Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 69 (1927)

Heft: 7

Artikel: Untersuchungen über Rauschbrand-Aggressine

Autor: Zschokke, W.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-587977

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 02.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

SCHWEIZER ARCHIV
FÜR TIERHEILKUNDE

Herausgegeben von der Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte

LXIX. Bd. Juli 1927 7. Heft

(Aus dem Bakteriologischen Laboratorium Dr. E. Gräub, Bern.)

Untersuchungen über Rauschbrand-Aggressine.[1])

Von Dr. W. Zschokke, Privatdozent, Bern.

Dass es gelingt, Meerschweinchen, Schafe und Rinder durch die subkutane Verimpfung keimfreier Filtrate von Rauschbrandkulturen, oder keimfrei filtrierter Ödemflüssigkeit, von an Rauschbrand umgestandenen Tieren, aktiv wirksam zu immunisieren, ist heute durch die verschiedensten Laboratoriumsversuche und jahrelangen, in grossem Massstabe ausgeführten, praktischen Impfungen wohl einwandfrei bewiesen.

Welcher Art die so erzeugte Immunität und die in den verwendeten Filtraten Antikörper auslösende Substanz ist, wurde aber bis heute noch nie definitiv festgelegt, sondern meist nur Vermutungen darüber ausgesprochen. Im allgemeinen begnügte man sich mit der praktisch allerdings wichtigsten Tatsache, dass Rauschbrandfiltrate überhaupt eine aktive Immunität gegen eine nachträgliche Rauschbrandinfektion erzeugen, ob diese aber eine antibakterielle, eine antitoxische oder eine antiaggressive Immunität usw. ist, wurde weiter nicht geprüft.

Als erster Forscher, der die aktiv immunisierende Eigenschaft von durch Hitze, oder durch Filtration keimfrei gemachten Rauschbrandkulturen oder Rauschbrandödemen erkannte, muss Roux genannt werden. Seine Beobachtungen und ersten diesbezüglichen Veröffentlichungen fallen ins Jahr 1889. Roux begnügte sich indessen mit der Feststellung der Immunitätserzeugung, ging aber auf die Frage des wirksamen Prinzips nicht ein.

Schon bedeutend positiver drückten sich Grassberger und Schattenfroh einerseits und Leclainche und Vallée andererseits

[1]) Habilitationsschrift, am 12. Juni 1925 der vet.-med. Fakultät Bern vorgelegt.

aus. Diese Forscher haben mit keimfreien Kulturfiltraten gearbeitet und da diese Filtrate schon an und für sich meistens äusserst toxisch wirkten, so glaubten sie es auch mit einer antitoxischen Immunität, und als Antigen mit einem Rauschbrand-Toxin zu tun zu haben. Immerhin haben aber besonders Leclainche und Vallée schon damals darauf hingewiesen, dass die Toxinbildung sehr verschieden stark sein könne und dass insbesondere die Fähigkeit zur Erzeugung einer aktiven Immunität nicht parallel mit der Toxidität der Filtrate gehe, dass sogar oft wenig toxische Filtrate ebenso gute Immunität gegen eine nachträgliche bakterielle Infektion ergeben, wie Filtrate mit hohem Toxingehalt.

Schöbel, der als Impfstoff keimfrei filtrierte Ödemflüssigkeit von an Rauschbrand umgestandenen Tieren benutzte und damit ohne jede toxische Wirkung eine recht beträchtliche, aktive Immunität erzeugen konnte, glaubte, in Anlehnung an die Arbeiten von Bail und seinen Schülern, als erster in seinen Ödemfiltraten Aggressine vor sich zu haben, mit welchen er demgemäss auch eine antiaggressive Immunität erzeugte. Ein Beweis für seine Vermutung, es handle sich um Aggressine, erbrachte er indessen nicht und führte auch keine diesbezüglichen Versuche aus.

Ebenso unbestimmt drückten sich in neuerer Zeit Naoshi Nitta einerseits und Gräub und Zschokke andererseits aus, die unabhängig voneinander die immunisierende Wirkung von keimfreien Rauschbrandfiltraten neuerdings zum Gegenstand ihrer Untersuchungen machten und erkannten, indem sie wiederum der Vermutung Ausdruck gaben, dass es sich in den Filtraten wahrscheinlich um Aggressine als wirksames Prinzip handle, ohne aber vorerst den Beweis dafür anzutreten.

Dieselbe Vermutung drückte ich abermals nach meinen, im Auftrage des eidgen. Veterinäramtes durchgeführten Immunisierungsversuchen mit keimfrei filtrierten Ödemflüssigkeiten, von an Rauschbrand gefallenen Rindern aus. Wenn ich damals, wie schon vorher mit Herrn Dr. Gräub zusammen, wiederum anhand von gewissen Versuchen, Anhaltspunkte für die Aggressin-Eigenschaft der Rauschbrandkulturfiltrate, wie der keimfrei filtrierten Ödemflüssigkeiten zu haben glaubte, musste ich es doch bei einer Vermutung bewenden lassen, ohne den Beweis dafür zu erbringen.

In neuester Zeit wird besonders von amerikanischer und englischer Seite die Bezeichung „natürliche Aggressine“ oder

einfach „Aggressine" für Rauschbrandödem-Filtrate und „künstliche Aggressine" für Rauschbrandkulturfiltrate häufig angewandt, wohingegen mir die betreffenden Arbeiten, die sich damit befassen, den Nachweis der Aggressin-Natur solcher Filtrate zu erbringen, nicht bekannt sind.

Der Zweck vorliegender Arbeit sollte nun sein, hauptsächlich die Filtrate von Rauschbrandkulturen, wie teilweise aber auch von Ödemflüssigkeiten von an Rauschbrand umgestandenen Tieren, auf ihr wirksames, aktiv immunisierendes Prinzip hin zu untersuchen und hauptsächlich zu prüfen, ob es sich tatsächlich um sog. „Aggressine" im Sinne Bail's handle.

Bail versteht unter den Aggressinen Bakterienprodukte, die die Fähigkeit besitzen, die natürlichen Abwehrkräfte im infizierten Organismus zu binden, zu schädigen, oder gar unwirksam zu machen, so dass letztere den in den Tierkörper eingedrungenen Mikroorganismus nicht zu schädigen, nicht in seiner Entwicklung zu hemmen oder gar zu vernichten vermögen. Ursprünglich glaubte er, dass diese aggressiv wirkenden Substanzen von den Bakterien nur im Tierkörper gebildet würden, musste dann aber nach den Versuchen von Wassermann und Citron doch zugeben, dass solche Aggressine auch in künstlichen Bakterienkulturen erzeugt und nachgewiesen werden können.

Ob diese Aggressine endogener, oder ektogener Natur sind, bestimmt Bail weiter nicht, während später verschiedene Forscher, wie insbesondere Wassermann und Citron, Doerr und Sauerbeck die Aggressine als eine Art Endotoxine betrachten, respektive als endogenen Ursprungs annehmen. Es kann nämlich bei den Aggressinen nicht eigentlich von Toxinen gesprochen werden, indem, wie wiederum Bail nachgewiesen hat, die agressive Wirkung eines Filtrates keineswegs von seiner Toxidität abhängt. Aggressinhaltiges Material kann an und für sich absolut atoxisch wirken, wie dies z. B. bei den von Bail gefundenen Milzbrand- und Hühnercholera-Aggressinen in vollem Masse der Fall ist, während andererseits sehr heftige Toxine, wie das Diphtherietoxin, jeder aggressiven Wirkung entbehrt. Andere Krankheitserreger, wie Dysenterie, Typhus, Staphylokokken und Cholera können z. B. beim Kaninchen toxisch und aggressiv, beim Meerschweinchen nur aggressiv wirken.

Bei der Lähmung der Abwehrfunktionen des Körpers durch die Aggressine, soll es sich hauptsächlich um die Unterdrückung oder Aufhebung der Phagozytose durch die Leukozyten han-

deln, welche Erscheinung durch Tierversuche deutlich nachgewiesen werden können soll.

Die grundlegenden, klassischen Hauptexperimente, auf welche Bail seine Aggressintheorie stützt, sind folgende:

1. Wird ein Aggressin, zusammen mit einer an und für sich sicher nicht tödlichen Dosis des entsprechenden Krankheitserregers, die allein keinerlei Krankheit erzeugt, einem für den Krankheitserreger empfänglichen Tiere injiziert, so geht das Tier akut an der Infektion zugrunde.

2. Durch ein- oder mehrmalige Injektionen von keimfreien Agressinen wird dem geimpften Tier eine mehr oder weniger hohe Immunität verliehen gegen die nachträgliche Infektion mit dem entsprechenden, lebensfähigen Erreger. Mit andern Worten, Aggressine wirken als Antigene und erzeugen, auf Tiere verimpft, eine gegen sie gerichtete aktive Immunität.

3. Mehrfach mit Aggressinen vorbehandelte Tiere liefern ein Serum, in welchem antiaggressive Antikörper nachgewiesen werden können, d. h. das Serum solcher Tiere verleiht, auf andere Tiere verimpft, diesen einen passiven, antiaggressiven Impfschutz.

