

(Aus dem Institut „Robert Koch“ [Abteilungsleiter: Dr. Schieman].)

## Die intraperitoneale Cholerainfektion und der Pfeiffersche Versuch bei der Maus.

Von

Dr. W. Baumgarten,

Assistent am Institut.

Bereits 1884 fand R. Koch in der Maus ein für die Cholera empfängliches Versuchstier. Er konnte, allerdings nur mit großen Dosen, Mäuse intraperitoneal infizieren und bei der Sektion im Blut die Vibrionen nachweisen. Weitere Angaben über Choleraversuche an Mäusen finden sich in der Literatur nur spärlich. Watson Cheyne berichtet über Versuche mit intraperitonealer Infektion, Babes über gelungene subcutane Infektion. Loewenthal tötete Mäuse durch intraperitoneale Injektion von 1 ccm einer 24stündigen Bouillonkultur. Mit besonders virulenten Stämmen konnten Kraus und Russ durch Dosen bis zu  $\frac{1}{4}$  Öse herab auch subcutan Mäuse tödlich infizieren und durch Behandlung mit einem Choleraimmunserum, dem sie antitoxische Qualitäten zuschrieben, noch nach zwei Stunden die mit der dreifach tödlichen Dosis infizierten Tiere am Leben erhalten.

Wir benutzten zu unseren Versuchen, die sich im Gegensatz zu den eben erwähnten auf die intraperitoneale Infektion erstreckten, den bereits in chemotherapeutischen Versuchen an Meerschweinchen und Mäusen (diese Zeitschrift Bd. 91, 511) verwendeten Laboratoriumsstamm „Cholera 3“, der sich durch hohe Virulenz, aber zugleich durch Unbeweglichkeit auszeichnete.

Wie bereits in unserer früheren Arbeit angegeben, tötete der Stamm intraperitoneal gelegentlich bis zu  $\frac{1}{125}$  Öse herab; doch war die Virulenz schwankend, was sich wohl hauptsächlich durch ungleiche Beschaffenheit des Nährbodens erklärt. — Bezüglich des Sektionsbefundes beim Cholera Tod der Maus verweisen wir auf die erwähnte Arbeit.

Da die von uns verwendeten Infektionsdosen mitunter sehr groß waren, haben wir uns über die Giftwirkung unserer Kultur zu unterrichten versucht.

Während Kraus und Russ die tödliche Giftdosis ihrer durch Hitze abgetöteten Kultur mit  $\frac{1}{4}$  Öse angeben, sahen wir in einem (bereits mitgeteilten) Versuch nach der doppelten und vierfachen Dosis lediglich Krankheitserscheinungen (allgemeine Hinfälligkeit, lähmungsartige Schwäche der Hinterbeine) auftreten, welche 1—2 Tage anhielten; erst 4 Ösen bewirkten nach 4 Tagen den Tod. Von einer sehr wenig virulenten Kultur wurden sogar 2 Ösen ohne jede Krankheits-

erscheinung vertragen. In einem weiteren Versuch, in welchem die Giftwirkung einer virulenten Kultur nach Abtötung durch Hitze und nach Abtötung durch Chloroform mit der einer wenig virulenten, in gleicher Weise abgetöteten Kultur verglichen wurde, töteten 4 Ösen der virulenten Kultur in beiden Fällen in 24 Stunden, der wenig virulenten Kultur erst nach 2 Tagen (Abtötung durch Hitze) und  $1\frac{1}{2}$  Tagen (Abtötung durch Chloroform). 2 Ösen bewirkten schwere Krankheitserscheinungen bei den mit der virulenten, leichte bei den mit der wenig virulenten Kultur behandelten Tieren; von den erstgenannten erlag eine Maus (Abtötung der Kultur durch Hitze) nach 2 Tagen der Vergiftung. Hiernach wirkten virulente Kulturen deutlich giftiger als wenig virulente; andererseits erwies sich uns die Abtötung mit Chloroform nicht, wie nach den Versuchen Pfeiffers beim Meerschweinchen zu erwarten war, als schonender als die durch Hitze. — Allerdings verwendeten wir zur Abtötung eine größere Chloroformdosis als Pfeiffer. Wir gaben nicht 2—3 Tropfen Chloroform, wie Pfeiffer, sondern 0,5 ccm auf den Boden des die 24stündige Kultur enthaltenden, vom Kondenswasser befreiten Schrägagarröhrchens und ließen das Chloroform nach Verschuß des Röhrchens mit einem mit Paraffin getränkten Wattebausch 2 Stunden im Brutschrank bei  $37^{\circ}$  einwirken.

