

**Prophylaxe und Therapie
der Infektionskrankheiten und
Idiosynkrasien mit spezifischen
und unspezifischen Mitteln**

Von

Bruno Busson

 Springer

Prophylaxe und Therapie der Infektionskrankheiten und Idiosynkrasien mit spezifischen und unspezifischen Mitteln

Von

Dr. phil. et med. Bruno Busson

A. o. Universitätsprofessor, Vorstand der bundesstaatlichen
Kontrollstelle im Serotherapeutischen Institut in Wien



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH
1932

ISBN 978-3-7091-2121-4

ISBN 978-3-7091-2165-8 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-7091-2165-8

**Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung
in fremde Sprachen, vorbehalten**

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1932

Ursprünglich erschienen bei Julius Springer in Vienna 1932

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1932

Vorwort

Die günstige Aufnahme, welche meine im Jahre 1924 im gleichen Verlage erschienene, seit längerer Zeit vergriffene Abhandlung „*Sero-, Vaccine- und Proteinkörpertherapie*“ gefunden hat, dient mir als Beweis dafür, daß damit einem Bedürfnisse der praktischen Ärzte entsprochen wurde.

Wenn ich nunmehr der Aufforderung des Verlages nachkomme, das ganze Thema ausführlicher und derartig zu behandeln, daß nicht nur den Bedürfnissen des praktischen Arztes, sondern auch jenen des Klinikers Rechnung getragen wird, so geschieht dies aus verschiedenen Gründen. Erstens sind inzwischen eine größere Zahl neuer Behandlungsmethoden eingeführt oder wenigstens wesentlich ausgebaut worden, für deren Verständnis es unbedingt erforderlich ist, auf gewisse Probleme und Richtungen der Immunitätsforschung näher einzugehen, dann aber auch weil diese, obwohl zum Teil noch hypothetisch und kontrovers, dennoch bereits in die Praxis Eingang gefunden haben. Zweitens entspricht es dem Zuge der Zeit, daß viele dieser Probleme durch die Tagesblätter bereits zum vermeintlichen Wissensschatz der Laienwelt geworden sind, weshalb sich der Arzt um so mehr genötigt sieht, sich mit diesen Fragen eingehender vertraut zu machen. Ich erinnere an die verschiedenen Methoden der Diphtherieschutzimpfung, der CALMETTESchen Schutzimpfung gegen Tuberkulose, der Paralysebehandlung mit Malaria und anderen fiebererzeugenden Infektionen, der Verwendung von menschlichem Rekonvaleszentenserum bei Masern und spinaler Kinderlähmung, an die neueren Ergebnisse der Scharlachforschung und jene der allergischen Erkrankungen und deren Behandlung usw.

Dazu kommt noch die Überschwemmung der Ärzteswelt mit Prospekten chemischer und pharmazeutischer Fabriken, in denen die verschiedensten spezifischen und unspezifischen biologischen Präparate angepriesen werden, denen der Arzt verständnislos gegenübersteht, wenn er nicht über eine gewisse Fachkenntnis verfügt.

Alles dies zwingt den Praktiker, aber auch den Kliniker und weiteren Fachkollegen, den Ergebnissen der experimentellen Mikrobiologie und Immunitätsforschung größeres Interesse entgegen zu bringen und sich mit ihnen vertraut zu machen. Nicht nur die Ergebnisse als solche, sondern auch die ihnen zugrundeliegenden Probleme in solcher Art darzustellen, daß diese es sowohl dem Praktiker als auch dem Kliniker ermöglicht, sich in relativ kurzer Zeit und in entsprechender Weise informieren zu können, ist aber gewiß keine leichte Aufgabe. Wenn ich

einer derartigen Anregung des Verlages dennoch nachgekommen bin, und den Versuch gemacht habe, diese Aufgabe zu lösen, so geschieht dies nur aus dem Grunde, weil ich überzeugt bin, daß die Erfüllung derselben einem tatsächlichen Bedürfnisse entsprechen und einen bestehenden Mangel beseitigen würde. Die ausführlichen Handbücher stehen nur einem geringen Teil der Ärzte zur Verfügung, und ihr Studium erfordert überdies viel Zeit. Dadurch ist das Bedürfnis nach einer übersichtlichen Zusammenfassung des umfangreichen Stoffes von selbst gegeben, und zwar nach einer Zusammenfassung, die nicht das spezielle Studium der einen oder anderen Frage im Sinne der Darstellungen eines Handbuches ersetzen will, die aber dennoch deren Kernprobleme und deren nutzbringende Anwendung dem Verständnisse näher bringt.

Bei dem ungeheuren Umfang des Stoffes, der in solcher Art behandelt werden mußte, und der Absicht, dieses in einer dem Kliniker und Praktiker gleicher Weise entsprechenden Form durchzuführen, ist es selbstverständlich, daß die Darstellung vielfach auf eine knappe Form zusammengedrängt, manchmal aber wieder, des allgemeinen Verständnisses halber, ausführlicher behandelt werden mußte. Wenn sich aus diesen Gründen auch Wiederholungen nicht immer vollkommen vermeiden ließen, so war ich doch bestrebt, mich möglichst klar und kurz zu fassen, und den Leser, ohne ihn mit unnötigem wissenschaftlichen Ballast und Literaturangaben zu belasten, dennoch über alle wichtigen Tatsachen und einschlägigen Probleme der experimentellen Therapie zu unterrichten. Desgleichen habe ich von der Wiedergabe von Behandlungs- und Dosierungsvorschriften und Schemen möglichst abgesehen, weil ja diese zumeist schon in den von den Fabriken den einzelnen Präparaten beigegebenen Prospekten angeführt werden.

Einige der besonders aktuellen Fragen sowie die ihnen zugrundeliegenden Probleme und therapeutischen Maßnahmen wurden entsprechend dem Interesse, das ihnen augenblicklich von der Ärzteschaft, aber auch der Laienwelt, entgegengebracht wird, ausführlicher behandelt.

Der Verfasser

Wien, im Mai 1932.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Bakteriotherapie und Schutzimpfungen mit Vakzinen	1
1. Definition des Begriffes „Impfstoff“ und „Impfung“	1
Geschichte der Blatternimpfung. Die Verwendung von lebenden, abgeschwächten oder sensibilisierten Bakterien, von abgetöteten Erregern, von Giften und Stoffwechselprodukten der Bakterien als Impfstoffe zur aktiven Immunisierung. Die Begriffe Impfstoff und Impfung. Die Grundimmunität.	
2. Die Arten der Vakzinen	5
Lager- und Autovakzinen.	
3. Bereitung und Herstellung von Vakzinen	6
Die Arten der Herstellung, Zusätze, Nebenwirkungen, Haltbarkeit.	
4. Die Anwendungsweise	7
Intravenöse —, intramuskuläre —, subkutane —, intrakutane Einverleibung. Die Biotherapie nach BESREDKA durch oral verabreichte Impfstoffe. Perkutane Impfstoffe.	
5. Die Dosierung der Impfstoffe	11
Die prophylaktischen und therapeutischen Impfstoffe. Die Kombinierung der Impfstoffe mit Immunseren, Serovakzination. Das Zeitintervall der Injektionen.	
6. Reaktionen	13
Abgelagerte und frische Vakzinen. Karbolwirkung und Nebenwirkungen durch Eiweißspaltprodukte. Lokale — allgemeine — und Herdreaktionen.	
7. Verwendung und Wirkung der Impfstoffe	15
Die Erzeugung aktiver Immunität und das Wesen derselben. Die Schwankungen der Immunität und ihre Ursachen. Die Wirkung der Impfstoffe bei akuten und chronischen Infektionen. Kontraindikationen. Die negative Phase und ihre Bedeutung.	
a) Die Agglutinine	18
Die Wirkung der Agglutinine im Versuche. Normal- und Immunagglutinine. Die GRUBER-WIDALSche Reaktion. Die prognostische Bedeutung der Agglutinine bei Typhus und Maltafieber.	
b) Die Lysine	20
Der PFEIFFERSche Versuch. Lysine im Normalblute und bei Infektionskranken, ihre Beziehung zu den Agglutininen.	
c) Die Opsonine und Bakteriotropine	21
Die Stimuline MERSCHNIKOFFS. Der Nachweis und die Wirkung der Opsonine unter Mitbeteiligung der Leukozyten. Die Lehre WRIGHTS. Der opsonische Index und seine Bedeutung. Die Normalopsonine und die Bakteriotropine.	
d) Die Antitoxine und Antiendotoxine	24
Ekto- und Endotoxine. Die Inkubation in der Giftwirkung. Die Wirkung der Antitoxine und ihre passive Übertragung durch Blutserum. Die haptophoren und toxophoren Gruppen der Toxine. Die Giftwirkung im Gewebe. Der Mechanismus der Giftneutralisation im	

	Seite
Kaltblütersuch. Die Spezifität der Toxin-Antitoxinbindung. Die Beziehungen komplexer Toxin-Antitoxinverbindungen zum giftempfindlichen Gewebe und ihre Eignung als Impfstoffe zu aktiver Immunisierung. Die Formoltoxioide. Das Anatoxin RAMON. Antitoxine im Normalblute und die SCHICK-Reaktion.	
8. Indikationen für die Bakteriotherapie und die prophylaktische Impfung	30
Bakteriotherapie auf spezifischer Grundlage. Allgemeine Indikationen und Kontraindikationen.	
a) Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes....	31
Abszesse, Furunkulose, Akne, Fisteln, Erysipel, Mastitis, Aktinomykose und Rotz. Die Pilz- und Blastomyces-Erkrankungen. Diagnostik.	
b) Erkrankungen der Knochen und Gelenke	36
Knochenerkrankungen, bakterielle Gelenkerkrankungen. Der Gelenkrheumatismus und seine Beziehung zur Tuberkulose nach REITTER und LÖWENSTEIN.	
c) Die Erkrankungen des Urogenitalsystems	39
Die Bedeutung der Mischinfektionen und der Saprophyten. Die akute und chronische Gonorrhoe des Mannes und der Frau. Die Vollmisch-Vakzine nach BUCURA. Diagnostik. Anderweitige Genitalerkrankungen. Die akute und chronische Zystitis, Nephritis und Pyelonephritis.	
d) Die Erkrankungen des Nervensystems	48
Tollwut, Schutzimpfung und Impfschäden, Tetanus. Meningitis.	
e) Die Erkrankungen des Auges und des Ohres	51
Allgemeines über Vakzinetherapie. Trachom. Ohrerkrankungen.	
f) Erkrankungen des Nasen-Rachenraumes und der Atmungsorgane	54
Rhinitis und Nebenhöhlenerkrankungen, der infektiöse Schnupfen. Ozaena. Die Vakzine PEREZ-HOFER und MARSCHIK-BUSSON. Erkrankungen in Mund- und Rachenhöhle. Die Theorie ROSENOWS. Tonsillenerkrankungen. Die Diphtherie und die aktive Immunisierung mit TA, TAF und Formoltoxoiden (Anatoxin RAMON). Die Salbenmethode nach LÖWENSTEIN. Die Bedeutung der negativen Phase. Der Wert der einzelnen Methoden und die Stellung der Kinderärzte zu dieser Frage. Erkrankungen des Kehlkopfes und der Lunge. Pneumonien. Die Tuberkulose und ihre Immunbiologie. Die Immunisierungsmethoden gegen die Tuberkulose: Das Verfahren CALMETTES mit dem B. C. G.-Stamm. Die Kaltblüterkultur nach FRIEDMANN. Der Tuberkulose-Impfstoff nach ARIMA, AOYAMA und OHNAWA. Das Tebecin DOSTAL und der LANGERSche Impfstoff. Die therapeutische Behandlung mit lebenden Bazillen, mit Alt tuberkulin, die Perkutan-Methoden mit Salben und Linimenten. Das albumosefreie Tuberkulin, das Neutuberkulin. Die Partigene nach MUCH-DEYKE und andere Präparate. Die Bedeutung der Mischinfektionen. Diagnostische Methoden.	
g) Die Erkrankungen des Verdauungstraktes	83
Die Bakteriotherapie und Schutzimpfung bei Typhus und Paratyphus, bei Cholera und Ruhr. Erkrankungen durch B. coli und B. pyocyaneus, Banginfektion und Maltafieber.	
h) Einige noch nicht erwähnte Infektionskrankheiten	93
Die durch filtrierbare Vira hervorgerufenen Erkrankungen. Der Scharlach und die Bedeutung der Streptokokken. Die prophylaktische Impfung nach DICK und DOCHÉZ und die diagnostischen Reaktionen. Die vierte und fünfte Krankheit. Das Fleckfieber und Proteus X 19. Die aktive Immunisierung mit Patientenblut. Die Blattern und das Ekzema vaccinatum. Alastrim.	

	Seite
i) Der Bakteriophage	101
<p style="margin-left: 2em;">Das D'HERELLESche Phänomen und der Bakteriophage. Die Natur des bakteriophagen Lysins. Die D'HERELLESche Theorie über Infektion und ihre Bedeutung für die Prophylaxe und Therapie. Gefahren der Behandlung bakteriämischer Erkrankungen mit sensibilisierten Impfstoffen. Bakteriophagentheorie und Krebsproblem.</p>	
k) Das Antivirus	109
B. Die Schutz- und Heilserumbehandlung	109
1. Die antitoxischen Sera	110
<p style="margin-left: 2em;">Wertbestimmung und staatliche Kontrolle.</p>	
2. Die antiinfektiösen Sera	112
<p style="margin-left: 2em;">Die Antiendotoxine und ihr Fermentcharakter.</p>	
3. Die Serumanaphylaxie und Serumkrankheit	115
<p style="margin-left: 2em;">Die Serumanaphylaxie und der akute anaphylaktische Schock. Die Serumkrankheit bei Re- und Erstinjizierten. Die Verhütung der Serumkrankheit und die Feststellung des allergischen Zustandes. Die Arten der Einverleibung der Sera.</p>	
4. Spezieller Teil	121
Das Diphtherieserum	121
<p style="margin-left: 2em;">Allgemeine Erörterung der spezifischen Wirkung des Immuserums. Die therapeutische Verwendung genuiner und konzentrierter Sera. Die mittelwertigen Heilsera und ihr Wirkungsmechanismus. Die Dosierung des Heilserums. Die septische Diphtherie und die kombinierten oder Mischsera. Diphtheria gravissima. Die Serumprophylaxe.</p>	
Das Tetanusserum	131
Das Botulismusserum	133
Die Gasbrandsera	135
Die Dysenteriesera	137
Das Choleraserum	138
Das Scharlachserum	139
<p style="margin-left: 2em;">Das MOSERSche Serum. Das Serum nach DICK-DOCHEZ. Das Auslöschphänomen. Rekonvaleszentenserum. Kombinierte Sera. Diagnostik.</p>	
Das Streptokokkenserum	142
<p style="margin-left: 2em;">Die Auswahl der Stämme zur Immunisierung. Mono- und polyvalente, genuine und konzentrierte Sera. Prophylaxe und Therapie. Das Serum nach WARNEKROS.</p>	
Das Staphylokokkenserum	144
Die Pneumokokkenserum	145
<p style="margin-left: 2em;">Verschiedenheit der Pneumokokkenstämme und ihre Beziehungen zur Pneumonie. Serumtherapie und Prophylaxe.</p>	
Das Meningokokkenserum	146
<p style="margin-left: 2em;">Die intralumbale Seruminjektion und ihre Erfolge. Serumwirkung bei Gonorrhoe.</p>	
Das Gonokokkenserum	148
<p style="margin-left: 2em;">Therapeutische Wirkungen des normalen Pferdeserums und der Meningokokkenserum.</p>	
Das Grippeserum	148
Das Keuchhustenserum	149
Das Typhusserum	149

