

(Aus der Bundesstaatlichen Schutzimpfungsanstalt gegen Wut in Wien [Hofrat Professor Dr. B. Busson] und der Prosektur der Wiener Landes-Heil- und Pflegeanstalt [Prosektor Dr. E. Löffler].)

## Zur Theorie der Immunität bei Tollwut.

(Zweite Mitteilung.)

Von

Ernst Löffler und Fritz Schweinburg.

(Eingegangen am 30. September 1931.)

In einer ersten Mitteilung<sup>1</sup> konnten wir zeigen, daß die bisher herrschende Theorie von der Entstehung der Wutimmunität — nach welcher die Antikörper unter dem Reiz des eingedrungenen Virus fixe (V. f.) im Gehirn gebildet werden — nicht zurecht besteht. Wir konnten vielmehr nachweisen, daß die Antikörper, die im Gehirn zur Wirksamkeit gelangen, nicht daselbst gebildet werden. Hiemit war aber nur ausgesagt, wo die Antikörper *nicht* entstehen, und es ergab sich folgegemaß die Aufgabe, nach ihrem Entstehungsort zu forschen. Es war klar, daß wir vor allem an jene Stätten denken mußten, von denen man annimmt, daß sie auch bei anderen Infektionskrankheiten eine hervorragende Rolle bei der Antikörperbildung spielen. Nach dem heutigen Stande der Erkenntnis, wie wir sie u. a. aus den zusammenfassenden Referaten von *Bieling*, *Jungeblut*, *Jaffé*, *Wallbach* entnehmen, kann mit großer Wahrscheinlichkeit das reticuloendotheliale System als Bildungsstätte der Antikörper bei aktiver Immunität angesehen werden. Als wichtiges Hilfsmittel zur Sicherung dieser Erkenntnis hat die Blockade gedient, welche nach den übereinstimmenden Angaben der erwähnten Forscher unter bestimmten Voraussetzungen zur Herabsetzung der Antikörperbildung führt. Die widersprechenden Ergebnisse im Schrifttum rühren, wie angegeben wird, zum großen Teil von mangelhafter Ausführung der Versuche und infolgedessen von verschiedenen Graden der Speicherung her. Zu den wichtigsten Punkten, die beachtet werden müssen und die besonders in der Arbeit von *Cannon* und Mitarbeitern angeführt werden, gehören: Wahl geeigneter Versuchstiere (so sollen z. B. Hunde weniger geeignet sein), erwachsene Tiere, genügend große Versuchsreihen, richtige Wahl der zur Blockade verwendeten Stoffe (viele Farbstoffe z. B. haben toxische Nebenwirkungen), wirksame Einbringung, genügend starke

<sup>1</sup> Virchows Arch. 279, 181 (1930).

Blockade (kleine Mengen wirken sogar reizend), lange Dauer der Einspritzungen (bei längere Zeit beanspruchenden Versuchen muß wegen der raschen Ersatzbildung der Histiocyten immer wieder frisch nachgespritzt werden). Bei genügend starker und langer Speicherung konnten die meisten Forscher eine deutliche Verminderung der Antikörperbildung gegenüber den Vergleichstieren beobachten. Unter Berücksichtigung aller dieser Punkte haben wir die Tiere schon vor Beginn der Immunisierung einer sehr energischen blockierenden Vorbehandlung unterworfen. Dabei waren wir uns in Übereinstimmung mit den genannten Forschern der Unmöglichkeit einer vollständigen Blockade wohl bewußt. Ferner haben wir unsere Versuchsbedingungen so gewählt, daß wir, um eine möglichst hohe Immunität zu erzielen, stark, aber möglichst kurz immunisierten, weil wir ja nur Grad-, wenn auch starke Unterschiede erwarten konnten. Es galt festzustellen, ob sich bei gleicher Immunisierungsart Unterschiede zwischen gespeicherten und Vergleichstieren ergeben würden. Denn wir mußten nach dem Vorausgesagten erwarten, daß für den Fall, daß unsere Annahme (Entstehung der Antikörper im reticuloendothelialen System) richtig wäre, auch die gespeicherten Tiere einen gewissen geringeren Grad von Immunität zeigen würden.

