

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

## Ueber die Vererbung der Immunität bei Tetanus.<sup>1</sup>

Von

Prof. P. Ehrlich und Dr. W. Hübener.

Bisher hatte man die Frage von der Vererbung im Allgemeinen nur auf dem unzuverlässigen statistischen und dem nicht minder zweifelhaften rein anatomischen Wege zu lösen versucht. Da die Fehlerquellen, die hierbei unterlaufen, zu erheblich sind, versuchte Ehrlich<sup>2</sup> durch experimentelle Untersuchungen, die allein eine exacte Lösung dieser Frage erwarten liessen, über diesen für die Medicin und Biologie so wichtigen Gegenstand Aufschluss zu geben. Er benutzte zur Entscheidung dieser Frage die bei der Immunität gewonnenen Erfahrungen, da man hier die einzelnen in Betracht kommenden Factoren genau kannte und im Stande war, ihr Abhängigkeitsverhältniss von einander zu analysiren. Er ging als Erster in ganz systematischer Weise vor, indem er mit Thieren operirte, welche gegen die den Bakteriengiften völlig analogen pflanzlichen Toxine Ricin, Abrin und Robin<sup>3</sup> immunisirt waren, und unternahm es, dabei festzustellen, welcher Einfluss bei der Vererbung dem Vater und welcher der Mutter zukommt.

Er war dabei zu dem Schlusse gekommen:

1. Dass das Idioplasma des Sperma nicht im Stande ist, Immunität zu übertragen.

<sup>1</sup> Eingegangen am 12. Juni 1894.

<sup>2</sup> Ueber Immunität durch Vererbung u. Säugung. *Diese Zeitschr.* Bd. XII. Hft. 2.

<sup>3</sup> Experimentelle Untersuchungen über Immunität. *Deutsche medicin. Wochenschrift.* 1891. Nr. 32 u. 44.

2. Dass ebenso wenig wie dem Sperma der Eizelle diese Fähigkeit zukommt.

3. Dass die Immunität, die wir bei der Nachkommenschaft immuner Mütter beobachten, auf einer Mitgabe der mütterlichen Antikörper durch das Blut beruht und nur kurze Zeit (3 bis 4 Wochen) andauert.

4. Dass die Milch das eigentliche Agens ist, welches dem säugenden Organismus die immunisirenden Substanzen zuführt.

5. Dass diese Immunität mit der Dauer der Säugung wächst.

6. Dass dieselbe eine passive ist und zeitlich insofern begrenzt, als sie nur eine Dauer von 2 bis höchstens 3 Monaten besitzt.

Kurze Zeit, nachdem diese Arbeit bekannt geworden war, begannen andere Autoren ähnliche Untersuchungen, die sich eng an den Arbeitsplan, wie er in der erwähnten Veröffentlichung klar vorgezeichnet war, anlehnten, wobei diese Autoren die ihren Arbeiten zu Grunde liegende Originaluntersuchung Ehrlich's vollkommen mit Stillschweigen übergingen.

Es interessiren uns hier besonders die Arbeiten, welche einerseits von Charrin und Gley,<sup>1</sup> sowie von Tizzoni und seinen Mitarbeitern Centanni und Cattani<sup>2</sup> veröffentlicht wurden. Tizzoni und Centanni haben dann allerdings auf eine Reclamation Ehrlich's<sup>3</sup> hin in ihrer zweiten Arbeit sich ihrer Vergesslichkeit erinnert.

Nachfolgende Untersuchungen, die bereits seit längerer Zeit (Ende 93) abgeschlossen sind, wurden theils aus äusseren Gründen nicht veröffentlicht, theils deshalb, weil wir auf die definitiven Resultate der von Tizzoni und Centanni bereits in Nr. 3 des XIII. Bandes des Centralblattes für Bakteriologie angekündigten Arbeit von Tizzoni und Cattani über die Vererbung der Immunität bei Tetanus vom Vater auf die Nachkommen warteten. Bisher leider vergeblich.

Obwohl wir von vornherein der Ansicht waren, dass die von Ehrlich beim Ricin und Abrin gefundenen Resultate vermöge der weitgehenden Analogie zwischen diesen und den Bakteriengiften ohne Weiteres auch auf den Tetanus übertragbar wären, so haben wir doch an einer überaus grossen Zahl von Versuchen den Einfluss von Vater und Mutter auf die Vererbung der Immunität beim Tetanus festzustellen gesucht.

<sup>1</sup> *Archives de Physiologie*. V. Série. T. IV. Nr. 1. — *Comptes rendus de l'académie des sciences*. 1893. Nr. 19.

<sup>2</sup> *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde*. Bd. XIII. Nr. 3. — *Deutsche medicinische Wochenschrift*. 1892. Nr. 18.