4. Die Wirkungen der Aggressine sind alle spezifisch, d. h. sie richten sich nur nach diesen und dem entsprechenden Erreger, von welchem sie sich ableiten. Ebenso spezifisch sind die erzeugte aktive und passiv erworbene Immunität. Dabei handelt es sich nicht um eine bakterizide, antitoxische oder sonst eine andere, sondern um eine „antiaggressive" Immunität.

Nach Bail und seinen Schülern konnten bis jetzt bei allen pathogenen Mikroorganismen, mit Ausnahme bei den Diphtheriebazillen, Aggressine erzeugt und im Tierversuch nachgewiesen werden. So glaubt Bail nämlich, dass die Fähigkeit, Aggressine zu bilden, mit der Virulenz der Erreger parallel gehe. Demnach teilt er die Infektionserreger, je nach der Fähigkeit, Aggressine zu bilden, in drei Hauptgruppen ein, nämlich in:

1. Ächte Parasiten, die starke Aggressinbildner sind, wie z. B. Milzbrand.

2. Halbparasiten, die weniger Aggressine bilden und darum schon in grösserer Menge in den Körper gelangen müssen, um eine Krankheit zu erzeugen, wie Cholera, Typhus usw.

3. Saprophyten, die keine Aggressine bilden.

Wie weit die Schlussfolgerungen Bail's, die von den verschiedensten, berufenen Seiten angefochten und teilweise auch plausibel widerlegt werden, richtig sind, mag hier nicht disku-

tiert werden. Auf jeden Fall sind aber die oben angeführten Hauptexperimente zum Nachweis der Aggressine sicher festgestellt und durch die verschiedensten Nachprüfungen bestätigt worden.

So habe ich mich denn auch bemüht, bei den nachfolgenden Versuchen vor allem nachzuprüfen, ob die untersuchten Filtrate von Rauschbrandkulturen und Rauschbrand-Ödemflüssigkeiten den Hauptforderungen Bail's entsprechen. Daneben wurden auch noch weitere Punkte über das Wesen und Verhalten der Filtrate zu erruieren versucht, wie über ihre Toxidität, Haltbarkeit, Hitzeresistenz und andere mehr.

Dabei möchte ich zum vornherein erwähnen, dass bei diesen Versuchen die Fähigkeit, aktiv zu immunisieren, nicht mehr weiter geprüft wurde, wenigstens was die Immunisierung gegen volle tödliche Dosen von Rauschbrandbazillen anbelangt, sondern diese als sicher bestehend angenommen wurde, wie sich dies in den verschiedensten Versuchen, sowie an Hand der praktischen Impfungen sattsam erwiesen hat.

Eigene Untersuchungen.

Vorgängig sei bemerkt, dass die Rauschbrandkultur-Filtrate, die bei den nachstehenden Versuchen zur Anwendung gelangten, in derselben Weise hergestellt wurden, wie dies in der Arbeit über die „Immunisierung gegen Rauschbrand mit keimfreien Filtraten" von Gräub und Zschokke angegeben ist. D. h. es handelt sich um filtrierte Rauschbrand-Kulturen, die nach Tarozzi in Bouillon mit Zusatz von Organstücken (Muskel, Leber, Hirn) gezüchtet wurden.

Nach vollendeter Filtration durch Chamberland — oder Berkefield Kerzen wurde jede Herstellungsnummer nach den üblichen bakteriologischen Methoden durch Überimpfung auf Bouillon, Schräg- und Hochagar, sowie durch Verimpfung von mindestens 20 ccm des Filtrates auf grössere Mengen der Tarozzi-Bouillon auf ihre Sterilität geprüft. Wenn sich auch die kulturelle Sterilitätsprüfung der Prüfung im Tierversuch, sowohl nach unseren Erfahrungen, wie auch nach den Beobachtungen von Seiichi Nishiura, bei seinen Versuchen über die Immunisierung gegen Rauschbrand mit Kulturfiltraten, überlegen erwies, so wurde doch noch von jeder Herstellungsnummer ein Meerschweinchen mit 5 ccm subkutan, als Schädlichkeitsprüfung geimpft.

Erst wenn sämtliche, aufs peinlichste durchgeführten Sterilitäts- und Unschädlichkeitsproben die Keimfreiheit und Unschädlichkeit der Filtrate mit Sicherheit ergeben hatten, wurden sie zu den nachstehenden Tierversuchen verwendet.

Als Infektionsmaterial wurde in allen Fällen eine Rauschbrandvakzine in Form von getrockneten Rauschbrandkulturen, wie wir dieselben schon bei unseren Tierversuchen zu der Arbeit über die Immunisierung mit Rauschbrandfiltraten gebrauchten, und auch ihre Herstellung angaben, verwendet. Diese Rauschbrandvakzine, die sich aus unabgeschwächten Rauschbranderregern zusammensetzt und in welcher die Rauschbrandsporen gleichmässig verteilt sind, hat gegenüber der Verwendung von frischen, flüssigen Rauschbrandkulturen hauptsächlich den Vorteil, dass sie sich monatelang in ihrer Virulenz konstant erhält, während sich frische, flüssige Rauschbrandkulturen, je nach Alter und Wachstumsbedingungen, in ihrer Virulenz äusserst variabel erwiesen haben. Dadurch können mit der angeführten Rauschbrandvakzine, die ein äusserst fein zu Staub zerriebenes Pulver darstellt, sehr genaue Dosierungen vorgenommen werden, was für die auszuführenden Versuche absolut notwendig war.

Für die nachfolgenden Versuche wurde eine Rauschbrand-Trockenvakzine verwendet, wovon 0,02 g ein Meerschweinchen von 350—400 g Gewicht gerade noch tötete, während 0,015 g, bei subkutaner Infektion nie ein Meerschweinchen mehr zu töten vermochten. Nach mehrmaligen Virulenzprüfungen dieser Vakzine hatte es sich gezeigt, dass dieselbe innerhalb von 10 Monaten gar keine Abnahme der Infektionsfähigkeit aufwies.

Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen benutzt im Gewicht von mindestens 350 g. Es hat sich nämlich erwiesen, dass junge Meerschweinchen bis zu 250 g Gewicht sich für Versuche mit Rauschbrand nicht eignen. Junge Meerschweinchen sind nur schwer oder unempfänglich für Rauschbrand, andererseits aber vermögen sie auch keine Antikörper zu bilden — in Analogie zu Kälbern, die während der Saugperiode ebenfalls sehr wenig für Rauschbrand empfänglich sind, dafür sich aber auch nicht aktiv immunisieren lassen.

Um im nachfolgenden Teil der Tierversuche nicht zu weitläufig zu werden, verzichtete ich darauf, von jedem Versuchstier die einzelne Krankengeschichte, wie sie in den Originalprotokollen geführt wurde, detailliert in Worten wiederzugeben. Einenteils aus diesem Grunde, andernteils der bessern Übersicht halber, gestattete ich mir, die Tierversuche in Form von Tabellen darzustellen. Dabei werden die üblichen Zeichen für die verschiedenen Krankheitsstadien verwendet, und ist die Bedeutung der Zeichen wie folgt:

0 = Das Tier ist gesund (normal) und weist keine Zeichen irgendwelcher Krankheit auf.

? = Das Tier zeigt ganz leichte Krankheitserscheinungen wie z. B. leichte Schwellung der Schenkel-Lymphdrüse, oder leichte Hautverdickung an der Impfstelle, ohne Allgemeinstörungen.

+ = Das Tier zeigt deutliche Reaktionen einer Rauschbrandinfektion lokaler Natur, wie ausgedehnte Schwellung an der Impfstelle, oder Haarausfall und Exsudation, aber ohne Störung des Allgemeinbefindens.

* = Das Tier zeigt neben ausgedehnten, lokalen Veränderungen auch Störungen im Allgemeinbefinden, wie Mattigkeit, Fressunlust, Unvermögen aufzustehen, angestrengte Atmung usw.

† = Exitus (Tod).

Die Zahlen hinter den Zeichen bedeuten den Zeitpunkt, in welchem der betreffende Zustand des Tieres auftrat oder bemerkt wurde, vom Moment der kritischen Impfung an gerechnet.

Als Abkürzungen in den Tabellen seien erwähnt:

K. Filt. = Kultur-Filtrate.
O. Filt. = Ödem-Filtrate.
Trovak. = Trocken-Vakzine.
Dlm. = Dosis letalis minimalis (geringste, gerade noch tödliche Dosis Infektionsmaterial).
Rbd. = Rauschbrand.

Bei allen Tieren, die während des Versuches eingingen, wurde immer die Todesursache an Hand der Sektion und einer bakteriologischen Untersuchung geprüft. Die Bemerkungen hinter den Zeichen geben den diesbezüglichen Befund an, z. B. † 2 Rbd. bedeutet, dass das Tier am 2. Tage nach der Infektion an Rauschbrand umgestanden ist.

Als Beispiel sei hier gleich als erster Vorversuch die Virulenzprüfung der verwendeten Trockenvakzine angeführt.