Dieser Versuch gerade bei der Hundswut erschien auch insofern von Bedeutung, als er vielleicht eine Klärung bringen könnte über die Beziehung zwischen der Immunität der Versuchstiere und der nachweisbaren Rabicidie ihrer Sera. Es ist bekannt, daß diese nicht parallel geht mit der Immunität, daß also die Immunität nicht auf dem nachweisbaren Gehalt des Serums an wuterregertötenden Stoffen beruht. Es wurde infolgedessen angenommen, daß die Immunität bedingenden Antikörper anderer Natur sind als die die „Rabicidie“ bedingenden. Man könnte daher auch annehmen, daß diese beiden an verschiedenen Stellen gebildet werden. *Kraus*, *Keller* und *Clairmont* fanden 20 Tage nach Abschluß einer *Högyesschen* Impfung wuterregertötende Stoffe im Serum in beträchtlichem Ausmaße, trotzdem sind die Tiere der Infektion ohne Verzögerung erlegen. *Kraus* und *Maresch* fanden bei den natürlich unempfindlichen Tauben auch nach lange fortgesetzter Immunisierung keinerlei rabicide Stoffe. *Kraus* und *Clairmont*, *Kraus* und *Maresch* fanden, daß Hühner ohne Vorbehandlung ein stark wuttötendes Serum haben, trotzdem erliegen sie unter gewissen Versuchsbedingungen einer Infektion. Diese Hühner lassen sich mit den üblichen Verfahren sehr gut immunisieren. Nach vollendeter Immunisierung zeigt aber ihr Serum, zu beliebigen Zeiten geprüft, keine Zunahme des rabiciden Titers gegenüber dem ursprünglichen. *Centanni* zeigte, daß Tiere, die zu früh infiziert werden (früher als 20 Tage nach Abschluß der Schützimpfung), auch bei schwacher Infektion an Wut erkranken, obwohl das Serum zu dieser Zeit bereits stark wutkeimtötend sein kann. Er konnte andererseits nachweisen, daß die Tiere noch lange Zeit immun sind, wenn die

„Rabiecidie“ des Serums schon längst geschwunden ist. Nach *Remlinger* besitzt die natürlich unempfindliche Schildkröte kein wutkeimtötendes Serum, ebenso Frosch und Kröte, während nach *Phisalix* Aal-, Igel- und Vipernserum sehr stark wutkeimtötend wirken. Von diesen sind Aal und Viper unempfindlich, während der Igel sich infizieren läßt. *Babes* zeigte bei Hunden, daß die Rabiecidie des Serums im Durchschnitt 6 Monate nach Abschluß der Immunisierung schwindet. Von den geprüften Hunden waren aber nach 1 Jahr noch 79%, nach 2 Jahren noch 66% und nach 5 Jahren noch mehr als die Hälfte immun. Beim Menschen wiesen zunächst *Kraus* und *Kreißl* nach, daß normale Sera keine wutkeimtötenden Stoffe enthalten, auch nicht unmittelbar nach Abschluß der Schutzimpfung nach *Pasteur*, 18—22 Tage später zeigt nur etwa die Hälfte der Geimpften schwache Rabiecidie, die nach 85 Tagen nur mehr ganz gering war. *Pereira da Silva* zeigte, daß bei Behandlung mit 5 Einspritzungen (Äthervirus, starke Behandlung) nach 42 Tagen keine „Rabiecidie“ mehr nachweisbar war, nach 10 Einspritzungen hielt sie meist bis 6 Monate, doch gab es immer Leute, bei denen keine wutkeimtötenden Stoffe nachweisbar waren. Nichtsdestoweniger sind sie gesund geblieben. *Glusmann* und *Ssolowiewa* zeigten ebenfalls beim Menschen, daß 3 Wochen nach Abschluß der *Högyes-Phillips*-Behandlung nur in etwa  $\frac{3}{4}$  der Fälle überhaupt, und zwar meist schwache „Rabiecidie“ nachweisbar ist. Auch geht aus ihrer Arbeit hervor, daß die Häufigkeit, mit welcher wutkeimtötende Stoffe gebildet werden, nicht mit der Zahl der zur Immunisierung verwendeten Einspritzungen steigt. Es ist sehr lehrreich, daß sie feststellen konnten, daß bei einer großen Anzahl sehr stark vorbehandelter, von sicher wutkranken Hunden schwer gebissener Personen von 49 elf überhaupt keine wutkeimtötenden Stoffe aufwiesen und daß diese bei langer Beobachtung ausnahmslos gesund geblieben sind. Bei diesen Versuchen muß man allerdings berücksichtigen, daß *Remlinger* und *Semple* schon früher gezeigt haben, daß auch bei ein und derselben Person individuell starke Schwankungen im rabieiden Titer vorkommen. Die russischen Forscher ziehen den Schluß, daß die Viruliecidie des Serums keine praktische Bedeutung dafür hat, was eine Impfmethode leistet, daß starke Rabiecidie nicht beweist, daß der Betreffende immun ist, und umgekehrt, daß das Fehlen der Rabiecidie nicht gegen einen guten Immunitätszustand spricht. Aus all diesen Arbeiten ist zu ersehen, daß im Serum nachweisbare Rabiecidie und Wutimmunität nicht in ursächlichem Zusammenhang stehen und daß es im Bereiche der Möglichkeit liegt, daß die zwei verschiedenen Antikörper auch an verschiedenen Orten gebildet werden. Auch darüber könnte ein Blockadeversuch näheren Aufschluß geben.