	Seite
Das Coliserum	150
Verwendung in der Kinderheilkunde und Chirurgie. Peritonitiss Serum.	
Das Schweinerotlaufserum	151
Das Milzbrandserum	151
Das Pestserum	152
Das Tularämieserum	153
Tuberkuloseheilsera	153
Sera nach MARAGLIANO, MARMOREK, Höchst a. M.	
Das Rekurrensserum	154
Das Maltafieberserum	154
Das Lyssaserum	154
Poliomyelitissera	155
Die Sera nach PETTIT und FAIRBROTHER. Rekonvaleszentenserum. Die Wirkung menschlicher Normalsera. Die Prophylaxe nach MORO und nach FLEXNER.	
Das Masernserum	158
Das Fleckfieberserum	159
Das Encephalitis-lethargica-Serum	160
Das Encephalitis-postvaccinalis-Serum	160
Das Ulkus-molle-Serum	160

Anhang

Serum gegen Urämie und urämische Vergiftungserscheinungen	160
Das Antithyreoidin Serum	161
Serum gegen Biß europäischer Vipern und Kreuzottern	161
Serum gegen Heuschnupfen	162

C. Die idiosynkrasischen Erkrankungen und ihre Behandlung

1. Allgemeines	162
Vererbte Anlage, angeborene Idiosynkrasien, erworbene Idiosynkrasien ohne Erbanlage. Die allergischen Phänomene und ihre Beziehung zur Anaphylaxie. Die Krankheitssymptome. Das Expositionsmoment. Die Allergene.	
2. Der Heuschnupfen	167
3. Das allergische Asthma	168
4. Die allergischen Hautkrankheiten	169
5. Die Ermittlung der Allergene	170
6. Die Desensibilisierung	173
Spezielle Methoden. Die Skeptophylaxie. Die orale Therapie nach LUTHELEN und STARKENSTEIN. Die Propeptantherapie nach URBACH. Die Heilsera.	

D. Die Umstimmung und Resistenzsteigerung durch unspezifische Mittel: Die unspezifische Therapie

1. Allgemeines	180
2. Hypothesen der unspezifischen Therapien	183
Theorien nach WEICHARDT „Protoplasmaaktivierung“, nach BIER „Heilfiebertherapie“, nach ZIMMER „Reizkörpertherapie“, nach SCHMIDT „Proteinkörpertherapie“ usw.	

	Seite
3. Die Wirkung der Eiweißspaltprodukte	187
4. Die als Anreiz wirkenden Mittel und Methoden	190
5. Die unspezifischen Reaktionen im Allgemeinen	194
6. Die Herdreaktion	198
Allgemeine Erscheinungen. Die diphasische Reaktion nach SCHMIDT. Unspezifische und spezifische Herdreaktionen. Die Rolle der Reizstärke in der Therapie der Krankheitsherde. Proteinogene Kachexie.	
7. Die Grundsätze der unspezifischen Therapie	204
Allgemeine Grundlagen der Therapie. Kontraindikationen.	
8. Das besondere Verhalten der Haut	206
9. Indikationen für die unspezifische Behandlung	210
10. Besondere Behandlungsmethoden	216
WAGNER-JAUREGGS unspezifische Behandlungsmethoden der Paralyse, Tabes und multiplen Sklerose	
Die WAGNER-JAUREGGSche Malariatherapie	218
Geschichtliches. Die Impftertiana. Wirkungen der Malariakur. Kontraindikationen. Durchführung der Malariakur. Der Wirkungsmechanismus der Malariakur.	
Andere Fiebertherapien	226
Die Bienenstichkur und Immeninbehandlung	227
Die Rheumakutin-Hautimpfung nach PONNDORF	230
Die Salbenbehandlung nach MUNARI in Florenz und Treviso	231
Die Vakzineurinbehandlung	232
Die Omnadintherapie	233
Die Yatrentherapie	234
Literaturverzeichnis	235

A. Bakteriotherapie und Schutzimpfungen mit Vakzinen

1. Definition des Begriffes „Impfstoff“ und „Impfung“

Unter Vakzinieren verstand man ursprünglich das Einimpfen eines lebenden aber doch abgeschwächten Erregers. Man wußte schon im Altertum, daß das Überstehen gewisser Infektionskrankheiten, wie z. B. der Pest, eine Schutzwirkung, eine Immunität zurücklasse, die vor neuerlicher Erkrankung schützt. Ja, man benützte aus dieser Erkenntnis heraus zur Pflege Pestkranker nur solche Personen, die die Pest überstanden hatten. Ganz gleich richtete sich dieses Verhalten bei Blattern ein. Wir sehen mit diesen Vorgängen schon eine Vorstellung von der Spezifität und Immunität der Infektionskrankheiten bzw. ihrer Ursachen verbunden. Um das Jahr 900 n. Chr. haben diese Gedankengänge bei den Chinesen bereits greifbare Formen angenommen, indem sie die künstliche Variolaimpfung einführten, die sich von China aus weit über Asien und bis nach Indien hinein fortsetzte. Fast 1000 Jahre später wurde dann von JENNER jenes berühmte Vakzinationsverfahren entdeckt, wobei der lebende, aber durch Passage in der Kuh (*la vacca*) enthumanisierte und abgeschwächte Erreger zur menschlichen Schutzimpfung verwendet wurde. Von diesem klassischen Immunisierungsverfahren stammt der Ausdruck *Vakzinieren*, und dieses selbst ist der Ausgangspunkt für alle späteren Immunisierungsverfahren mit abgeschwächten Erregern geworden. Es liegt auf der Hand, daß die durch dieses Impfverfahren gewonnenen günstigen Resultate zur Fortentwicklung der Suche nach spezifischen Schutzimpfungen überhaupt anregte und zur Ausbildung der sogenannten aktiven Immunisierungsmethoden führte. Damit aber wurde der Begriff des Vakzinierens, also der Impfung zur Erzielung aktiver Immunität nicht nur auf die verschiedensten Bakterien übertragen, sondern diese Bezeichnung vielfach auch dort angewendet, wo es sich nicht mehr um ein Impfverfahren mit lebenden, sondern auch abgetöteten, ja sogar mit Stoffwechselprodukten und Giften von Bakterien handelte. Auch begegnen wir im weiteren Verlaufe der Ausbildung der Vakzinebehandlung den verschiedensten Verfahren, die Impfstoffe, ob lebend, abgeschwächt oder abgetötet, diesem Zwecke geeignet zu machen. Allgemein darf man wohl sagen, und zwar auf Grund theoretischer Überlegungen sowie praktischer Erfahrung, daß die beste aktive Immunität gegen bakterielle Infektionen durch die Vorbehandlung mit den lebenden Erregern erreicht wird. Allerdings ist ein derartiges Verfahren in der Praxis und allgemein deshalb schwer

durchzuführen, weil die Virulenz der verschiedenen Bakterienstämme großen Schwankungen unterworfen ist und vor allen Dingen die Individualität der zu Impfenden in bezug auf Empfänglichkeit und Empfindlichkeit sehr verschieden ist. Deshalb suchte man die Bakterien, oder überhaupt das zur Impfung verwendete Virus durch entsprechende Vorbehandlung oder Beigaben soweit abzuschwächen, daß seine Einverleibung keine ernstere Gefahr für den Geimpften mehr bedeuten könne. Das Wesen der aktiven Immunisierung durch lebende Vakzine beruht ja darauf, daß der geimpfte Organismus nach der Infektion nur in einer leichten, abortiven oder lokal beschränkten Form erkrankt, ohne an seiner Gesundheit wesentlichen Schaden zu leiden. Diese abortive Erkrankung genügt aber, wie die praktische Erfahrung lehrt, um ähnlich, wie die natürliche Infektion, eine weitgehende Schutzwirkung zu entfalten. Einer der ersten, der gegen bakterielle Infektionen aktiv immunisierte, war HAFKINE. Er verwendete zur Immunisierung der Menschen gegen Cholera lebende Choleravibrionen, die er vorher mehrfach durch Meerschweinchen geschickt hatte, um sie auf diese Weise zu enthumanisieren. Einer der allerersten Immunisierungsversuche stammt ferner von PASTEUR, der mit lebenden, aber abgeschwächten Kulturen erfolgreich die Milzbrandinfektion verhüten konnte. Auch die Schutzimpfung gegen Tollwut wird mit lebenden, durch Tierpassagen abgeschwächten Erregern durchgeführt, und stammt ebenfalls in ihrer ursprünglichen Form von PASTEUR. Auch die heute von vielen Instituten geübte Methode der Tollwutschutzimpfung nach dem Verfahren von HÖGYES beruht auf der Einimpfung lebender Tollwuterreger. Wenn in dem Blatternschutzimpfungsverfahren, bei der Tollwutschutzimpfung usw. die Abschwächung der Virulenz der zur Impfung verwendeten Erreger durch Tierpassagen, also im Sinne einer Enthumanisierung, zum Ausdruck kommt, so fehlt es nicht an Versuchen, auch voll virulentes Material zu verwenden. So empfahl BÖHME eine Schutzimpfung gegen Diphtherie durch Einreibung der gesunden Haut mit voll virulenten Diphtheriekulturen.

Eine andere Art der Immunisierung mit lebenden und virulenten Bakterien schwebte schon KOCH und BEHRING gegen Tuberkulose vor, und gelangte auch teilweise zur Ausführung. Beide gingen von der Voraussetzung aus, daß die Tuberkulose der Rinder und die Tuberkulose des Menschen jeweils von einem besonderen Erreger verursacht seien, der wechselseitig übertragen eine bedeutend verminderte Virulenz besitze und auf diese Weise für kreuzweise Immunisierung geeignet erscheine. Mit anderen Worten, es gelinge mit Tuberkelbazillenstämmen humaner Tuberkulose, Rinder zu infizieren und auf diese Weise eine der vollen Ausheilung zugängliche Erkrankung zu schaffen, die wiederum einen hohen Schutz gegen die sonst schwersten Folgen einer Infektion der Rinder mit Rindertuberkelbazillen schaffe. Der Gedanke, die Rindertuberkelbazillen zur Immunisierung des Menschen zu verwenden, wie er in jüngster Zeit durch das CALMETTESCHE Verfahren Verwirklichung gefunden hat, schwebte also schon diesen beiden Forschern vor.

Es hat natürlich nicht an Versuchen gefehlt, die lebenden virulenten

Keime durch entsprechende Zusätze abzuschwächen. So wird bei dem BESREDKASchen Typhusimpfstoff, diesem ein Immunserum beigemischt, das die lebenden Keime sozusagen sensibilisiert und auf diese Weise abschwächt, wogegen ISHIKAWA den lebenden Bazillen Rekonvaleszenten-serum zusetzt. In der Veterinärmedizin ist die sogenannte Simultanmethode häufig in Gebrauch, die darauf beruht, daß man dem zu impfenden Tier gleichzeitig, aber getrennt, mit den virulenten Erregern auch ein gegen diese gerichtetes Heilserum einspritzt, so daß auf diese Weise der Ausbruch einer vollen Erkrankung verhütet wird. In dieser Weise werden der Schweinerotlauf, die so gefürchtete Rinder- und Schweinepest, ferner Maul- und Klauenseuche erfolgreich bekämpft.

Eine andere Art der Abschwächung virulenter Keime wurde durch entsprechende künstliche Umzüchtung versucht. So gelang es z. B. KOLLE, OTTO und HETSCH, aus dem Pestbazillus einen Pestimpfstoff darzustellen, dem ebenfalls lebendes Material zugrunde liegt. Die genannten Forscher konnten in zahlreichen Versuchen den strikten Nachweis erbringen, daß es nur mit lebendem Material gelingt, Pestimmunität hervorzurufen. Die Anwendung dieses Impfstoffes hat besondere Bedeutung dort gewonnen, wo es sich um das Auftreten von Lungenpest oder die Immunisierung von Pflegepersonal handelt. Auf den von CALMETTE zur Tuberkuloseimmunisierung verwendeten bovinen Stamm, der ebenfalls durch Umzüchtung abgeschwächt wurde, werde ich später ausführlich zurückkommen. Erwähnen möchte ich nur, daß auch für die Tuberkulose zur Erzielung einer Immunität die Verwendung lebender Bazillen ein unbedingtes Erfordernis zu sein scheint, und auch therapeutisch wird von einigen Forschern die Injektion lebender Tuberkelbazillen bei bestimmten Erkrankungsformen propagiert.

Es hat sich aber gezeigt, daß es nicht bei allen Infektionskrankheiten unbedingt erforderlich ist, mit lebenden Erregern zu arbeiten, daß es vielmehr auch genügt, die abgetöteten Mikroorganismen einzuverleiben, um eine praktisch brauchbare Schutzwirkung zu erzielen. Dies bietet natürlich einen außerordentlichen Vorteil, da wegen der verschiedenen Empfänglichkeit der Individuen die Einimpfung lebender, wenn auch abgeschwächter Infektionserreger keineswegs immer gefahrlos ist, denn hier kann schon eine geringe Verschiedenheit im Grade der Abschwächung oder der Dosierung schwere Folgen haben. Überdies besteht auch die Gefahr, daß mit lebenden Erregern infizierte Personen durch Ausscheidung dieser Erreger zur Verbreitung der Erkrankungen beitragen können.

Es ist daher als ein besonderes Verdienst KOLLES und PFEIFFERS anzusehen, daß sie zu den Vakzinen der abgetöteten Impfstoffe übergegangen sind und diese in die Therapie eingeführt haben. Die von diesen Forschern stammenden Vakzinen gegen Typhus, Paratyphus und Cholera haben uns im Weltkrieg unschätzbare Dienste geleistet und große Erfolge gebracht. NOGUCHI konnte nachweisen, daß man mit abgetöteten Kulturen der Gelbfieberspirochäte aktive Immunität gegen das so gefürchtete Gelbfieber erzeugen und vorzügliche Immunsera herstellen kann. Gegen die verschiedensten lokalisierten Erkrankungen

wie Furunkulosen, Akne, Trichophytie usw. verwenden wir ebenfalls mit bestem Erfolg die Einspritzung von abgetöteten Keimen.