Zu diesem Zweck wurden 6 Meerschweinchen mit fallenden Dosen der Trockenvakzine subkutan in eine Hinterschenkelfalte geimpft. Die Impfung in die Schenkelfalte erwies sich als sehr günstig, indem dabei auch ganz geringe Reaktionen an dem Verhalten der benachbarten Schenkellymphdrüsen erkannt werden können. Die Impfdosen wurden von 0,04 g bis zu 0,002 g Trovak. variiert, wobei als Suspensionsflüssigkeit physiologische Kochsalzlösung benutzt wurde, und zwar in solchen Verdünnungen der Vakzine, dass jede Impfdosis 1 ccm Flüssigkeit betrug.

Tierversuch Nr. 1.

Versuchstier	Impfdosis Rauschbrand Trovak. g	Reaktion 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9.-10. Tag
Meerschweinchen	0,04	†1 Rauschbrand
	0,03	†1 „
„	0,02	+ + + †4 „
„	0,02	+ + + + ? ? 0 0 0 0
„	0,01	? ? 0 0 0 0 0 0 0 0
„	0,002	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Der Versuch ergibt, dass die subkutane Infektion eines Meerschweinchens mit 0,04 und 0,03 g Rauschbrand. Trockenvakzine die Tierchen nach 24 Stunden, vom Zeitpunkt der Impfung an gerechnet, tötet. Als Todesursache wurde an Hand der Sektion und der bakteriologischen Untersuchung Rauschbrand festgestellt. 0,02 g Trovak. tötet hingegen ein Meerschweinchen nicht mehr mit Sicherheit, indem das eine Tierchen nach 3tägiger, schwerer Krankheit am 4. Tage an Rauschbrand einging, während ein anderes Tierchen wohl noch schwer an Rauschbrand erkrankte, hingegen mit dem Leben davon kam. Beiläufig sei hier bemerkt, dass die Meerschweinchen ganz individuell in ihrer Empfänglichkeit gegen Rauschbrand schwanken können, und dass sie bei weitem nicht so empfänglich für Rbd. sind, wie z. B. das Rind. Man kann sagen, dass das Rind zwei- bis dreimal empfänglicher ist als das Meerschweinchen, d. h. dass die zwei- bis dreifache minimale tödliche Dosis des Rindes nötig ist, um ein Meerschweinchen mit Rauschbrand sicher tödlich zu infizieren.

Weniger als 0,02 g Trovak. vermögen Meerschweinchen nie mehr zu töten — wenn auch 0,01 g noch leichte lokale Erscheinungen bewirkten, während 0,002 g auch örtlich keine bemerkbare Reaktion mehr auszulösen vermochte. Die Unwirksamkeit dieser kleinen Dosen bestätigt sich auch immer wieder in den nachfolgenden Versuchen.

Nach obigem Versuch habe ich als Dosis letalis minimalis (Dlm.) 0,02 g Trovak. angenommen, wenn die tödliche Infektion auch nicht in jedem Fall gelang. Da es sich aber in den nachfolgenden Versuchen meist nur um untertödliche Dosen handelt, die zur Anwendung gelangen, so wurde sicherheitshalber als Einheit der minimalen Todesdosis schon eine an und für sich nicht ganz sicher tödliche Menge angenommen. Wenn somit in der Folge z. B. von einer $^1/_{20}$ tödlichen Dosis (= $^1/_{20}$ Dlm.) gesprochen wird, so handelt es sich um 0,001 g Rauschbrand-Trockenvakzine, also $^1/_{1000}$ g, während $^1/_{50}$ g ein Meerschweinchen gerade noch knapp zu töten vermögen.

Ungiftigkeit der Filtrate.

Wenn auch die Ungiftigkeit von Aggressinen nicht in erster Stelle als charakteristisches Merkmal betrachtet wird, so möchte ich dieses Kapitel doch vorwegnehmen, schon aus dem Grunde, weil ich diesbezüglich keine neuen Versuche mehr durchgeführt habe. Ich verweise hier nur auf die Versuche, wie ich sie mit Herrn Dr. Gräub zusammen seinerzeit bei den ersten Immunisierungsversuchen mit Kulturfiltraten durchgeführt habe und wie diese in der betreffenden Publikation erwähnt sind.

Der Vollständigkeit halber gestatte ich mir, hier die dies-

bezüglichen Versuche in Tabellenform mit wenigen erläuternden Worten nochmals wiederzugeben.

Tierversuch Nr. 2.

Versuchstier	Impfdosis Filtrat ccm	Reaktion 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. Tag
Meerschweinchen	3 subkutan	0 ? ? 0 0 0 0 0 0 0
„	5 intraperit.	+ ? 0 0 0 0 0 0 0 0
„	20 intraperit.	+ ? ? 0 0 0 0 0 0 0
Kaninchen	20 subkutan	? 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Schaf	40 subkutan	? 0 0 0 0 0 0 0 0 0
„	100 subkutan	? ? 0 0 0 0 0 0 0 0
Rind	20 subkutan	? 0 0 0 0 0 0 0 0 0
„	100 subkutan	+ ? ? ? ? 0 0 0 0 0

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass die subkutane Verimpfung von 3 ccm Filtrat, respekt. die intraperitoneale Injektion von 5 ccm und 20 ccm Filtrat, für Meerschweinchen keine bleibenden Gesundheitsschädigungen bewirken, sondern nur ganz leichte, lokale Schwellungen an der Impfstelle hervorrufen, die aber im Verlauf von 2—3 Tagen restlos abheilen. Störungen im Allgemeinbefinden konnten nie konstatiert werden.

Ebenso vertragen Kaninchen 20 ccm Filtrat subkutan zu sagen reaktionslos.

Schafe erwiesen sich auch gegen grosse Dosen von 40 und 100 ccm Rauschbrandfiltrat ganz unempfindlich, indem sie weder durch Temperatursteigerung oder andere Symptome von Allgemeinstörungen, sondern nur durch leichte vorübergehende lokale Schwellungen an der Impfstelle reagierten.

Ebensowenig krankmachend wirkte die subkutane Verimpfung von Rauschbrandfiltrat in der Menge von 20 und 100 ccm bei Rindern. Auch hier traten nur lokale Infiltrationen in der Subkutis auf und selbst 100 ccm bewirkten keine Temperatursteigerungen über 39,1 °, noch irgendwelche Störungen des Allgemeinbefindens.

Die vorübergehenden leichten lokalen Schwellungen erachte ich als die Folge des Buttersäuregehaltes in den Filtraten, wie er sich bekanntlich beim Wachstum von Rauschbrandbazillen ergibt.

Als Beweis für meine Ansicht möchte ich erwähnen, dass die subkutane Verimpfung von 3 und 5 ccm eines 15 Minuten lang auf 100° erhitzten Filtrates dieselben Schwellungen hervorruft wie unerhitztes Filtrat. Ebenso konnte ich die Beobachtung machen, dass bei gewissen Herstellungsnummern von Filtraten, die nach der Bebrütung eine besonders starke Zunahme des Säuregehaltes aufwiesen, wo z. B. die Wasserstoffjonenkonzentration, d. h. P. H. sich mehr als um 0,5 Grade verminderte gegenüber der unbeimpften Bouillon, die lokalen Hautschwellungen besonders deutlich auftraten. Durch das Wachstum wenig sauer gewordene Filtrate bewirken in der Regel gar keine Schwellungen.

Um zu prüfen, ob es sich eventuell doch um ein echtes Toxin handle, versuchte ich diese Frage auch an Hand von Immunisierungsversuchen zu lösen. In der Annahme, dass die Hautschwellungen auf der Wirkung von echtem Toxin (Ektotoxin) beruhen, musste angenommen werden, dass es auch möglich sein müsse, gegen dieses Toxin Tiere zu immunisieren.

Zu diesem Zwecke impfte ich zwei Meerschweinchen in Intervallen von 10 und 14 Tagen mehrere Male mit je 3 und 5 ccm eines besonders starke Schwellung bewirkenden Filtrates.

Bei diesem Versuch war zu konstatieren, dass sämtliche Impfungen immer wieder Schwellungen in unverminderter Stärke bewirkten, dass also eine Immunität nicht erzielt werden konnte; ein weiterer Faktor, der gegen eine Toxinwirkung spricht.

Es darf somit wohl ruhig gesagt werden, dass die Rauschbrand-Kulturfiltrate keine echten Toxine enthalten und an und für sich bei parenteraler Zufuhr unschädlich sind. Besonders in bezug auf die in der Praxis durchgeführten Schutzimpfungen, wo 2 ccm pro Rind zur Verimpfung kommen, können die Filtrate praktisch als toxinfrei bezeichnet werden.

Die infektionsbefördernde Wirkung.

Das Hauptkriterium für Aggressine besteht in ihrer Eigenschaft, infektionsbefördernd zu wirken, d. h. insbesondere, sicher nicht tödliche Dosen von entsprechenden Krankheitserregern, bei gleichzeitiger Injektion mit Aggressinen zu tödlichen Infektionen zu machen.

Zum Nachweis dieser Eigenschaft bei Rauschbrandfiltraten habe ich nachfolgende Tierversuche, kurz „Aggressinversuche" genannt, durchgeführt.