Zur Blockade wurde Pfeiffertusche verwendet, welche ungiftig ist und gut vertragen wird. Vor Beginn der Immunisierung wurden die Tiere bereits 14 Tage lang täglich gespeichert, und zwar bekam jedes Tier in

allen drei Versuchsreihen jedesmal 10 ccm einer 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub>igen Tuscheemulsion teils in die Blutadern, teils in die Bauchhöhle gespritzt. Schon diese 14tägige Vorbereitung führte zu einer Höchstspeicherung, wie wir uns an zwei Tieren, die zu dieser Zeit getötet wurden, überzeugen konnten. Nichtsdestoweniger wurde die Blockierung während der Dauer der Immunisierung fortgesetzt, um zu verhindern, daß das zur Immunisierung verwendete Virus neugebildete, nicht gespeicherte Zellen vorfände. Die Tiere bekamen somit im ganzen zwischen 18 und 22 Einspritzungen, welche gut vertragen wurden. Allgemeinzustand und Gewicht blieben unverändert. Bei der Sektion, die durchschnittlich zwischen dem 31. und 45. Tag (einmal erst am 78. Tag) nach Abschluß der Immunisierung stattfand, zeigten die Tiere schon makroskopisch sehr hohe Grade der Speicherung. Das Bauchfell war kräftig schwarz gefärbt, die Milz vergrößert und ebenso wie die Leber ganz dunkel. Das Knochenmark war so stark gespeichert, daß die Rippen unter dem Brustfell schwarz durchschimmerten. Die Lymphknoten im großen Netz waren vergrößert und ganz schwarz, auch die Lunge war stark verfärbt. Mikroskopisch wich der Befund in keinem Punkte von den Angaben im Schrifttum ab; es waren aber nicht nur die Reticuloendothelien gewaltig vergrößert und vollkommen mit Tusche erfüllt, sondern es fanden sich auch geringe Mengen von Tusche in Parenchymzellen, so vor allem in den Leberzellen, in der Rinde der Nebenniere und in den Follikeln der Eierstöcke. Im Gehirn konnte gar keine Tusche nachgewiesen werden, weder in Ganglienzellen noch in Gliazellen.

