

Über Bakteriengifte und Antitoxine mit besonderer Berücksichtigung der Diphtherie.

Vortrag, gehalten in der medizinischen Sektion des siebenbürg. Vereins für
Naturwissenschaften in Hermannstadt am 21. Dezember 1894 von

Dr. J. Oberth,

Sekundararzt im Franz-Josef-Bürgerspitale.

Seit einigen Jahren verfolgt die medizinische Welt und ein grosser Teil der gebildeten Welt überhaupt mit zunehmender Spannung und Hoffnungsfreudigkeit eine aus stiller Laboratoriumsarbeit hervorgegangene, an Meerschweinchen und Schafen experimentell durchgeführte und erprobte und jetzt seit August d. J. jedem praktischen Arzte zur Prüfung und Anwendung am Krankenbette übergebene neue Heilmethode, welche sich gegen einen der mörderischsten Feinde des Menschengeschlechtes, die Diphtherie, wendet. Wird doch zirka der dritte Teil der Sterbefälle unter den im Alter von 3—5 Jahren stehenden Kindern durch diese Krankheit verursacht, welche auch noch bis zum 10. Lebensjahre als Todesursache unter den anderen Krankheiten dominiert und welche nach der Tuberkulose die meisten Menschenleben hinrafft.

Wenn sich das neue Heilverfahren bewährt — und alle Anzeichen sprechen dafür —, so handelt es sich seit der Einführung der Antiseptik durch Lister zweifellos um die grösste therapeutische Errungenschaft unserer Zeit, um eine bahnbrechende Leistung, die nicht nur nach ihrer Bedeutung für die Diphtherie zu bemessen ist, sondern auch darin besteht, dass sich das Prinzip dieser Behandlungsmethode wahrscheinlich auch auf andere Infektionskrankheiten und auf die Vergiftung mit gewissen Pflanzengiften und Schlangengift mit Erfolg wird anwenden lassen.

Uns Ärzte erfüllt besonders das mit hoher Freude, dass hier der unfruchtbare Boden der empirischen Sammelforschung verlassen und der neue verheissungsvolle Weg der aetiologischen, die genau studierten Krankheitsursachen angreifenden Therapie betreten ist. Als wir im Jahre 1890 zum ersten Male von Antitoxinen und von Blutserumtherapie hörten, da fühlten wir uns gleichsam erlöst aus der traurigen, resignierten Stimmung, welche uns in Bezug auf

das Auffinden spezifischer Mittel gegen die Infektionskrankheiten bisher erfüllte.

Diese hoffnungsarme Stimmung ist ausgezeichnet zum Ausdruck gekommen in Professor Rossbachs Rede auf dem 1883er medizinischen Kongress in Wiesbaden, er sagt:

„Die spezifischen Mittel sind nicht auf dem Wege wissenschaftlichen methodischen Forschens, sondern einzig roh empirisch gewonnen. . . . Wir besitzen noch keinen Einblick in die Art des Geschehens, in welcher Weise Syphilis, akuter Gelenksrheumatismus, Malaria durch Quecksilber, Salicyl, Jod, Chinin heilen. Wir kennen eben einfach die brutalen Thatsachen, nichts weiter. . . Wir werden daher trotz aller Fortschritte der medizinischen Wissenschaften für das Aufsuchen neuer abortiver Mittel immer noch den Weg der Empirie wandeln müssen und es fragt sich nur, ob sich dieser Weg nicht besser gestalten und besser führen lässt, als bisher. Denn wie er bisher gewandelt, führt er viel zu langsam zum Ziele: es ist jetzt Jahrtausende lang von unzähligen Menschen in dieser Richtung empirisch geprobt worden und das Ergebnis war das Kennenlernen von vier Mitteln gegen drei Krankheiten; der Gedanke wäre schrecklich noch einmal Jahrtausende nötig zu haben, um wieder vier weitere Mittel zu finden. Der bis jetzt betretene Weg bietet zu viele Gefahren; namentlich schlimm wirkt immerfort der Sanguinismus, ich will nicht sagen, die Unredlichkeit vieler Beobachter, welche auf Grund ganz ungenügender Erfahrungen neue Mittel empfehlen.“

Rossbach sah keinen andern Ausweg als eine planmässigere Anwendung der empirischen und statistischen Methode.

Professor Binz wies zwar damals schon darauf hin, dass die aetiologische Forschung ihm zur Auffindung neuer Heilmittel berufen scheine, aber seine Ausführungen wurden als Wechsel auf die Zukunft höchst skeptisch aufgenommen.

Denkenden Ärzten ist von jeher das Zusammengehörige im Bilde der sogenannten Infektionskrankheiten aufgefallen. Die Ansicht, dass es sich um spezifische von aussen in unseren Körper eindringende Krankheitsstoffe handele, taucht schon unter den Ärzten des Altertums auf. Das Wort Infektionskrankheiten ist erst von Virchow geschaffen worden, als es sich darum handelte in seinem vor zirka 40 Jahren erschienenen grossen Lehrbuche der

Medizin die hierher gehörigen Krankheiten unter einem einheitlichen Namen zusammen zu fassen. Auch war es ihm nicht entgangen, dass die nähere Ursache der als Infektionskrankheiten bezeichneten Störungen der Funktionen des Organismus nicht die Parasiten selbst seien. Als einen schlagenden Beweis für eine solche, nicht durch einen Parasiten bedingte und doch ganz unter dem Bilde einer schweren Infektionskrankheit verlaufende Erkrankung führt er die Vergiftung durch Schlangenbiss an und doch falle es niemandem ein, hier von Parasiten zu sprechen. Ein Beobachter fand, dass wenige Tropfen Blut eines Hundes, der durch den Biss einer Daboiaschlange getötet war, in 75 Minuten den Tod eines Vogels veranlasste, dem sie in ein Bein injiziert worden.

Die aetiologische Forschung jedoch suchte zunächst bei allen Infektionskrankheiten nach ursächlichen Parasiten und fand sie denn auch bei den meisten sehr bald, dank der von Robert Koch, dem genialen Meister der bakteriologischen Forschung ausgebildeten Methoden der Gewinnung von Reinkulturen durch Züchtung auf erstarrenden Nährböden, des Tierexperimentes an sorgfältig für jede Krankheit ausgewählten Tierarten, der genauen morphologischen Studien, welche auf dem Auffinden ausserordentlich prägnanter Farbstoffreaktionen der verschiedenen Bakterien beruhten. So wurden bald die spezifischen Krankheitserreger von Tuberkulose, Rotz, Diphtheritis, Tetanus, Pneumonie, Cholera etc. erkannt und die Lehre von der Spezifität der Krankheitserreger sicher begründet und darin ein Fundamentalgesetz der Lehre von den Infektionskrankheiten erkannt.

Betreffend die Erklärung der Wirkungsweise der Bakterien hielt man sich zunächst an die ursprüngliche Forderung Kochs, es müssten die Parasiten bei den Infektionskrankheiten in solcher Menge im Körper vorhanden sein, dass sie schon durch die Massenhaftigkeit ihres Vorkommens die Funktionen der Organe beeinträchtigen und den Lebensprozess vernichten könnten.

