

VI. Gruppe.

SERUMTHERAPIE UND VERWANDTES.

Ein Lehrbuch der Arzneimittellehre darf über das Gebiet seiner Disciplin, so wie diese sich neben den anderen medicinischen Disciplinen historisch entwickelt hat, nicht hinausgehen und hat sich daher nicht zu befassen mit Infectionen, Impfungen, welche zu therapeutischen Zwecken vorgenommen werden. Daher lassen wir die mit curativen Absichten angestellten Impfungen von Erysipel bei nicht operirbaren Carcinomen und Sarcomen, ferner die PASTEUR'schen Impfungen von abgeschwächtem Hundswuthvirus, die Schutzpockenimpfung und Aehnliches hier unerörtert. Und es macht für uns keinen Unterschied, ob bei einer solchen Schutzinfection im Impfstoffe Mikroorganismen nachgewiesen sind oder nicht (resp. noch nicht). Auch die künstliche specifische Immunisirung mit abgeschwächten oder abgetödteten Krankheitserregern, wie sie für Cholera und Typhus (PFEIFFER und KOLLE) und Pest (HAFKINE) sich theilweise schon bewährt hat, soll, bis ein grösseres Erfahrungsmaterial vorliegt, nur kurz erwähnt werden. Dagegen hat sich die Arzneimittellehre ausführlich nunmehr auch mit solchen als Heilmittel verwerthbaren Stoffen, Substanzen zu beschäftigen, welche aus pathogenen Bacterien extrahirbar sind oder von pathogenen Bacterien ausserhalb unseres Organismus gebildet werden, oder welche im Thierleibe als Schutzmittel gegen Bacterien und gegen die von ihnen producirten Gifte theils unter gewissen Bedingungen gebildet werden, theils von Natur in ihm vorhanden sind.

a) Stoffwechselproducte der Bacterien (Bacterienproteïne u. s. w.).

Manche der von Bacterien abgeschiedenen Stoffwechselproducte sind für eben diese Bacterien — in gewisser Menge — Gifte, — etwa so wie für uns die von uns abgeschiedene CO_2 u. s. w. Beispielsweise ist das Phenol, welches saprophytische Bacterien aus Eiweiss bilden, eventuell die Ursache ihres schliesslichen Untergangs. So scheint es rationell zu sein, derartige Stoffe, vorausgesetzt, dass sie der menschlichen Gesundheit nicht nachtheilig sind, zu therapeutischen Zwecken zu verwenden. Von allgemeinerem Interesse ist aus der Reihe derartiger Stoffe das sog. Tuberculin geworden. Indess bleibt es unentschieden, ob diese Stoffwechselproducte, — welche ihrer Herkunft nach zu den Toxinen zu rechnen sind, auch wenn sie für den Menschen nicht toxisch sind, — im Organismus als solche (direct) auf die betreffenden patho-

genen Bacterien schädigend wirken, oder ob sie (s. unten bei dem Heilserum gegen Diphtherie und Cholera) den Organismus zur Production wirksamer Stoffe veranlassen.

Tuberculinum Kochi (R. KOCH).

Obgleich das „Tuberculin“ die an seine Entdeckung geknüpften Hoffnungen nicht erfüllt hat, so gebührt ihm doch eine besondere Beachtung an dieser Stelle, da es auch heute noch zu (günstigen) curativen, namentlich aber zu diagnostischen Zwecken weitverbreitete Anwendung findet. Das Tuberculin wird aus einer sterilisirten Kultur von Tuberkelbacillen durch abwechselnde Extraction, resp. Lösung mit Glycerin und Fällung mit Alkohol gewonnen; nach W. KÜHNE stellt es in reinem Zustande eine Albumose dar, in den Handel kommt es als eine bräunliche Lösung. Bei Gesunden in ziemlich hohen Gaben ohne jede Wirkung, erzeugt es bei Tuberculösen schon in der Gabe von $\frac{1}{2}$ —2 mg die bekannte fieberhafte Reaction, an welche ja eine Gewöhnung nach KOCH's weltberühmten Versuchen stattfinden kann. Diese fieberhafte Reaction der Tuberculösen auf das „KOCH'sche Mittel“ ist sehr charakteristisch und hat sich über allen Zweifel bewährt, ein Punkt, der wegen der Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose für die Phthiseotherapie hervorgehoben zu werden verdient, und durch den das Mittel in der Veterinärmedizin eine besonders segensreiche Verbreitung gefunden hat. Dies ist auch für die menschliche Pathologie nicht nur darum von höchster Wichtigkeit, weil die Rindertuberculose (Fleisch und namentlich Milch) als eine der wichtigsten Quellen der menschlichen Tuberculose von vielen angesehen wird, sondern auch weil die absolute Ungefährlichkeit, die bei vorsichtiger Darreichung des Tuberculins nach hunderttausenden von Erfahrungen constatirt werden konnte, auch eine modificirte therapeutische Anwendung wieder erhoffen lässt. Versuche in dieser Richtung, die namentlich BEHRING mit selbst hergestelltem Tuberculin und einer Tuberculinsäure (Nucleinsäure ähnlich) angestellt hat, lassen auch von dem mit so viel Enthusiasmus begrüßten und dann so bald fallen gelassenen ersten Mittel KOCH's noch immer schöne therapeutische Erfolge hoffen.