Aus bereits angeführten Gründen war es erforderlich, die Tiere möglichst rasch und dabei doch kräftig zu immunisieren. Zu diesem Behufe bedienten wir uns Einspritzungen starker V. f.-Konzentrationen in die Bauchhöhle. Es ist ja bekannt, daß man von der Bauchhöhle aus keine Wut erzeugen und daher ohne lange Vorbereitung sofort mit stark konzentrierten Gaben arbeiten kann (*Marx*). Dabei benützten wir auch die von *Remlinger* angegebene Äthermethode, von welcher er, *Pereira da Silva* und *Alivisatos* zeigten, daß sie sehr rasch zu einer starken Immunität führt. Im einzelnen sind wir folgendermaßen vorgegangen: Von drei ausgeführten Versuchsreihen erhielten im ersten Versuch 7 blockierte und 7 nicht blockierte Tiere zunächst an vier aufeinanderfolgenden Tagen je 5 ccm einer frischen V. f.-Aufschwemmung 1 : 100 und an den nächsten 4 Tagen je 5 ccm einer 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub>igen Ätherhirnemulsion (Verweildauer des Gehirns in Äther 72 Stunden). Da wir uns in einem Zwischenversuch überzeugen konnten, daß man auch schon mit je 2 *Högyes*- und Ätherhirneinspritzungen in der genannten Menge und Konzentration genügend starke Immunität erzeugen kann, haben wir uns im 2. und 3. Versuch mit 4 Einspritzungen in die Bauchhöhle begnügt. Nach den entsprechenden Zeiten wurden die Tiere auf Immunität durch Gehirninjektion und auf den Gehalt des Serums an wutkeimtötenden Stoffen geprüft.

Tabelle 1. 14 Kaninchen mit 8 Einspritzungen in die Bauchhöhle immunisiert und nach 28 Tagen mit V. f. 1 : 50 (D. l. m. 1 : 500) cerebral geprüft.

Blockierte Tiere			Nicht blockierte Vergleichstiere	
Kan.-Nr.	Ergebnis		Kan.-Nr.	Ergebnis
195	Tollwut nach 8 Tagen		457	gesund
185 <sup>1</sup>	"	9 "	149	"
110	"	9 "	24 <sup>1</sup>	"
135	"	9 "	38	"
178	"	9 "	176 <sup>1</sup>	"
113 <sup>1</sup>	"	9 "	198	Lyssa nach 10 Tagen
130 <sup>1</sup>	"	7 "	26 <sup>1</sup>	" " 9 "

Virus-Kontrolle (K. Nr. 96) 1 : 500 Lyssa nach 7 Tagen.

Aus diesem Versuch ergibt sich, daß von den blockierten Tieren kein einziges gegen die 10fache Menge d. l. m. immun war, alle sind ohne Verzögerung an Wut erkrankt. Allerdings sind auch 2 Vergleichstiere erkrankt; wir müssen aber bedenken, daß die Anforderung, die wir in diesem Versuche an die Immunität der Tiere stellten, indem wir mit der 10fachen tödlichen Gabe cerebral prüften, eine sehr hohe, vielleicht zu hohe war. Denn wir wissen, daß der Immunitätsgrad individuell schwankt und daß einzelne Tiere nicht imstande sind, einen derartig hohen Grad von Immunität zu erreichen. Nichtsdestoweniger kann man dieses Ergebnis wohl werten, weil von den blockierten Tieren 100%, von den Vergleichstieren nur 28% erkrankt sind. Das zeigt doch, daß die Blockade die Stärke der Immunität wesentlich herabgesetzt hat. Immerhin war die Prüfung mit einer so hohen Menge ein Fehler und die Veranlassung, in den weiteren Versuchen mit schwächeren V. f.-Mengen zu prüfen.

Tabelle 2.

6 Kaninchen mit 4 Einspritzungen in die Bauchhöhle immunisiert und geprüft.

Blockierte Tiere					Nicht blockierte Vergleichstiere				
Kan.-Nr.	Geprüft nach				Kan.-Nr.	Geprüft nach			
	22 Tagen mit V.f. 1:250 cerebral	39 Tagen mit V.f. 1:100 cerebral	70 Tagen mit V.f. 1:50 cerebral	100 Tagen mit V.f. 1:10 cerebral		22 Tagen mit V.f. 1:250 cerebral	39 Tagen mit V.f. 1:100 cerebral	70 Tagen mit V.f. 1:50 cerebral	100 Tagen mit V.f. 1:10 cerebral
54	gesund	gesund	Wut nach 9 Tagen	—	47 <sup>1</sup>	gesund	gesund	gesund	gesund
785 <sup>1</sup>	Lyssa nach 6 Tagen	—	—	—	62	"	"	"	"
447 <sup>1</sup>	Lyssa nach 8 Tagen	—	—	—	86 <sup>1</sup>	"	"	"	"

Virus-Kontrolle (K. Nr. 87) 1 : 500 Lyssa nach 7 Tagen.

