

[Aus dem hygienischen Institut in Bonn.]

Ueber das Verhältniss der Agglutinine zu den Schutzkörpern.

Von

Dr. Aldo Castellani,

Assistenten der medicinischen Klinik in Florenz.

Es ist wohl allgemein bekannt, wie weit über dieses Thema die Ansichten der Autoren auseinandergehen. Ich habe nicht die Absicht, die gesammte Litteratur hier durchzusprechen, sondern will nur angeben, dass auch in neuester Zeit Arbeiten erschienen sind (Deutsch, und aus dem hiesigen Laboratorium Jatta), in denen die Verfasser zu Resultaten gelangen, die sich durchaus widersprechen.

So bekennt sich Jatta, wenn er auch die Nothwendigkeit weiterer Untersuchungen zugiebt, zur Ansicht der Autoren (Gruber, Durham, Trumpp u. s. w.), für die die Agglutination nur eine Immunitätsreaction ist; dagegen leugnet Deutsch durchaus die Identität von Schutzkörpern und agglutinirenden Substanzen.

Gerade wegen der widersprechenden Ergebnisse habe ich mich auf den Vorschlag des Hrn. Prof. Kruse von neuem mit der Frage beschäftigt. Der Plan meiner Arbeit weicht nicht wesentlich von demjenigen meiner Vorgänger ab. Sie besteht aus parallel laufenden Untersuchungen über Schutz- und Agglutinationsvermögen, aus Beobachtungen, wie diese Eigenschaften sich im Körper entwickeln, und wie sie sich unter verschiedenartigen Bedingungen verhalten.

I. Ueber das Verhalten agglutinirender und schützender Substanzen chemischen und physikalischen Einflüssen gegenüber.

Ueber dieses Capitel sind sich ja die Autoren einig. Mässige Erwärmung (etwa auf 55°, 3 Stunden lang) hat keinerlei Schädigung, auf beide Arten von Substanzen zur Folge. Unter dem Einfluss höherer Wärmegrade hingegen verlieren beide Substanzen in gleicher Weise ihre Wirksamkeit (Gruber, Deutsch, Trumpp, Jatta). Jatta und andere haben gezeigt, dass agglutinirende Substanzen und Schutzkörper sich unter der Einwirkung verschiedener chemischer Reagentien (Chloroform, Carbonsäure u. s. w.) ganz gleich verhalten. Ich habe diese Versuche zum Theil nachgemacht und bin zu den nämlichen Resultaten gekommen. Es ist also unmöglich, nach ihrem blossen Verhalten physikalischen und chemischen Einflüssen gegenüber die beiden Substanzen zu unterscheiden, ja nur die geringste Verschiedenheit zwischen ihnen zu finden.

II. Entwicklung der Agglutinations- und Schutzkraft im Serum und in den Organen (Milz).

Pfeiffer und Marx kommt das Verdienst zu, als Erste gezeigt zu haben, welche grosse Rolle Milz und Knochenmark bei der Bildung der Schutzkörper spielen, indem sie fanden, dass bei Kaninchen, die gegen Cholera immunisirt wurden, jene Organe während der ersten Tage eine weit grössere Schutzkraft besitzen als das Serum. Die Untersuchungen von Pfeiffer und Marx wurden dann von Wassermann für den Pneumococcus und von Deutsch für den Typhusbacillus bestätigt. Ferner hat Pfeiffer die Ansicht ausgesprochen, dass auch die agglutinirenden Substanzen während der ersten Tage stärker in Milz und Knochenmark vertreten seien als im Serum. Van Emden constatirte durch Versuche mit dem Bacillus aërogenes, dass bei einem Kaninchen 2 Tage und 18 Stunden nach der Impfung das Agglutinationsvermögen des Milzsaftes grösser war, als das des Serums. Nach 3 Tagen war dann erst das Agglutinationsvermögen des Serums grösser als das der Organsäfte. Deutsch hat bei seinen Versuchen mit dem Typhusbacillus die Resultate nicht bestätigen können, die van Emden mit dem Bacillus aërogenes erhalten hatte. Er fand, dass das Agglutinationsvermögen im Serum immer grösser war, als im Extract der anderen Organe. Auch Rath hat mit dem Typhusbacillus Versuche gemacht und stellt die von van Emden mit Bacillus aërogenes festgestellte Thatsache in Abrede. Die Versuche von Jatta führen hingegen zu Resultaten, die mit denen