In einer ersten Reihe von Aggressin-Versuchen traf ich die Versuchsanordnung so, dass 5 Meerschweinchen je mit einem ccm Filtrat subkutan geimpft wurden. Je einem cc Filtrat wurden immer kleinere Dosen von Rauschbrand-Trockenvakzine zugefügt, und zwar von 0,003 g bis zu 0,0002 g, wobei nach obiger Virulenzprüfung ein Meerschweinchen durch 0,02 g gerade noch knapp getötet wird.

Bei dieser Versuchsanordnung sollte nicht nur die infektionsbefördernde Wirkung an und für sich nachgewiesen werden, sondern es sollte auch gleichzeitig nachgeprüft werden, welche minimale untertödliche Dosis Rauschbrandvakzine durch 1 ccm Kulturfiltrat zu einer tödlichen Infektion gemacht würde.

Die Herstellung und Dosierung der Filtrat-Trovakmischung geschah so, dass z. B. bei der Verwendung von $^1/_{50}$ Dlm. Trovak. zu 50 ccm Filtrat 0,02 g Trovak. zugefügt, gut durchgeschüttelt und davon 1 ccm dem Versuchstier injiziert wurde.

Tierversuch Nr. 3.

Versuchstier	Impfdosis subkutan. Filtrat ccm	+Rauschbr. Trovak. $^1/_x$ Dlm.	Reaktion 1. 2. 3. 4. 5. 6. Tag
Meerschweinchen	1	+ $^1/_{15}$	†1 Rauschbrand
	1	+ $^1/_{30}$	? * †3 „
„	1	+ $^1/_{50}$	+ †2 „
„	1	+ $^1/_{75}$	? †2 „
„	1	+ $^1/_{100}$	? * + ? 0 0
„	— Kontrolle	$^1/_{15}$	0 0 0 0 0 0

Als Kontrolle wurde ein Meerschweinchen mit $^1/_{15}$ Dlm. allein geimpft, ohne Zusatz von Filtrat, d. h. die Aufschwemmung des Trovak. erfolgte in einem auf 100° erhitzten Filtrat, das, wie später gezeigt wird, absolut wirkungslos ist.

Der Versuch zeigt, dass $^1/_{15}$ bis $^1/_{75}$ der Dosis letalis minimalis Rauschbrandvakzine durch gleichzeitige Verimpfung mit 1 ccm Rauschbrand-Kulturfiltrat, sicher zu einer tödlichen Infektion führt, während eine 100fach untertödliche Dosis mit nur einem ccm Filtrat gemischt, verimpft, das Tier wohl noch schwer krank zu machen, hingegen nicht mehr zu töten vermag. Das Kon-

trolltier mit $^1/_{15}$ Dlm. Rauschbrandtrovak. allein geimpft, zeigt überhaupt keine Krankheitssymptome.

Nachdem in obigem Tierversuch einwandfrei der infektionsbefördernde Aggressincharakter der Filtrate nachgewiesen werden konnte, sollte im folgenden Tierversuch geprüft werden, welche minimale Filtratmenge, vermischt mit einer 20fach untertödlichen Dosis Rauschbrandvakzine, noch den Tod des geimpften Tieres zu bewirken vermag.

Demzufolge wurde die Versuchsanordnung so gewählt, dass im Gegensatz zum vorigen Versuch die Filtratmenge jetzt von 1 bis 0,1 ccm variiert wurde, während dafür die Trovak.-Dosis mit $^1/_{20}$ Dlm. konstant blieb.

Filtrat und Trovak. wurden auch in diesem Versuch zusammen gemischt, subkutan in eine Schenkelfalte injiziert, selbstverständlich wie bei allen Tierversuchen unter Einhaltung strengster aseptischer Kautelen. Als Kontrolle wurde wiederum ein Meerschweinchen mit $^1/_{15}$ Dlm. Trovak. allein in gleicher Weise geimpft.

Tierversuch Nr. 4.

Versuchstier	Impfdosis subkutan Filtrat ccm	+Rauschbr. Trovak. $^1/_x$ Dlm.	Reaktion 1. Tag	2.	3.	4.	5.	6.
Meerschweinchen	1	+ $^1/_{20}$	†1	Rauschbrand				
„	0,5	+ $^1/_{20}$	+	†2	„			
„	0,2	+ $^1/_{20}$	?	†2	„			
„	0,1	+ $^1/_{20}$	0	+	?	0	0	0
„	0,05	+ $^1/_{20}$	0	0	0	0	0	0
„	— Kontrolle	$^1/_{20}$	0	0	0	0	0	0

Es erwies sich somit, dass Filtratmengen von 1—0,2 ccm eine 20fach untertödliche Dosis Rauschbrandsporen zu einer tödlichen Rauschbrandinfektion zu erheben vermögen, während 0,1 ccm Filtrat wohl noch leicht infektionsbefördernd wirkt, indem das Versuchstier an der Impfstelle eine deutliche Rauschbrandschwellung aufwies, das Tier aber doch nicht zu töten vermochte. 0,05 ccm Filtrat hingegen übt keine sichtbare Wirkung mehr aus, indem das Versuchstier gar nicht mehr erkrankte, wie auch ein Zwanzigstel Dlm. Trovak. für sich allein ohne Zusatz von wirksamem Filtrat verimpft, keine krankmachende Reaktion auszulösen vermag.

Dieser Versuch berechtigte zur Annahme, dass bei Verwendung von grösseren Mengen Filtrat die infektionsbefördernde

Wirkung sich auch dann noch geltend mache, wenn denselben noch kleinere Dosen von Infektionsmaterial als $^1/_{100}$ Dlm. Trovak. beigefügt wird.

Zur Prüfung dieser Frage wurde eine 3. Reihe von Aggressinversuchen durchgeführt, wobei die Versuchsanordnung sich so gestaltete, dass eine Reihe von Meerschweinchen jetzt mit 3 ccm Filtrat geimpft wurde, denen fallende Dosen von Rauschbrandvakzine von $^1/_{50}$ bis $^1/_{1000}$ Dlm. Trovak. beigemischt waren.

Tierversuch Nr. 5.

Versuchstier	Impfdosis subkutan Filtrat ccm	+ Rauschbr. Trovak. $^1/_x$ Dlm.	Reaktion 1. 2. 3. 4. 5. 6. Tag	
Meerschweinchen	3	+ $^1/_{50}$	†1	Rauschbrand
„	3	+ $^1/_{100}$	†1	„
„	3	+ $^1/_{200}$	* †2	„
„	3	+ $^1/_{500}$	†1	„
„	3	+ $^1/_{1000}$	0 †2	„
„	— Kontrolle	$^1/_{10}$	0 0 0 0 0 0	

Nach diesem Tierversuch wirken 3 ccm Rauschbrandkultur-Filtrat so stark infektionsbefördernd, dass selbst $^1/_{1000}$ der Dosis letalis minimalis Rauschbrandsporen damit zusammenverimpft, zu einer sicher tödlichen Infektion wird. Von der Anwendung noch kleinerer Infektionsdosen wurde abgesehen, indem mit den obigen Dosierungen der infektionsbefördernde Aggressincharakter der Filtrate wohl einwandfrei bewiesen sein dürfte.

Da nach Bail Aggressine nur in Ödem-Flüssigkeiten von an akuter Infektion verendeten Tieren auftreten, wurden auch diesbezüglich einige Kontrollversuche durchgeführt. Als solche „natürliche Aggressine" benutzte ich keimfrei filtriertes Bauchhöhlenexsudat einerseits und keimfrei filtrierter Muskelsaft andererseits, von künstlich mit Rauschbrandreinkulturen infizierten und an akutem Rauschbrand eingegangenen Rindern.

Dass solche Filtrate nicht nur ebenso atoxisch wirken wie die künstlichen Aggressine, sondern auch gute immunisierende Wirkungen bei Meerschweinchen, Schafen und Rindern aufweisen, habe ich in meinem Bericht an das Schweizerische Veterinäramt seinerzeit nachgewiesen, und möchte ich an dieser Stelle nicht mehr weiter darauf eingehen.

Hingegen seien hier einige wenige Tierversuche angeführt, die die infektionsbefördernde Wirkung solcher „natürlichen Aggressine" im Prinzip dartun sollen.

Zum Nachweis dieser typischen Aggressinwirkung wurden 2 Meerschweinchen mit je 1 und 0,5 ccm keimfrei filtriertem Bauchhöhlenexsudat, resp. Muskelsaft mit $^1/_{15}$ Dlm. Trockenvak. vermischt, geimpft. Als Kontrolle impfte ich je 1 Versuchstier mit 3 ccm der verwendeten natürlichen Aggressine allein und ein Meerschweinchen mit der Infektionsdosis von $^1/_{15}$ Dlm. Trovak.

Tierversuch Nr. 6.

