

Über die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination.

III. Mitteilung.

Beobachtungen über die Mitagglutination von Typhusbacillen während der Immunisierung von Kaninchen mit Paratyphus B-Bacillen.

Von

Prof. Dr. K. Aoki u. Dr. T. Konno.

(青木 薫)

(昆野恒太郎)

(Aus dem bakteriologischen Institut der Universität zu Sendai.)

Wie wir in der ersten Mitteilung* schon bemerkt haben, so steigt, wenn man Kaninchen mit Typhusbacillen lange Zeit vorbehandelt, bei den meisten Tieren die Mitagglutination von Paratyphus B-Bacillen, welche im Anfang der Immunisierung nicht hoch war, mit weiteren Vorbehandlungen immer mehr, so dass sie endlich fast den Titer der Hauptagglutination erreichen kann. Dabei verhält sich die Vermehrungsgeschwindigkeit bei den beiden Reaktionen ganz verschieden; die Hauptagglutination nimmt nämlich in dem vorderen Stadium der Immunisierung stärker zu, als im letzteren Stadium derselben. Dagegen vermehrte sich die Mitagglutination in dem vorderen Stadium weniger, als in dem letzteren Stadium derselben. Deshalb zeigte sich der Wert des Bruches, welcher die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination in der Weise ausdrückt, dass der Nenner desselben den Titer der Hauptagglutination, der Zähler desselben den Titer der Mitagglutination darstellt, wie folgt: Der Bruch, welcher im Anfang der Immunisierung ziemlich gross war, wurde mit dem Fortschritt der Vorbehandlung immer kleiner, so dass er endlich minimalst in der ganzen Immunisierungszeit wurde. Von diesem Zeitpunkt fing er an wieder sich zu vermehren, wenn die Tiere noch weiter mit steigenden Dosen vorbehandelt wurden. Diese Zu-

* Erscheint im Centralblatt f. Bakteriologie I. Abt. Bd. 1920.

nahme ging schliesslich so weit, dass der Wert des Bruches bei den meisten Tieren fast 1/1 wurde.

Der Zeitpunkt, wo dieser minimalste Wert des Bruches eintrat, scheint bei der subkutanen Immunisierung später als bei der intravenösen Vorbehandlung einzutreten. Der absolute Wert des minimalsten Bruches hängt von der Menge der eingespritzten Bakterien, resp. der Zahl und der Weise der Vorbehandlungen ab.

Hier wurde geprüft, ob man diese Erscheinung auch bei der Immunisierung der Kaninchen mit Paratyphus B-Bacillen gegen Typhusbacillen nachweisen kann.

Subkutane Immunisierung.

Versuch 1.

Es wurden sechs Kaninchen mit steigenden Dosen von sechs Stämmen Paratyphus B-Bacillen zwölfmal vorbehandelt. Zuerst wurde die Dose von $\frac{1}{1000}$ Agarkultur, dann $\frac{1}{100}$ und schliesslich eine Dose von 7 Agarkulturen eingebracht. Jeden siebenten Tag nach der einzelnen Vorbehandlung wurde die Blutprobe von Ohrvenen entnommen und auf den Titer der Haupt- und Mitagglutination geprüft. Aus diesem Resultate wurde eine durchschnittliche Zahl in Bezug auf die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination und die Vermehrungsgeschwindigkeit derselben ausgerechnet, um einerseits die Beeinflussung der Individualität der Tiere und andererseits die der Stämme der Bakterien auszugleichen. Die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination wurde hier auch durch einen Bruch dargestellt, wobei der Titer der Hauptagglutination als der Nenner, der Titer der Mitagglutination als der Zähler angenommen wurde. Die Vermehrungsgeschwindigkeit wurde gleichfalls in der Weise ausgedrückt, dass man den Titer der Hauptagglutination oder Mitagglutination durch den Titer der nächst vorhergegangenen Agglutination dividierte. Auf diese Weise bekamen wir die Tabelle 1.

Tabelle 1.

| Mal u. Dose der Einspritzung | | Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination | Beziehung zwischen den nachfolgenden Agglutinationen | | |
|------------------------------|-----------------------|--|--|----------------------------|-------------------------|
| | | | | Haupt-agglutination | Mit-agglutination |
| I | $\frac{1}{1000}$ Agar | $\frac{116}{250} = \frac{1}{2,1}$ | I—II | $\frac{1833}{250} = 7$ | $\frac{175}{116} = 1,5$ |
| | | | | II | $\frac{1}{100}$ |
| III | $\frac{1}{10}$ | $\frac{308}{6666} = \frac{1}{21}$ | II—III | $\frac{6666}{1833} = 3,6$ | |
| | | | III—IV | $\frac{10000}{6666} = 1,5$ | $\frac{208}{308} = 0,6$ |

| Mal u. Dose der Einspritzung | | Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination | Beziehung zwischen den nachfolgenden Agglutinationen | | |
|------------------------------------|--------------------|---|---|------------------------------|---------------------------|
| | | | | Haupt- agglutination | Mit- agglutination |
| IV | $\frac{1}{5}$ Agar | $\frac{208}{10000} = \frac{1}{48}$ | IV—V | $\frac{10833}{10000} = 1,09$ | $\frac{141}{208} = 0,67$ |
| V | $\frac{1}{2}$ | $\frac{141}{10833} = \frac{1}{76}$ | V—VI | $\frac{16666}{10833} = 1,5$ | $\frac{200}{141} = 1,4$ |
| VII | 1 | $\frac{200}{16666} = \frac{1}{83}$ | VI—VII | $\frac{18333}{16666} = 1,1$ | $\frac{325}{200} = 1,6$ |
| VI | 2 | $\frac{325}{18333} = \frac{1}{56}$ | VII—VIII | $\frac{23333}{18333} = 1,2$ | $\frac{675}{325} = 2,0$ |
| VIII | 3 | $\frac{675}{23333} = \frac{1}{34}$ | VIII—IX | $\frac{35000}{23333} = 1,5$ | $\frac{841}{675} = 1,2$ |
| IX | 4 | $\frac{841}{35000} = \frac{1}{41}$ | IX—X | $\frac{40000}{35000} = 1,1$ | $\frac{1083}{841} = 1,3$ |
| X | 5 | $\frac{1083}{40000} = \frac{1}{37}$ | X—XI | $\frac{30000}{40000} = 0,75$ | $\frac{1166}{1083} = 1,0$ |
| XI | 6 | $\frac{1166}{30000} = \frac{1}{25,7}$ | XI—XII | $\frac{32000}{30000} = 1,06$ | $\frac{800}{1166} = 0,68$ |
| XII | 7 | $\frac{800}{32000} = \frac{1}{40}$ | | | |