In neuerer Zeit (1897) hat ROBERT KOCH ein neues Präparat aus Tuberkelbacillen herstellen gelehrt, das Tuberculin TR, welches aus frischen, möglichst virulenten Tuberkelbacillen durch Eintrocknen im Vacuum, Zerreiben, Aufschwemmen in Wasser und Centrifugiren gewonnen wird. Ausser einer oberen, leicht opalisirenden, durchsichtigen Schicht, die frei von Bacillenleibern ist und, Tuberculin TO genannt, dem alten Tuberculin entspricht, wird eine schlammige Masse gewonnen,

die das Tuberculin TR darstellt und durch Verreiben mit Wasser und wiederholtes Centrifugiren in Lösung gebracht wird. Das Präparat wird mit 20 % Glycerin versetzt als 1%ige Lösung in den Handel gebracht.

Das neuere Präparat soll nach den Untersuchungen R. Koch's stark immunisirende Eigenschaften besitzen, ohne bei Phthisikern Reaction hervorzurufen; nach Koch's Vorschlag wird mit minimalen Dosen ($\frac{1}{500}$ mg) angefangen und langsam, ohne dass Temperaturerhöhungen eintreten dürfen, bis auf 20 mg angestiegen, worauf dann in grösseren Intervallen noch einige Injectionen folgen können.

Da nach Koch's eigenen Angaben auf diesem Wege Immunität nur bei Kranken zu erzielen ist, welche reine, durch Mischinfection nicht getrübt Tuberculose haben, und auch bei Fiebernden (über 38 °) die Anwendung nicht rathsam ist, so sind bei den gegebenen Verhältnissen — wie auch Controllexperimente gezeigt haben — an das neue Präparat z. Z. noch nicht allzugrosse Hoffnungen zu knüpfen.

An diese Koch'schen Tuberculinpräparate reihen sich die von Buchner und Hahn aus den mit Quarzsand verriebenen Bacterienleibern vermittels hydraulischer Pressung bei 500 Atmosphären dargestellten Plasmine aus Milzbrand-, Tuberkel-, Typhus-, Cholerabacillen und Staphylokokken. Von diesen scheint namentlich das Tuberculoplasmin in Thiersuchen eine gewisse Heil-(Immunisierungs-)kraft zu zeigen, während über das Verhalten zu menschlicher Tuberculose noch keine hinreichenden Erfahrungen vorliegen.

b) Heilserumarten, Antitoxine ¹⁾.

Wie in der allgemeinen Einleitung, Abschnitt III (S. 15 f.) schon hervorgehoben, entsteht nach Ablauf einer Reihe von Infectionskrankheiten eine specifische Immunität, die auf der Anwesenheit von Antitoxinen beruht und sich auch als übertragbar herausgestellt hat. Sowohl von der activen wie von der künstlichen passiven Immunisirung — die also durch Infection oder ohne sie, resp. vor ihr zu erzielen wäre — wird jedoch, wenn wir von der nicht in den Rahmen dieses Buches gehörenden Kuhpockenimpfung absehen, bis jetzt nur wenig Gebrauch gemacht; wohl aber haben die antitoxisch wirkenden Sera in einigen Fällen bei der Behandlung von Infectionskrankheiten — also nach stattgehabter Infection — eine hervorragende Bedeutung erlangt.

Es ist nun sehr beachtenswerth, dass die (sog. „passive“) Immuni-

¹⁾ Toxin bekämpfende Stoffe.

sirung mittels der von einem anderen Organismus bereiteten Antitoxine (durch subcutane u. s. w. Injection des Serums, oder mittels der gewonnenen Milch) stets eine verhältnissmässig kurzdauernde ist (vergl. unter „Diphtherieheilserum“), während die durch Einführung der Stoffwechselproducte, Toxine oder der (lebenden oder abgetödteten) Bacterien erzeugte (sog. „active“, d. h. von diesem Organismus selbst entwickelte) Immunität sich als viel andauernder (zuweilen sogar als lebenslänglich) erweist.

