

Über
Schutz- und Heilserum.

Von
Prof. Dr. Max Gruber.

Vortrag, gehalten den 5. December 1894.

Hochgeehrte Anwesende!

Als ich vor fast genau vier Jahren die Ehre hatte, an dieser Stelle den damaligen Stand der Lehre von den Schutzimpfungen in ihren Grundzügen darzulegen, lenkte ich die Aufmerksamkeit meiner Hörer auf eine wenige Tage vorher veröffentlichte Entdeckung von Behring als eine solche, welche eine ganz neue und erfolgverheißende Bahn zur Vorbeugung und Heilung von Infectionskrankheiten eröffne.

Gestatten Sie mir heute, wo ich Ihnen über die Entwicklung, die aus jenen Anfängen seither vor sich gegangen ist, zu berichten beabsichtige, zunächst einige der damals erörterten grundlegenden That-sachen wieder vor Augen zu stellen, welche für das Verständnis des heute zu Besprechenden unentbehrlich sind.

Die ansteckenden oder Infectionskrankheiten werden durch die Ansiedlung und Wucherung fremder parasitischer, meist mikroskopisch kleiner Lebewesen auf und in dem Leibe der höheren pflanzlichen oder thierischen Organismen und des Menschen hervorgerufen. Parasiten sind die Erreger der betreffenden Krankheitsprocesse.

Die tägliche Erfahrung und noch klarer das Experiment lehren aber, dass das Entstehen einer Infectionskrankheit nicht einfach so erfolge, dass Keime parasitischer Organismen auf oder in den Leib von anderen Organismen gelangen, wo sie dann wie in einer todtten, widerstandslosen Masse wuchern, sondern dass die Entstehung und der Verlauf der Krankheit höchst verwickelte Vorgänge seien, auf welche die Beschaffenheit und der augenblickliche Zustand des von dem Parasiten befallenen Organismus kaum geringeren Einfluss haben als die Natur des Parasiten selbst.

Dies lehrt uns — um zunächst eine alltägliche Erfahrung anzuführen — der verschieden schwere Verlauf, der verschiedene Ausgang in Genesung oder Tod der einzelnen Krankheitsfälle. Dies lehrt uns ferner die ebenfalls allbekannte Thatsache, dass es natürliche völlige Unempfänglichkeit oder — wie der wissenschaftliche Ausdruck lautet — Immunität einer ganzen Thier- oder Pflanzenspecies gegen zahlreiche zum Parasitismus befähigte Organismen gibt.

Aber auch innerhalb jeder für einen bestimmten Parasiten empfänglichen Art treffen wir Individuen, welche gegen die betreffende Krankheit geschützt sind. Wir sprechen dann von individueller Immunität im Gegensatze zur Unempfänglichkeit der Art.

Diese individuelle Immunität ist anscheinend in vielen Fällen angeboren, und dann wissen wir zu meist nicht, worauf sie beruht.

Anders steht es mit der sogenannten erworbenen Immunität, dem Unempfänglichwerden eines für eine bestimmte Krankheit ursprünglich empfänglichen Individuums. Von ihr wissen wir wenigstens, dass sie bei dem Überstehen der betreffenden Infektionskrankheit zustande kommt. Zwar nicht bei allen, aber bei vielen Infektionskrankheiten verhält es sich so, dass das Individuum, welches genesen ist, welches also in dem Kampfe mit dem Parasiten — wie die ansteckende Krankheit aufgefasst werden kann — Sieger geblieben ist, nun lange, oft auf Lebenszeit, gegen die besiegte Schmarotzerart immun bleibt.

Hier knüpften die Heilkunst und die Forschung ihre Bestrebungen an. Man lernte künstlich immunisieren. Nach dem Beispiele der rein empirisch aufgefundenen Blattern- und Kuhpockenimpfung lernte man zunächst so immunisieren, dass man lebende Culturen des Parasiten einverleibte, welche durch bestimmte schädigende Einflüsse eines Theiles ihrer parasitären Befähigung beraubt worden waren, sogenannte abgeschwächte Culturen, welche nur mehr leichte Erkrankung hervorrufen. So werden auch heute noch Rinder und Schafe in großer Zahl nach dem Verfahren Pasteur's gegen die Milzbrandkrankheit geschützt, indem man ihnen lebende Culturen des Milzbrandbacillus unter die Haut spritzt, welche bei 42° C. gewachsen sind und dadurch eine „Abschwächung“ erfahren haben. Die Thiere erkranken in der Regel nur ganz

leicht, sind aber dann für eine gewisse Zeit gegen Milzbrand immun.

Später lernte man noch in verschiedener anderer Weise immunisieren, so: durch Einspritzung der lebenden vollkräftigen Krankheitserreger in einer zum Entstehen schwerer Krankheit ungenügenden Zahl oder an wenig empfänglichen Körperstellen; durch Injection der abgetödteten Krankheitserreger oder durch diejenige der Flüssigkeiten, in welchen die Mikroben gewachsen und aus denen sie durch Erhitzen oder Filtration entfernt worden sind; durch Einspritzung lebender sowie abgetödteter Bakterien anderer Art, sowie der aus ihnen gewonnenen Producte.

In allen diesen Fällen dienen also zur Immunisierung die Mikroben selbst oder ihre Leibesbestandtheile und Stoffwechselproducte.

Bei allen diesen Immunisierungsmethoden läuft ferner in dem zu immunisierenden Körper nach der Injection ein gewisser Vorgang, eine „Reaction“ ab, welche Zeit erfordert, und welche oft erst im Laufe von vielen Tagen die Unempfänglichkeit herbeiführt.