Bemerkung: $\left\{ \begin{array}{l} \text{Nenner} = \text{Titer der Hauptagglutination.} \\ \text{Zähler} = \text{Titer der Mitagglutination.} \end{array} \right.$

Die Hauptagglutination, welche nach den ersten zwei Einspritzungen mit einer grossen Geschwindigkeit zugenommen hatte, vermehrte sich mit den weiteren Vorbehandlungen mit kleiner Geschwindigkeit allmählich, so dass ihr Titer nach der zehnten Vorbehandlung einen maximalen Wert erreichte. Die Mitagglutination, welche nach den ersten zwei Impfungen sehr schwach war, nahm mit den weiteren Einspritzungen allmählich immer mehr zu, bis sie nach der achten Impfung plötzlich stark sich vermehrte. Diese starke Vermehrungsgeschwindigkeit dauerte nicht lang, sondern ging bald zu einer kleineren über. Deshalb waren wir niemals im Stande die Mitagglutination von Typhusbacillen im Paratyphusimmunserum so hoch zu bringen, wie den Titer der Hauptagglutination. Der Bruch, welcher die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination darstellt, zeigte sich im Anfang der Vorbehandlung ziemlich gross. Dieser Wert nahm allmählich mit den weiteren Vorbehandlungen immer

mehr ab, bis er bei der sechsten Einspritzung minimalst in der ganzen Immunisierungszeit wurde. Von diesem Zeitpunkt an vermehrte er sich mit den weiteren Impfungen allmählich wieder, so dass er bei der elften Impfung maximal wurde. Doch konnten wir in diesem Falle nie so hohen Wert wie $\frac{1}{1}$ erhalten, welchen man bei der Immunisierung der Kaninchen mit Typhusbacillen erhalten konnte; ja, er verminderte sich sogar wieder bei den weiteren Vorbehandlungen.

Versuch 2.

Hier wurden auch sechs Kaninchen mit denselben Stämmen von Paratyphusbacillen in steigenden Dosen vorbehandelt. Zuerst wurde die Dose von $\frac{1}{10}$ Agar, dann $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{2}$, 1,

Tabelle 2.

| Mal u. Dose der Einspritzung | | Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination | Beziehung zwischen den nachfolgenden Agglutinationen | | |
|------------------------------------|---------------------|---|---|-----------------------------|----------------------------|
| | | | | Haupt- agglutination | Mit- agglutination |
| I | $\frac{1}{10}$ Agar | $\frac{300}{916} = \frac{1}{3}$ | I—II | $\frac{4833}{916} = 5,2$ | $\frac{250}{300} = 0,8$ |
| | | $\frac{250}{4833} = \frac{1}{19}$ | | $\frac{16666}{4833} = 3,4$ | $\frac{233}{250} = 0,9$ |
| II | $\frac{1}{5}$ | $\frac{233}{16666} = \frac{1}{71}$ | II—III | $\frac{13333}{16666} = 0,8$ | $\frac{283}{233} = 1,2$ |
| III | $\frac{1}{2}$ | $\frac{283}{13333} = \frac{1}{47}$ | III—IV | $\frac{16666}{13333} = 1,2$ | $\frac{333}{283} = 1,2$ |
| IV | 1 | $\frac{333}{16666} = \frac{1}{50}$ | IV—V | $\frac{14000}{16666} = 0,8$ | $\frac{380}{333} = 1,1$ |
| V | 2 | $\frac{380}{14000} = \frac{1}{37}$ | V—VI | $\frac{22500}{14000} = 1,6$ | $\frac{1437}{380} = 3,7$ |
| VI | 3 | $\frac{1439}{22500} = \frac{1}{15}$ | VI—VII | $\frac{27500}{22500} = 1,2$ | $\frac{1000}{1437} = 0,7$ |
| VII | 4 | $\frac{1000}{37500} = \frac{1}{27}$ | VII—VIII | $\frac{27500}{27500} = 1,0$ | $\frac{1300}{1000} = 1,3$ |
| VIII | 5 | $\frac{1300}{27500} = \frac{1}{21}$ | VIII—IX | $\frac{35000}{27500} = 1,2$ | $\frac{1375}{1300} = 1,07$ |
| IX | 6 | $\frac{1375}{35000} = \frac{1}{25}$ | IX—X | $\frac{66666}{35000} = 1,9$ | $\frac{1500}{1375} = 1,09$ |
| X | 7 | $\frac{1500}{66666} = \frac{1}{44}$ | X—XI | | |
| XI | 7 | | | | |

Bemerkung: $\left\{ \begin{array}{l} \text{Nenner} = \text{Titer d. Hauptagglutination.} \\ \text{Zähler} = \text{Titer d. Mitagglutination.} \end{array} \right.$

2, 3, 4, 5, 6 und endlich 7 Agarkulturen in siebentägigen Intervallen eingespritzt. Die Blutproben wurden ebenso genommen und ebenso auf die Haupt- und Mitagglutination geprüft, wie bei dem vorigen Versuche. Aus diesem Resultate wurde eine durchschnittliche Zahl in Bezug auf die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination und auf die Vermehrungsgeschwindigkeit berechnet wie bei dem ersten Versuche (Tab. 2).

Die Hauptagglutination, welche bei den ersten zwei Vorbehandlungen energisch zugenommen hatte, zeigte von der vierten Impfung an allmählich eine geringere Zunahme, so dass sie bei der elften Einspritzung erst einen maximalen Wert erreichte. Dagegen zeigte die Mitagglutination ein ganz anderes Zunahmeverhältnis. Sie zeigte nämlich bis zu der sechsten Impfung keine besondere Zunahme und nahm erst in der siebenten Vorbehandlung enorm stark zu. Diese starke Vermehrungsgeschwindigkeit wurde wieder schwächer. So vermehrte sich die Mitagglutination allmählich bis zu der elften Einspritzung. Der Bruch, welcher bei der ersten Impfung $\frac{1}{3}$ gross war, verminderte sich mit den weiteren Einspritzungen immer mehr, so dass er bei der dritten, vierten, eventuell fünften Einspritzung minimal wurde. Von diesem Zeitpunkt fing er wieder an zuzunehmen, so dass man ihn endlich bei der siebenten Impfung am grössten fand. Dieser maximale Wert verminderte sich mit den weiteren Vorbehandlungen allmählich wieder, so dass er nach der elften Impfung deutlich wieder kleiner wurde. Doch konnten wir bei diesem Versuche auch die Mitagglutination von Typhusbacillen nicht so weit bringen, wie die Mitagglutination von Paratyphusbacillen bei der Immunisierung der Kaninchen mit Typhusbacillen sich gezeigt hatte.

