

Die Immunglobuline

Autor(en): **Janiak, M.I.**

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **111 (1969)**

Heft 1

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-588549>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Die Immunglobuline¹

Von M.I. Janiak²

1. Einleitende Gedanken

Die humoralen Antikörper werden als Quelle einer erworbenen, spezifischen Resistenz eines Organismus gegen Mikroben und deren Toxine angenommen. Es handelt sich dabei um Bluteiweißkomponenten und insbesondere um die Gammaglobuline. Das Blutserum enthält diejenigen Globuline, welche Träger der spezifischen humoralen Immunität sind. Durch die Fraktionierungsmethode ist es gelungen, diese Stoffe rein zu isolieren. Damit waren die Voraussetzungen für den Einsatz der Gammaglobuline sowohl in der Prophylaxe wie in der Therapie verschiedener Infektionskrankheiten, vor allem der Viruserkrankungen, gegeben.

Das Human-Gammaglobulin wird aus Serum oder Plasma von mindestens 1000 gesunden Blutspendern je Charge hergestellt, die aus verschiedenen Gebieten des Landes stammen, und enthält darin Immunkörper in mehr oder weniger starker Konzentration gegen alle diejenigen Infektionskrankheiten, die in diesen Gebieten epidemiologisch von Bedeutung sind.

Bruton und Mitarb. (1952) haben ein besonderes Syndrom beschrieben, das auf eine Agammaglobulinämie zurückgeht. Wir sprechen heute von einem α - oder hypogammaglobulinämischen Antikörpermangelsyndrom (AMS). Die von Tiselius entwickelte Elektrophoresetechnik erlaubt uns, das Blutserum in mindestens 4 Eiweißkomponenten zu zerlegen, und zwar in Serumalbumine und 3 Serumglobuline α , β , γ . Das Globulin ist die am langsamsten wandernde Fraktion. Die offizielle Definition des Gammaglobulins lautet: als Gammaglobulin wird diejenige Plasmafraktion bezeichnet, welche Proteine enthält, deren elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit, in einer Veronalpufferlösung von pH 8,6 und bei einer Ionenstärke von 0,1, unter $2,8 \times 10^{-5} \text{ ccm v}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ liegt. Diese Definition ist bei der Standardisierung des Gammaglobulins verbindlich. Das Gammaglobulinmolekül besteht erstens aus 2 L-Ketten (light chains) von einem Molekulargewicht von 25 000 und 2 H-Ketten (heavy chains) von einem Molekulargewicht von 50 000. Die Aminosäureketten werden durch die Peptidbänder zusammengehalten und durch eine Disulfidbrücke verbunden. Das Gammaglobulin ist ein Gemisch verschiedener Proteine. Durch eine weitere verfeinerte Technik wie die Konvektionselektrophorese, Ultrazentrifugierung und Löslichkeitsdifferenzen ließen sich bis heute 7 Gammaglobulinfraktionen differenzieren. Für die Immunologie sind die $\gamma 1$ - und $\gamma 2$ -Globuline von besonderer Bedeutung. Wenn wir heute von den Gammaglobulinen sprechen, so verstehen wir darunter meistens die Gesamtheit des Gammaglobulin-Komponentensystems. Nach Waldenström wird die immunochemisch definierte Gammaglobulinkomponente auch als Gammaglobulin ss (*sensu strictiori*) und nach dem Schweizer Barandun (1964) als Gammaglobulin = γ^1 bezeichnet. Von der WHO wurde eine neue Nomenklatur festgelegt, die folgendermaßen lautet:

$$\text{IgG} = \gamma\text{G}; \quad \text{IGM} = \gamma\text{M}; \quad \text{IGA} = \gamma\text{A}; \quad \text{IGD} = \gamma\text{D}.$$

Da wahrscheinlich sämtliche Komponenten des Gammaglobulinsystems Antikörpereigenschaften besitzen, wird für sie auch der Begriff «Immunglobuline» verwendet.

¹ Vortrag gehalten an der Versammlung des Vereins der Tierärzte beider Basel und Umgebung am 3. Oktober 1968.

² Anschrift: M.I. Janiak, Dr. med. vet., Dr. sc. techn., Lerchenstraße 2, 4000 Basel.

Hier ist noch festzuhalten, daß die anderen Serumeiweiße keinen Antikörpercharakter besitzen und daß noch nicht abgeklärt wurde, ob jedes Gammaglobulinmolekül ein Antikörper ist. Aus praktischen Überlegungen ist die Tatsache von größter Wichtigkeit, daß nicht jeder Körper mit einer Schutzfunktion versehen ist, sondern daß viele der in vitro faßbaren Antikörper in vivo keinen protektiven Effekt erkennen lassen. In gewissen Fällen können Antikörper sogar Krankheitserscheinungen wie Anaphylaxie und Allergie verursachen.

Alle Antigene stimulieren die Produktion von Antikörpern und damit von Gammaglobulin. Jedoch nur die den pathogenen Antigenen korrespondierenden, humoralen Schutzstoffe haben einen protektiven Antikörpercharakter.

Bei allen Säugetieren wird selbstgebildetes Gammaglobulin erst ab Ende der 2. Lebenswoche nachweisbar.

Menschen, Affen und Nagetiere haben bereits zur Geburtszeit protektive Antikörper in ihrem Blutserum, da die humoralen Schutzstoffe ihnen bereits intrauterin auf plazentärem Wege passiv übermittelt werden. Beim Kind wird der Gammaglobulinspiegel nach der Kolostrumaufnahme nicht signifikant erhöht.

Die Huf- und Klautiere, wie Fohlen, Kälber, Ferkel und Lämmer, haben zur Zeit der Geburt keine spezifischen humoralen Schutzstoffe im Blut; die passive Immunität wird ihnen durch das Kolostrum vermittelt.

Die Aufzuchtkrankheiten des Kalbes und des Ferkels sind dem Antikörpermangel-syndrom (AMS) ähnlich. Im Alter von 2 bis 3 Monaten sind diese Tiere physiologisch hypogammaglobulinämisch. Dieser Zustand kann kongenital bedingt oder erworben, vorübergehend oder permanent sein. Die jungen Tiere leiden unter einer Lymphopenie und sind sehr empfindlich auf bakterielle Infektionen.

