milzbrandbakterien in den drei Nährmedien, Immunserum, normalem Hammelserum und Bouillon, in recht verschiedener Weise. Während das Wachsthum in Bouillon ein vollkommen typisches war, fand in dem Milzbrandserum ausgesprochene, in dem normalen Serum nur schwach angedeutete Agglutination statt, eine Thatsache, die vielleicht zu Gunsten specifischer

Tabelle VIII.

Einfluss des Milzbrandserums (Schaf) und normalen Hammelserums auf Milzbrandbacillen (12stündige Agarculturen) **ausserhalb** des Thierkörpers. Beobachtung im hängenden Tropfen nach 18stünd. Einwirkung.

	Milzbr., virulent	Milzbr., Pasteur II	Milzbr., Pasteur I
Hammelserum I	Haufen und unförmige Massen stark degenerirter und gequollener Elemente. Keine Sporenbildung.	Gequollene Fäden, ausgesprochene Haufenbildung. Keine Sporen.	Stäbchen und Fäden leicht gequollen, Neigung z. Haufenbildung. Reichl. Sporenbildung.
Normales Hammelserum	Längere Fäden, leicht gequollen, z. Theil in dichteren Knäueln und Verbänden. Haufenbildung angedeutet. Sporen vorhanden, aber spärlich.	Ausgesprochene Haufenbildung stark gequollener Stäbchen und Fäden. Keine Sporen.	Stäbchen und Fäden von normaler Beschaffenheit, Sporenbildung.
Bouillon	Typisches Wachsthum. Längere, schlanke Fäden; zahlreiche Sporen.	Dichte Fädenknäuel, Haufenbildung angedeutet. Keine Sporen.	Stäbchen und Fäden von typischem Aussehen. Sporenbildung im Beginn.

Wirkungen in dem erstgenannten Serum ausgelegt werden konnte. Dass eine derartige Annahme aber sicher unzutreffend gewesen wäre, ergibt sich aus dem Verhalten der beiden Serumarten gegenüber anderen Milzbrandstämmen, nämlich den abgeschwächten Culturen des Vaccin I und II (Pasteur). Hier war von specifischen Einflüssen nichts zu erkennen, vielmehr in dem einen Falle (Vaccin II) sowohl im Immun-, wie im normalen Serum gleich energische Agglutination zu constatiren, während die zweite Cultur (Vaccin I) zwar nur durch das specifische Serum beeinflusst wurde, jedoch in so geringem Maasse, dass die Entwicklung und Lagerung der Bakterien von der gewöhnlichen Art des Wachstums kaum eine auffällige Abweichung zeigte. Hätte es sich wirklich bei der virulenten Cultur um eine auf specifischen Agglutinationsvorgängen beruhende Beeinflussung gehandelt, so wäre eine solche gegenüber den abgeschwächten Arten sicherlich noch weit deutlicher und energischer zur Geltung gelangt. Wenigstens sprechen die Erfahrungen mit anderen Mikroorganismen für diese Annahme.

Es sei bemerkt, dass Sawtchenko¹ in letzter Zeit zweifellos den Mangel specifisch baktericider, sowie agglutinirender Eigenschaften bei dem Milzbrandserum festgestellt hat. Ein vom Pferde gewonnenes Immuns-
 serum vermochte zwar Milzbrandbacillen deutlich zu agglutiniren, doch

¹ *Annales de l'Institut Pasteur*. 1897. T. XI.

wurde die gleiche Wirkung auch von normalem Pferdeserum ausgeübt, während Hundeserum, gleichgültig, ob einem unbehandelten, oder einem gegen Milzbrand immunisirten Individuum entstammend, überhaupt niemals einen Einfluss der angedeuteten Art erkennen liess.

Dagegen möchte ich eine andere morphologische Eigenthümlichkeit nicht unerwähnt lassen, welcher ich unter den verschiedensten Bedingungen wiederholt begegnet bin und welche dadurch charakterisirt ist, dass Milzbrandbacillen unter der Einwirkung des Hammelserums, sowohl ausserhalb wie innerhalb des Thierkörpers, zur Aufquellung und Auffaserung gebracht werden. Es stellt sich dieser Vorgang gewöhnlich in der Weise dar, dass die Stäbchen, oder vielmehr die zu längeren Fäden ausgewachsenen Elemente zunächst verdickt erscheinen und namentlich eine Aufquellung der äusseren Schicht erkennen lassen, wodurch der Eindruck einer Kapsel hervorgerufen wird. Diese Kapsel pflegt dann weiterhin eine Lockerung und Auffaserung zu erfahren, so dass in einzelnen Abständen feine, gekräuselte, fadenartige Fortsätze sich von der Bakterienhülle absondern, dem Ganzen ein eigenthümlich „zerzaustes“ Aussehen verleihen und ein Bild schaffen, welches bei oberflächlicher Betrachtung an die Cultur einer Leinwandfaser erinnern könnte. Am besten lassen sich diese Verhältnisse bei der Untersuchung im hängenden Tropfen erkennen, doch vermag auch das gefärbte Präparat meist genügenden Aufschluss zu geben.

Ueberträgt man geringe Mengen von Milzbrandkeimen in ein Röhrchen mit Hammelserum, so sind mit der fortschreitenden Bakterienentwicklung, unter Umständen schon nach 5, 6 Minuten, die angedeuteten morphologischen Veränderungen zu beobachten, aber, um dies nochmals ausdrücklich zu betonen, keineswegs etwa regelmässig. Eine Reihe verschiedener Hammelsera gaben das Phänomen, andere nicht, oder höchstens in unvollkommener Andeutung, ohne dass eine Ursache für dieses differente Verhalten gefunden werden konnte. Vor allen Dingen traten zwischen dem Serum normaler Thiere und demjenigen der hochimmunisirten Schafe keine constanten oder überhaupt erheblicheren Unterschiede zu Tage, ein Umstand, der von vornherein jede spezifische Deutung ausschliessen musste und offenbar darauf hinwies, dass wir es hier lediglich mit gewissen, dem Hammelblute als solchem bisweilen innewohnenden, bakterien-schädigenden Kräften zu thun haben.

Aehnliches, wie im Reagensglase, scheint auch innerhalb des thierischen Organismus eintreten zu können. So war es beispielsweise möglich, bei Gelegenheit der sogleich näher zu besprechenden, in der Form der Pfeiffer'schen Reaction ausgeführten Serumimpfungen (Tabelle IX) in der Peritonealfüssigkeit von Meerschweinchen genau die gleichen morphologischen Veränderungen an einer grösseren Zahl von Milzbrandbakterien zu entdecken.

Tabelle IX.
Einfluss des Milzbrandserums (Schaf) und normalen Hammelserums auf Milzbrandbacillen innerhalb des Thierkörpers (Pfeiffer'sche Reaction). A. Meerschweinchen.

