© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Die Lehre von der Immunität.

Vortrag, gehalten bei dem Jahresfeste am 26. Mai 1895,

von

Dr. **F. Blum**.

Hochansehnliche Versammlung!

An dem Vorabend des hundertjährigen Gedenktages der ersten Schutzpockenimpfung durch Jenner[1]), in einem Augenblicke, da die medicinische Wissenschaft begonnen hat, verwandte Bahnen erfolgreich zu beschreiten und der Kampf gegen die Infektionskrankheiten durch die Benutzung der Erfahrungen über die Immunität aussichtsvoller geworden ist, dürfte es von allgemeinem Interesse sein, zu hören, worauf die neue Lehre sich aufbaut und wer ihre Begründer sind.

Um zunächst den Begriff „Immunität" zu erläutern, so ist das die Bezeichnung für jedwede Unempfänglichkeit gegen Infektionen — Ansteckungen. Es kann diese Unempfänglichkeit eine sogenannte natürliche[2]) sein, oder eine erworbene, auf welch letztere später zurückgekommen werden soll.

Die natürliche Immunität besteht in einer sei es angeborenen, sei es allmählich eingetretenen Widerstandsfähigkeit des Körpers gegenüber einer ansteckenden Erkrankung, ohne daß etwa der Organismus dieselbe Krankheit schon in früheren Zeiten über-

---

[1]) Am 14. Mai 1796 vollzog Jenner seine erste Vaccination an einem 8jährigen Knaben durch zwei feine, einen halben Zoll lange Einschnitte in die Haut.

[2]) Der Ausdruck „natürliche Immunität", wie er üblich ist als Gegensatz zu „erworbene Immunität", könnte leicht den Eindruck hervorrufen, als handele es sich bei letzterer um einen unnatürlichen Vorgang, was jedoch eine vollständig falsche Anschauung wäre.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

standen hätte oder in irgend einer speziellen Weise vorbehandelt worden wäre.

Diese natürliche Immunität nun ist je nach der Tiergattung, nach dem Alter und nach dem krankmachenden Agens verschieden, so daß von jeder Tierspecies besonders untersucht werden muß, ob und inwieweit sie eine Resistenz gegen einen bestimmten Krankheitskeim besitzt. Ist das festgestellt und zeigt sich ein Tier regelmäßig unempfänglich gegenüber der gleichen Infektion, so taucht die Frage auf, wodurch eigentlich diese natürliche Immunität bedingt sei. Man wird sie in dem einen Falle in der Beschaffenheit des Blutes, in einem zweiten in der Zusammensetzung der Gewebe, wieder in anderen Fällen in beidem zu suchen haben und wird finden, daß, manchen Mikroorganismen gegenüber, dem Blute oder der Gewebsflüssigkeit baktericide Eigenschaften zukommen, und daß diese Säfte anderen gegenüber antitoxisch — entgiftend — zu wirken vermögen. Wird aber das Gift eines Krankheitskeimes, durch das allein er dem Körper verderblich zu werden vermag,[1]) unwirksam gemacht, so ist der Mikroorganismus nur noch ein unschädlicher Fremdkörper, der mehrweniger rasch im Körper zu Grunde geht oder auf irgend einem Wege eliminiert wird. Buchner[2]) hat eine Erklärung für die natürliche Immunität zu geben versucht, indem er die Hypothese aufstellte, daß im Blute eiweißartige, von den Leukocyten gebildete Substanzen, von ihm Alexine genannt, auftreten, die die Krankheitskeime abzutöten vermögen. Einen Beweis für die Anwesenheit solcher Alexine zu führen, ist ihm jedoch bisher noch nicht gelungen.

Sehr bestechend als Erklärung für die verschiedenen Immunitäten erscheint auf den ersten Anblick die Lehre von Metschnikoff über die Phagocytose, namentlich wenn man damit die Erfahrungen über die Chemotaxis kombiniert. Nach Metschnikoff stellen die Leukocyten die Vorkämpfer im Streite gegen die Invasion der Mikroorganismen dar: sie schließen diese in sich ein und fressen sie angeblich allmählich auf, wofern sie nicht zu giftig sind. In letzterem Falle hinwiederum

---

[1]) Die Infektionskrankheiten erweisen sich mehr und mehr als Vergiftungen durch bakterielle Produkte.

[2]) S. Verhandlungen des VIII. int. Kongresses für Hygiene u. Dermographie in Budapest.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

gehen die Leukocyten zu Grunde, der Mikroorganismus wird frei und der Gesamtkörper fällt nunmehr der Krankheit anheim. An die Mikroorganismen aber können Leukocyten durch sogenannte chemotaktische Vorgänge herangelockt werden, indem nämlich die Bakterien Stoffe fabrizieren, die in das umgebende Fluidum eindringend in die Entfernung zu wirken vermögen und zwar positiv sowohl, wie negativ chemotaktisch, anziehend auf die Leukocyten oder abstoßend.[1]) Diejenigen Mikroorganismen aber, die dauernd von Leukocyten aufgenommen sind, sollen dadurch für den Körper unschädlich werden.