Behring und Kitasato überraschten nun damals vor vier Jahren die wissenschaftliche Welt mit der Mittheilung, dass das Blut und Blutserum von Thieren, welche Immunität gegen Diphtherie oder Tetanus (Wundstarrkrampf) erworben haben, frischen, von Natur aus empfänglichen Thieren eingespritzt, diese sofort gegen die betreffenden Krankheiten unempfänglich zu machen, ja selbst die bereits erkrankten

Thiere zu heilen vermögen; dass also die Immunität durch Blut und Blutserum ohne weiteres von dem einen Thiere auf ein anderes Thier übertragen werden könne.

Seither haben Behring selbst und seine Mitarbeiter, sowie zahlreiche andere hervorragende Forscher diese Entdeckung mit rastlosem Eifer und leidenschaftlicher Hingebung verfolgt und nutzbar zu machen gesucht, und vor kurzem hat man nun den großen Schritt aus der stillen Werkstatt der Wissenschaft ins Leben hinaus gethan und mit der praktischen Erprobung des Gewonnenen am Menschen begonnen, auf deren Ausgang wir alle gleich stark gespannt sind.

Durch die einschlägigen Forschungen sind höchst merkwürdige Dinge aufgedeckt worden, die von rein wissenschaftlichem Standpunkte aus unsere volle Aufmerksamkeit auch dann verdienen würden, wenn sie keine so große praktische Bedeutung hätten.

Die Studien sind bei verschiedenen Infectiouskrankheiten angestellt worden. Ich will mich aber in meinem heutigen Berichte hauptsächlich an die Diphtherie halten, da bei ihr die Forschungen am weitesten gediehen sind und wohl auch Sie, verehrte Anwesende, vor allem von ihr zu hören wünschen werden.

Rein anatomisch betrachtet, bezeichnet man als Diphtherie Erkrankungen der Schleimhäute, bei welchen in die obersten Schichten der Schleimhaut hinein

und auf ihre Oberfläche hinaus Ausschwitzungen, Ergüsse erfolgen, welche alsbald gerinnen („fibrinöse Exsudate“). So entstehen auf und in der Schleimhaut Beläge, welche mit den abgestorbenen Schleimhautschichten in hautartigen Stücken abgestoßen werden können („Pseudomembranen“, „häutige Bräune“) u. s. w.

Derartige Prozesse können aber sehr verschiedenen Ursprungs sein. Heute bezeichnen wir nur jene Erkrankungen der beschriebenen Art als „Diphtherie“, welche ansteckend sind und daher epidemisch auftreten können. Diese ansteckende Diphtherie ist hervorgerufen durch die Ansiedlung einer eigenthümlichen Bakterienart, welche zuerst von Klebs und dann genau von Löffler beschrieben worden ist, des sogenannten Diphtheriebacillus.

Mit seltenen Ausnahmen findet sich nun dieser Bacillus im Körper des an Diphtherie erkrankten Menschen ausschließlich auf der erkrankten Schleimhaut, und zwar in den äußersten Schichten der Ausschwitzung, obwohl die Krankheit bekanntlich mit schweren Allgemeinerscheinungen, mit Fieber und Hinfälligkeit einhergeht; die Nieren, das Herz, das Nervensystem und andere Organe mit erkranken. Ganz ähnlich verhält es sich beim künstlich angesteckten Thiere.

Impft man einem Meerschweine z. B. den Diphtheriebacillus auf die Schleimhaut der Luftröhre, so vermehrt er sich nur hier, indem er eine ganz ähnliche Erkrankung hervorruft; wie wir sie beim Men-

schen sehen. Impfen wir das Meerschwein unter die Haut, so vermehrt sich der Bacillus wieder ausschließlich in den Ausschwitzungen an der Impfstelle und auch hier nur durch kurze Zeit. Trotzdem tritt aber auch hier in beiden Fällen schwerste Allgemeinerkrankung ein, der das Thier gar bald erliegt.

Diese Erscheinungen schienen von Anfang an nur so erklärlich zu sein, dass der Bacillus bei seinem örtlich beschränkten Wachstume Gift bildet, welches, von den Körpersäften aufgenommen und verbreitet, überall seine verderblichen Wirkungen ausübt. That- sächlich ist es dann gelungen, nachzuweisen, dass der Diphtheriebacillus ein völlig eigenartiges, heftiges Gift bilde.

Roux und Yersin haben uns zuerst gelehrt, dass der Diphtheriebacillus auch in den todten Nährböden, in denen er sich vermehrt, dieses Gift bilde, und dass man dasselbe von den Bacillen getrennt gewinnen könne. Je länger das Wachsthum der Bacillen in den Nährflüssigkeiten vor sich gegangen ist, um so giftreicher sind sie. Doch ist die Giftbildung je nach der Race der Diphtheriebacillen sehr ungleich groß. Es gibt alle Übergänge von Generationen, die höchst giftig sind, bis zu solchen, welche die Fähigkeit der Giftbildung fast völlig verloren haben.

Heute verschafft man sich das Diphtheriegift in der Regel folgendermaßen: Hochgiftige Diphtheriebacillen werden, rein cultiviert, in Fleischbrühe ausgesäet, welche einen Zusatz von Pepton erhalten hat.

Man hält die Culturflüssigkeit durch 3—4 Wochen bei einer Temperatur von 37° C., wobei die Bacillen aufs üppigste gedeihen. Dann filtriert man die Vegetation durch keimdichte Filter ab, oder man tödtet sie durch Zusatz von 0.5% Phenol und überlässt die Flüssigkeit der freiwilligen Klärung. Die in der einen oder anderen Art keimfrei gemachte Flüssigkeit erweist sich als hochgradig giftig. Schon $\frac{1}{10}$ cm^3 und selbst noch geringere Mengen davon tödten Meerschweine von 500 *gr* Gewicht sicher binnen 24—48 Stunden.