Gehen wir noch einen Schritt weiter, so kommen wir zu jenen Vakzinen, in übertragenem Sinne zu Impfstoffen, die nicht mehr aus den Erregern selbst, sondern nur mehr aus deren Derivaten oder Stoffwechselprodukten bestehen. Es seien hier vor allem die von МУСН und ДРҮКЕ aus Tuberkelbazillen hergestellten Partialantigene, das Tebe-protin, verschiedene Tuberkuline, ferner jene Stoffwechselprodukte und Gifte erwähnt, die zur aktiven Immunisierung gegen Tetanus, Diphtherie, Scharlach usw. Verwendung finden.

Eins muß festgehalten werden: Der Zweck und die gemeinsame Grundlage der Anwendung aller dieser Vakzinen, schlechtweg Impfstoffe genannt, ist der, eine aktive Immunisierung, also die Ausbildung von Schutzstoffen im Einzelindividuum selbst, und zwar durch dessen Mitarbeit, zu erreichen.

In diesem Zusammenhange ist es vollkommen falsch, wie dies so oft geschieht, auch für die Übertragung von Schutzstoffen auf passivem Wege, z. B. durch Heilsera, von einer Serumschutzimpfung zu sprechen. Denn hier liegt keine Impfung im eigentlichen Sinne vor und es wäre besser, nur von Serumbehandlung oder prophylaktischer Seruminjektion oder Einspritzung zu sprechen.

Wie schon früher erwähnt, sollte der Ausdruck „Vakzine“ nur für lebende Krankheitserreger, die zur Einverleibung zum Zwecke der aktiven Immunisierung bestimmt sind, Anwendung finden. Der Sprachgebrauch hat aber den Begriff dieses Wortes erweitert, indem er ihn im Sinne von „Impfstoffen“ schlechtweg, nicht nur auf Präparate, die aus abgetöteten Bakterien, sondern auch auf solche übertragen hat, die lediglich aus bakteriellen Stoffwechselprodukten, Giften und Derivaten bestehen. Er hat also die Begriffe „Vakzine“ und „Impfstoffe“ gewissermaßen identifiziert, allerdings in der Bedeutung, daß *Impfung einen Vorgang bedeutet, bei welchem dem Organismus ein Krankheitserreger oder seine Gifte einverleibt werden, gegen welche er Abwehrstoffe bilden soll. Es liegt also dem Ausdruck „Impfen“ der Begriff der aktiven Immunisierung, die Ausbildung von Schutzstoffen, also der aktiven Abwehr gegen gewisse Krankheitserreger, aber auch gegen deren Gifte durch das Individuum selbst zugrunde.* Und in diesem Sinne „impfen“ wir ‚gegen‘ Typhus, gegen ‚Tetanus‘ oder ‚Diphtherie‘ gleicherweise wie gegen ‚Lyssa‘ oder ‚Blattern‘, obwohl dort nur abgetötete Keime oder Gifte verwendet werden. In diesem Sinn erscheint mir auch die sprachliche Zusammenfassung aller derartigen Präparate, ob sie nun Vakzinen im engeren oder weiteren Sinne darstellen, durch die Bezeichnung „Impfstoffe“ schon aus dem Grunde die richtige zu sein, weil wir durch Einverleibung einer aus lebenden Erregern bestehenden Vakzine eine Immunisierung hervorrufen, die nicht nur gegen die Infektion mit diesem Erreger, sondern ebenso auch gegen seine Gifte gerichtet ist. Wenn wir also schon den Begriff der Vakzine auch auf Präparate aus abgetöteten Erregern übertragen, dann gehen wir nur konsequent vor, wenn wir denselben auch auf deren Derivate und Gifte ausdehnen. Denn ihnen allen

ist der *aktiv-immunisierende*, der *antigene* Charakter im Sinne dessen, was wir *Impfstoffe* nennen, gemeinsam.

Nach dieser Auffassung erscheint es aber paradox, von einer Impfung auch bei Verwendung von Heilseren zu sprechen.

Die ganze Vakzinetherapie und -prophylaxe hängt auf das Allerinnigste zusammen mit dem Gedanken der strengen Spezifität aller Infektionskrankheiten und ihrer Erreger, und es ist, soll eine Vakzineimpfung ihren Zweck erfüllen, deshalb immer die genaueste Kenntnis des Krankheitserregers, gegen den sie verwendet werden soll, nötig.

Der Organismus bildet nach Einspritzung von Typhusbazillen ausschließlich Schutzstoffe gegen Typhus, nach Einspritzung von Cholera-vibrionen ausschließlich solche gegen diese, aber niemals umgekehrt. Er beantwortet also jeden derartigen Eingriff genau nach seiner Spezifität, insofern er nur die diesem korrespondierenden, spezifisch eingestellten Gegenstoffe, sogenannte Immunkörper, erzeugt.

Wenn wir heute auch noch nicht gegen alle Infektionskrankheiten, ja selbst nicht einmal überall dort, wo wir den Erreger genau kennen, durch Verwendung von Vakzinen eine Schutzwirkung, eine Immunisierung erzielen können, so liegt dies vor allen Dingen daran, daß wir keineswegs immer gefahrlos den Versuch machen dürfen, mit lebenden, wenn auch abgeschwächten Erregern abortive Erkrankungen hervorzurufen. Wir sind vielmehr bei vielen infektiösen Erkrankungen zu besonderer Vorsicht genötigt, aber dennoch führt uns der einmal beschrittene Weg ständig weiter. Nach Ansicht KOLLES wäre die beste und vorsichtigste Methode der aktiven Immunisierung so durchzuführen, daß zuerst durch abgetötete oder stark abgeschwächte und ungiftig gemachte Impfstoffe zunächst eine sogenannte „*Grundimmunität*“ geschaffen wird. Erst wenn diese einmal sicher ausgebildet ist, dann könnte man bei manchen Erkrankungen eine Steigerung dieses Immunitätsgrades durch Anwendung virulenter Erreger oder wirksamer Gifte mit Aussicht auf Erfolg versuchen.

2. Die Arten der Vakzinen

Aus dem vorstehend angeführten Prinzip der Spezifität des jeder Infektionskrankheit zugehörigen Erregers ergibt sich in weiterer Folge, daß selbst bei Kenntnis dieses spezifischen Erregers noch eine bestimmte weitergehende Auswahl nötig ist. Je weiter unsere Kenntnisse in der Mikrobiologie fortschreiten, desto mehr erkennen wir, daß das, was wir bisher als Einheit einer Bakterienart aufgefaßt haben, mehr eine Zusammenfassung von Gruppen und Rassen, kurz zahlreicher Varianten darstellt, von denen jede wieder ihr besonderes, ihr eigenes Gepräge besitzt. So bestehen z. B. die Streptokokken aus Gruppen, die uns einheitlich erscheinen, sicher aber aus einer größeren Anzahl ganz besonderer Typen und Rassen zusammengesetzt sind, die wir nur zufolge der Unzulänglichkeit unserer Untersuchungsmethoden nicht scharf genug voneinander trennen können. So können wir heute schon unter den

Meningokokken zahlreiche Unterarten unterscheiden, deren jeder eine bestimmte ursächliche Bedeutung und Eigenart für den jeweiligen Krankheitsfall zukommt. Dies gilt natürlich auch für viele andere, früher einheitlich erschienene Bakterienarten. Es ergibt sich daraus eigentlich von selbst, daß zur Immunisierung gegen eine bestimmte Erkrankung immer die beste Vakzine diejenige ist, welche genau den gleichen Erreger enthält, der die betreffende Krankheit auch tatsächlich verursacht hat und mit diesem identisch ist. Dieses Bestehen verschiedener Typen innerhalb einer Bakteriengruppe hat nun dazu geführt, daß die auf Lager gehaltenen sogenannten *Lagervakzinen* stets eine Mischung verschiedener Typen einer Bakteriengruppe darstellen. Mit anderen Worten, die Bakterienstämme werden aus mehreren Krankheitsfällen gezüchtet und miteinander gemischt, in der Hoffnung, darunter auch jenen Typus zu haben, der annähernd wieder jener Form entspricht, die die betreffende Krankheit verursacht, gegen welche die Vakzine verwendet werden soll. Auf diese Weise werden die Typhus-, Gonokokken-, Staphylo- und Streptokokkenvakzinen usw. bereitet. Zwangsläufig wird zu therapeutischer Behandlung am zweckmäßigsten derjenige Bakterienstamm zur Vakzinebereitung benützt, der vorher aus dem Krankheitsfalle selbst gezüchtet wurde. Auf diese Weise gelangen wir zur Bereitung und Verwendung der sogenannten *Autovakzinen*, die dann die Sicherheit bieten, daß tatsächlich die Vakzine in allen ihren Einzelheiten der Prägung des Krankheitserregers, also seiner Individualität, voll entspricht. Der Vorzug dieser Autovakzinen, insbesondere zur Behandlung chronischer Erkrankungen, wie Gonorrhoe, Streptokokkenerkrankungen usw., gegenüber den Lagervakzinen ist heute durch die praktische Erfahrung tausendfältig erhärtet und läßt die Überlegenheit dieser für jede Krankheit individuell angepaßten Behandlungsweise gegenüber jener mit sogenannten Lagervakzinen deutlich erkennen.

3. Bereitung und Herstellung von Vakzinen

Wie schon eingangs erwähnt, stellen wir Vakzinen aus *lebenden* Bakterien (mit oder ohne Zusätze) und weiters aus *abgetöteten* Mikroorganismen her, wobei die Abtötung unter möglichster Schonung des Bakterieneiweißes durchgeführt werden muß. Die Abtötung selbst erfolgt auf physikalischem Wege durch Pasteurisierung, also durch schonendes Erwärmen, oder auch bei empfindlichen Bakterien, wie Influenzabazillen oder Gonokokken, durch Kälteeinwirkung. Durch chemische Zusätze, wie Phenol, Formol, Äther usw., können wir ebenfalls in schonender Weise die Bakterien abtöten. Andere Vakzinen werden dadurch bereitet, daß man die Bakterien vorher einer Autolyse unterwirft, oder nur Filtrate von solchen Autolysaten verwendet, doch haben sich diese Vakzinen wegen der meist starken Reaktionen, die sie hervorrufen, wenig eingebürgert. Manche Vakzinen enthalten überdies Beigaben, die angeblich die Resorption erleichtern und die Haltbarkeit erhöhen sollen. Eine Reihe von Vakzinen, z. B. die der Behring-Werke in Deutschland, werden mit einem besonderen chemischen Präparat, dem Yatren, versetzt,

andere, besonders Gonokokkenpräparate, enthalten neben den Gonokokken Zusätze von Urotropin, Protargol, oder wie die Vakzine von BUCURA, Mirion. Es ist sicher, daß diese Beigaben zu den einzelnen Präparaten nicht allein, wie behauptet wird, die Resorption beschleunigen und dadurch zu rascherer Antikörperbildung führen, sondern, daß manche dieser Beimengungen nebenher im Sinne unspezifischer Reize wirken und gewisse Erscheinungen im Sinne einer Proteinkörperwirkung auslösen. Diese Reizwirkung, die an sich mit der Ausbildung von Schutzstoffen, dem eigentlichen Zwecke der Vakzinebehandlung, nichts zu tun hat, mag in bestimmten Fällen ja einen besonderen Vorteil bieten, und wird darauf später bei Besprechung der Reizkörpertherapie noch ausführlich zurückzukommen sein. So ist es z. B. in dieser Hinsicht gar nicht gleichgültig, ob die zur Vakzinebereitung verwendeten Bakterienrasen durch Abschwemmen von gewöhnlichen oder von Blutagar-kulturen gewonnen werden. Solche Vakzinen können durch Beimengung dieses artfremden, dem Blutnährboden entstammenden Eiweißes unter Umständen nicht nur stärkere Lokal- und Allgemeinreaktionen hervorrufen, sie können sogar im besonderen Falle einen Organismus sensibilisieren und anaphylaktisch machen, so daß eine eventuelle spätere Seruminjektion der gleichen Blutart, auf der das Bakterium gezüchtet wurde, anaphylaktischen Schock auslösen kann. Ich pflege deshalb für Autovakzinen stets nur Menschenblut oder Aszitesnährböden zu benutzen, weil dann eine Sensibilisierung sicher ausgeschlossen werden kann.

Die Haltbarkeit fertiggestellter und auf Lager gelegter Vakzinen ist begrenzt, weil dieselben durch Oxydation und hydrolytische Vorgänge unter dem Einfluß der aus dem Glase übertretenden Alkalien mehr oder weniger starke Veränderungen erleiden. Diese Veränderungen der Vakzinen haben unerwünschte stärkere Reaktionen als Nebenerscheinungen zur Folge, und auch ihr immunisatorischer Wert leidet. Es ist daher im Interesse jedes Arztes gelegen, möglichst frische Vakzinen zu verwenden, um so mehr, als auch einige, wie z. B. Colivakzinen, durch Freiwerden giftiger Leibessubstanzen (Endotoxine) starke Nebenerscheinungen hervorrufen können. Am raschesten ist vielleicht die Gonokokkenvakzine derartigen Veränderungen unterworfen, und es sollte die Grenze ihrer Verwertbarkeit nur ganz wenige Monate betragen, wogegen andere Lagervakzinen als bis zu einem halben Jahr verwertbar anzusehen sind.

4. Die Anwendungsweise

Die Arten der Einverleibung der Vakzinen sind sehr verschieden. Die häufigste ist die sogenannte *parenterale*, d. i. die Einbringung in den Organismus mit Umgehung des Verdauungstraktes, und zwar durch Einspritzung in die Venen (intravenös), in die Muskeln (intramuskulär), unter die Haut (subkutan), in die Haut (intrakutan), oder durch Einreibung in die Haut (perkutan). Intralumbale oder intraperitoneale Einspritzungen von Vakzinen kommen praktisch nicht in Frage. Die

intravenöse Einspritzung ist im allgemeinen nicht notwendig und auch nicht besonders vorzuziehen, weil alle Nebenerscheinungen, wie z. B. Eigengiftigkeit der Vakzine, dabei verstärkt zum Ausdruck kommen und gewisse vorliegende Erkrankungen, wie Nierenaffektionen, z. B. Pyelonephritis oder Endocarditis, direkte Kontraindikationen für diese Art der Injektion darstellen können. Immerhin wird von manchen Therapeuten, so insbesondere zur Behandlung gewisser Formen der Gonorrhoe, die intravenöse Injektion den anderen Behandlungsformen vorgezogen. Ich empfehle im allgemeinen, besonders wenn sich die Therapie über einen längeren Zeitraum erstreckt, von der intravenösen Injektion überhaupt abzusehen, dagegen aber den Ort der Injektionen möglichst zu wechseln, und intramuskuläre und subkutane Injektionen alternierend, wenn möglich auch in unmittelbarer Nähe des Krankheitsherdes anzuwenden. Auf diese Weise wird dann möglichst viel neues Gewebe zur Immunkörperbildung herangezogen. Besondere Vorsicht ist bei mehrfachen, in Intervallen aufeinanderfolgenden Injektionen, der intravenösen Einspritzung wegen allfälliger Anaphylaxie entgegenzubringen.