von van Emden übereinstimmen. So findet Jatta beispielsweise bei einem Kaninchen, welches 51 Stunden nach der Impfung getödtet wurde, dass das Agglutinationsvermögen des Serums $< 1:10$, während dasjenige des Milzextractes $> 1:30$ war. Bei einem andern Kaninchen, welches 60 Stunden nach der Injection getödtet wurde, agglutinierte der Milzextract in einer Verdünnung von $1:150$, während das Serum schon in einer Verdünnung von $1:100$ dies in keiner Weise mehr zu thun vermochte.

Deutsch seinerseits bestätigt in einer ganz kürzlich als Erwiderung gegen Jatta erschienenen Arbeit, seine eigenen Resultate. In neuen Versuchen an Meerschweinchen und Kaninchen mit dem Typhusbacillus findet er stets, dass das Agglutinationsvermögen der Organe geringer sei, als das des Blutes. Eine einzige Ausnahme davon macht häufig in den ersten Tagen der Lungenextract, — allein diese, der Lunge entstammenden agglutinirenden Substanzen sind nicht specifisch, da sie verschiedenartige Bacillen agglutiniren. Auch im normalen Thiere soll der Lungenextract grösseres Agglutinationsvermögen besitzen als Säfte anderer Organe.

Bei diesen Meinungsverschiedenheiten erscheinen neue Untersuchungen keineswegs überflüssig. Es sei mir zunächst gestattet, Einiges über die gebrauchten Methoden anzugeben: Der Mikroorganismus, mit dem ich einen grossen Theil meiner Versuche ausgeführt habe, ist der Ruhrbacillus Prof. Kruse's.¹

Ich versuchte Kaninchen durch subcutane Injection einer frischen Bouilloncultur (2 bis 5^{cem}) oder einer solchen, die eine Stunde lang auf 55° erwärmt worden war, zu immunisiren. Die Kaninchen ertragen im Allgemeinen schon die erste Injection recht schlecht, so dass ich mich stets mit einer einzigen begnügt habe, um so mehr, da diese auch für meine Zwecke ausreichte. Gewöhnlich magern die Kaninchen schnell ab und überleben nicht einmal die zweite Woche. Bei der Autopsie findet man nichts Besonderes, nur manchmal eine diffuse Hyperämie der Darmschleimhaut. Niemals jedoch besteht ein wirklicher dysenterischer Process. Erwähnt sei, dass auch bei den wenigen überlebenden Kaninchen niemals ein hoher Grad von Immunität sich zeigt (die Agglutination ging nicht über $1:400$ hinaus).

Bei anderen Versuchen dienten mir die Pseudodysenteriebacillen, Bacillen, die Prof. Kruse² bei ruhr-ähnlichen Erkrankungen, die in Irrenhäusern nicht selten vorkommen, gefunden hat. Weder in ihrer Form noch in ihrer Cultur unterscheiden sich diese Bacillen in irgend

¹ Vgl. Kruse, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1900. Nr. 40.

² *Ebenda*. 1901. Nr. 23.

einer Weise von dem Erreger der echten Dysenterie, sondern nur durch ihr Verhalten im Blutserum, insofern, als sie durch das Serum der echten Ruhrkranken nicht agglutiniert werden, wohl aber durch Serum von Personen, die an der sogenannten Dysenterie der Irren erkrankten. Der Grund dafür, dass ich mich dieser Bacillen bediente, ist der, dass sie weit besser von Kaninchen vertragen werden, und dass man mit ihnen zu ziemlich hohen Graden von Agglutination und Immunisirung gelangen kann.

Zum Studium der spezifischen Schutzkraft der Körpersäfte habe ich mich des bekannten Pfeiffer'schen Verfahrens bedient: ich habe die geringste tödtliche Dosis gesucht, welche für die von mir benutzten Mikroorganismen 2^{cem} einer 20 Stunden alten Bouilloncultur beträgt; diese wird mit verschiedenen Mengen Serum oder Organextract gemischt und ins Peritoneum junger Meerschweinchen von 250 bis 300^{gram} Gewicht injicirt. Darauf verfolgt man aufmerksam die Veränderungen, welche die Bakterien in der Peritonealflüssigkeit durchlaufen, indem man vermittelst feiner Capillaren aus Glas Proben extrahirt.