Da ich wiederholt gezwungen sein werde, zur Klarlegung meines Gegenstandes Beobachtungen, die bei Versuchen mit dem Tetanusbacillus gemacht worden sind, anzuführen, so erwähne ich, dass die Verhältnisse beim Wundstarrkrampfe insoferne ganz ähnlich liegen wie bei Diphtherie, als auch hier der Krankheitserreger sich nur in der Wunde spärlich vermehrt, hier aber Gift von furchtbarer Heftigkeit bildet. Die Giftigkeit der Culturflüssigkeiten des Tetanusbacillus übertrifft noch weit die der Diphtheriegiftlösungen. Von den concentrirtesten Giftlösungen, die Vaillard dargestellt hat, genügten $\frac{1}{300}$ — $\frac{1}{500}$ cm^3 zur Tödtung der Meerschweine unter den Erscheinungen des Starrkrampfes. Das Tetanusgift übertrifft somit an Heftigkeit seiner Wirkung die gefürchtetsten Gifte, wie Strychnin und Blausäure. Vaillard hat berechnet, dass in der tödlichen Dosis seiner Giftlösung nur etwa $\frac{25}{100000}$ *mgr* Gift in Substanz enthalten sein konnten!

Die Natur dieser Bakteriengifte ist noch unbekannt. Man vermochte sie bisher nicht rein darzustellen. Sie sind fällbar durch Alkohol, werden von Niederschlägen, welche man in den Giftlösungen erzeugt, mit zu Boden gerissen, sind leicht veränderlich durch Hitze. In allen diesen Stücken verhalten sie sich also so wie Eiweißkörper oder wie die löslichen Fermente (Enzyme). Man hat sie daher auch geradezu Toxalbumine und Toxenzyme genannt. Wahrscheinlich sind sie aber nicht eiweißartiger Natur, und von den Enzymen unterscheiden sie sich durch die quantitative Abstufung ihrer Wirkung im Verhältnisse zur angewandten Dosis, während bekanntlich Pepsin, Diastase, Emulsin, Invertin und wie die Enzyme alle heißen, quantitativ unbegrenzte Wirkungen zu vollbringen vermögen.

Trotz der ungeheuren Giftigkeit der Diphtherie- und Tetanusbacillen ist es möglich, die empfänglichsten Thiere gegen sie zu immunisieren. Sie können nicht allein gegen die Ansteckung geschützt, sondern auch gegen große Dosen der Gifte unempfindlich, „giftfest“ gemacht werden.

Anfänglich immunisierte man die Thiere gegen Diphtherie durch Einspritzung sterilisierter und entgifteter Culturflüssigkeit (C. Fränkel). Gegenwärtig verwendet man die von Keimen befreite, aber noch gifthaltige Culturflüssigkeit, deren Herstellung ebenso geschildert wurde.

Man beginnt die Immunisierung entweder mit kleinsten Mengen der Giftlösung für sich allein oder mit Gemischen der Giftlösung mit Jodtrichlorid (Behring) oder mit Jod in Jodkalium (Roux). Später injiziert man die Giftlösung allein, in immer steigenden Dosen.

Man macht den Thieren wiederholte Einspritzungen von immer größeren Mengen, weil sich gezeigt hat, dass die Immunität nicht etwas ist, was in einer einmaligen Krisis sofort zu voller Höhe entwickelt wird, sondern dass es unendlich viele Grade von Immunität gibt und der Grad der Immunität und gerade auch der Grad der Giftfestigkeit im allgemeinen ein um so höherer wird, je öfter man die Injection wiederholt und je größere Mengen Giftlösung man dem Thiere einverleibt.

Die fast unbegrenzte Steigerungsfähigkeit der Giftfestigkeit hat zuerst P. Ehrlich beim Immunisieren gegen Abrin und Ricin, die merkwürdigen, giftigen Eiweißkörper der Paternostererbsen (*Abrus prae-catorius*), beziehungsweise der Ricinussamen nachgewiesen. Von ihm rührt auch die Messung des Immunitätsgrades der Thiere her. Sein Maß ist, das Wievielfache der für die Gewichtseinheit normaler Thiere sicher tödlichen Minimaldosis von dem immunisierten Thiere eben reactionslos vertragen wird. Schließlich kann man den immunisierten Thieren das Vielhundertfache der ursprünglich tödlichen Dosis beibringen, ohne dass örtliche oder allgemeine Krankheitserscheinungen auftreten.

Das Blutserum eines immunisierten Thieres hat nun die höchst merkwürdige Eigenschaft, dem Gifte entgegenzuwirken. Es besitzt im allgemeinen diese Eigenschaft in einem um so höheren Grade, je höher die Giftfestigkeit des serumspendenden Thieres gesteigert worden ist, je größere Giftmengen es also empfangen hat.

Für die Gewinnung des Antidiphtherieserums verwendet man am vortheilhaftesten gegen Diphtherie immun gemachte Pferde. Unter den strengsten Vorsichtsmaßregeln gegen Verunreinigung mit Mikrobiöken wird den Thieren zur Ader gelassen. Das in sterilisierten Gefäßen aufgefangene Blut bleibt dann so lange ruhig stehen, bis es geronnen ist und der Blutkuchen sich von dem Blutwasser oder Serum geschieden hat. Dann wird das Serum abgezogen und gewöhnlich durch Zusatz von 0.5 % Phenol conserviert.