Von besonderer praktischer Wichtigkeit ist es aber und für die Darstellung des Antitoxins von fundamentaler Bedeutung, dass sich bis zu einer sehr hohen oberen Grenze der Gehalt des Serums an Antitoxin — es ist dies für das Diphtherie- und das Tetanusantitoxin nachgewiesen — ungemein steigern lässt. Es findet nämlich — wenigstens zunächst — eine sehr weit zu treibende Gewöhnung des (thierischen) Organismus an das Toxin statt, so dass dieselbe Dosis, welche ein noch nicht gewöhntes Thier sehr bald tödten würde, — ja sogar die hundertfach tödtliche Gabe und mehr ohne Störung der Gesundheit von einem Thiere vertragen wird, wenn dieses Thier (Pferd, Schaf u. s. w.) zuerst mit einer kleinen, noch nicht tödtlichen Gabe, dann — progressiv steigend — mit immer grösseren Gaben vergiftet worden war. Diese „Gewöhnung“ geht nun aber einher mit, bzw. beruht zu einem Theile auf einer durch die Gifteinfuhr gesteigerten Production von Antitoxin resp. einer gesteigerten Fähigkeit, Antitoxin zu produciren und so das Toxin zu paralysiren. Man hat gefunden, dass ein Thier (bezw. eine Species) um so energischer Antitoxin producirt, je empfindlicher es von Natur gegen das Toxin ist. Und andererseits hat man bemerkenswertherweise gesehen, dass gerade künstlich sehr antitoxinreich gemachte Thiere für sich selber doch sehr empfindlich gegen das Gift werden können.

So lässt sich — wenigstens für Diphtherie und Tetanus — ein an Antitoxin sehr reiches (Thier-)Serum gewinnen und als Heilmittel an Menschen verwerthen. Bis jetzt ist es nicht gelungen, die Antitoxine als chemische Individuen chemisch rein darzustellen. Man muss daher das Serum in toto benutzen und die Dosirung nach der Wirksamkeit bemessen: nach „Immunisirungseinheiten“ (s. unten bei „Diphtherieheilserum“).

Nun wäre es — wenigstens vorläufig noch — unberechtigt, wenn man jene besprochene — allerdings mit erwähnten Ausnahmen auftretende — Gewöhnung an immer grössere Toxingaben, welche mit einer progressiven Mehrproduction von Antitoxinen verbunden ist, als durchaus gleichartig ansehen wollte mit der (S. 13f.) besprochenen Ge-

wöhnung an Alkohol, Morphin, Nicotin u. s. w. Denn hier sind weder Antitoxine bekannt, welche diese narkotischen Stoffe in unserem Körper paralyisiren, noch ist bisher der Versuch gemacht worden, durch Ueberführen dieser aus einem abgestumpften Körper stammenden Antitoxine (in Serum oder sonstwie) in einem noch nicht gewöhnten Organismus Toleranz zu erzeugen. Deshalb muss die Aehnlichkeit der beiden „Gewöhnungen“ zunächst als eine rein äusserliche betrachtet werden, — obschon die in beiden Kategorien später gelegentlich sich zeigende Ueberempfindlichkeit gegen die Toxe eine bemerkenswerthe Analogie darstellt.

Aber es gibt doch jedenfalls Gifte, welche nicht von Mikroorganismen herrühren, bei denen durch vorsichtige Steigerung der Giftgaben unter Antitoxinbildung ganz so wie bei den Toxinen Immunität gegen sonst tödtliche Gaben erzielt werden kann. Es sind dies die Blutgifte Ricin, aus den Ricinussamen (s. diese), ferner das ihm sehr nahestehende Abrin, aus den Jequiritysamen (von *Abrus precatorius*, einer Papilionacee), und die Schlangengifte. Und auch hier kann analog der Wirkung des Diphtherie- und Tetanusheilserums, durch Einbringen des Serums eines in der angegebenen Weise giftfest — tolerant oder immun (ricinfest, abrinfest u. s. w.) gemachten Thieres ein anderes Thier ohne Weiteres auch giftfest gemacht werden. So begreift man jetzt auch, warum Schlangen gegen ihr eigenes Gift immun sind. So ist Vipernblut, in welchem man durch längeres Erwärmen bis 58° C. das in ihm in kleinen Mengen enthaltene (aus den Giftdrüsen resorbirte) Viperngift zerstören kann, nicht bloss ungiftig, sondern es immunisirt — bis zu einem gewissen Grade den Empfänger. Die Sage von der Heilkraft des Scorpionbluts gegen Scorpiongift könnte also ein Korn Wahrheit enthalten.