Nummer	Gewicht in g/m	Intra-peritoneale Injection	Mikroskopischer Befund der Peritonealflüssigkeit, mittels Glascapillaren entnommen nach:					Bemerkungen
			5 Minuten	10 Minuten	20 Minuten	40 Minuten	3 Stunden	
1	220	1 Oese Milzbrand virul. + 1 ccm normal. Hammelserum	Milzbrandbacill. ziemlich zahlr., daneben viele Leukocyten. Keine Phagocytose	Zahl und Form der Stäbchen anscheinend unverändert; desgl. das Verhalten der Leukocyten	Zahlreiche Milzbrandbacill. Keine Phagocyten.	Status idem	Milzbrandbac. in mässiger Zahl, massenhaft Leukocyten, spärliche Phagocyten	+ 12—20 Std. Ausgedehntes Oedem d. Bauchhaut, starke Peritonitis, geringes hämorrhagisches Exsudat; massenh. freie Milzbrandbacillen, keine Phagocyten.
2	220	1 Oese Milzbrand virul. + 1 ccm Hammelserum I	Zahlreiche Milzbrandbacillen, morphologisch unverändert, reichlich Leukocyten	Derselbe Befund wie vorher, keine Phagocytose	Bacillen in ziemlich reicher Zahl, ohne erkennbare Veränderungen	—	Massenhaft Leukocyten, Bacillen spärlich, vereinzelte Phagocyten	+ 29 Std. Geringes Oedem; in dem peritonit. Exsudat zahlr. Milzbrandbac., vielfach in Fäden, sowie im Innern von Leukocyten.
3	200	1 Oese Milzbr. Pasteur I + 1 ccm normal. Hammelserum	Exsudat sehr leukocytenreich, zahlreiche Milzbrandbacillen, darunter viele in Phagocyten	Milzbrandbacill. in mässiger Zahl, wenig Leukocyt.	Ziemlich zahlr. Stäbchen, Leukocyten ganz spärlich, keine Phagocyten	—	—	+ 20—26 Std. Ziemlich reichlich peritonitisches Exsudat mit zahlreichen Milzbrandbacillen; keine Phagocyten.
4	200	1 Oese Milzbr. Pasteur I + 1 ccm Hammelserum I	Zahlreiche Milzbrandbacillen, sehr vereinzelte Leukocyten und Phagocyten	Sehr wenige zellige Elemente, Bacillen, morphologisch unverändert, in mässiger Zahl	—	Zahlreiche Milzbrandbacillen, keine Zellen sichtbar	Massenhaft Leukocyten, ganz vereinzelte Stäbchen, gequollen u. „aufgefaser“	+ 34—42 Std. Mässiges Oedem der Bauchhaut, geringes Exsudat. Milzbrandbac., vielfach in Fäden, nicht sehr zahlr. Vereinzelte Phagocyten.
5	230	1/2 Oes. Milzbr. Pasteur I + 1 ccm Hammelserum I	Zahlreiche Milzbrandbacillen, einzelne in Zellen eingeschlossen, Leukocyten in mässiger Zahl	Gut erhaltene Stäbchen in reicher Menge, sehr wenig zellige Elemente	Keine Veränderung	Zahlr. Stäbchen, gut erhalten. Keine Zellen	Massenhaft Leukocyten, sehr wenige „aufgefaser“ Stäbchen.	+ 53 Std. Sehr geringes Exsudat, Milzbrandbac. in spärlicher Zahl, desgl. Leukocyten.

Tabelle IX. (Fortsetzung.)
B. Kaninchen.

Nummer	Gewicht in grm	Intra- peritoneale Injection	Mikroskopischer Befund der Peritonealflüssigkeit, mittels Glascapillaren entnommen, nach:				Bemerkungen
			5 Minuten	15 Minuten	30 Minuten	2 1/2 Stunden	
1	1450	1 Oese Milzbr., virul. + 2.5 cem Bouillon	Zahlreiche Milzbrand- bacillen, kein einziger Leukocyt zu entdecken	Zahlreiche, gut erhaltene freie Stäbchen, keine Zellen	Milzbrandbacillen in sehr geringer Zahl. Weder Phagocyten noch sonstige Zellen.	Ganz vereinzelte Milz- brandstäbch. Massen- hafte Leukocyten, auch Phagocyten	+ 28—36 Stunden. Geringe Mengen eines klaren peri- tonitischen Exsudates vor- handen, welches ebenso wie Blut u. Milzsaft eine enorme Zahl von Milzbrandbacillen enthält.
2	1500	1 Oese Milzbr., virul. + 2.5 cem normales Hammelserum	Keine Milzbrand- bacillen. Keine Leukocyten	Befund wie vorher	Massenhaft Leuko- cyten. Bakterien nicht zu sehen	Keine Veränderung	+ 43 Std. Kein Exsudat. Milzbrandbacillen in Blut und Milz in mässiger Zahl. Keine Phagocyten.
3	1380	1 Oese Milzbr., virul. + 2.5 cem Hammel- serum II	Morphologisch unver- änderte Milzbrand- bacillen in ziemlich reicher Zahl. Keine Leukocyten	Keine Veränderung	Milzbrandbacillen noch immer in grösserer Anzahl vor- handen, einzelne im Innern v. Phagocyten	Keine Stäbchen mehr zu entdecken. Zahl- reiche Leukocyten	+ 50—58 Stunden. Geringes klares Exsudat. Zahlreiche Milzbrandbacillen. Keine Phagocyten.
4	1450	1/2 Oese Milzbr., virul. + 2.5 cem Hammel- serum II	Keine Milzbrand- bacillen, ebensowenig zellige Elemente	Keine Veränderung	Keine wesentliche Veränderung. Einzelne Leukocyten treten auf	Ganz spärliche Stäbchen, dagegen viele Phagocyten, auch Leukocyten	+ 28—36 Stunden. Geringes klares Exsudat. Massen- hafte Milzbrandbacillen. Keine Phagocyten.

Inwieweit ein derartiger Einfluss auch dem Serum anderer Thierarten zukommt, vermag ich aus eigener Anschauung nicht mit Bestimmtheit anzugeben, da meine auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen noch zu wenig zahlreich sind, um ein einigermaßen zuverlässiges Urtheil zu gestatten.¹ Jedenfalls zweifle ich nicht daran, dass die von anderer Seite gelegentlich constatirten und neuerdings von Sawtchenko² über die Wirkung des Rattenserums auf Milzbrandbacillen berichteten Beobachtungen durchaus identischer Natur sind und den Beweis für eine allgemeinere Verbreitung jener auch im Hammelblute vorhandenen antibakteriellen Stoffe erbringen dürften.

Um nämlich schliesslich in Erfahrung zu bringen, ob etwa innerhalb des Thierkörpers ein Einfluss von besonderer Art Seitens des Milzbrandserums auf Milzbrandbakterien zu beobachten sei, wurden eine Reihe von Versuchen nach dem Vorgange Pfeiffer's in der Weise angestellt, dass bestimmte Serumengen mit einer abgemessenen Quantität sporenfreier Milzbrandcultur im Reagensglase gemischt und nun Meerschweinchen und Kaninchen intraperitoneal injicirt wurden. Neben virulenten Bakterien gelangten bei Meerschweinchen auch abgeschwächte (Pasteur's Vaccin I) zur Verwendung, ausserdem wurde zur Controle in allen Fällen die Wirkung gewöhnlicher Nährbouillon und normalen Hammelserums auf die betreffende Milzbranddosis festgestellt. Die Untersuchung des in verschiedenen Intervallen mittels Glascapillaren entnommenen peritonitischen Exsudates erfolgte vorwiegend im hängenden Tropfen.

