

Über spezifisches Heufieberserum.

Von Wolfgang Weichardt.

Aus dem hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Erlangen.

Vorgetragen in der Sitzung vom 5. Juni 1905.

Einer unserer bedeutendsten Bakteriologen soll die Auffindung des spezifischen Heufieberserums als eines der bemerkenswertesten wissenschaftlichen Ereignisse des letzten Lustrums bezeichnet haben.

Ob diese Meinung ganz richtig ist, dürfte mindestens unsicher sein; denn der Ausspruch geschah zweifellos, weil es den Anschein hatte, als wäre durch diese Entdeckung der pathologischen Forschung eine neue Bahn gewiesen worden.

Das ist aber nicht der Fall. Denn die Grundlage, auf welcher die Auffindung des spezifischen Heufieberserums ruht, war bereits gegeben. Zunächst in den Lehren unserer großen Immunitätsforscher, dann aber in der theoretischen Feststellung der Ätiologie eines in gewisser Beziehung mit der Ätiologie des Symptomkomplexes des Heufiebers vergleichbaren Prozesses.

Was zunächst den Stand der wissenschaftlichen Anschauungen über die Ätiologie des Heufiebers anfangs des Jahres 1902 anbelangt, so war bereits längst, und zwar im Anfang des vorigen Jahrhunderts, durch englische Autoren festgestellt worden, daß mittels Einbringen von Pollen in die Augen von Heufieberkranken pathologische Erscheinungen hervorgerufen werden können: Rötung, Schwellung, Brennen und Tränenabsonderung. Unter dem Einflusse der bakteriologischen Aera wurde während der letzten Lustren des vorigen und während der ersten Jahre unseres Säkulums nach spezifischen Heufieberserregern in Gestalt von Mikroorganismen gesucht. Meinte man doch sogar, man habe den spezifischen Erreger gefunden. So

wurden z. B. am Hamburger hygienischen Institute, kurz vor meinem Eintritt in dasselbe, aus der Nase von Heufieberkranken Kokken gezüchtet, die als Erreger des Heufiebers dort angesehen wurden.

Auch von anderer Seite waren vorwiegend Streptokokken gezüchtet worden, die als wahrscheinliche Heufiebererreger gelten konnten.

Diese Befunde waren nicht allzu befriedigend. Sie genügten namentlich den Anforderungen der modernen Immunitätsforschung nicht.

Mir schienen nun ätiologisch große Analogien zu bestehen zwischen einem Symptomkomplex, der scheinbar unendlich weit von dem des Heufiebers entfernt ist, nämlich dem kurz vorher am Schmorlschen Laboratorium von mir bearbeiteten Symptomkomplex der Eklampsie und dem Symptomkomplex des Heufiebers. In beiden Fällen gelangen Eiweißpartikel in die Körpersäfte und fallen dort der inneren Verdauung anheim, d. h. sie werden der Einwirkung der Cytolysine ausgesetzt; in dem einen Falle sind es die Eiweiße der Gramineenpollen, in dem anderen Falle die Syncytialzelleneiweiße.

Ich schlug deshalb, mit der Suche nach dem Streptokokkus des Heufiebers betraut, vor, doch lieber Kaninchen mit Gramineenpollen zu injizieren, um eventuell ein spezifisches Serum zu gewinnen, und vermochte auch sofort die geäußerten Zweifel, ob nicht die Tiere bei intravenöser Injektion so großer Zellpartikel zugrunde gehen würden, durch Hinweis auf meine kurz vorher am Schmorlschen Laboratorium ausgeführten Injektionsversuche mit Plazentarestandteilen zu beseitigen. Bald war es möglich, an den Augen eines Heufieberkranken zu zeigen, daß durch Gramineenpollenaufschwemmung das eine Auge, in welches das spezifische Kaninchenserum eingeträufelt worden war, nicht reagierte, während das andere serumfreie Auge nach Einbringen der gleichen Menge von Pollen sich lebhaft rötete.

Meine Befriedigung über den auf meinen Vorschlag hin erzielten Erfolg war übrigens um so größer, als umgekehrt die Analogieschlüsse, welche zu dem Vorschlag geführt hatten, wegen dieses so überzeugenden Experimentalversuches sich als vollkommen stichhaltig erwiesen.