Es möge hier auch an die Beobachtung ALEX. SCHMIDT'S erinnert werden, dass intravenöse Einbringung des von ihm „Fibrinferment“ genannten Stoffes in eben nur kritischer, d. h. beinahe, aber noch nicht ganz (tödtlich-)thrombosirender Menge ein ganz kurz dauerndes Stadium gesteigerter Gerinnungstendenz (frühzeitigere Gerinnung des aus der Ader gelassenen Blutes), dann aber alsbald ein lange dauerndes Stadium wesentlich verminderter Gerinnungstendenz als Reaction erzeugt — also eine Toleranz gegen weitere Fibrinfermentintoxication. Ebenso entsteht bei der Injection gewisser Enzyme — des Peptozyms — neben einem die Blutgerinnung hemmenden Stoffe ein zweiter immunisirender Stoff, der die Wirkung weiterer Peptozyminjectionen aufhebt. Auch bezüglich Tetanustoxin und dessen Antitoxin ist in Lymphe und Blut Analoges ermittelt. So ist ferner bei gewissen Fermenten eine Anti-

wirkung beobachtet: Injection der verschiedenen Labfermente ruft die Bildung von Antilaben hervor. Es scheint demnach fast, als ob alle diese Antikörper schon im normalen Blute vorhanden wären und bei dem Immunisirungsvorgange in besonderer Weise quantitativ vermehrt würden. Analoges sieht man bei Vergiftung durch Phosphor und Arsenik (s. diese), welche einerseits zu Thrombosierungen Veranlassung geben, andererseits aber Ungerinnbarkeit des Blutes (Fehlen von Fibrinogen und Fibrinferment [Thrombin]) erzeugen können.

Es sei noch auf den fundamentalen Unterschied hingewiesen zwischen der die Toxinwirkung „paralysirenden“ Action der Antitoxine und dem mit Unrecht sog. „antagonistischen“ Verhältniss (s. S. 29 f.) von beispielsweise Atropin und Eserin oder Pilocarpin, oder auch Morphin. Abgesehen davon, dass das Antitoxin ungiftig ist, während das sog. „antagonistische“ Gegengift auch giftig ist, so liegt der wesentliche Unterschied darin, dass, wenn wir ausserhalb des Körpers eine entsprechende Menge Antitoxin zu einer Dosis Toxin hinzufügen, dieses letztere aufhört, ein Gift zu sein, während eine derartige Veränderung der Substanz bei Zusammenmischen der Lösungen von Atropinum sulfuricum und Pilocarpinum hydrochloricum nicht eintritt. Das Antitoxin ist in der Wirkung wirklicher Antagonist des Toxins. Ob diese antagonistische Wirkung darauf beruht, dass das Antitoxin das Toxin chemisch bindet oder zerstört, oder ob es nicht vielmehr auf die thierischen Zellen verändernd einwirkt, so dass diese gegen das Toxin widerstandskräftiger oder aggressiv seiner Herr werden, ist zwar noch nicht allenthalben mit Sicherheit entschieden, doch ist nach den grundlegenden Versuchen von EHRLICH eine rein chemische Beziehung sehr wahrscheinlich geworden. Die agglutinirende Wirkung des Ricins, die coagulationswidrige des Cobragiftes (von der Brillenschlange), die hämolytische des Aalserums und des Crotins wird nämlich im Reagenzglase genau nach denselben quantitativen Beziehungen durch die specifischen Antikörper aufgehoben, wie im Thierkörper, so dass die Annahme einer einfachen chemischen Bindung für diese Körper jedenfalls anzunehmen ist und ein Einfluss „vitaler Vorgänge“ bei der Neutralisirung des Toxins durch das Antitoxin hier nicht in Betracht zu ziehen ist.

Das Diphtherieheilserum. Serum antidiphthericum (officin.).

Nachdem LÖFFLER als ätiologisches Agens für die Diphtherie den bekannten, durch die staketenartige Nebeneinanderlagerung charakterisirten Bacillus erkannt hatte, hat der Streit über die alleinige Specifität

dieses Erregers für die Krankheit noch lange gewogt; unabhängig von dieser theilweise morphologischen Streitfrage ist jedoch die Erkenntniss der Krankheit bald fortgeschritten, so dass schon im Jahre 1892 BEHRING und WERNICKE Mittheilungen über Immunisirung und Heilung von Diphtherieversuchsthieren veröffentlichen konnten.

Nachdem sich zunächst ergeben hatte, dass die Wirkung des Diphtheriebacillus auf Rechnung eines von ihm erzeugten Giftes (Toxin) zu setzen ist, indem durch CHAMBERLAND-Kerzen filtrirte, also bacterienfreie Bouillonkulturen genau dieselben Erscheinungen hervorriefen wie die lebenden Bacillen, lehrte BEHRING zunächst in der $\frac{1}{2}$ %igen Carbonsäure ein Mittel kennen, das die Bacterien vernichtet, ohne das Toxin zu schädigen, und zeigte ferner, dass durch Anwendung von Jodtrichlorid resp. starke Verdünnung die Abschwächung des Giftes in einer zur vorsichtigen Immunisirung geeigneten Weise erzielt werden kann.