Während nun diese Forderung für einige Infektionskrankheiten, insbesondere für Milzbrand und einige Zoonosen, aufrecht zu erhalten war, zeigte sich bald, dass bei der Mehrzahl der Infektionskrankheiten die Krankheitssymptome nicht im Einklange standen mit der Verbreitung der betreffenden Krankheitserreger im Blute und in den Organen. Insbesondere war dies der Fall bei Diphtherie und Tetanus. Hier fand man die organisierten Krankheits-

keime fast jedesmal nur im Infektionsherde und seiner unmittelbaren Nähe. Ähnlich bei der Cholera. Bezüglich dieser Krankheit sprach Koch im Jahre 1888 die Vermutung aus, dass es sich um ein Bakteriengift handle, welches den menschlichen Organismus töte. Nicht die Austrocknung der Gewebe durch den Säfteverlust bewirke die Herzlähmung, sondern das Choleragift. Als Beweis dafür führt er hauptsächlich das Eintreten dieser Herzlähmung auch in solchen Fällen an, wo weder starke Diarrhöe und Erbrechen besteht, noch bei der Sektion der Darm sich mit Flüssigkeit gefüllt findet.

Zum ersten Male aber wurde ein Bakteriengift nicht nur angenommen und aus den Krankheitserscheinungen erschlossen, sondern genau nachgewiesen im Jahre 1888 im Institut Pasteurs durch die französischen Forscher Roux [und Yersin. Ihre grundlegende Arbeit bezog sich auf das Diphtheriegift. Sie zeigten, dass die Diphtheriebazillen nicht kunstvoll zusammengesetzter Nährböden bedürfen, aus welchen sie, wie man bisher vielfach fälschlich glaubte, ein präformiertes Krankheitsgift abspalten, sondern, dass es eben eine Grundeigenschaft der Diphtheriebazillen sei, auf verschiedenen Nährböden immer ein und dasselbe Gift, das Diphtheriegift, zu entwickeln.

Diese Entdeckung von Roux und Yersin von der Spezifität der Krankheitsgifte nennt Behring eine epochale Leistung, eine rettende That, welche in ihrer Bedeutung der Entdeckung von der Spezifität der Krankheitserreger an die Seite zu stellen sei, und welche dem Hin- und Herwogen der Meinungen über die Bedeutung der Krankheitsgifte für die Infektionskrankheiten ein Ende machte.

Sehr bald folgten die Untersuchungen Kochs über das Gift der Tuberkelbazillen, das sogenannte Tuberkulin, dann Kitasatos über das Tetanusgift, später Pfeiffers über das Choleragift, der Brüder Klemperer über das Pneumoniegift, Briegers, Kitasatos und Wassermanns über das Typhusgift, Pasteurs und Tizzonis über das Hundswutgift.

Durch diese Studien hat man die Infektionskrankheit, im wesentlichen „als Reaktionen des lebenden Organismus auf den Einfluss eines spezifischen Giftes“ auffassen gelernt.

Das Diphtheriegift, Diphtherietoxin, gewinnt man folgendermassen:

Man impft von einer Diphtheriebazillen-Reinkultur in einen mit Nährbouillon beschickten Glaskolben und lässt die Kultur 2

bis 4 Monate bei 36 Grad Celsius wachsen. Innerhalb dieses Zeitraumes erreicht die Produktion von Gift seitens der Diphtheriebazillen ihr Maximum und die Kultur wird nun auf die Gewinnung des Diphtheriegiftes verarbeitet, indem man die Bazillen durch Zusatz von Karbolsäure bis zu 1 % der Mischung tötet. Die toten Bazillenleiber fallen zu Boden, die überstehende Flüssigkeit klärt sich allmählich, wird abgegossen und enthält das Diphtheriebazillengift in Lösung. Dieses Gift behält in Lösung im Gegensatz zu dem ausserordentlich zersetzlichen Tetanusgift auf Jahre hinaus eine gleichmässige Wirksamkeit, nur muss es an einem kühlen Orte, vor Lichtwirkung geschützt, mit einem antiparasitären Mittel versetzt und in einem luftdicht verschlossenen Gefässe aufbewahrt werden.

Die chemische Natur dieses Giftes ist noch ganz unbekannt. Es ist nur eine Vermutung, dass es sich um ein Pflanzeneiweiss, vielleicht mit fermentartiger Wirkung handle.

Desto genauer sind die physiologischen Eigenschaften des Diphtherietoxins bekannt und lassen sich sehr eingehend studieren, dank der ausserordentlich empfindlichen Reaktionen, welche der lebende Tierkörper vieler Tierrassen auf das Diphtheriegift zeigt.

Die verschiedenen Tierarten zeigen sehr verschiedene Empfänglichkeit für die Intoxikation mit dem Diphtheriegift, welche Empfänglichkeit jedoch immer proportional ist der Empfänglichkeit derselben Tierart für Infektion mit virulenter Diphtheriebazillenkultur. Es ist überhaupt im Prinzip gleichgiltig, ob man lebende Bazillenkultur oder aber deren Produkt, das Bazillengift auf den Tierkörper einwirken lässt.

Wenn man die zu Diphtheriearbeiten verwendeten Tiere in eine Skala der Giftempfänglichkeit bringt, so lautet diese ausgehend von dem diphtherieempfindlichsten zu dem mindestempfindlichsten Tiere folgendermassen: 1. Ziegen, 2. Pferde, 3. Kühe, 4. Schafe, 5. Kaninchen, 6. Meerschweinchen, 7. Hunde, 8. Ratten, 9. Mäuse.

Gegenüber anderen Krankheitsgiften ist die Tierskala der Giftempfänglichkeit jedesmal eine andere, so z. B. sind Mäuse, welche eine ausserordentliche Unempfindlichkeit gegen Diphtheriegift zeigen, gegen Tetanusgift in hohem Grade empfindlich.

In dieser Verschiedenheit der Wirkung auf verschiedene Tierkörper äussert sich schon der ganz spezifische Charakter des Krankheitsgiftes.

Die Prüfung des Toxins geschieht auf dem Wege der subkutanen Injektion, weil diese Methode einfacher als die intravenöse Einspritzung ist und gleichmässiger Resultate giebt, als die Einverleibung des Giftes durch Verfütterung.

Welche Erscheinungen bietet nun das klassische Versuchstier der Diphtheriearbeiten, das Meerschweinchen, nach der subkutanen Injektion von Diphtheriegift?

Dieselben hängen ab:

1. von der Virulenz und Menge des jedesmal verwendeten Diphtheriegiftes im Verhältnis zum Gewichte des Tieres;
2. von der individuellen Empfänglichkeit des betreffenden Meerschweinchens.

Über letzteren Punkt später mehr, vorläufig nehmen wir an, es handle sich um ein Meerschweinchen, welches noch nie zu derartigen Diphtheriegiftuntersuchungen verwendet wurde.

Was die Virulenz betrifft, so bekommen wir durch das oben erwähnte Verfahren der Diphtheriegewinnung aus ausgewachsener Bouillonkultur nicht jedesmal eine Lösung von ein und derselben Giftwertigkeit.

Man hat daher nach einer Masseinheit für den Giftgehalt gesucht und bezeichnet mit Behring als Diphtherie-Normalgift eine Giftlösung von solcher Konzentration, dass 0.40 ccm. derselben genügen, um ein Kilo Meerschweinchen innerhalb 5—14 Tagen sicher zu töten. Ein Kilo Meerschweinchen entspricht ungefähr vier kleineren Meerschweinchen von 250 Gramm, welche zu Tierversuchen bevorzugt werden. Es repräsentiert demnach 0.1 ccm. die für kleinere Meerschweinchen sicher tödliche Minimaldosis des Diphtherienormalgiftes, und 1 ccm. dieses Giftes enthält für kleinere Meerschweinchen die zehnfach sicher tödliche Minimaldosis.