Soviel von der Geschichte des Heufieberserums. Es sei

mir nunmehr gestattet, gewisse bei der Injektion von Pollen an größeren Tieren gewonnene interessante Erfahrungen von allgemeinem Interesse zu besprechen.

So z. B. gingen Ziegen, welche behufs Gewinnung größerer Mengen von spezifischem Serum wiederholt intravenös mit Gramineenpollen injiziert worden waren, nachdem sie mehr und mehr sich gegen die Injektion als empfindlich gezeigt hatten, bisweilen rapid zugrunde.

Wie ist diese sich steigernde Überempfindlichkeit, die sich ebenso einzustellen pflegt, wenn Plazentarteile injiziert werden, zu deuten? Die einfachste Erklärung gibt hierfür der bekannte Pfeiffersche Versuch: Werden einem Tiere wiederholt Cholerabazillen intraperitoneal injiziert, so erlangt dessen Serum die Fähigkeit, *in vitro* und im Tierkörper Cholerabazillen aufzulösen.

Hierbei werden Gifte frei, sogenannte Endotoxine. Werden einem derart mit Bazillen behandelten Tiere große Mengen der gleichen Bazillen intravenös injiziert, so geht es daher zumeist rasch an Vergiftungserscheinungen zugrunde; denn in dem Falle ist die Menge der freiwerdenden tödlichen Gifte eine so große, daß ein wenig etwa gebildetes Antitoxin (Endoantitoxin) quantitativ nicht zur Geltung kommen kann.

Ganz ähnliches geschieht auch bei der vorhin beschriebenen Injektion von Pollen oder von Plazentarteilen: je öfter sie wiederholt wird, je mehr giftige Substanzen werden frei; ganz so tritt dann auch hier bisweilen rasch der Tod ein.

In jüngster Zeit ist übrigens im wissenschaftlichen Laboratorium der Senatorschen Klinik durch A. Wolff bei wiederholter Injektion von anderen Organverreibungen und von Eiweißarten ebendasselbe beobachtet¹⁾, somit meine vorher gemachten Befunde bestätigt worden.

Diese nach wiederholten Injektionen von gewissen Eiweißsubstanzen entstehende Überempfindlichkeit der Injektionstiere hat somit ganz andere Ursachen wie die Überempfindlichkeit mancher Injektionspferde bei der Diphtherieantioxinerzeugung. Trotzdem der Gehalt des Blutserums dieser Tiere an Diphtherieantitoxin schon sehr hoch ist, gehen sie doch bisweilen an einer gegenüber dem Antitoxingehalt des Blutes sehr geringen Dosis

¹⁾ Vgl. Zentralbl. f. Bakteriologie 1905.

des Toxins kurz nach dessen Einverleibung ganz unerwartet zugrunde. Nach der Behring-Ehrlichschen Auffassung beruht diese Überempfindlichkeit gewisser Pferde bei wiederholter Injektion von Diphtherietoxin auf dem Gebundensein einer relativ großen Menge von Diphtherieantitoxin an gewisse Zellen. Das injizierte Diphtherietoxin findet also das Antitoxin, zu welchem es seine spezifische Affinität hat, in konzentrierter Form noch an den lebenswichtigen Zellen, an die es deshalb direkt gelangt, und die es so schädigt, ohne im Blut vorher abgesättigt zu werden.

Ich möchte Ihre Aufmerksamkeit nochmals auf die andere Überempfindlichkeit der Injektionsstiere lenken, die also eintritt, wenn, wie beim Pfeifferschen Versuch, Endotoxine sich bilden, wenn also nach wiederholter Injektion von Pollen oder Plazentarestandteilen infolge gesteigerter Cytolyse Gifte im Körper frei werden. Dieser Umstand ist, wie beiläufig erwähnt werden mag, der Grund, warum es noch nicht hat glücken wollen, Heilsera auch gegen Cholera und Typhus herzustellen.

Auch bei experimentellen Versuchen mit Heufieberpatienten müssen die cytolytischen Vorgänge beachtet werden.