Versuchstier	Impfdosis Filtrat Art. cc	Impfdosis +Rauschbr. Trovak. Dlm.	Reaktion 1. Tag	2.	3.	4.	5.	6.
Meerschweinchen	1 Bauchhöhl.-Exsudat.	+ $^1/_{15}$	†1	Rauschbrand				
„	1 Muskel-Ödem	+ $^1/_{15}$	†1		„			
„	0,5 Bauchhöhl.-) Exsudat	+ $^1/_{15}$	+	†2		„		
„	0,5 Muskel-Ödem	+ $^1/_{15}$	†1			„		
„ Kontrolle	3 Bauchhöhl.-Exsudat	—	?	0	0	0	0	0
Meerschw. Kontrolle	3 Muskel-Ödem	—	0	0	0	0	0	0
Meerschw. Kontrolle	—	$^1/_{15}$	0	0	0	0	0	0

Der Versuch zeigt im Prinzip, dass auch filtriertes Bauchhöhlenexsudat, wie keimfreier Muskelsaft von an Rauschbrand umgestandenen Rindern ebenfalls eine starke infektionsbefördernde Wirkung aufweisen, indem 1 und 0,5 ccm davon eine 15fach untertödliche Dosis Rauschbrandsporen zu einer sicher tödlichen Infektion verwandeln. Andererseits zeigt der Versuch in den beiden Kontrollen die Ungiftigkeit dieser Filtrate, indem beide Kontrollen nur am ersten Tag nach der Impfung eine ganz leichte Hautverdickung an der Impfstelle aufwiesen. Die dritte Kontrolle bestätigt wiederum die absolute Unschädlichkeit von $^1/_{15}$ Dlm. Rauschbrand-Trockenvakzine allein verimpft. Auch

in diesem Fall dürfte die leichte ödembildende Wirkung der Filtrate auf einer Säurewirkung beruhen, da auch diese Körpersäfte leicht sauer reagierten.

Eine Übereinstimmung in bezug auf die infektionsbefördernde, wie auf die atoxische Wirkung zwischen „natürlichen" und „künstlichen" Rauschbrandfiltraten ist evident und es kann angenommen werden, dass ihre Wirkung auf den gleichen Ursachen, nämlich auf dem Vorhandensein von Aggressinen beruht.

Aktive Immunität.

Nachdem nun die Unschädlichkeit und infektionsbefördernde Wirkung von Rauschbrandkultur-Filtraten, sowie von sog. natürlichen Rauschbrandaggressinen, durch die obigen Versuche eingehend geprüft wurden, erübrigt es sich noch, die immunisierende Wirkung dieser Filtrate als weiteres Aggressinkriterium nachzuweisen.

Was die aktiv immunisierende Wirkung der Filtrate gegenüber ein- und mehrfach tödlichen Dosen von Rauschbrandinfektionsmaterial anbetrifft, so möchte ich auch hier an dieser Stelle nicht mehr weiter darauf eingehen. Die Tatsache, dass solche Filtrate Meerschweinchen, Schafen und Rindern in verhältnismässig kleinen Dosen einen aktiven Impfschutz zu verleihen vermögen, haben die zahlreichen Tierversuche im Laboratorium, anlässlich der früheren Untersuchungen über die Verwendung solcher Filtrate als Rauschbrandimpfstoffe einwandfrei bewiesen, abgesehen davon, dass die im grossen angeführten Impfungen in Praxi die Laboratoriumsversuche vollauf bestätigen.

Orientierungshalber sei hier nur nochmals erwähnt, dass Meerschweinchen durch Verimpfung von 1 ccm Kulturfiltrat eine sichere aktiv erworbene Immunität gegen eine tödliche Rauschbrandinfektion aufweisen, während 0,5 ccm Filtrat nur noch unsichere Immunität erzeugen.

Noch besser sind Schafe aktiv zu immunisieren, indem diese Tiere schon nach der Injektion von 0,25 ccm Rauschbrandkulturfiltrat gegen eine sonst tödliche Rauschbrandinfektion geschützt werden.

Rinder können, je nach der Wirksamkeit des Filtrates unter Umständen schon mit 1 ccm Kulturfiltrat subkutan geimpft, gegen eine 10 Tage später erfolgte tödliche Rauschbrandinfektion geschützt werden. In Praxi werden bei uns 2 ccm, in Japan und Amerika 5—10 ccm Filtrat zur Schutzimpfung verwendet. Nach unsern Beobachtungen konnte bei Rindern bei den praktischen Schutzimpfungen der Impfschutz nicht wesentlich erhöht werden, wenn die Impfdosis verdoppelt, also mit 4 ccm bemessen wurde.

Dieselben Resultate erhielt ich auch bei den immunisierenden Versuchen mit Ödem- und Muskelsaftfiltraten von an Rauschbrand umgestandenen Rindern, indem auch diese Art von Rauschbrandimpfstoff, Meerschweinchen und Rindern, in der Menge von 1 ccm subkutan verimpft, einen sichern Schutz gegen tödliche Rauschbrandinfektionen verliehen, als Folge einer aktiv erworbenen Immunität. Diese Befunde haben sich auch in den vom Eidgenössischen Veterinäramt durchgeführten, grosszügigen Versuchen in Form von prophylaktischen Impfungen von Weidvieh auf notorischen Rauschbrandweiden, als praktisch verwendbar erwiesen.

Kultur- wie Ödem-Filtrate erwiesen sich in ihrer Wirkung als streng spezifisch, indem sich die erworbene Immunität nur gegenüber Erregern der Spezies Rauschbrand, nicht aber gegenüber rauschbrandverwandten Erregern, wie Malignes Ödem vom Rind, oder Vibrion septique vom Menschen herstammend, als wirksam erwies.

Ist durch diese früheren Versuche die aktiv immunisierende Wirkung von Kultur- und Ödem-Rauschbrandfiltraten sicher festgestellt, so lag mir nun daran zu prüfen, ob durch Verimpfung solcher Filtrate auch eine Immunität gegenüber der „Aggressinwirkung im engern Sinne", d. h. gegen die infektionsbefördernde Wirkung dieser Impfstoffe erzielt werden könnte.

Zu diesem Zwecke führte ich nachstehende Tierversuche mit folgender Versuchsanordnung aus:

1. In einer ersten Versuchsreihe impfte ich je 4 Meerschweinchen mit fallenden Dosen von Kultur- und Ödem-Filtraten in Dosierungen von 3—0,5 ccm prophylaktisch, subkutan. Nach Ablauf von 14 Tagen wurden dieselben Tiere dem „Aggressinversuch" unterworfen, d. h. mit einem Gemisch von 1 ccm Kultur- resp. Ödem-Filtrat und einer 20fach untertödlichen Dosis Rauschbrandvakzine infiziert.

2. Während bei der 1. Versuchsreihe die mit Kultur-Filtrat vorbehandelten Impftiere im „Aggressinversuch" wiederum mit Kultur-Filtrat plus Rauschbrandvakzine und die mit Ödem-Filtrat vorgängig gespritzten Meerschweinchen wiederum mit Ödem-Filtrat plus Rauschbrandvakzine nachgeimpft wurden, impfte ich in einer 2. kleinen Versuchsreihe die mit Kultur-Filtrat vorbehandelten Versuchstiere mit Ödem-Filtrat, — die mit Ödem-Filtrat vakzinierten Impflinge mit Kultur-Filtrat und der entsprechenden untertödlichen Dosis Rauschbrand-Trockenvakzine gemischt, nach 14 Tagen nach. Durch diese Versuchsanordnung sollte die wechselseitige Wirkung von Kultur- und Ödem-Filtrat erfasst und eventuelle Abweichungen studiert werden.

Als Kontrolle wurden je ein Meerschweinchen unvorbehandelt dem „Aggressinversuch" mit Kultur- wie mit Ödem-Filtrat unterworfen.

Tierversuch Nr. 7.

Versuchstier	Vorbehandl. Impfdosis Filtrat Art. ccm	Aggressinversuch nach 14 Tagen Filtrat Art. ccm	+Rauschbr. Trovak. 1/x Dlm.	Reaktion 1. 2. 3. 4. 5. Tag
Meerschw.	3 K F.	1 K F	+ 1/20	+ 0 0 0 0
„	2 „ „	1 „ „	+ 1/20	0 0 0 0 0
„	1 „ „	1 „ „	+ 1/20	0 0 0 0 0
„	0,5 „ „	1 „ „	+ 1/20	0 ? †3 Rbd.
„	3 O. F.	1 O F	+ 1/20	0 0 0 0 0
„	2 „ „	1 „ „	+ 1/20	0 0 0 0 0
„	1 „ „	1 „ „	+ 1/20	0 0 0 0 0
„	0,5 „ „	1 „ „	+ 1/20	* †2 Rbd.
„	2 K. F.	1 O. F.	+ 1/20	0 0 0 0 0
„	1 „ „	1 „ „	+ 1/20	0 0 0 0 0
„	2 O. F.	1 K. F.	+ 1/20	0 0 0 0 0
„	— Kontroll.	1 K. F.	+ 1/20	* †2 Rbd.
„	— „	1 O. F.	+ 1/20	? †2 „

Aus diesem Versuche geht hervor, dass bei Meerschweinchen die infektionsbefördernde Wirkung von Kultur- resp. Ödemfiltraten nicht eintritt, wenn die Versuchstiere 14 Tage vor dem Aggressinversuch mit einem der beiden Impfstoffe in Dosen von 3—1 ccm prophylaktisch geimpft wurden. D. h. die Impftiere haben einen antiaggressiven, aktiven Impfschutz erworben, der sich dadurch geltend macht, dass sie der infektionsbefördernden Wirkung der Filtrate widerstehen und damit die sonst tödlich verlaufende Infektion mit einem Gemisch von Filtrat und Rauschbranderregern, reaktionslos ertragen und am Leben bleiben. Mit kleineren Impfdosen Filtrat können Meerschweinchen nicht genügend aktiv gegen die infektionsbefördernde Wirkung und somit gegen eine tödliche Infektion geschützt werden, indem die mit 0,5 ccm Filtrat vorbehandelten Tiere, wenn auch etwas später, ebenso wie die unvorbehandelten Kontrolltiere der aggressiven Wirkung der Filtrate mit tödlichem Ausgang erlagen.