Die in Tab. I mitgeteilten Versuche entsprechen in ihrer Anordnung der des gewöhnlichen Pfeifferschen Versuches beim Meerschweinchen. Nur in dem Versuch vom 25. X. (Tier Nr. 12—16) gelang es, bei schwächerer Virulenz Tiere sogar durch auffallend kleine Serumdosen (bis 0,00003 g herab) gegen die doppelt tödliche Infektionsdosis ( $\frac{1}{5}$  Öse) zu schützen; in dem Versuch vom 27. X. wurde bei ebenfalls schwacher Virulenz eine langsam verlaufende Granulabildung (Tier Nr. 21), aber kein Schutz (Tier Nr. 20) beobachtet. Große Multipla der tödlichen Dosis, wie sie in den anderen Versuchen verwendet wurden, ließen sich nicht beeinflussen, auch nicht durch Dosen von 0,01 g Immunsrum, wie sie in einem in der Tabelle nicht aufgeführten Versuch gegeben wurden.

Dasselbe Immunsrum hatte gegen 1 Öse derselben Kultur Meerschweinchen bis zur Verdünnung 1 : 10 000 geschützt; dabei hatte  $\frac{1}{2}$  Öse ein Kontrollmeerschweinchen getötet. Daß bei Meerschweinchen auch gegen sehr hohe Multipla der tödlichen Dosis ein Schutz gelingt, zeigen Versuche von Ungermann und Kandiba, die mit 0,001 g Immunsrum gegen 1 Öse einer Kultur schützen konnten, von welcher  $\frac{1}{200}$  Öse die Kontrolltiere tötete. Hiernach wirkt das Serum bei der Maus entschieden schlechter als beim Meerschweinchen. Die Mäuse 3, 4 und 7 (Tab. I) zeigen während der ersten Stunde keine oder nur ganz schwache Granulabildung; das Immunsrum wird also, wie auch der langsame Ablauf der Granulabildung bei Maus 21 zeigt, in der Bauchhöhle schlecht komplettiert.

Im Punktat waren in den ersten Stunden die kleinen mononucleären Leukocyten vorwiegend, die polynucleären immer nur sehr spärlich vorhanden; in einzelnen Fällen zeigte sich Phagocytose. Auffallend war, daß neben reichlich freien Bakterien zahlreiche andere zu großen Klumpen agglutiniert und diese Bakterien-

Tabelle I. Intraperitoneale Infektion mit Cholera 3.

† 1 = eingegangen innerhalb 24 Stunden.