Tabelle IX, A und B, giebt das Resultat einer dieser mehrfach wiederholten Prüfungen wieder und zeigt deren Erfolglosigkeit. Weder eine charakteristische morphologische Umwandlung, etwa im Sinne einer Granulabildung, noch sonstige Veränderungen specifischer Natur konnten unter dem Einflusse des Milzbrandserums wahrgenommen werden, und auch eine erhöhte und beschleunigte Phagocytose, wie sie Marchoux³ bei ähnlich ausgeführten Untersuchungen als eine Folge specifischer Serumwirkung beobachtet haben will, scheint nach den hier mitgetheilten Befunden nicht unter allen Umständen eintreten zu müssen. Der Zufall wollte, dass z. B. gerade dasjenige Kaninchen (Nr. 2), welches die Milzbranddosis gleichzeitig mit normalem Hammelserum erhalten hatte, am allerfrühesten Leukocyten, und sogar in sehr reicher Zahl, in der Peritonealflüssigkeit

¹ Die früher (*diese Zeitschrift*, Bd. XXV, S. 313) beobachteten und mitgetheilten Befunde, wie sie unter besonderen Verhältnissen bei der Section verschiedener Thiere (Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen) erhoben werden konnten, sind höchst wahrscheinlich unter dem gleichen Gesichtspunkte zu betrachten.

² A. a. O.

³ A. a. O.

aufwies, während bei allen übrigen Thieren meist erst in einem späteren Stadium und bereits nach dem Verschwinden oder beträchtlicher Verminderung der eingeführten Milzbrandkeime Leukocyten und Phagocyten zu erscheinen pflegten. Das einzige positive Ergebniss bestand in der bereits erwähnten, bei einigen Meerschweinchen gefundenen Aufquellung und Auffaserung der Bakterien.

Neben den bisher erörterten Verhältnissen, welche in erster Linie ein rein theoretisch-wissenschaftliches Interesse boten, drängte der Nachweis der specifischen Leistungsfähigkeit des Milzbrandserums begreiflicher Weise aber zur Entscheidung einer weiteren, nicht minder bedeutsamen Frage, ob es nämlich, und innerhalb welcher Grenzen, etwa möglich sei, diese im Laboratoriumsversuche gewonnenen Erfahrungen nun auch praktischen Zwecken nutzbar zu machen und zu einem einfachen, sicher wirksamen Schutzimpfungsverfahren zu gestalten. Wenn ich hierbei lediglich die immunisirenden Fähigkeiten des Milzbrandserums im Auge hatte, von einer Verwendung desselben zu Heilzwecken dagegen zunächst Abstand nehmen zu sollen glaubte, so geschah dies hauptsächlich deshalb, weil eine Infection, welche bei spontan erkrankten Thieren, Rindern und Schafen, ausserordentlich rasch und meist ohne deutlich ausgeprägte Krankheitserscheinungen zum Tode zu führen pflegt, naturgemäss nur in seltenen Fällen die Möglichkeit eines rechtzeitigen therapeutischen Eingriffes wird bieten können. Für den Erfolg eines Heilserums ist aber gerade früheste Anwendung, mehr als bei irgend einem anderen Mittel, von ausschlaggebender Bedeutung. Auch beim Menschen scheinen mir die Bedingungen nicht wesentlich günstiger zu liegen. Abgesehen davon, dass Milzbranderkrankungen der Menschen, im Vergleich zum Milzbrand der Thiere, überhaupt nur eine relativ geringe Verbreitung und Bedeutung beanspruchen, ist hier der Verlauf für eine Serumbehandlung nicht sonderlich geeignet. Entweder nimmt der Process sehr rasch den Charakter der Allgemeininfection an, um unter stürmischen Erscheinungen tödtlich zu endigen, meist ehe die Krankheit nach ihrem eigentlichen Wesen erkannt worden war — dann kann eben aus leicht ersichtlichen Gründen die therapeutische Verwerthung des Milzbrandserums nicht einmal versuchsweise in Frage kommen —, oder aber es tritt alsbald eine Localisation des Virus ein, in der bekannten Form der Pustula maligna. In diesem letzteren Falle wird, im Vergleich zu der wohl ausnahmslos letal endigenden Allgemeininfection, die Prognose schon an und für sich nicht unerheblich gebessert und in Folge dessen die Beurtheilung therapeutischer Maassnahmen vor grosse Schwierigkeiten gestellt. Es gehen erfahrungsgemäss eine grössere Zahl derartiger localisirter Milzbrandinfectionen beim Menschen in Heilung über und, wenn

unter diesen Fällen sich gelegentlich einmal auch solche befinden, welche mit dem Serum milzbrandimmuner Thiere behandelt worden sind, so würde daraus, wie ich glaube, nicht ohne Weiteres der specifische Heilwerth des Milzbrandserums gefolgert werden dürfen. Hierüber könnten eben nur Beobachtungen Aufschluss geben, welche in grösserem Umfange, als dies bisher geschehen, und auf breitester Basis an einem möglichst zahlreichen Krankenmateriale gewonnen werden und damit jede andere Deutung, namentlich das Moment des Zufalles, mit höchster Wahrscheinlichkeit auszuschliessen im Stande sind. Deshalb wird man den bisher vorliegenden Mittheilungen über erfolgreiche Serumtherapie des Milzbrandes beim Menschen, wie sie auf Grund vereinzelter, oder wenigstens nicht sehr zahlreicher, günstig verlaufener Krankheitsfälle von Selavo,¹ Mendez und Lemos,² Pizzini,³ Simula⁴ u. A. bekannt gegeben worden sind, nach meiner Ansicht zunächst noch eine vorsichtigere Beurtheilung zu Theil werden lassen müssen.

Wollte man daran denken, das Verfahren der passiven Immunisirung mit Erfolg zu prophylaktischen Schutzimpfungen zu benutzen, so müsste man, wie ich bereits an anderer Stelle⁵ ausgeführt, von dem Milzbrandserum noch eine Reihe in praktischer Hinsicht wichtiger Eigenschaften verlangen, vor allen Dingen einen möglichst hohen Gehalt an specifisch wirksamen Antikörpern. Serummengen von 50, 100 und noch mehr Cubikcentimetern, wie sie von mir zur Behandlung der Schafe gewählt worden waren, konnten eben nur unter den günstigen Verhältnissen eines Laboratoriumsversuches an einer relativ kleinen Zahl von Thieren zur Verwendung gelangen, während für eine Durchführung derartiger Serumimpfungen im Grossen aus den verschiedensten Gründen nothwendiger Weise weit geringere Dosen ausreichend sein müssten. Nun hatten mir weitere Versuche gezeigt, dass auch schon 20, ja 10^{cem} und vielleicht noch kleinere Mengen meines Milzbrandserums Schafe gegen die sonst tödtliche Infection zu schützen vermöchten, und von anderer Seite, auch Selavo,⁶ waren inzwischen gleichfalls an jüngeren Thieren einer voll-

¹ La sicroterapia del carbonchio ematico. *Riv. d'Igiene e Sanità Pubblica*. 1898. Nr. 6.

² El suero anticarbuncoso. *Riv. de la Sociedad Med. Argentina*. 1898. Nr. 29.

³ Due casi di carbonchio curati col siero Selavo. *Riv. d'Igiene e Sanità Pubblica*. 1897.

⁴ Vgl. Sanna del Rio, Di un nuovo caso di pustola maligna curata con il siero anticarbonchioso. *Gaz. degli Ospedali e delle cliniche*. 1898. Nr. 79.

⁵ *Diese Zeitschrift*. Bd. XXV. S. 353, 354.