Versuch 3.

Zum Schluss wurden sechs Kaninchen mit sechs Stämmen von Paratyphusbacillen vorbehandelt. Die Dose war bei diesem Versuche viel grösser als bei den vorigen zwei. Zuerst wurde nämlich die Dose von $\frac{1}{2}$ Agar, dann immer steigend und schliesslich acht Agarkulturen eingespritzt. Aus diesem Ergebnisse wurde eine durchschnittliche Zahl ausgerechnet, wie bei den obigen zwei Versuchen (Tab. 3).

Tabelle 3.

| Mal u. Dose der Einspritzung | | Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination | Beziehung zwischen den nachfolgenden Agglutinationen | | |
|------------------------------------|--------------------|---|---|-----------------------------|---------------------------|
| | | | | Haupt- agglutination | Mit- agglutination |
| I | $\frac{1}{2}$ Agar | $\frac{333}{1666} = \frac{1}{5}$ | I—II | $\frac{8333}{1666} = 5,0$ | $\frac{450}{333} = 1,3$ |
| II | 1 | $\frac{450}{8333} = \frac{1}{18}$ | II—III | $\frac{18333}{8333} = 2,2$ | $\frac{333}{450} = 0,7$ |
| III | 2 | $\frac{333}{18333} = \frac{1}{55}$ | III—IV | $\frac{18333}{18333} = 1,0$ | $\frac{566}{333} = 1,7$ |
| IV | 3 | $\frac{566}{18333} = \frac{1}{32}$ | IV—V | $\frac{23333}{18333} = 1,2$ | $\frac{616}{566} = 1,09$ |
| V | 4 | $\frac{616}{23333} = \frac{1}{37}$ | V—VI | $\frac{40000}{23333} = 1,7$ | $\frac{1566}{616} = 2,5$ |
| VI | 5 | $\frac{1566}{40000} = \frac{1}{25}$ | VI—VII | $\frac{53333}{40000} = 1,3$ | $\frac{3866}{1566} = 2,4$ |
| VII | 6 | $\frac{3866}{53333} = \frac{1}{13}$ | VII—VIII | $\frac{58333}{53333} = 1,1$ | $\frac{3116}{3866} = 0,8$ |
| VIII | 7 | $\frac{3116}{58333} = \frac{1}{18}$ | VIII—IX | $\frac{58333}{58333} = 1,0$ | $\frac{2333}{3116} = 0,7$ |
| IX | 7 | $\frac{2333}{58333} = \frac{1}{25}$ | IX—X | $\frac{53333}{58333} = 0,9$ | $\frac{1916}{2333} = 0,8$ |
| X | 7 | $\frac{1916}{53333} = \frac{1}{27}$ | X—XI | $\frac{50000}{53333} = 0,9$ | $\frac{700}{1916} = 0,37$ |
| XI | 8 | $\frac{700}{50000} = \frac{1}{71}$ | | | |

Bemerkung: $\left\{ \begin{array}{l} \text{Nenner} = \text{Titer d. Hauptagglutination.} \\ \text{Zähler} = \text{Titer d. Mitagglutination.} \end{array} \right.$

Die Vermehrungsgeschwindigkeit der Hauptagglutination war bis zu der dritten Impfung enorm gross, dann stieg sie allmählich schwach, so dass der Titer derselben bei der siebenten Einspritzung einen maximalen Wert erreichte. Der Titer der Mitagglutination, welcher bis zu der sechsten Impfung unbedeutend zugenommen hatte, zeigte bei der sechsten Impfung eine plötzliche grosse Zunahme. Von diesem Zeitpunkt an vermehrte er sich schwächer und langsam mit den weiteren Vorbehandlungen, bis er bei der achten Vorbehandlung wieder abzunehmen anfing. Der Bruch, welcher bei der ersten Impfung $\frac{1}{5}$ war, nahm mit den weiteren Einspritzungen allmählich

ab, so dass er bei der dritten Vorbehandlung minimal wurde. Dieser kleinste Wert fing wieder an sich zu vermehren und wurde bei der siebenten Impfung maximal, nahm aber bald nach weiteren Vorbehandlungen wieder ab. Hier konnten wir auch nicht so hohe Mitagglutination erhalten, wie den Titer der Hauptagglutination.

Wenn man die Resultate aus den obigen drei Versuchen vergleichend betrachtet, wird man leicht finden, dass, obwohl eine gewisse Abweichung bei einzelnen Punkten zu bemerken war, doch die Resultate im grossen und ganzen übereinstimmten. Diese Abweichung muss hauptsächlich darauf beruhen, dass die Dose der eingespritzten Bakterien nicht gleich gewesen war. Selbstverständlich war die Beeinflussung der Individualität der Tiere und der Stämme der Bakterien ausgeschlossen.

Die Hauptagglutination, welche in den drei Versuchen bei den vorderen zwei oder drei Vorbehandlungen mit einer starken Vermehrungsgeschwindigkeit zunahm, wurde von der vierten Impfung mit einer schwächeren Vermehrungsgeschwindigkeit allmählich immer grösser, so dass sie endlich einen maximalen Titer in der ganzen Immunisierungszeit erreichte. Der absolute Wert des maximalen Titers derselben hing aber nicht von der Zahl der Vorbehandlungen, sondern von der Dose der eingespritzten Bakterien ab. Ebenso war der Zeitpunkt, wo dieser maximale Titer eintrat, von der Dose der Bakterien abhängig, denn er trat bei dem Versuche 3, wo die grosse Dose Bakterien eingespritzt wurde, schon bei der siebenten Vorbehandlung ein, während er bei dem Versuche 1, wo die Tiere mit einer kleineren Menge von Bakterien vorbehandelt worden waren, selbst nach der zehnten Impfung noch nicht nachzuweisen war.