	Nr.	Ge- wicht in g	Infek- tions- dosis Öse	Behandlung	Heilerfolg	Zeit der Punktion	Bakteriolyse und Bemerkungen
Versuch 16. VI. Mäuse- passage 2	1	14	$\frac{1}{10}$	—	† 1	—	Sektion: Spärlich Vibrionen.
	2	12	1	0,01 Normal- Kan.-Serum	† 1	15', 30', 45', 90'	Bis 60' Zunahme, nach 90' Abnahme der Bakterien. Keine Granula. Bakter. in Haufen ohne Verklebung mit Leuko- cyten. Reichlich (mononucleäre) Leu- kocyten.
	3	13	1	0,001 Immun- serum	† 1	5', 30', 60', 90'	Nach 60' Abnahme der Bakterien, nach 90' nur 1—3 Bakterien im Ge- sichtsfeld; immernur spärlich Gra- nula. Leukocyten von Bakterien um- schnürt. Agglutination bereits nach 5' ausgesprochen.
	4	15	1	0,0001 Immun- serum	† 1 (verletzt)	5', 15', 30', 45', 90'	Nach 15' leichte Blutung. Nach 90' keine Abnahme der Bakterien, spär- lich Granula. Bakterien agglutiniert, umschnüren in dichten Haufen die Leukocyten.
Versuch 17. VI. Mäuse- passage 2	5	11	$\frac{1}{100}$	—	† 1	—	—
	6	14	1	0,01 Normal- serum	in 3 Stun- den † in- folge Ver- letzung	30', 60', 120'	Nach 30' Blutung. Bakterien aggluti- niert. Keine Abnahme nach 120'. Reichlich Leukocyten ohne Verkle- bung mit den Bakterien.
	7	14	1	0,002 Immun- serum	† 1	30', 60', 120'	Keine Abnahme der Bakterien. Immer wenig Granula. Deutliche Aggluti- nation und Verklebung mit Leuko- cyten. Wenig polynucleäre Zellen mit Phagocytose. Reichlich kleine mononucleäre Zellen. Sektion: spär- lich Vibrionen.
	8	15	1	0,001 Immun- serum	† <sub>1</sub> mittags	—	—
Versuch 25. X Ausgangs- kultur	9	20	$\frac{1}{20}$	—	lebt	—	—
	10	20	$\frac{1}{10}$	—	† 1	—	—
	11	20	$\frac{1}{5}$	—	† 1	—	—
	12	20	$\frac{2}{5}$	0,003 Immun- serum	lebt	—	—
	13	18	$\frac{1}{5}$	0,001 Immun- serum	lebt	—	—
	14	20	$\frac{1}{5}$	0,0003 Immun- serum	lebt	—	—
	15	18	$\frac{2}{5}$	0,0001 Immun- serum	† 2	—	—
	16	20	$\frac{2}{5}$	0,00003 Immun- serum	lebt	—	—

Tabelle I (Fortsetzung).

	Nr.	Ge- wicht in g	Infek- tions- dosis Öse	Behandlung	Heilerfolge	Zeit der Punktion	Bakteriolyse und Bemerkungen
Versuch 27. X. Ausgangs- kultur	17	20	$\frac{1}{10}$	—	lebt	—	—
	18	18,5	$\frac{1}{5}$	—	lebt	60'	Ziemlich zahlreiche Bakterien (mehr als bei Nr. 21), einige deutliche Granula.
	19	20	$\frac{1}{2}$	—	† 1	—	—
	20	20	$\frac{1}{2}$	0,001 Immun- serum	† 1 verletzt	30'	Starke Blutung. Keine Vibrionen erkennbar.
	21	19	$\frac{1}{2}$	0,001 Immun- serum	nach 2 Stunden getötet	30', 60', 90', 120'	Nach 60' Abnahme der Bakterien, zahlreiche in Haufen lieg. Granula; nach 90' Bakteriolyse abgelaufen, fast keine Bakterien; nach 120' ebenso, doch nach Tötung des Tieres im Netzastrich ziemlich zahlreiche nicht phagocytierte Bakterien.

haufen oft mit den Leukocyten verklebt waren. Oft hielten die Bakterien die Leukocyten so dicht umschnürt, daß diese von ihnen erdrückt zu werden schienen. Ob es sich um eine spezifische Agglutination handelt, lassen wir dahingestellt. Auch bei mit Normalserum behandelten Mäusen, gelegentlich auch bei unbehandelten Tieren (Nr. 10 und 11 der Tabelle II) verklumpten die in vitro getrennt liegenden Vibrionen im Peritoneum; doch fand sich hier keine Anhäufung der Bakterien um die Leukocyten.