Da nach jeder Gifteinverleibung bei dem zu immunisirenden Thierte Reactionen auftreten (Temperatursteigerung, Infiltrationen), so bedarf es einer sehr sorgfältigen Beobachtung (Körpergewichtsbestimmung des Versuchstieres). Im Allgemeinen hat sich nach anfänglicher Verwendung von Schafen das Pferd wegen seiner grossen Toleranz für das Diphtherietoxin und wegen der Unschädlichkeit seines Serums für Menschen als sehr geeignet herausgestellt.

Wie durch fortgesetzte und gesteigerte Toxinbehandlung dann allmählich ein immer heilkräftigeres Serum gewonnen werden kann, ist im Vorhergehenden schon erörtert. Zur Conservirung des Serums dient meist 0,5 %ige Carbonsäure oder Trikresol oder Kampher.

Von der grössten Bedeutung für die Verwendbarkeit des Diphtherieserums in der Praxis ist natürlich die genaue Dosirung des Immunisirungswerthes eines Serums. Hierfür haben sich in den verschiedenen Ländern z. Th. verschiedene Verfahren eingebürgert, von denen jedoch das im königl. preuss. Institut für exper. Therapie angewandte BEHRING-EHRlich'sche sicherlich weitaus den Vorzug verdient. Hier kommen bei der Prüfung zur Anwendung: zunächst als Standardmaass nicht die in ihrem Titer leicht veränderlichen Toxin- und Antitoxinlösungen, sondern ein durch Einengen des Serums erhaltenes trockenes Antitoxin. Dieses wird in besonders gearbeiteten Vacuumröhrchen, die je 2 g eines trockenen Antitoxins von 1700 „Immunitätseinheiten“ enthalten, aufbewahrt und dient als „Normaltestserum“.

Als „Normalgift“ wird eine Lösung bezeichnet, von der 0,01 ccm genügen, um ein Meerschweinchen von 250 g (!) in spätestens 5 Tagen zu tödten. Das Diphtherienormalgift (DTN¹) ist also eine Giftlösung,

die in 1 ccm die Dosis letalis minima für 100 Meerschweinchen von je 250 g, oder „+ 25 000 M“ enthält (M = 1 g Lebendgewicht Meerschweinchen).

Zur Normirung der Einheit für das Antitoxin geht man nicht von der der einfachen tödtlichen Toxindosis proportionalen Menge aus, sondern wählt das 10fache Multiplum der letzteren.

Man bezeichnet also als „Diphtherieantitoxin normal“ (DAN¹) = — 25 000 M im Blutserum, von dem 0,1 ccm die tödtliche Wirkung von 1 ccm des Normalgiftes aufhebt; ein solches Serum enthält eine „Immunisirungseinheit“ = 1 I.-E.

In Deutschland darf nur Serum in den Handel kommen, das von dem königl. Institut für exp. Therapie in Frankfurt controllirt und unter staatlicher Controlle abgefüllt wurde. Die Controlle bezieht sich auf Keimfreiheit und auf den Gehalt der Sera, die mit weniger als 100 I.-E. nicht in den Handel kommen dürfen.

Ausserdem werden Controllproben zurückbehalten und von Zeit zu Zeit revidirt, da bei etwaigem Sinken der Wirksamkeit sämmtliche noch im Verkehr befindlichen Fläschchen derselben Probe (Operationsnummer) eingezogen werden.

Auf dieser Basis hat sich trotz anfänglichen Misstrauens die Antitoxintherapie der Diphtherie schnell eingebürgert, sobald einmal die beiden principiell wichtigsten Punkte klar gelegt waren.

- 1) Es müssen anfangs sofort grosse Dosen gegeben werden, keine Verzettlung!
- 2) Die Serumtherapie muss möglichst frühzeitig einsetzen.

Bezüglich des zweiten Punktes verweisen wir auf die Bemerkungen beim Tetanusantitoxin, wo die Therapie mit diesem Punkte steht und fällt. Bezüglich des ersten Punktes sei hervorgehoben, dass in schweren Fällen vor einer Injection bis zu 3000 I.-E. nicht zurückgeschreckt werden braucht, während bei den leichter beginnenden 200—500 I.-E. genügen.

So haben sich für die Diphtheriebehandlung glänzende Erfolge erzielen lassen, die in der Aenderung der Mortalitäts- und Operationsziffer in einer Weise zum Ausdruck kommen, die jeden Zweifel bannt; dass das Antitoxin gegenüber den postdiphtheritischen Lähmungen oft versagt, was übrigens schon nach den Thierexperimenten erwartet werden konnte, kann wahrlich nicht gegen den Werth der Antitoxinbehandlung angeführt werden: das Antitoxin neutralisirt nur das noch freie Toxin und schützt das Lebende. Deshalb versagt auch die lebensrettende Kraft oft bei verspätet einsetzender Behandlung, wo aber doch eine Abschwächung der Toxinwirkung erkennbar bleibt.