⁶ La sicroterapia del carbonchio esterno dell'uomo. *Riv. d'Igiene e Sanità Pubblica*. 1898. Nr. 22/23.

empfindlichen Schafrasse mit Serumdosen von 10 und 20^{cem} erfolgreiche Schutzimpfungen ausgeführt worden. Von praktischer Bedeutung wird indessen eine endgültige Entscheidung dieser Frage erst dann sein, wenn es gelingt, an kleineren Versuchsthieren, oder vielleicht auch ausserhalb des Thierkörpers, im Reagensglase den Antitoxingehalt des Milzbrandserums durch einen einfach und sicher functionirenden Prüfungsmodus zu ermitteln. Denn die erste Vorbedingung einer experimentell begründeten und aussichtsvollen Serumtherapie oder Serumphylaxe wird stets die genaue Werthbestimmung des betreffenden Serums sein müssen, und, so lange wir bezüglich des Milzbrandserums zu diesem Zwecke ausschliesslich auf die Verwendung grösserer und relativ kostbarer Thiere, wie Schafe, angewiesen sind, wird man sich bei unbefangener Beurtheilung vor allzu weitgehenden Hoffnungen zu hüten haben.

Dagegen schien mir eine andere, für die allgemeinere Verwendung des Milzbrandserums recht bedeutsame Eigenschaft weiterer Aufklärung werth zu sein. Die Serumimmunität, welche sich ganz allgemein als ein Zustand von mehr oder minder transitorischem Charakter darzustellen pflegt, würde auch für den Milzbrand im Besonderen, wenigstens nach den bei Kaninchen erhobenen Befunden, keineswegs eine für alle praktischen Zwecke ausreichende Dauer in Aussicht stellen und daher eigentlich nur dann in Frage kommen können, wenn es sich um die Aufgabe handelte, bedrohte Individuen durch möglichst rasche Immunisirung zunächst der unmittelbaren Gefahr einer Infection zu entziehen, also etwa in einer Gegend, einem Gehöft, einem Stalle, wo plötzlich Milzbrand-erkrankungen aufgetreten sind, die übrigen noch nicht befallenen Thiere des Bestandes zu schützen. Für einen länger dauernden Impfschutz dagegen, wie er z. B. überall da, wo der Milzbrand endemisch herrscht, unbedingt gefordert werden müsste, könnte die Serumimmunisirung nach allen unseren Erfahrungen nicht ausreichen.

In dem Bestreben, hier einen Ausweg zu finden und, wenn möglich, auf künstlichem Wege der sicheren und raschen Wirkung des Milzbrandserums nun auch einen beständigeren Charakter zu verleihen, versuchte ich ein Verfahren, welches bei anderen Infectionen, z. B. Schweinerothlauf und Rinderpest, bereits mit bestem Erfolge zur Durchführung gelangt ist, nämlich die Combination activer und passiver Immunisirung. Durch gleichzeitige oder innerhalb kurzer Zeit einander folgende Impfungen mit Immunserum und virulentem Infectionsstoffe ist es bekanntlich bei den genannten Seuchen gelungen, Thieren einen Impfschutz zu verleihen, welcher mit den Vorzügen der passiven, auch die der activen Immunisirung in wünschenswerthem Maasse vereinigte. In ähnlicher Weise wollte ich beim Milzbrand vorgehen und die durch combinirte Serum- und Virus-

injectionen voraussichtlich zu erzielende Immunität ganz besonders auf die Dauer ihrer Wirksamkeit prüfen. Da es aber begreiflicher Weise, namentlich in Hinblick auf die Möglichkeit einer späteren praktischen Verwerthung der Methode, als höchst bedenklich angesehen werden musste, die zur Vorbehandlung erforderlichen Culturen in der Form vollvirulenter Milzbrandstämme zu wählen, so benutzte ich von vornherein für den angedeuteten Zweck eine Cultur, welche in ihrer Pathogenität eine gewisse Abschwächung erfahren hatte und etwa dem Virulenzgrade der Pasteur'schen Vaccin II entsprach. Ich ging dabei von der Anschauung aus, dass ein derartiger Milzbrandstamm, welcher erfahrungsgemäss für eine grosse Zahl von Schafen noch stark infectiöse Eigenschaften zu besitzen pflegt, einerseits durch eine gleichzeitige Seruminjection seiner deletären Wirkung beraubt werden könne, andererseits aber auch nach den bei der activen Immunisirung festgestellten Beobachtungen ausreichend sein müsse, gegen die Infection mit virulentesten Material sicheren Impfschutz zu verleihen.

Die Versuchsanordnung gestaltete sich in der Weise, dass das Milzbrandserum, in der Menge von 16 ^{ccm}, mit $\frac{1}{10}$ Oese abgeschwächter Cultur (Vaccin II) im Reagenzglase zusammengebracht und diese Mischungen nun möglichst bald nach ihrer Herstellung den Thieren subcutan injicirt wurden. Die Probeinfection mit vollvirulentem Milzbrande wurde dann, wie die folgende Tabelle (X) zeigt, kürzere oder längere Zeit nach dieser Vorbehandlung ausgeführt.

Es stellte sich dabei zunächst heraus, dass die vorbereitenden Impfungen mit Serum-Culturmischungen von allen Thieren gut, ohne ernstere Störungen überwunden wurden, indem nur einige wenige mit vorübergehender Temperatursteigerung, andere überhaupt nicht reagirten. Gleichzeitig aber wurde mit dieser Behandlung ein sehr bemerkenswerther Grad von Immunität geschaffen, der es bewirkte, dass bis auf einen einzigen, sogleich noch näher zu betrachtenden, letal verlaufenen Fall sämmtliche Schafe noch nach 3, 4 und 6 Wochen einer für das Controlthier innerhalb der gewöhnlichen Zeit und unter den typischen Erscheinungen tödtlichen Milzbrandinfection erfolgreich widerstanden. Soweit man geneigt ist, dieser relativ kleinen Beobachtungsreihe Beweiskraft zuzuerkennen, kann es daher kaum einem Zweifel unterliegen, dass das Verfahren der combinirten activen und passiven Immunisirung in der versuchten Form unschädlich und hinsichtlich seiner Dauer der einfachen Serumimmunität offenbar weit überlegen ist, damit aber auch einen den Anforderungen der Praxis besser entsprechenden Impfschutz zu gewähren vermag. Die Feststellung, dass die Thiere sich noch viele Wochen nach der Schutzimpfung in der That als immun er-

Immunisierungsversuch bei Schafen durch Vorbehandlung mit Serum- und Culturemischungen.