Diese Dosis wird beim experimentellen Studium des Giftes bevorzugt, weil durch dieselbe der Tod des Versuchstieres, welcher allein, ohne Rücksicht auf etwaige Krankheitserscheinungen entscheidend ist für die Beurteilung des Giftgehaltes, sehr rasch, schon innerhalb der ersten 48 Stunden und zwar unter sehr geringen klinischen Erscheinungen bewirkt wird: an der Injektionsstelle entsteht gar kein Infiltrat, sondern nur kleine Haemorrhagien, die Temperatur ist nicht erhöht, oft abnorm niedrig, man glaubt am ersten Tage der Vergiftung nicht, dass das Tier so schwer krank sei, aber am zweiten Tage verendet es an der akuten Intoxi-

kation. Im Blute des Tieres findet man das Bakteriengift. Diesen afebrilen Verlauf beobachtet man oft auch in sehr schweren Fällen von Diphtherieinfektion des Menschen.

Viel prägnanter sind die Erscheinungen von chronischer tödlicher Diphtherievergiftung des Meerschweinchens. Es bestehen unregelmässige Fieberbewegungen, Abnahme der Fresslust und der Ernährung und eine mehr weniger derbe fibrinöse Infiltration um die Injektionsstelle herum; es treten Pleura-Transsudate auf und die Nebennieren finden sich bei der Sektion höchst charakteristisch dunkelbraunrot hyperaemisch verfärbt.

Noch ausgesprochener sind die lokalen Veränderungen, wenn die Vergiftung zwar schwer krankmachend, aber nicht tödlich war. Dann wird das Infiltrat an der Injektionsstelle zirka vom 4. Tage ab kleiner und derber, demarkiert sich Ende der ersten Woche, hat sich Ende der zweiten Woche necrotisch abgestossen, Ende der dritten Woche ist narbige Verheilung eingetreten, das Tier ist gesund. Nur in manchen Fällen, am häufigsten noch bei Kaninchen, treten nach Wochen wie bei der Diphtherie des Menschen Lähmungen und Coordinationsstörungen auf, welche bald heilen, bald zum Tode führen. Das Auftreten dieser Lähmungen spricht sehr dafür, dass es sich bei der experimentellen durch Giftinjektion erzeugten Diphtherie der Tiere und bei der Diphtherieinfektion des Menschen um die Wirkung des gleichen toxischen Prinzipes handle. Ich erwähne hier, dass noch eine pathologisch-anatomische Erfahrung des Tierexperimentes für die Identität beider Prozesse zeugt: wenn man von einer Diphtheriebacillenreincultur auf die Schleimhäute eines Kaninchens, insbesondere in die Trachealschleimhaut impft, so entstehen croupöse Pseudomembranen, welche sich bis in die Bronchien fortsetzen und denen des diphtheriekranken Menschen gleichen. Die Tiere erliegen dieser Infektion meist am zweiten bis dritten Tage unter den Erscheinungen schwerer Dyspnoe. In den grauweissen membranösen Belägen finden sich bei Tier und Mensch die Diphtheriebacillen in grosser Menge.

Während nun viele dieser Reaktionen z. B. die lokale zur Necrose neigende Infiltration an der Injektionsstelle, die Temperatursteigerung, die Ernährungsabnahme allen Bakteriengiften gemeinsam sind, zeigt jedes einzelne derselben eine ganz spezifische nur ihm allein zukommende Einwirkung auf den lebenden Tierkörper in

der Richtung, dass bei einer Wiederholung der Vergiftung die gleiche Giftdosis nicht mehr dieselbe, sondern eine stärkere oder schwächere Wirkung hervorbringt.

Stärker ist die Wirkung, wenn die erste Vergiftung eine schwere war, sich das Tier noch nicht erholt hat oder überhaupt nicht mehr erholen kann, dem Siechtum verfällt. Dann wird vielleicht schon $\frac{1}{100}$ der früheren Giftdosis das Tier töten.

Aber selbst solche mit Diphtheriegift (oder auch mit Diphtheriebacillen) chronisch schwer krank gemachte Tiere hat Behring gerettet, indem er ihnen zunächst ausserordentlich kleine und dann allmählig gesteigerte Diphtheriegift Dosen zuführte. Die Tiere erholten sich dann und wurden ganz gesund.

Ein bekanntes Beispiel für verminderte Widerstandsfähigkeit gegen ein Bakteriengift bietet der tuberkulöse Mensch. Hier genügt schon ein Milligramm Tuberkulin, um eine heftige Reaktion zu bewirken, während eine solche minimale Dosis auf den gesunden menschlichen Organismus gewöhnlich ohne jeden wahrnehmbaren Einfluss bleibt. Diese ausserordentlich empfindliche Reaktion des tuberkulösen Individuums auf Tuberkulininjektion hat man ja oft, wenn die tuberkulöse Natur eines Krankheitsprozesses in Frage stand, zur Feststellung der Diagnose benützt.

Hat jedoch das Tier die erste Vergiftung überwunden, sein früheres Körpergewicht wieder erreicht oder gar überschritten, so zeigt es eine vermehrte Widerstandsfähigkeit oder Giftfestigkeit gegen die gleiche Giftmenge. Es hat einen gewissen Grad von Immunität gegen die in Frage stehende Bakterienart und ihr Toxin erreicht.

Dieser Grad von Immunität kann durch in bestimmten Zeitintervallen erfolgende Injektion von schrittweise gesteigerten Giftdosen immer mehr und mehr erhöht werden, so dass das Tier schliesslich das vielhundertfache jener Giftdosis, welche es im Beginn des Immunisierungsprozesses getötet hätte, reaktionslos verträgt.

Solche Beispiele der Giftgewöhnung sind ja übrigens in der Medizin nichts Neues. Ich erinnere nur an die Arsenikesser, an die Morpheophagen, Opiumesser. Diese Giftgewöhnung beruht in letzter Linie auf einer Grundeigenschaft der lebenden Zelle, der Angewöhnungs- und Anpassungsfähigkeit an die äusseren Verhältnisse. Diese Anpassung wird freilich oft sehr langsam erlernt.

So z. B. ist es bekannt, dass das Klima vieler Gegenden, besonders in den Tropen durch Infektionskrankheiten, Eingewanderten in ungleich höherem Masse gefährlich ist, als Eingeborenen, welche bereits akklimatisiert sind.

Die durch oft wiederholte Gifteinjektionen erworbene Immunität gegen das betreffende Bakteriengift bleibt dem immunisierten Tiere sehr lange, vielleicht lebenslang, es ist das eine aktive Immunisierung seiner Gewebelemente. Ja sie scheint sich sogar bis zu einem gewissen Grade über das individuelle Leben hinaus auf die Nachkommen zu erstrecken. Man vermutet, dass das notorische Gutartigewerden des Charakters mancher Infektionskrankheiten auf die allgemeine Immunisierung der Vorfahren und die germinative Vererbung dieser Zell-Eigenschaft zurückzuführen sei.

Auf dieser aktiven Immunisierung der Organe beruht die Schutzimpfung mit Pockenlymphe, beruht ferner Pasteurs Vaccinationstherapie bei Milzbrand und Rauschbrand der Tiere und bei Hundswut des Menschen, mittelst Bakteriengiften, welche durch höhere Temperaturen abgeschwächt worden sind.