<sup>3</sup> *Deutsche medicinische Wochenschrift*. 1892. Nr. 22.

Wenn nun andere Autoren, die mit zum Theil anderen Bakterien gearbeitet haben, in ihren Versuchen zu entgegengesetzten Ergebnissen gekommen sind, so steht dies mit unseren Resultaten in einem so entschiedenen Widerspruch, dass es nicht überflüssig erscheint, etwas genauer auf diese Arbeiten einzugehen.

Charrin und Gley<sup>1</sup> gehen in ihren Untersuchungen, die sich auf die Vererbung der Pyocyaneusimmunität beim Kaninchen beziehen, ohne Weiteres von der erst noch zu beweisenden, für sie aber bereits feststehenden Annahme aus, dass der Vater seine Immunität auf die Jungen übertrage, indem sie behaupten: „On sait que le fils est à même de recevoir de son père une propriété spéciale qui le rend invulnérable aux attaques d'un microbe déterminé.“

Schon die ersten von den Autoren erwähnten Versuche, in denen sowohl Männchen wie Weibchen immunisirt waren, können naturgemäss in keiner Weise zur Entscheidung der Frage von der Vererbung herangezogen werden.

Der einzige angeführte Versuch, der die mütterliche Vererbung entscheiden sollte, ist ganz unzweckmässig durchgeführt. Es wurden zu immunen Weibchen zwei normale Böcke gesetzt, und die am Leben gebliebenen drei Jungen „mit Pyocyaneuscultur“ geimpft, welochem Eingriff sie nur 1 bis 2 Tage später als die Controlthiere erlagen. Einmal fehlen über die Zeit und Höhe der mütterlichen Immunität sowie über die Quantität der den Jungen injicirten Culturen jede Angaben, andererseits besteht die Möglichkeit, dass die den drei geprüften Jungen mitgegebenen mütterlichen Antikörper zur Zeit der Prüfung bereits ausgeschieden waren,<sup>2</sup> da wir wissen, dass die Immunität der Jungen bisweilen schon mit dem zweiten Monat schwindet.

Es lässt sich daher dieser Versuch ebenso sehr zu Gunsten der Vererbungsfähigkeit der Mutter verwerthen wie gegen dieselbe. Unbestreitbar für dieselbe würde er sprechen, wenn die Prüfung entweder früher vorgenommen wäre, oder wenn eine angenommene Immunität der drei Jungen in bestimmten Zwischenräumen von einander festgestellt wurde, sodass wenigstens eine Prüfung in die Zeit der Anwesenheit von Antikörpern im Organismus der Jungen gefallen wäre.

Bei einer weiteren, etwas grösseren Versuchsreihe<sup>3</sup> an acht Paaren,

<sup>1</sup> A. a. O.

<sup>2</sup> Die Thiere waren geboren „im Juli“ (am wievielsten?) und wurden geprüft am 23. September.

<sup>3</sup> *Comptes rendus*. T. CXVII. Nr. 19. p. 635.

von denen nur die Männchen immunisirt waren (in Intervallen von zwei Tagen erhielten sie das erste Mal 1<sup>ccm</sup> Cultur, die beiden anderen Male je 5<sup>ccm</sup> Toxin), blieben die Weibchen zum Theil steril, theils abortirten sie oder brachten todte Junge zur Welt, oder letztere starben bald nach ihrer Geburt. Ein Weibchen starb wenige Tage nach dem Wurf. Nur wenige Junge (sieben, die zwei Müttern entstammten) blieben am Leben und konnten geprüft werden. Von diesen überstanden zwei die Infection, welcher die übrigen fünf sowie die Controlen erlagen. Von den sieben Weibchen, die 8 Tage vor den Jungen geprüft wurden, starben alle bis auf die zwei Mütter der geprüften sieben Jungen; von den 5<sup>1/2</sup> Monat nach der Immunisirung geprüften Männchen starben zwei.

Auf Grund dieser Versuche gelangen die Autoren zu dem Schluss, dass die immunisirten Thiere Junge werfen, „les uns vaccinés, les autres nullement vaccinés“ und dass bei den Männchen die Immunität zwar schwankend (variable) sei, bei den Weibchen hingegen „incomplète, inconstante et plus marquée chez celles qui se sont montrées fécondes“, und weiter: „Cette transmission de résistance s'opère grâce à l'accouplement et à la grossesse“.