So verläuft z. B. der von mir bereits angedeutete Experimentalversuch: Einbringen von Serum in das eine Auge, dann Einträufeln von Pollenaufschwemmung in beide Augen eines Heufieberkranken, unter Umständen, wenn namentlich das Serum mittels wiederholter Polleninjektionen gewonnen und ganz frisch ist, paradox: das Auge ohne vorherige Serumeinträufelung rötet sich etwas, das mit Serum und Pollen behandelte, das ja geschützt sein sollte, rötet sich jedoch noch mehr. Wie kommt das?

Nach dem schon Auseinandergesetzten fällt die Erklärung nicht schwer: In dem mit frischem Serum mit reichlichem Cytolysingehalt und Pollen behandelten Auge wird (ähnlich wie beim Pfeifferschen Versuch die Bazillenleiber) ein Teil der Polleneiweiße baldigst gelöst unter Abscheiden relativ reichlichen Heufieberendotoxins. Zu dessen Absättigung reicht aber der geringe Antitoxingehalt des Serums bei weitem nicht hin. Deshalb tritt eine unter Umständen recht lebhafte Endotoxinwirkung — Rötung des Auges und Brennen auf. Ganz anders verläuft jedoch dieser Experimentalversuch, wenn dasselbe Serum zunächst inaktiviert, d. h. durch längeres Erwärmen auf 50—60° von gewissen thermolabilen Bestandteilen seiner Cytolysine, der

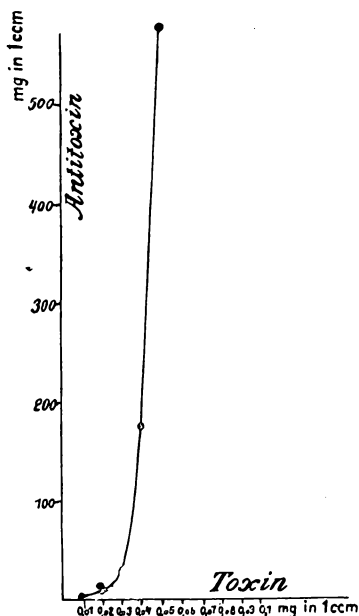
Komplemente, befreit wird. Dann wirkt dasselbe Serum günstig: von dem nun in das mit Serum versehene Auge des Heufieberkranken gebrachten Pollen wird letzteres nicht gerötet; denn es löst sich von den Pollen höchstens ein solches Minimum, daß die geringe Endoantitoxinmenge des Serums zur Giftabsättigung vollkommen hinreicht.

Ob es gelingen wird, die immerhin noch mangelhafte Wirkung derartiger Heilsera, bei denen die Cytolyse und das Auftreten von Endotoxinen so störend ist, so zu verbessern, daß ihre Heilwirkung sich dem Antitoxingehalt entsprechend steigert, wie beim Heilserum der Diphtherie, diese Frage ist meines Erachtens nicht ohne weiteres zu verneinen, wie es zurzeit zumeist geschieht. Ja ich selbst glaube nach dieser Richtung hin in allerjüngster Zeit wiederum einen Schritt vorwärts gekommen zu sein: Es ist mir nämlich gelungen, aus verschiedenen Eiweißarten mit Hilfe von Reduktionsmitteln toxische Substanzen herzustellen, die den bei unzureichender Sauerstoffzufuhr im lebenden Organismus, z. B. bei Muskelermüdung, auftretenden Toxinen außerordentlich ähnlich sind.

Zu den Eiweißarten, aus denen echte, durch Antikörperbildung sich auszeichnende Toxine mittels einfacher Reduktion erhalten werden können, gehören auch die Eiweiße der Plazenta und die der Pollen. Aus diesen Tatsachen des Entstehens von recht ähnlichen toxischen Substanzen sowohl bei Sauerstoffmangel im Organismus hochermüdeten Tiere als auch aus verschiedenen Eiweißarten außerhalb des Organismus, die vorsichtig mit gewissen Reduktionsmitteln behandelt worden sind, dürfte die Schlußfolgerung schon jetzt zulässig sein, daß toxische Erscheinungen im Organismus, wie die bei der Eklampsie und beim Heufiebersymptomenkomplex auftretenden, der Ausdruck sind einer unvollkommenen Oxydation von durch Cytolyse vorbereiteten in größerer Menge in den Organismus gelangten geformten Eiweißsubstanzen. Von dieser allerdings vor der Hand noch mehr theoretischen Abschweifung kehre ich zurück zu dem wirklich Tatsächlichen.