<sup>1</sup> Die so bezeichneten Tiere erscheinen wieder in Tabelle 4 (Prüfung der Sera auf rabicide Substanzen).

Aus diesem Versuch ergibt sich zunächst, daß auch blockierte Tiere einen gewissen Grad von Immunität aufweisen können, was uns nicht wundern kann, weil wir ja, wie schon erwähnt, überzeugt sind, daß es unmöglich ist, eine vollständige Blockade zu erzielen. Während 2 Tiere der doppelten tödlichen Gabe erlagen, war ein Tier gegen die doppelte und auch gegen die 5fache ebenso immun wie die Vergleichstiere. Erst bei der 3. Prüfung mit der 10fachen Gabe erkrankte es dann, während die Vergleichstiere gesund blieben. Um den Grad der Immunität der überlebenden Vergleichstiere zu ersehen, wurden sie dann noch mit konzentriertem V. f. ins Gehirn geimpft, der stärksten Prüfung, die überhaupt möglich ist, der auch scharf immunisierte Tiere meist nicht standhalten. Auch hier blieben die Tiere gesund. Man könnte gegen diesen Versuch einwenden, daß die wiederholten Einspritzungen ins Gehirn insofern das Ergebnis stören, als sie vielleicht selbst Immunität erzeugen. Dieser Einwand ist hinfällig, weil aus unserer ersten Mitteilung und ebenso aus Arbeiten von *Remlinger* und *Bailly* hervorgeht, daß man nicht imstande ist, mit Einspritzungen von V. f. ins Gehirn auch nur den geringsten Grad von Immunität zu erzielen. Aus dem Versuch geht somit einwandfrei hervor, daß die Immunität der blockierten Tiere nur eine geringe ist, die der Vergleichstiere die denkbar größte.

Tabelle 3.

10 Kaninchen mit 4 Einspritzungen in die Bauchhöhle immunisiert und geprüft.

Blockierte Tiere			Nicht blockierte Vergleichstiere		
Kan.-Nr.	Geprüft nach		Kan.-Nr.	Geprüft nach	
	21 Tagen mit V.f. 1:250 cerebral	38 Tagen mit V.f. 1:100 cerebral		21 Tagen mit V.f. 1:250 cerebral	38 Tagen mit V.f. 1:100 cerebral
633 <sup>1</sup>	gesund	Tollwut nach 6 Tagen	670 <sup>1</sup>	gesund	gesund
693	„	Tollwut nach 6 Tagen	503	„	„
504 <sup>1</sup>	Lyssa nach 30 Tagen	—	749	„	„
668	gesund	Tollwut nach 7 Tagen	692	„	„
788	„	Tollwut nach 6 Tagen	647 <sup>1</sup>	„	„

Virus-Kontrolle (K. Nr. 280) 1 : 500 Wut nach 7 Tagen.

Dieser Versuch hat dasselbe Ergebnis wie Versuch II, nur erliegen schon alle blockierten Tiere der 5fachen tödlichen Menge, bei welcher alle Vergleichstiere gesund blieben.

Die blockierten Tiere zeigen auch hier einen gewissen Grad von Immunität, der aber nicht so stark ist wie bei den Tieren im Versuch II.

<sup>1</sup> Siehe auch in Tabelle 4.

Aus allen 3 Versuchen ergibt sich somit einwandfrei, daß die blockierten Tiere zwar stets einen gewissen Grad von Immunität erwerben, der aber immer geringer, meist sogar wesentlich geringer ist als der unvorbehandelter Vergleichstiere. Daraus können wir schließen, daß eine genügend starke Blockade die Antikörperbildung, die die Immunität bei Lyssa bedingt, stark hindert. Somit kommen wir in Beantwortung der eingangs gestellten Frage nach dem Orte der Immunkörperbildung dahin, daß sie im reticuloendothelialen System stattfindet, also an dem Orte, wo sie auch bei bakteriellen Infektionskrankheiten entsteht.