Betrachtet man die Metschnikoff'sche Theorie von der Phagocytose näher, so wird man alsbald erkennen, daß sie keine Lösung der Frage nach den Ursachen der Immunität bedeutet, sondern nur eine Verschiebung. Für die mehr oder weniger große Immunität des Gesamtkörpers werden die Leukocyten verantwortlich gemacht, ohne daß jedoch begründet werden könnte, warum diese einmal den Kampf mit den Krankheitserregern bestehen, ein anderes Mal aber unterliegen.

Die Frage nach dem Wesen der natürlichen Immunität harrt vorläufig noch ihrer Beantwortung. Vielerlei Beobachtungen aber sprechen dafür, daß die Unempfänglichkeit der verschiedenen Tierklassen gegen bestimmte Infektionen keine einheitlichen Ursachen haben wird.[2])

Soviel wissen wir aus zahlreichen Erfahrungen, daß die Größe der natürlichen Widerstandskraft eines Organismus wesentlich beeinflußt wird durch sein Befinden im Augenblicke der Infektion. Es verringern z. B. Stoffwechselanomalien die Resistenzfähigkeit beträchtlich. So sehen wir, daß bei Diabetikern Wunden viel leichter in Eiterung geraten als bei Nichtdiabetikern; und auch die Furunkulose, die häufig bei diesen Kranken auftritt, dürfte sich aus der verminderten Immunität gegen die überall verbreiteten Keime erklären.

In ähnlicher Weise ist es zu deuten, wenn, wie so oft zu beobachten, dem Keuchhusten die Masern folgen und diesen

---

[1]) S. dagegen u. a. Dr. W. Wosonin „Chemotaxis und die taktile Empfindlichkeit der Leukocyten" im Centralblatt f. Bakteriologie und Parasitenkunde Bd XVI. S. 999.

[2]) S. z. B. die Beobachtungen über die Alkalescenz des Blutes und ihr Verhältnis zur Immunität gegen manche Krankheiten.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

wiederum Scharlach nachfolgt. Die Kinder haben durch die erste Erkrankung an ihrer natürlichen Widerstandsfähigkeit so viel eingebüßt, daß die zweite Ansteckung, die in gesunden Tagen nicht genügt hätte zur Erzeugung der Krankheit, nun sie von neuem auf das Krankenlager wirft.

Für die Hygiene liegt eine ernste Mahnung in der Lehre von der natürlichen Immunität: Ferngehalten oder abgeschwächt können Seuchen werden sowohl durch möglichst vollkommene Vernichtung ihrer Erreger, als auch durch Hebung der natürlichen Widerstandskräfte der Bedrohten. Das Wohlbefinden des Menschen aber ist hauptsächlich abhängig von günstigen Lebensverhältnissen, für welche die Hygiene zu sorgen hat. Jeder Mangel an Luft, an Wasser, Licht oder geeigneter Ernährung verringert die natürliche Immunität und muß deshalb beseitigt werden.

Wenden wir uns nun zur erworbenen Immunität, so müssen wir sie in zwei Unterarten scheiden, je nachdem die Immunität aktiv erworben ist oder passiv eingeimpft wurde.

Unter aktiver Immunität versteht man diejenige Unempfänglichkeit, die das Überstehen einer Krankheit verleiht. Es ist selbstverständlich das Studium dieser Art des Resistentwerdens eines Organismus vom allergrößten Interesse und von nicht zu unterschätzender Wichtigkeit, zumal man heute schon die Hoffnung hegen darf, daß jede Erkrankung, die bei ihrer Heilung Schutz vor einer Neuinfektion gewährt, späterhin einer specifischen Therapie, wie sie unten geschildert werden soll, zugängig sein wird. Die mehr historische Darstellung der Lehre von der Immunität aber muß sich darauf beschränken, anzuführen, inwieweit die aktive Immunisierung bisher zur praktischen Verwendung gekommen ist. Irgendwelche Berechtigung hat eine planmäßige aktive Immunisierung natürlich nur dann, wenn es ihr gelingt, durch eine leichte Krankheit eine schwerere, gefahrvollere zu verhüten.

Das erste Beispiel eines solchen Versuches ist die im vorigen Jahrhundert geübte Variolation, d. i. die absichtliche Pockeneinimpfung. Lady Montague hatte das Verfahren in der Türkei kennen gelernt und brachte es mit nach ihrer Heimat. Kinder, die die damals fast unvermeidbare Seuche noch nicht überstanden hatten, wurden, wenn sie besonders kräftig und

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

widerstandsfähig schienen, mit dem getrockneten Gifte einer Blatternpustel geimpft und machten so unter günstigeren Bedingungen als gewöhnlich die Pocken durch, um dann gegen die überall lauernde Ansteckungsgefahr gefeit zu sein.