Das Ergebniss war das folgende. Die Controlthiere sterben gewöhnlich nach 12 bis 15 Stunden, und vom ersten Moment an bis zum Tode findet man in der Peritonealflüssigkeit eine wachsende Zahl von Bacillen. Diejenigen Thiere, die mit unzureichendem Serum injicirt sind, sterben meist wenige Stunden nach den Controlthieren. Die mikroskopische Untersuchung lehrt, dass in der ersten Stunde meist eine beträchtliche Abnahme der Mikroorganismen stattfindet, doch ist diese nicht von Dauer, und trotz einer intensiven Phagocytose nehmen die Bacillen stark an Zahl zu. In einzelnen Fällen freilich schreitet die Auflösung der Bakterien so voran, dass man nach Verlauf einiger Stunden keine freien Bacillen mehr beobachtet. Trotzdem stirbt das Thier nach 18 bis 20 Stunden. Bei der Autopsie findet man ein peritoneales Exsudat von schleimiger Consistenz, welches sich in den häufigsten Fällen gänzlich steril erweist.

Bei Thieren, die mit hinreichendem Serum injicirt sind, vollzieht sich die Auflösung der Mikroorganismen schnell. Nach 30 Minuten erscheint der dem Peritoneum entzogene Tropfen klar, und zeigt unter dem Mikroskop nur ganz vereinzelte Bacillen und Leukocyten. Nach ungefähr einer Stunde treten Phagocyten auf, welche die wenigen übriggebliebenen Bacillen einschliessen. Nach 15 Stunden ist die dem Peritoneum entzogene Flüssigkeit trübe, überreich an ein- und vielkernigen Leukocyten, und enthält in der Regel keinerlei Mikroorganismen. Erwähnt sei, dass einzelne Meerschweinchen, bei denen sich das Serum unter dem Mikroskop sich als hinreichend erwiesen hatte, einige Tage später ohne irgend welche Anzeichen von Uebelbefinden lebten, und doch nach 5 bis 6 Tagen starben. Die Autopsie ergab ausser starker Abmagerung keine wesentliche Ver-

änderung, auch war die Peritonealflüssigkeit vor wie nach steril. Aus dem Gesagten geht hervor, dass in einzelnen Fällen die genaue Messung des Immunisirungsvermögens nichts weniger als leicht ist. Als Titre habe ich das kleinste Quantum Serum oder Organextract angenommen, welches, der doppelten tödtlichen Minimaldosis beigemischt, dem Thiere das Leben rettet. Manchmal musste ich als Titre dasjenige Quantum Serum oder Extract annehmen, welches, obwohl es Auflösung der Mikroorganismen herbeiführte, die chronische Intoxication des Thieres nicht hat verhindern können.

Was die Prüfung der Agglutination anbelangt, so ist es rathsam, ebenso wie bei den Typhusbacillen auch für die Dysenteriebacillen stets junge Bouillonculturen anzuwenden, nicht allerdings, weil man in den älteren Culturen Anhäufungen von Bacillen anträfe, ähnlich denjenigen, welche sich beim Erreger in älteren Typhusculturen finden, sondern weil bei alten Culturen die Agglutination viel leichter eintritt, so dass ein Serum, welches keinerlei Einfluss auf frische Culturen ausübt, alte Culturen agglutiniren kann. Es versteht sich von selber, dass ich, um jedem Irrthum in der Deutung vorzubeugen, mich immer eines Controlpräparates bedient habe. Als Grenzwert für das Maass des Agglutinationsvermögens notirte ich diejenige Verdünnung, welche innerhalb zweier Stunden bei Zimmertemperatur noch deutliche Häufchen bildete. Wenn aber bei einer Verdünnung von 1:5 noch keine Agglutination stattfand, so habe ich in der Tabelle den Werth 0 angegeben.

Nun noch einige Worte über die Bereitung der Organextracte! Nachdem das Thier durch Verblutung getödtet worden ist, werden die Organe gewogen, mit Glaspulver 15 Minuten lang in Mörsern zerrieben, mit 4 Theilen steriler Bouillon emulgirt, 24 Stunden in den Eisschrank gestellt, dann geschüttelt und centrifugirt.