Aber diese aktive Immunisierung ist nicht die einzige Veränderung, welche die Bakterienvergiftung im Tierkörper hervorruft.

Die zweite, jedoch nur auf Wochen und Monate sich erstreckende Veränderung, betrifft das Blut des vergifteten und vom Vergiftungsprozess sich erholenden Tieres. Es finden sich im Blut dieser Tiere und zwar in um so grösserer Menge und Intensität, je schwerer die vom Organismus niedergekämpfte Infektion war und je öfter das Tier dem Immunisierungsverfahren unterworfen wurde, Stoffe, welche sich in physiologischer Beziehung, nämlich im Verhältnis zum lebenden Tierkörper durchaus als Gegengifte der zugehörigen Bakteriengifte erweisen. Diese im Jahre 1890 von Behring gemachte Beobachtung ist die Grundlage seiner Blutserumtherapie. Es scheint die Heilung einer Infektionskrankheit an das Auftreten dieser Antitoxine oder antitoxischen Heilkörper im Blute gebunden zu sein. Sie vermehren sich auch noch eine Zeit lang nach erfolgter Heilung und häufen sich in einem solchen Masse im Blut sehr giftempfindlicher, einer systematischen Immunisierungsverfahren unterworfenen Tiere an, dass es möglich ist, mit einer geringen, diesen Tieren entnommenen Blutmenge anderen

an derselben Infektion kranken Individuen das Ueberstehen des Entgiftungsprozesses zu erleichtern. Die Antitoxine gehen aus dem Blute auch in die Secrete des Körpers, besonders in die Milch, über.

Aehnlich wie von den Bakteriengiften wissen wir auch von ihren Antitoxinen in chemischer Beziehung ausserordentlich wenig Positives. Wahrscheinlich handelt es sich um Eiweisskörper.

Man erhält sie aus dem Blute von sehr giftempfindlichen Tieren, welche mit Bakterientoxin oder mit Bakterienreinkultur vorbehandelt worden sind. Grosse Tiere, Schafe, Ziegen, Pferde, Kühe werden bevorzugt, weil die Blutentnahme eine viel ausgiebigere sein kann, ohne den Blutspender schwer zu schädigen. So z. B. vertrug ein diphtherie-immunisirter Hammel in 14tägigen Intervallen jedesmal Blutentziehungen von $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Liter ganz gut. Das Aderlassblut bleibt zunächst zwei Tage im Eisschranke stehen am dritten Tage wird das ausgeschiedene Serum in eine Flasche abgegossen, an deren Boden sich Chloroform in einer Menge von 1 % der gesamten Flüssigkeit befindet. Das Chloroform hat den Zweck der Sterilisierung der Flüssigkeit. Diese bleibt noch einen Tag ruhig stehen, damit noch im Blutserum befindliche Blutkörperchen sich niederschlagen; dann wird die überstehende Flüssigkeit umgefüllt und mit 0.6 % Karbolgehalt versetzt, um die Sterilisierung vollkommen zu sichern und um gewisse chemisch noch nicht näher bekannte, aber wegen ihrer physiologischen Wirkung — Hervorrufen von Urticariu und leichtem Fieber — als Acria-bezeichnete Stoffe des Blutes zu vernichten.

Man kann zwar durch manche chemische Agentien die Antitoxine aus dem Blutserum herausfällen, ähnlich wie auch die Bakteriengifte aus der Bouillonlösung, hat sie aber auch dann nicht in chemisch reiner Form in Händen. Die Diphtherie-Antitoxine werden als Blutserum-Lösung zu therapeutischen Zwecken angewandt. Dagegen hat Tizzoni sein Tetanus-Antitoxin aus dem Blute durch Alkohol als grauweisses Pulver ausgefällt und spritzt es in wässriger Suspension dem Kranken ein.

Die Antitoxine sind keine Gifte im gewöhnlichen Sinne des Wortes. Im Gegensatze zu den Bakteriengiften wirken sie auf den lebenden Tierkörper nicht giftig. Selbst in grossen Quantitäten subcutan injiziert, werden sie ohne jede Reaktion vertragen, ähnlich einer physiologischen Kochsalzlösung. Sie wirken auch

nicht giftig auf alle anderen Bakteriengifte ausser auf das eine, dessen Invasion in den Organismus eben zu ihrer Entstehung Veranlassung gegeben hat. Nicht einmal auf den Erzeuger des zugehörigen Giftes auf das Bakterium selbst wirken sie im Reagensglase giftig, sondern nur auf das Gift allein. Daher man das Heilserum auch nicht zur lokalen Behandlung der diphtheritischen Halsaffektion benützen kann.

Wird das Antitoxin mit dem zugehörigen Gifte im richtigen Mengenverhältnisse im Reagensglase gemischt, so wird selbst eine viel tausendmal tödtliche Giftdose neutralisiert, egalisiert und das Tier verträgt die Injektion der Mischung ohne die geringste Reaktion. Was bei diesem Mischen eigentlich vor sich geht, ist völlig unbekannt, jedenfalls handelt es sich nicht um eine einfache chemische Bindung des Giftes durch das Gegengift. —

Aber auch wenn das Heilserum kurze Zeit vor oder nicht zu lange nach der Injektion des Giftes dem Tiere an einer anderen Körperstelle injiziert wird, vermag es den Körper zu entgiften, doch sind die hiezu nötigen Antitoxinquantitäten um so grösser, je später das Serum angewandt wird.

Bis noch kennt man jedoch nur zwei Krankheiten, bei welchen sich im Tierexperimente durch allmählich hochgesteigerte Intoxikationen und Infektionen die Antitoxine in solcher Konzentration haben entwickeln lassen, dass sie zur Heilung infizierter Menschen haben benutzt werden können: Tetanus und Diphtherie.

Beim Tetanus liegen die Verhältnisse ungünstiger als bei der Diphtherie, weil vom Zeitpunkte der Infektion ab der zur Heilung nötige Antitoxinbedarf viel rascher und in das Millionenfache der zur Immunisierung des gesunden Tieres nötigen Menge ansteigt und in einem halbwegs vorgeschrittenen Stadium der Krankheit zur Heilung überhaupt nicht mehr genügt, während mit dem hundertfachen Multiplum der zur Immunisierung gegen Diphtherie nötigen Antitoxine selbst schwere und vorgeschrittene Fälle von Diphtherie noch zu heilen sind.

Wie muss nun der Immunisierungsprozess geleitet werden, damit sich möglichst viel Antitoxin im Blute eines Tieres, z. B. eines Schafes oder Pferdes anhäuft? Es ist im Prinzip ganz gleichgültig, ob man das Tier mittelst virulenten Diphtheriebazillen oder mittels Diphtheriegift krank macht. Doch erwies sich die Infektion mit Bazillenkultur bei sehr diphtherieempfindlichen Tieren im Be-

ginn des Immunisierungsverfahrens als so heftig wirkend, dass man oft Tierverluste zu beklagen hatte. Bei solchen Tieren werden daher die ersten Injektionen mit Diphtheriegift und zwar mit einem stark verdünnten oder noch besser mit einem abgeschwächten vorgenommen. Diese Abschwächung geschieht durch physikalische Agentien (z. B. Erwärmen des Giftes auf zirka 65° C.) oder durch chemische Agentien (z. B. Zusatz von Jodtrichlorid zur Giftlösung). Nach Behring handelt es sich sowohl bei der Verdünnungs- als bei der Abschwächungsmethode nur um eine quantitative Verminderung des Giftgehaltes, qualitativ sei das Gift ein einheitliches und existierendes in der Giftlösung neben den giftigen keine besonderen immunisierenden, vaccinierenden Stoffe.