Tabelle 4.

	Serum blockierter Tiere	Grad der Verdünnung des Virus- serum- gemisches	Serum nicht blockierter Vergleichs- tiere	
Kan. 185 aus Versuch 1, geprüft 14 Tage nach Abschluß der Immunisierung	Tollwut nach 9 Tagen " " 8 " gesund	1 : 20 1 : 40 1 : 80	gesund " "	Kan. 26 aus Versuch 1
Kan. 130 aus Versuch 1 geprüft wie Kan. 185	gesund " "	1 : 20 1 : 40 1 : 80	gesund " "	Kan. 24 aus Versuch 1
Kan. 113 aus Versuch 1 geprüft nach 38 Tagen	gesund " "	1 : 20 1 : 40 1 : 80	gesund " "	Kan. 176 aus Versuch 1
Kan. 447 aus Versuch 2 geprüft nach 15 Tagen	Tollwut nach 11 Tagen " " 16 " gesund	1 : 20 1 : 40 1 : 80	gesund " "	Kan. 47 aus Versuch 2
Kan. 785 aus Versuch 2 wie Kan. 447	Tollwut nach 13 Tagen " " 17 " " " 13 "	1 : 20 1 : 40 1 : 80	gesund Lyssa nach 10 Tagen gesund	Kan. 86 aus Versuch 2
Kan. 633 aus Versuch 3 geprüft nach 14 Tagen	Tollwut nach 20 Tagen " " 23 " gesund	1 : 20 1 : 40 1 : 80	gesund " "	Kan. 670 aus Versuch 3
Kan. 504 aus Versuch 3 wie Kan. 633	Tollwut nach 10 Tagen gesund "	1 : 20 1 : 40 1 : 80	gesund " "	Kan. 647 aus Versuch 3

Zu jedem einzelnen Versuch wurden Vergleiche mit Kaninchen-Normalserum in den Verdünnungen 1:80 und 1:200 gleichzeitig angestellt; die damit eingespritzten Tiere sind immer am 7. oder 8. Tag an Wut erkrankt.

An den gleichen Tieren nahmen wir auch die Prüfung der Sera auf wutkeimtötende Stoffe vor. Aus Ersparungsrücksichten haben wir diese nur bei einzelnen Tieren jeder Versuchsreihe durchgeführt, was unseren Zwecken vollkommen genügte. Nach Angaben von *Kraus*, *Gerlach* und *Schweinburg*, *Kraus* und *Schweinburg* war die Technik des rabiciden Versuches derart, daß gleiche Mengen des zu prüfenden Serums und der entsprechenden V. f.-Verdünnung 2 Stunden bei 37° gehalten wurden

und dann sogleich einem Meerschweinchen 0,1 ccm davon ins Gehirn gespritzt wurde. *Glusmann* und *Ssolowiewa* haben mit Recht gegen diese Versuchsanordnung eingewendet, daß das 2stündige Einwirken von 37° schon an sich das ziemlich hitzeempfindliche Wutvirus schädigt, und daß man infolgedessen bei den Vergleichstieren mit normalem Serum wiederholt negative Ergebnisse bekommt, wodurch der ganze Versuch wertlos wird. Sie weichen diesem Fehler aus, indem sie das Gemisch 24 Stunden im Kühlschrank halten, wobei die Vergleichstiere immer Lyssa bekamen. Wir haben uns in der Zwischenzeit von der Richtigkeit dieser Angaben überzeugt und unsere Technik dahin geändert, daß wir das Virus-Serum-Gemisch nur mehr eine halbe Stunde bei 37° hielten und davon 0,1 ccm einem Meerschweinchen ins Gehirn spritzten. Bei dieser Versuchsanordnung sind stets alle Vergleichstiere erkrankt. Die Ergebnisse unserer Rabicidie-Versuche sind in der folgenden Tabelle 4 zusammengestellt.