Von seiner Fähigkeit, dem Gifte entgegenzuwirken, können wir uns durch folgenden Versuch überzeugen. Wir messen uns mehrere genau gleich große Portionen der Diphtheriegiftlösung ab und vermischen sie mit abgestuften Mengen des Serums. Jedes Gemisch wird sofort einem normalen Meerschweine unter die Haut gespritzt. Man trachtet Thiere gleichen Alters, gleicher Größe, gleicher Abstammung zu verwenden.

Hat man bei den Mischungen die richtigen Verhältnisse getroffen, so stellt sich nun etwa Folgendes

heraus: Jenes Thier, welches zum Gifte die kleinste Serummengende erhalten hat, geht innerhalb derselben Zeit unter den gleichen Symptomen zugrunde wie jene Thiere, welchen das Gift allein eingespritzt wurde. Das Thier, welches die nächst größere Serummengende empfangen hat, geht ebenfalls zugrunde, aber erst nach länger dauernder Krankheit. Das nächste Thier erkrankt schwer mit allen Zeichen der Prostration, aber es erholt sich nach einigen Tagen wieder und bleibt dauernd genesen oder verfällt allmählich und geht erst nach Wochen ein. Die nächst höhere Dosis Serum verhindert jede Erscheinung einer Allgemein-erkrankung. Nur an der Impfstelle selbst tritt ein Exsudat auf, und die Krankheit läuft rein örtlich begrenzt ab. Endlich treffen wir auf eine Serumdosis, welche die Wirkung des Giftes vollständig beseitigt, so dass weder allgemein noch örtlich die geringsten krankhaften Veränderungen zutage treten. Selbstverständlich bleiben ebenso alle Thiere, die noch größere Serummengen zum Gifte empfangen haben, völlig gesund. Es zeigt sich also, dass die Gegenwirkung des Serums in ihrer Größe völlig abhängig ist von der verwendeten Menge im Verhältnisse zur Giftdosis. Eine gewisse Serummengende vernichtet die Wirkung einer gleichzeitig eingespritzten Giftmenge bestimmter Größe vollständig, wie Behring schon in seiner ersten Mittheilung angegeben hatte.

Außer durch die Giftdosis wird die Größe der zum vollen Schutze erforderlichen Serummengende auch

durch das Körpergewicht des zu schützenden Thieres bestimmt. Je größer dieses ist, umsomehr Serum muss auf die gleichgroße Giftdosis angewendet werden.

Man braucht übrigens das Serum dem Thiere nicht gleichzeitig mit dem Gifte einzuspritzen. Selbst mehrere Stunden nach dem Gifte eingespritzt, vermag das Serum das Thier noch gegen Erkrankung zu schützen. Dann bedarf es aber viel größerer Serum-mengen, um das Ziel zu erreichen, als bei gleichzeitiger Injection. Je mehr Zeit seit der Einspritzung des Toxins verstrichen ist, um so größer muss die Serummengung im Verhältnisse zur Giftmenge bemessen werden; um die Giftwirkung aufzuheben. Über einen gewissen Zeitpunkt hinaus gelingt es dann überhaupt nicht mehr, den Eintritt der Erkrankung zu verhindern.

Wird umgekehrt das Serum vor dem Gifte einverleibt, so benöthigt man zur Herstellung der Giftfestigkeit bedeutend kleinerer Mengen von Serum als bei gleichzeitiger Einspritzung, und zwar auch wieder, innerhalb gewisser Grenzen, um so kleinerer Mengen, je später nach dem Serum das Gift beigebracht wird.

Ebenso wie gegen das fertige Gift schützt das Serum die Thiere auch gegen die Infection mit den das Gift erzeugenden Bacillen. Wird z. B. einem Meerschweine eine richtig bemessene Seruminjection gegeben und nachher die Schleimhaut der Luftröhre mit Diphtheriebacillen inficiert, so bleibt jede Erkrankung aus.

Ganz ähnlich wie mit dem Antidiphtherieserum gegen Diphtherie verhält es sich mit dem Antitetanusserum gegen Tetanus, so dass das meiste des über Diphtherieserum Berichteten beim Tetanusserum einfach zu wiederholen wäre.

Höchst bemerkenswert ist, dass das Diphtherieantiserum nur gegen Diphtherie, nicht gegen das Tetanusgift schützt, und umgekehrt. Die Wirkung dieser Serumsorten erscheint somit rein spezifisch.

Eine auffällige Eigenheit der durch Schutzserum erteilten Immunität ist auch die, dass sie, rasch erzeugt, auch wieder rasch vergeht; ganz anders in diesem Stücke als die durch Überstehen der Krankheit erworbene Immunität, welche zumeist von langer Dauer ist.

Seine Wirksamkeit verdankt das Schutzserum zweifellos dem Gehalte an bestimmten chemischen Verbindungen, welche man „Antitoxine“ genannt hat. Ihre Natur ist ebensowenig sichergestellt wie diejenige der Toxine, mit welchen sie übrigens bemerkenswerter Weise vielfach ähnliches Verhalten zeigen. Auch sie sind durch Hitze zerstörbar, durch Alkohol und mit anderen Niederschlägen mechanisch fällbar u. s. w.

Da man die Antitoxine noch nicht isolieren und quantitativ bestimmen kann, sucht man den Immunsirungswert des Serums in anderer Weise zu messen.

Die Messung geschieht gewöhnlich mit Hilfe eines solchen Versuches, wie ich ihn früher beschrieben habe:

Gleiche Mengen Gifflösung von genau bekannter Wirksamkeit werden mit abgestuften Mengen Serum gemischt und die Gemische empfänglichen Thieren injiziert. Man erfährt so die Serummenge, welche die Wirkung der Giftdosis eben völlig aufhebt. Auch diese Messungsmethode rührt von Ehrlich her.