Die Mitagglutination, welche bei allen Versuchen im Anfang unbedeutend zunahm, zeigte eine enorme Zunahme in dem Versuche 1 bei der achten Impfung, in dem Versuche 2 bei der siebenten und in dem Versuche 3 bei der sechsten Impfung. Bei den weiteren Vorbehandlungen vermehrte sie sich schwach allmählich, so dass sie endlich einen maximalen Titer erreichte. Bei den ferneren Vorbehandlungen zeigte sie wieder eine gewisse Abnahme. Die Grösse des maximalen Titers der Mitagglutination und der Zeitpunkt, wo er eintrat, schien auch von der Dose der eingespritzten Bakterien abhängig zu sein. Deshalb trat er bei dem Versuche 3 viel grösser auf als bei dem Versuche 1.

Der Bruch, welcher die Beziehung zwischen der Haupt- und

Tabelle 4.

| Mal der Einspritzung | Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination | Beziehung zwischen den nachfolgenden Agglutinationen | | |
|-------------------------|---|---|------------------------------|---------------------------|
| | | | Haupt- agglutination | Mit- agglutination |
| I | $\frac{249}{944} = \frac{1}{3,8}$ | | | |
| II | $\frac{291}{4999} = \frac{1}{17}$ | I—II | $\frac{4999}{944} = 5,2$ | $\frac{294}{249} = 1,1$ |
| III | $\frac{291}{13888} = \frac{1}{47}$ | II—III | $\frac{13888}{4999} = 2,7$ | $\frac{291}{291} = 1,0$ |
| IV | $\frac{352}{13888} = \frac{1}{39}$ | III—IV | $\frac{13888}{13888} = 1,0$ | $\frac{352}{291} = 1,2$ |
| V | $\frac{363}{16944} = \frac{1}{46}$ | IV—V | $\frac{16944}{13888} = 1,2$ | $\frac{363}{352} = 1,0$ |
| VI | $\frac{715}{23555} = \frac{1}{33}$ | V—VI | $\frac{23555}{16944} = 1,3$ | $\frac{715}{363} = 1,9$ |
| VII | $\frac{1876}{31388} = \frac{1}{16,7}$ | VI—VII | $\frac{31388}{23555} = 1,3$ | $\frac{1876}{715} = 2,6$ |
| VIII | $\frac{1597}{36388} = \frac{1}{23}$ | VII—VIII | $\frac{36388}{31388} = 1,1$ | $\frac{1597}{1876} = 0,8$ |
| IX | $\frac{1491}{40277} = \frac{1}{27}$ | VIII—IX | $\frac{40277}{36388} = 1,1$ | $\frac{1491}{1597} = 0,9$ |
| X | $\frac{1458}{42777} = \frac{1}{29}$ | IX—X | $\frac{42777}{40277} = 1,06$ | $\frac{1458}{1491} = 0,9$ |
| XI | $\frac{1122}{48888} = \frac{1}{43}$ | X—XI | $\frac{48888}{42777} = 1,1$ | $\frac{1122}{1458} = 0,7$ |

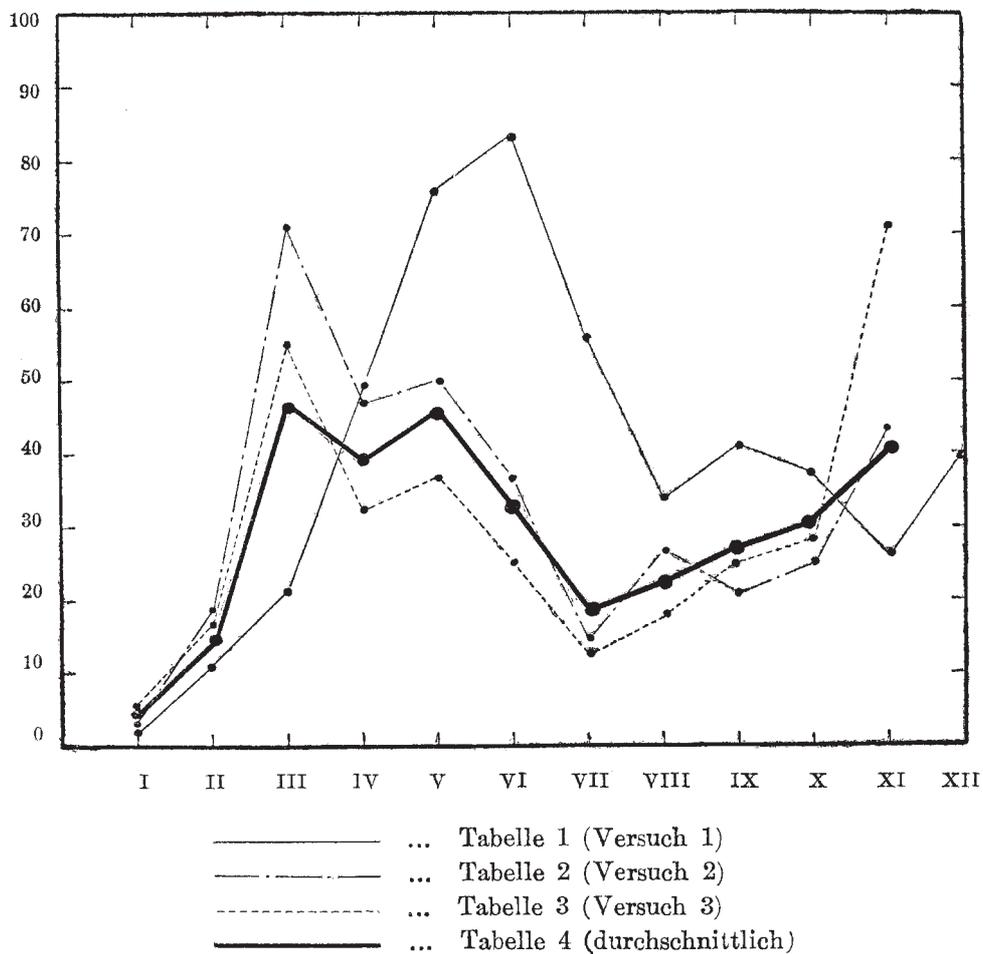
Bemerkung: $\left\{ \begin{array}{l} \text{Nenner} = \text{Titer der Hauptagglutination.} \\ \text{Zähler} = \text{Titer der Mitagglutination.} \end{array} \right.$

Mittagglutination darstellt, verhielt sich bei allen drei Versuchen im grossen und ganzen gleich. Einige Abweichungen mussten hauptsächlich dadurch zustande gekommen sein, dass die Dose der eingespritzten Bakterien nicht gleich gross war. Der Wert des Bruches zeigte sich nämlich im Anfangstadium der Immunisierung ziemlich gross. Bei weiteren Einspritzungen verminderte er sich aber bis zu einem gewissen Zeitpunkt, von welchem ab er wieder grösser wurde. Diese Zunahme war aber niemals so gross wie bei der Immunisierung der Kaninchen mit Typhusbacillen. Ja, er verminderte sich sogar wieder. Der absolute Wert des minimalsten Bruches schien nicht besonders von der Dose der eingespritzten Bakterien abhängig zu

sein, denn er war bei dem Versuch 1 $\frac{1}{83}$, während man ihn bei dem Versuche 2 $\frac{1}{50}$ fand. Doch schien der Zeitpunkt, wo dieser minimalste Wert des Bruches eintrat, von der Bakteriendosis abhängig zu sein, denn er trat bei dem Versuche, wo eine kleine Menge Bakterien eingegeben war, später ein, als bei dem Versuche, wo eine grössere Dose eingespritzt worden war.

Dieses Verhalten kann man in einer Kurvenlinie in der Weise darstellen, dass der Nenner des Bruches als die Ordinate, die Zahl der Vorbehandlung als die Abszisse genommen wurde (Kurve 1).

Kurve 1.



Um die Beeinflussung der Dose der Bakterien und der Stämme derselben auszugleichen, wurde eine durchschnittliche Zahl aus allen

drei Versuchen ausgerechnet. Nach dieser Zahl wurde ferner die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination und der Vermehrungsgeschwindigkeit derselben ausgerechnet. Nach diesen Ergebnissen kann man die oben auseinandergesetzte Erscheinung in Bezug auf die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination und der Vermehrungsgeschwindigkeit derselben klar ansehen (Tabelle 4 u. Kurve 1).

Intravenöse Immunisierung.

Versuch 4.

In diesem Versuche wurden sechs Kaninchen mit einer geringen Menge Antigen ganz langsam vorbehandelt. Zuerst wurde die Dose von $\frac{1}{1000}$ Agar, dann $\frac{1}{500}$, $\frac{1}{200}$, $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{50}$, $\frac{1}{20}$, $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{2}$ und 1 Agar eingebracht. Die Blutprobe wurde ebenso genommen und auf den Gehalt der Haupt- und Mitagglutination geprüft. Aus diesem Resultate wurde auch eine durchschnittliche Zahl in Bezug auf die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination und die Vermehrungsgeschwindigkeit ausgerechnet, um die Beeinflussung der Individualität der Tiere und der Stämme der Bakterien auszugleichen (Tab. 5).

Tabelle 5.

| Mal u. Dose der Einspritzung | Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination | Beziehung zwischen den nachfolgenden Agglutinationen | | |
|------------------------------------|---|---|-------------------------|-----------------------------|
| | | | Haupt- agglutination | Mit- agglutination |
| I | $\frac{1}{1000}$ Agar | $\frac{350}{750} = \frac{1}{2,1}$ | | |
| II | $\frac{1}{500}$ | $\frac{750}{2160} = \frac{1}{2,8}$ | I—II | $\frac{2160}{750} = 2,9$ |
| III | $\frac{1}{200}$ | $\frac{833}{7000} = \frac{1}{8,4}$ | II—III | $\frac{7000}{2160} = 3,2$ |
| IV | $\frac{1}{100}$ | $\frac{750}{9166} = \frac{1}{12}$ | III—IV | $\frac{9166}{7000} = 1,3$ |
| V | $\frac{1}{50}$ | $\frac{666}{26666} = \frac{1}{40}$ | IV—V | $\frac{26666}{9166} = 2,9$ |
| VI | $\frac{1}{20}$ | $\frac{750}{21666} = \frac{1}{29}$ | V—VI | $\frac{21666}{26666} = 0,8$ |
| VII | $\frac{1}{10}$ | $\frac{950}{28333} = \frac{1}{30}$ | VI—VII | $\frac{28333}{21666} = 1,3$ |
| | | | VII—VIII | $\frac{33333}{28333} = 1,1$ |
| | | | | $\frac{1250}{950} = 1,3$ |

| Mal u. Dose der Einspritzung | | Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination | Beziehung zwischen der nachfolgenden Agglutinationen | | |
|------------------------------------|---------------|---|---|------------------------------|-----------------------------|
| | | | | Haupt- agglutination | Mit- agglutination |
| VIII | $\frac{1}{5}$ | $\frac{1250}{33333} = \frac{1}{27}$ | VIII—IX | $\frac{31666}{33333} = 0,95$ | $\frac{1500}{1250} = 1,2$ |
| IX | $\frac{1}{2}$ | $\frac{1500}{31666} = \frac{1}{21}$ | | IX—X | $\frac{35000}{31666} = 1,1$ |
| X | 1 | $\frac{2000}{35000} = \frac{1}{17}$ | | | |

Bemerkung: $\left\{ \begin{array}{l} \text{Nenner} = \text{Titer der Hauptagglutination.} \\ \text{Zähler} = \text{Titer der Mitagglutination.} \end{array} \right.$

Die Hauptagglutination, welche bei den vorderen vier Vorbehandlungen mit einer starken Vermehrungsgeschwindigkeit zunahm, zeigte bei den weiteren Einspritzungen eine geringe Zunahme, so dass sie endlich bei den meisten Tieren 1:50000, durchschnittlich 1:35000 wurde. Hier muss bemerkt werden, dass das Kaninchen die intravenöse Einspritzung von Paratyphus B-Bacillen sehr schlecht vertrug, denn die Tiere gingen, wenn die Menge der eingespritzten Bakterien zwei Agar gross wurde, in den meisten Fällen zu Grunde. Deshalb waren wir niemals im Stande Tiere mit noch grösseren Dosen vorzubehandeln.

Die Mitagglutination, welche im Anfang der Vorbehandlung eine ziemlich grosse Vermehrungsgeschwindigkeit zeigte, nahm von der zweiten Vorbehandlung an unbedeutend und bei oder 4. der 5. Vorbehandlung nicht mehr zu, ja sogar manchmal ab. Von da an wurde sie wieder etwas grösser, so dass man sie bei der achten Vorbehandlung bedeutend gross fand.

Die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination zeigte einen ganz ähnlichen Verlauf wie bei der subkutanen Vorbehandlung. Der Wert des Bruches, welcher bei der ersten Vorbehandlung gross war, wurde mit den weiteren Vorbehandlungen immer kleiner und kleiner, so dass er bei der fünften Vorbehandlung am kleinsten während der ganzen Immunisierungszeit wurde. Von da an wurde er wieder grösser. Aber bei diesem Versuche war eine nochmalige Verminderung des Wertes des Bruches, welche bei der subkutanen Immunisierung immer nachzuweisen war, nicht festzustellen. Das könnte vielleicht dadurch zustande gekommen sein, dass die Tiere wegen der

Giftigkeit der Antigene nicht lange genug vorbehandelt werden konnten.

Versuch 5.

Hier wurden auch sechs Kaninchen mit sechs Stämmen in steigenden Dosen mehrmals vorbehandelt. Zuerst wurde die Dose von $\frac{1}{1000}$, dann von $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{2}$ und 1 Agar einverleibt. Bei diesem Versuche wurden die Tiere so stark geschädigt, dass sie alle bis zur Einspritzung von zwei Agarkulturen eingingen. Das Resultat dieses Versuches wurde ebenso genau betrachtet, wie bei dem letzten Versuche (Tab. 6).

Tabelle 6.

| Mal u. Dose der Einspritzung | Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination | Beziehung zwischen den nachfolgenden Agglutinationen | | | |
|------------------------------|--|--|---------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | | | Haupt-agglutination | Mit-agglutination | |
| I | $\frac{1}{1000}$ Agar | $\frac{216}{400} = \frac{1}{1,8}$ | I—II | $\frac{3200}{400} = 8,0$ | $\frac{433}{216} = 2,0$ |
| II | $\frac{1}{100}$ | $\frac{433}{3200} = \frac{1}{7}$ | II—III | $\frac{18000}{3200} = 5,6$ | $\frac{940}{433} = 2,1$ |
| III | $\frac{1}{10}$ | $\frac{940}{18000} = \frac{1}{19}$ | III—IV | $\frac{44000}{18000} = 2,4$ | $\frac{840}{940} = 0,9$ |
| IV | $\frac{1}{5}$ | $\frac{840}{44000} = \frac{1}{52}$ | IV—V | $\frac{90000}{44000} = 2,0$ | $\frac{3400}{840} = 4,0$ |
| V | $\frac{1}{2}$ | $\frac{3400}{90000} = \frac{1}{26}$ | V—VI | $\frac{75000}{90000} = 0,8$ | $\frac{4250}{3400} = 1,2$ |
| VI | 1 | $\frac{4250}{75000} = \frac{1}{17}$ | | | |

Bemerkung: { Nenner=Titer der Hauptagglutination.
 { Zähler=Titer der Mitagglutination.

Das Zunahmeverhältnis der Haupt- und Mitagglutination verhielt sich genau so wie bei dem obigen Versuche. Es war jedoch hier insofern verschieden, als die Zunahme und Abnahme der beiden Reaktionen nicht allmählich, sondern ganz plötzlich geschah. Dazu trat der absolute Wert der beiden Reaktionen viel höher ein.

Versuch 6.

Bei diesem Versuche wurden die Bakterien in einer noch grösseren Dose eingebracht. Zuerst wurde nämlich die Dose von $\frac{1}{100}$, dann $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{2}$ und 1 Agarkultur eingespritzt. Bei der ersten Impfung gingen schon zwei Tiere und bei der fünften und sechsten wieder drei Tiere zu Grunde, so dass man nach der Einspritzung von 1 Agar nur ein Tier am Leben erhielt. Deshalb waren die oben beschriebenen Erscheinungen bei diesem Versuche nicht genau nachzuweisen (Tab. 7).

Tabelle 7.

| Mal u. Dose der Einspritzung | | Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination | Beziehung zwischen den nachfolgenden Agglutinationen | | |
|------------------------------|----------------------|--|--|-----------------------------|---------------------------|
| | | | | Haupt-agglutination | Mit-agglutination |
| I | $\frac{1}{100}$ Agar | $\frac{875}{3500} = \frac{1}{4}$ | | | |
| II | $\frac{1}{10}$ | $\frac{1500}{25000} = \frac{1}{17}$ | I—II | $\frac{25000}{3500} = 7,1$ | $\frac{1500}{875} = 1,7$ |
| III | $\frac{1}{5}$ | $\frac{2250}{62500} = \frac{1}{28}$ | II—III | $\frac{62500}{25000} = 2,5$ | $\frac{2250}{1500} = 1,5$ |
| IV | $\frac{1}{2}$ | $\frac{2000}{83333} = \frac{1}{40}$ | III—IV | $\frac{83333}{62500} = 1,3$ | $\frac{2000}{2250} = 0,9$ |

Bemerkung: { Nenner=Titer der Hauptagglutination.
Zähler=Titer der Mitagglutination.

Versuch 7.

Schliesslich wurde derselbe Versuch mit noch grösserer Dose ausgeführt. Zuerst wurde $\frac{1}{10}$ Agar, dann $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{2}$ und 1 Agarkultur eingespritzt. Der Vermehrungsgeschwindigkeit der Haupt- und Mitagglutination und die Beziehungen derselben zu einander verhielten sich hier genau wie bei dem vierten Versuche.

Hier war aber das Resultat insofern verschieden, als die Titer der Haupt- und Mitagglutination sehr schnell hoch eintraten und der absolute Wert derselben viel grösser ausfiel (Tab. 8).

Tabelle 8.

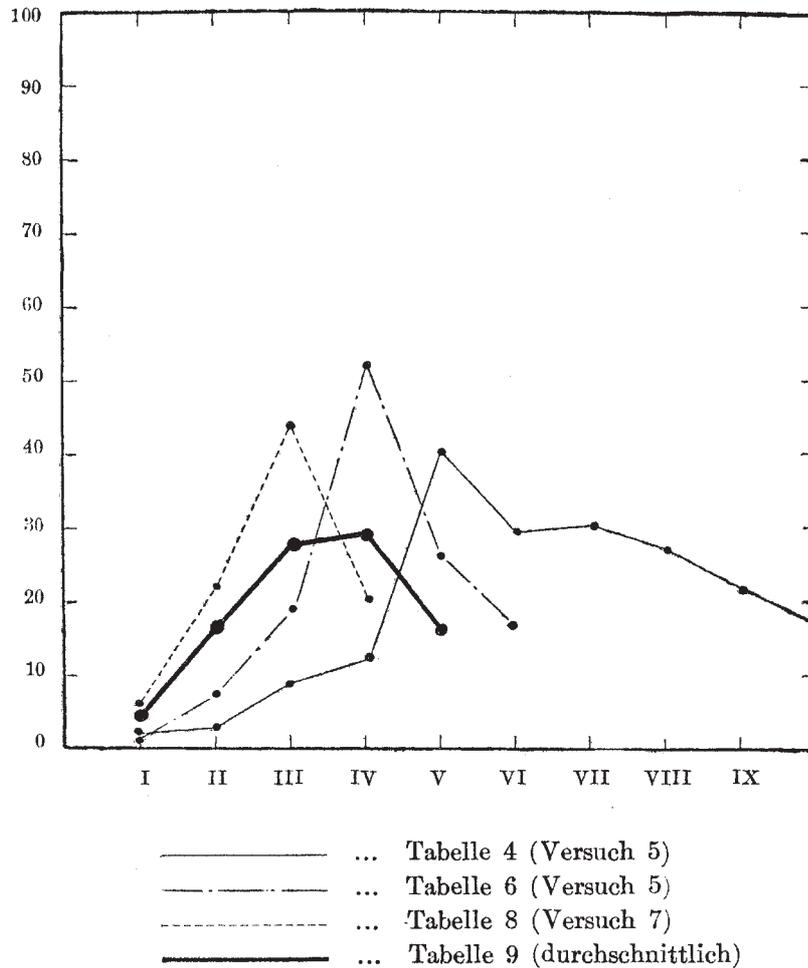
| Mal u. Dose der Einspritzung | | Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination | Beziehung zwischen den nachfolgenden Agglutinationen | | |
|------------------------------|---------------------|--|--|-----------------------------|---------------------------|
| | | | | Haupt-agglutination | Mit-agglutination |
| I | $\frac{1}{10}$ Agar | $\frac{1300}{8000} = \frac{1}{6,1}$ | | | |
| II | $\frac{1}{5}$ | $\frac{2200}{50000} = \frac{1}{22}$ | I—II | $\frac{50000}{8000} = 6,2$ | $\frac{2200}{1300} = 1,6$ |
| III | $\frac{1}{2}$ | $\frac{1600}{70000} = \frac{1}{44}$ | II—III | $\frac{70000}{50000} = 1,4$ | $\frac{1600}{2200} = 0,7$ |
| IV | 1 | $\frac{4000}{83333} = \frac{1}{20}$ | III—IV | $\frac{83333}{70000} = 1,2$ | $\frac{4000}{1600} = 2,5$ |

Bemerkung: { Nenner=Titer der Hauptagglutination.
Zähler=Titer der Mitagglutination.

Wenn man die Resultate aus den obigen vier Versuchen, wo die Tiere mit verschiedenen Dosen intravenös vorbehandelt waren, vergleichend betrachtet, so wird bald klar, dass das Vermehrungsverhältnis der Haupt- und Mitagglutination und die Beziehung zwischen den beiden Reaktionen im grossen und ganzen sich gleich verhielten. Aber sie verhielten sich insofern verschieden, als der absolute Wert der Haupt- und Mitagglutination von der eingespritzten Dose abhängig war. Unter einer bestimmten Grenze trat der Titer derselben desto grösser auf, je grösser die Dose der eingespritzten Bakterien war. Deshalb konnte man den maximalen Titer der Hauptagglutination bei dem Versuche 4, wo die Dose der eingespritzten Bakterien kleiner und langsam gestiegen war, in allen 12 maligen Vorbehandlungen noch nicht nachweisen, während man ihn bei den Versuchen 6 und 7, wo die Bakteriendose sehr gross war, schon bei der vierten Impfung nachweisen konnte. Ebenso verhielt sich der absolute Wert der Mitagglutination. Aber die Vermehrungsgeschwindigkeit der beiden Reaktionen verhielt sich ganz verschieden. Die Vermehrungsgeschwindigkeit der Hauptagglutination nämlich, welche bei den ersten zwei Vorbehandlungen sehr gross war, wurde von der dritten Impfung an ganz klein. Dagegen verhielt sich die Vermehrungsgeschwindigkeit der Mitagglutination so, dass sie im Anfang der Immunisierung nicht besonders stark, erst in dem letzteren Stadium sehr gross wurde.

Deshalb verhielt sich die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination so, dass der Bruch, welcher sie darstellt, bei der ersten Immunisierung sehr gross, bei dem mittleren Stadium sehr klein und endlich bei dem letzten Stadium wieder gross wurde. Der Zeitpunkt, wo dieser kleinste Wert des Bruches eintrat, hängt auch von der Dose der eingespritzten Bakterien ab. Je grösser die Dose, desto früher trat er ein. Deshalb konnte man ihn bei dem Versuche, wo eine ganz kleine Menge eingespritzt wurde, erst bei der 5. Impfung nachweisen, während man ihn bei dem Versuch 7, wo die Bakterien in einer noch grösseren Dose eingespritzt worden waren, schon bei der dritten Vorbehandlung nachweisen konnte. Der absolute Wert des Bruches schien hier aber nicht von der Dose der eingespritzten Bakterien abhängig zu sein, denn wir fanden ihn bei allen vier Versuchen fast gleich gross. Dieses Verhalten kann man auch hier in einer Kurvenlinie deutlich darstellen (Kurve 2).

Kurve 2.



Um die Beeinflussung der Dose der Bakterien und der Stämme derselben auszugleichen, wurde eine durchschnittliche Zahl aus allen vier Versuchen ausgerechnet. Nach dieser Zahl wurde ferner die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination und der Vermehrungsgeschwindigkeit derselben ausgerechnet. Nach diesen Ergebnissen kann man die oben auseinandergesetzte Erscheinung in Bezug auf die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination und der Vermehrungsgeschwindigkeit derselben klar ersehen (Tab. 9).