Bei den Immunisierungsarbeiten hat man nun gewisse Typen der Reaktion des Versuchstieres auf die Gifteinfuhr herausgefunden. Am besten sind dieselben bei der Tetanusimmunisierung studiert. Man kann vier Grundtypen der Reaktion aufstellen.

1. Bei dem ersten Typus treten tetanische Erscheinungen gewöhnlich mit langdauerndem kontinuierlichem oder remittierendem Fieber auf. Appetitlosigkeit, Mattigkeit, Gewichtsverlust. Das Aderlassblut solcher Tiere gerinnt langsamer und scheidet weniger Serum aus.

2. Bei der zweiten Art der Reaktion fehlen tetanische Erscheinungen völlig, aber die Tiere fiebern wochenlang, verlieren die Fresslust, magern ab, ja manchmal kann sich dieses Kranksein monatelange hinziehen. Während dieser Zeit ist die Widerstandsfähigkeit des Tieres gegen das Tetanusgift nicht erhöht, sondern bedeutend herabgesetzt. Erst wenn das Tier gesund geworden ist, und sein früheres Körpergewicht wieder erreicht hat, beginnt die Zunahme der Giftimmunität und steigt dann noch wochen- bis monatelang an.

3. Der dritte Typus der Reaktion äussert sich in einem wenige Stunden nach der Injektion beginnenden hohen aber kurzdauernden Fieber ohne besondere Beeinträchtigung des Appetites, der Munterkeit, ohne nennenswerte Gewichtsabnahme. Ja nach einigen Tagen steigt das Körpergewicht höher als wie es vor der Injektion war. Auf dem Wege dieser dritten Reaktion suchte R. Koch den Immunisierungsprozess mittels Tuberkulin-Injektionen bei beginnender Tuberkulose des Menschen durchzuführen. Er hatte nämlich gefunden, das tuberkulös gemachte Meerschweinchen, welche dem

Siechtum verfallen schienen, genasen, wenn er sie mit langsam steigenden Tuberkulin-Injektionen an das Tuberkulosegift gewöhnte. Leider genass der kranke Mensch nicht. Aber es ist uns noch in frischer Erinnerung, wie Kranke, welche anfänglich auf 1 Mgr. heftig reagierten, im Verlaufe des Immunisierungsprozesses $\frac{1}{2}$ Gr. und mehr Tuberkulin reaktionslos vertrugen.

Diese dritte Art der Reaktion führt bei der Tetanus- und Diphtherie-Immunisierung am sichersten, d. h. ohne Tierverlust, und am schnellsten zur Anhäufung von viel Antitoxin im Blute. Diese Art der Reaktion bestrebt man sich also beim Immunisierungsprozesse zu erreichen.

4. Endlich kennt man eine vierte, leichteste Art der Reaktion auf die Tetanusgiftinjektion, bei welcher sich ohne Fieber, ohne Gewichtsverlust, überhaupt ohne merkbare Krankheitserscheinungen Veränderungen im Aderlassblut bemerkbar machen: dasselbe gerinnt viel langsamer und scheidet weniger Serum ab und das Tier erweist sich nach Ablauf der Reaktion bis zu einem gewissen Grade immunisiert.

In seinen Diphtherie-Immunisierungsarbeiten an grossen Tieren zum Zwecke der Gewinnung von Heilserum wendet Behring eine kombinierte Methode an: er injiziert den Tieren zunächst abgeschwächtes Gift in einer solchen Menge, dass dieselben nach dem Typus der Koch'schen Tuberkulin-Injektion erkranken. Die Einspritzung dieser kleinen Giftdosis wird solange wiederholt bis keine Temperatursteigerung mehr eintritt, dann steigert er die Dosis des abgeschwächten Giftes und injiziert wieder solange, bis keine Reaktion mehr eintritt. Erst wenn die Tiere sehr grosse Dosen, z. B. 100 gr. des abgeschwächten Giftes ohne Fieberreaktion vertragen, geht er zur Injektion einer sehr kleinen Dosis der vollvirulenten Kultur oder des vollvirulenten Giftes über und steigt dann gradatim auch mit diesen Dosen.

Wie wird nun der Antitoxingehalt eines Blutserrums bestimmt? Dies geschieht nach dem Vorgehen von Ehrlich, welches auch von Behring angenommen worden ist, mittelst der sogenannten Mischungsmethode. Ein Beispiel: es handle sich um die Untersuchung eines Diphtherie-Heilserums. Verschiedene Mengen des zu untersuchenden Serums werden im Reagensglase gemischt mit je 1 ccm. einer Diphtherie-Normalgiftlösung, von welcher je 1 ccm. die zehnfach tödliche Minimaldosis für kleine Meerschweinchen enthält und diese

an akuter Vergiftung in 2 Tagen tötet. Zum Beispiel werden in 5 Reagensgläsern mit je 1 ccm. Gift gemischt 0·30 ccm., 0·25 ccm., 0·20 ccm., 0·15 ccm., 0·10 ccm. des zu prüfenden Heilserums. Wenn nun das Meerschweinchen mit 1 Gift + 0·30 Blutserum absolut keine Reaktion, weder lokale noch allgemeine zeigt, das zweite mit 1 + 0·25 eine erbsengrosse Infiltration an der Injektionsstelle, das dritte eine grössere Infiltration, welche sich nekrotisch abstösst, das vierte eine ausgebreitete nekrotisierende Entzündung und Tod nach 14 Tagen und wenn endlich das fünfte Meerschweinchen mit 1 Gift + 0·10 Serum innerhalb 2-Tagen an akuter Intoxikation eingeht, dann wissen wir 0·30 ccm. dieses Serums sind im stande, das Diphtherie-Normalgift völlig zu egalisieren.

Man hat sich nun dahin geeinigt, als Diphtherie-Normalheilserum ein solches zu bezeichnen, von welchem 0·10 ccm. genügt, um 1 ccm. vom Diphtherie-Normalgift im Reagensglase so zu beeinflussen, dass diese sonst zehnfach tödtliche Minimalgiftosis nach der Mischung dem Meerschweinchen injiziert absolut keine lokale oder allgemeine Reaktion hervorruft. Demnach ist 1 ccm. Diphtherie-Normalheilserum im stande die für 10 Meerschweinchen sicher tödtliche zehnfache Minimalgiftosis oder die für 100 Meerschweinchen sicher tödtliche einfache Minimaldosis in vitro zu egalisieren.

Den Immunisierungswert von 1 ccm. dieses Diphtherie-Normalheilserum nennt man nach Übereinkommen eine Immunisierungseinheit, Autitoxineinheit, um sich so ein Einheitsmass für die Bezeichnung des immunisierenden resp. heilenden Wertes eines Heilblutserums zu verschaffen.