Nummer	Gewicht in kg	Vor- behandlung	Verhalten der Körpertemperatur (Morgens und Abends) im Verlauf der ersten Woche nach der Vorbehandlung	Infektion	Verhalten der Körpertemperatur (Morgens und Abends) im Verlauf der ersten Woche nach der Infektion	Bemerkungen
			1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.		1. 2. 3. 4. 5. 6. 7.	
X.	47.5	Mischung von 10 ^{cem} Milzbrandserum (Hammel- serum I und II) und $\frac{1}{10}$ Oese abgeschwächer Cultur (Vaccin II, Pasteur) subcutan injicirt.	39.1 39.3 39.3 39.1 39.3 39.2 39.2	6 Wochen später	40.6 41.6 40.2 40.7 40.1 40.4 39.3	Bleibt leben.
			39.2 39.3 39.2 39.3 39.3 2 39.1		40.1 40.5 40.5 40.7 40.1 39.8 39.2	
			39.0 39.3 39.1 39.0 39.2 39.8 39.1	desgl.	40.8 41.0 40.8 40.3 40.7 39.9 39.6	
XI.	45.5		39.1 39.2 39.3 39.1 39.1 39.1 39.2		40.9 40.6 40.2 40.1 40.0 39.8 39.3	
			39.0 39.2 39.0 39.5 38.9 39.1 39.1	4 Wochen später	40.5 40.4 40.8 40.1 40.6 40.0 39.7	
			39.2 39.2 39.4 39.0 39.0 38.9 39.2		40.3 40.0 40.5 40.0 40.3 39.8 39.3	
XII.	48.0		39.0 39.0 39.1 39.4 38.9 39.1 38.9	3 Wochen später	39.8 40.5 — — — — —	† in der Nacht v. 2. zum 3. Tage n. d. Infektion. (60—68 Stunden).
			39.1 39.1 39.3 39.1 39.2 39.1 39.1		40.1 40.2 — — — — —	
XIII.	48.5		39.4 40.8 40.0 40.1 40.0 39.5 39.4	desgl.	39.6 40.8 40.5 39.7 39.6 40.2 39.4	
			41.0 40.2 40.4 39.9 39.4 39.4 39.2		39.9 40.7 40.1 39.6 39.7 39.7 39.5	
			39.2 39.3 39.8 39.8 39.1 38.8 39.1	14 Tage später	39.7 40.7 39.9 39.4 39.4 40.2 39.1	
			39.3 39.0 39.1 39.0 39.0 39.1 39.2		39.8 40.0 39.8 39.5 39.9 39.8 39.3	
XIV.	50.0		39.4 39.2 39.4 39.3 39.3 39.2 39.0	desgl.	39.8 41.1 40.0 39.7 39.7 39.4 39.8	Bleibt leben.
			39.6 39.3 39.7 39.4 39.1 39.2 39.3		39.6 40.3 39.7 39.4 39.3 39.5 39.1	
XV.	39.0		— — — — — — —		39.8 — — — — —	
			— — — — — — —		— — — — —	
			— — — — — — —		— — — — —	
			— — — — — — —		— — — — —	
XVI.	48.0		— — — — — — —		— — — — —	desgl.
			— — — — — — —		— — — — —	
			— — — — — — —		— — — — —	
			— — — — — — —		— — — — —	
			— — — — — — —		— — — — —	
			— — — — — — —		— — — — —	
XVII.	46.0		— — — — — — —		— — — — —	† 30—36 Stunden nach der Infektion.
			— — — — — — —		— — — — —	
			— — — — — — —		— — — — —	
			— — — — — — —		— — — — —	
			— — — — — — —		— — — — —	
			— — — — — — —		— — — — —	

Sectionsbefund von Hammel XIII.

Hammel zeigt das typische Sectionsbild des Milzbrandes. Vor Allem die gewöhnlichen Erscheinungen, wie Ausflüsse von Blut aus Maulhöhle und Nase und After u. s. w.

Milz ungefähr um das Vierfache vergrößert. Pulpa fast verflüssigt, von Trabekeln und Follikeln nichts erkennbar.

Leber unverändert.

Am Labmagen zeigt sich starke venöse Blutfülle, ebenso am Gekröse des Dünndarmes. Bedeutende Blutungsflecken.

Die Darmwand des Zwölffingerdarmes hat ein so blauschwarzes Aussehen, als ob Incarceration bestanden hätte. Der Inhalt einer Partie des Dünndarmes und des Zwölffingerdarmes besteht nur aus reinem theerartigen Blute. Die Lymphknotenpackete ragen als schwarzrothe Herde von Fingerlänge hervor.

Am Dickdarme finden sich solche Veränderungen nur beschränkt, am Mastdarme fehlen sie völlig.

Nieren befinden sich beide im Zustande einer bedeutenden hämorrhagischen Nephritis.

In Herzblut und Milzsaft zahlreiche Milzbrandbacillen, mikroskopisch nachweisbar.

Sectionsbefund von Hammel XVII.

Leiche sehr stark aufgetrieben. Todtenstarre fehlt. An Nase und After sind leichte blutige Ergüsse zu sehen.

Sichtbare Schleimhäute stark blauschwarz verfärbt. Subcutis an vielen Stellen blutig infiltrirt.

In den serösen Körperhöhlen blutig-seröse Flüssigkeit in mässiger Menge.

Pleura costalis und pulmonalis mit Suffocationsblutungen dicht besäet.

Sämmtliche Lymphdrüsen sind vergrößert, mit theerartigem Blute prall gefüllt und von Blutungen durchsetzt.

Milz im Zustande acuter hyperämischer Schwellung. Pulpa zerfliesslich weich, tief schwarzroth.

Herz zeigt in der Musculatur blutige Infarcte, Endocard ecchymosirt. Das Blut des Herzens schlecht geronnen, färbt stark ab.

Darmerscheinungen nicht vorhanden.

Leber hämorrhagisch infarcirt.

Nieren im Zustande hämorrhagischer Nephritis, in ihrer Umgebung finden sich umfangreiche gelatinöse Durchtränkungen.

Bakteriologischer Befund: Zahlreiche Milzbrandbacillen im Blute.

wiesen, bedeutet ohne Frage einen Erfolg, wie er kaum günstiger zu erwarten gewesen, und es würde das Resultat vollkommen eindeutig sein und jede weitere Erörterung erübrigen, wenn nicht eben doch eines der vorbehandelten Thiere der späteren Infection zum Opfer gefallen wäre. Es ist freilich ein zweites, genau in der gleichen Weise vorbehandeltes und auch zur gleichen Zeit inficirtes Thier (Nr. XIV) mit dem Leben davon gekommen, andere haben sogar noch nach erheblich längerer Dauer über starke Infectionsfestigkeit verfügt, endlich ist auch das Thier selbst erst später als das Controlthier eingegangen, immerhin aber dürfte jenes Ereigniss wohl darauf hinweisen, dass der durch das combinirte Immunisirungsverfahren zu erzielende Impfschutz durch individuelle Verschiedenheiten der Versuchsthiere in bedeutsamer Weise beeinflusst werden kann und nicht einen absolut zuverlässigen Erfolg zu verbürgen vermag. Diese vollkommene Sicherheit muss aber in erster Linie angestrebt werden, und es wird auch, wie ich glauben möchte, sehr wohl möglich sein, auf dem versuchten Wege noch zuverlässigere Resultate zu erreichen. Gewisse, scheinbar unwesentliche Modificationen in der Art der Vorbehandlung könnten in dieser Hinsicht von Bedeutung sein, und es sei, ohne aus der Analogie mit anderen Infectionen nun etwa bestimmte Schlussfolgerungen ableiten zu wollen, an die von Kolle¹ bei der Rinderpest gemachten Erfahrungen erinnert, wonach die gleichzeitige, aber getrennte Einspritzung von Immunserum und Virus einen kräftigeren Impfschutz zu gewähren pflegt, als die Injection vorbereiteter Mischungen.