2. Bildungsstätte und Zusammensetzung der Immunglobuline

Die Bildungsstätte der einzelnen Komponenten des Gammaglobulinsystems liegt im lymphoretikulären Gewebe. Zwei Probleme sind jedoch nicht genau bekannt; einmal, ob die einzelnen Globulinkomponenten verschiedenen Zellen entstammen und ferner, ob jede Gammaglobulin produzierende Zelle nur je eine oder verschiedene Antikörperarten bilden kann. Die Bildung der verschiedenen Arten der Gammaglobuline setzt zum Beispiel beim menschlichen Fötus im Mutterleib zwischen dem 3. und 6. Schwangerschaftsmonat gleichzeitig ein.

Das $\gamma 1A$ -Globulin ist ein Glykoproteid und besteht aus Stickstoff und Kohlenhydraten und enthält keine Lipide. Das $\gamma 1M$ -Globulin ist ebenfalls ein Glykoproteid mit minimalen Unterschieden im Gehalt an Stickstoff und Kohlehydraten und ebenfalls ohne Lipide. Das $\gamma 2$ -Globulin enthält Stickstoff, wenig Kohlehydrate und ist ebenfalls lipidfrei. Alle drei Unterfraktionen des Gammaglobulins besitzen Antikörpereigenschaften und werden deshalb «Immunglobuline» genannt. Neugeborene (Kinder) sind nicht fähig zur Synthese von Immunglobulinen. Erst nach einigen Lebenswochen setzt die Fähigkeit, alle drei Komponenten zu bilden, ein. Zwischen Immunglobulinen und anderen Komponenten der Gammaglobuline bestehen weder Antigen-analytische noch biologisch nähere Beziehungen.

Bis heute ist noch nicht eindeutig erwiesen, ob zwischen einer spezifisch humoralen Immunität auch spezifisch erworbene zelluläre Schutzmechanismen vorkommen. Wenn im Blut Antikörper festgestellt werden, so bedeutet das nur, daß der betreffende Organismus sich mit Antigenen auseinandergesetzt hat, wobei jedoch als Antigenstoffe Toxine, pathogene Erreger, Saprophyten, Fremdeiweiße usw. dienen können. Somit können Antikörper nicht generell als Schutzstoffe angesehen werden.

Wir haben bereits früher darauf hingewiesen, daß es auch Antikörper gebe, die Krankheiten verursachende Eigenschaften (anaphylaktische und allergische Antikörper) besitzen. Der Basler Doerr (1947, 1949, 1950, 1951) vertrat die Auffassung, daß sich die sensibilisierenden Antikörper in keiner Weise von den immunisierenden

Globulinen unterscheiden. Warum eine Antigen-Antikörperreaktion in vivo als erhöhte Resistenz, als Überempfindlichkeit auftritt oder ob sie überhaupt in Erscheinung tritt, ist nach diesem Autor von sekundären Faktoren abhängig. Die Gammaglobuline bzw. die humoralen Antikörper werden von den Plasmazellen und deren Vorstufen gebildet. Ein Teil wird auch von den Endothelialkörperchen (intrinsic cells) gebildet. Das Lymphoplasmaretikulärsystem, auch Retikuloendothelialsystem (RES) genannt, spielt eine wichtige Rolle in der Bildung der Gammaglobuline bzw. der Immunglobuline. Beim Säugling (Kind) wird unmittelbar nach der Geburt ein Mangel an Plasmazellen festgestellt. Sie erscheinen 1 bis 2 Wochen nach der Geburt in der Darmwand und in der Milz, und zwar unmittelbar vor dem Auftreten der ersten, vom Säugling selbst synthetisierten Gammaglobuline.

Gammaglobulingehalt:

Neugeborene	– wie Mütter etwa 1,1%
Alter bis 3 Wochen	– Abnahme bis zur Hälfte des Muttergehaltes
Alter bis 6 Wochen	– langsame Zunahme
Alter nach 6 Wochen	– Gleichgewicht wie bei Mutter
Alter 2 Jahre	– Normalwerte wie bei Mutter

Der protektive Wirkungsmechanismus antibakterieller Antigene beruht auf einer Opsonierung der Erreger und phagozytischer Zellen, das heißt des Retikuloendothelialsystems (RES). Für die Phagozytose pathogener Keime bedarf es der Gegenwart spezifischer Antikörper. Die Opsonine hemmen die Virulenzfaktoren unter dem Einfluß der Antikörper; die Phagozyten beseitigen dagegen den Krankheitserreger. Somit ist die spezifische Resistenz des Organismus gegenüber den meisten Bakterien als ein Gemeinschaftseffekt humoraler und zellulärer Faktoren aufzufassen. Bei der antitoxischen und Antivirus-Immunität spielt das Komplement keine Rolle, dagegen scheint es bei der antibakteriellen Immunität eine Rolle zu spielen. Bei Störungen der Gammaglobulinsynthese bei Säuglingen kann sich ein protrahiertes, transitorisches Antikörpermangelsyndrom (AMS) entwickeln, das zu erhöhter Anfälligkeit für bakterielle Infekte führt. Beim Säugling fehlen im Serumweiß die γ_{1A} - und γ_{1M} -Globulin-komponenten. Mit dem Einsetzen der Synthese der Gammaglobuline beim Säugling in den ersten Lebenswochen erscheint zunächst die γ_{1M} - und später die γ_{1A} -Globulin-komponente. Mit dem Auftreten der γ_1/γ_2 -Globuline findet man im Säuglingsserum die ersten aktiv gebildeten Antikörper.

3. Die antitoxische Immunität

Es genügen relativ kleine Mengen von Antikörpern, um einen wirksamen Schutz gegen Toxine zu gewähren. Voraussetzung für die Entgiftung ist allerdings, daß die Antitoxine schon vor oder unmittelbar nach der Intoxikation im Blut vorhanden sind. An Zellen gebundene Toxine werden wie ihre korrespondierenden Antikörper nicht mehr neutralisiert.

4. Die antibakterielle Immunität

Damit der protektive Antikörper in vivo mit seinem Antigen überhaupt reagieren kann, ist es notwendig, daß der betreffende Erreger frei im extrazellulären Raum liegt. Somit liegen bei Infektionen, wo die Erreger sich nicht nur vorübergehend in den Körpersäften aufhalten, sondern sich auch extrazellulär vermehren, die Abwehrverhältnisse günstig. Unter solchen Bedingungen können die Antikörper nicht nur krankheitsverhütend wirken, sondern auch einen kurativen Effekt ausüben.