Bei diesem Verfahren suchte man also in bewußter Weise die natürliche Immunität des Körpers auszunutzen und zumeist, allerdings unbewußt, schwächte man die Krankheit noch außerdem ab, indem man die Virulenz, d. i die Giftigkeit ihres Erregers, verringerte. Dies geschah durch das Eintrocknen und lange Liegenlassen des ursprünglich wohl hochvirulenten Pustelinhalts.

In der That gelang es mittels der Variolation die Sterblichkeitsziffer bei Blatternerkrankungen erheblich herabzudrücken und sie wurde deshalb fleißig das ganze 18. Jahrhundert hindurch geübt; das Verfahren hatte aber mehrere große Nachteile, denn eine absolute Gefahrlosigkeit wohnte ihm nicht inne und durch die beständigen Impferkrankungen kamen die Blattern überhaupt nicht mehr aus dem Lande, sodaß dadurch auch die Zahl der unbeabsichtigten Pockenansteckungen vermehrt wurde.

Um jene Zeit trat der englische Arzt Jenner auf mit einem wirksamen Ersatz für die Variolation, mit der auch heute noch geübten Vaccination, der Kuhpockenimpfung.

Unter der Landbevölkerung seiner Heimat herrschte der Glaube, dass diejenigen, die sich mit Kuhpocken, einer Eutererkrankung der Kühe, angesteckt und sie überstanden hätten, unempfänglich gegen die menschlichen Pocken geworden seien. Jenner griff den Gedanken auf und, nachdem er sich durch lange Beobachtungen davon überzeugt hatte, daß in der That das Überstehen der Kuhpocken gegen das Befallenwerden durch Blattern Schutz verleiht, nahm er vor nunmehr 99 Jahren die erste erfolgreiche Vaccination vor. Er übertrug die Kuhpocken, deren gutartigen Verlauf er kannte, mittels Überimpfens von Pustelinhalt auf den Arm eines Knaben, und 6 Wochen darauf, nachdem der entstandene Ausschlag verheilt war, nahm er an demselben Knaben die Variolation, die Einimpfung der echten Blattern, vor. Wie es Jenner erwartet hatte, blieb diese Impfung erfolglos. So oft das Experiment in der Folge wiederholt wurde, es gab jedesmal dasselbe Resultat, und es zeigte sich fernerhin, daß die verhältnismäßig unschuldige Vaccination ebensogut im stande war, die Blatternansteckung zu verhüten,

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

wie die ungleich gefahrvollere Variolation; allerdings mit der später entdeckten Einschränkung, daß der Impfschutz nach einer einmaligen Vaccination nicht für das ganze Leben ausreichend ist. — Man hat die Wirksamkeit der Vaccination gegen Variola in der Weise zu erklären versucht, daß man die Kuhpocken als eine im Tierkörper abgeschwächte, aber dem Erreger nach echte Blatternerkrankung deutete. Die Vaccination wäre gemäß dieser Hypothese nicht dem Wesen, sondern nur der Schwere der Erkrankung nach von der Variolation verschieden. Gegen diese Annahme, sofern man sie nicht dahin erweitern will, daß die Vaccine eine dauernd abgeschwächte Variola darstellt, spricht der Umstand, daß nie, trotz häufig wiederholter Impfung von dem für Blattern sehr empfänglichen Menschen auf einen anderen, eine Verstärkung der Vaccine zu Variola beobachtet worden ist. Wenn sonst im Tierexperimente es überhaupt gelingt, eine Erkrankung durch einen abgeschwächten Krankheitskeim zu erzeugen, pflegt sich die Virulenz mit dem Passieren des empfänglichen Tierkörpers zu verstärken und erlangt durch wiederholte Überimpfung ihre frühere Höhe. Bei der Vaccination nun muß man entweder annehmen, daß sie, obwohl sie eine deutliche Lokal- und Allgemeinerkrankung erzeugt, einer Steigerung ihrer Virulenz im Gegensatze zu den Erfahrungen bei anderen Erkrankungen nicht mehr fähig ist, oder man hat sich den fraglosen Erfolg der Kuhpockenimpfung gegenüber den echten Pocken so zu erklären, daß hier das Überstehen einer leichteren Erkrankung — der Vaccine — das Auftreten einer trotz aller äußeren Ähnlichkeiten doch dem Wesen nach verschiedenen anderen Erkrankung — der Variola — ausschließt.

Es ist von einer Reihe von Autoren angegeben worden, daß das wirksame Agens der Immunität gegen Variola nicht, wie so häufig sonst, im Blute der Blattern-Geschützten zu finden sei. Gegen alle solche Angaben ist jedoch einzuwenden, daß, solange wir den Erreger der Vaccine und Variola nicht in Reinkultur züchten können, exakte Untersuchungen mit Benutzung des Giftigkeitscoefficienten unmöglich sind.