Von der Höchster Heilserumfabrik wird seit 1. August d. J. von immunisierten Pferden gewonnenes Diphtherieheilserum von drei verschiedenen Intensitätsgraden zu Heilzwecke für diphtheriekranken Menschen abgegeben. Die Serummenge einer Dosis beträgt bald 10 ccm., bald etwas mehr, bald etwas weniger. Immer aber ist der Immunisierungswert einer Dosis 600 oder 1000 oder 1500 Immunisierungseinheiten (= I.-E.). 600 I.-E. sind die Einheitsdosis, welche für gewöhnlich ausreichen soll, um ein diphtheriekrankes Kind, wenn die Serumbehandlung am ersten oder spätestens am zweiten Tage eingeleitet wird, zu heilen. 1000 und 1500 I.-E. sind für schwere und schwerste oder für zeitlich vorgeschrittene Fälle zu gebrauchen. Zum Zwecke der Immunisierung gesunder aber diphtheriebedrohter (z. B. eine Diphtherieerkrankung eines

Familien-Mitglied) Kinder hat Behring neuerdings 150 I.-E. empfohlen, ist jedoch der Ansicht, dass man für gewöhnlich auch mit 60 I.-E. auskommt. Wenn ein Fläschchen Nr. III mit seinen 1500 I.-E. 10 ccm. Heilserum enthält, so hat also 1 ccm. dieses Serums 150 I.-E., ist also im stande eine solche Menge von Diphtherienormalgift zu paralysieren, welche genügen würde $150 \times 100 = 15000$ Meerschweinchen zu töten. Der gesamte Inhalt des Fläschchens Nr. III vermag dann *in vitro* eine Giftmenge zu egalisieren, welche für 150000 Meerschweinchen die einfach tödtliche Minimalgiftosis enthält.

Wenn man aber Diphtheriegift und Diphtherieantitoxin nicht als Mischung, sondern beide gesondert dem Tier einspritzt, so braucht man erheblich grössere Quantitäten des Antitoxins, um die Giftwirkung aufzuheben. Am geringsten ist noch der Unterschied in dem Mehrbedarf an Antitoxin, wenn man das Heilserum früher als das Gift und zwar zirka $\frac{1}{4}$ Stunde früher injiziert. Dann braucht man nach Behring 15—20mal so viel als bei der Mischung *in vitro*. Ist jedoch das Tier bereits mit Diphtheriegift infiziert und lässt man die Antitoxin-Injektion nachfolgen, so braucht man zur Rettung des Tieres grössere Dosen, welche unverhältnismässig ansteigen, je längere Zeit seit der Vergiftung des Tieres verstrichen ist. Hat die Vergiftung des Organismus eine bedeutende Intensität erreicht, so ist überhaupt die Lebensfähigkeit der Gewebelemente vernichtet und auch durch die Einverleibung des Antitoxins nicht mehr herzustellen. In diesem Stadium der Vergiftung wird es selbstverständlich keine Rettung mehr geben, selbst wenn das Antitoxin später in einer 1000mal stärkeren Konzentration sollte gewonnen werden können. In dem noch nicht so weit vorgeschrittenen Stadium der Diphtherievergiftung erklärt sich der rasche Anstieg des Antitoxinbedarfs zum Zwecke der Heilung aus der Thatsache des Ueberempfindlichwerdens eines von einer schweren Infektion betroffenen Organismus gegenüber dem betreffenden Bakteriengifte. Während durch eine mässige Giftosis die Widerstandsfähigkeit der Zellen erhöht wird, ein gewisser Grad von aktiver Immunität eintritt, wird durch eine schwer krank machende Giftosis die Giftfestigkeit der Zellen um ein Vielfaches herabgesetzt. Ein und dasselbe Diphtheriegift ist nun für die überempfindlich gewordenen Zellen viel giftiger geworden. Die von dem schwer kranken Organismus produzierten Antitoxine genügen lange nicht zur

Ueberwindung der Infektion. Es müssen deshalb zum Zwecke der Heilung dem kranken Tiere Diphtherieantitoxine aus dem Blute hochimmunisierter Tiere injiziert werden. Sie verleihen demselben eine passive Immunität gegen das Diphtheriegift, unter deren Einfluss sich nun die Heilung beim Versuchstier auf eine ganz unbekannt Art aber thatsächlich vollzieht. Diese passive Immunität erstreckt sich im Gegensatze zur aktiven, zur Selbstimmunisierung, nur auf kurze Zeit, es ist noch unbekannt auf wie lange.

Diese Beobachtungen, welche zunächst bei der experimentellen Löffler'schen Diphtheriebacillen-Krankheit der Tiere gewonnen sind, stimmen mit den bisherigen Heilserumerfahrungen am Krankenbette überein und fordern dringend dazu auf mit der Einleitung der spezifisch-antitoxischen Behandlung ebenso wenig Zeit zu verlieren, als wie z. B. mit der Behandlung einer incarcerierten Hernie. Jede Stunde ist hier kostbar. Nach Behring hat ein und dieselbe Heilserumdosis in einem schweren Fall von Diphtherie heute zehnmal mehr Wirkung als morgen. — Alle bisherigen Publikationen über Heilserumbehandlung der Diphtherie betonen die ausserordentlich günstigen Erfolge bei sofort am ersten Krankheitstage eingeleiteter spezifisch-antitoxischer Behandlung. Die Erfolge vieler Autoren waren = 100 %. Auch am zweiten Krankheitstage war der Erfolg noch sehr günstig etwa einige 90 %, fiel aber dann rasch ab, so dass zirka nach dem vierten Krankheitstage ein sicherer Einfluss der spezifisch-antitoxischen Behandlung oft nicht mehr wahrzunehmen war.

Aus diesem Grunde sind auch jene Krankenhausstatistiken, in welchem die Fälle nicht aus diesem Gesichtspunkte der Krankheitsdauer bis zur Stunde der Antitoxinbehandlung gruppiert sind, sehr vorsichtig zu beurteilen, können sehr wenig für oder gegen das Mittel beweisen. Es werden nämlich ins Spital sehr viele Diphtheriefälle nur dann eingeliefert, wenn die fortschreitende Verschlechterung der Krankheit die Eltern in Aufruhr bringt, oft erst wenn eintretende Erstickungsnot die Tracheotomie indiziert erscheinen lässt. Darüber sind aber meist schon der erste und zweite Krankheitstag, also die eminent günstige Zeit für die antitoxische Behandlung verloren gegangen. Auch handelt es sich oft um mangelhaft beaufsichtigte und beobachtete Kinder, welche vielleicht schon längere Zeit diphtheriekrank sind, als ihre Angehörigen anzugeben wissen. Es werden demnach weniger die Spitalsärzte, als gerade die Haus-

ärzte, welche die Krankheit in den ersten Stunden zur Behandlung bekommen, mit dem neuen Heilverfahren die glänzendsten Resultate erzielen können.

Beweist aber auch der klinische Verlauf der Diphtherie nach Anwendung des Heilserums die Spezifität und Heilkraft dieses Mittels? Was den Begriff der Diphtherie anbelangt, so ist zu bedauern, dass man das im Jahre 1821 von Bretonneau aus Tours auf Grund ausgedehnter epidemiologischer, anatomischer und klinischer Studien in einer wahrhaft klassischen jetzt noch aktuellen Arbeit gezeichnete Krankheitsbild der Diphtherie als einer durch einen spezifischen, contagiösen Krankheitskeim erzeugten, sehr polymorphen Infektionskrankheit seither nicht immer festgehalten hat, sondern den Begriff zu einem anatomischen umgestaltete, indem man jeden zur Bildung von Pseudomembranen in einer Schleimhaut oder Wunde führenden Entzündungsprozess als diphtheritisch bezeichnete. Bretonneau konnte natürlich mit den Hilfsmitteln seiner Zeit diesen supponierten Krankheitskeim nicht nachweisen, aber er wusste, dass derselbe im Auswurf, insbesondere in den croupösen Membranen der Diphtheriekranken enthalten sein müsse. Der Diphtheriebacillus wurde erst im Jahre 1884 durch Löffler entdeckt. Seither gelangte aber auch die Auffassung der Diphtherie als einer aetiologisch einheitlichen Infektionskrankheit immer mehr zum Siege, und nur das ist als Diphtherie zu bezeichnen, was durch den Löffler'schen Bacillus erzeugt wird.