Charrin und Gley stellen also die Behauptung auf, dass durch den immunisirten Vater die Immunität auf die Weibchen, welche von ihnen Junge gebären, übertragen werde und ziehen diese Folgerung aus dem eben besprochenen Versuch, in welchem sich die Jungen von zwei Müttern, welche die Infection überstanden, ebenfalls gegen die Impfung mit *Pyocyaneus refractär* zeigten. Was beweist aber in Wirklichkeit dieser Versuch? Doch wohl nichts als eine besondere individuelle Widerstandsfähigkeit dieser Mütter einer beliebigen Infection gegenüber, welche sie auch auf ihre Jungen übertragen haben, für die man aber durchaus nicht einen Immunitätszustand anzunehmen braucht. Aber selbst diese Annahme der Verfasser als richtig vorausgesetzt, so lässt sich dieselbe wohl noch auf eine andere, viel natürlichere Weise erklären. Wie wir wissen, zeigt sich bei der Syphilis oft die Mutter immun, welche ein krankes Kind von einem kranken Vater gebärt. Hier ist der Vorgang doch folgendermassen zu denken. Mit dem Sperma, nicht in demselben wird der Erreger der Syphilis auf das Ei übertragen, das Kind erkrankt und immunisirt seinerseits die Mutter. Dieselben Bedingungen sind wohl auch bei der *Pyocyaneus*-infection gegeben, wenn die Immunisirung wie in dem vorliegenden Falle mit Culturen vorgenommen wird. Sicher wäre dieser Weg auszuschliessen, wenn die Immunisirung der Väter nur mit den Stoffwechselproducten der Bakterien ausgeführt würde und ein positiver Beweis dann völlig einwandfrei. Wir werden übrigens diese letztere Seite einer eingehenden Prüfung unterziehen. Bemerken wollen wir noch,

dass wir auch über einen ähnlichen Versuch beim Tetanus verfügen, der indess ein völlig negatives Resultat lieferte.<sup>1</sup>

Wenn also Charrin und Gley bei der Uebertragung von Immunität auf die Nachkommen die „cellule paternelle“ als *primum movens* in Anspruch nehmen und speciell hinsichtlich der Immunisirung gegen *Pyocyaneus* behaupten, dass der Vater in einigen seltenen Fällen die Immunität auf die Jungen übertrage, und dass diese Uebertragung eine inconstante, sowie die Immunität der Jungen meistens eine unvollständige und unzureichende sei (*le plus souvent incomplète et peu profonde*), so können wir uns dieser Ansicht keineswegs anschliessen, sondern müssen die Inconstanz ihrer Ergebnisse nur in Versuchsfehlern sehen, denen diese Autoren zum Opfer gefallen sind.

Tizzoni und Centanni<sup>2</sup> stellten ausser ihren Versuchen über den Tetanus, auf die wir weiter unten noch zurückkommen werden, solche bei der Rabies an und wollen zu dem Ergebniss gelangt sein, dass bei dieser Krankheit die immunisirenden Eigenschaften vom Vater durch das Sperma auf die Jungen übertragen werde. Sie brachten in ihren Experimenten männliche Thiere (Kaninchen) von „hoher Immunität“ gegen Rabies mit Weibchen zusammen, welche in hohem Grade gegen Tetanus immunisirt waren und erzielten in 4 unter 13 Fällen ein positives Resultat in ihrem Sinne. In diesem Versuch ist es aber als ein erheblicher Fehler zu betrachten, dass die Mütter nicht Thiere von normalem Verhalten waren, sondern in hohem Grade gegen eine andere Infectiouskrankheit immunisirt waren. Wenn den Autoren daran gelegen war, völlig einwandfreie Resultate zu liefern, so hätten sie an Stelle der gegen Tetanus hochimmunen Mütter normale, d. h. auf dem Markt gekaufte Thiere wählen müssen, um so mehr, als ja Tizzoni selbst die Meinung ausgesprochen hat, dass es für verschiedene Infectiouskrankheiten eine gemeinsame Grundimmunität gebe, eine Ansicht, welche Centanni in

---

<sup>1</sup> Ein Meerschweinchen im Gewicht von 400 <sup>grm</sup>, das von einem Bocke geschwängert war, der zur Zeit der Begattung die 30000fach tödtliche Giftdosis ertragen hatte, wurde etwa 3 Wochen nach der Geburt von ausgetragenen kräftigen Jungen auf seine Immunität geprüft. Es erhielt 0·000008 <sup>grm</sup> einer Tetanussubstanz, deren absolut tödtliche Dosis 0·0000015 <sup>grm</sup> pro 100 <sup>grm</sup> Körpergewicht betrug, also 0·000002 <sup>grm</sup> auf 100 <sup>grm</sup> Gewicht und erlag dem Eingriff nach 3 Tagen, genau ebenso wie das Controlthier, dem bei gleichem Gewicht die gleiche Menge injicirt war. Wäre hier auch nur eine Andeutung von Immunität vorhanden gewesen, so hätte sich, zumal bei der nur geringgradig erhöhten Giftdosis, wenigstens eine Verzögerung des Exitus zeigen müssen.