Für die Prophylaxe der Diphtherie knüpfen sich Hoffnungen, wenn auch innerhalb bescheidenerer Grenzen, an die immunisirende Wirkung des Antitoxins. Zwar sind in Betreff dieses Punktes einwandfreie Beobachter zu zweifelhaften Resultaten gelangt, doch haben neuere systematische Untersuchungen aus der HEUBNER'schen Klinik eine schützende Wirkung des Antitoxins nach Injection nicht allzugrosser Dosen, freilich für einen Zeitraum von nur 3 Wochen, wahrscheinlich gemacht.

Dass die Injection des Pferdeserums an sich nicht ohne jedes Symptom verläuft, ist bei der Differenz des Blutes der verschiedenen Thierarten und dem grossen Reichthum jeden Serums an Fermenten nicht zu verwundern. Doch sind die diesbezüglichen schweren Befürchtungen gegenstandslos geworden, seitdem man sich überzeugt hat, dass die urticariaähnlichen Ausschläge, ja sogar die gelegentlichen Albuminurien keine dauernde Schädigung bedeuten und sogar ohne Einfluss auf den Verlauf der Krankheit sind. Da aber namentlich gelegentliche Gelenkschwellungen und schmerzhafte Muskelerkrankungen (Myositis) eine sicherlich unerwünschte Beigabe sind, so hat man durch Darstellung möglichst hochwerthigen Serums (500 I.-E.) die zur Anwendung nöthige Serummenge auf das geringste Maass herabzusetzen gesucht. Die Erfahrung, dass bei der Darstellung des Pseudoglobulins aus dem Serum mit diesem Eiweisskörper auch das Diphtherieantitoxin, wie auch andere Antikörper, ausgefällt werden, schafft neuerdings eine Möglichkeit, zu hochwirksamen, von den Nebenwirkungen möglichst befreiten Präparaten zu gelangen.

Als Präparate werden in den Handel gebracht:

I. Von den Höchster Farbwerken:

- 1) Ein 250faches Serum in Fläschchen zu 0,6 („O“), 2,4 („I“), 4 („II“), 6 („III“) ccm.
- 2) Ein 500faches Serum als OD, IID, IIID, IVD, VID, mit 1 resp. 2, 3, 4, 6 ccm.

Ausserdem kommen von einem trockenen Antitoxinpräparate mit dem Mindestgehalt von 5000 I.-E. 2 Fläschchen mit 0,05 resp. 0,2 g in den Handel.

II. Die chemische Fabrik auf Actien „E. SCHERIN“ liefert von einem Serum A. mit 100 I.-E. und von einem Serum B. mit 200 I.-E. Fläschchen mit 5 und 10 ccm; ferner neuerdings von einem „Serum hochwerthig“ mit 500 I.-E. Fläschchen mit 1—5 ccm.

III. Die Firma MERCK-Darmstadt bringt von einem Antitoxin von 250 I.-E. Fläschchen mit 200 („O“), 600 („I“), 1000 („II“), 1500 („III“) I.-E. in den Handel.

IV. Auch das Heilserum „Ruete-Enoch“ enthält im ccm 150 bis 200 I.-E.

Das Tetanusheilserum.

Nachdem NICOLAIER 1884 den Tetanusbacillus und KITASATO 1889 die Kultivirbarkeit des anaëroben Bacillus kennen gelernt hatte, zeigte sich bald, dass der Tetanus wie Diphtherie eine toxische Erkrankung ist, da filtrirte (bacillenfreie) Bouillonkulturen, die das spezifische giftige Stoffwechselproduct der Bacillen enthielten, im Experiment das typische Krankheitsbild erzeugten, während zur Hervorrufung der Krankheit aus den reinen Kulturen entweder andere Bacterien oder Fremdkörper (Splitterversuch), (Wunden) hinzugefügt werden mussten.

Durch Abschwächung von Kulturen oder von Gift, wobei man sich entweder des Erwärmens auf 50—60° oder des Zusatzes von Lugol'scher Lösung, resp. JCl_3 bediente, wurde experimentell eine mildere Tetanuserkrankung erzielt und dabei gleichzeitig bei diesen Thieren eine Immunität hervorgerufen, von der BEHRING und KITASATO zuerst nachwiesen, dass sie übertragbar ist. Das Blut und ebenso das Serum künstlich immunisirter Thiere war im Stande, die Toxinwirkung zu paralysiren und sogar — dies wurde erst nach jahrelangen Bemühungen erreicht — ein tetanisches Thier zu heilen. Es ergab sich dabei, dass das antitoxische Serum nur das Gift, gar nicht den Bacillus vernichtete, sondern auf letzteren nur in der Art einwirkte, dass es ihn seines Giftes beraubte, gewissermaassen aus einem gefährlichen Parasiten einen harmlosen machte.