5. Die Antivirus-Immunität

Die erworbene Resistenz gegen Viruskrankheiten beruht auf der Wirkung neutralisierender Antikörper. Der Wirkungsmechanismus ist ähnlich wie bei der antitoxischen

Immunität, wobei sie von der Anwesenheit phagozytierender Zellen unabhängig ist. Das entsprechende Antigen der Viruspartikel geht eine spezifische Bindung ein. Der Virus-Antikörper-Komplex wird stabil und verliert seine Infektionsfähigkeit. In dieser Form kann der Virus nicht mehr in die Wirtszelle eindringen oder sich in derselben weiter vermehren. Damit der Virus-Antikörper-Komplex zustande kommt, muß die Viruspartikel sich außerhalb der Zelle befinden. Viren, die die Wirtszelle erreichen, sind der Beeinflussung humoraler Körper entzogen.

6. Der Stoffwechsel der Gammaglobuline

Von seiner Bildungsstätte gelangt das Gammaglobulin vorerst in die das Lymphoretikulärgewebe umgebende, interstitielle Flüssigkeit. Von hier verteilt es sich auf den ganzen extrazellulären Raum, und es stellt sich ein Gleichgewicht mit dem intrazellulären Raum ein. Aus dem interstitiellen Raum erreicht das Gammaglobulin über die Lymphbahn das Blut. Im Kreislauf geht es mit anderen Plasmabestandteilen durch die Kapillaren wieder in den interstitiellen Raum, von dort über Lymphgefäße wieder in das Blut zurück. Ungefähr 55% des Gesamt-Pools von Gammaglobulinen befinden sich schätzungsweise extrazellulär und 45% im Blutkreislauf. Die höchste Konzentration an Gammaglobulinen ist in der Leberlymphe, die niedrigste dagegen im Liquor cerebri. Mit dem Wechsel von Gammaglobulingehalt in den verschiedenen Teilen des Organismus geht ein ständiger Auf- und Abbau desselben vor sich. Beim konstanten Gehalt an Gammaglobulinen im Serum halten sich der Abbau und Aufbau die Waage. Die Halbwertszeit von Gammaglobulinen beträgt ungefähr 20 Tage. Der Gehalt an Gammaglobulinen pro erwachsene Person von 70 kg Kgw. ist folgender: pro kg Kgw. etwa 1 g Gammaglobulin, dabei beträgt der Austausch etwa 20 Tage; somit heißt das $70 \text{ g} : 20 \text{ Tage} = 3,5\%$ des Gesamt-Pools. Über die neuen Ansichten bezüglich des Aufbaus von Gammaglobulinen im Thymus wird noch später berichtet. Beim Abbau des Gammaglobulins treten die Abbauprodukte in Form von Plasmaprotein ins Darm-lumen über, und zwar unter physiologischen Bedingungen. Im Meconium lassen sich die Abbauprodukte des Plasmaproteins nachweisen. Das Kolostrum und die Milch der Frau haben nur Spuren von Gammaglobulinen, und zwar von γ_{1A} - und γ_{1M} -Globulin.

Die Ausscheidung der Serumeiweiße durch den Darm beträgt etwa 8 bis 10 g an Albumin und etwa 1 g an Gammaglobulin. Zur Bestimmung der Serumgammaglobuline werden heute folgende Methoden verwendet: Elektrophorese, Sedimentationsanalyse, quantitative Immunopräzipitation, Antiglobulinhemmungstest usw.

Für die Trennung der einzelnen Komponenten der Serumeiweiße dient heute die Alkoholfraktionierungstechnik, wobei durch Änderung der pH-Werte, der Alkoholkonzentrationen und der Ionenstärken die einzelnen Komponenten getrennt werden. Vom gesamten Serum-Pool lassen sich etwa 70 bis 80% der Gammaglobuline isolieren.

7. Rolle des Thymus in der Immunologie

Der Thymus, dessen Rolle sehr umstritten war, gelangt heute in den Bereich großen Interesses. Es ist erwiesen, daß er eine wichtige Rolle in der Entwicklung des lymphatischen Gewebes des Gesamtorganismus und während der ganzen Lebenszeit spielt und daß er für die immunologischen Abwehrmechanismen unentbehrlich ist. Die lebenswichtige Rolle des Thymus in der frühen Kindheit ist bereits früher bewiesen worden. Eine Entfernung des Thymus gleich nach der Geburt hemmt die Ausbildung des lymphatischen Gewebes in weiteren Teilen des Organismus, so daß dieser infolge einer immunologischen Inkompetenz nicht mehr lebensfähig ist. Nun scheint der Thymus bei der Ausbildung des lymphatischen Gewebes eine doppelte Rolle zu spielen: er ist erstens die Quelle von lymphatischen Zellen, die das übrige lymphatische Gewebe besiedeln, und zweitens eine Drüse mit innerer Sekretion. Die letzte, das heißt die endokrine Funktion, geht vom retikuloepithelialen Stroma aus. Das Stroma ist instan-

de, die immunologische Kompetenz und die Überlebensdauer zum Beispiel thymektomierter Versuchstiere wiederherzustellen. Es steht fest, daß bei thymuslosen Versuchstieren die normalen Abwehrreaktionen durch ein Inkret des retikuloepithelialen Gewebes eines normalen Thymus wiederhergestellt werden. Die Natur dieses Inkrets, das nur im proliferierenden Gewebe gebildet wird, ist noch nicht bekannt. Es wird angenommen, daß Stammzellen des Knochenmarks in den Thymus wandern, zu Thymus-Lymphozyten differenzieren, um sich von dort als Immunzellen im ganzen Organismus zu verbreiten. Der Thymus soll auch eine humorale Substanz bilden, die in der Lage ist, die Tätigkeit der Urzellen des Knochenmarks zu stimulieren. Heute nimmt man an, daß der Thymus die wichtigste Quelle der Lymphozyten im Zirkulationspool sei und daß die Zellen beider Quellen fähig sind, eine Immunitätsreaktion auszulösen.