Gegenwärtig verwenden Behring und Ehrlich folgendes Maß: Ein Serum, von welchem $\frac{1}{10} \text{ cm}^3$ das Zehnfache der tödlichen Minimaldosis völlig unwirksam macht, nennen sie „Normalserum“; 1 cm^3 dieses Normalserums „Immunisierungseinheit“. 1 cm^3 eines Serums, von welchem $\frac{1}{100} \text{ cm}^3$ bereits vollen Schutz gewährt, stellt sonach zehn Immunisierungseinheiten dar u. s. w.

Einfacher ist die Berechnungsweise Roux'. Er berechnet die Gewichtsmenge Thier, welche durch die Volumeinheit Serum gegen die tödliche Minimaldosis geschützt wird. Wenn z. B. $\frac{5}{100} \text{ cm}^3$ Serum genügen, um ein 500 gr schweres Meerschwein gegen die gleichzeitige Injection von 1 cm^3 Toxinlösung zu schützen, von welcher $\frac{1}{10} \text{ cm}^3$ ein Meerschwein von dieser Größe binnen 48 Stunden sicher tödtet, so würde Roux den Immunisierungswert dieses Serums mit 100.000 bezeichnen, weil 1 cm^3 Serum 100.000 gr Thier gegen die Minimaldosis ($\frac{1}{10} \text{ cm}^3$) schützen würde u. s. w.

Ebenso winzig wie die tödlichen Toxinmengen sind die zur Immunisierung erforderlichen Mengen von hochwertigem Serum. Durch die Einverleibung

von Schutzserum in der Menge von $\frac{1}{50000}$ und $\frac{1}{100000}$ ihres eigenen Gewichtes können Meerschweine gegen Diphtherie geschützt werden. Noch fabelhafter werden die Größen bei Tetanus. Roux und Vaillard haben Tetanusschutzserum hergestellt, von dem ein Theil sogar die trillionfache Gewichtsmenge Thier zu schützen vermochte!

Aber nicht allein Immunisierung gesunder Thiere ist durch Einspritzung von Schutzserum möglich, sondern auch Heilung bereits erkrankter. Selbst 24 Stunden nach der Infection der Luftröhre eines normalen Thieres mit höchst virulenter Diphtheriebacillencultur ist durch Antidiphtherieserum-Einspritzung noch Heilung zu erzielen: Hinderung der Allgemeinerkrankung, beziehungsweise Beseitigung der etwa schon wahrnehmbaren Giftwirkung; Hemmung des örtlichen Krankheitsprocesses unter Abstoßung der Auflagerungen u. s. w.

Nach einer Infection unter die Haut injiciert, hindert das Serum ebenfalls die allgemeine Giftwirkung. Es wandelt sich unter seinem Einflusse die flüssige Ausschwitzung in das Unterhautbindegewebe der Impfstelle in eine gerinnende, eiterige um. Der erkrankte Theil stirbt ab, wird vom gesunden Gewebe abgegrenzt und ausgestoßen. Die Wunde verheilt. Selbst die Folgen der Einspritzung fertigen Giftes lassen sich innerhalb einer gewissen Zeit noch völlig beseitigen. So ist es neuerdings Boer gelungen, Meerschweine noch zu heilen, welche erst 36 Stunden nach

der Injection einer binnen 4—5 Tagen tödtenden Giftmenge Antidiphtherieserum erhalten hatten.

Verstreicht noch längere Zeit zwischen Infection oder Intoxication und Serumeinspritzung, so ist zwar auch noch Hemmung der örtlichen Krankheit möglich, aber das Gift hat dann in der Zwischenzeit bereits so tiefgehende Veränderungen lebenswichtiger Organe herbeigeführt, dass sie nicht mehr rückgängig gemacht werden können und die Thiere trotz des Heilserums, oft allerdings erst nach Wochen, zugrunde gehen.

Dieselben Schutz- und Heilwirkungen wie das Blut und das Blutserum besitzt auch die Milch der durch Giftinjectionen immunisierten Thiere, und es ist höchst bemerkenswert, dass die Säuglinge solcher immunisierter Mutterthiere durch die Milchnahrung ebenfalls immun gemacht werden, wie Ehrlich durch besondere Versuche erwies, bei welchen er die Jungen normaler Mutterthiere durch immunisierte Ammen säugen ließ. Diese Versuche lehren, dass das Antitoxin von den Verdauungssäften nicht zersetzt, sondern durch die Verdauungsorgane den Säften unverändert zugeführt wird.

Die Jungen von Mutterthieren, welche durch Serumbehandlung immunisiert worden sind, sind ebenfalls immun; dagegen geht die Unempfänglichkeit von Männchen, welche „passiv“ durch Serum immunisiert worden sind, auf ihre Jungen nicht über.

Alle Thierversuche haben endlich übereinstimmend ergeben, dass die Serumeinspritzungen an sich

für die Thiere völlig unschädlich sind, was natürlich ausschlaggebend war, als man zu Versuchen am Menschen übergehen wollte.

Wie kommen nun alle die wunderbaren Wirkungen, von denen wir gehört haben, zustande?

Es wird Sie, hochgeehrte Damen und Herren, wohl auch diese Frage interessieren.