Recht instruktiv für die Beurteilung der Dauer der Schutzkraft einer Vaccination sind die von Biedert[1]) veröffentlichten

[1]) Nach Centralblatt f. Bacteriol. u. Parasitenkunde. Bd. XVI. S. 592.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Zahlen. 1889 wurden in Hagenau die Blattern eingeschleppt und deshalb dort eine ausgedehnte Revaccination vorgenommen. Bei dieser sind mit Erfolg, d. h. so, daß die Kuhpocken deutlich angingen, revacciniert worden

im Alter von	6—7	Jahren . .	33%,
„	7—8	„ . .	63,8%,
„	8—9	„ . .	72,5%,
„	9—10	„ . .	80%,
„	10—11	„ . .	85,8%,
„	11—12	„ . .	88,6%,

also stetig steigender Erfolg mit zunehmender Entfernung von der ersten Vaccination.

Nicht ohne Interesse sind auch die Beobachtungen von Porter,[1]) gemäß denen Allgemeininfektionen wie Typhus und Gelenkrheumatismus oft den schützenden Einfluß einer Revaccination aufheben. Hier ist es offenbar die verminderte natürliche Immunität, die den Schutz zu einem unvollkommenen macht.

Es ist vorhin die Frage berührt worden, ob nicht etwa das Überstehen einer Erkrankung das Eintreten einer bestimmten anderen ausschließen kann. Nach den bis jetzt vorliegenden Veröffentlichungen ist das zu bejahen. So hat z. B. Pane[2]) berichtet, daß gegen Milzbrand immunisierte Kaninchen hohe Dosen von Pneumococcengift vertragen und daß andererseits selbst beträchtlich abgeschwächte Pneumococcen die Tiere vor inoculiertem Milzbrand zu retten vermögen. Italienische Forscher[3]) haben einen wechselseitigen Schutz zwischen Bacterium coli-Erkrankungen und Typhus behauptet; Dünschmann[4]) hat gefunden, daß Tiere, die gegen Rauschbrand immunisiert sind, ein Blutserum liefern, das gegen malignes Oedem schützt, und Roux[5]) giebt an, daß antitetanisches Blutserum auf Schlangengift entgiftend wirkt, nicht aber umgekehrt das Schlangengift-Antitoxin auf das Virus des Tetanus.

---

[1]) „Notes and queries on small-pox." The Lancet 1893. 11. Nov. S. 1879.

[2]) Nach Centralblatt f. Bakteriologie u. Parasitenkunde. Bd. XVI. S 246.

[3]) Sanarelli, XI. int. med. Congress zu Rom. Cesaris-Demel-Oslandi ebenda. (Nach Centralblatt f. Bakt und Parasitenkunde Bd. XVI).

[4]) Annales de l'Institut Pasteur 1894. S. 401.

[5]) Nach Centralblatt f. Bakteriol. u. Parasitenk Bd. XVI. S. 823.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Doch kehren wir zurück zu den aktiven Immunisierungsversuchen, die bisher zu einer praktischen Verwertung gekommen sind, so sind hier das von Pasteur entdeckte Impfverfahren gegen Milzbrand und seine Behandlung der Hundswut zu nennen.

Durch die Einführung der genannten und ähnlicher Methoden hat Pasteur als Erster den von Jenner zu so großem Segen eröffneten Heilungsweg auch für andere Krankheiten zu beschreiten versucht und hat schon allein hierdurch sich ein Monumentum aere perennius errichtet.

Zur Verhütung des unter dem Vieh recht verbreiteten und äußerst gefährlichen Milzbrandes hat Pasteur eine allgemeine Impfung vorgeschlagen mit abgeschwächten Milzbrandbacillen. Den Impfstoff nennt er „vaccin“ und inoculiert ihn erst in schwächerer und später in stärkerer Form. Die Abschwächung gelingt ohne Schwierigkeit, indem die Bacillen unter ungünstige Lebensverhältnisse (z. B. höhere Temperatur) gebracht werden, und zwar ist das Material für die erste Impfung in seiner Virulenz erheblicher herabgesetzt, als das für die zweite Die Tiere erkranken nach der ersten Inoculation an einem leichten Milzbrand, den sie vermöge ihrer natürlichen Widerstandskraft überwinden. Nach vollendeter Heilung besitzen sie einmal die wieder erlangte frühere Resistenzfähigkeit und außerdem einen gewissen Grad von aktiv erworbener Immunität; dadurch vermögen sie nunmehr den zweiten schwereren Impfmilzbrand zu überstehen und erweisen sich darnach gegenüber der Infektion mit Milzbrand, wie sie ihnen auf der Weide oder im Stalle droht, als unempfänglich.