Die Gewinnung des Antitoxins ist zwar nicht absolut gebunden an das Ueberstehen einer Tetanuskrankheit — von Natur hoch immune Thiere, wie Hühner und Krokodile, liefern nach der Toxinjection auch Antitoxin ohne Tetanus, ja ohne Temperatursteigerung gehabt zu haben, doch hat sich als der ökonomischste Weg die bekannte Behandlung von Pferden mit krankmachenden aber nicht tödtlichen Dosen und Steigerung der Toxinmengen nach erreichter Reconvalescenz ergeben. Da das auch unter Carbol oder Trikresol aufbewahrte Serum bald an Antitoxingehalt einbüsst, so wird es meist bei niederer Temperatur im Vacuum eingedampft und als festes, vor Licht geschützt sich jahrelang haltendes Pulver in den Handel gebracht. Von den meist gebräuchlichen Präparaten, dem aus dem Institut PASTEUR, dem TIZZONI-CATTANISCHEN, von E. MERCK-Darmstadt und dem BEHRING-KNORR'schen der Höchster Farbwerke, verdient bisher wohl das letztere wegen seiner relativen Billigkeit und der durch das königl. Institut für exp. Therapie ausgeübten Controlle den Vorzug. Der Gehalt an Antitoxin wird nach

folgender Nomenclatur angegeben: 1 ccm Tetanusnormalgift stellt die Giftmenge dar, welche 40 Millionen Gramm lebend Mäusegewicht zu tödten vermag. Die Tetanusantitoxineinheit ist die Dosis, welche 1 ccm Tetanusnormalgift genau zu neutralisiren, d. h. 40 Millionen Gramm Mäusegewicht gegen die grade tödtliche Dosis zu schützen vermag.

Die Höchster Antitoxinlösung enthält in 1 ccm flüssigen Serums ungefähr 10 Antitoxineinheiten; BEHRING empfiehlt beim Menschen nicht weniger als 100 und nicht mehr als 200 A.-E. zu injiciren, auch die Injection nicht später als 30 Stunden nach Eintritt der allerersten Starrkrampfsymptome vorzunehmen. Zu prophylaktischen Zwecken genügt die Injection von 10—20 Einheiten. Inwieweit die neuerdings auf experimenteller Basis und aus theoretischen Gründen vorgeschlagene Combination von subduraler und subcutaner Injection grösseren Erfolg verspricht, kann im Hinblick auf das immerhin nur spärliche Material nicht entschieden werden.

Was nun die Heilerfolge des Antitoxins beim menschlichen Tetanus anlangt, so sind sie auch jetzt noch nicht so eclatante, wie man nach den ersten Thierversuchen zu hoffen berechtigt war. Der Grund liegt wohl in den folgenden Umständen, die DONITZ beim Kaninchen evident hat zeigen können: Bereits eine Stunde nach Injection der einfachen tödtlichen Dosis bedarf es zur Neutralisirung (nicht mehr der einfachen, sondern) der 24fachen Antitoxinmenge, und nach Verlauf von einem Tage sind die Kaninchen überhaupt nicht, auch nicht durch die 3600fache Antitoxinmenge zu retten; ebenso scheint auch beim Menschen zur Zeit des Auftretens der ersten tetanischen Symptome die überwiegende Menge des Giftes bereits in den Nervenzellen gebunden und der Einwirkung des neutralisirenden Antitoxins entzogen zu sein. Da nach den Versuchen von WASSERMANN (ganz in Bestätigung der oben S. 16 f. vorgetragenen EHRLICH'schen Theorie) im Gehirn (und Rückenmark) giftbindende Complexe vorhanden sind, welche das Toxin in derselben Weise an sich reissen (und die Wirkung der Toxophorengruppe hierdurch ermöglichen) wie die Antitoxine der Circulation, so ist es nicht zu verwundern, dass das eingeführte Antitoxin das von der Nervenzelle gebundene Gift nicht mehr oder nur zu einem kleinen Theile an sich reissen kann.

Trotz dieser ungünstigen Verhältnisse, wie sie durch die rasche Kuppelung des Toxins beim Menschen geschaffen werden, hat die Antitoxintherapie in der Praxis oft Hervorragendes geleistet und stellenweise eine beträchtliche Verminderung der Mortalität herbeigeführt. Die Anwendung der Antitoxinbehandlung dürfte auch in jedem Falle von Tetanus indicirt sein, da durch sie alles vom Centralnervensystem

noch nicht gebundene (eventuell neugebildete) Toxin neutralisirt und jede neue Bindung etwa weiterhin entstehenden Giftes verhindert wird. Von welchem Werthe schon diese Leistungsfähigkeit des Antitoxins ist, kann nicht besser als dadurch charakterisirt werden, dass die früher (wegen der Möglichkeit weiterer Giftresorption von der Wunde aus) viel geübte Amputation eines oft nur verdächtigen Gliedes sich nunmehr vollkommen erübrigt.

Andere Heilsera.