Eine andere Art der Einverleibung von Vakzinen ist die auf dem Wege des Verdauungstraktes, per os oder rektal. Die ersten Versuche, die Aufnahme der Antigene in die Säfte des Körpers statt auf parenteralem Wege durch den Digestionstrakt zu erreichen und auf diesem Wege eine Immunität des Gesamtorganismus zu erzielen, stammen von EHRLICH, KLEMPERER und LÖFFLER. Die Versuche, auf diese Weise eine genügende und für die Ausbildung einer Immunität hinreichende Resorption des Antigens zu schaffen, waren aber keine befriedigenden. Die ganze Frage wurde neuerlich vor einigen Jahren, allerdings auf anderen Voraussetzungen fußend, von BESREDKA aufgeworfen. Schon vor ihm hatten PFEIFFER und ISSAEF gezeigt, daß die Resistenz des Peritoneums durch alle möglichen unspezifischen Substanzen, sofern diese nur eine entzündliche Reaktion hervorrufen, so weit gesteigert werden kann, daß die Versuchstiere bis zu 5 Tagen nachher eine mehrfach tödliche Dosis intraperitoneal einverleibter Bakterien vertragen. In diesem Falle gelang es also im Gegensatz zu echter Immunität, eine erhöhte Widerstandskraft hervorzurufen, eine lokale Reaktion, die eine unspezifische lokale Immunität gegen die verschiedensten Bakterien aufwies, ohne daß dabei irgendwelche Immunkörper im Sinne von Antikörpern gebildet worden waren. BESREDKA ging nun von dem Gedanken aus, eine solche lokale Immunität, und zwar eine spezifische, gegen einen bestimmten Erreger eingestellte, im Darmepithel zu erreichen. Auf Grund seiner Versuche gelangte er zur Ansicht, daß z. B. Milzbrandbazillen für das Meerschweinchen nur dann infektiös werden können, wenn ihnen Gelegenheit gegeben wird, in der Haut zu haften. Er nahm weiter an, daß auch ausschließlich nur die Haut für die Ausbildung der Milzbrandimmunität, und zwar ohne Ausbildung besonderer Antikörper, sondern lediglich dadurch, daß diese Immunität das Haften in der Haut verhindere, in Betracht käme. Alle anderen Organe wären nach der Auffassung BESREDKAS für die Milzbrandinfektion überhaupt unemp-

findlich,¹ und um eine Milzbrandimmunität zu erreichen, müsse lediglich eine Hautimmunität, also eine lokale histiogene Reaktion zustande kommen, die dann eine spezifische Unempfindlichkeit des gesamten Organismus gegen Milzbrand darstelle. BESREDKA hat diese Vorstellung auf eine ganze Reihe anderer Erkrankungen, wie Variola, Wundinfektionen und schließlich auch auf die Darmkrankheiten übertragen, bei denen die Darmschleimhaut als solche die gleiche Rolle wie die Haut beim Milzbrand spielen sollte. Danach gelänge es auch durch die per os verabreichten Vakzinen der verschiedenen Darminfektionskrankheiten eine solche Gewebsumstimmung der Darmschleimhaut, also eine lokale Immunität und Unempfänglichkeit gegen den betreffenden Infektionserreger zu erreichen. Diese BESREDKASche Immunisierungsmethode, unter dem Namen der *Biotherapie*, wurde im Weltkrieg bei den Truppen der Entente in größtem Maßstabe zur Anwendung gebracht. Es wurden abgeschwächte, später auch abgetötete Typhus-, Paratyphus-, Dysenteriebazillen oder Cholera vibrien jeweils in Pastillenform, meist unter vorausgehender Darreichung einer Gallenpille, per os genommen. Die Darreichung der Gallenpille hatte einerseits den Zweck, die bakterienschädigende Wirkung der Magensaftes auszuschalten (die Pillen müssen auf nüchternen Magen genommen werden) und überdies beruht die Wirkung der Galle darauf, daß sie die Darmschleimhaut vom Schleim- und Sekretbelag befreit, wodurch die eingeführten Bakterien unmittelbar mit der Darmschleimhaut in Kontakt gelangen und so die immunisatorische Umstimmung leichter herbeiführen können. Statt Galle kann man auch mit dem gleichen Erfolg eine Beigabe von Natrium benzoicum verwenden.

Diese Angaben von BESREDKA haben eine große Menge von Nachprüfern zur Untersuchung seiner Ergebnisse angeregt. Dabei hat sich herausgestellt, daß es tatsächlich gelingt, auch auf diesem oralen Wege Immunität hervorzurufen, daß aber, wenn eine solche Immunität tatsächlich ausgebildet wird, sich Antikörper auch im Blute vorfinden, was dafür spricht, daß die Erreger über das Darmepithel hinaus eingedrungen und auch andere Organe und Gewebe zur Antikörperbildung angeregt haben müssen. Damit aber ist die Theorie der lokalen, lediglich auf Gewebsumstimmung beruhenden Immunität des Darmepithels ohne Zuhilfenahme antikörperproduzierender Gewebspartien und Organe im wesentlichen widerlegt. Es hat sich auch tatsächlich gezeigt, daß die auf diesem Wege erreichbare Immunität nur einen verhältnismäßig niedrigen Grad jener Immunität darstellt, die man durch parenterale Einverleibung, also durch die Injektion der Vakzinen erzielt. Wenn eine orale Immunisierung einen Erfolg hat, dann sieht man immer auch freie spezifische Antikörper im Blut als Zeichen dafür auftreten, daß der gesamte Abwehrapparat des Körpers, nicht aber nur die lokal begrenzte Darmschleimhaut zur Produktion der Immunität herangezogen wurde.

¹ Ich habe mich durch eigene nicht veröffentlichte Versuche von der Unrichtigkeit dieser Voraussetzungen ebenso überzeugen können, wie andere Autoren, die darüber berichtet haben.

Eine brauchbare Immunität auf oralem Weg scheint man bisher noch am besten gegen Ruhrerkrankung (ALIVISATOS) und Maltafieber (NICOLLE und CONSEIL, DOLD) erzeugen zu können.

Auf die orale Immunisierungstherapie nach CALMETTE, durch Verfüttern von Tuberkelbazillen, werde ich später eingehend zurückzukommen haben; es sei nur erwähnt, daß es sich hierbei nicht lediglich um die Ausbildung einer Lokalimmunität im Sinne BESREDKAS, sondern einer allgemeinen Immunität handelt.

Hier muß aber noch ein anderes Verfahren erwähnt werden, weil es mit dem Begriffe der lokalen Immunität in einem gewissen Zusammenhang steht. Es ist eine altbekannte Tatsache, daß man auf Nährböden, die schon einmal längere Zeit mit Bakterien bewachsen waren, eine Neueinsaat von gleichen Bakterien nur schwer oder nicht mehr zum Wachsen bringen kann. Diese Tatsache erklärte BESREDKA im Gegensatz zu der alten Auffassung, daß diese Erscheinung ihre Ursache in einer Erschöpfung des Nährbodens, also an einem Mangel an geeigneten Nährstoffen habe, damit, daß er annimmt, es werde von den Bakterien im Verlaufe ihres Wachstums ein Stoff ausgeschieden, der als solcher die Entwicklung weiterer Bakterienkulturen verhindere. Er nannte diesen von Bakterien stammenden und gegen die Bakterien selbst gerichteten Stoff das „Antivirus“ und stellte sich vor, daß man mit diesem Antivirus ein infiziertes Gewebe durch Resorption dieses Antivirus wie mit einem Antiseptikum imprägnieren könne, wodurch die Vermehrung der Infektionserreger im Gewebe lokal verhindert werde. Er stellte sich aber zu gleicher Zeit auch vor, daß dieses Antivirus den mit ihm in Berührung kommenden Zellen eine Art aktiver Immunität verleihe. Je nach der Ursache der lokal begrenzten Erkrankungen stellt er sich dann mit dem zugehörigen Antivirus eine Art „spezifischer“ Verbände her.

Es handelt sich aber in dem vorliegenden Falle um nichts anderes, als um eine später zu besprechende Proteinkörpertherapie durch Bakterienzerfallsprodukte und nachfolgender Resistenzerhöhung des damit behandelten Gewebes.

Wir kommen nun noch auf ein anderes Immunisierungsverfahren durch Vakzinen zurück, auf die sogenannte *perkutane Einverleibung*, und hier sei zunächst das Verfahren von PETRUSCHKI erwähnt, der mit Stoffwechselprodukten der Tuberkelbazillen die Haut einrieb. Gegen lokal begrenzte Prozesse, Furunkel, Eiterungen verschiedenster Art, Otitis usw., besonders gegen Staphylokokkeninfektionen hatte auch WASSERMANN eine Staphylokokkensalbe zur Einreibung in die Haut empfohlen, durch welches Verfahren er eine lokal begrenzte Immunisierung des Gewebes in der Umgebung derartiger Herde erzielen wollte. Sein Präparat ist unter dem Namen Histoplast bekannt geworden. Wir wissen heute sehr wohl, daß nicht nur Eiweißstoffe, sondern tatsächlich auch Bakterien in die Haut eingerieben, von hier aus zur Resorption gebracht, zur Erzeugung von Immunität führen. Darauf beruht ja auch die seinerzeit schon von BÖHME als Diphtherieschutz angegebene und bereits erwähnte

Einreibung der Haut mit Diphtheriebazillen. In jüngster Zeit hat LÖWENSTEIN ebenfalls dieses Verfahren in einer besonderen Form durch Einreibung einer Diphtheriesalbe zur Prophylaxe der Diphtherie empfohlen. Seine Salbe enthält außer dem ungiftig gemachten Diphtherietoxin auch Bazillenleiber. Dieses Einreiben von Bakterien oder Bakterienstoffwechselprodukten in die Haut hat ja schon Vorläufer in Form der verschiedenen Tuberkulinsalben, wie solche von MORO, HAMBURGER, W. NEUMANN, LÖWENSTEIN usw. angegeben wurden, und die unter dem Namen Ektebin, Perkutan, Ateban, Dermotubin usw. im Handel erhältlich sind.

Auch die Schleimhaut, bei welcher natürlich noch günstigere Resorptionsbedingungen gegeben sind, als in der Haut, wurde zur Immunitäts erzeugung herangezogen, insbesondere in Form nasal eingeführter mit dem betreffenden Antigen getränkter Tampons oder Salben. Ein derartiges Verfahren wurde insbesondere auch durch Einbringung von ungiftig gemachtem Diphtherietoxin in die Nase angewendet. Die Heranziehung der Haut zu Reaktionen mit den zugehörigen Antigenen, das sind die betreffenden Bakterien, ihre Stoffwechselprodukte oder Gifte, zu diagnostischen Reaktionen sind ja allgemein bekannt und mögen hier nur kurz erwähnt als CALMETTE-Reaktion (Einträufeln ins Auge), PIRQUETSche Tuberkulin-Reaktion, SCHICK-Diphtherie-Reaktion, DICK-Scharlach-Streptokokken-Reaktion erwähnt werden. Desgleichen prüft man gegen Trichophytie, Gonokokken usw. die Reaktion der Haut, es sind dies aber alles allergische Reaktionen, die später besprochen werden sollen.

5. Die Dosierung der Impfstoffe

Was die Dosierung der zu Injektionen verwendeten Vakzinen betrifft, so ist es schwer, bestimmte Richtlinien anzugeben. Der Zweck der Vakzinebehandlung ist immer der, eine aktive Immunität zu erzeugen, gleichgültig ob man prophylaktisch oder therapeutisch handelt. Es ist ein Unterschied bei der therapeutischen Behandlung, ob es sich um akute oder um chronische Erkrankungen handelt. Es ist ferner nicht ein und dasselbe, ob man alte Leute oder solche, die im vollkräftigen Lebensalter stehen, zu immunisieren hat, oder Kinder. Als Grundprinzip hat zu gelten, daß wir, von ganz besonderen Fällen abgesehen, mit den Vakzinen keine wie immer gearteten lokalen oder allgemeinen Nebenerscheinungen wie Infiltrate, Fieber usw. hervorrufen wollen, sondern daß nur solche Dosen gewählt werden, die anstandslos vertragen und doch zu ansteigender Immunisierung im Laufe der Behandlung führen werden. Handelt es sich um prophylaktische Maßnahmen, dann wird man im allgemeinen mit einer oder mit zwei Injektionen, die allerdings höher dosiert sind, auskommen. Man will mit wenigen Injektionen viel Antigen einbringen, und deshalb sind sie höher dosiert, was aber manchmal unangenehme Nebenerscheinungen auslöst. Wollen wir chronische Erkrankungen behandeln, dann beginnen wir mit niedrigen

Dosen, etwa mit 10 bis 25 Millionen Keimen, und steigen mit jeder Injektion allmählich an bis zu Höchstdosen von einigen Milliarden im Kubikzentimeter, sofern die aus den vorhergehenden Injektionen geschöpften Erfahrungen diesen Anstieg erlauben. Handelt es sich dagegen um die therapeutische Beeinflussung akuter Infektionen, dann ist vor allen Dingen die Höhe etwa bestehenden Fiebers und die Art der Erkrankung zu berücksichtigen. Einzelne Vakzinen wirken an sich fiebererregend, und da es nicht gleichgültig ist, ob ein schon an sich hohes Fieber durch die Injektion der Vakzine noch eine Steigerung erfährt, muß dies bei der Dosierung entsprechende Berücksichtigung finden. Da einerseits die durch die Vakzine angeregte Schutzkörperbildung nicht sofort eintritt, andererseits keine Zeit verloren gehen darf, so kombiniert man, wo man ein wirksames Serum hat, diese passive Immunisierung mit der Vakzinebehandlung (Serovakzination). Im allgemeinen wählt man mittlere Vakzine-Dosen, doch werden bei gewissen Erkrankungen, z. B. Orchitis gonorrhoeica, auch auffallend hohe Dosen verwendet.

Dem ganz unberechtigt ängstlichen Standpunkt mancher Ärzte in bezug auf Anwendung von Vakzinen bei Kindern, besonders bei Säuglingen, sei hier ganz besonders entgegengetreten, ausgenommen, es handle sich um Coli-, Typhus- oder Dysenteriebazillen usw., denen eine besondere Eigengiftigkeit zukommt. Ich selbst kenne eine ganze Reihe von Fällen, in denen kleine Kinder, ja selbst Säuglinge an schwersten Streptokokken- oder Staphylokokkenabszessen, Ohreiterungen usw. erkrankt waren, und bei denen die Behandlung mit 5 bis 10 Millionen Keimen begonnen und mit durchschlagendem Erfolg beendet wurde. Es scheint, als ob das kindliche Alter der Streptokokkeninfektion im Gegensatz zu der mit zunehmendem Alter häufigeren Staphylokokkeninfektion mehr zuneige. Aber ebenso erscheint es mir, als ob Kinder, insbesondere ganz kleine Kinder, viel rascher und besser auf den gegebenen Impuls Schutzstoffe erzeugen würden, als viele Erwachsene. Deshalb ist selbst das Säuglingsalter nach meinem Erfahren absolut keine Kontraindikation gegen eine Vakzinebehandlung, im Gegenteil, diese zeitigt gerade hier häufig die schönsten therapeutischen Erfolge. Nur sind die Vakzinen entsprechend schwächer zu dosieren.