Nach einer Statistik aus dem Pasteur'schen Institute[1]) wurden in den Jahren 1882—1894 1 788 677 Hämmel und 200 962 Ochsen und Kühe gegen Milzbrand geimpft. Nach dem ersten Vaccin starben einige, ebenso nach dem zweiten, wenn auch weniger; trotzdem betrug die Gesamtsterblichkeit an Milzbrand für Hämmel nur 0,94 %, für Ochsen und Kühe 0,34 %, während vor Einführung der Schutzimpfung 10 % Hämmel und etwa 5 % Ochsen und Kühe an Milzbrand zu Grunde gegangen waren.

Seit 1886 ist in Frankreich auch eine prophylaktische Immunisierung der Schweine gegen Schweinerotlauf eingeführt,

[1]) Ch. Chamberland. Annales de l'Institut Pasteur 1894. S. 161.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

die nach demselben Autor die Mortalitätsziffer dieser Krankheit von 20 % auf 1,45 % herabgedrückt hat.

Der nationalökonomische Nutzen scheint darnach offen ersichtlich. Trotzdem hat man sich in Deutschland bisher nicht entschließen können, das Verfahren nachzuahmen, sondern hat sich auf Maßnahmen zur Verhütung der Einschleppung und Fortpflanzung der Seuchen beschränkt, mit einem, wie man zugeben muß, nicht geringen Erfolge.

Bei der früher erwähnten Impfung gegen die Hundswut (Lyssa, Rabies) handelt es sich nicht um die Verhütung einer drohenden Ansteckung, sondern vielmehr um den Versuch, eine bereits eingetretene Infektion wirkungslos zu machen.

Personen, die von tollen Hunden gebissen sind und bei denen, wenn sie unbehandelt blieben, aller Wahrscheinlichkeit nach in kurzer Zeit die Krankheit ausbrechen würde, werden so schleunig als möglich aktiv immunisiert. Sie bekommen Rückenmark von an Lyssa erkrankt gewesenen, getöteten Tieren eingespritzt in steigender Dosis, eine Vergiftung, auf die der Körper offenbar durch Erzeugung von Schutzstoffen reagiert, sodaß er mittels der geschilderten forcierten Immunisation bis zu dem mutmaßlichen Beginn der Erkrankung schon eine hinlängliche Gegenwehr besitzt, um überhaupt nicht oder doch nur leicht betroffen zu werden.

Was die Erfolge dieser Heilmethode angeht, so sind nach Kreioschkine von 859 Personen nur 2,6 % gestorben.

Neuerdings hat Centanni[1]) Untersuchungen mitgeteilt, nach denen bei der Immunisierung gegen Rabies zunächst im Blute eine schützende Substanz auftreten solle, die später wieder verschwinde; trotzdem besitze dann das Tier einen Schutz selbst gegen Impfungen unter die Dura mater, und zwar sei derselbe im Centralnervensystem enthalten.

Kurz erwähnt sei, daß auch gegen die Hühnercholera ein Impfverfahren von Pasteur vorgeschlagen und versucht worden ist, das sich im Prinzipe vollkommen der früher geschilderten Milzbrandprophylaxe anschließt.

Hiermit dürften die gebräuchlichen Methoden der aktiven Immunisierung im wesentlichen erschöpft sein, und wir wenden

[1]) Deutsche Medicinische Wochenschrift. 1893. No. 44 und 45.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

uns nun zu der erst in den letzten Jahren entdeckten passiven Immunisierung. Man hat darunter die Übertragung des fertigen, vor einer Krankheit schützenden Agens zu verstehen. Das Individuum braucht nicht die Infektion, vor der es bewahrt werden soll, durchzumachen, sondern es wird ihm das schon vorgebildete immunisierende Prinzip eingeimpft. Letzteres stammt aus einem anderen Tierkörper, der seine Widerstandsfähigkeit durch Überwinden der Infektion erreicht hat. Die Lehre von der passiven Immunisierung ist in ihren Hauptsätzen in Deutschland entstanden und von deutschen Forschern begründet worden. Zwei Namen sind es, die vor allen anderen voranleuchten, die Namen Behring und Ehrlich. Ersterer konnte als Frucht langjähriger, zielbewußter Arbeit den Satz aussprechen, daß eine Desinfectio in vivo, eine Antisepsis im lebenden Körper, möglich sei und hat dafür den Beleg erbracht, indem er in der Blutflüssigkeit vieler von Krankheiten genesenen Tiere Schutzkörper nachwies, die schon in kleinsten Mengen prophylaktisch und heilend zu wirken vermögen, ohne selbst giftig zu sein; Ehrlich aber hat in seinen Untersuchungen über Immunisierung gegen gewisse Pflanzengifte dargethan, daß die Immunität nicht eine konstante, gleichbleibende Größe ist, sondern daß sie zahlenmäßig berechnet und ausgedrückt werden kann.