Vor allen Dingen war es nöthig, festzustellen, ob Serum und Milz von normalen Kaninchen eine Schutzkraft gegenüber den Ruhrbacillen besitzen; diese Frage beantwortet folgende Tabelle I.

Tabelle I.
Wirkung normaler Kaninchensera und Milzextracte auf Ruhrbacillen.

| Nummer des Kaninchens | Titre des Serums in Centigr. | Titre der Milz in Centigr. |
|-----------------------|------------------------------|----------------------------|
| 1 | über 50 | über 50 |
| 2 | „ 50 | „ 68 |
| 3 | „ 50 | „ 95 |

} ganze
Milz

Serum und Milz des normalen Kaninchens hat also bis zu der Menge von 0.5 bis 1 grm keinen Einfluss auf den Ruhrbacillus.

In Tabelle II habe ich die Resultate der Versuche zusammengestellt, die gleichzeitig mit Serum und Milzextract angestellt worden sind. Ich will noch einmal wiederholen, dass ich als Titre das mindeste Quantum Serum oder Extract angenommen habe, welches, mit dem Doppelten der geringsten tödtlichen Dosis vermischt, das Thier rettet. Da es mir nicht gelungen ist, hohe Immunisationsgrade zu erzielen, so habe ich den Titre stets in Centigramm angegeben. Wenn da z. B. steht: >10 , so bedeutet das, dass 10 cg Serum oder Milzextract keinerlei immunisirende Wirkung haben, so dass der Titre sicherlich höher als 10 ist. Mit $<>10$ soll gesagt sein, dass 10 cg Serum oder Milz, obwohl sie dem Thiere nicht das Leben zu retten vermögen, doch einiges Immunisirungsvermögen besitzen: nämlich deutliche Abnahme der Mikroorganismen in der Peritonealflüssigkeit, in einzelnen Fällen bis zu ihrem völligen Verschwinden, Verzögerung des Todes um einige Stunden, verglichen mit den Controlthieren. Wenn endlich in den Tabellen <10 verzeichnet ist, so erkennt man daraus, dass 10 cg eine hinreichende Menge sind, dem Thiere das Leben zu retten; aber ob auch eine geringere Dosis genügt haben würde, wurde nicht untersucht, das heisst der Grenzwert des Titre wurde nicht festgestellt.

Tabelle II. Vergleich von Serum- und Milzwert bei immunisirten Kaninchen gegenüber Ruhrbacillen.

| Datum der Beobachtung | Nr. des Kaninchens | Titre des Serums | Titre der Milz | Bemerkungen |
|--------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------|---|
| 24 Std. nach d. Inject. | 4 | > 50 | > 50 | |
| 32 „ „ „ | 5 | > 50 | < 50 | Bei dem mit 50 cg Milz injicirten Thier fand gänzliche Auflösung der Bacillen im Perit. statt, u. der Tod wurde nur einige Std. verzögert. |
| 2 \times 24 „ „ | 6 | > 50 | < 50 | |
| 2 \times 24 „ „ | 7 | > 50 | < 50 | |
| 3 \times 24 „ „ | 8 | > 50 | < 50 | Das mit Milz injicirte Thier lebte 24 Std. länger. Bei der Autop. zeigte die mikroskop. Untersuchung keine Bacillen. |
| 3 \times 24 „ „ | 9 | > 50 | < 50 | |
| 3 \times 24 „ „ | 10 | > 50 | < 50 | |
| 4 \times 24 „ „ | 11 | > 50 | < 50 | |
| 6 \times 24 „ „ | 12 | 30 | > 30 | |
| 7 \times 24 „ „ | 13 | 30 | 30 | |
| 8 \times 24 „ „ | 14 | 30 | 20 | |
| 12 \times 24 „ „ | 15 | 15 | > 15 | |
| 22 \times 24 „ „ | 16 | 30 | > 50 | |

Aus dieser Tabelle geht klar hervor, dass in den ersten Tagen die Milz reicher an Schutzkörpern ist als das Blutserum. Allein, in einigen Fällen kann die Milz auch noch in den folgenden Tagen ein grösseres Immunisirungsvermögen besitzen als das Serum.