8. Allgemeines über die Immunität bei Nutztieren

Über die Immunität bei Nutztieren seien folgende Tatsachen erwähnt. Es ist allgemein bekannt, daß die Übertragung der passiven Immunität oder der sogenannten Antikörper auf das Neugeborene intrauterin vor der Geburt oder durch die Kolostralmilch nach der Geburt erfolgt. Es bestehen dabei zum vornherein speziesbedingte Unterschiede. Ausschließlich vor der Geburt, also intrauterin durch das Mutterblut, werden die Antikörper bei Mensch, Kaninchen und Meerschweinchen übertragen; nach der Geburt, also durch die Kolostralmilch, geschieht dies bei Kalb, Fohlen, Lamm und Ferkel. Die Übertragung bei Ratte, Maus, Hund und Katze erfolgt sowohl durch das Mutterblut intrauterin als auch durch die erste Muttermilch (Kolostrum). Interessant ist ebenfalls die Zeitspanne, während welcher die Antikörperübertragung erfolgen kann. Hier sind folgende Daten bekannt:

Fohlen bis zur 36. Lebensstunde
 Kalb bis zur 48. Lebensstunde
 Ferkel bis zur 96. Lebensstunde
 Hund bis zum 10. Lebenstag
 Maus bis zum 16. Lebenstag
 Ratte bis zum 20. Lebenstag

Die Kolostralmilch kann große Mengen an Antikörpern enthalten. Der Kolostralmilchtiter ist häufig höher als derjenige des Blutserums des Muttertieres (Ulbrich 1965); er fällt jedoch sehr schnell ab, und der Milchtiter ist später wesentlich niedriger. Nach Meyer und Steinbach (1965) liegt der Serumeiweißgehalt des Erstgemelkes bei 11,6 bis 15,5 g%. Von den 15,5 g% bei der Entnahmezeit 4 Stunden p. partum sank er nach 12 Stunden auf 10,5 g%.

Der Immunglobulingehalt des Erstgemelkes in drei Beständen betrug 9,6 bis 12,1 g%. Der Gesamteiweißspiegel liegt bei den Proben der Frühjahrsmonate bedeutend niedriger als in den Proben der Herbstmonate; im Kolostrum der Mutterkühe verendeter Kälber ist er bemerkenswert unter demjenigen der Mutterkühe überlebender Kälber.

9. Immunitätsfragen beim Kalb

Noch einige interessante Angaben über die Zusammensetzung der Blutproteine von neugeborenen und eintägigen Kälbern nach Kolostrumaufnahme und von Kühen in verschiedenem Alter auf Grund eines Proteinogrammes von Nagórski (Tabelle).

Auch aus diesen Unterschieden im Proteinogramm müssen wir in der Klinik entsprechende Konsequenzen ziehen. Gay, Fischer und McEvan (1965) stellten an 451 Kälber je nach der Jahreszeit einen großen Unterschied im Gehalt an Serumgammaglobulin fest. So liegen die Höchstwerte (um 20%) in den Monaten Juni bis Oktober und die niedrigsten Werte (zwischen 5 und 15%) in den Monaten November bis Mai. Löttsch und Müller (1960) nahmen interessante Versuche über die verschie-

	Neugeborenes Kalb	1 Tag altes Kalb (nach Kolostrumaufnahme)	4jährige Kuh	14jährige Kuh (Leberläsion)
Albumin	50,0%	42,6%	42,8%	27,4%
α -Globulin	37,5%	27,8%	15,5%	9,5%
β -Globulin	12,5%	14,8%	9,5%	9,5%
γ -Globulin	—	14,8%	32,2%	42,5%

denen Proteinfractionen im Serum sowie in Leberzellplasma bei Rind und Kalb vor. Sie stellten folgendes fest:

	Serum		Fraktionen	Leberzellplasma	
	Rind	Kalb		Rind	Kalb
Albumin	38,0	47,0	1	7,0	7,3
α -Globulin	15,2	16,8	2	7,7	10,4
β -Globulin	13,5	15,0	3	6,9	6,9
γ -Globulin	34,0	21,2	4	33,1	30,1
			5	20,9	21,8
			6	24,7	23,0

Korrelationen zwischen den Fraktionen des Serums und denen des Leberzellplasmas konnten weder beim Rind noch beim Kalb nachgewiesen werden. Zwischen den einzelnen Fraktionen des Rinder- und des Kälberserums sowie des Rinder- und des Kälber-Leberzellplasmas zeigten sich die oben angeführten signifikanten Unterschiede bei Albuminfraktion und Gammaglobulinfraktion des Serums sowie bei der 2. und 4. Fraktion des Leberzellplasmas.

Nach Bercezi und Mitarb. (1967) kommt die toxische Erscheinungsform der E.coli-Krankheit der neugeborenen Kälber dann zustande, wenn der kolostrale Schutz des Kalbes noch nicht vollkommen ist. Bei teilweisem kolostralem Schutz verursachen die E.coli-Bakterien keine Septikämie, wohl aber eine mit mehr oder weniger schweren toxischen Symptomen einhergehende enterale Erkrankung.

10. Immunitätsprobleme beim Ferkel

Von Buxton und Brooksbank (1953) wurde ein interessantes Phänomen beim Schwein beobachtet. Ferkel besaßen vom Eber ererbte Blutkörperchenantigene, die das Muttertier nicht aufwies. (Mütterliche Antikörper gegen Antigene der roten Blutkörperchen der Ferkel wurden übertragen.) In diesem Fall wurden die Muttersauen wahrscheinlich nicht während der Trächtigkeit immunisiert, sondern die Immunität resultierte aus Blutgruppenantigenen, das in der Schweinepestvakzine enthalten war. Auch beim Hund ließ sich ein ähnliches Phänomen beobachten. Die Auffassung, daß Ferkel bis zum Alter von 10 bis 12 Wochen eine genotypisch bedingte Widerstandskraft gegen eine Rotlaufinfektion besitzen, erwies sich, wie Fortner und Wellman (1952) nachweisen konnten, als unrichtig. Die sogenannte Widerstandskraft der Ferkel gegen Rotlauf hat nichts mit Resistenz zu tun, sondern hängt davon ab, ob Ferkel mit der Kolostralmilch Antikörper gegen Rotlauf aufnehmen. Bis jetzt kennen wir eine immunologische Unverträglichkeit bei Mensch und Tier, die auf Isoimmunisierung der Mutter gegenüber Blutgruppenantigenen beschränkt ist. Nun ist jedoch bekannt, daß der intrauterine Tod vor allem in der Implantationsphase große wirtschaftliche Verluste