Nicht bessere Resultate erzielten wir mit einem Kaninchenimmuns-  
serum vom 5. II. 21 und mit zwei von Dr. Ornstein zur Verfügung  
gestellten Sera (Pferdeimmuns-  
serum X. 11 und Kaninchenimmun-  
serum 376). In Reagensglasversuchen hatte er das Pferdeserum als  
stark bakteriotrop (bis 0,0001 g), das Kaninchenserum schwach bak-  
teriotrop (Titer 0,03—0,1 g) gefunden. Im Pfeifferschen Versuch am  
Meerschweinchen war für beide Sera die Grenze der Wirksamkeit etwa  
0,0001 g. Das Kaninchenserum verhinderte im Reagensglasversuch  
nur in Dosen von 0,03—0,1 g die Hämolyse durch Cholera-toxin, wäh-  
rend wir gleichzeitig beim Pferdeserum den antihämolytischen Titer  
bei 0,001—0,0003 g fanden. Im Mäuseversuch wirkte das letztere aber  
trotz des höheren Antitoxin- (und Tropin-) Gehaltes nicht besser als  
andere Sera; es verzögerte nur einmal bei zwei Tieren mit 0,004 g bei  
einer Infektion von  $\frac{1}{2}$  Öse den Tod um 2 Tage gegenüber den Kontroll-  
tieren und den mit gleichen Dosen des Kaninchenimmuns-  
serums vom 5. II. 21 behandelten Tieren. In einem anderen Versuch versagte es mit  
0,001 g bei Infektion mit  $\frac{1}{2}$  Öse (= der vierfach tödlichen Dosis),  
während mit 0,002 g des Kaninchens-  
serums 376 im gleichen Versuch  
von zwei Tieren eins nach schwerer Krankheit gerettet werden konnte.  
Wir möchten den schlechten Heilerfolg auch dieser Versuche dem man-  
gelnden Komplementgehalt bei der Maus zuschreiben.

Wir haben daher, ähnlich wie Wassermann bei der intraperitonealen Typhusinfektion und Sobernheim und Jacobitz bei der Cholerainfektion des Meerschweinchens, die Wirkung des Immunserrums dadurch zu verbessern versucht, daß wir 5 Minuten danach 0,5 ccm Meerschweinchenkomplement injizierten. In der Tat gelang es in dem in Tab. II wiedergegebenen Versuch vom 2. VII. 20, durch 0,001 g Immunserrum + 0,5 ccm Komplement von zwei Tieren das eine (Nr. 7) gegen eine Infektion mit einer ganzen Öse zu schützen und bei dem anderen, mit  $\frac{1}{2}$  Öse infizierten Tier (Nr. 6) den Tod zu verzögern. Von drei anderen, in den Tabellen nicht aufgeführten Mäusen überlebte bei derselben Behandlung nur ein mit  $\frac{1}{2}$  Öse (= der fünffach tödlichen Dosis) infiziertes Tier nach vorübergehender Krankheit, während die beiden anderen mit 1 Öse infizierten Mäuse ebenso wie die Tiere Nr. 14 und 15 der Tabelle II gleichzeitig mit den Kontrolltieren starben. Vielleicht ist der mangelhafte Heilerfolg z. T. dadurch zu erklären, daß die meist angewendeten Infektionsdosen verhältnismäßig nahe an der tödlichen Giftdosis lagen, so daß eine schnelle Bakteriolyse, wie sie bei den Versuchen der Tab. I ohne Komplement nicht beobachtet wurde, die Vergiftung nicht verhindern konnte. Bei kleineren Infektionsdosen wäre der Erfolg wohl regelmäßiger gewesen; die Versuche zeigen aber jedenfalls, daß eine Verstärkung der Immunserrumwirkung durch Zuführung von Komplement möglich ist.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte starke Bakteriolyse, auch bei solchen Tieren, welche trotz der Komplementzuführung starben (Tab. II, Tier 6 und 14). Stärkere Phagocytose war niemals vorhanden, auch nicht bei einigen (nicht in den Tabellen aufgeführten) Mäusen, die zur näheren Untersuchung innerhalb der ersten 2 Stunden getötet wurden.

Um die Wirkung des Komplements bei unserer Versuchsanordnung als eine spezifische festzustellen, eine Proteinkörperwirkung also auszuschalten, behandelten wir später in einem Pfeifferschen Versuch von 9 Mäusen, die je  $\frac{1}{2}$  Öse Cholera (= der 4fach tödlichen Dosis) und 0,001 g Immunserrum erhielten, 3 Tiere 5 Minuten nach der Infektion mit aktivem und 3 weitere mit einem während 30 Minuten bei 55° inaktivierten Meerschweinchen serum. Die mit aktivem Serum gespritzten Tiere blieben völlig gesund, von den anderen nur eines; das zweite zeigte deutliche Krankheiterscheinungen und das dritte starb nach 24 Stunden. Der Heilerfolg bei diesen mit inaktiviertem Serum behandelten Tieren war damit nicht viel besser als bei den drei zum Vergleich nur mit Immunserrum ohne Komplement behandelten Mäusen, von welchen die erste nach 24, die zweite nach 48 Stunden starb und die dritte nach Krankheit überlebte.