<sup>2</sup> A. a. O.

seinen neueren Untersuchungen über die pyrogenen Stoffe der Bakterien<sup>1</sup> mit grösster Bestimmtheit aufrecht erhalten hat. Hatte man diesen Fehler aber einmal begangen, so musste man auch consequenter Weise die Mütter auf ihr Verhalten der Rabies gegenüber prüfen, um eine etwa vorhandene Widerstandskraft nachzuweisen, die entweder durch rein individuelle Factoren (stärkere, kräftigere Rasse u. dergl.) bedingt sein konnte oder aus den obigen Auseinandersetzungen zu erklären war.

Was uns jedoch besonders bewegt, zu dieser Arbeit Stellung zu nehmen, sind die Folgerungen, welche die Verfasser aus einem für die Beurtheilung dieser Fragen wohl etwas unzureichenden Materiale ziehen. Tizzoni und Centanni behaupten, dass die vom Vater auf die Jungen übertragene Immunität im Gegensatz zu der von der Mutter vererbten eine dauernde sei und stützen diese Behauptung auf folgenden Versuch: Es wurden zwei Kaninchen, welche der ersten Inoculation mit Strassenvirus widerstanden hatten, nach fünf Monaten wiederum subdural geimpft und ertrugen diesen Eingriff ohne Reaction. Hieraus zu folgern, dass die paternell übertragene Immunität eine dauernde sei, erscheint etwas kühn, während man bei einfacher Ueberlegung zu dem Schlusse gezwungen ist, dass es sich hier um nichts weiter als eine active Immunisirung gehandelt hat, welche durch die erste Inoculation bewirkt wurde.

Bei allen Versuchen, welche dazu dienen sollen, die Dauer der Immunität festzustellen, gilt der Satz „ne bis in idem“; denn durch jede überstandene Einführung von Gift gewinnt das zu prüfende Thier eine active Immunität. Will man die Dauer der Immunität an Jungen feststellen, so liegt der einzige Weg dazu darin, dass man alle Thiere derselben Eltern nacheinander in mehr oder minder grossen Zwischenräumen auf ihre Immunität hin prüft und so die zeitige Grenze für das Bestehen derselben feststellt. An ein und demselben Thier jedoch diese Dauer prüfen zu wollen, ist ein grober Versuchsfehler, dessen Ausschluss man von einem so vielseitigen Untersucher wie Tizzoni billiger Weise hätte erwarten dürfen.

Ausser diesen Versuchen bei Rabies will Tizzoni in Gemeinschaft mit Cattani für den Tetanus zu denselben Ergebnissen gelangt sein. Emery<sup>2</sup> giebt auf Grund persönlicher Mittheilungen Tizzoni's an, dass der Immunitätszustand der Jungen durch das Verhalten ihres Blutserums bedingt sei. Trotzdem diese Ankündigung Tizzoni's Anfang 1893 erfolgte, ist die in Aussicht gestellte Arbeit bis jetzt nirgends erschienen,

<sup>1</sup> *Deutsche medicinische Wochenschrift*. 1894. Nr. 7 u. 8.

<sup>2</sup> *Biologisches Centralblatt*. Bd. XIII. Nr. 13 u. 14.

soweit wenigstens unsere Kenntniss der Litteratur reicht, die wir, angeregt durch die Veröffentlichung Tizzoni's in der D. M. Wochenschrift Nr. 6 dieses Jahres noch in letzter Stunde durch die Durchmusterung der italienischen Litteratur zu bereichern versucht haben.

Die Behauptung Tizzoni's, dass beim Tetanus die Immunität vom Vater durch das Sperma auf die Jungen vererbt werde, erscheint uns aus folgenden, theilweise schon weiter oben angedeuteten Gründen als nicht zu Recht bestehend.

Es haben die verschiedenartigsten Versuche nach jeder Richtung hin ergeben, dass die pflanzlichen Toxine Ricin und Abrin sich den Bakteriengiften vollkommen analog verhalten, eine Thatsache, die sich uns von Tag zu Tag in immer grösserer Klarheit und Schärfe aufdrängt und wir glauben ohne Weiteres berechtigt zu sein, auf Grund dieses Verhaltens Rückschlüsse von den bei den Pflanztoxinen gefundenen Thatsachen auf die Bakteriengifte zu machen. Da wir nun für die Ricin- und Abrin-immunitätsvererbung den sicheren Beweis haben, dass diese nur durch die Mutter zu Stande kommt und dass ein Einfluss des Vaters dabei in keiner Weise mitspielt, müssen wir eben aus dieser Analogie den Schluss ziehen, dass dies Verhalten der Eltern auch bei der Vererbung von allen anderen Arten von Immunität ein gleiches ist.