Wenn, wie dies in der 2. Versuchsreihe gezeigt wird, die prophylaktische Impfung mit Kulturfiltrat gegen die infektionsbefördernde Wirkung des Ödemfiltrates und umgekehrt, Ödemfiltrat vorgängig verimpft, gegen die aggresive Wirkung des Kulturfiltrates, Meerschweinchen schützt, so kann diese Tatsache als weiterer Beweis dafür angenommen werden, dass die sog. künstlichen wie natürlichen Aggressine identisch sind.

Die Tatsache aber an und für sich, dass gegen die infektionsbefördernde Wirkung von Rauschbrandkultur-Filtraten überhaupt Tiere immunisiert werden können, spricht für die antigene Natur der Aggressine und beweist den antiaggressiven Charakter der Immunität.

Spezifische Wirkung der Aggressine.

Als weiteres Kriterium der Aggressine wird verlangt, dass dieselben in ihrer Wirkung spezifisch sind, d. h. dass ihre infektionsbefördernde Wirkung sich nur gegenüber dem homologen Krankheitserreger geltend macht, sowie aber auch, dass die aktiv erworbene, antiaggressive Immunität sich rein nur gegenüber der Infektion mit der homologen Bakterienart, resp. Bakterien-Filtratmischung als wirksam erweist.

Um nachzuprüfen, ob dieses Hauptkriterium eines Aggressins auch für die Rauschbrandkultur-Filtrate zutreffe, wurden nachstehende Tierversuche durchgeführt, die vorerst die spezifische, infektionsbefördernde Wirkung dartun sollten.

Die Versuchsanordnung wählte ich so, dass 4 Reihen von Meerschweinchen von je 4 Tieren dem Aggressinversuch unterworfen wurden.

Bei der ersten Reihe wurde als Aggressin ein Kulturfiltrat verwendet, das mit dem Rauschbrandstamm Nr. 238 hergestellt war, während als untertödliche Infektionsdosen Rauschbrandtrockenvakzinen verwendet wurden, die einerseits wiederum mit dem homologen Stamm 238, wie aber auch andererseits aus Reinkulturen dreier weiterer typischer Rauschbrandstämme Nr. 645, 845 und 855 gewonnen wurden.

Bei der zweiten Versuchsreihe wurden dieselben Rauschbrandvakzinen in untertödlichen Dosen verwendet, während aber als Aggressin ein Kulturfiltrat des Rauschbrandstammes Nr. 845 benutzt wurde, um so eventuelle Abweichungen in ihrer gegenseitigen Wirkung der Filtrate verschiedener Stämme zu studieren.

In der dritten Reihe gelangte als Aggressin-Material wiederum das Filtrat des Rauschbrandstammes 238 zur Anwendung, während als Infektionsmaterial sicher untertödliche Dosen von virulenten Kulturen von rauschbrandverwandten Gasbranderregern benutzt wurde. Dabei wurden wiederum 4 verschiedene Stämme verwendet und zwar

ein Stamm Malignes Ödem, von einem Geburtsrauschbrand einer Kuh herstammend, während
ein Stamm Fränkelbazillen,
ein Stamm Ödematiensbazillen und
ein Stamm Vibron septique (Mal. Ödem)

sich von menschlichen Gasbrandfällen ableiten.

Bei der vierten Reihe wurde als infektionsbeförderndes Mittel „natürliches Aggressin" in Form von oben angeführtem Muskelsaft verwendet und als Infektionsmaterial untertödliche Dosen vom Rauschbrandstamm 238 und die heterologen Gasbrandstämmegebraucht.

Tierversuch Nr. 8.

Versuchstier	Impfdosis subkutan: Filtrat Art. ccm	Rbd. S.amm Nr.	+Rbd. Trovak. 1/x Dlm.	Rbd. Stamm Nr.	Reaktion 1. 2. 3. 4. 5. 6. T.
Meerschw.	1	238	+ 1/20	238	+ †2 Rbd.
„	1	238	+ 1/20	845	†1 „
„	1	238	+ 1/20	885	+ †2 „
„	1	238	+ 1/20	655	†1 „
Meerschw.	1	845	+ 1/20	845	†1 „
„	1	845	+ 1/20	238	†1 „
„	1	845	+ 1/20	855	* †2 „
„	1	845	+ 1/20	655	? †2 „
Meerschw.	1	238	+ 1/5	Malign. Ödem	0 0 0 0 0 0
„	1	238	+ 1/5	Fränkel	0 0 0 0 0 0
„	1	238	+ 1/5	Oedematiens	0 0 0 0 0 0
„	1	238	+ 1/5	Vibrion septique	0 0 0 0 0 0
Meerschw.	1	Musk.-ödem	+ 1/20	238	? †2 Rbd.
„	1	„	+ 1/5	Malign. ödem	0 0 0 0 0 0
„	1	„	+ 1/5	Fränkel	0 0 0 0 0 0
„	1	„	+ 1/5	Oedematiens	0 0 0 0 0 0
„	1	„	+ 1/5	Vibrion septique	0 0 0 0 0 0
Meerschw.	—	Kontr.	1/20	238	0 0 0 0 0 0
„	—	„	1/20	845	0 0 0 0 0 0
„	—	„	1/20	855	0 0 0 0 0 0
„	—	„	1/20	655	0 0 0 0 0 0
„	—	„	1/5	Mal. Öd.	0 0 0 0 0 0
„	—	„	1/5	Fränkel	0 0 0 0 0 0
„	—	„	1/5	Oedemat.	0 0 0 0 0 0
„	—	„	1/5	Vibrion septique	0 0 0 0 0 0

Durch diese Versuchsanordnung sollte die Aggressinwirkung nicht nur gegenüber verschiedenen Bakterienspezies, sondern auch innerhalb der Art Rauschbrand geprüft werden.

Als Kontrollen dienten Meerschweinchen, die jeweilen mit der verwendeten untertödlichen Infektionsdosis gespritzt wurden. Bemerkt sei noch, dass als untertödliche Bakterienmengen bei dem Stamm Malignes Ödem und den drei Gasbranderregern nur die 5fach kleinere, der vorher im Tierversuch experimentell bestimmten Dosis letalis minimalis, während bei den Rauschbrandstämmen eine 20fach untertödliche Infektionsdosis zur Anwendung gelangte.

Vide Tierversuch Nr. 8, S. 375.

Nach diesem Versuch weisen Rauschbrandkulturfiltrate nicht nur gegenüber dem homologen, sondern auch gegenüber andern typischen Rauschbrandstämmen, einwandfrei eine infektionsbefördernde Wirkung auf, während die aggressive Wirkung der Filtrate gegenüber heterologen, rauschbrandverwandten Gasbranderregern gänzlich fehlt. Der Versuch beweist die Spezifität der infektionsbefördernden Wirkung von Kultur- und Ödem-Filtraten gegenüber der Bakterien-Spezies Rauschbrand.

Das gleiche Verhalten weist keimfrei filtrierter Muskelsaft von einem an Rauschbrand umgestandenen Rinde auf, indem auch dort nur eine untertödliche Rauschbrandinfektion zur tödlichen Form erhoben werden konnte, während gegenüber den Gasbranderregern die infektionsbefördernde Wirkung gänzlich ausblieb.

Passive Immunität.

Nachdem durch die obigen Versuche nachgewiesen werden konnte, dass rauschbrandempfängliche Tiere, durch Verimpfung von Rauschbrandkultur-Filtraten und Ödem-Filtraten sowohl gegen die infektionsbefördernde oder aggressive Wirkung, wie aber auch gegen eine tödliche Rauschbrandinfektion überhaupt aktiv immunisiert werden können, so lag der Gedanke nahe, dass durch mehrmalige Impfung genügender Mengen von solchen Filtraten, im Serum solcher Tiere soviele freie Antikörper erzeugt werden können, dass solches Immunserum, wiederum geeigneten Impftieren einverleibt, in Form von passiver Immunität, Schutz gegen Rauschbrandinfektionen zu verleihen vermag.

Der Nachweis von Rauschbrandantikörpern, speziell von antiagressiven Antikörpern, wurde bei drei verschiedenen Antirauschbrandsera versucht.

Als erstes Serum kam ein im Handel befindliches Rauschbrandserum der Firma „Bram" in Ölzschau in Frage. Dieses — als „S. Bram" bezeichnete — Serum wird nach meinen Erkundigungen dadurch gewonnen, dass Pferde zuerst subkutan, dann intravenös mit steigenden Dosen von virulenten Rauschbrandkulturen ge-

impft und so hoch immunisiert werden. Eine genaue Auswertung des Serums auf seinen Antikörpergehalt wird nicht durchgeführt.