Wir haben dann nach dem Vorgang von Pettersson die Zufuhr von Leukocyten versucht. Pettersson hat bei Meerschweinchen

Tabelle II.

	Nr.	Gewicht g	Infektions- dosis Öse	Vorbe- handlung mit	Behandlung mit		Heil- erfolg	Zeit der Punktion	Bakteriolyse und Bemerkungen
					Serum	nach 5' Kom- plement			
Versuch 2. VII. 20 Mäuse- passage 3	1	23	$\frac{1}{100}$	—	—	—	lebt	—	—
	2	18	$\frac{1}{10}$	—	—	—	† 1	—	Sektion: mikroskopisch und kul- turell spärlich Vibrionen.
	3	18	$\frac{1}{5}$	—	—	—	† 1	15', 60'	Nach 60' keine Abnahme der Bak- terien. Sektion: wie Nr. 2.
	4	18	$\frac{1}{5}$	—	0,05 Nor- mal-Kan- Serum desgl.	0,5	† 1	—	—
	5	18	$\frac{1}{2}$	—	—	0,5	† 1	20', 60'	Nach 60' mäßige Mengen Granula, keine Abnahme der Bakterien. Agglutination besonders um die Leukocyten.
	6	18	$\frac{1}{2}$	—	0,001 Im- Serum	0,5	† 2	20', 60'	Nach 20' starke Bakteriolyse. Nach 60' Bakteriolyseabgelaufen.
	7	19	1	—	0,001 I.-S.	0,5	lebt	—	—
Versuch 13. VII. 20 Mäuse- passage 3	8	14	$\frac{1}{50}$	—	—	—	† 1	—	Sektion: Seröses Exsudat in Peri- kard und Pleura.
	9	14	$\frac{1}{50}$	Bouillon	—	—	lebt	—	—
	10	14	$\frac{1}{2}$	—	—	—	† 1	15', 60'	Nach 15' Agglutination, nach 60' keine Bakteriolyse, keine Ab- nahme der Bakterien; etwas zahl- reicher polynucleäre Zellen, z. T. mit reichlicher Phagocytose. Sek- tion: in Milz und Blut keine, im ganzen spärlich Vibrionen.
	11	14	$\frac{1}{2}$	Bouillon	—	—	† 1	15', 60'	Nach 15' Agglutination, Phagocy- tose, Überwiegen der großen mo- nonucleären und der polynu- cleären Zellen. Doch reichlich Bakterien auch noch nach 60'.
	12	15	$\frac{1}{2}$	Bouillon	0,001 Im- mun- Serum	—	lebt	15', 60'	Nach 15' keine Bakteriolyse, reich- lich freiliegende Bakterien. Über- wiegend polynucleäre Zellen, welche reichlich phagocytiert haben. Nach 60' keine freien und phagocytierten Bakterien, mäßige Mengen Granula.
	13	14	$\frac{1}{2}$	Bouillon	0,001 I.-S.	—	lebt	—	—
	14	15	$\frac{1}{2}$	—	0,001 Im- mun- Serum	0,5	† 1	15', 60'	Nach 15' keine Bakterien, spär- lich Granula, spärlich Zellen. Nach 60' ebenso. Sektion: im Peritoneum reichlich, in Milz und Blut keine Vibrionen.
	15	15	$\frac{1}{2}$	—	0,001 I.-S.	0,5	† 1	—	Sektion: wie Nr. 14.

Tabelle II (Fortsetzung).