Was schließlich das Zeitintervall anlangt, in welchem die einzelnen gesteigerten Injektionen einander folgen sollen, so läßt sich dieses für jeden speziellen Fall nicht vorweg festsetzen. Doch soll im allgemeinen bei subkutaner oder intramuskulärer Applikation zwischen den Einzelinjektionen ein drei- bis fünftägiger Zwischenraum eingeschaltet werden. Ist man im Laufe der Immunisierung zu den höchsten Dosen, ein bis mehreren Milliarden gekommen, wobei gewöhnlich 8 bis 10 Injektionen vorausgegangen waren, dann sind die Zwischenräume zwischen den letzten Einzelinjektionen größer, etwa 8 bis 14 Tage zu wählen. Es ist natürlich klar, daß dieses allgemeine, auf praktischer Erfahrung aufgebaute Schema, wenn auch in vielen, so doch nicht in allen Fällen Geltung hat und individuellen Anforderungen anzupassen sein wird.

6. Reaktionen

Einiges darüber wurde schon gestreift. Ob eine Vakzine örtliche oder allgemeine Reaktionen hervorrufft oder nicht, hängt erstens von individuellen Verschiedenheiten des jeweiligen Organismus, zweitens von der Art und Konzentration der Keime, schließlich aber auch von der Art und Lokalität der Injektion ab. Die vom Individuum abhängige Verschiedenheit konnte man am besten im Felde, bei den Massenimpfungen gegen Typhus beobachten, wo bei gleichzeitiger Verwendung einer und derselben Vakzine bei den verschiedenen Menschen alle Stufen der Reaktion, und zwar von völliger Reaktionslosigkeit bis zu starken örtlichen und allgemeinen Erscheinungen beobachtet werden konnten.

Was die Abhängigkeit der Reaktion von den Vakzinen betrifft, so reizen vielfach alte, abgelagerte, durch Autolyse veränderte Vakzinen viel stärker als frische. Dies beruht wahrscheinlich auf der Ausbildung von Spaltprodukten und dem Freiwerden giftiger Leibes-substanzen (Endotoxine). Auch ist für allerdings wenige besonders empfindliche und zu Erythemen u. dgl. neigende Personen der geringe, den Vakzinen meist beigegebene Karbolzusatz schon ausreichend, um örtliche Reaktionen hervorzurufen. Ferner geben alle Vakzinen, welche vorher einer Trocknung unterworfen waren, oder die aus ausgelaugtem Bakterieneiweiß, Bakterienfiltraten usw. bestehen, im allgemeinen stärkere Allgemein- und Lokalreaktionen (z. B. Colivakzinen). Insbesondere aber, wenn Vakzinen, wie dies in Frankreich häufig der Brauch ist, durch Einengung von Bouillonkulturen hergestellt wurden, dann enthalten sie sehr viele Eiweiß-Spaltprodukte, die heftige Reaktionen hervorrufen können. Dies ist dann häufig in Verkennung des Zweckes, den man erreichen will, der Anlaß, daß von manchen Ärzten diese starken Reaktionen solcher Vakzinen als günstiges Vorzeichen für die zu erwartende Wirkung der Vakzine angesehen werden. Wir werden darauf bei Besprechung der Reiz- oder Proteinkörpertherapie noch zurückkommen. An Stelle des Karbols wird heute den Vakzinen vielfach eine geringe Menge von Formol zugesetzt, um die Sterilität der Vakzinen zu garantieren. Es kommt dabei manchmal zur Bildung von Aminosäuren, die zu mehr oder weniger ausgeprägteren, aber an sich unbedeutenden Nebenreaktionen führen können, ein Umstand, der vielleicht lediglich in der Kinderpraxis von störender Wirkung sein kann.

Um schließlich noch den Einfluß der Applikation zu besprechen, so sind lokale Reaktionen bei intravenöser Injektion am wenigsten zu fürchten, um so heftiger aber können allgemeine Reaktionen auftreten, falls solche überhaupt durch die betreffenden Vakzinen hervorgerufen werden. Bei subkutaner oder intramuskulärer Behandlung müssen alle jene Stellen, wie z. B. Vorderseite der Unterschenkel usw., die die Vakzine in der Nähe von Faszien oder Periost deponieren würden, als Injektionsstellen vermieden werden; man wählt am zweckmäßigsten solche Stellen, an denen das entsprechend ausgebildete Unterhautzell-

gewebe oder die Stärke der Muskulatur eine rasche Resorption gewährleisten.

Außer den lokalen und allgemeinen gibt es noch sogenannte Herdreaktionen.

Lokal können nach der Injektion Erytheme, schmerzhaftes Schwellungen, Infiltrate usw., ja selbst wie bei Neutuberkulin, sterile Abszesse entstehen, deren Behandlung eine rein symptomatische sein wird.

Die allgemeinen Reaktionen äußern sich in Temperaturanstieg, Kopfschmerzen, Schwindel und Unwohlsein, manchmal gefolgt von Hautausschlägen in Form einer universellen Urtikaria. Erstere werden am besten durch öftere Darreichung kleiner Pyramidongaben bekämpft.

Die sogenannten Herdreaktionen können verschieden sein. Einmal kann unmittelbar auf die Injektion oder erst im Gefolge der Immunisierung am eigentlichen Herd der Erkrankung eine deutliche Reaktion beobachtet werden, so z. B. bei Drüseneiterung eine ganz auffallend gesteigerte und vermehrte Sekretion, eine Erweichung der Herde, z. B. bei Trichophytien, oder ein Erhärten und Nichtausreifen frisch aufgeschossener Furunkel usw. Es können aber auch andere krankhafte Stellen im Körper, die mit der bestehenden Erkrankung, gegen die wir immunisieren wollen, in gar keinem Zusammenhang stehen, mitgereizt werden. So z. B. wenn im Verlaufe einer Furunkulose oder Colicystitisbehandlung Erkrankungsherde an Iris, Lunge, Nierengewebe, Herzklappen usw. eine Mitbeteiligung aufweisen, die wir durch den zu setzenden Impuls für die Immunisierung durch die Vakzinierung gar nicht hervorrufen wollten.

Diese letztere ist dann eine unerwünschte Nebenerscheinung, die jedoch im allgemeinen beim Vakzinieren seltener in Erscheinung tritt, uns aber immer ein Indikator dafür sei, daß wir beim speziellen Falle zu hohe Dosen der Vakzine in Anwendung brachten. Das gleiche gilt auch für das Auftreten störender Allgemeinreaktionen, die wir ebenfalls nicht als einen erwünschten Faktor in den Rahmen der Vakzinebehandlung einfügen können.

Am ehesten sind noch lokale Reaktionen am Orte der Injektion, als von untergeordneter Bedeutung, weil individuell zwar verschieden, aber belanglos aufzufassen, immer vorausgesetzt, daß es sich nicht etwa infolge Unreinheit der Spritze oder der Vakzine um eine Infektion handelt. *Erwünscht* und mit ein Indikator für die bereits einsetzende oder in Fluß gebrachte Immunisierung sind uns nur jene Herdreaktionen, die sich an dem eigentlichen Krankheitsherde, gegen den wir ankämpfen, mehr oder weniger sichtbar abspielen. Es ist völlig falsch und eine Verwechslung mit gewissen Zielen der später zu besprechenden Protein-körpertherapie, wenn man für den zu erwartenden Erfolg einer Vakzine-therapie als Gradmesser das Auftreten von Fieber ansieht, wie dies immer und immer wieder von einigen Ärzten geschieht. Fieber ist im Verlaufe der Vakzinetherapie eine ungewollte Allgemeinreaktion, und sein Auftreten steht in gar keinem nachweisbaren Verhältnisse zur immunisatorischen Kraft einer Vakzine.

7. Verwendung und Wirkung der Impfstoffe

Der Zweck der Anwendung von Vakzinen besteht darin, aktive Immunität hervorzurufen und das Anwendungsgebiet liegt auf prophylaktischem und therapeutischem Gebiete. Dabei ist zu erwähnen, daß jede Anwendung der Vakzinen zur Auslösung von starken Allgemeinreaktionen oder bestimmten aber unspezifischen Herdreaktionen, wie beispielsweise die von WAGNER-JAUREGG eingeführte Behandlung der multiplen Sklerose mit Typhusvakzinen in ein anderes Gebiet, und zwar in jenes der unspezifischen Reiz- oder Proteinkörpertherapie fällt, das später noch ausführlich besprochen werden wird.

Die Vakzinebehandlung dient also im eigentlichen Sinne rein immunisatorischen Zwecken, es sollen durch sie besondere spezifische Antikörper, die gegen einen ganz bestimmten Erreger gerichtet sind, erzeugt werden.

Allerdings müssen wir einfügen, daß wir in das Wesen der Immunität als solchem vielfach noch keinen genügend klaren Einblick haben. Wir sehen einerseits eine natürliche angeborene Immunität bei manchen Individuen vorliegen, bei der wir sogenannte Antikörper, wie sie sich nach künstlicher Immunisierung im Blut finden, häufig gar nicht nachweisen können. In solchen Fällen muß eine besondere histiogene, d. h. eine an die Gewebszellen selbst gebundene Fähigkeit, die schädliche Auswirkung eingedrungener Infektionserreger zu verhindern, vorliegen.

Wenn wir eine Vakzine injizieren, dann rufen wir im Organismus eine Reaktion hervor, die diesen zur Ausbildung von Schutzstoffen anregt, die wir dann auch gewöhnlich in Form von im Blute kreisenden Antikörpern nachweisen können. Die Vakzinebehandlung führt also im Gegensatz zur passiven Immunität, wie wir sie durch Einspritzung von Heilserum und seiner Immunkörper in einen Organismus übertragen, zu aktiver Immunität, d. h. der Organismus selbst bildet in seinen Gewebszellen die entsprechenden Abwehrstoffe und schickt diese in den Blutstrom.

Der Begriff der aktiven Immunität erschöpft sich aber keineswegs mit dem Nachweis von Antikörpern, noch sind auch Immunität und Antikörper identisch. Die aktive Immunität beruht auf einer Umstimmung, einer Zustandsänderung der Gewebszellen zufolge ganz spezifisch ausgelöster Reaktionen, und die Antikörper, die wir dann nachweisen können, sind lediglich der Ausdruck dieser zellulären Umstimmung. Eine solche Umstimmung, das ist die aktive Immunität, kann fortbestehen, ja zeitlebens auch dann erhalten bleiben, wenn die Antikörper aus dem Blute verschwunden und nicht mehr nachweisbar sind. Trotzdem können wir im allgemeinen die Höhe des erzielten Immunitätsgrades, also die Reaktions- und Umstimmungsfähigkeit eines Individuums nach natürlicher Infektion oder künstlicher Immunisierung quantitativ nach der Art und Menge dieser im Blute vorgefundenen Reaktionskörper (Antikörper) bestimmen und wir sehen häufig in einem Organismus, der einmal aktiv immunisiert wurde, aber keine

Antikörper mehr im Blute aufweist, diese Antikörper sofort wieder auftreten, wenn wir, sei es durch natürliche Infektion oder neuerliche Vakzinierung, dem umgestimmten reaktionsbereiten Gewebe neuen Impuls zu funktioneller Äußerung, die Immunität in Erscheinung treten zu lassen, geben.

Ob aktive Immunität in einem Individuum erzeugt werden kann oder nicht, hängt in erster Linie vom Individuum selbst ab. PFAUNDLER hat mit Bezug auf die aktive Diphtherieimmunisierung von konstitutioneller Feiungsfähigkeit oder Unfähigkeit gesprochen, und zwischen diesen beiden Extremen sehen wir bei den einzelnen Individuen alle Abstufungen vorliegen. Mit anderen Worten, manche Individuen bilden leicht und rasch Immunkörper, andere schwer oder gar nicht, und je nach dem Vorhandensein dieser Fähigkeit wird sich natürlich auch der Ausgang des Kampfes zwischen Organismus und eingedrunenem Infektionserreger abspielen. Außerdem dürfen wir nicht vergessen, daß es Einflüsse und Zusammenhänge gibt, die in einem Individuum, das einen bestimmten Immunitätsgrad erreicht hat, diesen herabsetzen können, und wir suchen dieses Geschehen in sogenannten Konstitutionschwankungen, denen gewisse Individuen mehr oder weniger unterworfen sind, zu finden.

Solche Schwankungen können durch äußere oder innere Ursachen bedingt sein. So ist es z. B. eine bekannte Erscheinung, daß Verdauungsstörungen, insbesondere Verstopfungen, mit denen gewisse Auto-intoxikationen vom Darm aus einhergehen, eine gleichzeitig bestehende Akne zu solchen Zeiten immer wieder zu neuerlichem Aufflammen bringen, weil die vom Darne aus resorbierten Giftstoffe lähmend oder schädigend auf die bereits gebildeten Abwehrstoffe (siehe Opsonine) einwirken.

Auf den ersten Blick erscheint es uns paradox, daß wir Vakzinen therapeutisch auch dort verwenden, wo bereits eine Infektion, ja sogar eine akute Infektionskrankheit, wie septische Prozesse, Typhus usw. vorliegen. In allen diesen Fällen ist ja der Organismus mit Antigen ohnehin förmlich überschwemmt und es erscheint vorweg nicht erklärlich, was es für einen Zweck haben sollte, neuerlich in einen solchen Organismus noch Antigen einzuführen. Und doch lehrt uns die Erfahrung, daß wir manchesmal dadurch wesentliche therapeutische Erfolge erzielen können. Zur Erklärung stellen wir uns vor, daß bestimmte Organe und das direkt an den Infektionsherden gelegene Gewebe durch die Überschwemmung mit Antigen in ihrer Antikörperproduktion bereits geschwächt und erschöpft wurden, und so ihre Reaktionsfähigkeit verloren haben. Treffen wir aber durch das von uns eingeführte Antigen Gewebspartien, die sozusagen noch gesund, d. h. reaktionsfähig sind, dann bringt der von uns gesetzte Reiz durch das neu eingebrachte Antigen eine Antikörperproduktion dortselbst in Fluß, die weitaus reichlicher ist als zur Bindung der eingeführten fremden Substanz, eben dem Antigen, erforderlich ist. Da aber diese einmal in Fluß gebrachte Funktion dieses Gewebes (z. B. Retikuloendothelzellen) fortlaufend andauert, so liefern wir von diesen Stellen aus dem Organismus

neue Immunkörper, die er von den mit Antigen überschwemmt und erschöpften Gewebepartien nicht mehr erhalten konnte.