Wir haben nunmehr zu untersuchen, ob sich das Agglutinationsvermögen ähnlich verhält. Tabelle III zeigt, dass normalerweise weder Serum noch Milzextract ein wesentliches Agglutinationsvermögen dem Ruhrbacillus gegenüber besitzt.

Tabelle III.

Agglutinationswirkung von Serum und Milz normaler Kaninchen gegenüber Ruhrbacillen.

| Nr. des Kaninchens | Serumtitre | Milztitre |
|--------------------|------------|-----------|
| 1 | 0 | 0 |
| 2 | 5 | 0 |
| 3 | 0 | 0 |

Ausserdem habe ich bei allen Kaninchen, ehe ich sie immunisirte, den Agglutinationstitre des Serums festgestellt und gefunden, dass er nie höher als 10 war; in den wenigen Fällen, in denen er 5 überstieg, habe ich es immer in der Tabelle vermerkt.

In Tabelle IV sind die Resultate der Versuche aufgeführt, die gleichzeitig über das Agglutinationsvermögen von Serum und Milz angestellt wurden.

Tabelle IV.

Vergleich von Serum- und Milz-Agglutinationswerth bei immunisirten Kaninchen gegenüber Ruhrbacillen.

| Datum der Beobachtung | Nr. des Kaninchens | Serumtitre | Milztitre | Bemerkungen |
|-------------------------|--------------------|------------|-----------|--------------------------------|
| 24 Std. nach d. Inject. | 4 | 0 | 0 | |
| 32 „ „ „ | 5 | 0 | 0 | |
| 2 × 24 „ „ | 6 | 10 | 0 | |
| 2 × 24 „ „ | 7 | 0 | 0 | |
| 3 × 24 „ „ | 8 | 20 | 10 | |
| 3 × 24 „ „ | 9 | 40 | 20 | |
| 3 × 24 „ „ | 10 | 20 | 10 | |
| 4 × 24 „ „ | 11 | 50 | 20 | |
| 6 × 24 „ „ | 12 | 200 | 80 | Serumtitre vor der Inject. 10. |
| 7 × 24 „ „ | 13 | 200 | 50 | |
| 8 × 24 „ „ | 14 | 300 | 80 | |
| 12 × 24 „ „ | 15 | 400 | 80 | Serumtitre vor der Inject. 10. |

Die Tabelle zeigt deutlich, dass auch in den ersten Tagen das Serum stets reicher an Agglutininen als die Milz ist. Wir haben also gerade das entgegengesetzte Verhalten wie bei den Schutzkörpern, wie der Vergleich von Tabelle IV mit Tabelle II zeigt.¹

Was übrigens die Agglutination anbetrifft, so füge ich hinzu, dass in einigen wenigen Fällen ich auch mit Extracten anderer Organe (Leber, Nieren, Gehirn u. s. w.) experimentirt habe, doch habe ich stets in ihnen ein geringeres Agglutinationsvermögen gefunden als in der Milz. Auch das Knochenmark stand in der Beziehung hinter der Milz zurück.

III. Gehen Schutz- und Agglutinationsvermögen gleichzeitig verloren?

Ueber diese Frage habe ich folgende Versuche angestellt.

Versuch I.

Kaninchen 16. Am 8. I. 1901 mit 6^{cem} sterilisirter, eine Stunde lang auf 55° erwärmter Bouilloncultur von Dysenteriebacillen geimpft. Stirbt am 30. Januar.

| Datum der Beobachtung | Agglutinations-titre | Immunisations-titre in Centigr. | Bemerkungen |
|-----------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| 9 Tage nach d. Inj. | 300 | | |
| 20 " " " | < 10 | 30 | Auch mit viel geringerer Dosis erreichte man Auflösung der Mikroorganismen, jedoch überlebte das Thier nicht. |
| 22 " " " | 0 | 30 | |

Das Thier starb nach 22 Tagen, ohne dass die Autopsie irgend welche Organstörung gezeigt hätte. Wie die Tabelle zeigt, hatte das Blutserum das Agglutinationsvermögen ganz und gar verloren, während es noch einen bescheidenen Theil seines Immunisirungsvermögens beibehielt. Es ist recht bemerkenswerth, dass die Milz sowohl das Agglutinations- als das Schutzvermögen verloren hatte; die Dosis von 50^{cem} die in diesem Falle fast die ganze Milz darstellte, hatte nicht die geringste Einwirkung. Das beweist vielleicht, dass die Milz in einem späteren Stadium nicht mehr ein wichtiger Platz für die Schutzkörperneubildung ist.