Es würde uns viel zu weit führen, wollte ich Ihnen heute den ganzen Gang der Entwicklung der neuen Lehre vorführen. Beschränken wir uns lieber auf die Schilderung der Immunisierung gegen Diphtherie, welcher Krankheit gegenüber wir bisher machtlos waren, und die nunmehr unter der aufmerksamen Teilnahme der ganzen Welt erfolgreich bekämpft zu werden beginnt.

Nach langen, vergeblichen Vorversuchen, hochempfängliche Tiere vor Diphtherie zu schützen oder sie von der eingetretenen Erkrankung zu retten, gelang es Behring und seinen Mitarbeitern endlich, mit Diphtheriebacillen geimpfte Versuchstiere durch medicamentöse Behandlung hie und da am Leben zu erhalten, oder sie erreichten auch durch Abschwächung der Krankheitskeime, daß die Meerschweinchen, die für solche Experimente fast ausschließlich zur Verwendung kamen, zwar krank wurden, aber doch nicht mehr starben. Das Jodtrichlorid spielte bei der Behandlung der Impfdiphtherie und ebenso als Mittel zur

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Abschwächung der Culturen eine bedeutende Rolle. Die Tiere aber, die von der Diphtherie genesen waren, zeigten sich nunmehr refractär gegen diejenige Infektion, die sie vorher noch krank gemacht hatte. Sie hatten also zu ihrer natürlichen, geringen Widerstandsfähigkeit noch einen gewissen Grad von Immunität aktiv erworben. Diese Schutzkraft suchte Behring im Blute und fand sie am reichlichsten in der Blutflüssigkeit vorhanden.

Durch wiederholte, immer stärkere Impfungen, die jedesmal das Tier von neuem krank machten, gelang es allmählich, den Schutzwert des Blutserums erheblich zu steigern. Der Vorgang ist dabei folgender: Die vor der Infektion vorhandene Schutzkraft (natürliche und erworbene) geht während der Erkrankung verloren; in dieser Zeit besitzt das Serum, auf andere hochempfängliche Tiere übertragen, toxische Eigenschaften. Fast mit dem Ablauf der Krankheit (Reaktion) verliert sich die Giftigkeit des Blutes und an ihre Stelle tritt eine allmählich steigende Immunität. Der Höhepunkt dieser Immunität liegt — solange überhaupt noch eine Steigerung möglich ist — oberhalb desjenigen vor Überstehen der letzten erfolgreichen Infektion.

So war es möglich, erhebliche und annähernd bestimmbare Schutzwerte des Blutserums zu erreichen. Ungemein exakter und wegen der genauen Dosierung zugleich gefahrloser wurde die Immunisierung, als man begann, anstatt der lebenden Diphtheriebacillen, das fertige, keimfreie Diphtheriegift zu benutzen. Roux und Yersin hatten es zuerst von den Kulturen abgetrennt, indem sie die mit Diphtherie durchwachsene Bouillon durch Thonfilter durchgehen ließen. Dieses keimfreie Gift rief an Meerschweinchen die gleichen Erscheinungen hervor, wie die Bakterien selbst. Behring entdeckte nun, daß das Blut der diphtherieimmun gewordenen Tiere nicht etwa durch baktericide Kräfte schützend wirkte — selbst in hochimmunem Blute erhalten sich die Diphtheriebacillen lebendig —, sondern dass sein Schutz- und Heilwert ausschließlich auf einer Entgiftung des Organismus beruht.

Unter diesen Umständen konnte man recht wohl anstatt der Diphtheriebacillen ihren wirksamen Faktor, das Gift, in Anwendung ziehen. Zunächst mit kleinen Mengen beginnend stieg man zu immer höheren Giftwerten und wartete jedesmal die „Reaktion“

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

— Temperaturschwankung, Abmagerung, Änderung der Blutbeschaffenheit u. s. w. — ab. Es wurde natürlich stets ein in seiner Wirksamkeit genau bestimmtes Gift, sogenanntes Normalgift, verwendet. Auf diese Weise gelang es hochimmune Tiere zu bekommen, deren Blutserum den Diphtheriekulturen oder einer Diphtheriegiftlösung beigemischt entgiftend wirkte und das für sich allein Tieren eingeimpft, sie vor Diphtherie zu schützen, ja sogar die ausgebrochene Erkrankung zu heilen vermochte.