	Nr.	Gewicht g	Infek- tions- dosis Öse	Vorbereitung mit	Behandlung mit		Heil- erfolg	Zeit der Punktion	Bakteriolyse und Bemerkungen
					Serum	nach 5' Kom- plement			
Versuch 15. VII. 20 Mäuse- passage 3	16	15	1/20	Bouillon	—	—	lebt	30'	Reichlich Bakterien, reichlich Leukocyten, polynucleäre Zellen in der Minderzahl.
	17	16	1/2	"	0,0002 Immun- Serum	—	lebt	30'	Spärlich Leukocyten, mäßige Mengen Granula, doch reichlich Bakterien. Reichlich rote Blutkörperchen.
	18	15	1/2	"	0,0001 Immun- Serum	—	lebt	30'	Spärlich Leukocyten, mäßige Mengen Granula, doch reichlich Bakterien.
	19	15	1/2	"	0,00001 Immun- Serum	—	† 1	30'	Wie Nr. 18.
	20	15	1/2	"	0,000005 Immun- Serum	—	† 1	30', 90'	Wenig Leukocyten. Nach 30' reichlich, nach 90' fast keine Bakterien, spärlich Granula. Sektion: Vibrationen nur kulturell nachweisbar.
Versuch 13. VIII. 20 Mäuse- passage 3	21	16	1/2	Bouillon	0,00004 Immun- Serum	—	lebt	5', 30', 90'	Nach 30' Bakteriolyse. Reichlich Bakterien, keine Phagocytose. Nach 90' Bakteriolyse abgelaufen. Reichlich rote Blutkörperchen.
	22	16	1/2	"	0,00002 I.-Serum	—	† 1	—	—
	23	16	1/2	"	0,00001 Immun- Serum	—	leicht krank, lebt	—	—
	24	17	1/2	—	0,0001 Immun- Serum	—	† 1	35', 110'	Nach 35' Blutung. Bakterien agglutiniert, mäßige Mengen Granula, Phagocytose durch große mononucleäre Zellen. Nach 110' reichlich Leukocyten, die von dichten Bakterienhaufen wie umschnürt und erdrückt erscheinen. Intakte polynucleäre Zellen, welche so umschnürt sind, haben nur unbedeutend phagocytiert. Sektion: Seröses Pleuraexsudat.
	25	18	1/2	—	0,00004 Immun- Serum	—	nach Krank- heit † 2	90'	Wie Nr. 24.
	26	16	1/2	—	0,00002 I.-Serum	—	† 1	—	—

durch gleichzeitige Einführung von Leukocyten in großen Mengen eine Heilwirkung des Immunserums gegenüber enormen Antigendosen erreicht; von lebenden Cholera-vibrionen wurden bis 30 Ösen, von abgetöteten bis 90 Ösen durch die Kombination von Immunserum mit Meerschweinchenleukocyten unschädlich gemacht. In analogen Typhusversuchen wurden die Bakterien in der Meerschweinchenbauchhöhle auch durch artfremde Leukocyten (von Katzen und Kaninchen) phagocytiert.

In unseren Versuchen, bei denen 0,5 ccm einer dick milchig getrübbten Leukocytenaufschwemmung 5 Minuten nach dem Immunserum injiziert wurden, hatte die Zuführung von Meerschweinchenleukocyten keinen Erfolg, offenbar deswegen, weil dieselben im Mäuseperitoneum geschädigt werden; sie beginnen sehr bald, bereits  $\frac{1}{4}$  Stunde nach der Injektion zu zerfallen. Bakteriolyse wurde ebenfalls nicht beobachtet. Aus diesen Versuchen kann weiterhin geschlossen werden, daß die Meerschweinchenleukocyten nicht imstande sind, das fehlende Komplement zu liefern.

Schließlich haben wir nach dem Vorgang von Metschnikoff und Pfeiffer und Bessau mit vorbehandelten Tieren gearbeitet. Metschnikoff konnte die Wirkung des Immunserums erhöhen, indem er durch intraperitoneale Injektion von Bouillon am Tage vor der Infektion ein komplement- und leukocytenreiches Exsudat in der Bauchhöhle des Meerschweinchens schuf. Die damit verursachte aseptische Entzündung soll nach Pfeiffer und Bessau einen ständigen Zustrom von Komplement erzeugen und die Resistenz steigern.