Noch einen weiteren Umstand möchte ich nicht mit Stillschweigen übergehen. Der „Sectionsbefund“ des trotz Vorbehandlung der späteren Infection erlegenen Hammels (Nr. XIII) enthält eine bemerkenswerthe Angabe, welche es nicht ganz unwahrscheinlich macht, dass neben der naheliegenden und sicher zutreffenden Annahme einer nicht ausreichenden Immunisirung noch andere, zufällige Ereignisse eine Rolle gespielt, den Tod des Thieres veranlasst und damit den natürlichen Verlauf der Dinge in störender Weise beeinflusst haben. Es ist dies die Feststellung von Darmveränderungen. Da kein einziges der im Verlaufe meiner Untersuchungen an Impfmilzbrand eingegangenen Thiere, im Besonderen Schafe, jemals Erscheinungen dieser Art hatte erkennen lassen, wie sie allgemein nur als der Ausdruck einer auf dem Wege der Fütterung spontan erfolgenden oder experimentell erzeugten Milzbrandinfection angesprochen werden, so war dieser Befund in höchstem Maasse auffallend und die Vermuthung kaum von der Hand zu weisen, dass auch in dem vorliegenden

¹ *Deutsche med. Wochenschrift.* 1898, Nr. 25. — Vgl. auch Kolle u. Turner, *diese Zeitschrift.* Bd. XXIX.

Falle, allerdings aus unfreiwilliger und unbekannter Veranlassung, Milzbrandkeime, und zwar in der Sporenform, directen Eingang in den Intestinaltractus gefunden hatten. Das Thier würde dann einer gleichzeitigen Impf- und Darminfection zum Opfer gefallen sein.

Damit habe ich aber eine Frage berührt, auf welche ich trotz ihrer grossen theoretischen wie praktischen Bedeutung bei den bisherigen Erörterungen noch nicht eingegangen war, nämlich, ob die gegenüber der subcutanen Impfung zu schaffende Immunität die Thiere in gleicher Weise auch gegen eine Infection vom Magen-Darmcanal aus zu erhöhtem Widerstande befähigt.

Immunisirungsversuche bei Fütterungsmilzbrand.

Die Thatsache, dass der Zustand erworbener Immunität, activer wie passiver, sich meist nur nach ganz bestimmter Richtung und gegenüber einem wohl charakterisirten Infectionsmodus zu äussern vermag, hat durch die Beobachtungen der letzten Jahre wiederholt vollste Bestätigung gefunden. Wir wissen, dass Thiere, welche durch langdauernde Vorbehandlung einen sehr hochgradigen Impfschutz erlangt haben, damit für die betreffende Infection nun etwa keineswegs unter allen Umständen unempfindlich geworden sind; vielmehr — wenn wir zunächst von quantitativen Verhältnissen absehen wollen — bei veränderter Einverleibung des Krankheitsstoffes durch relativ geringe Virusmengen, ebenso wie normale Thiere, getödtet werden können. Es bedarf zur Erläuterung dieser Dinge vielleicht nur des Hinweises auf die neuerdings durch Roux und Borrel¹ mitgetheilte und auch von anderer Seite bestätigte, bemerkenswerthe Beobachtung, dass tetanusimmune Kaninchen zwar gegen die subcutane Infection mit virulentem Materiale sicher geschützt zu sein pflegen, dennoch aber bei directer intracerebraler Verimpfung des Infectionsstoffes leicht am Tetanus zu Grunde gehen. Derartige Erfahrungen, welche den künstlichen Impfschutz als einen „regionären“ charakterisiren, sind in ähnlicher Weise für eine Reihe der verschiedensten Infectionen bereits seit längerer Zeit festgestellt und haben namentlich zu der Erkenntniss geführt, dass die Immunisirung gegenüber einer intravenösen oder stomachalen Infection in der Regel recht erhebliche, fast unüberwindliche Schwierigkeiten in den Weg zu legen scheint. Gerade in letzterer Hinsicht sei z. B. an die bezüglich der Choleraimmunität der Meer-schweinchen beobachtete Thatsache erinnert, wie wenig selbst eine ungewöhnlich starke active Immunität gegen eine Darminfection auszurichten

¹ *Annales de l'Institut Pasteur*. 1898. T. XII.

vermag, ein Mangel, der hiernach ganz besonders in's Gewicht fallen musste, insofern, als unter den natürlichen Verhältnissen der Spontanerkrankung der Krankheitsstoff stets vom Magen-Darmcanale aus Eingang in den menschlichen Organismus findet und daher, wenigstens nach den Erfahrungen des Thierexperimentes, einer specifischen Prophylaxe oder gar Therapie nicht eben günstige Bedingungen in Aussicht stellte.

Auch der Milzbrand zählt zu denjenigen Affectionen, welche vom Verdauungstractus aus den Körper zu befallen pflegen. Zwar kann sehr wohl einmal die Aufnahme des Infectionsstoffes von der äusseren Haut, also auf dem Wege directer Impfung erfolgen, wie dies beim Menschen sogar die häufigere Art der Erkrankung ist, doch dürfen wir es nach den grundlegenden Koch'schen Untersuchungen wohl als eine über jeden Zweifel sicher gestellte Thatsache hinnehmen, dass der Milzbrand der Thiere in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle, man kann fast sagen regelmässig, vom Darne aus acquirirt und durch die Infection des Futters mit Milzbrandsporen veranlasst wird. Nur so wenigstens lassen sich die epidemiologischen Erscheinungen mit den biologischen und pathogenen Besonderheiten des Infectionserregers in Einklang bringen und in vollbefriedigender Weise erklären. Man hat daher schon seit Langem auch dieser Art des Infectionsmodus lebhaft Aufmerksamkeit geschenkt und besonders die Frage aufgeworfen, ob und in welcher Weise die für die Bekämpfung des Impfmilzbrandes offenbar recht wohl geeigneten Pasteur'schen Schutzimpfungen auch die, den Verhältnissen der Spontanerkrankung mehr entsprechende Darminfection zu beeinflussen im Stande seien.

Die Antwort hierauf ist theils durch empirische Feststellungen, theils durch exacte Laboratoriumsversuche gegeben worden, aber in scheinbar widersprechendem Sinne. Während die seit vielen Jahren in grösstem Maassstabe und in den verschiedensten Ländern, meist nach dem Pasteur'schen Verfahren, zur Durchführung gelangten Schutzimpfungen ohne Frage von nicht geringem Erfolge gewesen sind und zum Theil in recht bemerkenswerther Weise die Seuche zum Stillstande und Rückgange gebracht haben, konnte man auf experimentellem Wege diese günstigen Ergebnisse nicht ohne Weiteres bestätigen und etwa für die Möglichkeit einer sicheren Immunisirung empfänglicher Thiere gegen Fütterungsmilzbrand einen einwandfreien Beweis erbringen. Die Versuche, welche namentlich von Koch, Gaffky und Löffler¹ nach dieser Richtung angestellt worden sind, hatten gezeigt, dass Schafe, welche durch Behandlung mit den beiden Pasteur'schen Vaccins gegen Impfmilzbrand geschützt worden waren und thatsächlich auch bereits eine oder mehrere Probeinfectionen mit virulenten

¹ *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1884. Bd. II.

Culturen ohne Schaden ertragen hatten, trotzdem einer späteren Sporenfütterung keinen wesentlich grösseren Widerstand entgegengesetzten als die unbehandelten Controlthiere. Da von 10 immunisirten Schafen, welche eine Zeit lang täglich mit geringen Sporenmengen gefüttert wurden, 2 nach relativ kurzer Dauer an typischem Darmmilzbrande zu Grunde gingen, andererseits aber auch unter 10 nicht vorbehandelten Thieren bei ähnlicher Infectionsweise nur 5 der Fütterung erlagen, so gelangten die genannten Autoren zu dem Schlusse, dass der Impfschutz, wie ihn das Pasteur'sche Verfahren verleiht, gegenüber der Darminfection eine recht unvollkommene Wirkung äussere und daher schon aus diesem Grunde für die Praxis keinen entscheidenden Fortschritt bedeute.