Hiermit war die Möglichkeit einer gewissermaßen antiseptischen Behandlung einer Infektionskrankheit dargethan; das Antisepticum aber glich nicht etwa den schon lange gebräuchlichen, sondern es trug einen durchaus specifischen Charakter, indem es nur nach Diphtherieerkrankungen auftrat und nur gegen diese Infektionen sich wirksam zeigte. Um zu einem für die Therapie der menschlichen Diphtherie ersprießlichen Resultate zu kommen, war es natürlich notwendig, sich große Mengen von hochwertigem Heilserum zu beschaffen. Zu dem Zwecke aber konnte man nicht die kleinen Meerschweinchen benutzen, sondern mußte möglichst große, blutreiche Tiere immunisieren. Zunächst hat man für diesen Zweck Hämmel, später aber und noch heute hauptsächlich Pferde angewandt. Es zeigte sich bei dem Suchen nach geeigneten großen Tieren, daß — was ja nach den Ehrlich'schen Beobachtungen über die wechselnde Größe der Immunität wahrscheinlich war — man ziemlich alle Tiere, also auch die scheinbar unempfänglichen, irgendwie krank machen konnte, wenn man nur die Giftmenge genügend groß wählte. Die Pferde aber gehören zu den am wenigsten diphtheriefesten Tieren. Nachdem man sie anfangs mit eben nicht mehr tödlichen Quantitäten Diphtheriegift behandelt hat, werden sie allmählich so stark immunisiert, daß sie selbst das mehrhundertfache der anfänglichen Dosis ohne ersichtliche Schädigung vertragen. Ihr Blut, resp. das Serum hat dann einen solchen Schutzwert erlangt, daß es zur Verhütung der Diphtherieansteckung bei dem Menschen, sowie zur Heilung von Kranken sich ausreichend erweist. Wir benutzen zu diesem Zwecke mehrere Heilserumarten, deren stärkste etwa 1500 Antitoxineinheiten enthält. Diese Bezeichnung soll ausdrücken, daß hier durch eine Einspritzung 1500 Gegengifteinheiten appliziert werden, deren jede die für Meerschweinchen eben tödliche Giftmenge unwirksam

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

zu machen im stande wäre. Der Mensch ist sehr empfänglich gegen die Diphtherie, d. h. seine natürliche Immunität ist gering; deshalb benötigt er zu Schutzimpfung und Heilung verhältnismäßig große Quantitäten von Antitoxin. Immerhin genügen zu ersterem Zwecke schon viel geringere Werte, als sie zur Heilung notwendig sind. Es hat eben die prophylaktische Impfung doch nur die geringfügige Übertragung des Ansteckungsstoffes auszugleichen, während bei der ausgebrochenen Erkrankung einmal das Virus sich schon enorm vermehrt hat und zweitens die natürliche Immunität verloren gegangen ist. Dabei ist bei der Diphtherie das Verhältnis zwischen Krankheitsvorbeugung und Heilung noch günstig.

Bei dem Tetanus (Wundstarrkrampf), dessen Behandlung Behring ebenfalls versucht und bei dem er zum Teil Vorstudien angestellt hat, ehe er der Diphtheriefrage näher trat, gebraucht man zur Heilung der eben eingetretenen Erkrankung schon das millionenfache, wie zur Verhütung. Später sind die Tiere unrettbar verloren.

Noch einige Worte möchte ich der Dauer des Diphtherieschutzes und den im Augenblick verbreiteten Ansichten über das Wesen der Immunität widmen.

Die durch passive Immunisierung erworbene Unempfänglichkeit gegen Diphtherie scheint nach den bisherigen Erfahrungen nur kurze Zeit zu währen; schon nach Wochen ist sie wieder verloren. Unter diesen Umständen wird man eine prophylaktische Impfung vorerst nur bei direkt drohender Gefahr vornehmen. Die eingeimpften Schutzkörper verteilen sich dann im Organismus und werden wenigstens zum Teil in den Sekreten wieder abgegeben; so geht z. B. die immunisierende Substanz in die Milch über und es vermag auf diese Weise, wie Ehrlich und Ehrlich und Hübener[1]) nachgewiesen haben, die Mutter recht wohl eine aktiv oder passiv erworbene Immunität zu übertragen, während von seiten des Vaters eine solche Vererbung nie eintritt.

---

[1]) Die Versuche wurden so angeordnet, daß einmal immune Männchen zur Zeugung zugelassen wurden bei nichtimmunen Weibchen, ein anderes Mal ließ man sowohl immunisierte als auch nicht vorbehandelte Weibchen befruchten und vertauschte dann deren Junge. Nachher wurde die Widerstandsfähigkeit der Brut gegen die bestimmten Gifte geprüft.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Über das Wesen des Antitoxins und die Art seiner Wirkung sind die Meinungen noch recht auseinandergehend. Roux hat sich auf den Standpunkt gestellt, daß, wenn auch der Gedanke der Entstehung des Toxins aus dem Antitoxin sehr nahe liege, dennoch eine Reihe von Thatsachen diese Annahme zurückweisen lasse. So könne man, was doch nicht denkbar sei, wenn das Gegengift nur ein Umwandlungsprodukt des eingeimpften Giftes darstelle, einem gegen Tetanus immunisierten Kaninchen allmählich fast seine ganze Blutmenge entziehen, ohne daß das Serum wesentlich an antitoxischen Eigenschaften verliere. — Dieser Einwand kann jedoch so lange nicht als stichhaltig gelten, als man nicht die im Gewebe aufgestapelte Gegengiftmenge und ihr Verhältnis zum Antitoxingehalt des Blutes kennt.