Leider fehlen uns noch im Franz-Josef-Bürgerspitale die die klinische Diagnose Diphtherie erhärtenden oder korrigierenden bakteriologischen Untersuchungen. Dieses ist um so mehr zu bedauern, als es sich nach der Angabe der Bakteriologen und beinahe in dem vierten Teile aller vom klinisch-anatomischen Standpunkte aus als Diphtherie diagnostizierten Fälle nicht um die echte Löffler'sche Diphtherie, sondern um necrotisierende durch andere Krankheitserreger hervorgerufene Halsentzündungen handelt, gegen welche selbstverständlich das Diphtherie-Heilserum als ein durchaus spezifisch-antitoxisches Agens völlig wirkungslos ist. Ueber Contagiosität und Mortalität dieser nicht durch den Löffler'schen Diphtherie-Bacillus erzeugten sogenannten Pseudo-Diphtherien und diphtheroiden Anginen sind wir sehr wenig unterrichtet. Im Allgemeinen scheinen diese Formen gutartiger zu sein, als die Löffler'sche Diphtherie.

Es wird allerorts die Forderung nach bakteriologischer Untersuchung aller diphtherieverdächtigen Halsentzündungen immer lauter. Nur mit diesem Hilfsmittel wird es gelingen der auch bei uns epidemisch gewordenen Krankheit prophylaktisch wirksamer entgegen zu treten. In New-York besteht schon die Einrichtung, dass die praktischen Aerzte von den Behörden mit Serumeprouvetten und Platinoesen versehen werden, von jedem verdächtigen Halsbeleg sofort abimpfen und die Röhren auf dem Wege durch die nächste Apotheke an eine bakteriologische Zentralstelle absenden, von wo am nächsten Tage die Nachricht kommt, ob die Löffler'sche Diphtherie vorliegt, oder nicht. Die Unsicherheit der Diagnose im frühesten Beginn der Diphtherie lähmt oft die Entschliessung des Arztes, wenn es sich darum handelt, einer Familie eine oft mit Unkosten verbundene sofortige strenge Isolierung eines erkrankten Mitgliebes als unbedingt notwendig darzustellen.

Des Herrn Primararztes der internen Abteilung Dr. v. Hanneheim und meine Erfahrungen über Diphtherie-Heilserum, welche ich mit Erlaubnis des Herrn Primarius hier mitteile, stützen sich auf 11 Fälle, Kinder betreffend, welche vom 30. Oktober bis 17. Dezember 1894 behandelt worden sind. *) Innerhalb dieses Zeitraumes hatten wir zweimal durch kurze Zeitabschnitte kein Heilserum. In diese Zwischenzeit fallen sieben Diphtheritisfälle, darunter ein Tracheotomierter. Es starben von diesen vier Fälle, darunter der Tracheotomierte. Unter den 11 Serumbehandelten waren vier Tracheotomierte und starben drei Fälle, darunter zwei Tracheotomierte.

Wenn wir unsere Fälle nach der Krankheitsdauer gruppieren, so kamen in Behandlung

am Krankheitsstage	Fälle	davon starben
ersten	—	—
zweiten	4	1
dritten	2	—
vierten	4	1
sechsten	1	1
Summe	11	3

*) Am 21. Dezember sind noch zwei Fälle hinzugekommen, darunter ein 14 Monate altes Kind mit Nasen- und Rachen-Diphtherie und beginnender Kehlkopfstenose. Beide sind geheilt.

Was die lokalen Rachenerscheinungen nach der Heilserum-injektion betrifft, so sahen wir in jedem genesenden Falle den lokalen Prozess sich rascher beschränken, als sonst. Wenn sich vor der Serum-Injektion intensive Rötung und Schwellung in der Umgebung der Pseudomembranen gezeigt hatte, so kam es vor, dass am nächsten Tage sich im Gebiete dieser Entzündung nun auch Beläge zeigten. Dieselben sind als die aus der Tiefe der Schleimhaut an deren Oberfläche hervorgetretene Exsudation aufzufassen. Ein Weitergreifen des Entzündungsprozesses wird nicht beobachtet, im Gegenteile die Umgebung der Beläge ist weniger gerötet, weniger geschwollen, die Beläge schärfer begrenzt, kompakter; dann werden sie bröckelig, locker, heben sich am Rande von der Unterlage ab und stossen sich rascher ab, als ohne Heilserum, so dass am dritten bis vierten Tage der Abstossungsprozess meist beendet ist. Die Unterkieferwinkeldrüsen schwellen ab, werden härter, kleiner. Abscedierungen derselben haben wir nicht beobachtet.

Solche Drüsenabscedierungen werden nicht durch die Diphtherie-Bacillen und ihre Gifte bewirkt, sondern durch andere Bakterien, meist Streptococcen. Die Schädigung, welche die Rachenschleimhaut durch die Diphtherie-Bacillen erfährt, erleichtert anderen pathogenen Keimen das Eindringen in die benachbarten Gewebe, es findet eine Mischinfektion statt, welche je nach Virulenz und Widerstandsfähigkeit entweder lokal bleibt oder zu allgemeiner Blutvergiftung führen kann. Auch die Virulenz der Diphtherie-Bacillen selbst steigt unter dem Einfluss der Streptococcen-Invasion. In dieser Beziehung ist ein Tierexperiment von Funk sehr lehrreich: wenn er mehreren Meerschweinchen die sicher tödtliche Menge einer Diphtherie-Bacillen-Kultur injizierte, anderen eine Mischung von eben derselben Menge Kultur mit einer für diese Tiere nicht pathogenen Streptococcen-Kultur und wenn er nun bei allen Tieren eine die tödtliche Diphtherie-Dosis gerade neutralisierende Menge von Heilserum nachfolgen liess, so starben nur die Tiere, welche mit der Mischung infiziert waren. Die Streptococcen hatten also die Giftproduktion der Diphtherie-Bacillen gesteigert.

Temperatursteigerung, wenn solche früher bestand, fällt auf die Serum-Injektion bald für immer ab, bald kehrt sie noch durch längere Zeit in unregelmässiger Weise wieder. Das Fieber ist

aber entschieden gutartiger, die Kinder sind munterer, essen besser, schlafen nachts ruhiger. Ein Kind sang und pff, obwohl es 39 Grad Celsius hatte und erst vor fünf Tagen tracheotomiert und die Kanüle erst vor zwei Tagen entfernt worden war. (Nr. 8 der Tabelle). Der Puls bleibt gewöhnlich noch längere Zeit frequent, nur auf einmal sahen wir ihn bei günstigem Ausgange für einige Tage unregelmässig werden. (Nr. 11 der Tabelle).