In unseren Versuchen fanden wir die Resistenzsteigerung schwankend, und zwar war in zwei hier nicht wiedergegebenen Versuchen die Resistenz einmal um das Zehnfache erhöht, während in dem anderen Falle nicht einmal die doppelte tödliche Dosis von dem vorbehandelten Tiere vertragen wurde. In dem Versuch vom 13. VII. (Tab. II) ist die Resistenzsteigerung deutlich erkennbar, wenn auch in ihrer Größe nicht näher bestimmt. In den übrigen Versuchen haben wir uns damit begnügt, daß wir die auch für vorbehandelte Tiere regelmäßig tödliche Dosis von  $\frac{1}{2}$  Öse anwandten. In dem Versuch vom 15. VII., welcher in der früheren Arbeit bereits mitgeteilt ist, müssen die mit niedrigen Immunserumdosen behandelten Tiere gleichzeitig als Kontrollen dienen.

Das Ergebnis der Versuche war bedeutend besser, auch als bei Zuführung von Meerschweinchenkomplement (Tab. II, Nr. 14 und 15), so daß sich eine Austitrierung des Immunserums ausführen ließ. In dem Versuch vom 15. VII. 20 schützte 0,0001 g (der Titer beim Meerschweinchen), nicht mehr 0,00001 g; der Versuch vom 13. VIII. 20 verlief etwas unregelmäßig, indem das Tier Nr. 23 mit 0,00001 g durchkam, während das Tiere Nr. 22 mit der doppelten Serumdosis starb.



Nach unsern Erfahrungen wirken so kleine Serummengen aber auch beim Meerschweinchen unregelmäßig.

Diesen Heilerfolgen entsprechend zeigte sich in den Punktaten bei den vorbehandelten Tieren Bakteriolyse, welche jedoch niemals so schnell verlief wie bei Meerschweinchen nach größeren Serumdosen. Bei den nicht vorbehandelten Tieren (Nr. 24 bis 26) fehlte die Bakteriolyse vollständig.

Bisweilen trat, wie bei Tier 12 neben schwacher Bakteriolyse eine stärkere Phagocytose in Erscheinung, welche durch das reichliche Vorhandensein von polynucleären Zellen in der Bauchhöhle der vorbehandelten Tiere ermöglicht war. Diese fanden wir bei der Punktion einer vorbehandelten Maus vor der Infektion ungefähr in gleicher Anzahl wie die großen mononucleären Zellen; die kleinen mononucleären waren in der Minderzahl. — In anderen Fällen (Tier 17, 18 und 20) fanden wir nach 30 Minuten wenig Leukocyten.

Im ganzen schien die Bakteriolyse die Hauptrolle zu spielen. Um den Anteil der bei der Vernichtung der Bakterien tätigen Kräfte zu studieren, wäre eine häufigere Untersuchung des Punktates erwünscht gewesen. Doch ist die Punktion der Bauchhöhle für die Maus ein erheblicher Eingriff und stört, zu oft wiederholt, den Ablauf der natürlichen Vorgänge durch Blutungen.

### Schlußfolgerung.

Wir sehen in unsern Versuchen eine Bestätigung der Pfeifferschen Anschauung, daß der Serumschutz bei der Cholera nicht antitoxisch ist, sondern daß eine Mitwirkung des Körpers nötig ist, der vor allem das zur Auflösung der Bakterien notwendige Komplement liefern muß. Dieses ist bei der Maus nicht so reichlich vorhanden wie beim Meerschweinchen; daher versagt gegenüber großen Infektionsdosen die Schutzwirkung des Immunserums. Durch Zuführung von Komplement können die Erfolge verbessert werden. Bei größeren Dosen von Choleravibrionen war die Wirkung aber auch dann unsicher; hier ließen sich durch Vorbehandlung mit Bouillon regelmäßigere Erfolge erreichen.

### Literaturverzeichnis.

Babes, Virchows Archiv **99**, 148. 1885. — Koch, Gesammelte Werke Bd. 2, I. Teil, S. 36. — Kraus und Russ, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **45**, 342. 1908. — Loewenthal, Dtsch. med. Wochenschr. 1889, S. 496 und 520. — Pettersson, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **40**, 537 und **45**, 160 und 235. — Pfeiffer und Bessau, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **56**, 344, 1910. — Sobernheim und Jakobitz, Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 692 und 735. — Ungermann und Kandiba, Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **40**, 24. — Wassermann, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, S. 285. — Watson Cheyne, Brit. med. journ. **1**, Nr. 1269—1273. 1885; ref. von Baumgarten **1**, 117. 1885.