Behring hat die Ansicht vertreten, daß das Antitoxin, gleichgültig welcher Herkunft es sei, jedenfalls durch Giftzerstörung wirken müsse. Dagegen hat man angeführt, daß ein Gemisch von Tetanustoxin und Antitoxin, auf das Mäuse nicht mehr reagieren, Meerschweinchen noch krank zu machen vermag. Diesen Einwand hat Behring durch den einfachen Hinweis darauf entkräften können, daß dadurch nichts als eine größere Empfänglichkeit der Meerschweinchen bewiesen werde.

Ferner hat man folgenden Versuch gegen die Theorie der Giftzerstörung ins Feld geführt: Schlangengift mit seinem Antitoxin so vermengt, daß die Mischung unschädlich ist, wird auf 70° C. erhitzt. Dabei wird, wie bei Erhitzung des Antitoxins allein ohne Zusatz des Toxins, das Antitoxin verändert und die Mischung erlangt ihre Giftigkeit wieder. Es giebt jedoch so zahlreiche Beispiele dafür, daß bei höheren Temperaturen ganz feste Verbindungen gespalten werden, daß man diesen mit noch unbekannten, nicht chemisch reinen Substanzen ausgeführten Experimenten kaum irgend welche Bedeutung beimessen darf. Hingegen sprechen einige von Fedoroff veröffentlichte Versuche sehr entschieden zu Gunsten der Ansicht Behrings.[1])

Spritzte er weißen Mäusen oder Ratten ein Gemisch von 2 Tetanus-Antitoxin : 1 Toxin ein, so blieben die Tiere am Leben. Spritzte er dieselben Mengen Antitoxin und Toxin an

[1]) Dr. S. Fedoroff. Centralblatt f. Bacteriologie und Parasitenkunde Bd. XVI, S. 484.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

verschiedenen Körperstellen ein, so starben die Tiere. Machte er Mäuse durch Injektionen von Tetanus-Antitoxin hochimmun, so erreichten sie ein gewisses Maximum von Schutz, über welches hinaus keine Zunahme mehr stattfand. Alle diese Tiere überlebten trotz der Vorbehandlung mit den verschiedensten Antitoxinmengen nie die Vergiftung mit 12 mg Toxin. Mischte er nun 12 mg Toxin in vitro mit selbst nur 12 mg Antitoxin (also 6 mg frei), so blieben die hochimmunen Versuchstiere nach der Injektion am Leben; spritzte er jedoch die 12 mg in gleicher Weise vorbehandelten Tieren ein, ohne sie mit Antitoxin zu vermischen, so konnten selbst 50 mg Antitoxin, wenn sie auch sofort an einer anderen Stelle der Haut appliziert wurden, die Tiere nicht mehr erretten.

Es dürfte sehr schwer sein, diese Resultate anders zu erklären, als durch eine Giftzerstörung, mag man sich diese nun als eine Neutralisation, eine Bindung oder Spaltung u. s. w. vorstellen.

Woher das Antitoxin stammt, das ist eine im Augenblick noch vollkommen offene Frage, wie es denn, je weiter wir vordringen, umsomehr des noch Unbeantworteten giebt.

Hochverehrte Zuhörer! Wenn ich Ihnen auch nur eine ganz kurze Skizze der Lehre von der Immunität entwerfen konnte, so haben Sie doch vielleicht gesehen, welche Riesenfortschritte die wissenschaftliche Medicin in wenigen Jahren gemacht hat. Die menschliche Gesundheit soll von dem Arzte gefestigt und verteidigt werden und gerade für die Immunisierungsversuche kann man den alten Satz in Anspruch nehmen: Si vis pacem, para bellum. In unserer Festversammlung hier befinden sich zwei Männer, die in dem Kampfe für das allgemeine Wohl Pioniere und Führer geworden sind, die Herren Professoren Behring und Ehrlich. Wenn Sie, beide Herren, aus meinen Ausführungen nicht nur das Thatsächliche, sondern auch die Dankbarkeit herausgehört haben, die jeder Arzt Ihnen schuldig ist, dann soll mir das ein Entgelt sein dafür, daß ich bangenden Mutes das Wort heute ergriffen habe.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Bericht über die Senckenbergische naturforschende Gesellschaft

Jahr/Year: 1895

Band/Volume: 1895

Autor(en)/Author(s): Blum F.

Artikel/Article: Die Lehre von der Immunität. 123-137