Um diesen theoretischen Erwägungen eine beweiskräftige Stütze zu bieten, haben wir eine grosse Reihe von Versuchen beim Tetanus angestellt.

Obgleich uns eine solche Arbeit auf dem Gebiete der Diphtherie näher gelegen hätte, haben wir dieselbe unterlassen, da wir durch Mittheilung von Hrn. Stabsarzt Wernicke wussten, dass derselbe seit längerer Zeit nach dieser Richtung hin die Frage der Diphtherie schon in Angriff genommen hatte. Bei einer mündlichen Besprechung im Februar d. J. stellte sich heraus, dass die beiderseitigen Resultate in erfreulichster Weise mit einander übereinstimmten.

Bei diesen Experimenten haben wir die am meisten gegen Tetanus empfindlichen Thiere, Meerschweinchen und Mäuse benutzt. Was Tizzoni und Cattani veranlasst hat, sich ihrerseits Ratten und Kaninchen zu bedienen, ist uns einigermassen unerfindlich, da wir der Ansicht sind, dass gerade bei so präzisen Versuchen wie bei denen über Vererbung doch nur die allerempfindlichsten Thiere eine gewisse Sicherheit gewährleisten. Ein weiterer Fehler der Methode Tizzoni's und Cattani's liegt in der Anwendung von absolut schwankenden Dosen. Dass man mit Dosirungen, wie  $\frac{1}{10}$  und  $\frac{1}{20}$  Tropfen einer sehr toxischen filtrirten Tetanuscultur — woraus nicht recht ersichtlich ist, ob alle zur Ver-

wendung gelangten Mengen ein und derselben Cultur angehörten, ob und wie weit die einzelnen Dosen unter einander an Werth verschieden waren und welches die tödtliche Menge für jede einzelne Culturflüssigkeit war — nicht exact arbeiten kann, dürfte wohl allgemein zugestanden werden. Desgleichen sind die Schlüsse, welche aus solchen Versuchen gezogen werden, durchaus nicht einwandfrei.

Um diesen nicht unerheblichen Fehler der unbestimmten und unbestimmbaren Dosen zu vermeiden, bedienten wir uns eines von Hrn. Professor Brieger uns gütigst zur Verfügung gestellten pulverförmigen Tetanustoxins, wodurch wir in den Stand gesetzt waren, jederzeit in allergenauester Weise die passenden Dosen zu wählen. Kurze Zeit, bevor wir an den einzelnen Zuchten unsere Versuche begannen, erprobten wir die Wirksamkeit der Brieger'schen Substanz, indem wir sowohl die Dosis minima letalis als auch die Dosis certe efficax (die sicher tödtliche Dosis) auf das allergenaueste einstellten. Von den hierbei gefundenen Resultaten ausgehend, konnten wir bei Beginn der einzelnen Versuche selbst uns im Voraus genaue Rechenschaft geben, welche Dosen zu einer nur krankmachenden und welche zur sicher tödtlichen Wirkung erforderlich waren, natürlich unter Abrechnung der bis zu diesem Zeitpunkt eingetretenen unvermeidlichen Abschwächung der Giftsubstanz, welche trotz Aufbewahrung im Exsiccator und im Dunkeln allmählich, wenn auch langsam, an Wirkungswerth einbüsst.

Um wie viel dieser gesunken, wurde an einer längeren Reihe von Controlthieren zu gleicher Zeit mit der Prüfung der Zuchten festgestellt. Durch dies Verfahren waren wir in den Stand gesetzt, erstens nicht nur schon im Voraus uns ganz nahe der Grenze zwischen Leben und Tod zu bewegen, sondern dieselbe auch zu gleicher Zeit mit den Versuchen mit absolut mathematischer Genauigkeit auf den Nullpunkt (d. h. die Dosis certe efficax) einzustellen.

Wir lassen nunmehr in Tabellenform unsere Versuche folgen, welche zum Theil Hr. Dr. Benario auszuführen die Liebenswürdigkeit hatte,<sup>1</sup> wofür wir ihm an dieser Stelle besten Dank sagen; möchten indess denselben noch vorausschicken, dass wir unter  $\mu$  (Mikrogramm) analog dem Mikrometer den tausendsten Theil eines Milligramms, also 0.000001 Gramm verstehen, eine Bezeichnung, die uns wegen ihrer Uebersichtlichkeit, Raumersparniss und Vermeidung von Druck- und Schreibfehlern als wohl zweckmässig erscheint.

---

<sup>1</sup> Ueber die Art und Weise der Immunisirung der Versuchsthiere wird Herr Dr. Benario besonders berichten.