verursacht. Wo die Ursachen liegen, ist noch nicht abgeklärt. Es ist aber vorstellbar, daß auch andere fetale Antigene vielleicht bereits in der Zeit der Phase der Implantation wirken und Jungtierkrankheiten sowie Verluste verursachen können. Bei Versuchen von Walser (1965), die zur Abklärung der Wirkung von Kolostrum bei neugeborenen Ferkeln angestellt wurden, starben auf 245 Kolostrum-frei ernährte Ferkel 108, das heißt 44%, wobei Geburtsgewicht und Geschlecht, nicht aber die Wurfgröße einen Einfluß auf die Sterblichkeit hatten. Rieder (1968) stellte fest, daß beim Ferkel der Antikörpertiter am 30. Lebenstag nur $\frac{1}{5}$ dessen beträgt, den man im Alter von 9 Wochen beobachtet. Sonst sind Ferkel erst nach 50 bis 60 Lebenstagen in der Lage, auf aktivem Wege ausreichend Antikörper zu bilden. Zur Entstehung einer genügenden aktiven Immunität, also vom Zeitpunkt der Infektion an, und zur Bildung eines größtmöglichen Titers braucht es mindestens 10 Tage. Aus diesen Tatsachen werden folgende Schlüsse gezogen: Bis zur 8. Lebenswoche müßten beim Ferkel andere Maßnahmen getroffen werden als bei der Therapie erwachsener Schweine. Zur Heilung genügen Antibiotika allein nicht. Es müßten noch andere Maßnahmen ergriffen werden, um die aktive Immunität zu fördern. Procain-Penicillin hemmt auch beim erwachsenen Tier die Antikörperbildung. Beim Ferkel bis etwa zur 6. Lebenswoche müssen Antibiotika oder Sulfas so lange gegeben werden, bis die pathogenen Erreger restlos vernichtet werden. Eine gleichzeitige Verabreichung von Immunsereen und Antibiotika, oder besser Chemotherapeutika, ist sinnvoll. Da es sich bei den Ferkelkrankheiten mindestens um Bakteriämien oder Toxämien handelt, sind rein physikalische Methoden wirkungslos. Eine Vakzination der Ferkel bis zur 8. Lebenswoche ist abzulehnen, da diese Tiere zu keiner ausreichenden Antikörperbildung fähig sind. Da die Antikörper auf dem Umweg über das Kolostrum auf das junge Ferkel übergehen, ist eine Immunisierung der Muttertiere sinnvoll. Ferkel, die kein Kolostrum erhielten, sind ohne Immunglobulin kaum am Leben zu erhalten. Ein Starterfutter für Ferkel sollte unbedingt frei von hämolytischen Kolierregern sein. Ferkel, die mehr als 9 Wochen zählen, werden besser mit einer Infektion und Intoxikation fertig, weil sie bereits Bakteriolyse, Antitoxine und spezifische Antikörper zu bilden imstande sind.

11. Besonderheiten in der Immunologie der Nutztiere

Es gibt gewisse Anhaltspunkte (Fisher 1957), daß einige Antibiotika und Chemotherapeutika, sofern sie zu keiner Resistenzbildung führen, mit Gammaglobulinen kombiniert eine erhöhte Rate der Therapieerfolge ergeben. Worauf dieser Wirkungsmechanismus beruht, muß noch abgeklärt werden. Diese Art der Therapie sollte jedoch nur bei aussichtslosen Fällen und bei langdauernder Erkrankung angewendet werden. Bei Neugeborenen mit Verdacht auf Hypogammaglobulinämie ist eine kombinierte Therapie zu versuchen.

Hier noch eine Tatsache, die einen grundsätzlichen Unterschied zwischen Kalb und Ferkel zeigt (Payne und Marsh 1962): Nachdem das Kalb Kolostrum aufgenommen hat, verbleiben die Antikörper 2 bis 3 Tage lang in großen Mengen im Blutplasma. Das Kalb ist jedoch nur 18 bis maximal 36 Stunden nach der Geburt in der Lage, durch den Magen-Darm genügend Antikörper zu absorbieren. Beim Ferkel liegen diese Verhältnisse anders. Es kann im Gegensatz zum Kalb noch etwa 106 Stunden nach der Geburt Gammaglobuline vom Darm aus absorbieren, vorausgesetzt, daß es bis zu diesem Zeitpunkt nur Wasser erhalten oder gehungert hat. Es besteht hier das sogenannte «Alles oder Nichts»-Phänomen. Wenn die Epithelzellen der Intestinalmukosa des Ferkels mit Gammaglobulin oder einem anderen Protein gesättigt wurden, hört jede weitere Absorption von Gammaglobulin durch die Darmmukosa auf.

Bei Eintagsküken wurden bereits relativ hohe IgG-Werte festgestellt. In den weiteren Lebenstagen kann sich der Titer erhöhen (Resorption des Dottersackgehaltes), dann folgt ein steiler Abfall des Gehaltes an IgG, der den Abbau des vom Muttertier über den Dottersack übermittelten Immunglobulins anzeigt. Zu Beginn der ersten

Lebenswoche nimmt der Gehalt an Immunglobulin zu, ein Beweis einer Verstärkung der eigenen Immunglobulinproduktion.

Das Jungtier wird von der Mutter durch die Kolostralmilchaufnahme mit spezifischen Schutzstoffen sowie mit Vitaminen (Vit. A als Epithelschutzvitamin) und Globulinen versorgt, die für die Krankheitsverhütung für die Neugeborenen von grundlegender Bedeutung sind. Diese Feststellung zeigt, wie lebensnotwendig für Kalb, Fohlen und Ferkel nach der Geburt eine genügende Versorgung mit Kolostralmilch ist.