Bevor wir an die Besprechung der Versuchsergebnisse gehen, müssen wir das im ersten Augenblick befremdende Ergebnis beim nicht mit Tusche geimpften Kaninchen 86 aus Versuch 2 hervorheben. Da die doppelt so starke V. f.-Konzentration glatt abgetötet wurde, ist es klar, daß es sich hier um einen technischen Fehler handeln muß. Trotz aller Vorsicht beim Verreiben des V. f.-Gemenges muß ein größeres Teilchen unverrieben geblieben sein. Abgesehen von diesem durch einen technischen Irrtum entstandenen Fehler, läßt sich zunächst sagen, daß alle nichtblockierten Kaninchen durch die Immunisierung neben starker Immunität des Gehirnes auch eine außerordentlich starke Rabicidie des Serums erlangt haben. Es hat nämlich das Serum die gleiche Menge der 25fachen tödlichen Gabe nach halbstündigem Verweilen im Wärmeschrank abgetötet. Bei diesen Tieren sind also Immunität und Rabicidie in sehr hohem Grade ausgebildet. Von den blockierten Tieren läßt sich im allgemeinen sagen, daß durch die Blockade auch die Fähigkeit, wutkeimtötende Stoffe zu bilden, herabgesetzt wird, woraus zu schließen ist, daß auch diese im reticuloendothelialen System gebildet werden. Es gilt dies aber, wie die Kaninchen 113 und 130 im Versuch 1 zeigen, nicht allgemein, da bei diesen beiden Tieren der Titer der Rabicidie ebenso hoch war wie bei den Vergleichstieren. Im Versuch 2 zeigt ein Kaninchen (785), soweit geprüft, überhaupt keine Rabicidie, das zweite (447) geringe. Im 3. Versuch zeigt eines (633) geringe, eines (504) mäßige. Im Versuch 2 und 3 ist der Unterschied im Grade der Wutkeimvernichtung des Serums zwischen blockierten und nichtblockierten Tieren sehr deutlich, nicht so in Versuch 1, in welchem 2 getuschte Kaninchen den gleichstarken wutkeimtötenden Titer aufweisen wie die nicht mit Tusche behandelten Tiere. Vielleicht beruht der Unterschied in diesem Ergebnis darauf, daß wir im 1. Versuch zur Immunisierung 8 Einspritzungen machten, in den 2 anderen nur 4. Das würde gut mit



der Angabe von *Pereira da Silva* übereinstimmen, der beim Menschen nach 5 Einspritzungen von Äthervirus schwache und kurzdauernde, nach 10 Einspritzungen starke und längerdauernde Rabiecidie des Serums fand.

Vergleichen wir nun den Immunitätsgrad der einzelnen blockierten Tiere mit dem wutkeimtötenden Vermögen ihres Serums, so zeigt sich folgendes: Im Versuch 1 sind die Tiere mit starker und schwacher Rabiecidie in gleicher Weise auf die 10fache tödliche Gabe eingegangen. Um das richtig beurteilen zu können, muß darauf hingewiesen werden, daß von den Vergleichstieren dieses Versuches das Kaninchen 26 mit hochgradiger Rabiecidie des Serums auf die Menge 1 : 50 an Tollwut erkrankt ist, dagegen das Kaninchen 24 mit der gleichen hochgradigen Rabiecidie gesund geblieben ist. Es zeigt sich hier sowohl bei den getuschten Tieren als auch bei den Vergleichstieren, daß Rabiecidie und Immunität nicht parallel gehen. Im 2. Versuch zeigen die verhältnismäßig schwach immunen Tuschetiere auch sehr schwache bzw. gar keine Wutkeimvernichtung. Im 3. Versuch ergibt sich die merkwürdige Tatsache, daß das stark immune blockierte Kaninchen 633 schwächere Serumrabiecidie aufweist als das schwächer immune Kaninchen 504. Zusammenfassend können wir wieder feststellen, daß Immunität und Wutkeimvernichtung nicht parallel gehen müssen, was gut mit den Angaben anderer Forscher übereinstimmt. Dem widerspricht nicht die aus den Versuchen hervorgehende Tatsache, daß die die Immunität bedingenden Antikörper und die mit unseren Methoden nachweisbaren wutkeimtötenden Stoffe des Serums an ein und demselben Orte ihre Ursprungsstätte haben.