Tabelle I.  
Meerschweinchen von immunen Vätern und normalen Müttern.

Lfd. Nr.	Gewicht grm	Alter Tage	Injicirte Menge μ	Multiplum der tödtl. Dosis	Werth des Vaters zur Zeit der Schwänge- rung	Ausgang	Controllen
1	170	11	1.75	1.33	Serumwerth 600 000	nach 5 Tagen †	nach 4 Tagen †
2	455	66	0.65	1.1	Serumwerth 1 000 000	nach 6 Tagen †	sehr schwer erkrankt, kommt davon
3	425	66	1.5	2.0	desgl.	n. 3 Tg. †	nach 6 Tagen †

Tabelle II.  
Meerschweinchen von immunen Müttern und normalen Vätern.

Lfd. Nr.	Gewicht grm	Alter Tage	Injicirte Menge μ	Multiplum der tödtl. Dosis	Werth der Mutter zur Zeit der Conception	Ausgang	Controllen
1	225	19	0.3	1.1	übertrug die 2500 fach tödt- liche Dosis	keine Reaction	sehr schwer erkrankt, kommt davon
2	255	19	0.64	2.0	dieselbe Mutter	desgl.	nach 6 Tagen †
3	258	27 31 33 35	5 10 50 200	2.7 5.4 27.0 108.0	stand im Beginn der Immunsirung	keine Reaction	1 fach tödtl. Dosis nach 6 Tg. † 1.33 fach tödtliche Dosis nach 4 Tagen †

Wir glauben im Allgemeinen den Tabellen nicht viel mehr hinzu-  
fügen zu sollen.

Wie aus Tabelle I ersichtlich, überstand keines der von den immunen Vätern abstammenden Thiere die tödtliche Dosis (wobei wir stets die Dosis certe efficax im Auge haben). Die 1.1fach tödtliche Menge ertrug sogar noch ein Controlthier, welches etwas widerstandsfähiger gewesen war als die anderen zu derselben Zeit geprüften Controllen. Dagegen lehrt ein Blick auf Tabelle II, dass die von immunen Müttern geborenen und gesügten Jungen selbst auf die 108fach tödtliche Menge in keiner Weise reagierten. Sollte man der Meinung sein, dass wir mit dem Thier Nr. 3 der Tabelle II von unserem Grundsatz „ne bis in idem“ abgegangen seien, so diene zur Entgegnung, dass innerhalb des kurzen Zwischenraumes von einer Prüfung zur anderen von einer Steigerung der Immunität nicht wohl die Rede sein kann. Selbst aber diese angenommen, so würde die bedeutende Höhe, welche in so relativ kurzer Frist erreicht

Tabelle III. Mäuse von immunen Vätern und normalen Müttern.

Nr.	Gewicht grm	Alter Tage	Injicirte Menge $\mu$	Multiplum der tödlichen Dosis	Werth des Vaters, ertrag zur Zeit der Schwängerung die wievielfach tödtliche Dosis	Ausgang	Controllen
1	8.2	26	0.375	0.9	5000	mässig erkrankt nach 3 Tagen †	mässig erkrankt nach 5 Tagen †
2	9.2	26	0.5	1.0	5000	desgl.	nach 4 Tagen †
3	10.5	26	0.75	1.5	5000	nach 5 Tagen †	nach 3—6 Tagen †
4	6.0	29	0.25	1.33	12000	" 3 "	
5	7.1	29	0.375	1.66	12000	" 2 "	
6	7.2	29	0.5	2.5	12000	" 2 "	
7	7.5	29	0.75	3.2	12000	am selben Tage †	nach 2—7 Tagen †
8	7.5	29	1.0	5.0	12000	nach 3 Tagen †	
9	6.8	30	0.33	1.3	3500	" 3 "	nach 2 Tagen †
10	7.0	30	0.5	2.0	3500	" 3 "	
11	7.1	30	0.66	2.67	3500	" 2 "	leicht erkrankt nach 7 Tagen †
12	9.7	31	0.625	1.25	3300	" 2 "	
13	10.5	31	1.25	2.5	3300	" 2 "	nach 4 Tagen †
14	8.2	31	0.25	0.8	3300	leicht krank, Springer	nach 2 Tagen †
15	8.5	31	0.375	1.2	3300	mässig krank, Springer	leicht erkrankt, kommen davon nach 7 Tagen †
16	8.7	31	0.5	1.8	3300	nach 5 Tagen †, Springer	
17	9.3	31	1.0	2.6	3300	nach 2 Tagen †	nach 3—6 Tagen †
18	7.1	34	0.25	1.25	4000	" 3 "	
19	7.9	34	0.375	1.5	4000	" 3 "	leicht erkrankt, kommen davon nach 7 Tagen †
20	7.5	34	0.5	2.1	4000	" 3 "	
21	8.0	34	0.75	3.0	4000	" 2 "	nach 3—6 Tagen †
22	9.0	34	1.0	3.6	4000	" 2 "	
23	7.4	36	0.035	0.28	2000	schwer krank, kommt davon	leicht erkrankt, kommen davon nach 7 Tagen †
24	6.6	36	0.025	0.38	2000	mässig krank, kommt davon	
25	8.1	36	0.05	0.6	2000	nach 7 Tagen †	keine Controllen
26	8.8	36	0.08	0.9	2000	" 6 "	
27	9.0	36	0.12	1.33	2000	" 4 "	nach 6 Tagen †
28	7.0	43	0.125	0.5	1000	" 4 "	nach 7 Tagen †