12. Bedeutung des Kolostrums bei der Verhütung der Kolibazillose und die Ursachen des Versagens

Bevor wir auf das eigentliche Thema eingehen, wollen wir noch kurz an die drei Grundformen der Kolibazillose erinnern: an die *Koliseptikämie*, ausgehend von den Respirationswegen, die *enterotoxische Kolibazillose*, einen toxischen Kollaps, und die *enteritische Kolibazillose*, ausgehend vom Magen-Darmtrakt. Bei der Beantwortung der Frage, ob der Schutz des Kolostrums eine Folge des spezifischen Antikörpers gegen den eindringenden Serotyp der *E. coli* sei, wurde gezeigt, daß zum Beispiel zum Infektionsschutz von Mäusen vor *E. coli* der spezifische K-Antikörper notwendiger ist als der O-Antikörper. Lovell sagt in seiner Kolibazillosis-Übersicht: «Mangel an Kolostrum oder Verzögerung, es zu erhalten, ist einer der bedeutendsten Faktoren, und es ist nun klar, daß die Spezifität des Kolostrums von höchster Bedeutung ist.» Es wird allgemein angenommen, daß spezifische, agglutinierende Antikörper, besonders die K-Antikörper, den schützenden Faktor darstellen. Diese Ansicht wurde von Gay (1965) nicht unterstützt; er behauptet, daß Kälber keine feststellbaren K-Antikörper mit dem Kolostrum erhalten und daß solche Kälber trotzdem gegen Koliseptikämie resistent sind. Fey und Mitarb. (1963) bewiesen eindeutig, daß Kolostrum ohne spezifische O- und K-Antikörper Kälber gegen Koliseptikämie schützt; sie konnten auch weitere spezifische Antikörper nachweisen, indem sie die empfindlichere Hämagglutinationstechnik anwendeten. Die Schutzwirkung des Kolostrums ist nach diesen Autoren auf die darin enthaltenen Gammaglobuline zurückzuführen. Nun bestehen Beweise, daß der spezifische K-Antikörper schützende Eigenschaften für das Darmlumen besitzt. Diese Tatsache unterstützt die Auffassung, daß das Kolostrum mithelfen kann, die enteritische Form der Kolibazillose zu verhüten. Nach Walser und Plank (1968) ist das Wirkungsprinzip von Gammaglobulinen vorwiegend als eine spezifische passive Immunisierung zu verstehen. Dieser Effekt ist an den Gehalt an Antikörpern und Antitoxinen gebunden. Mayr (1965) sieht dabei den Wert der Gammaglobuline in einer Anregung der Eigenproduktion von Antikörpern und in einer allgemeinen Resistenzerhöhung. Nach Buschmann (1968) wirken die Gammaglobuline stimulierend auf die unspezifischen zellulären Resistenzmechanismen in Form einer Steigerung der Phagozytosefähigkeit. Weiterhin verfügen die Gammaglobuline auch über bakterizide Eigenschaften. Untersuchungen über den bakteriziden Effekt des Serums auf die pathogenen Stämme der *E. coli* in vitro ergaben unterschiedliche Resultate. Zwei solche Serumfraktionen, die im Präkolostralerum nicht gefunden wurden, erscheinen im Postkolostralerum. Es stellt sich nun die Frage, warum Kälber, die Kolostrum aufgenommen haben, doch noch an Koliseptikämie erkranken. Für dieses Versagen können folgende Tatsachen verantwortlich sein:

a) Es kann eine Verzögerung in der Kolostrumaufnahme eintreten, die zur Reduktion und sogar zum Verlust der Fähigkeit des Dünndarmes führt, Protein zu absorbieren.

b) Ein Kalb kann an einer Agammaglobulinämie leiden, obwohl es Kolostrum in der erforderlichen Absorptionsperiode aufgenommen hat. Bei einem Versuch starben Kälber, die agammaglobulinämisch oder merklich hypoagammaglobulinämisch waren, an Koliseptikämie.

c) Neugeborene Kälber können einen pathogenen Kolierreger bereits vor der Kolostrumaufnahme aufgenommen haben. Es wurde bewiesen, daß einige *E. coli*-Serotypen

Koliseptikämie hervorrufen, wenn sie vor der Kolostrumaufnahme dem Kalb gegeben werden, jedoch nicht, wenn sie später verabreicht werden.

d) Im Kolostrum können die spezifischen K-Antikörper gegen virulente Serotypen des Kolieregens fehlen.

e) Es kann ein Mangel an bis heute unbekanntem Schutzfaktoren im Kolostrum bestehen.

13. Versuche mit verschiedenen Gammaglobulinpräparaten bei Nutztieren

Die Kälber kommen bekanntlich fast gammaglobulinfrei zur Welt, und ihre Darmwand läßt im Normalfall die Gammaglobuline nur für etwa 24 Stunden passieren. Die ideale Gammaglobulinquelle, die uns zur Verfügung steht, ist die Kolostralmilch, insbesondere von älteren multiparen Kühen. Es wird über gute prophylaktische Erfolge mit Gammaglobulinen gegenüber den verlustreichen Koliinfektionen der Kälber berichtet. In bestimmten Herden ist jedoch der Einsatz von Gammaglobulinen erfolglos. Die Ursache kann darin liegen, daß das Gammaglobulin keine oder nur wenig spezifische Antikörper gegen den jeweils vorliegenden Kolityp enthält. Die Bedeutung bestimmter Serotypen bei der Kälber-Kolisepsis ist bewiesen. Fey hat bereits 1957 den Serotyp O 78:80B der *E. coli* als den häufigsten Erreger der Coliseptikämie festgestellt.

Wittmann und Kokles (1964) prüften die prophylaktische Anwendung von Rinder-Gammaglobulin (Dessau) in der Kälberaufzucht. Innerhalb der Jahre 1962 bis 1963 erhielten 127 Kälber in den ersten Stunden nach der Geburt das Präparat i. m. injiziert. Dadurch konnte die Mortalität der Kälber der Jahre 1958 bis 1961 von 21,3% auf 8,8% gesenkt werden, wobei jedoch die frühzeitige Verabreichung von Kolostrum weiterhin angezeigt war. Der Behandlungsplan der Autoren lautet: Kolostralmilch kurze Zeit nach der Geburt und innerhalb der ersten 24 Lebensstunden 10 ml Rinder-Gammaglobulin s. c. oder i. m.

Meese (1965) untersuchte die antibakteriellen Antikörper sowie die immunisierenden Antikörper im Rinder-Gammaglobulin und fand, daß bakterielle Antikörper gegen *E. coli*, Pasteurellen, Streptokokken, Salmonellen und *Brucella abortus* im Rinder-Gammaglobulin stark angereichert vorhanden waren. Die Agglutinationstiter liegen um ein Mehrfaches höher als die der Ausgangsseren und nicht viel niedriger als die Titer der untersuchten Spezialseren.

Hein (1967) fand bei 7 Chargen von Rinder-Anti-*E. coli*-Hyperimmunglobulin (AECHI) hohe bzw. sehr hohe agglutinierende O- und K-Antikörpertiter gegenüber den wichtigsten *E. coli*-Typen, welche in der Lage sind, eine Kolibazilliose des Kalbes hervorzurufen. Darüber hinaus fand er bei einer Reihe von *E. coli*-Typen, die nicht als Erreger einer Kolibazilliose anzusehen sind, die O- und K-Titer von AECHI, welche weit über diejenigen von Rinder-Normal-Immunglobulin (NI) und Rinder-Anti-Tetanus-Hyperimmunglobulin (ATI) lagen. Zwischen AECHI, NI, ATI fand er keine Unterschiede in Gehalt an komplimentbindenden Antikörpern gegen Adenovirus vom Rind, Rhinovirus des Rindes, Virus der infektiösen Rhinotracheitis (IBR), Myxovirus parainfluenzae-3 und Virusdiarrhoe-Virus.