Versuch II.

Kaninchen 17. Geimpft am 22. December 1900 mit 5^{cem} lebender Cultur des Bacillus der Pseudodysenterie.

¹ Um festzustellen, wie die Sache sich beim Typhusbacillus verhält, habe ich auch einige Versuche mit diesem gemacht. Ich fand auch hier stets höhere Agglutinationswerthe im Serum als im Milzsaft, muss also die Resultate Deutschs gegenüber Jatta bestätigen. Früher betrug die Zahl meiner Versuche nur sechs.

| Datum der Beobachtung | Agglutinations-titre | Immunisations-titre in Centigr. | Bemerkungen |
|-----------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| 12 Tage nach d. Inj. | 2000 | | Das Serum hatte auch vor der Injection ein Agglutinationsvermögen, welches zwischen 40 u. 80 schwankte. |
| 22 " " " | 500 | | |
| 34 " " " | 50 | < 20 | |
| 41 " " " | 50 | < 20 | |

Es verlor sich also auch bei Kaninchen 17 das Agglutinations- vor dem Immunisirungsvermögen. Es ist freilich wahr, dass sogar nach 34, ja nach 41 Tagen, als das Immunisirungsvermögen untersucht wurde, es sich fand, dass das Serum einen Agglutinationswerth bewahrt hatte, der gleich 50 war. Jedoch konnte man diesen Werth nicht als durch die Immunisirung des Thieres hervorgerufen betrachten, da ja das Serum auch vor der Injection der immunisirenden Substanzen einen Agglutinationstitre besass, der zwischen 40 und 80 schwankte. Andererseits bemerke ich, dass das Serum normaler Kaninchen, wenigstens in einer Menge von 50^{cc}, keinerlei immunisirende Einwirkung auf den Bacillus der Pseudodysenterie der Irren ausübt.

Ich will hier auch über einige Beobachtungen berichten, die ich einer noch nicht abgeschlossenen Versuchsreihe über Agglutination bei gemischter Infection entnehme.

Kaninchen Nr. 50 injicirt am 15. December 1900 mit 5^{ccm} Bouillon-cultur des Typhusbacillus und 5^{ccm} Bouillonculture der Pseudodysenterie der Irren.

| Datum der Beobachtung | Agglutination auf Typhus-bacillen | Agglutination auf Pseudo-Dysenteriebacillen |
|----------------------------|-----------------------------------|---|
| Vor der Injection | 0 | 80 |
| 10 Tage nach der Injection | 5000 | 2000 |
| 75 " " " | 500 | 100 |
| 80 " " " | 500 | zwischen 50 und 100 |

Das Immunisirungsvermögen wurde erst nach 80 Tagen untersucht. Das Serum bewahrte noch, ausser dem Typhus gegenüber, auch für den Bacillus der Pseudodysenterie der Irren ein gewisses Immunisirungsvermögen (<30); dabei bemerke ich, dass das Serum eines nur gegen Typhus immunisirten Thieres keinerlei immunisirende Eigenschaften dem Bacillus der Pseudodysenterie der Irren gegenüber besass.

Aus den angegebenen Versuchen geht also hervor, dass in bestimmten Fällen der Verlust des Immunisirungs- und des Agglutinationsvermögens nicht zu gleicher Zeit eintritt.

IV. Kann das Serum eines gegen einen bestimmten Mikroorganismus immunisirten Thieres ein starkes Agglutinationsvermögen auch für andere Mikroorganismen haben, ohne für dieselben irgend welches Immunisirungsvermögen zu besitzen?

Jatta hat durch seine Versuche gezeigt, dass ein Serum, welches in hohem Grade den Typhusbacillus agglutiniert, es auch in erheblich gesteigertem Maasse — verglichen mit dem normalen Serum — einigen Arten des *Bac. coli* gegenüber thut. Noch mehr! Er findet einen bestimmten Parallelismus in der Agglutinationscurve; das heisst: Je grösser die Agglutination für den Typhusbacillus wird, um so grösser wird sie auch für jene Varietäten des *Bac. coli*.