29	7.2	43	0.25	1.0	1000	nach 3 Tagen †	keine Controlen
30	7.5	43	0.5	2.0	1000	"	"
31	9.0	44	0.25	0.8	12000	"	"
32	9.8	44	0.375	1.25	12000	"	"
33	10.3	44	0.5	1.66	12000	"	nach 3-6 Tagen †
34	10.3	44	0.75	2.5	12000	"	"
35	11.1	44	1.0	3.2	12000	"	"
36	10.8	45	0.5	1.66	12000	"	"
37	10.2	45	0.75	2.5	12000	"	"
38	8.2	51	0.15	0.5	900	"	nach 3 Tagen †
39	8.8	56	0.5	2.0	4000	leicht erkrankt	keine Controlen
40	8.8	56	0.75	2.9	4000	nach 3 Tagen †	nach 3 Tagen †
41	10.8	56	1.0	3.3	4000	"	"
42	14.0	64	0.03	0.21	1600	"	leicht krank
43	8.4	64	0.04	0.48	1600	leicht krank, kommt davon	leicht krank
44	9.9	64	0.06	0.6	1600	mässig krank, kommt davon	mässig krank
45	10.6	64	0.08	0.75	1600	nach 8 Tagen †	mittelschwer erkrankt
46	10.9	64	0.1	0.92	1600	"	schwer erkrankt
47	10.9	64	0.15	1.37	1600	"	nach 6 Tagen †
48	11.7	64	0.2	1.71	1600	"	nach 4 Tagen †
49	11.2	80	0.1	0.9	4000	"	schwer krank
50	12.9	80	0.2	1.55	4000	"	nach 6 Tagen †
51	13.0	80	0.3	2.3	4000	"	nach 4 Tagen †
52	14.4	93	0.075	0.52	4000	"	leicht erkrankt
53	15.9	93	0.15	0.94	4000	schwer krank, kommt davon	nach 7 Tagen †
54	15.4	93	0.25	1.69	4000	nach 6 Tagen †	nach 5 Tagen †
55	16.1	93	0.4	2.5	4000	"	nach 4 Tagen †
56	14.0	97	0.065	0.46	4000	leicht erkrankt	leicht erkrankt
57	15.0	97	0.1	0.66	4000	schwer krank, kommt davon	mittelschwer erkrankt
58	15.5	97	0.15	1.0	4000	nach 6 Tagen †	"
59	16.7	97	0.2	1.2	4000	"	nach 6-7 Tagen †
60	18.6	97	0.3	1.61	4000	"	"
61	15.5	107	0.25	1.6	4800	"	"
62	17.0	108	0.16	0.94	4800	"	nach 7 Tagen †

Tabelle IV.  
Mäuse von immunen Müttern und normalen Vätern.

Lfd. Nr.	Gewicht gram	Alter Tage	Injizierte Menge µ	Multiplum der tödlichen Dosis	Mutter ertrag zur Zeit der Conception die wievielfach tödliche Giftmenge	Ausgang	Controllen
1	8.0	49	0.04	0.5	400	sehr gering erkrankt	leicht erkrankt
2	8.0	49	0.06	0.75	400	Andeutung von Erkrankung	mittelschwer erkrankt
3	8.0	49	0.08	1.0	400	sehr gering	nach 7 Tagen †
4	9.0	49	0.1	1.11	400	desgl.	keine Controlle, wäre n. 6—7 Tg. †
5	10.0	49	0.15	1.5	400	desgl.	nach 6 Tagen †
6	10.0	49	0.25	2.5	400	geringfügig	„ 4 „ †
7	12.5	49	0.4	3.2	400	mässig erkrankt	„ 3 „ †
8	11.9	85	0.225	0.5	750	geringfügig	keine Controlle, wäre erkrankt n. davon gekommen
9	12.0	85	0.45	1.0	750	nach 6 Tagen †	nach 4 Tagen †
10	10.5	85	0.75	2.0	750	„ 5 „ †	keine Controlle, wäre n. 3—4 Tg. †
11	13.0	95	0.77	1.0	500	„ 2 „ †	nach 5 Tagen †
12	13.2	95	1.15	1.5	500	„ 2 „ †	„ 4 „ †
13	13.0	95	1.54	2.0	500	„ 2 „ †	keine Controlle, wäre n. 3—4 Tg. †
14	14.0	99	0.075	0.54	3200	leicht erkrankt	leicht erkrankt
15	18.0	99	0.15	0.88	3200	mittelschwer erkrankt	mittelschwer erkrankt
16	18.0	99	0.25	1.39	3200	nach 3 Tagen †	nach 6 Tagen †
17	18.0	99	0.4	2.22	3200	„ 2 „ †	„ 4 „ †