Schimmel (1967) untersuchte Serum von 83 Kälbern mittels der immunoelektrophoretischen Untersuchungsmethode und fand bei 51 Kälbern, vor der Aufnahme von Kolostrum, das Gammaglobulin vom 7-S-Typ. Bei den gleichen Tieren und zur selben Zeit gelang ihm mit der Langsamagglutination bei 59 ein Agglutininnachweis gegen *E. coli*-O- und zum Teil OK-Antigen.

Walser und Brummer (1967) haben unter kontrollierten Bedingungen bei künstlich mit *E. coli* infizierten Kälbern geprüft, inwieweit Normalgammaglobulin und Immungammaglobulin in der Lage sind, Kälber gegen die Infektion zu schützen oder die Entstehung einer tödlich verlaufenden Sepsis zu verhindern. An 21 Kälbern wurden Normalgammaglobulin und Immungammaglobulin auf ihre Schutzwirkung

gegenüber einer experimentellen Infektion mit dem Kolityp O 78:80B untersucht; dabei erwies sich das Immungammaglobulin dem Normalgammaglobulin weit überlegen.

Wie bereits gesagt wurde, besitzen Ferkel kurz nach ihrer Geburt kein Gammaglobulin und somit keine humoralen Antikörper im Blut. Auch das Kolostrum kann keine Antikörper gegen diejenigen pathogenen Erreger enthalten, mit denen die Mutter-sau keinen Kontakt hatte. Wenn Ferkel keine Kolostralmilch erhalten, so fehlt ihnen für etwa 2 Wochen jede spezifische humorale Immunität. Andererseits besteht die Resorptionsfähigkeit der Darmwand für die Laktoglobuline bei Ferkeln nur für die ersten 24 bis 28 Stunden.

Nach Staub und Boguth (1956) sinkt beim Ferkel nach der Kolostrumaufnahme der Globulingehalt innerhalb von 5 Wochen auf etwa $\frac{1}{3}$ ab, dann steigt er infolge eigener Bildung langsam an, und mit der 15. Lebenswoche erreicht er den Normalstand. Beim Ferkel ist die 3. Lebenswoche die kritischste Periode in bezug auf die Antikörperkonzentration im Serum. Im Zeitraum von der 3. Lebenswoche bis zum 3. Lebensmonat müssen wir bei Ferkeln mit einem Mangel an humoralen Antikörpern, mit einer vorübergehenden physiologischen Hypogammaglobulinämie, rechnen.

Uhlig und Wuchatsch (1966) untersuchten ein Schweine-Gammaglobulinpräparat, herausfraktioniert aus einem Serum-mischpool verschiedener Spendertiere bei Ferkeln, bei s. c. Applikation. Bei den Versuchsferkeln erschienen diese Gammaglobulin in der Blutbahn, und die humorale passive Immunität setzte ein. Bereits 15 Minuten nach der Applikation wurde das Gammaglobulin im Blutserum ermittelt. Das Konzentrationsmaximum im Blut lag 30 bis 40 Minuten post injectionem; $4\frac{1}{2}$ Tage p. i. war die Blutkonzentration auf den halben Maximalwert abgesunken. Die Organkonzentration des injizierten Gammaglobulins war bei den am 4. und 5. Tag p. i. getöteten Ferkeln am höchsten. Zur Aufrechterhaltung einer hohen Gammaglobulinkonzentration ist eine Wiederholungsinjektion nach 5 bis 7 Tagen zu empfehlen.

14. Einsatzmöglichkeiten von Gammaglobulinen in der Prophylaxe und Therapie der Tiere

1. Substitutionstherapie des Antikörpermangelsyndroms (AMS)
2. Prophylaxe bei einigen Viruskrankheiten oder zur Herabsetzung der Schwere des klinischen Bildes verschiedener Viruserkrankungen
3. Therapie einiger Viruskrankheiten bei Tieren ohne AMS
4. Prophylaxe bakterieller Infekte, wenn sich der Erreger außerhalb der Zelle, in der interstitiellen Flüssigkeit aufhält
5. Therapie bakterieller Infekte
6. Therapie von toxischen Zuständen, verursacht durch Erregertoxine mit einer gleichzeitigen spezifischen Antitoxinbehandlung wie zum Beispiel bei Tetanus.

Mindestdosen

- a) zur Prophylaxe: Ferkel – 1 ml pro Tier am 1. Lebenstag
Kälber – 10 ml pro Tier am 1. Lebenstag
- b) zur Therapie: 0,5–2,0 ml je kg Kgw.
- c) in aussichtslosen Fällen: 1–2 ml je kg Kgw.

Festzuhalten ist, daß man Gammaglobulinpräparate nicht überdosieren kann und daß keine Gegenindikationen bekannt sind.

Neben Aufzuchtkrankheiten können Gammaglobuline mit Erfolg bei folgenden Krankheitszuständen verwendet werden:

Nephritiden mit Proteinurie
Allgemeine Infektanfälligkeit
Starker Blutverlust
Mangelernährung

Schäden durch ionisierende Strahlen, Stickstofflost und Corticosteroide.

Die Immungammaglobuline sind besonders zu empfehlen, da sie den Normalgammaglobulinen überlegen sind.

Zusammenfassung

Das Problem der Immunologie wird kurz erörtert; ferner wird auf die Nomenklatur sowie auf die Wichtigkeit des Gammaglobulins bei der Bekämpfung der Aufzuchtkrankheiten hingewiesen. Anschließend kommen die Bildungsstätte und die Zusammensetzung der Immunglobuline sowie die 3 Formen der Immunität – die antitoxische, die antibakterielle und die Virus-Immunität – zur Sprache. Der Autor erörtert kurz den Stoffwechsel des Gammaglobulins sowie die Rolle des Thymus in der Immunologie. Darnach wird allgemein über die Immunität bei Nutztieren und insbesondere über Immunitätsfragen bei Kalb und Ferkel berichtet, wobei auch einige Besonderheiten in der Immunologie der Nutztiere gestreift werden.