Als zweites untersuchtes Rauschbrandserum benutzte ich ein Serum, das ich selbst durch Immunisierung eines Schafes herzustellen trachtete (als „S. Filtrat" bezeichnet). Zu diesem Zwecke impfte ich ein Schaf in Intervallen von 8 Tagen mit 20, 50, 100, 200 und 300 ccm Rauschbrandkulturfiltrat-intravenös. Leider konnte ich gewisser Umstände halber die weitere Immunisierung des Tieres nicht fortsetzen und musste das Schaf nach fünf wöchentlicher Immunisierungs-Campagne zur Serumgewinnung totgeblutet werden.

Als drittes Serum — als „S. Kultur" bezeichnet — das zur Untersuchung gelangte, verwendete ich wiederum ein selbst hergestelltes Serum, das ebenfalls von einem Schaf herstammt. Dieses Schaf wurde aber nicht mit keimfreien Filtraten von Rauschbrandkulturen, sondern durch Verimpfung von vollvirulenten Rauschbrandkulturen hergestellt. Und zwar erhielt das Tier nach einer einmaligen subkutanen Impfung von 0,5 ccm Rauschbrandkultur in 8tägigen Intervallen 5, 20, 50 und 100 ccm 24stündige Rauschbrandkultur intravenös. Der Blutentzug musste auch hier nach 5 wöchentlicher Immunisierung durch Totalentblutung, 10 Tage nach der letzten Impfung, durchgeführt werden.

Vorgängig sei noch kurz bemerkt, dass in keinem der drei Sera irgendwelche Antikörper im Reagenzglas in Form von Agglutininen, Präzipitinen oder komplementbindenden Substanzen nachgewiesen werden konnten.

Beim Nachweis von Rauschbrand-Antikörpern in den drei Sera kam es mir hauptsächlich darauf an, nachzuprüfen, ob in den betreffenden Sera Antikörper mit antiaggressivem Charakter vorhanden seien.

Zu diesem Zwecke führte ich die untenstehenden Tierversuche mit folgender Versuchsanordnung durch:

Ich injizierte mit jedem der drei Sera je 3 Meerschweinchen mit fallenden Dosen von 5, 3 und 1 ccm Serum intraperitoneal. 6 Stunden nach der Serumimpfung wurden sämtliche Tiere dem Aggressinversuch, d. h. einer subkutanen Impfung in die Schenkelfalte mit 1 ccm Kulturfiltrat plus $^1/_{10}$ Dlm. Rauschbrandtrockenvakzin unterzogen. Als Kontrollen dienten zwei Meerschweinchen mit je 5 und 3 ccm normalem Pferdeserum in gleicher Weise intraperitoneal geimpft, die nach Verlauf von 6 Stunden ebenfalls dem Aggressinversuch unterzogen wurden, wie ein nichtvorbehandeltes Versuchstierchen nur mit derselben Filtrat-Rauschbrandvakzine-Mischung geimpft.

Tierversuch Nr. 9.

Versuchstier	Vorbehandl. intraperit. Impfdosis Serum, Art. ccm	Aggressinversuch nach 6 Stunden Filtrat Art. ccm	+ Rauschbr. Trovak. 1/x Dlm.	Reaktion 1. 2. 3. 4. 5.
Meerschw.	5 S. Bram.	1	+ 1/20	0 0 0 0
„	3 S. Bram.	1	+ 1/20	0 0 0 0 0
„	1 S. Bram.	1	+ 1/20	0 0 0 0 0
Meerschw.	5 Schaf Filtrat	1	+ 1/20	+ + ? ? 0
„	3 Schaf Filtrat	1	+ 1/20	0 + †3 Rbd.
„	1 Schaf Filtrat	1	+ 1/20	* †2 „
Meerschw.	5 Schaf Kultur	1	+ 1/20	+ + * * †
„	3 Schaf Kultur	1	+ 1/20	? + †3 Rbd.
„	1 Schaf Kultur	1	+ 1/20	? †2 „
Meerschw.	5 Normal Ser.	1	+ 1/20	? †2 „
„	3 Normal Ser.	1	+ 1/20	+ †2 „
Meerschw.	— Kontrolle	1	+ 1/20	? †2 „

Nach dem Ausfall dieses Versuches müssen dem Rauschbrandserum „Bram“ entschieden antiaggressive Antikörper zuerkannt werden, indem selbst die kleinste Dosis von 1 ccm Rauschbrandserum dem Versuchstier einen solch intensiven, passiven Impfschutz zu verleihen vermochte, dass es die sonst sicher tödliche Aggressinimpfung absolut reaktionslos ertrug. — Dabei sei noch bemerkt, dass dieselben Serumdosen die tödliche Wirkung von einfach tödlichen Mengen Rauschbrand-Erregern (0,02 und 0,025 g Trovac.) nicht aufzuheben vermochte und die Versuchstiere diesen groben Masseninfektionen mit Rauschbrandsporen erlagen.

In bedeutend geringerem Masse scheinen antiaggressive Antikörper in den beiden Schafsera vorhanden zu sein. Nur das

Serum des mit Rauschbrandfiltrat vorbehandelten Schafes vermochte in der höchsten Dosis von 5 ccm das Versuchstier vor dem tödlichen Ausgang einer 6 Stunden später erfolgten Infektion zu schützen und auch dies nicht in so hohem Masse, indem der Impfling immerhin während 3 Tagen deutliche Symptome einer angegangenen Rauschbrandinfektion zeigte. Die Schutzimpfungen mit 3 und 1 ccm dieses Serums vermochten den Tod der Versuchstiere wohl zeitlich etwas zu verzögern, aber doch nicht zu verhüten.

Noch weniger antiaggressiv erwies sich das Serum des mit Rauschbrandkultur immunisierten Tieres. Der Umstand, dass die prophylaktisch geimpften 5 ccm Serum den Tod des Tieres gegenüber den Kontrollen um 2 Tage hinauszuschieben vermochte, spricht immerhin für einen gewissen kleinen Antiaggressingehalt.

Dass die beiden Schafsera dem Rauschbrandserum „Bram" nicht ebenbürtig sind, mag seinen Grund vor allem darin haben, dass die Immunisierungsdauer und die dabei verwendeten Antigenmengen offenbar bedeutend kleiner waren als bei der Immunisierung des serumliefernden Pferdes bei Bram. Auch ist mit der Möglichkeit zu rechnen, dass sich Schafe überhaupt nicht gut zur Herstellung von Rauschbrand-Antisera eignen, wie dies auch für andere Antisera der Fall ist.

Das normale Pferdeserum scheint absolut keine infektionshemmende Wirkung aufzuweisen, indem beide Versuchstiere mit 5 und 3 ccm Normalserum vorbehandelt, mit der dritten Kontrolle gleichzeitig dem Aggressinversuch erlagen.

Immerhin ist es wichtig, festgestellt zu haben, dass mit keimfreien Rauschbrand-Kulturfiltraten bei Schafen überhaupt ein so wirksames, antiaggressives Rauschbrandserum hergestellt werden kann, dass seine Wirkung im Tierversuch noch nachzuweisen ist.

Mit diesen Versuchen kann der Hauptteil der Untersuchungen, nämlich der Nachweis von Aggressinen in Rauschbrandfiltraten als abgeschlossen betrachtet werden. Sämtliche Hauptkriterien für Aggressine konnten anhand der Tierversuche auch für Rauschbrandfiltrate nachgewiesen und bestätigt werden.

Zum Schlusse möchte ich hingegen doch noch einige kleinere Versuche anführen, die zur bessern Kenntnis der sog. Aggressine beitragen mögen. Denn in der Tat weiss man heute noch nichts bestimmtes über die Natur derjenigen Substanzen, die die oben beschriebenen Aggressinwirkungen hervorrufen.

Im allgemeinen nimmt man an, dass es sich chemisch um eiweissartige Verbindungen handle, die ebenso wie z. B. Toxine, von den betreffenden Krankheitserregern gebildet, oder bei ihrem Zerfall und Abbau frei werden. Um bei dem Bilde der Toxine zu bleiben, könnte man die sog. „Aggressine" ganz wohl als Toxoide im Sinne Ehrlichs, also als eine Art atoxischer Toxine auffassen, die infolge Fehlens ihrer toxophoren Komponente trotz Verankerung an die Zelle nicht toxisch zu wirken vermögen, hingegen alle andern Eigenschaften eines Antigens aufweisen.

Die Kochprobe lässt bei Rauschbrandkulturfiltraten im Reagenzglase keine sichtbaren Veränderungen nachweisen, insbesondere kann keine Ausflockung irgendwelcher Art wahrgenommen werden. Die Kochprobe mit Ödem-Filtraten kann natürlich nicht herangezogen werden, da hier eine Eiweissausfällung sowieso auftritt.

Wenn schon im Reagenzglas die Erhitzung oder gar das Aufkochen von Rauschbrandaggressinen keine direkt sichtbaren Veränderungen erkennen lässt, so können anhand von Tierversuchen doch tiefgreifende Beeinflussungen der Aggressine, selbst bei relativ wenig stark erhitzten Filtraten, nachgewiesen werden. Insbesondere lassen sich die Einwirkungen hoher Temperaturen auf Aggressine aus ihrem Verhalten in bezug auf ihre aggressive, also infektionsbefördernde Wirkung und als aktiv immunisierendes Agens erkennen.