Über die Beziehung von Virusinfektionen und reticuloendotheliales System liegen nur wenige Arbeiten vor, die sich, soweit wir das Schrifttum übersehen, ausschließlich auf das Vaccinevirus beziehen. Auch hier wurden enge Beziehungen festgestellt und Herabsetzung der virus-tötenden Antikörper nach Blockade nachgewiesen. Neben diesbezüglichen Arbeiten von *Hoen* und Mitarbeitern, *Walshard*, *Goldmann* sind für unsere Frage besonders wichtig die Arbeiten von *Zurukzoglul* und *Joffé*, die zeigten, daß beim blockierten Tier die Antikörperbildung zurückbleibt. Weiters wichtig erscheint die Angabe von *Paschen*, der ein Ausbleiben der Antikörper bei entmilzten Kaninchen nachwies; erst nach der 3. Impfung traten die Antikörper auf.

#### Zusammenfassung.

Ausgiebige Blockade verhindert weitgehend die Ausbildung der Immunität bei Lyssa; das Serum dieser Tiere zeigt nur geringes wut-virustötendes Vermögen.

Die Antikörper, die bei erfolgreicher Immunisierung im Gehirn zur Wirksamkeit gelangen und ebenso die wutkeimtötenden Antikörper, werden im reticuloendothelialen System gebildet.

## Schrifttum.

- Babes*: Traité de la rage. Paris: Ballière & Fils 1912. — *Bieling*: Reticulo-Endothel und Immunität. Zbl. Bakter. Orig. **110**, 195 (1929). — Handbuch *Kolle-Kraus-Uhlenhuth*, Bd. 2, S. 1. — *Börner-Patzelt, Gödel, Standenath*: Das Reticuloendothel. Leipzig: Georg Thieme 1925. — *Cannon, Bär, Sullivan, Webster*: J. of Immun. **17**, 441 (1929). — *Centanni*: Dtsch. med. Wschr. **1893**, 1061 u. 1115. — *Goldmann*: Zbl. Bakter. Orig. **105**, 333 (1928). — *Glusmann u. Ssolowiewa*: Z. Hyg. **112**, 40 (1931). — *Hoen, Tschertkow u. Zipp*: Z. Hyg. **106**, 624 (1926). — *Jaffé*: Physiologic. Rev. **11**, Nr 3, 277 (1931). — *Jungeblut*: Erg. Hyg. **11** (1930). — *Kraus u. Clairmont*: Z. Hyg. **34**, 1 (1900). — *Kraus, Gerlach u. Schweinburg*: Lyssa bei Mensch und Tier. Wien u. Leipzig: Urban & Schwarzenberg 1926. — *Kraus, Keller u. Clairmont*: Z. Hyg. **41**, 486 (1902). — *Kraus u. Kreissel*: Zbl. Bakter. Orig. **32**, 810 (1902). — *Kraus u. Maresch*: Z. Hyg. **41**, 527 (1902). — *Kraus u. Schweinburg*: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von *Kolle, Kraus u. Ulenhuth*, Bd. 8, S. 695. 1929. — *Marx*: Dtsch. med. Wschr. **1899**, 671; **1900**, 461. — *Paschen*: Klin. Wschr. **7**, 285 (1928). — *Pereira da Silva*: C. r. Soc. Biol. **95**, 326 (1926). — *Phisalix*: C. r. Acad. Sci. Paris **182**, 182 (1926). — Presse méd. **1926**, 199. — *Remlinger*: C. r. Soc. Biol. **105**, 189 u. 353 (1930). — *Remlinger u. Bailly*: Ann. Inst. Pasteur **42**, 349 u. 736 (1928). — C. r. Soc. Biol. **101**, 860 (1929). — *Semple*: Lancet **1**, 1611 (1908). — *Wallbach*: Erg. Path. **24**, 92 (1931). — *Walther*: Z. Hyg. **107**, 221 (1927). — *Zurukzoglu u. Joffé*: Zbl. Bakter. Orig. **110**, 220\* (1929).
-