Es steht also fest, daß die zurzeit im Handel vorkommenden Heufiebersera einen relativ recht geringen Endoantitoxingehalt aufweisen, selbst das nur unter großen Tierverlusten mittels vieler Polleninjektionen gewonnene. Ich zeige Ihnen hier eine

Absättigungskurve von Heufiebertoxin mit einem derartigen Serum (nach Praussnitz). Sie sehen, daß bei einigermaßen größeren Toxinmengen die Serumquantitäten in ganz ungemessener Weise haben gesteigert werden müssen, so daß schließlich von einem reinen Versuche keine Rede mehr hat sein können.



Bei einer Absättigungskurve für Toxin-Antitoxin, die wie die für Diphtherie nach dem Gesetz der multiplen Proportionen verläuft, würde die verbindende Linie der Absättigungswerte eine Gerade sein müssen.

Freilich sind die Pollenmengen, welche unter gewöhnlichen Verhältnissen auf die Schleimhäute Heufieberkranker gelangen, nur ganz minimale, so daß schwache Sera, in rationeller Weise, besonders prophylaktisch, verwendet, immerhin hinreichenden Schutz gewähren können. Nur muß man sich aus dem bereits auseinandergesetzten Grunde hüten, Sera zu verwenden, die viel cytolytische Substanzen enthalten.

Auch Trockensera, namentlich solche, die mittels Injektionen der Pollen gewonnen worden sind, enthalten reichlich cytolytische Ambozeptoren, sind daher einzelnen Heufieberkranken

mit passenden Komplementen gar nicht bekömmlich, ja vermehren deren Leiden oft nur.

Ja es scheint sogar, wie die Sammelforschung des vorigen Jahres bereits ergeben hat, der Körper einzelner Heufieberkranker bei andauernder Behandlung mit ambozeptorenreichen Seren in höchst unzweckmäßiger Weise die Fähigkeit zu haben, diese Ambozeptoren später zu komplettieren, also geeignete Komplemente für die Ambozeptoren zu liefern. Diese Personen fühlen sich zunächst sehr wohl, bei Anwendung selbst ambozeptorenreicher Heufiebersera, nach monatelanger Behandlung jedoch sind sie weniger entzückt, ja einzelne geben eine direkte Verschlimmerung ihres Leidens nach Gebrauch des Serums an.

Aus diesem Grunde habe ich darauf aufmerksam machen zu müssen geglaubt, daß zur Zeit der Gräserblüte das Blut der Pflanzenfresser schon ohne jede Behandlung der letzteren genügend reichlich Heufieberschutzstoffe enthält, die leicht durch Konzentration und fraktionierte Fällung daraus gewonnen werden können. Man umgeht bei Herstellung dieser Schutzstoffe aus genuinem Serum die Gefahr, die so störenden cytolytischen Ambozeptoren durch Polleninjektionen zu vermehren.

An Herrn Kollegen B., der sich in liebenswürdiger Weise zum Demonstrationsobjekt erboten hat, kann ich die Schutzwirkung eines derartigen Serums, des Graminols, zeigen. (Demonstrationsversuch.)

Nachtrag:

Inzwischen hat der Vorsitzende der Sozietät, Herr Prof. Busch, der selbst heufieberkrank ist, nachträglich eine vorzügliche praktische Illustration zu den in dem Vortrage niedergelegten theoretischen Anschauungen insofern geliefert, als er jetzt das ambozeptorenreiche, durch Polleninjektion gewonnene Pollantin komplettiert.

Noch zurzeit des Vortrages schaffte ihm das Pollantin Linderung. Nach längerer Behandlung mit demselben lieferte jedoch sein Organismus passende Komplemente, und es trat bei Anwendung des Mittels jetzt jedesmal eine direkte Verschlimmerung des Leidens auf infolge der nun in großer Menge aus den gleichzeitig in das Auge gelangenden Pollen freiwerdenden Endotoxine.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen](#)

Jahr/Year: 1905

Band/Volume: [37](#)

Autor(en)/Author(s): Weichardt Wolfgang

Artikel/Article: [Über spezifisches Heufieberserum. 209-215](#)