Dienächstliegende Beantwortung derselben ward die ursprünglich von Behring gegebene: dass in dem Schutzserum ein Stoff vorhanden sei, welcher das Gift zerstöre, beziehungsweise in unschädliche Verbindungen überführe; daher auch der Name „Antitoxin“, welchen er diesem Stoffe gab. Behring, welcher zwar ein höchst genauer, geschickter und unermüdlicher Experimentator, aber kein sehr besonnener und tiefdringender Theoretiker ist, glaubte durch diesen von ihm angenommenen Vorgang das Wesen der erworbenen Immunität überhaupt aufgedeckt zu haben: In den Säften bilden sich Stoffe, welche das von den Mikroben erzeugte Gift sofort zerstören. Diese Stoffe können im Serum auf ein zweites Thier übertragen werden, und nun ist auch dieses immun gemacht, weil nun auch in ihm das Gift nicht mehr unzersetzt bestehen kann. Behring verkündete seiner Meinung nach damit nichts weniger als den Umsturz der gesammten, heute in der Physiologie wie in der Krankheitslehre herrschenden

Theorie, welche nicht in den Säften, sondern in den Zellen des Organismus die wesentlichen Vorgänge sich abspielen lässt.

So einfach, wie man ursprünglich gedacht hat, liegen aber die Dinge nicht: Das Heilserum zerstört das Gift gar nicht. Dies hat zuerst Buchner für Tetanus durch einen entscheidenden Versuch bewiesen, indem er zeigte, dass eine Mischung von Tetanusgift und Antitetanusserum, welche für Mäuse völlig unschädlich ist, bei Meerschweinchen noch schweren Tetanus hervorzurufen vermag. Sie enthält also offenbar noch das unzersetzte Gift; dieses kommt nur in den Mäusen nicht zur Wirkung!

Von vielen anderen Beobachtungen, welche überzeugend dasselbe lehren, erwähne ich nur folgende besonders interessante: Roux und Vaillard fanden, dass ein Gemisch von Serum und Gift, welches für normale Thiere ganz ungefährlich war, bei Thieren, welche vorher eine andere ansteckende Krankheit durchgemacht hatten und anscheinend völlig genesen waren, Tetanus hervorrief. Sie fanden, dass normale Thiere, welche das Gemisch ohne jeden Schaden vertragen hatten, mehrere Tage später an Tetanus erkrankten, nachdem ihnen Stoffwechselproducte anderer Bakterien eingespritzt worden waren. Nicht allein also, dass das Gift im Gemische noch vorhanden gewesen sein musste, es hatte auch mehrere Tage lang unzersetzt im Körper circuliert, ohne indes Wirkungen auszuüben!

Dass das Gift in den Serungemischen noch vorhanden ist, zeigten endlich Calmette, Phisalix und Bertrand für Schlangengift, für Abrin und Ricin unmittelbar durch Erhitzen der Gemische auf 70° C.

Die Antitoxine des Antischlangengift-, Antiabrin-, Antiricinserums sind durch Hitze leicht zerstörbar, leichter zerstörbar als die betreffenden Gifte. Erhitzt man die Gemische, so wird das Antitoxin, nicht aber das Toxin zerstört, und das erhitzt gewesene Gemisch wirkt daher ebenso verderblich, wie wenn dem Gifte Serum überhaupt nicht zugesetzt worden wäre.

Die Wirkung des Heilserums beruht also nicht auf Giftzerstörung. Das durch Serum immunisierte Thier bleibt nicht deshalb gesund, das schon erkrankt gewesene genest nicht deshalb, weil das ihm einverleibte Gift zerstört wird. Das eingespritzte Gift ist in seinem Körper noch vorhanden. Der Körper leidet nur nicht mehr darunter. Das Thier ist gegen das Gift unempfindlich gemacht worden.

Damit fällt, auch jene anfänglich gehegte Vorstellung, dass das mit Serum behandelte Thier nichts zum Entstehen der Immunität dazuzuthun habe.

Dieses Unempfindlichwerden ist kein Vorgang, bei dem sich der Organismus rein leidend, rein passiv verhält: Der Zustand, in dem sich der Organismus befindet, welcher die Serungiftgemische empfängt, ist auf den Erfolg von großem Einflusse, wie z. B. die eben erwähnten vergleichenden Versuche an normalen,

an vorher inficierten und an nachträglich mit Bakterienproducten behandelten Thieren zeigen.

Der empfangende Organismus wirkt bei der Herstellung der Unempfindlichkeit mit. Noch klarer als bei Diphtherie und Tetanus lehren dies die Beobachtungen bei anderen Krankheiten. Auch gegen eine gewisse Art von Infection mit Cholera-vibrionen z. B. kann man Meerschweine immunisieren. Auch ihr Serum schützt. Aber es schützt nicht wie die bisher besprochenen Serumsorten gegen die Gifte des Cholera-vibrio, sondern lediglich gegen die Infection mit den lebenden Vibrionen. Die mit Serum behandelten Thiere werden nicht giftfest, sondern infectionsfest. Die Cholera-vibrionen, welche man ihnen beibringt, sterben in ihnen rasch ab. Und diese Abtödtung kommt nicht etwa unmittelbar durch das Serum zustande. Im Glase mit hochwirksamem Anticholera-serum zusammengebracht, sterben die Cholera-vibrionen durchaus nicht sammt und sonders ab. Wenn sie also im mit Serum behandelten Thierkörper untergehen, so kann dies nur so verstanden werden, dass der an sich für die Vibrionen empfängliche Körper durch die Einwirkung des Serums die Fähigkeit, sie zu tödten, erlangt hat. Das Serum hat also im empfangenden Organismus eine Veränderung, eine „Reaction“ hervorgebracht.