Zum Studium der Hitzebeständigkeit von Rauschbrandfiltraten gelangten folgende Versuche zur Ausführung:

Es wurden kleinere Mengen, ein und desselben Filtrates, während verschieden langer Zeit und bei verschiedenen Temperaturen im Wasserbad erhitzt und zwar auf 60° während 10 und 30 Minuten und auf 75° während 5, 10 und 15 Minuten. Von jedem dieser erhitzten Filtrate impfte ich je ein Meerschweinchen mit 1 ccm, gemischt mit $^1/_{15}$ Dlm. Rauschbrandvakzine, um so ihre aggressive, infektionsbefördernde Wirkung nachzuprüfen.

Als Kontrollen wurde ein Meerschweinchen mit denselben, aber unerhitzten Filtrate dem „Aggressinversuch" unterworfen und ein Versuchstierchen mit der $^1/_{15}$ Dlm. Rauschbrandsporen allein gespritzt.

Vide Tierversuch Nr. 10, S. 381.

Der Versuch zeigt, dass die Filtrate 10 und 30 Minuten auf 60°, oder 10 und 15 Minuten auf 75° erhitzt, ihre infektionsbefördernde Eigenschaft verloren haben, indem keines der Tier-

chen der Rauschbrandinfektion anheimfiel, wie dies wiederum prompt mit dem unerhitzten Filtrat eintrat.

Tierversuch Nr. 10.

Versuchstier	Aggressinversuch mit Filtrat ccm	Erhitzt Min.	Erhitzt Grad	+ Rbd. Trovak. 1/xDlm.	Reaktion 1. 2. 3. 4. 5. 6. Tag
Meerschw.	1	10′	60°	+ 1/15	0 0 0 0 0 0
„	1	30′	60°	+ 1/15	0 0 0 0 0 0
„	1	5′	75°	+ 1/15	0 * †3 Rbd.
„	1	10′	75°	+ 1/15	0 0 0 0 0 0
„	1	15′	75°	+ 1/15	0 0 0 0 0 0
„	1	unerhitzt		+ 1/15	+ †2 Rbd.
Kontrolle Meerschw.	—	—		1/15	0 ? 0 0 0 0
Kontrolle					

Merkwürdigerweise vermochte die Erwärmung des Filtrates auf 75° während 5 Minuten die aggressive Wirkung nicht wesentlich zu beeinträchtigen, indem das Versuchstierchen der Rauschbrandinfektion, wenn auch einen halben Tag später als die Kontrolle, prompt erlag.

Die gleiche schädigende Wirkung der Filtrate durch die oben angegebene Erwärmung konnte auch im nachfolgenden Tierversuche konstatiert werden, wo die aktiv immunisierende Wirkung der erhitzten Filtrate zur Nachprüfung gelangte.

Zu diesem Zwecke wurden 5 Meerschweinchen mit je 3 ccm eines der erhitzten Filtrate zwecks aktiver Immunisierung subkutan geimpft, um 14 Tage später mit dem „Aggressinversuch" auf ihre antiaggressive, aktiv erworbene Immunität geprüft zu werden.

Zur Kontrolle immunisierte ich ein Meerschweinchen mit 3 ccm desselben aber unerhitzten Filtrates, das nach 14 Tagen dem Aggressinversuch unterzogen wurde, wie als zweite Kontrolle ein weiteres Meerschweinchen, das überhaupt nicht vorbehandelt war.

Vide Tierversuch Nr. 11, S. . 382

In diesem Falle vermochte die Erwärmung des Filtrates während 10 Minuten auf 60° die aktiv immunisierende Eigenschaft nicht aufzuheben. Eine gewisse Schädigung scheint aber doch eingetreten zu sein, indem das Versuchstier immerhin während mehreren Tagen deutlich an einer Rauschbrandinfektion litt und sich erst am 5. Tag nach der kritischen Impfung

wieder ganz erholte, während das mit unerhitztem Filtrat vorbehandelte Kontrolltier die Rauschbrandinfektion reaktionslos ertrug.

Tierversuch Nr. 11.

Versuchstier	Filtrat ccm	Erhitzt Min.	Grad	Aggressinversuch nach 14 Tagen Filtrat ccm	– Rbd. Trova. 1/x Dlm.	Reaktion 1. 2. 3. 4. 5. 6. Tag
Meerschw.	3	10	60	1	+ 1/15	? + + ? 0 0
„	3	30	60	1	+ 1/15	0 †2 Rbd.
„	3	5	75	1	+ 1/15	0 †2 „
„	3	10	75	1	+ 1/15	+ †2 „
„	3	15	75	1	+ 1/15	0 †2 „
„	3	unerhitzt		1	+ 1/15	0 0 0 0 0 0
Kontrolle Meerschw.	—	—		1	+ 1/15	? †2 Rbd.
Kontrolle						

Sämtliche länger und höher erhitzten Filtratproben haben hingegen ihre aktiv, antiaggressiv immunisierende Wirkung eingebüsst, und gingen die mit ihnen vorbehandelten Meerschweinchen beim Aggressinversuch mit der Kontrolle 2 gleichzeitig zugrunde. Selbst das beim einfachen Aggressinversuch noch wirksame Filtrat mit 5 Minuten langer Erhitzung auf 75°, zeigte in diesem Versuche keine immunisierende Eigenschaft. mehr.

Dieselbe Abnahme ihrer aggressiven Eigenschaften zeigten erhitzte Rauschbrand-Ödem-Filtrate. In diesem Falle wurden die verschiedenen Filtratproben nur auf 58° erhitzt, um eine allfällige Eiweissausflockung zu verhindern. Es gelangten drei Ödem-Filtratproben, ein und desselben Filtrates, während 10, 20 und 30 Minuten zur Erwärmung auf 58° im Wasserbad, um dann in oben beschriebener Weise mit den entsprechenden Kontrollen zum Aggressinversuch verwendet zu werden.

Vide Tierversuch Nr. 12, S. 383.

Nach diesem Versuch bewirkt bei natürlichen Rauschbrandaggressinen die 10 Minuten lange Erwärmung auf 58° eine deutliche Schädigung in bezug auf ihre infektionsbefördernde Wirkung, vermag aber das Aggressin doch nicht vollständig zu zerstören, während die Einwirkung einer Temperatur von 58° während 20 und 30 Minuten jede aggressive Wirkung der Ödemfiltrate aufhebt.

Tierversuch Nr. 12.

Versuchstier	Aggressinversuch mit Oedem-Filtrat ccm	Erhitzt Min.	Grad.	+ Rbd. Trovak. $^1/_x$ Dlm.	Reaktion 1. 2. 3. 4. 5. 6.T. Tag
Meerschw.	1	10	58	+ $^1/_{15}$	0 ? + †4 Rbd.
„	1	20	58	+ $^1/_{15}$	0 0 0 0 0 0
„	1	30	58	+ $^1/_{15}$	0 0 0 0 0 0
„	1	unerhitzt		+ $^1/_{15}$	+ †2 Rbd.
Kontrolle Meerschw. Kontrolle	—	—		$^1/_{15}$	0 0 0 0 0 0

Die Prüfung der erhitzten Ödemfiltrate auf ihre aktiv immunisierenden Eigenschaften konnte leider nicht mehr durchgeführt werden, doch ist eine Übereinstimmung mit den Resultaten bei Kulturfiltraten anzunehmen.

Nach den obigen Resultaten muss man die Rauschbrandaggressine als thermolabil bezeichnen.

Eine Prüfung der schädigenden Wirkung von chemischen Präparaten auf die Rauschbrandfiltrate wurde nur insoweit durchgeführt, als es sich um den Zusatz von Konservierungsmitteln handelte. Da ist zu sagen, dass der Zusatz von 0,5% Phenol, oder 0,4% Trikresol, wie auch die Aufbewahrung der Filtrate unter Toluol, in keinem Falle eine schädigende Wirkung auszuüben vermochte und dass diese drei Präparate auch in Praxi als Konservierungsmittel verwendet werden können.

(Schluss folgt)

Der Plazentarkreislauf.

Von P.-D. Dr. J. Andres, Prosektor, Zürich.

Zweck der vorliegenden Studie ist, den fötalen Blutkreislauf aus dem Rahmen des Lehrbuches herauszuheben, ihn an Hand eines einfachen, klaren Schemas auseinanderzusetzen und ihm so eine leicht verständliche Fassung zu geben. Es soll somit den Verhältnissen, wie sie zwischen der reifenden Frucht im Mutterleibe und der Mutter während der Schwangerschaft bestehen, wie auch ihren Änderungen bei und nach der Geburt, die Möglichkeit gegeben werden, in der praktischen Tierheilkunde jene Beachtung zu erringen, die sie durch ihre grosse Bedeutung erheischen können. Einleitend soll dargelegt werden, warum es bei den Säugern zur Ausbildung eines Plazentarkreislaufes kommt und worin dessen Bedeutung für Mutter und Frucht liegt: