

Experimentelle Untersuchungen über Immunität.

I. Ueber Ricin.

Von P. Ehrlich - (Deutsche med. Wochenschrift N^o 32 1891)

15. 976.

Im Laufe meiner Untersuchungen, welche an einer größeren Zahl von Körpern die Beziehungen, die zwischen der chemischen Constitution, der Vertheilung in den einzelnen Organen und der physiologischen Wirkungen bestehen an der Hand systematischer Versuche klarlegen sollten, musste ich nothwendigerweise auch zu dem so bedeutsamen Studium der giftigen Eisengruppe geführt werden. Wenn ich die hierbei erzielten Resultate nun mittheile, so geschieht dies zumal aus dem Grunde, weil ich glaube, dass dieselben für die Aufassung des Infectionskrankh. nach manchen Richtungen hin von Interesse sein dürften. Gerade in der jetzigen Zeit in der durch Koch's bewundernswürdige Entdeckung einer neuen Sera in der wirklich rationalen und wirklich activen Therapie angebrochen ist, dürfte jeder Beitrag, der auch nur einen der vielen hier in Frage stehenden Gesichtspunkte klarlegt, willkommen sein.

Die Kenntnisse über Toxalbumine sind noch neuesten Datums; verdanken wir doch erst den letzten Jahren, insbesondere den bekanntesten Untersuchungen von Ludwig Brieger und Carl Fränkel Einblick in die Bedeutungsvolle Rolle, welche dieselben bei Infectionskrankh. spielen.

Da zur Zeit die von pathogenen Bakterien producierten Toxalbumosen noch nicht in absolut reinem Zustande isolirt worden sind, und sie auch, wie leicht verständlich, in reinen Quantitäten vorläufig noch schwer zugänglich sind, habe ich zu meinen Versuchen zwei giftige Eiweißkörper verwendet, die dem Pflanzenreiche entstammen, nämlich das Ricin, das Toxinalbumin des Ricinussamens, und das Abrin das Wirksame Princip der Jecurithbohne. Beide Körper sind Dank der Initiatione Roberts der sich um die physiologische Erforschung dieser Stoffe die grössten Verdienste erworben hat, Handelsproducte geworden, die in genügender Reinheit und jeder Quantität erhältlich sind.

Beide Eiweißkörper, die aus den betreffenden Samen durch 10% Kochsalzlösung extrahirt, durch Natriumsulfat gefällt und dann durch Dialyse gereinigt sind, stellen farblose Körper dar mit wechselndem Aschengehalt (25-35%). In Kochsalzlösung von 10% sind sie leicht löslich. Am Beweisendsten für die Eiweißnatur dieser Toxalbumosen ist es, dass Siedehitze dieselben quantitativ aufzählt und zugleich hiermit die physiologischen Wirkungen aufhebt.

Das Ricin ist nach Roberts und seinem Mitarbeiter Stillmark ein ausserordentlich

giftiger Körper, da es intravenös applicirt schon in Dosen von 0,03 mg pro kilo tödlich wirkt. Von der Verdauungswegen aus wirkt das Ricin etwa 100 mal schwächer, doch immerhin noch so stark, dass nach den Berechnungen Kobert's eine Gabe von 0,18 gr. für den erwachsenen Menschen tödlich sein müsste. An erster Stelle übt das Ricin eine schädliche Wirkung auf das Blut aus, indem es hiet Coagulationen der rothen Blutkörperchen hervorruft, die zu multiplen Thromboen, zumal solchen der Darmgefäße führen.

Nach meinen Erfahrungen ist die Toxität des Ricins in hohem Grade abhängig von ihrer species. Am empfindlichsten erweisen sich die Meerschweinchen. So sah ich nur Thier von 385 gr. dem ich 0,7 cem einer Ricinlösung von der Stärke 1:150000 injicirt hatte, am 11. Tage noch letal enden. Die Section zeigte charakteristische Darmhämorrhagien in ausgesprochener Weise. Man ist mithin imstande, mit 1 gr. des Handelsproducts 1/1 Millionen Meerschweinchen zu tödten. Anschaulich wird diese enorme Toxität, wenn man den Vergleich zieht mit der Wirkung bekunnter, stärker wirkender Agentien. Während nach Bering's Ermittlungen das Sublimat und Goldcyankali in Verhältnissen von je 1:300000 und 1:150000 tödlich wirken, stellt

4)

B.P. 2300C OC. PI. TP. 76. 1. f. 2. v

für diesen Fall sich das Verhältnis etwa wie
 1: 75000000, oder mit Berechnung des Gleichgewichts
 als wie 1 zu einer Billion.

Weit weniger empfindlich erwiesen sich meine
 speciellen Versuchsthiere, die weißen Mäuse. Hier
 schwankt die Höhe der letalen Dosis, abhängig
 von Besonderheiten der Race, des Alters der
 Ernährung und anderen individuellen Verschieden-
 heiten in ziemlich weiten Grenzen. Um die
 Berechnung zu erleichtern, habe ich meinen Versu-
 chen immer für 20gr Lebendgewicht *ccm injec-*
t, bei kleineren Thieren entsprechend weniger.
 Es hat sich ergeben dass unter diesen Verhältnis-
 sen schon Lösungen von 1: 750000 gelanglich,
 sicher aber solche von 1: 200000 des Mörke'schen
 Ricins (mit 30% Aethe) den Tod binnen 2-4 Tagen
 herbeiführen. Ähnlichen Differenzen zwischen
 der Dosis *letalis minima* und der Dosis
certe efficax begegnet man übrigens in der
 Reihe der Toxalbumine und verwandter
 Körper gar nicht selten. Natürlich kann bei
 Versuchen, bei denen es sich wie bei den
 meinen um eine Bestimmung erhöhter
 Resistenz handelt nur die absolute tödtliche
 Dosis den sicheren Maassstab abgeben. Sollte
 die Möglichkeit, hier in zahlenmässiger Weise
 vorzugehen, wohl ausgenutzt und mich bemüht, die
 Frage der Immunität in einer mehr mathematischen

Weise zu behandeln.

Ich möchte nur erwähnen, dass auch hier das Ricin vom Magendarmcanal aus erst in weit größerem Dosis wirkt, und dass es subcutan eingeführt heftige Entzündungen hervorruft. Selbst bei aller Vorsicht — und ich habe die ganze Versuchsreihe unter streng antiseptischen Massnahmen durchgeführt — rufen schon ganz dünne Lösungen ausgedehnte Entzündungen hervor, die bei stärkerer Concentration (etwa 1:30000 bis 1:25000) zu ausgedehnten, oft die ganze Rücken haut einnehmenden Nekrosen führen können.

Das Krankheitsbild deckt sich im wesentlichen mit Robert's Beschreibung, indem Diarrhoeen und allgemeine Prostration das Krankheitsbild beherrschen. Die Section zeigt gewöhnlich die hemorrhagischen Zustände des Darms gelegentlich auch solche der subcutanen Bindegewebe und des Bauchfettes. In anderen Fällen constatirt man wesentlich eine mehr ecklige ähnlichen Zustand; die Därme sind dann von einer dünnen reisbreiähnlichen Flüssigkeit prall erfüllt, die Schleimhaut selbst ist dabei blass und serös durchtränkt.

Von ~~den~~ Mäuse ricinfest zu machen kann man sich subcutaner Injectionen bedienen, es empfiehlt sich jedoch ein solches Verfahren nicht, da die starke örtliche Entzündung

die Thiere häufig schwer schädigt und sie durch ausgedehnte Indurationen und Narbenbildung zu weiteren Versuchen untauglich macht. Sagenon gelingt es durch Verfütterung leicht den gewollten Zweck sicher und ohne jeden Nachtheil zu erreichen¹⁾ (Bei Kaninchen gelingt es mit Leichtigkeit, auch von der Conjunctival-schleimhaut aus eine Inmurrirung herbeizuführen). Am besten geht man so vor, dass man mit ganz kleinen, so gut wie indifferenten Dosen beginnt und dann langsam steigt, und so dem Organismus Gelegenheit bietet, sich dem toxischen Körper anzupassen. (Für Nachuntersucher möchte ich betonen, dass namentlich in den ersten Zeiten auf die Pflege der Thiere eine besondere Sorgfalt verwandt werden muss, und dass Wärmeverluste, wie die durch niedrige Aussen-Temperatur oder Durchfeuchtung, der Thiere bedingt sein können, das Versuchsmaterial schwer gefährden.) Auch für diesen Zweck hat sich die von mir eingeführte, ausser von meinen Schülern bereits auch von Herrn Prof. Leo benutzte Cakesmethode, die eine continuirliche ganz gleichmässige Zuführung von Nahrungsmitteln durch Wochen und Monate gestattet, auf's beste bewährt. Nach wie vor dienen Albertcakes von Thiele (von 6,75 gr Normalgewicht) als Grundmaterial der

Ernährung. Dieselben wurden fein verrieben und mit dem gerade nöthigen Minimum wässriger Kiehlösung (3,2-3,5 cm pro Cake) zu einem steifen Teig verrührt, der gerollt und in kleine Würfel geschnitten wurde, die auf Drahtgittern leicht austrockneten. Nachdem ich festgestellt hatte, dass eine Menge von 0,02 Kiehl pro Cake gerade noch ertragen wurde, dagegen eine solche von 0,035 im Laufe von 5-6 Tagen tödliche wirkte, ging ich daran, den Einfluss successiv gesteigerter Kiehl-dosen zu ermitteln. Ich lasse zunächst das Protokoll meines ersten Versuches der im Juni vorigen Jahres begonnen wurde, folgen.

10 Juni	0,002	28 Juni	0,11	21 Juli	minuter, aber starke Diarrhoe, ausgehe vollkommen erhalt
12 "	0,004	30 "	0,12	22 "	0,28
13 "	0,006	2 Juli	0,14	24 "	0,30
14 "	0,008	4 "	0,16	26 "	0,33
16 "	0,010	5 "	0,18	28 "	0,32
17 "	0,0125	8 "	0,21	29 "	0,34
18 "	0,015	10 "	0,24	31 "	0,35
19 "	0,020	11 "	0,27	2 August	0,36
20 "	0,03	13 "	0,30	3 "	0,38
21 "	0,04	14 "	0,33	4 "	0,40
22 "	0,05	16 "	0,37	5 "	0,45
23 "	0,06	17 "	wiegt 12,5	6 "	0,50 wiegt 11gr.
25 "	0,08	18 "	0,40	7 "	1/4 Uhr 0,002 Kiehl injicirt, abends matt.
26 "	0,10	19 "	0,43	8 "	minuteres als gestern, aber nicht normal
				9 "	gestorben

8)

BR. 15000 OC. PI. TP. 26. 1. 1. 4. v

Sectionsbefund: Därme mit dünner Mauer gefüllt. Keine Blutungen. Injectionsstelle nicht ganz reactionslos.

Wie man sieht, hat sich die Erwartung, die ich von Anfang an gehabt hatte, erfüllt, in dem schon nach 16 Tagen das Thier so weit gelangt war, die tödliche Dosis und deren weitere Steigerungen ohne Schaden zu ertragen. Wir sind bei der Dosis von 0,5 stehen geblieben, weil die Maus anfangs, Nahrung zu verweigern und ihr Gewicht sich um 1,5 gr. in den letzten Wochen vermindert hatte. Ubrigens ist diese Dose schon eine sehr hohe, da die Maus täglich ein Quantum zu sich nahm, das nach Robert's Berechnungen etwa ausreichen dürfte einen erwachsenen Menschen zu tödten.

Spätere Erfahrungen fallen gerügt, dass die Verwendung dieser haben, ziemlich kostspieligen Gaben nicht notwendig ist. Ich habe in der letzten Zeit daher höchstens 0,1 Ricin pro Woche gereicht und es vorgezogen, eventuelle weitere Steigerungen der Immunität durch subcutane Injektionen herbeizuführen.

Bei Thieren die in der beschriebenen Weise mit Ricin behandelt werden, treten noch eine Reihe anderer Erscheinungen auf, die beweisen, dass es sich hier in Wahrheit um Immunität handelt. An erster Stelle musste natürliche festgestellt werden, wie sich diese Thiere gegenüber die sub-

cutanen Einführung grössere Ricinmengen
verhalten. Während, wie schon erwähnt, Lösun-
gen von $\frac{1}{200000}$ als nicht tödliche angesehen
werden müssen ertragen vorgefüllte Thiere
Injektionen in der Stärke von $\frac{1}{1000}$ bis $\frac{1}{500}$ ja
selbst in selteneren Fällen von $\frac{1}{250}$, entsprechend
Immunitätsgrade, bis etwa zum 200fachen,
erzeugt werden können, so schwer ist es, auf
diesem Wege zu ganz hohen Stufen von 800
un darüber zu gelangen; erst eine längere
Reihe systematischer gesteigerter subcutan
Injektionen führt mich sicherheit zu diesen
Ziele.

Noch evidentester tritt die Ricinfortigkeit am
Auge zu Tage; während sonst schon Lösungen
von 0,5% - 1,0% intensive Entzündung nach
concentrirtere schwere Panophthalmitis hervor-
rufen findet man, dass bei unseren Thieren
schon nach wenigen Wochen das Einstrichen
einer mit 10% ige Kochsalzlösung hergestelltem
dicken Ricinpasten wiederstandlos ertragbar
wird. Es ist im höchsten Grade überrassend
wie dieser schwere Eingriff der an nor-
malen Thieren im besten Falle den Verlust
des Auges, gewöhnlich aber den Tod durch
secundäre Infektion herbeiführt nun vollkom-
men wirkungslos abprallt. Es handelt sich
also hier um die um eine absolute Im-

minimale locale Natur die schon bei mittleren Graden der allgemeinen - Ricinfruchtbarkeit wohl ausgebildet zu sein pflegt.

Weniger zugänglich erweist sich das subcutane Gewebe dem Einflusse der Immunisirung. Während in der Norm schon ganz dünne Ricinlösungen von $\frac{1}{40000}$ an starke locale Entzündungen hervorzurufen⁴⁰⁰⁰⁰ fleilen bei den Versuchsthiereu, je nach der Dauer der Vorbehandlung Concentrationen bis $\frac{1}{2000}$ $\frac{1}{1500}$ $\frac{1}{1000}$ ohne jede schädigende Wirkung. Dagegen ist selbst bei hochimmunen Thieren die Verwendungen noch stärkerer Concentrationen bedenklich, und habe ich auf diese Weise gerade den werthvollsten Theil meines Versuchsmaterials verloren. Ich habe wiederholt gesehen dass Mäuse, welche die Injektion der 100fachen tättlichen Menge ohne jedes Symptom allgemeinster Intoxication ertrug, nach langen Wochen an ausgedehnter Nekrose der Rückenhaut zugrunde gingen.

Die nächste Aufgabe die ich mit vorlegte, musste darin bestehen, in exacter Weise zahlenmäßig den Gang der Immunisirung zu verfolgen. Um kleine Differenzen die durch Race, das Alter oder individuelle Verschiedenheiten mannigfacher Art bedingt sein können auszuschliessen, habe ich 6 verschiedene Versuchsreihen angestellt, die

jedesmal eine größere Anzahl von Mäusen umfasste. Die Ernährung der Mäuse erfolgt gleichmäßig so dass bis zu 10 Tage die im Cake enthaltenen Nicotinnmenge in Milligramm ausgedrückt der Zahl des Versuchstages selbstverständlich sind bei derartigen Versuchsreihen mit die jedesmal erreichten Optima von ausschlaggebender Bedeutung.

Zahl des Versuchstages	Seite verätzt = Herz Dose in Millie.	Macht der Nicotinn Dose	Menge an Nicotinn in Dose	Höhe der erzielten Nicotinnmenge	Bemerkungen
IV	4	8	—	1	Alle, unter $\frac{1}{200000}$ gelegenen Dosen tödlich
V	5	16	$\frac{1}{150000}$	1.3	Kleine Rückennekrose
VI	6	23	$\frac{1}{15000}$	13.3	Ausgedehnte "
VII	7	5	$\frac{1}{20000}$	10,0	Kleine "
VIII	8	18	$\frac{1}{10000}$	20,0	Minimale "
X	12	9	$\frac{1}{5000}$	40,0	Geringe "
XII	20	3	$\frac{1}{3000}$	66,6	Leichte Nekrose des Rückens
XV	50	1	$\frac{1}{2000}$	100,0	—
XVIII	80	4	$\frac{1}{1000}$	200,0	Mäßige Nekrose der rechten Seite
XXI	80	1	$\frac{1}{500}$	400,0	Nekrose der Bauch-Oberschenkel gegend.

Ein Blick auf diese Zusammenstellung zeigt dass das Werden der Immunität nicht etwa in gleichmäßiger Weise, entsprechend den Vorstellungen die wir uns a priori von dem Wesen der Gewöhnung gemacht haben erfolgt. Wir sehen dass, während in den ersten 4 Tagen nichts von erhöhter Wider-

Standfähigkeit am 5. eine noch im Gebiet der Fehlerquelle fallende Andeutung davon vorhanden ist plötzlich am 6. Tage eine ausgesprochene Immunität einsetzt, die schon die relativ bedeutende Höhe der 13fachen erreichen kann.

Von da ab entwickelt entwickelt sich die Immunität unter dem Einfluss systematisch gesteigerter Dosen im progressivsten Maße, so dass unter günstigen Umständen schon am 2. Tage der überraschend hohe Resistenzwerth von 400 erreicht werden kann. Würde man die Ergebnisse dieser Versuchsreihe graphisch darstellen, so würde sich eine Curve mit steil aufsteigendem Schenkel ergeben. Hebet den weiteren Verlauf dieser Curve stehen mit fortlaufende zahlenmäßige Bestimmungen nicht zu Gebote. Jedoch möchte ich aus dem Umstand, dass ich selbst durch die Verfütterung grosser Dosen nicht über die Immunität 400 hinausgelaufen bin und auf Grund der gleich zu erwähnenden Versuche mit gleichmässiger Zuführung kleiner Dosen annehmen, dass der steil aufsteigende Schenkel sich bald mehr abflacht und nunmehr in einer der Abszisse parallelen Richtung verläuft. Es würde also die Curve der Immunität wie sie durch Fütterung entsteht, etwa dem Typus der Parabel entsprechen.

Der auffälligste Befund, der mich zumal überrascht hat, ist das plötzliche, ich möchte sagen, kritische Schwanken, das immerhin am 6. Tage. Unwillkürlich wird man zu der Vermutung geführt, dass der kritische Abfall des Fiebers bei so vielen Krankheiten, das wie bei Pneumonie u. Masern, häufig am Ende der ersten Woche erfolgt, auf einen ähnlichen Vorgang, einen kritischen Eintritt der Immunität zurückzuführen sei. Entsprechende Erfahrungen sind übrigens bei den so zahlreichen Immunitätsversuchen, z. B. beim Bac. pyocyanus (Sera, V. Metchnikoff u. a. gemacht worden, auch hier hat man sich überzeugt, dass die Immunität nicht sofort, sondern erst nach dem Verlaufe einer bestimmten Zeit manifest wird. Über diese Versuche, bei denen es sich um ganze complicirte Prozesse bacterieller Stoffwechselproducte handelt, entziehen zumal der Eindeutigkeit, um so mehr, als ja C. Fränkel nachgewiesen hat, dass bei Diphtherie eine in der Culture flüssigkeit enthaltene giftige Albumose die Immunisirung verhinert. In dieser Beziehung dürften die vorliegenden Versuche, die mit einem einheitlichen, wohlcharakterisirten Körper angesetzt sind zur Klärung der Frage einen erwünschten Beitrag liefern.

Eine andere Frage, deren Lösung mit von praktisch-therapeutischen Gesichtspunkten aus interessant war, hat sich darin, ob zur Erzielung hoher Immunitätsgrade die Verwendung grosser Dosen durchaus nothwendig sei, oder ob man mit kleinen, aber dafür lang fortgesetzten Dosen

dasselbe erreichen könne. Ich habe daher von 20 März ab eine Zahl von Mäusen mit Baker perfekt, die eine constanten Gehalt von 0,003 Ricin enthielten. Es zeigte sich nun, dass schon am 24 Mai eine Immunität von etwa 200 erreicht war, die jedoch trotz weiterer Fütterung nicht ausdauerte indem am 11 Juli eine Injection von $\frac{1}{750}$ d. h. das 266fache des tödtlichen Dosis, den Tod mit nur ganz geringster Verzögerung herbeiführte. Es hat somit die Resistenz, trotz der Andauer der Fütterung, im Laufe von 7 Wochen einen weiteren Zuwachs nicht erfahren.

Ähnliche Versuche habe ich mit noch kleineren Dosen, nämlich mit $\frac{1}{3}$ mg. angestellt. Eine kleinere Anzahl Mäuse wurde fast 3 Monate hindurch zwar nicht ganz conformürlich, aber in Ganzen doch 68 Tage mit der gesamten kleinen Menge verfüttert. Als nach Ablauf dieser Periode die Probeinjection an 4 Mäusen gemacht wurden, ergab sich, dass $\frac{1}{3}$ in typischer Weise nach Induration $\frac{1}{3000}$ mit kaum bemerkenswerther Induration und $\frac{1}{10000}$ ganz glatt ertragen wurden. Die erzielte Immunität war also eine immerhin noch erhebliche etwa 30fache. Es steht somit, wie Immunitätsmaximum in einem bestimmten Verhältnisse zur verwandten Dosis, wobei zu bemerken ist, dass die kleinen Dosen relativ grössere Wirkung erweisen als grosse und sehr grosse.

Es war nun weiterhin notwendig festzustellen, ob die Immunität eine kurz vorübergehende Eigenschaft sei, oder ob sie eine dauernde Erbindegenenschaft des Organismus darstelle. Zur Entscheidung dieser Frage standen mir einige wenige Mäuse zur Verfügung, die im Laufe des Juli v. J. durch 4 Wochen hindurch in progressiver Weise zimmirt waren, und deren Immunität auch bei niedrigster Schätzung damals nicht weit über 200 betragen hatte. Am 12. Februar d. J., also nach $5\frac{1}{2}$ Monaten, wurde bei 3 von diesen Mäusen eine dicke Paste von Ricin mit Hilfe eines Dachshaarpinselns in den Conjunctivalsack eingestrichen. Alle 3 Mäuse ertrugen diesen Eingriff unstandeslos, während alle 3 Controlmäuse am 15. Februar, also 3 Tage nach Pinselung, unter den typischen Ricin-symptomen zugrunde gingen. Aus diesem Versuch folgt ohne weiteres, dass auch nach diesem langen Zeitraum die Mäuse eine hohe Ricinfestigkeit besessen haben müssen. Zahlenmäßig kann sich jedoch die Höhe derselben nicht bestimmen und nur angeben, dass dieselbe am 10. März, also nach $7\frac{1}{2}$ Monaten, weit über 50 betragen haben muss, indem an diesem Tage eine Maus eine Injektion von $\frac{1}{10000}$ ohne weiteres überstand. Ich habe die Ursache dieser Versuche weiter zu führen, um über die definitive

Dauer der Immunität genauere Bestimmungen machen zu können.

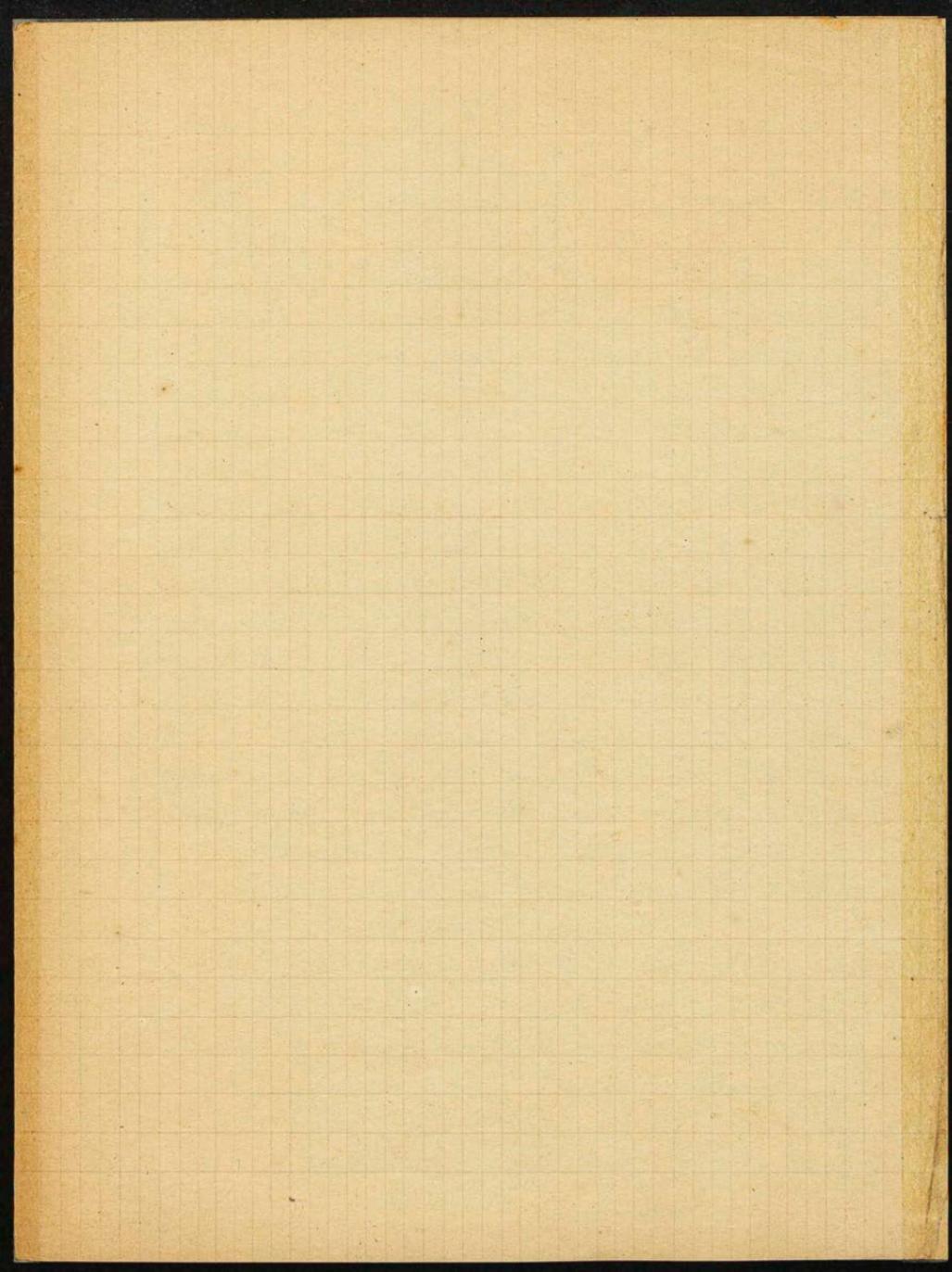
Aus den gegebenen Schilderungen geht hervor, dass die Ricin¹-festigkeit sich in vielen Punkten, insbesondere durch die Schnelligkeit der Entwicklung, durch das kritische Einsetzen sowie durch die außerordentlich Höhe von den Vorgängen einfacher Giftdarstellung scharf unterscheidet und in allen diesen Eigenschaften Uebereinstimmung mit demjenigen Verhalten aufweist, das seit bei den Infektionskrankheiten als Immunität bezeichnet. Nachdem von Bohring u. Kitasato die fundamental wichtige Entdeckung gemacht worden war, dass die Immunität bei Diphtherie und Tetanus auf die Fähigkeit des Blutes, die Giftwirkung zu paralyzieren, zurückzuführen sei, war es geboten, auch die Ricin¹-festigkeit nach dieser Richtung hin zu prüfen. In der That gelang es mir, nachzuweisen, dass im Blut ricinimmun²er Thiere eine antitoxische Körper, das als Antiricin bezeichnet werden möge, vorhanden ist, das die Giftwirkung des Ricin¹ vollkommen aufhebt. Im Anschluss an die Versuche von Bohring und K. habe ich zunächst constatirt, dass durch die Beimengung des Blutes hochimmuner Mäuse Ricin¹-lösungen von $\frac{1}{4}$ also ^{1:40000} des 5fachen der tödlichen Dosis, ohne jede

Reaction ertragen werden. Dafür, dass hierbei
 die Ricinuswirkung in der That vollkommen
 aufgehoben sei spricht in herabgesetzter Weise
 die Thatsache, dass der Eingriffe auch
 nicht die geringste locale Reizung verursachte.
 Es liess sich weiterhin nicht constatiren, dass
 die Einspritzung des Blutes ricinifester Thiere
 Mäuse, Kaninchen - den Versuchsthieren Immu-
 nunität zu verleihen imstande ist. Die
 Höhe derselben wird natürlich abhängen
 von der Immunität des blutliefernden Thieres
 d. h. dem Reichtum desselben an Antiricin
 und der Menge der zugeführten Flüssigkeit.
 Die höchste Immunität, die ich auf diese
 Weise, bis jetzt, im Stadium der ersten
 Versuche, erzielt habe ist keine sehr hohe, näm-
 lich eine 10fache. Jedoch zweifle ich nicht
 dass ich bei der Verwendung von mir jetzt
 zur Verfügung stehenden Kaninchen vom
 Immunitätsgrad 5000 zu weit präventive
 Injection hervorgerufenen Immunität keine
 sich definitive Angabe noch nicht machen
 können. Ebenfalls hat sich ergeben, dass unter allen
 Umständen das Antiricin sich im Körper
 relativ lange erhält. So constatirte ich,
 dass Mäuse, denen durch die Schutzinjection
 eine nur geringgradige, von mir höchstens als
 10fache fixirte Immunität verliehen war, noch

nach 24 Tagen die Sprache tödtliche Dosis, die
 allerdings nicht ohne das Eintreten starker In-
 durationen ertugte. Dagegen führte nach
 weiteren 11 Tagen die 3fach tödtliche Dosis
 den Tod herbei. Es ist wohl anzunehmen,
 dass die Dosee dieser Immunität keine
 bestimmte ist und von der Menge ein-
 geführten Antiricins direkt abhängt.

Das wäre im Theil der Thatsächlichen, das
 ich bei meinen Versuchen mit Ricin
 ermittelt habe. Auf die theoretische Seite
 werde ich im zweiten Aufgata von zunächst
 auch die Versuche mit Abim bringen wird,
 das näheren eingehen.





200. 641 d

BRAS COC OC. PI. TP. 76.2. 1.1
Coburnia por 385 gr.

$0,7^{ccm}$ d'umme solução a 1:1500000

$1500000 : 1^{gr} :: 0,7^{ccm} : x$

Q 70 $\overline{) 15000000}$
 $0,000,0004$

$385^{gr} : 0,0004^{mtr} : 1000^{cc}$

Q 400 $\overline{) 3850}$
 $0,001^{mtr}$ por kete de
anni

Ephelich

225: 11, 10 : 100:2

1110	1225
2100	49
045	1

BR N 002 DE. P.I. 79.36.2.f.1.v