wurde, doch nur beweisen, dass eine nicht unbedeutende Grundimmunität vorhanden gewesen sein muss, denn ein normales oder nur geringgradig immunes Thier würde einer so brüsken Steigerung der Giftdosis sicher in einigen Tagen erlegen sein. Im Uebrigen sind wir gar nicht gesonnen, irgend welche besonderen Schlussfolgerungen gerade aus diesem Versuche zu ziehen.

Zu den beiden vorstehenden Tabellen III u. IV wäre nichts Wesentliches zu bemerken. Man wird finden, dass in einzelnen Zuchtprüfungen, die ja leicht aus der Verschiedenheit des Alters der Thiere zu erkennen sind, die absoluten Dosen sehr von einander abweichen, oft um das zehnfache differiren. Der Grund dafür liegt in der verschiedengradigen Wirksamkeit der uns von Hrn. Prof. Brieger zur Verfügung gestellten Substanzen.

Tabelle III zeigt uns, dass alle Thiere, welche mehr als die absolut tödtliche Dosis erhalten haben, ausnahmslos zu Grunde gegangen sind wie die Controlen; ja in drei Fällen (Nr. 25, 45 und 49) sind letztere noch am Leben geblieben, während die Jungen der Dosis erlagen. Die einzige Ausnahme bildet Nr. 15, welche auf die Einverleibung der 1.2fach tödtlichen Menge nur mit einer mässig schweren Erkrankung reagierte, während das Controlthier nach 7 Tagen starb. Wie aber schon in der Tabelle angegeben, war dieses Thier ein sogenannter Springer, eine Race, die sich als ganz besonders widerstandsfähig Infectionen gegenüber beweist. Leider stand uns zu der damaligen Zeit unter den Controlthieren ein gleiches Exemplar nicht zur Verfügung.

Aus Tabelle IV ersehen wir dagegen Folgendes: Von den 49 Tage alten Jungen (Nr. 1 bis 7) immuner Mütter wird die 3.2fach tödtliche Dosis ertragen unter mässiger Erkrankung, während das Controlthier nach 3 Tagen, also acut, erliegt. In den anderen Fällen (Nr. 8 bis 17) zeigt sich durchaus keine Abweichung von dem Verhalten normaler Mäuse (d. h. von nicht immunen Müttern geborenen). Es sind eben hier die von der Mutter mitgegebenen Antikörper bereits zur Zeit der Prüfung ausgeschieden, was mitunter am Ende des zweiten, sicher aber am Ende des dritten Monats der Fall ist, wie wir aus den Ricin- und Abrinversuchen wissen.

Wir halten uns durch den Ausfall unserer Versuche für berechtigt, noch einmal zu betonen:

1. Es giebt auch beim Tetanus keine vom Vater übertragene Immunität.
2. Nur die Mutter ist im Stande, eine solche zu übertragen.
3. Diese Immunität erlischt mit dem Ende des zweiten, sicher nach dem dritten Monat.

Wir halten unsere Untersuchungen über die Vererbung der Immunität indessen hiermit noch nicht für abgeschlossen, sondern setzen dieselben noch fort an *Pyocyaneus* und Rauschbrand. Letzterer bietet dadurch ein erhöhtes Interesse, als es hier zur Immunisirung nicht wie bei den anderen erwähnten Krankheiten einer Steigerung bedarf, sondern weil eine einmalige überstandene Infection einen dauernden Schutz verleiht.

Somit wäre auch die Analogie mit einer menschlichen Immunität, die doch auch nur durch eine einmalige Infection zu Stande kommt, eine vollständige, und es wird dabei in unwiderleglicher Weise der Einfluss des Vaters festgestellt werden können, ganz unabhängig von dem etwaigen Einwurf, dass nur ein Vater, der eine beträchtliche Immunität besitzt, eine solche auf seine Jungen übertragen könne. Ueber diese Versuche werden wir seiner Zeit berichten.

---