Man muss sagen, dass es von vorneherein eine abenteuerliche Vorstellung war, eine prästabilierte Zweckmäßigkeit anzunehmen, vermöge deren der zu-

fällig mit dem einen oder anderen Parasiten infizierte Organismus im Stande sein sollte, sofort gerade das für den einzelnen Fall passende Gegengift zu bilden, seinen Chemismus sofort völlig zu ändern und allein aus sich heraus einmal dieses, ein andermal ein anderes Antitoxin zu erzeugen, heute Antidiphtherin, morgen Antitetanin u. s. w. zu bilden. Die Bildung der spezifischen Antitoxine allein aus den dem Körper des Wirtes entstammenden Stoffen muss als höchst unwahrscheinlich bezeichnet werden.

Wenn wir nach der Herkunft der Antitoxine fragen, ist es zunächst höchst wichtig, zu erfahren, dass überhaupt keine unlösliche Verkettung zwischen Immunität und Schutzkraft des Serums besteht. So fehlen bei natürlicher Immunität des Individuums oder der Species Schutzstoffe im Serum vollständig.

Aber auch nicht in jedem Stadium der erworbenen Immunität enthalten die Säfte die Schutzstoffe. Diese verschwinden z. B. bei Diphtherie-Immunität aus dem Blute bald, nachdem die Gifteinspritzungen aufgehört haben. Aber auch nachdem sie vollständig verschwunden sind und zur Zeit, wenn sein Blutserum infolge dessen keine Spur von Schutzkraft mehr besitzt, ist das immunisierte Thier noch völlig unempänglich gegen Diphtherie.

Ja, es gibt Methoden der Immunisierung, bei welchen zu keiner Zeit Antitoxine entstehen. So haben Roux und Vaillard Lapins immunisiert, indem sie ihnen an einer wenig empfänglichen Körperstelle, am

Ende des Schwanzes giftfreie Sporen des Tetanusbacillus mit Milchsäure beibrachten. Die Thiere werden dabei immun, aber ihr Blutserum verleiht anderen Thieren keinen Schutz, ihre Immunität ist nicht übertragbar.

Haben wir in diesem Falle Immunität ohne Antitoxine kennen gelernt, so erfahren wir andererseits, dass bei unvorsichtig, zu häufig oder überreichlich vorgenommenen Gifteinspritzungen hochimmunisierte Thiere schwere Vergiftungserscheinungen zeigen, wieder empfindlich, ja sogar „überempfindlich“ für das Gift werden können, trotz kräftigster antitoxischer Wirksamkeit ihres Blutserums; also Antitoxinbildung ohne Immunität! Behring selbst hat diese Thatsache aufgefunden und damit seiner Theorie von der Giftzerstörung durch die Antitoxine den Todesstoß gegeben.

Meine Anführungen beweisen wohl schlagend, dass die Antitoxinbildung bei Diphtherie und anderen Krankheiten nur eine Begleiterscheinung der erworbenen Immunität ist und nicht das Wesen des Vorganges darstellt. Welcher Natur die wesentlichen Vorgänge sind, welche Zellen, welche Organe jene Veränderungen erleiden, durch die der Gesamtorganismus unempfindlich wird, das sind noch sehr dunkle und strittige Fragen.

Die Bildung der Antitoxine aber steht in genauem Zusammenhange mit der Einspritzung der Gifte. Nur wenn Gift eingespritzt wird, bildet sich Anti-

toxin. Die Menge des eingespritzten Giftes ist bestimmend für die Menge Antitoxin, welche gebildet wird.

Die Antitoxine und die Schutzstoffe anderer Serumsorten sind daher höchst wahrscheinlich Derivate der Bakteriengifte, beziehungsweise anderer Bakterienbestandtheile oder Bakterienproducte. Der immunisierte Organismus scheint sich bloß durch eine gewisse Umwandlung der specifischen Bakterienproducte an der Herstellung der Schutzstoffe zu betheiligen. Vielleicht haben wir es in ihnen mit Verbindungen zu thun, deren einer Component vom Thiere, der andere, specifische, von der Bakterienart geliefert wird.

Durch diese Erklärung würde sich die Serumimmunität dem bisher schon Bekannten einordnen lassen. Auch hier wie bei allen anderen Immunisierungsprocessen würde es sich im wesentlichen um eine durch Bakterienstoffe veranlasste Veränderung des Organismus handeln. Sind die Schutzstoffe Abkömmlinge specifischer Bakterienstoffe, so wird es auch leicht verständlich, dass sie selbst specifischer Natur sind, bei Diphtherie-Immunität gerade Antidiphtherin gebildet wird u. s. w.¹⁾

¹⁾ Nach neuesten Mittheilungen scheinen allerdings manche Schutzstoffe nicht so uneingeschränkt specifische Schutzkraft zu haben, als man bisher allgemein angenommen hatte. Wenigstens hat Roux auf dem heurigen hygienischen Congresse in Budapest mitgetheilt, dass das Antitetanus-

Wenn die specifischen Schutzstoffe im Serum der immunisierten Thiere Abkömmlinge der specifischen Bakterien sind, welche im Organismus nur eine gewisse Umwandlung erfahren haben, wie ich soeben angenommen habe, dann erhebt sich auch die wichtige Frage, ob denn diese Umwandlung ausschließlich mit Hilfe des Organismus zu erreichen sei, dann eröffnet sich die Möglichkeit, dereinst diese Schutzstoffe mittels chemischer Reactionen im Glase zu erzeugen.