Tabelle 9.

| Mal der Einspritzung | Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination | Beziehung zwischen den nachfolgenden Agglutination | | |
|----------------------|--|--|-----------------------------|----------------------------|
| | | | Haupt-agglutination | Mit-agglutination |
| I | $\frac{685}{3162} = \frac{1}{4,6}$ | | | |
| II | $\frac{1221}{20091} = \frac{1}{1,6}$ | I—II | $\frac{20091}{3162} = 6,3$ | $\frac{1221}{685} = 1,8$ |
| III | $\frac{1405}{39375} = \frac{1}{28}$ | II—III | $\frac{39375}{20091} = 1,9$ | $\frac{1405}{1221} = 1,1$ |
| IV | $\frac{1897}{54957} = \frac{1}{29}$ | III—IV | $\frac{54957}{39375} = 1,4$ | $\frac{1897}{1405} = 1,3$ |
| V | $\frac{2033}{33333} = \frac{1}{16}$ | IV—V | $\frac{33333}{54957} = 0,6$ | $\frac{2033}{1897} = 1,07$ |
| VI | $\frac{2500}{48333} = \frac{1}{18}$ | V—VI | $\frac{48333}{33333} = 1,4$ | $\frac{2500}{2033} = 1,2$ |

Bemerkung: $\left\{ \begin{array}{l} \text{Nenner} = \text{Titer der Hauptagglutination.} \\ \text{Zähler} = \text{Titer der Mitagglutination.} \end{array} \right.$

Schlussbetrachtung über alle Versuche.

Wenn man die durchschnittlichen Zahlen aus den Ergebnissen aller sieben Versuche, welche in den Tabellen 1–4 und 5–9 genau zusammengestellt sind, betrachtet, so wird es leicht klar, dass bestimmte Erscheinungen, sowohl bei den subkutanen, als auch bei den intravenösen Versuchen nachzuweisen waren. Diese Erscheinungen sind folgende:

Die Hauptagglutination, welche in den ersten zwei Vorbehandlungen eine grosse Vermehrungsgeschwindigkeit zeigte, nämlich ganz plötzlich zugenommen hatte, vermehrte sich bei den weiteren Vorbehandlungen mit einer kleineren Vermehrungsgeschwindigkeit, so dass sie endlich einen maximalen Wert erreichte. Dagegen nahm die Mitagglutination im vorderen Stadium der Immunisierung ganz wenig zu. Sie zeigte im mittleren Stadium derselben plötzlich eine sehr starke, und in dem letzteren eine schwache Vermehrungsgeschwindigkeit. Dieses Verhalten konnte man bei der subkutanen Methode viel deutlicher als bei der intravenösen nachweisen.

Der absolute Wert der beiden Reaktionen hing von der Bakterien-

dose ab. Je grösser die Menge derselben, desto grösser trat er ein. Ebenso war das Verhalten in Bezug auf den Zeitpunkt, wo dieser maximale Titer der beiden Reaktionen eintrat.

Der Wert der Bruches, welcher die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination darstellt, zeigt sich sehr gross bei der ersten Einspritzung. Dieser Wert verminderte sich mit den weiteren Einspritzungen immer mehr und mehr, so dass man ihn nach gewissen Vorbehandlungen minimal fand. Von diesem Zeitpunkt fing er an sich wieder zu vermehren. Aber diese Zunahme wurde hier niemals so gross, wie bei der Immunisierung der Kaninchen mit Typhusbacillen. Es schien ferner dieser maximale Wert des Bruches bei noch weiteren Immunisierungen wieder abzunehmen. Diese Erscheinung war bei der intravenösen Vorbehandlung nicht so deutlich nachzuweisen. Die Unterschiede der subkutanen Methode von der intravenösen waren ferner folgende:

Der absolute Wert der Haupt- und Mitagglutination, welche von der Dose der eingespritzten Bakterien abhängig war, fiel auch je nach der Methode verschieden aus. Er zeigte sich nämlich bei der intravenösen Vorbehandlung viel grösser, als bei der subkutanen. Ebenso war das Verhältnis mit dem minimalsten Wert des Bruches, welcher die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination darstellt. Bei der subkutanen Immunisierung konnte man nämlich den minimalsten Wert derselben viel kleiner nachweisen als bei der intravenösen Vorbehandlung. Deshalb stellte sich der Gipfel der Kurvenlinie, welche den Verlauf der Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination zeigt, bei der ersteren Methode höher dar, als bei der letzteren. Im Zeitpunkt, wo der minimalste Wert eintrat, war kein Unterschied zwischen den beiden Methoden nachzuweisen.

Nach diesen Ergebnissen kann man wohl schliessen, dass die Erscheinungen, welche in Bezug auf die Vermehrungsgeschwindigkeit der Haupt- und Mitagglutination und den Verlauf der Beziehung zwischen den beiden Reaktionen bei der Immunisierung der Kaninchen mit Typhusbacillen festgestellt wurden, hier auch bei der Immunisierung der Kaninchen mit Paratyphus B-Bacillen im grossen und ganzen übereinstimmten. Doch fanden wir einen grossen prinzipiellen Unterschied zwischen den beiden Immunisierungen, nämlich einerseits der Immunisierung mit Typhusbacillen, andererseits der Immunisierung mit Paratyphusbacillen. Dieser Unterschied besteht darin, dass die Erscheinung, wonach die Mitagglutination von Paratyphusbacillen

bei der Immunisierung gegen Typhusbacillen bei den meisten Tieren so hoch eintreten kann wie der Titer der Hauptagglutination, falls die Tiere lang genug vorbehandelt wurden, bei der Immunisierung der Tiere mit Paratyphusbacillen niemals nachgewiesen werden konnte, obwohl die Tiere mit verschiedenen Dosen entweder subkutan oder intravenös verschieden lange vorbehandelt wurden. Deshalb fanden wir bei der Immunisierung der Kaninchen mit Paratyphusbacillen den kleinsten Wert des Bruches durchschnittlich $\frac{1}{17}$, dagegen bei der Immunisierung mit Typhusbacillen durchschnittlich $\frac{1}{1,2}$.