Das gleiche gilt für abgegrenzte Infektionsherde, bei denen das unmittelbar den Herd umgebende Gewebe durch fortlaufende Inanspruchnahme, durch ständige Berührung mit dem Antigen ebenfalls erschöpft und reaktionsunfähig geworden ist. Auch hier werden wir durch Heranziehung und Inbetriebsetzung gesunden Gewebes den gewünschten Erfolg der entsprechenden Antikörperbildung erzielen. Dies gilt auch für solche Fälle, wo ein chronischer Infektionsherd durch bindegewebigen Abschluß zufolge chronisch entzündlicher Reaktion das Übertreten von Antigen zu abwehrfähigem Gewebe verhindert, und wo wir erst durch die der Vakzination folgende Antikörperproduktion diese mit Erfolg an den Herd selbst auf dem Umwege durch die Blutbahn heranbringen können.

Es gibt in dieser Beziehung allerdings auch Momente, die zur Vorsicht mahnen, ja sogar Kontraindikationen für eine Vakzinebehandlung darstellen können. So kann es z. B. bei chronischer Phthise mit Mischinfektion durch fortgesetztes Übertreten der die Phthise begleitenden Eitererreger, durch sogenannte Autoinokulation zu einer Erschöpfung des gesamten an der Abwehr beteiligten Gewebes kommen. Bringen wir in einen solchen Organismus durch die Vakzineinjektion Antigen ein, und stößt dieses nur mehr auf reaktionsunfähiges Gewebe, dann wird nicht nur der erhoffte Erfolg ausbleiben, sondern neuer Schaden gestiftet werden. Es ist also beispielsweise bei der Therapie jener Phthisiker, bei denen die Erkrankung durch septische Prozesse kompliziert ist, kurz, überhaupt bei all denjenigen infizierten Individuen, die sich bereits in einem sehr geschwächten Allgemeinzustand, einer Art Kachexie befinden, immer eine gewisse Vorsicht bei der Verwendung von Vakzinen geboten.

Damit kommen wir zu einer anderen Frage, der Gefahr der sogenannten negativen Phase. Man stellte sich vor, daß durch eine Vakzineinspritzung die im Blute kreisenden und zur Abwehr der Infektion dienenden Antikörper durch das künstlich eingebrachte Antigen gebunden und abgesättigt, also förmlich mit einem Schlage zum Verschwinden gebracht werden könnten. Auf diese Weise wäre der Organismus wenigstens für Augenblicke plötzlich seiner wichtigsten Schutzstoffe beraubt, und zu diesem Zeitpunkte bestünde dann die höchste Gefahr für das schrankenlose Fortschreiten der natürlichen Infektion. Wir dürfen aber nicht vergessen, daß die Antikörper, die im Blute kreisen, lediglich der Ausdruck der Zellfunktion des zur Abwehr bereits umgestimmten und funktionierenden Gewebes, nicht aber das Wesen der Immunität selbst darstellen, daß sie vielmehr fortlaufend ersetzt und ergänzt werden. Wir dürfen auch nicht vergessen, daß durch die eingebrachte Vakzine einerseits nur relativ wenig Antikörper gebunden werden, andererseits freibleibende Reste des Antigens rasch an Antikörper produzierende Zellen gelangen, die alsogleich zu regulierender, stärkerer Produktion angeregt werden. Diese negative Phase, die noch immer eine gewisse überschätzte Rolle in der Praxis spielt, hat heute

wohl zum größten Teil ihre Bedeutung in der Beurteilung des Immunitätsforschers verloren. Ich habe schon vor Jahren auf diesen Umstand und auf Grund meiner tierexperimentellen Studien bei Typhusimmunisationen hingewiesen.

Eine gewisse Bedeutung wird der negativen Phase nur dort noch zuerkannt werden müssen, wo eine Schutzimpfung gerade in jenen Zeitraum der Infektionskrankheiten, die wir die Inkubation nennen, und wo der Organismus gerade eben daran geht, sich zur Antikörperbildung vorzubereiten, vorgenommen wird. In solchen Fällen kann eventuell, wie dies bei Typhus bereits beobachtet wurde, ein beschleunigter Ausbruch der Erkrankung und ein schwererer Verlauf hervorgerufen werden.

Die verschiedenen Vakzinen, besonders im erweiterten Sinne als Impfstoffe zur Erzeugung aktiver Immunität zusammengefaßt, rufen, wie erwähnt, im Organismus Reaktionen hervor, von denen ein Teil ihren sichtbaren Ausdruck im Auftreten von Schutzstoffen d. h. Antikörpern im Blute und in den Gewebsflüssigkeiten findet.

Wir kennen verschiedene derartige Antikörper und schließen aus ihrer Art und Menge auf den Grad der jeweils bestehenden Immunität, auf die Stärke der einem Individuum zukommenden Schutz- und Abwehrkräfte.

a) Die Agglutinine

Nach der Injektion von Vakzinen, die Bakterien in lebendem oder abgetötetem Zustande enthalten, sehen wir zumeist als erste Reaktion der einsetzenden aktiven Immunisierung die sogenannten *Agglutinine* im Blutserum auftreten. Es sind dies Antikörper, deren genauere Kenntnis wir GRUBER verdanken. Sie wurden zwar schon vor ihm von CHARRIN und ROGER gesehen, aber nicht richtig gedeutet.

Das Serum eines mit einem Bakterium immunisierten Tieres, ein sogenanntes Immunserum, zeigt in dieser Beziehung folgende Eigenschaften: Bringt man einen Tropfen eines solchen mit Kochsalzlösung verdünnten Serums mit einer Emulsion toter oder lebender Bakterien von gleicher Art, wie sie zur Immunisierung gedient haben, zusammen, so werden die vorher in der Flüssigkeit gleichmäßig verteilten Mikroorganismen zu *Haufen zusammengeballt, d. h. agglutiniert*. Unter dem Mikroskop kann man diesen Vorgang sehr schön beobachten. Man sieht, wie die lebenden, rasch beweglichen Bakterien plötzlich, wenn sie aneinander vorüberschießen, gegenseitig hängen bleiben, zuerst zwei, dann immer mehr, und schließlich bilden sich ganze Haufen und Klumpen solcher zusammengeballter Bakterien, die unter Verlust ihrer Beweglichkeit wie Inseln in der umgebenden bakterienfreien Flüssigkeit liegen.

Füllt man eine solche Mischung von verdünntem Immunserum und dazugehöriger Bakterienemulsion in Eproutetten, dann kann man mit bloßem Auge ebenfalls den Vorgang beobachten. Nach einiger Zeit werden zum Unterschiede zu dem mit Normalserum und Bakteriengemisch aufgestellten Kontrollröhrchen in dem ersteren, die bis dahin gleich-

mäßig suspendierten Bakterien immer mehr und mehr zusammengeballt, bis diese Ballen schließlich zu Boden sinken und in der Kuppe der Eprouvette einen flockigen Niederschlag bilden. Die darüber stehende Flüssigkeit ist vollkommen klar geworden, im Gegensatz zum Kontrollröhrchen, in welchem die durch die Suspension der Bakterien erzeugte gleichmäßige Trübung bestehen bleibt.

Diese Agglutinine sind spezifisch und das Blut z. B. eines mit Choleravibrionen vorbehandelten Organismus reagiert in dieser Weise nur gegenüber Choleravibrionen. Allerdings finden sich manchesmal auch im Normalblute Agglutinine gegen verschiedene Bakterien in geringer Menge vor. Ihre Menge ist aber so klein, daß schon geringe Verdünnungen eines solchen Serums gar keine Reaktionen mehr geben. Dagegen reicht die wirksame Grenze eines Immuserums sehr hoch hinauf, und man benützt diese Tatsache zur Ausschaltung etwa vorhandener, sogenannter „Normalagglutinine“. Nur gewisse Verwandtschaftsreaktionen, sogenannte Mitagglutinationen, werden bei nahe verwandten Bakterien beobachtet. So kann ein Typhusimmuserum auch gegenüber Paratyphusstämmen das Phänomen der Agglutination aufweisen. Wenn man aber das Serum stärker verdünnt, tritt wiederum die spezifische Reaktion gegen Typhusbazillen ausschließlich und allein in Erscheinung.

Da diese agglutinierenden Reaktionskörper auch im Verlaufe der natürlichen Infektion bei den meisten Infektionskrankheiten im Blutserum beobachtet werden, so ist es auf der Hand liegend, daß diese Erscheinung besonders zur Diagnosenstellung benützt wurde, und auf die Bedeutung dieser Reaktion für die Praxis wurde zuerst von GRUBER aufmerksam gemacht. Diese unter dem Namen GRUBER-WIDALSche Reaktion bekannt gewordene Diagnostik wird heute allgemein bei Typhus, Paratyphus A und B, den verschiedenen Dysenterien, Maltafieber, Febris undulans usw. angewendet und ist zum unerläßlichen Behelf geworden.

In die Rolle, welche die Agglutinine in der Abwehr bakterieller Infektionen spielen, haben wir noch keinen klaren Einblick, tatsächlich aber treten sie bei fast allen bakteriellen Infektionskrankheiten in Erscheinung, und zwar zu jenem Zeitpunkte, in welchem das Stadium der Pyrexie oder Bakteriämie seinem Ende entgegengeht, und mit ihrem Auftreten schwinden auch meistens die betreffenden Erreger vollkommen aus der Blutbahn, man sich im Darne oder anderen Organen festzusetzen. Darauf beruht ja z. B. die Tatsache, daß man in den ersten 8 bis 14 Tagen einer typhösen Erkrankung das Blut vorwiegend auf das Vorhandensein von Typhusbazillen (bakteriämisches Stadium) untersucht, denn zu dieser Zeit ist die GRUBER-WIDALSche Reaktion noch negativ. Schlagartig aber verschwinden gewöhnlich nach diesem Zeitraum die Bakterien aus dem Blute, und es treten die ersten Agglutinine auf, die sich dann in kurzer Zeit rasch vermehren. Zu diesem Zeitpunkte ist die GRUBER-WIDALSche Reaktion dann der beste diagnostische Behelf, um die Erkrankung sicherzustellen.

Reichliche und schnelle Agglutininbildung wird vielfach, z. B. gerade bei Typhus oder Maltafieber, als ein günstiges prognostisches Vor-

zeichen angesehen, wogegen der Mangel oder mangelhafte Ausbildung der Agglutinine als ungünstige Zeichen gewertet werden. Auch das rasche Absinken des Agglutinationstiters wird vielfach als Vorzeichen eines bald zu erwartenden Rezidivs aufgefaßt. Ich habe bei Typhuserkrankungen verschiedentlich die Beobachtung gemacht, daß ein Ausbleiben der Agglutininbildung bei gleichzeitiger Kettenbildung der Bakterien in den Gallekulturen ein prognostisch sehr ungünstiges, ja ein ominöses Vorzeichen darstellt.

b) Die Lysine

Eine andere Art von Immunkörpern sind die *Lysine*. Sie wurden von R. PFEIFFER entdeckt, der beobachtete, daß, wenn man einen Organismus (Meerschweinchen) gegen Choleravibrionen immunisiert, die Körperflüssigkeiten dieses Tieres die Eigenschaft gewinnen, Cholera-vibrionen dadurch abzutöten, daß sie diese vollkommen auflösen und zum Verschwinden bringen. Spritzt man z. B. einem solchen immunisierten Meerschweinchen Choleravibrionen in die Bauchhöhle und entnimmt dieser durch Punktion einen Tropfen Flüssigkeit, so kann man unter dem Mikroskop den ganzen Vorgang beobachten. Zuerst geht die Beweglichkeit der Vibrionen verloren, dann verlieren sie ihre Gestalt, werden zu kleinen Kügelchen, die immer kleiner werden, bis auch diese schließlich verschwinden. Der gleiche Vorgang läßt sich beobachten, wenn man das frische Blutserum derartiger Versuchstiere mit den Vibrionen im Reagenzglas mischt. Solche bakterienauflösende (*bakteriolytische*) und bakterienabtötende (*bakterizide*) Immunkörper kann man gegen verschiedene Bakterienarten nicht nur im Laboratoriumsversuche, sondern auch im Verlaufe natürlicher Infektionen entstehen sehen. Auch hier sei erwähnt, daß sich im Blutserum normaler Individuen bakterienauflösende Stoffe vorfinden können, doch unterscheiden sich diese Lysine des normalen Serums von den im Verlaufe aktiver Immunität ausgebildeten Lysinen vor allem nicht nur durch ihre geringere Menge, sondern auch dadurch, daß sie sehr hinfällig und im Gegensatz zu den resistenten Immunlysinen leichter zerstörbar sind. Um sich über die Wirkung solcher Immunlysine eine annähernde Vorstellung zu machen, gebe ich eine Berechnung von SHIGA wieder, die er auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen aufstellte. Er immunisierte mit Dysenterievakzine Tiere, bei denen er vorher festgestellt hatte, daß sie nur ganz geringe Mengen von normalen Lysinen gegen Dysenteriebazillen im Blute aufwiesen, und fand nach Abschluß der Immunisierung, daß 1 ccm Blutserum eines solchen mit Vakzine immunisierten Tieres 160.000 Millionen Dysenteriebazillen abzutöten imstande war.

So wissen wir z. B., daß die erste Reaktion des Organismus auf eine Schutzimpfung, selbst mit einer relativ kleinen Dosis abgetöteter Typhus-bazillen, das fast sofortige Auftreten derartiger bakteriolytischer Schutzkörper und Agglutinine zur Folge hat. Dabei ist es interessant, daß man im allgemeinen ein fast völliges Parallellgehen der beiden Werte für Agglutinine und bakteriolytische Schutzstoffe nach Typhusvakzination

feststellen konnte, obwohl beide Immunkörper als solche miteinander nichts zu tun haben, und jeder für sich im Abwehrkampfe gegen die Infektion sicherlich eine besondere Rolle spielen dürfte. Aus dieser Tatsache, und aus der ganz deutlichen Wirkung der bakteriolytischen Abwehrstoffe ist es weiterhin erklärlich, daß das Auftreten zahlreicher Agglutinine, die ja leicht festzustellen sind, im Blutserum und zu Beginn der Erkrankung eine günstige prognostische Bedeutung gewonnen hat.

c) Die Opsonine und Bakteriotropine

Während man den Entstehungsort der bisher genannten Immunkörper im Organismus (Retikuloendothel) noch nicht mit genügender Sicherheit feststellen konnte, scheinen die *Opsonine* vorwiegend von den weißen Blutkörperchen, den Leukozyten, selbst gebildet zu werden, und zwar vorwiegend von den polynukleären Formen.