Hochgeehrte Anwesende! Ich bin am Ende meiner Ausführungen angelangt. Meine Absicht war, Ihnen die experimentelle Grundlage der Serumtherapie darzulegen. Ich hoffe, Ihnen gezeigt zu haben, dass es sich hier nicht um einen bloßen Einfall, nicht um den geldgierigen Witz eines Charlatans handelt. Die Serumtherapie ist wissenschaftlich so wohl begründet und ausgearbeitet, als sie durch das Experiment an Thiere überhaupt geführt werden konnte, und Sie werden zugeben, dass das allseitig festgestellte, unumstößliche Ergebnis dieser Experimente so hoffnungsreich als möglich aussieht.

Ob alle die Hoffnungen, welche die großartigen Schutz- und Heilerfolge am Thiere für den Menschen

serum von Pferden auch gegen Cobragift schütze, ebenso das Serum von gegen Hundswuth immunisierten Hasen gegen Schlangengift; das Antischlangengiftserum auch gegen Abrin u. s. w.

erwecken müssen, in Erfüllung gehen werden, möchte ich trotzdem keineswegs mit Sicherheit bejahen, umsoweniger, als mir selbst keine klinischen Erfahrungen zu Gebote stehen.

Wir haben zu oft schon erlebt, wie sehr man sich täuschen kann, wenn man von dem am Thiere Beobachteten ohneweiters auf den Menschen schließt, als dass wir nicht mit größter Zurückhaltung das Ergebnis der therapeutischen Versuche am Menschen abwarten sollten, bevor wir über den praktischen Wert des Verfahrens urtheilen. Ausgedehnte, jahrelange Beobachtungen werden vorausgehen müssen. Was heute an Erfahrungen am Menschen vorliegt, ist für ein sicheres Urtheil nicht genügend. Die causale Verwertung statistischer Erhebungen ist viel zu unsicher, zu zahlreichen Fehlerquellen ausgesetzt, als dass Schlüsse aus einer so kleinen Anzahl von Beobachtungen völlig verlässlich wären.

Beim Schlusse aus dem Erfolge der Thierexperimente aber müssen wir gerade bei Diphtherie doppelt vorsichtig sein, da unsere Versuchsthiere für diese Krankheit viel weniger empfänglich sind als der Mensch, niemals ohne unser Zuthun von ihr befallen werden. Sie sind daher gewiss auch viel leichter zu schützen und zu heilen als der Mensch. Ferner liegt es für den Erfolg des Verfahrens dadurch viel ungünstiger beim Menschen als beim Thiere, als sehr häufig auch in Zukunft die Krankheit erst verhältnismäßig spät erkannt werden wird, zu spät, als dass sich noch

die Giftwirkungen beseitigen lassen würden, oder zu einer Zeit, wo der örtliche Vorgang bereits zu weit um sich gegriffen hat, die Athmung mechanisch unmöglich gemacht wird u. s. w., oder zur ersten Ansteckung eine zweite mit blutvergiftenden Streptococcen und Diplococcen oder die Vergiftung des Körpers mit Fäulnisstoffen hinzugekommen ist. Also alle Diphtheriefälle werden wir gewiss nicht heilen können, was ja übrigens auch von den begeistertsten Verfechtern der Serumtherapie niemals behauptet worden ist.

Sollten aber auch unsere Hoffnungen arg getäuscht werden — was ich keineswegs für wahrscheinlich halte — so würde es doch ungerecht sein, denjenigen Vorwürfe zu machen, welche sie erweckt haben. Die Versuche am Thiere fordern gebieterisch zum Versuche am Menschen auf. Und es musste jetzt mit den Versuchen am Menschen begonnen werden, nachdem von den Thierexperimenten kein weiterer Aufschluss über die praktische Verwertbarkeit des Verfahrens mehr zu gewinnen war. Derartige Heilversuche am Menschen werden nun niemals ohne ungeheure Erregung der öffentlichen Meinung angestellt werden können, weil das Leben und das Glück so vieler Millionen an dem Ausfalle eines solchen Versuches hängen. Es erscheint mir daher als ein ganz unberechtigtes und unerfüllbares Verlangen, was ich wiederholt äußern gehört habe: Man hätte erst dann mit dem Heilserumverfahren an die Öffentlichkeit treten sollen, wenn man seinen Erfolg am Menschen völlig sicher

beziffern konnte. Ja, wie hätte man denn das anfangen sollen? Soweit es möglich war, haben ja übrigens sowohl Behring als Roux Sicherheit zu erlangen gesucht, indem sie verhältnismäßig zahlreiche Beobachtungen in Kinderspitälern anstellten, bevor sie vor die große Welt traten.

Die fanatische Art freilich, mit der die Serumtherapie von mancher Seite vertreten wird, die Rücksichtslosigkeit, mit der jeder bekämpft wird, der auch nur einen leisen Zweifel an ihrem Werte zu äußern wagt, wird mit Recht getadelt. Aber auch hier möchte ich ein entschuldigendes Wort sagen. Jede größere Leistung ist auf dem Gebiete der Wissenschaft nicht minder als auf dem der Kunst nur erreichbar durch eine gewissermaßen leidenschaftliche Hingabe an das erstrebte Ziel, von der der Philister, der gelassen sein Dasein verdämmert, freilich nichts ahnt. Nur so vermag der Schaffende das große Opfer an Zeit und Kraft zu bringen, den Verzicht auf so vieles, was den Menschen das Dasein versüßt, zu leisten. Wenn solche edle Leidenschaft dann manchmal auch zu Unedlem verleitet, so ist das zwar nicht erfreulich, aber menschlich begreiflich und verzeihlich!

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Schriften des Vereins zur Verbreitung naturwissenschaftlicher Kenntnisse Wien](#)

Jahr/Year: 1895

Band/Volume: [35](#)

Autor(en)/Author(s): Gruber Max von

Artikel/Article: [Über Schutz- und Heilserum. 1-30](#)