Wir müssen hierbei freilich nicht vergessen, wie ausserordentlich schwierig es einmal ist, im Laboratoriumsversuche die Verhältnisse der natürlichen Infection nachzuahmen und auch nur annähernd wiederzugeben, dann aber, und namentlich, dass die Untersuchungen Koch's und seiner Mitarbeiter in eine Zeit zurückreichen, in der man die gesetzmässigen quantitativen Beziehungen zwischen Impfschutz und Infectionskraft noch nicht in genügendem Maasse zu berücksichtigen wusste und einen Zustand, wie ihn Thiere nach dem Ueberstehen der Pasteur'schen Schutzimpfung und einer Probeinfection mit virulenter Cultur erworben hatten, als „das Maximum der durch Schutzimpfung erreichbaren Immunität“ bezeichnen durfte. Es war daher trotz jener unzuverlässigen und wenig befriedigenden Ergebnisse nach unseren jetzigen Anschauungen immer noch sehr wohl denkbar, dass ein höherer Grad activer oder passiver Immunität Besseres leisten und dem Organismus auch gegenüber der Darminfection von Vortheil sein könnte.

Diese wichtige Frage einer erneuten Prüfung zu unterziehen, bot sich mir in reichem Maasse Gelegenheit, da ich unter meinen Thieren eine grössere Zahl zur Verfügung hatte, welche allmählich eine ungewöhnlich hohe, zum Theil fast unbegrenzte Widerstandsfähigkeit gegen subcutane Milzbrandimpfungen erworben hatten.

Die ersten derartigen Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt. Schon an anderer Stelle¹ konnte ich berichten, dass 4, zu starker activer Immunität gebrachte Kaninchen trotz wiederholter, sehr reichlicher Fütterung mit Milzbrandsporen am Leben geblieben waren und damit offenbar einen sicheren Impfschutz gegen die Darminfection zu erkennen gegeben hatten. Ich bin nun in der Folge noch bei weiteren 6 Thieren auf gleiche Weise vorgegangen und dabei zu völlig übereinstimmenden Resultaten gelangt. Die Thiere waren zunächst soweit activ immunisirt

¹ Diese Zeitschrift. Bd. XXV. S. 354. 355.

worden, dass sie die Verimpfung von 3 bis 4 Oesen virulentester Cultur unter Rücken- oder Bauchhaut so gut wie reactionslos vertrugen, und erhielten nun, etwa 3 Wochen nach der letzten Injection, gleichzeitig mit 4 unbehandelten Kaninchen reiche Mengen von Milzbrandsporen dem Futter, Mohrrüben und Hafer, beigemischt. Die Controlthiere gingen sämmtlich nach 3 bis 4 Tagen ein, eines erst am 5. Tage, während die immunisirten überlebten. Nach einiger Zeit wurde der Versuch mit diesen letzteren nochmals wiederholt, nur mit dem Unterschiede, dass in diesem Falle das Sporenmaterial nicht mit dem Futter verabfolgt, sondern nach Aufschwemmung in Milch mittelst geeigneter Glasröhrchen direct in den Schlund eingebracht wurde. Wiederum war der Erfolg der gleiche. Die Infection vermochte keinem der Thiere etwas anzuhaben und nur 4 neue Kaninchen, welche zur Controle nach dem gleichen Modus gefüttert worden waren, gingen innerhalb der gewöhnlichen Zeit mit Darmerscheinungen zu Grunde.

Nach diesem günstigen Verlaufe war man wohl dazu berechtigt, von Fütterungsversuchen bei Schafen nicht minder gute Resultate zu erwarten, eine Vermuthung, die in der That, wie die folgende Tabelle (XI) zeigt, in vollem Umfange bestätigt wurde.

Keines der immunisirten Thiere ist der Fütterung zum Opfer gefallen, obwohl die Menge der eingeführten Sporen (mindestens 6 Oesen) entschieden als eine sehr erhebliche, bei einzelnen Schafen, welche den Culturrasen von 5 und 10 Agarröhrchen, bezw. Kartoffelscheiben erhalten hatten, sogar als eine ganz enorme bezeichnet werden musste. Ich möchte hinzufügen, dass mehrere dieser Thiere (Nr. I, II, VII, XVI) auch bei späterer Gelegenheit einem zweiten Fütterungsversuche mit virulentem Sporenmaterial ebenso erfolgreich widerstanden hatten. Von ganz besonderem Interesse aber scheint mir die Thatsache zu sein, dass diejenigen 3 Schafe, welche überhaupt nicht activ immunisirt gewesen, sondern erst 24 Stunden vor dem Versuche mit 50, bezw. 100 und 150 ^{cem} Milzbrandserum geimpft worden waren, gleichfalls am Leben geblieben sind, und damit der Beweis für die Möglichkeit einer passiven Immunisirung auch gegen Fütterungsmilzbrand erbracht haben dürften.

Es wird an diesen Ergebnissen, wie ich glaube, durch den Umstand wenig geändert, dass von den 3 mit Sporen gefütterten Controlthieren nur 2 der Infection prompt erlegen sind, das dritte aber mit dem Leben davon kam. Da die von mir benutzte Milzbrandcultur über eine ausserordentlich hohe Pathogenität verfügte und sich auch namentlich zur Zeit jenes Fütterungsversuches bei subcutaner Verimpfung für Schafe als vollvirulent erwiesen hatte, so bleibt lediglich die Erklärung, dass der ver-

Tabelle XI.
Immunisierungsversuch bei Schafen gegen Fütterungsmilzbrand.

Nummer	Vorbehandlung	Infection	Verhalten der Körpertemperatur (Morgens und Abends) im Verlauf der ersten Woche nach der Infection							Bemerkungen
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	
I	Active Immunisirung. Letzte Impfung: 5 Massenculturen	3 Wochen nach der letzten Impfung wird der fast nur aus freien Sporen bestehende Rasen von 5 Agar- u. 5 Kartoffelculturen (in Milch) per os eingeführt	39.0	40.4	39.8	38.9	39.0	39.1	39.1	Bleibt leben.
II	desgl.		39.2	39.4	39.5	39.1	39.1	39.0	39.1	
IV	Active Immunisirung. Zuletzt 1 1/2 Massencult.		39.5	39.2	39.5	39.6	39.5	39.3	39.1	
VI	desgl.		39.1	39.0	39.6	39.5	39.6	39.3	39.2	
VII	Active Immunisirung. Zuletzt 1 Massencultur	3 Wochen nach der letzten Impfung 5 Agarculturen (Sporen) per os.	39.0	39.5	39.1	39.1	39.0	38.9	39.1	"
XVI	Active Immunisirung. Zuletzt 1/2 Massencult.		39.4	39.4	39.0	39.0	39.1	39.2	39.0	
		3 1/2 Wochen nach der letzten Impfung 6 Oesen (ca. 1 Agarcultur) freier Sporen per os.	38.9	39.4	38.9	39.1	39.0	39.1	39.3	"
			39.7	39.5	39.6	38.9	39.1	39.0	39.1	
			38.9	39.8	39.5	39.5	39.2	39.0	39.1	
			39.9	39.4	39.6	39.1	39.2	39.1	39.2	
			39.3	39.2	39.6	39.7	39.0	39.0	39.2	"
			39.0	39.2	39.8	39.3	39.4	39.0	39.1	

Tabelle XI. (Fortsetzung.)