Das Eigenartige der Opsonine ist dadurch bedingt, daß sie sich einerseits sehr häufig schon im Blutserum normaler, gesunder Menschen vorfinden, andererseits, daß bei der Wirkung dieser Antikörper die Leukozyten mitbeteiligt sind, wodurch ihre wesentliche Rolle in der Abwehr gegen eine bakterielle Infektion in besonders augenscheinlicher und sinnfälliger Weise zum Ausdruck kommt. Entdeckt wurden diese Immunkörper von NEUFELD und RIMPAU, sowie von WRIGHT, der sie *Opsonine* nannte. Schon METSCHNIKOFF, hatte ganz im Gegensatz zur Lehre der „Humoraltheorie“, welche die Schutzwirkungen eines Organismus mehr oder weniger ausschließlich der bakterienzerstörenden Kraft des Blutserums zuschreibt, auf die Wichtigkeit der im Gewebe vorhandenen Leukozyten im Abwehrkampf gegen bakterielle Infektionen hingewiesen. METSCHNIKOFF hatte gefunden, daß bei mit Vakzine behandelten Immuntieren sich im Serum Stoffe finden, welche nach seiner Ansicht die Leukozyten zur Phagozytose anregen sollten, und er nannte sie *Stimuline*. WRIGHT konnte nun zeigen, daß die Opsonine, wie er sie nannte, eine ganz eigenartige Wirkung, aber nicht auf die Leukozyten wie METSCHNIKOFF meinte, wohl aber auf die Bakterien, zu denen sie eine ganz besondere Affinität haben, ausüben. Ihre Wirkung läßt sich am besten aus folgender Versuchsanordnung entnehmen: Man gibt z. B. Eiterkokken mit einem Serum, welches keine oder nur wenig Opsonine enthält, zusammen. Nach einiger Zeit der Einwirkung zentrifugiert man die Kokken ab, gießt das darüber stehende Serum weg und schwemmt die Kokken in Kochsalzlösung auf. Dann zentrifugiert man wieder, gießt die überstehende Kochsalzlösung ab, und wiederholt diesen Vorgang mehrmals, um so auch die letzten Spuren von Serum zu entfernen. So erhält man schließlich eine Aufschwemmung dieser Kokken in Kochsalzlösung, die scheinbar völlig von allen Serumresten befreit wurde. Nun fügt man zu einer solchen Kokkenaufschwemmung lebende, aus Zitratblut oder Peritonealflüssigkeit gewonnene Leukozyten zu, und stellt die ganze Mischung für einige Zeit in den Brutschrank.

Ganz in der gleichen Weise setzt man dieselbe Reaktion aber mit einem Serum an, das von einem Tiere stammt, welches mit Staphylo-

kokkenvakzine vorbehandelt und immunisiert worden war. Man entnimmt nun zur selben Zeit beiden Gemischen je einen Tropfen, streicht diesen auf einen Objektträger aus und färbt. Sofort erkennt man unter dem Mikroskop den auffallenden Unterschied zwischen den beiden Gemischen. In jenem Gemische, das mit dem durch Vakzinevorbehandlung erhaltenen Immuserum angesetzt worden war, sieht man die Leukozyten vollgefressen und vollgepfropft mit den zugesetzten Eiterkokken, wogegen in anderen Gemische mit Normalserum nur hin und wieder eine Phagozytose stattgefunden hat.

Es waren also in dem Immuserum Stoffe vorhanden, die sich so innig mit den Bakterien verbunden hatten, daß sie durch Kochsalzlösung nicht mehr ausgewaschen werden konnten. Diese Stoffe haben aber die Eiterkokken in der Weise verändert, daß diese nunmehr gierig von den Leukozyten gefressen, d. h. phagozytiert werden. Die Kokken wurden also durch diese Immunkörper zur Mahlzeit für die Leukozyten vorbereitet und präpariert und deshalb hat WRIGHT für sie den Namen „Opsonine“ gewählt.

An dieser Phagozytose beteiligen sich die großen Lymphozyten, vorwiegend aber die polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten, nicht aber die kleinen Lymphozyten und eosinophilen Leukozyten. Dagegen sind gewisse Endothelzellen, besonders jene der Lungen und des Bauchfelles, indem sie sich aus ihrem Zellverbände lösen, sehr aktiv an diesem Vorgange beteiligt, und diese abgelösten Zellen wurden schon von METSCHNIKOFF gesehen und *Makrophagen* genannt.

Solche Opsonine, die sicherlich eine wesentliche Rolle im Abwehrkampfe spielen, finden sich nun bei fast allen Menschen auch normalerweise im Blute vor, aber es hat sich gezeigt, daß ihr Gehalt im Augenblicke des Auftretens einer Infektionskrankheit, besonders bei durch Eitererreger verursachten lokalen und septikämischen Prozessen, sehr großen Schwankungen unterworfen ist. WRIGHT konnte zeigen, daß man durch therapeutische Behandlung mit entsprechenden Vakzinen den Opsoningehalt des Blutes und überhaupt im Organismus um ein Vielfaches steigern kann. Auf dieser Beobachtung fußend hat WRIGHT eine eigene Theorie und Therapie zur Bekämpfung und Beurteilung gewisser Infektionskrankheiten aufgestellt. WRIGHT erklärte, daß die Prognose bei bestehenden eitrigen oder phlegmonösen Entzündungen, septikämischen Prozessen usw. (chronische Tuberkulose) lediglich davon abhängt, in welchem Ausmaß der betreffende Patient opsonische Schutzkörper im Blute habe oder zu erzeugen imstande sei. Bei den diesbezüglichen zahlreichen Kontrolluntersuchungen seiner Patienten fand WRIGHT als erster, daß der Gehalt des Blutes an Opsoninen den größten Schwankungen unterworfen sei, und glaubt dies vorwiegend auf Rechnung stärkerer oder geringerer Invasion von Kokken aus dem Eiterherde in die Blutbahn setzen zu müssen, durch welche die im Blute kreisenden Opsonine dann mehr oder weniger abgesättigt würden. Ist diese Absättigung der Immunkörper eine völlige, dann bedeute jedes neuerliche Eindringen von Keimen aus dem Herde in die Blutbahn eine große Gefahr für den Organismus, der in diesem Augenblicke von Immun-

körpern entblößt, der Gefahr einer septischen Allgemeininfektion ausgesetzt sei.

WRIGHT versuchte nun in Fällen, in denen die Opsoninproduktion mangelhaft war, diese durch Vakzinebehandlung, aber unter ständiger Kontrolle des Opsoningehaltes, des sogenannten *opsonischen Index*, zu heben. Eine Kontrolle erschien ihm deshalb um so notwendiger, weil er sah, daß auch die Vakzinen zunächst die vorhandenen Opsonine ab-sättigen, bevor ihr Impuls zur Neuproduktion in Erscheinung trete. Diese sogenannte und schon an einer anderen Stelle besprochene „*negative Phase*“ müsse unter allen Umständen vermieden werden, und man müsse vor allen Dingen trachten, die Vakzine nur zu solchen Zeiten einzuspritzen, wo genügend Opsonine im Blutserum vorhanden seien, um diesen Eingriff auszugleichen und zu ertragen. Dann aber setze auf die Vakzineinjektion eine außerordentlich rege Neubildung von Opsoninen ein, es tritt die sogenannte „*positive Phase*“ in Erscheinung, und die ganze Kunst der Vakzinetherapie beruhe eben darauf, solche *positive Phasen* unter Vermeidung der Erschöpfung der im Blute vorhandenen Opsonine aneinanderzureihen.

Diese ängstliche Vorsorge WRIGHTS, unter ständiger Bestimmung des opsonischen Index die Vakzinetherapie durchzuführen, erschwert diese nicht nur, sondern wird auch von den Patienten als lästig empfunden, und es hat sich längst herausgestellt, daß diese Befürchtungen WRIGHTS nicht zutreffen, und die Vakzinetherapie auch unter Außerachtlassung des von WRIGHT so betonten Gefahrenmomentes durchgeführt werden kann.

Wie erwähnt, finden sich schon im Normalblut Opsonine in mehr oder weniger reichlicher Menge vor, die sich als sehr empfindliche Körper erweisen, insofern als schon eine einstündige Erwärmung auf 56° sie zerstört. Sie lassen sich auch nicht durch längere Zeit im Serum aufbewahren, ohne wesentliche Einbuße ihrer Wirksamkeit zu erleiden. Diese normalen Opsonine sind, wenn auch in gewissem Grade spezifisch, doch gegen eine Vielheit von Bakterien gerichtet.

Da man aber sah, daß sich im Serum immunisierter Tiere opsonische Substanzen vorfanden, die sich viel haltbarer und auch gegen Erwärmung viel resistenter zeigten, stellte NEUFELD darüber eingehendere Untersuchungen an. Er konnte nun nachweisen, daß durch die Immunisierung eigene und hoch spezifische, gegen die bestimmte Bakterienart gerichtete Opsonine ausgebildet werden, also echte Antikörper, die er zum Unterschiede gegen die Normalopsonine „*Bakteriotropine*“ nannte. Diese *Bakteriotropine* sind imstande, selbst virulente Bakterien, die sonst von den Leukozyten nicht aufgenommen werden, für die Phagozytose geeignet zu machen. Sie sind, wie erwähnt, streng spezifisch und wirken nur auf die Bakterien, aber nicht auf die Leukozyten ein. Die Phagozytose selbst, also das aktive Eintreten der Leukozyten, ist demnach nur eine Folge, eine Reaktion, die sich als solche indirekt und in zweiter Linie unter der bakteriotropen Wirkung des Serums auf die Bakterien abspielt.

Die „*Bakteriotropine*“ sind wichtige, besonders gegen die Infektion

durch Staphylo- oder Streptokokken gerichtete Schutzkörper, und sie werden durch die Immunisierung mit den entsprechenden Vakzinen im Organismus erzeugt.

d) Die Antitoxine und Antiendotoxine

Die *Antitoxine* sind Schutzstoffe, die gegen eine besondere Art von Giften, wie sie von bestimmten Lebewesen produziert werden, und zwar nicht nur von Bakterien, sondern auch von Pflanzen und Tieren (Schlangengifte), gerichtet sind.

Uns interessieren ausschließlich nur die bakteriellen Toxine, unter denen wir sogenannte *Ekto-* und *Endotoxine* unterscheiden. Erstere sind wasserlösliche Giftstoffe, deren chemische Struktur wir nicht kennen. Sie sind gegen thermische und chemische Einflüsse im allgemeinen sehr empfindlich und sind dadurch ausgezeichnet, daß von dem *Augenblicke ihrer Einverleibung bis zum Auftreten ihrer ersten schädigenden Wirkung ein bestimmter Zeitraum, eine Inkubation, eingeschaltet ist*, die als solche unabhängig davon ist, ob wir kleinere oder größere Dosen den Versuchstieren einverleiben. Immer tritt erst nach einer ganz bestimmten, für die einzelnen Toxine verschiedenen Zeit, die erste Giftwirkung in Erscheinung, deren Schwere allerdings von der Menge selbst abhängig ist.

Wir sind also zum Nachweis der Toxine, zu ihrer Identifizierung ausschließlich auf biologische Methoden angewiesen, da wir zu ihrem Nachweis keine chemischen Reaktionen, wie etwa gegenüber vielen Alkaloiden kennen. Eines der wichtigsten Ergebnisse in der biologischen Erforschung der Toxine ist die Tatsache, daß Tiere, welche mit kleineren untertödlichen Dosen vorbehandelt wurden, eine echte Immunität erwerben, die sie dann selbst vor einer vielfach tödlichen Dosis zu schützen vermag. Diese Immunität beruht auf der Ausbildung bestimmter Schutzstoffe, die wir *Antitoxine* nennen, Reaktionskörper, die im Organismus selbst gebildet wurden und das Gift zu neutralisieren vermögen. Solche Tiere sind dann mehr oder weniger giftfest geworden, und wir können die Schutzkörper in ihrem Blute als frei zirkulierende Stoffe nachweisen, ja sogar andere Tiere vor der Vergiftung schützen, wenn wir ihnen vorher Blut von immunisierten Tieren einspritzen (*passive Immunisierung*).

Durch alle diese Eigenschaften sind die bakteriellen Gifte wesentlich von anderen ähnlich wirkenden Giften, z. B. den Alkaloiden, unterschieden, welche letztere niemals eine Immunität, sondern lediglich eine erhöhte Giftunempfindlichkeit, eine Abstumpfung zufolge einer Gewöhnung im Organismus erzeugen.

Die sogenannten *Endotoxine* sind an die Leibessubstanz der Bakterien selbst gebunden und werden zumeist erst bei Auflösung des Bakterienleibes oder durch Auslaugen und Extraktion aus diesen befreit. Wir sind über ihre Wesenheit viel weniger unterrichtet, als über die jener wasserlöslichen und von den Bakterien ausgeschiedenen oder gebildeten Ektotoxine. Aber auch die Endotoxine führen zu Antikörperbildung.

Die echten Toxine sind sehr kompliziert gebaut, und wir müssen auf Grund der biologischen Prüfungsergebnisse annehmen, daß sie mindestens *zwei biologisch ganz verschieden wirksame Anteile* besitzen, die sich biologisch auch völlig verschieden auswirken. Mit dem einen Anteile, der sogenannten *haptophoren Gruppe*, führen die Toxine ihre Haftung, ihre Verankerung an den giftempfindlichen Gewebszellen durch und erst, wenn dies geschehen ist, kann der zweite, der eigentlich giftige Anteil, die sogenannte *toxophore Gruppe*, wirksam werden. Der giftige Anteil kann mit anderen Worten nur dann schädigend wirken, also toxisch werden, wenn die Haftung im Gewebe durch die haptophore Gruppe bereits durchgeführt ist. Dies kann wiederum nur an ganz bestimmten, den sogenannten giftempfindlichen Organen geschehen. Dies sind jene Organe, in deren Zellen eine gewisse Affinität (EHRlich spricht von Rezeptoren der Zellen) zum Toxin besteht. Nur auf diese Zellkomplexe übt dann das eingebrachte Toxin den zur Bindung erforderlichen „*Bindungsreiz*“ aus. Ist aber dadurch die Bindung an die Zellen durchgeführt, dann wird der giftige, nunmehr mitgebundene Anteil in der Zelle selbst wirksam, und regt diese zur Ausbildung von Antikörpern, von Giftgegenstoffen an. So entstehen dann durch eine ganz bestimmte Anregung und Umstimmung der Zellfunktion, die einmal umgestimmt, in gleichem Sinne fortwirkt, die Antitoxine, die fortlaufend abgestoßen und in die Blutbahn abgegeben werden.

Treffen die eingebrachten Toxine aber nicht auf giftempfindliche Organe, oder fehlt im ganzen Organismus diese Reaktionsbereitschaft zur Bindung mit der haptophoren Gruppe des Toxins, dann kann das Toxin auch keine Giftwirkung entfalten, es kann sich nirgendwo verankern, und ein solcher Organismus ist für das betreffende Gift nicht empfänglich.

Am besten erlangen wir in diesen komplizierten Vorgang und die Bauart der Toxine einen Einblick durch folgendes Beispiel mit Tetanustoxin.

Für das Tetanustoxin zeigt das Nervengewebe eine besonders ausgesprochene Giftempfindlichkeit, d. h. mit anderen Worten, im Nervensystem wird das Tetanustoxin im Gegensatz zu anderen Geweben fast ausschließlich gebunden und verankert. Das Tetanusantitoxin, wie wir es in Form vom Tetanusimmunserum dem Organismus passiv einverleiben können, hat die Fähigkeit, sich mit dem toxischen Anteile des im Blute kreisenden Toxins zu binden und es dadurch unschädlich zu machen, noch bevor es an dem Nervengewebe mit seiner haptophoren Gruppe verankert wird. Wenn das Tetanustoxin im Nervengewebe einmal verankert ist, d. h. wenn sich seine haptophore Gruppe mit den im Nervengewebe vorhandenen giftempfindlichen Rezeptoren gebunden hat, dann vermag auch das mit dem Serum eingebrachte Antitoxin es nicht mehr loszureißen oder zu entgiften. Der einmal an der Zelle fixierte Prozeß findet dann auch in ihr ungehindert seinen weiteren Ablauf.