Ich lasse das Resultat eines von mir in entsprechender Weise ausgeführten Versuches folgen; ich bezeichne mit *Bac. coli* α und *Bac. coli* β zwei Stämme des *Bac. coli*, die stark durch das Typhusserum beeinflusst wurden.

Kaninchen Nr. 51, injicirt am 28. Januar 1901 mit 5^{cem} lebender Bouilloncultur des Typhusbacillus, am 3. Februar mit 3^{cem} und am 10. Februar nochmals mit 3^{cem}.

| Datum der Beobachtung | Agglutination auf Typhusbacillen | Agglutination auf <i>Bact. coli</i> α | Agglutination auf <i>Bact. coli</i> β |
|--------------------------|-------------------------------------|---|--|
| Vor der Injection | 0 | 40 | 80 |
| 4 Tage nach d. Injection | 500 | 100 | 200 |
| 8 „ „ „ | 2 000 | 500 | 500 |
| 12 „ „ „ | 10 000 | 1500 | 2000 |
| 22 „ „ „ | 15 000 | 2000 | 5000 |

Das Serum hatte keine nennenswerthe Einwirkung auf verschiedene andere Stämme des *Bac. coli*. Es agglutinierte ziemlich stark den Bacillus der Pseudodysenterie der Irren, jedoch nur dann, wenn es einen besonders hohen Agglutinationsgrad für den Typhusbacillus erreichte. Nie agglutinierte es den Erreger der echten Dysenterie. Nach 12 und 22 Tagen wurde untersucht, ob das Serum Schutzkraft gegenüber jenen beiden Varietäten des *Bac. coli* besässe, welche so stark agglutiniert wurden. Es besass keine.

V. Kann man durch Injectionen von Culturen eines bestimmten Mikroorganismus bei einigen Thieren Agglutinationswirkungen, aber keine Schutzkraft erzeugen?

Der Freundlichkeit des Hrn. Professor Kruse verdanke ich es, hier über die Resultate einiger von ihm angestellter Versuche, nämlich über Immunisirung mit dem Bacillus der Dysenterie an einer Anzahl Schafe,

berichten zu können. Es wurde versucht, die Thiere durch wiederholte Injectionen von sterilisirten Culturen (1 Stunde auf 55%) des Bacillus der Dysenterie zu immunisiren. Für jede Injection wurden 10 bis 100 ^{cem} Bouillencultur verwandt. Vor der Impfung zeigte das Serum keine nennenswerthe Agglutination. Nach wenigen Tagen nahm es einen gewissen Agglutinationswerth an, der Schritt für Schritt stieg. Das erreichte Maximum schwankte zwischen 300 und 500, selten 1000. Ist einmal diese Grenze erreicht, so erlangt das Serum, trotz fortgesetzter Injectionen, einen höheren Werth nicht.

Eine sichere Schutzkraft gegenüber der Infection mit lebenden Ruhrbacillen erlangte das Serum der Schafe nicht, ebenso wenig übrigens, wie das Serum von Ruhrreconvalescenten.

VI. Schlussfolgerungen.

Kurz zusammengefasst sind die Resultate, zu denen meine Untersuchungen mich geführt haben, folgende:

1. Agglutinirende Substanzen und Schutzkörper verhalten sich chemischen und physikalischen Einwirkungen gegenüber in gleicher Weise.
2. Es besteht kein Parallelismus zwischen der Entwicklung des Agglutinations- und der des Immunisirungsvermögens im lebenden Körper. Bei immunisirten Thieren ist in den ersten Tagen das Serum stets reicher an Agglutininen als die Milz, während diese mehr Schutzkörper enthält.
3. Das Blutserum gewinnt zwar sein Agglutinations- und Schutzvermögen ziemlich gleichzeitig, verliert aber das erstere früher als das letztere.
4. Das Serum eines gegen einen bestimmten Mikroorganismus immunisirten Thieres kann ein starkes Agglutinationsvermögen auch anderen Mikroorganismen gegenüber annehmen, ohne jedoch für diese irgend welches Immunisirungsvermögen zu gewinnen.
5. Thiere, die mit Culturen eines bestimmten Mikroorganismus geimpft sind, können in ihrem Serum Agglutinine entwickeln, ohne dort gleichzeitig Schutzkörper zu bilden.