Die Bedeutung des Kolostrums bei der Verhütung der Kolibazillose wird besprochen wie auch die Ursachen, die zum Versagen der Kolostrumverabreichung führen können.

Abschließend wird über Versuche mit verschiedenen Gammaglobulinpräparaten bei Nutztieren und über die Einsatzmöglichkeiten von Gammaglobulin zur Prophylaxe und Therapie der Nutztiere berichtet. Ferner werden auch Angaben über die Mindestdosen gemacht.

Résumé

Le problème de l'immunité est esquissé, puis on évoque la nomenclature et l'importance des globulines gamma dans la lutte contre les maladies du jeune âge; sont abordées ensuite les questions du lieu de formation et de la composition des globulines immunisantes, ainsi que les trois formes d'immunité: antitoxique, antibactérienne et antivirale. L'auteur discute brièvement le métabolisme des globulines gamma et le rôle immunologique du thymus, pour traiter à la lumière de ces données de l'immunité en général chez l'animal utilitaire et surtout des problèmes immunologiques chez le veau et le porcelet, en signalant au passage quelques particularités immunitaires des animaux de rente.

Le rôle du colostrum dans la prévention de la colibacillose est examiné, de même que les causes capables de rendre inopérante l'administration de colostrum.

L'exposé s'achève sur la relation d'essais faits avec diverses préparations de globulines gamma chez des animaux de rente, et sur l'énoncé des possibilités d'application, à titre prophylactique ou curatif, des globulines gamma dans l'élevage; quelques indications sont aussi fournies sur les doses minimales.

Riassunto

Il problema dell'immunità è discusso brevemente con particolare riferimento alla questione della nomenclatura e all'importanza della gamma globulina nel controllo

delle malattie della crescita. Viene trattato anche il problema del luogo di formazione e della composizione della immunoglobuline come pure quello delle tre forme di immunità – antitossica, antibatterica e antivirale. Dopo un breve ragguaglio sul metabolismo della gamma globulina e sul ruolo del timo in immunologia, il lavoro tratta della questione dell'immunità nel bestiame in generale e nei vitelli e porcellini in particolare, soffermandosi anche su certe singolarità immunologiche del bestiame.

L'importanza del colostro nella profilassi della colibacillosi viene pure discussa, come pure le possibili cause di insuccesso nel trattamento con colostro.

Il lavoro si chiude con un rapporto sugli esperimenti condotti con le varie preparazioni a base di gamma globuline nel bestiame e sul possibile uso di gamma globuline nella profilassi e cura delle malattie del bestiame. Vengono anche riportati dei dati riguardanti le dosi minime.

Summary

The problem of immunity is briefly discussed, with particular reference to questions of nomenclature and to the importance of gamma globulin in the control of rearing diseases. The author then goes on to talk about the site of production and the composition of the immunoglobulins, as well as the three forms of immunity – antitoxic, antibacterial, and virus immunity. Following a short account of the metabolism of gamma globulin and of the role played by the thymus in immunology, the paper deals with questions of immunity in livestock in general and in calves and piglets in particular. Attention is drawn to certain immunological peculiarities of livestock.

The importance of colostrum in the prevention of colibacillosis is discussed, as well as the reasons for the possible failure of colostrum administration to exert an effect.

The paper concludes with a report on trials conducted with various gamma globulin preparations in livestock and on the possible uses of gamma globulin in the prevention and treatment of livestock diseases. Data on the minimum doses are also given.

Literatur

- Barandun S.: *Bibl. Haem. (Schw.)* 17 (1964). – Berczi I. und Mitarb.: *Zbl. Vet. Med. (D.)* 14 B, 408 (1967). – Bruton O. und Mitarb.: *Amer. J. Dis. Child. (USA)* 84, 632 (1952). – Buschmann H.: *Tierärztl. Umsch. (D.)* 23, 3 (1968). – Buxton J. C. und Brooksbank N. H.: *Nature (GB)* 172, 355 (1953). – Doerr R.: *Die Immunitätsforschung*; I 1947; IV 1949; VI 1950; VII 1951; VIII 1951; (Springer Wien) (Östr.). – Fey H.: *Zbl. Vet. Med. (D.)* 4, 309 (1957). – Fey H. und Mitarb.: *Schw. Arch. Tierhk. (Schw.)* 105, 361 (1963). – Fisher M. W.: *Antibiotics and Chemotherapy (USA)* 7, 6 (1957). – Fortner J. und Wellman G.: *Mh. prakt. Tierhk. (D.)* 4, 448 (1952). – Gay C. L.: *Bact. Reviews (USA)* 29, 75 (1965). – Gay C. L., Fischer E. W. und McEvan A. D.: *Vet. Rec. (GB)* 77, 994 (1965). – Hein H.: *Zbl. Vet. Med. (D.)* 14 B/8, 746 (1967). – Lötsch D. und Müller J.: *Mh. Vet. Med. (D.)* 15, 35 (1960). – Lovell R.: *Colibazillosis-Übersicht (USA)*. – Mayr A.: *Bayer. Landw. Jahrb. (D.)* 42, 742 (1965). – Meese M.: *Arch. Exp. Vet. Med. (D.)* 19, 1 (1965). – Meyer H. und Steinbach G.: *Fortpfl. Haust. (D.)* 1, 215 (1965). – Nagórski F.: *Med. wet. (Pol.)* 21, 167 (1965). – Payne L. C. und Marsh C. L.: *J. Nutrit. (USA)* 76, 151 (1962). – Rieder W.: *Tierärztl. Umsch. (D.)* 23, 6 (1968). – Schimmel D.: *Arch. Exp. Vet. Med. (D.)* 21, Sonderheft 1966/67. – Staub H. und Boguth W.: *Zbl. Vet. Med. (D.)* 3, 653 (1956). – Uhlig H. und Wuchatsch H.: *Fortpfl. Haust. (D.)* 2, 186 (1966). – Ulbrich F.: *Dtsch. tierärztl. Wschr. (D.)* 72, 80 (1965). – Walser K.: *Fortpfl. Haust. (D.)* 1, 361 (1965). – Walser K. und Plank P.: *Tierärztl. Umsch. (D.)* 23, 6 (1968). – Walser K. und Brummer H.: *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. (D.)* 80, 2 (1967). – Wittmann W. und R. Kokles: *Mh. Vet. Med. (D.)* 19, 12 (1964).