Nummer	Vorbehandlung	Infection	Verhalten der Körpertemperatur (Morgens und Abends) im Verlauf der ersten Woche nach der Infection							Bemerkungen
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	
XVIII	50 cem	Miltzbrand- serum (Hammel- serum I u. II)	39.5	39.1	39.0	39.0	39.0	40.1	39.8	Bleibt leben.
XIX	100 „		39.5	39.4	38.9	39.1	39.0	39.9	39.6	„
XX	150 „		38.8	38.9	38.8	39.8	39.8	39.7	39.5	„
			38.9	39.2	39.3	39.7	39.9	39.5	39.3	„
			39.3	38.9	39.0	38.9	39.0	39.9	39.2	„
			39.5	38.8	38.9	39.1	39.6	39.0	39.1	„
XXI	—	Eine ganze Agarcultur (ca. 6 Oesen) per os. (Nur freie Sporen.)	38.8	39.1	39.0	39.0	39.4	39.7	39.7	„
XXII	—		39.6	39.2	39.1	39.1	39.3	39.4	39.4	† in der Nacht vom 2. z. 3. Tage n. d. Impfung (58—66 Stunden).
XXIII	—		39.6	40.9	—	—	—	—	—	† in der Nacht vom 2. z. 3. Tage n. d. Infection (58—66 Stunden).
			40.3	41.5	—	—	—	—	—	
			40.0	39.2	—	—	—	—	—	
			39.5	39.8	—	—	—	—	—	

Sectionsbefund von Hammel XXII.

Leiche mässig aufgetrieben, Todtenstarre fehlt, leicht blutig gefärbte Ausflüsse aus Nasenhöhle und After.

Im Unterhautzellgewebe Blutlachen von verschiedener Form u. Grösse. Seröse Körperhöhlen gefüllt mit blutig-seröser Flüssigkeit in mässigem Umfange.

Die Pleura pulmonalis ist so dicht mit Suffocationsblutungen besetzt, wie noch in keinem der früher zur Section gekommenen Fälle. Lungen auf dem Schnitte blauroth.

Am Kehlkopfe und Schlundkopfe umfangreiche gelatinöse Durchtränkungen und Infarcte.

Sämmtliche der Besichtigung unterzogene Drüsenpackete sind stark vergrössert, mit theerartigem Blute gefüllt.

Milz acut hyperämisch geschwollen; ihre Pulpa zerfliesslich, tief schwarz-roth. Trabekel und Follikel nicht mehr sichtbar.

Die Oberfläche des Herzens zeigt fleckige Blutungen. Das Endocardium ist blutig imbibirt.

An der Serosa und dem Gekröse besteht venöse Blutüberfüllung; dasselbe ist verwaschen braunroth verfärbt. Ferner sind Blutungen sichtbar. Der Chymus ist wenig blutgemischt und deshalb röthlich-grau.

Die Dünndarmschleimhaut ist roth, geschwellt und blutig infiltrirt. Die Drüsenpackete treten in schwarzrothen fingerlangen Zügen scharf hervor (carbunculös verändert).

Der Dickdarm ist an manchen Stellen stark hyperämisch und infiltrirt.

Viele Schleimhautfalten des Labmagens sind geschwollen und blauroth gefärbt, einzelne zeigen bedeutende Erosionen.

Die Leber ist vergrössert, in ihrer Consistenz stark brüchig.

Nieren im Zustande hämorrhagischer Nephritis.

Bakteriologischer Befund: Im Blute zahlreiche Milzbrandbacillen.

Sectionsbefund von Hammel XXIII.

Die Venen des Unterhautbindegewebes prall mit theerfarbenem Blute gefüllt, die natürlichen Körperöffnungen blauschwarz verfärbt. Aus der Maul- und den Nasenhöhlen hat sich eine etwas ziegelmehlfarbene Flüssigkeit ergossen. Todtenstarre fehlt. Auftreibung nur mässig stark vorhanden.

Fast alle Lymphdrüsengruppen vergrössert, mit theerfarbenem Blute überfüllt und von Blutungen durchsetzt. Die Milz ungefähr um das Vierfache vergrössert, die Pulpa fast verflüssigt, Follikel und Trabekel kaum eben noch erkennbar. Das Herz zeigt auf seiner Oberfläche fleckige Blutungen, das Endocardium ist blutig imbibirt. Das Blut des Herzens und der grossen zuführenden Gefässe pechschwarz gefärbt.

An dem Gekröse des Dünndarmes zeigt sich starke venöse Blutüberfüllung und verwaschene braunrothe Verfärbung. Der Chymus ist blutgemischt, rothgrau gefärbt.

Die Dünndarmschleimhaut roth, geschwollen, blutig infiltrirt und mit Erosionen besetzt.

In der Leber und den Nieren sind besonders auffallende Veränderungen nicht wahrnehmbar.

Bakteriologischer Befund: Im Blute zahlreiche Milzbrandbacillen.

änderte Infectionsmodus die Sicherheit der tödtlichen Wirkung herabgesetzt hatte und für das Ueberleben des einen Controlthieres verantwortlich zu machen war. Auf die gleiche Ursache aber etwa auch die Unempfänglichkeit der immunisirten Schafe zurückführen zu wollen, hiesse den Thatsachen Gewalt anthun, denn, möge selbst unter gewöhnlichen Verhältnissen eine Infection vom Darmcanale aus ungleich schwieriger erfolgen als vom Unterhautzellgewebe, so wird das einwandfreie Ergebniss, dass alle activ oder passiv immunisirten 9 Thiere die Fütterung mit einem sehr beträchtlichen und virulenten Sporenmaterial anstandslos überwunden haben, nicht einfach als ein Spiel des Zufalles angesehen werden können, vielmehr über den Einfluss der specifischen Vorbehandlung auf diesen Verlauf kaum einen Zweifel aufkommen lassen.

Um endlich noch auf die Frage der praktischen Nutzenanwendung der zuletzt mitgetheilten Versuche mit wenigen Worten einzugehen, so sind die sowohl für die active, wie für die passive Immunisirung benutzten Cultur-, bzw. Serumdosen zwar recht erhebliche gewesen, andererseits aber auch Sporenmassen den Thieren einverleibt worden, wie sie unter natürlichen Verhältnissen, wenn überhaupt, wohl nur in seltensten Fällen zur Aufnahme gelangen dürften. Bei der Spontanerkrankung empfindlicher Thierarten handelt es sich eben sicherlich immer nur um eine Infection mit relativ geringfügigen Mengen des Infectionsstoffes, d. h. einiger weniger Sporen, und wir werden es sehr wohl zu begreifen wissen, dass für die Bekämpfung einer leichteren Infection auch schon eine Immunität geringeren Grades ausreichende Sicherheit zu gewähren vermag. So wäre es nicht ausgeschlossen, dass, ebenso wie die active Immunisirung nach dem Pasteur'schen Verfahren, auch die Behandlung mit Milzbrandserum in der Form der einfachen passiven oder der combinirten Immunisirung praktisch brauchbare Resultate ergäbe. Inwieweit dies der Fall und ob namentlich die letztere Methode im Stande ist, auch gegen den Fütterungsmilzbrand einen länger dauernden Impfschutz zu verleihen, wird durch weitere Untersuchungen zu ermitteln sein.