Diese Resultate zwingen uns meines Erachtens dazu, die Ansicht aufzugeben, dass nämlich zwischen schützenden und agglutinirenden Substanzen die engsten Beziehungen bestehen.

Es sei mir zum Schluss gestattet, Hrn. Professor Kruse für die Anregung und Unterstützung, die er mir in so liebenswürdiger Weise hat zu Theil werden lassen, Hrn. Professor Finkler für die mir in seinem Institute gewährte Gastfreiheit und dem Assistenten des Institutes Hrn. Dr. Stöcker für seine stete Hilfsbereitschaft meinen aufrichtigsten Dank auszudrücken.

Litteratur-Verzeichniss.

Ich habe nicht die Absicht, die zahllosen Arbeiten zu citiren, deren Thema Agglutination und Immunisirung ist, sondern nur einige, die sich mit den Beziehungen zwischen beiden Erscheinungen befassen.

Achard et Bensaude, *Acad. des sciences*. 28 sept. 1896. — *Arch. de méd. expérim.* Nov. 1896.

Arloing, *Soc. nat. de méd. de Lyon*. Janvier 1897. — *Soc. de biol.* Paris. Février 1897.

Baduel, C., *Rivista Critica di Clinica Medica*. 1900. Nr. 20, 21.

Bensaude, *Thèse de Paris*. 1897.

Bordet, *Annales de l'Institut Pasteur*. 1896. Nr. 4. 1898. Nr. 10. 1899. Nr. 3.

Casagrande, *Soc. Lanc. degli Osp. di Roma*. 1900. 17 marzo.

Courmont, *Presse médicale*. 1897. Nr. 9. — *Soc. biol.* 25 juillet 1896. — *Ebenda*. 5 février.

Chantemesse, *Soc. méd. des Hop.* Paris. Avril 1897.

Deutsch, L., *Annales de l'Institut Pasteur*. 1899. p. 689—727. — *Wiener med. Presse*. 1899. — *Centralblatt für Bakteriologie*. Bd. XXVIII. Nr. 2.

Ehrlich und Morgenroth, *Berliner klin. Wochenschrift*. 1899. Nr. 1 u. 22. 1900. Nr. 21 u. 31. 1901. Nr. 10. — *Centralblatt für Bakteriologie*. 1900. Nr. 2.

Förster, *Diese Zeitschrift*. 1897. Bd. XXIV.

Fraenkel u. Otto, *Münchener klin. Wochenschrift*. 1897. Nr. 39.

Fiocca, *Soc. Lanc. degli Osp. di Roma*. 17 marzo 1900.

Gruber, *Wiener klin. Wochenschrift*. 1896. Nr. 11 u. 12.

Hayem, *Bulletin et Mém. de la Soc. méd. des Hop.* Paris. Janvier 1897.

Jatta, *Diese Zeitschrift*. Bd. XXXIII.

Kruse, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1900. Nr. 40. — 1901. Nr. 23.

Löffler u. Abel, *Centralblatt für Bakteriologie*. 1896. Nr. 2 u. 3.

Levy u. Bruns, *Berliner klin. Wochenschrift*. 1897.

Nicolle, *Annales de l'Institut Pasteur*. 1898. Nr. 3.

Pfeiffer u. Marx, *Diese Zeitschrift*. Bd. XXI. — *Deutsche med. Wochenschr.* 1898. Nr. 3.

Rath, *Centralblatt für Bakteriologie*. 1899. Nr. 15 u. 16.

Silvestrini, R., *La Settimana Medica*. 1896.

Trumpp, *Archiv für Hygiene*. 1898. Bd. XXXIII.

van Emden, *Diese Zeitschrift*. Bd. XXX.

Wassermann, *Berliner klin. Wochenschrift*. 1898. Nr. 10. — *Deutsche med. Wochenschrift*. 1898. Nr. 9.

Widal, *Presse médicale*. Paris. 27 juin 1896. — *Soc. méd. des Hop.* Paris. Octobre 1896.

Widal et Sicard, *Annales de l'Institut Pasteur*. Mai 1897.