Die glänzenden Resultate der Diphtherieserumtherapie haben natürlich vielfältige Versuche angeregt, auch bei anderen Infections-, resp. Intoxicationskrankheiten heilkräftige Sera zu erhalten. Jedoch ist ein unzweifelhafter Erfolg bisher wohl nur gegenüber der Schlangengiftwirkung und dem Botulismus (in gewissem Sinne auch der Rinderpest) erzielt worden.

Dass eine durch Serum übertragbare Immunität gegen Schlangengiftwirkung im Thierexperiment erzeugt werden könne, hat CALMETTE mit Sicherheit nachgewiesen und FRASER bestätigen können. Doch hat trotz Gewinnung eines relativ hochwerthigen Serums curativ noch wenig erreicht werden können, so dass wir von der Mittheilung der wissenschaftlich hochinteressanten Ergebnisse um so eher absehen, weil die Gefahr des Schlangensbisses in Deutschland nicht entfernt so gross ist wie z. B. in Indien.

Auch gegenüber dem bei Fleischvergiftungen gefundenen Bac. botulinus, bezw. seinem stark virulenten Gift gelingt es, ein hochwerthiges, nicht nur immunisirendes, sondern auch heilendes Serum herzustellen. Doch sind diese Erfahrungen bisher nur im Thierexperiment gemacht worden, bei Erkrankung des Menschen ist das Serum noch nicht zur Anwendung gelangt.

Von sonstigen Erfolgen serumtherapeutischer Bestrebungen ist eigentlich nur bezüglich der Rinderpest zu melden, dass es KOLLE und TURNER gelang, ein Serum herzustellen, das grossen praktischen Werth zu haben scheint, und wissenschaftlich an dieser Stelle auch deshalb eine Erwähnung verdient, weil es im Gegensatz zu den bisher besprochenen keine antitoxisch wirkenden Substanzen enthält, sondern nur specifisch bactericide. Dies erweckt die Hoffnung, es möchte auch bei Typhus, Cholera und Pneumonie gelingen, heilkräftige Sera herzustellen, zumal ähnliche Bestrebungen mit bactericidem Serum gerade bei diesen Krankheiten (vergl. S. 17) mehrfach hervorgetreten sind.

Von den sonstigen Antitoxinversuchen wollen wir noch zwei hervorheben: Grosses Aufsehen hat es vor einigen Jahren gemacht, als MAR-

MOREK ein Streptokokkenserum erhalten zu haben glaubte. Die Erfolge MARMOREK's sind leider gar nicht bestätigt worden, und seitdem nachgewiesen ist, dass die Differenzen in Bezug auf Virulenz bei den Streptokokken nicht nur für einzelne Species, sondern auch bisweilen für einzelne Thierindividuen sehr grosse sind, — und dass das Blut von Menschen, die von einer Streptokokkenerkrankung genesen sind, nicht einmal gegen den aus diesem Blute gezüchteten Streptococcus schützende Wirkung besitzt, fehlt es für eine rationelle Anwendung des MARMOREK'schen Serums an hinreichender experimenteller Grundlage. —

Auch gegen die Tuberculose hat MARAGLIANO durch Injection langsam steigender Dosen von Tuberculintoxin ein Serum herzustellen gesucht, das die toxische Wirkung des KOCH'schen Tuberculins zum Schwinden bringen könne. Wenn auch diesen Versuchen gegenüber Skepsis einstweilen am Platze ist, so ist doch nach neueren Versuchen von BEHRING und KOCH die Hoffnung nicht aufzugeben, dass eine Immunisirung gegen diese mörderischste aller Infectionskrankheiten möglich sein wird.

Dass auch gegen Staphylokokken und Pyocyaneusinfection, Tollwuth, Febris recurrens, Syphilis, Lepra und Gelbfieber serumtherapeutische Versuche angestellt wurden — durchgehends ohne entscheidenden Erfolg — wollen wir nur kurz erwähnen.

VII. Gruppe.

T O N I C A.

Die Iatrophysiker des 17. und 18. Jahrhunderts brachten die Ausdrücke „Tonus“ und „Atonie“, entsprechend denjenigen des *Strictum* und *Laxum* der Methodiker des Alterthums, in Aufnahme. Sie hatten dabei die Vorstellung, dass eine Reihe krankhafter Vorgänge den mittleren Spannungs- oder Elasticitätszustand der Gewebe, welchen sie als Tonus bezeichneten, ändern, vermindern können, und dass wir Mittel besitzen, welche diese Atonie in den normalen Zustand überzuführen vermögen. Der Begriff „Tonicum“ wurde später in der Therapie allgemeiner und weiter gefasst. Unter tonisirender Behandlung denkt man sich heutzutage ein Heilverfahren, welches wesentlich darin besteht, die Ernährung des Organismus, seine Fähigkeit ernährt zu werden, aufzubessern, wenn er in einen gewissen Grad der Insufficienz