Immer fällt auf — und dieses möchte ich betonen — dass der Kräfte- und Ernährungszustand in den heilenden Fällen nicht so tiefe Schädigungen zeigt, als ohne Anwendung des Serums. Man hat entschieden den Eindruck, dass die Vergiftung des Organismus zu einer leichteren gemacht worden ist.

Albuminurie haben wir bei Anwendung der Serumtherapie nicht häufiger beobachtet als früher, nämlich in zirka $\frac{1}{3}$ der Fälle. Dagegen sahen wir mit der raschen Besserung des Allgemeinzustandes auch die Albuminurie sich rascher bessern und schwinden als bei nicht spezifischer Behandlung.

Von diphtheritischen Lähmungen sahen wir Gaumenparese mit näselnder Sprache in Fall 1 und 2. Das letztere Kind ging im Verlaufe an Lähmung der Respiration zu Grunde.

Bei eben diesem Kinde beobachteten wir ferner eine Komplikation, die wahrscheinlich durch das Blutserum als solches (nicht durch das Antitoxin) veranlasst worden ist: am vierten Tage nach der Injektion trat unter Temperatursteigerung auf 39 Grad Celsius ein scarlatinaartiges Exanthem am ganzen Körper auf, welches nach 24 Stunden vollkommen abblasste.

Der tötliche Ausgang kommt bei Diphtherie hauptsächlich auf drei verschiedene Arten zu stande.

I. Es schreitet die Bildung der diphtheritischen Pseudomembranen nach abwärts auf Kehlkopf, Luftröhre, Lunge fort, hier oft lobuläre Pneumonien erzeugend, und es tritt Erstickung ein. Einen derartigen Todesfall haben wir unter unseren Serumfällen nicht beobachtet. Immer wurde das Weiterschreiten der Membranbildung verhindert. Im Falle 3 fanden sich bei der Operation croupöse Membranen in der Trachea unterhalb der Tracheotomie-wunde. Dieser Prozess heilte spontan. Der Fall gehört in die Gruppe III. Ob und inwieweit das Heilserum in den Fällen von descendierender Diphtherie, in welchen die Membranbildung bereits Trachea und Bronchien befallen hat, oder in Fällen von primärer

Diphtherie der Bronchien sich lebensrettend erweisen wird, ist noch zweifelhaft.

II. Der Tod wird durch Mischinfektion verursacht, das heisst ausser Diphtherie-Bacillen haben sich andere pathogene Keime, meist Streptococcen, entweder lokal, oder auch in der Blutbahn des Kranken festgesetzt. Hieher gehört Fall 9, welcher mit Gangraen und schwerer Sepsis kompliziert war.

III. Es kommt, während der lokale Prozess im Halse ausheilen kann, zu allgemeiner Organdegeneration, Herzschwäche, Collaps. Derart war der Fall 3, welcher erst am 6. Krankheits-tage, drei Tage nach der Tracheotomie, gespritzt werden konnte, nachdem sich die Organdegeneration und die Tendenz zum tötlichen Collaps deutlich entwickelt hatte. Der Knabe war schon bei der Serum-Injektion bloss, kraftlos, sehr abgemagert, ohne jeden Appetit. Er könnte billiger Weise aus dieser Statistik we-gelassen werden.

In selteneren Fällen wird der Tod lediglich durch diphthe-ritische Lähmungen herbeigeführt, wenn sich diese nicht auf die Funktionen von der Muskulatur des Gaumens, der Augen, der Extremitäten . . beschränken, sondern die Thätigkeit der Respi-rationsmuskeln oder des Herzens betreffen. Von unseren Fällen ging einer, Nr. 2, welcher trotz der Schwere der Erscheinungen im Beginn der Diphtherie nur die einfache Heildosis (600 I.-E.) äusserer Gründe halber hatte erhalten können, am 48. Krankheits-tage an Lähmung der Respiration zu Grunde.

In letzter Linie wird jedenfalls die Statistik darüber ent-scheiden, ob das Mittel bereits in genügender Konzentration hat erzeugt werden können, um, selbst im Beginn der Krankheit an-gewandt, alle diphtheriekranken Kinder zu retten. Behring sagt: „Man kann schon jetzt mit Bestimmtheit das Urteil abgeben, dass von 100 Fällen, die im Laufe der ersten 48 Stunden nach Beginn der Krankheit die einfache Heildosis eingespritzt erhalten, keine fünf Fälle mehr an Diphtherie sterben werden.“ Vielleicht wird sich dieser Ausspruch für schwere Epidemien als zu optimistisch erweisen. Immerhin aber lauten fast alle ärztlichen Berichte sehr günstig. So z. B. wurde die Diphtherie-Sterblichkeit in Berlin in dem Kaiser und Kaiserin Friedrich-Kinderkrankenhause von 47·8 % auf 13·2 % herabgedrückt. Am wenigsten günstig sind die stati-stischen Ausweise aus hygienisch schlecht beschaffenen Spitälern

wo sich öfter Komplikationen mit Gangraen und Sepsis und Pyaemie zeigte, so dass Behring die Forderung erhebt, Krankenzimmer, in welchen sich öfter solche Mischinfektionen entwickeln, zu sperren und einer sehr gründlichen Desinfektion zu unterziehen.

Wenn nun unsere Zahlen auch klein sind, so ist doch die Differenz in der Mortalität der mit und der ohne Serum Behandelten eine auffallend grosse, ohne Annahme einer spezifischen Wirkung des Mittels schwer erklärbar. Unter den Geheilten finden sich zwei Fälle, Nr. 4 und 7, von solcher Beschaffenheit, dass sie ohne antitoxische Behandlung höchst wahrscheinlich lethal verlaufen wären.

Wenn wir in kurzer Zeit noch einige solche günstige klinische Beobachtungen an Diphtheriekranken zu machen Gelegenheit haben sollten, an Kranken, welche nach der hundertfältigen Erfahrung jedes beschäftigten Praktikers bisher nur in den seltensten Ausnahmefällen genasen, dann haben diese Erfahrungen am Krankenbette für unsere Urteilsbildung über das Heilserum mehr Wert, als viel grössere Statistiken fremder Beobachter.

Ich schliesse diese Mitteilung mit der Bitte an die Herren Kollegen, sie möchten, bis sie selbst Heilserum aus den Apotheken erhalten, dem Spital die diphtheriekranken und diphtherieverdächtigen Fälle möglichst frühzeitig zuweisen, da in der Frage des Heilerfolges bei Diphtherie hauptsächlich das eine Moment entscheidend ist: „Wann hat die spezifisch-antitoxische Behandlung eingesetzt?“ Ferner bitten wir die Herren Kollegen, welche Zeit und Lust haben, sich durch eigene Beobachtung über das Diphtherie-Heilserum ein selbständiges Urteil zu bilden, die Diphtherie-Abteilung des Spitals täglich einmal zu besuchen. Seit Ende Oktober sind tagtäglich hier Kranke in Behandlung gestanden.

Hermannstadt, am 29. Dezember 1894.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Verhandlungen und Mitteilungen des Siebenbürgischen Vereins für Naturwissenschaften zu Hermannstadt. Fortgesetzt: Mitt.der ArbGem. für Naturwissenschaften Sibiu-Hermannstadt.](#)

Jahr/Year: 1893

Band/Volume: [44](#)

Autor(en)/Author(s): Oberth J.

Artikel/Article: [Über Bakteriengifte und Antitoxine mit besonderer Berücksichtigung der Diphtherie. 1-22](#)