Eine Tiergruppe aus der Reihe der Kaltblüter, die Frösche, zeigen nun ein merkwürdiges Verhalten insofern, als sie für die Giftwirkung

des Tetanustoxins nur in der Wärme, nicht aber in der Kälte empfänglich sind, d. h. daß der giftige Anteil des Toxins seine schädigende Wirkung auf die Zellen erst bei höheren Temperaturen entfalten kann. Aus diesem Grunde erkrankten mit Tetanusgift injizierte, aber bei niedrigen Temperaturen gehaltene Frösche überhaupt nicht an Tetanus.

Injiziert man nun solchen bei niederen Temperaturen gehaltenen und mit Tetanustoxin vorbehandelten Fröschen eine entsprechende oder sogar überdosierte Menge Antitoxin nach und bringt sie dann erst in die Wärme, dann sollte man erwarten, daß das Antitoxin das bis dahin unwirksam gebliebene Tetanusgift sofort neutralisiert und dadurch den Ausbruch der Erkrankung verhindert. Dies ist aber nicht der Fall. Alle in die Wärme gebrachten Frösche bekommen Tetanus, und zwar deshalb, weil das Gift, das zwar nur bei höherer Temperatur wirksam wird, trotzdem aber in der Kälte mit seiner haptophoren Gruppe im Nervensystem verankert worden ist. Solch verankertes Gift kann aber durch das Tetanusantitoxin nicht mehr losgerissen oder sein giftiger Anteil in der Zelle neutralisiert werden.

Dieser Versuch erfährt noch eine weitere Bestätigung durch seine Umkehrung. Injiziert man Fröschen bei höheren Temperaturen Tetanustoxin und bringt sie noch vor Ablauf der Inkubationsfrist für die Wirksamkeit des Giftes, also etwa nach 24 Stunden, in die Kälte, so bleiben sie andauernd gesund. Das dann ebenfalls schon gebundene Gift kann seine Giftwirkung in diesem Falle nicht entfalten, welche Giftwirkung aber sofort in Erscheinung tritt, wenn wir dieselben Frösche späterhin der Wärmeeinwirkung aussetzen.

Antitoxine entstehen also immer nur dann, wenn ein Toxin mit seiner haptophoren Gruppe an den Rezeptoren der giftempfindlichen Organe verankert wird, wodurch erst die zweite Komponente, die toxische Gruppe, wirksam werden kann, die dann das auslösende Prinzip für den Reiz der Antikörperbildung darstellt.

Durch diesen Vorgang wird es auch verständlich, warum für verschiedene Toxine immer nur bestimmte Organe empfänglich und empfindlich sind, eben deshalb, weil nur diese gewissen giftempfindlichen Organe die geeigneten Rezeptoren für das Hängen- und Haltenbleiben des Giftes haben. Daraus ergibt sich aber auch weiter das Verständnis für den spezifischen Charakter der Toxine und Antitoxine und ihrer Reaktion untereinander.

Wir können tatsächlich ein bestimmtes Antitoxin durch keine andere Methode nachweisen oder identifizieren, als auf biologischem Weg, nämlich dadurch, daß es die Fähigkeit besitzt, ein bestimmtes Toxin zu binden und zu entgiften, ebenso wie wir aus dieser Spezifität der Affinität zu dem Antikörper ein Gift als ein bestimmtes Toxin klassifizieren können.

Diese streng spezifische Neutralisation der bakteriellen Toxine durch die zugehörigen Antitoxine vollzieht sich nicht nur im immunisierten Organismus selbst, sondern wir können diese jederzeit auch durch Vermischen des betreffenden Immuserums mit dem zugehörigen Toxin im Reagenzglas, also auch außerhalb des Organismus, durchführen.

Dabei wird aber das Toxin durch das Antitoxin keineswegs zerstört, es tritt nur eine Bindung, eine Neutralisation ein, und durch geeignete Versuchsanordnung gelingt es sogar, die Bindung wieder zu sprengen und beide Teile unversehrt wieder voneinander frei zu machen. Diese Tatsache ist besonders zum Verständnisse gewisser Immunisierungsmethoden wichtig, weil eine solche Sprengung, eine Abspaltung des Toxins auch im Organismus stattfinden kann.

Wenn wir den ganzen Vorgang noch einmal kurz zusammenfassen, so ist der Ablauf folgender: *Das Toxin besitzt zwei biologisch verschieden wirksame Bestandteile.* Der eine, der *haptophore*, bindet sich mit Rezeptoren giftempfindlicher Zellkomplexe, und erst wenn dies geschehen ist, kann der zweite, der *toxophore* oder giftige Anteil zur Wirkung gelangen und regt als solcher die Zelle zur Gegengiftbildung, zur *Antikörperproduktion*, an. Die einmal angeregte Zelle setzt diese Antitoxinbildung weiter fort und stößt die Antitoxine ab, die dann in der Blutbahn frei zirkulieren. Diese Antitoxine binden sich, wenn sie in der Blutbahn die zugehörigen freien Toxine antreffen, sofort mit den toxophoren, mit den giftigen Anteilen der Toxine, wodurch diese neutralisiert werden, und nur mehr im entgifteten Zustande an die Zellen herankommen können.

Diese eigenartig komplizierte biologische Bauart der Toxine und ihre Kenntnis bringt uns auch dem Verständnis der Wirkung mancher Impfstoffe näher. Wir wissen nämlich, daß gewisse Toxine teils schon präformiert, teils unter der Einwirkung längeren Lagerns, aber auch durch physikalische oder chemische Einflüsse Umwandlungen erleiden können, die sich vorwiegend auf den toxophoren Anteil erstrecken, wodurch die Giftigkeit derartiger Toxine wesentlich abgeschwächt oder vollkommen aufgehoben wird. Dabei werden die sonstigen biologischen Eigenschaften dieser Toxine nicht verändert. So bleibt z. B. trotz dieser Veränderungen an der toxophoren Gruppe der *haptophore* Anteil, mit welchem die Haftung an der Zelle durchgeführt wird, vollkommen unversehrt erhalten.

Diese Kenntnis benützt man in neuester Zeit weitgehend zur Herstellung von Impfstoffen, die aus Toxinen selbst gewonnen werden und der aktiven Immunisierung dienen.

Da es, wie erwähnt, wegen der außerordentlich verschiedenen Giftempfindlichkeit der einzelnen Individuen keineswegs ratsam ist, unversehrt, also giftige Toxine auch nur in kleinen Mengen einzuspritzen, so bilden solche Gifte, bei denen nur der giftige Anteil durch chemisch-physikalische Eingriffe verändert oder auf biologischem Wege durch Bindung mit Antitoxin neutralisiert wurde, die Möglichkeit, verwertbare Impfstoffe aus ihnen darzustellen.

Eine Art dieser Darstellung ist folgende: Man neutralisiert im Reagenzglas ein Gift durch Beifügen von Antitoxin vollkommen oder doch bis zu solchem Grade, daß eine eventuell stärkere Giftwirkung ausgeschlossen werden kann. Derartige Gemische von Toxin-Antitoxin werden, wie ich gemeinsam mit LÖWENSTEIN zeigen konnte, dann im Organismus ganz langsam aufgespalten, es werden immer nur kleinste

Giftmengen aus der Verbindung freigemacht, die dann als solche im giftempfindlichen Gewebe zur Antikörperproduktion anregen und zu aktiver Immunisierung führen.

Der Vorgang dürfte im Sinne des Vorausgeschickten dabei folgender sein. Wir müssen annehmen, daß die komplexe Verbindung von Toxin und Antitoxin ausschließlich durch die Bindung des giftigen Anteiles mit dem Antitoxin durchgeführt wird und daß sich dann dieser ganze Komplex mit der noch freigebliebenen haptophoren Gruppe des Giftes an den passenden Rezeptoren der giftempfindlichen Zellen anheftet. Langsam und schrittweise findet dort eine Aufspaltung des Gemisches statt, wobei dann immer der freigewordene giftige Anteil des Toxins des bereits in der Zelle verankerten Komplexes nunmehr sofort den Impuls zur Antikörperproduktion in dieser auslöst. Dieser Aufspaltungsprozeß schreitet nur sehr langsam aber stetig weiter, bis schließlich das ganze Toxin-Antitoxingemisch in dieser Weise verarbeitet ist. Dies dauert oft wochenlang, und in der Tat sehen wir auch die Immunität erst nach Ablauf von etwa 45 Tagen voll in Erscheinung treten. Wir können uns diesen Vorgang tatsächlich nur durch Verankerung des ganzen Toxin-Antitoxin-Komplexes mit der noch freien haptophoren Gruppe an den Rezeptoren der giftempfindlichen Zellen vorstellen, denn würde dies nicht der Fall sein, und das Toxin-Antitoxingemisch frei im Blute kreisen, dann würde es schon in wenigen Tagen ebenso wie andere blutfremde, insbesondere Eiweißsubstanzen, aus dem Organismus ausgeschieden sein und könnte nicht fortlaufend über einen so langen Zeitraum nachweisbar seine Wirkung entfalten. Es muß also irgendwo festgehalten worden sein, denn nur durch eine solche Verankerung können wir uns sein Verbleiben im Organismus und den fortlaufenden Anstieg des Grades der Immunität erklären. Auch die antitoxinsteigernde Wirkung einer nachfolgenden zweiten und dritten Injektion von Toxin-Antitoxingemischen in einer Periode, wo wir bereits eine teilweise schon beginnende Antikörperbildung im Blute nachweisen können, kann ihre Erklärung nur darin finden, daß diese Gemische ebenfalls gebunden wurden, wobei das aus dem Komplex befreite, aber an die Zelle gebundene Toxin nicht mehr durch die schon gebildeten freien Antikörper neutralisiert werden kann, sondern im Sinne des bereits Gesagten, in der Zelle selbst, an die es gebunden wurde, neuerlich sich als Reiz zur Antikörperproduktion auswirken muß. Dabei kann es allerdings vorkommen, daß der mit dem Gemisch in Form des Antitoxins eingebrachte Serumanteil bei dieser Aufspaltung ebenfalls eine Wirkung entfaltet, indem er hiefür empfindliche Zellkomplexe sensibilisiert, was dann zu einer allgemeinen Überempfindlichkeit des Organismus gegen das betreffende Serum führt, insofern dann Reinjektionen derselben Serumart zu anaphylaktischen Erkrankungen führen können (siehe bei Diphtherie-Schutzimpfung).

Eine zweite Art, aus Bakteriengiften Impfstoffe für die aktive Immunisierung zu erzeugen, besteht in einer Veränderung der toxophoren Gruppe durch chemische Einwirkung, die zu einer völligen Entgiftung des betreffenden Toxins führt. LÖWENSTEIN und EISLER haben als

erste gezeigt, daß wir ein solches Mittel im Formaldehyd besitzen. Setzt man einer Bouillon, welche Diphtherie- oder Tetanustoxin enthält, 1/2% Formaldehyd zu und läßt dieses bei 45° durch einige Tage einwirken, dann haben diese Gifte im Tierversuch geprüft, ihre schädigende Wirkung eingebüßt. Es zeigte sich aber das merkwürdige Ergebnis, daß Tiere, welche mit solchen ungiftig gemachten Toxinen vorbehandelt waren, danach eine aktive Immunität aufwiesen, geradeso, als ob man diese Tiere mit untertödlichen Giftdosen vorbehandelt hätte. Es ist also in diesen Giften eine merkwürdige Veränderung vor sich gegangen, die ebenfalls wieder nur den giftigen Anteil des Toxins betrifft, ohne dessen andere biologische Struktur zu beeinflussen. Man wußte schon vorher vom Diphtherietoxin, daß durch längeres Aufbewahren eine Abnahme der Giftigkeit eintreten kann, daß aber trotzdem ein solch abgelagertes Gift immer noch die gleiche Menge von Antitoxin zu binden vermag, obwohl seine Giftigkeit erheblich abgenommen hat. Daraus darf man schließen, daß der giftige Anteil des Toxins, selbst wenn er ungiftig wird, unter bestimmten Umständen dennoch seine Bindungsfähigkeit zum Antitoxin in vollem Ausmaße beibehalten kann. Solche ungiftige Veränderungen des eigentlichen Giftes, die Antitoxin vollständig zu binden vermögen, hatte als erster schon EHRlich beim Diphtherietoxin nachgewiesen und „*Epitoxoide*“ genannt.

Wir haben also in diesen Formoltoxinen ein Gift vor uns, das einerseits seine Bindungsfähigkeit mit der haptophoren Gruppe an die giftempfindlichen Zellen des Organismus vollkommen bewahrt hat, das aber andererseits auch mit der verwandelten, ungiftig gemachten toxophoren Gruppe die gegen das unveränderte Gift wirksamen Antikörper in gleicher Weise hervorzurufen und zu binden vermag. *Darin liegt nun das entscheidende Moment für die Wirksamkeit dieser ungiftigen Toxine zur Eignung als Impfstoffe zur Erzeugung aktiver Immunität.* Es muß die erhalten gebliebene Bindungsfähigkeit dieses veränderten toxophoren Anteiles für das Antitoxin auch für die giftempfindliche Gewebszelle noch einen ausreichenden Impuls zur Antikörperproduktion darstellen, vorausgesetzt, daß es mit seiner haptophoren Gruppe an solchem Gewebe fest verankert wurde.

Wir sehen ja auch, daß wir nicht nur mit lebenden, sondern auch mit abgeschwächten, ja selbst abgetöteten Bakterien Immunkörper, wie Agglutinine, Bakteriolyse, Oponine usw. erzeugen können. Wir wissen allerdings, daß die Antikörperproduktion durch Einverleibung lebender Bakterien eine ausgiebigere und raschere ist als nach Einspritzung abgetöteter Mikroorganismen. Aber die so erhaltenen Antikörper zeigen ihre Bindungsfähigkeit und Wirksamkeit im allgemeinen ebensogut gegenüber lebenden als abgetöteten Bakterienzellen, ob sie nun auf diesem oder jenem Wege erzeugt wurden.

Ähnlich liegen nun auch die Verhältnisse bei diesen Formoltoxinen. Die Antikörperproduktion ist im wesentlichen geringer, dauert meist auch länger, als wenn wir unverändertes, vollgiftiges Toxin in verträglicher, untertödlicher Dosis injizieren. Deshalb sind, wie wir später sehen werden, zur Ausgleichung dieser Differenz auch mehrmalige, meist

2- bis 3malige Injektionen dieser veränderten Impfstoffe erforderlich, um eine ausreichende Immunität zu erzeugen.

Solche Formoltoxine, insbesondere zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie und Tetanus, werden in neuester Zeit in ausgedehntestem Maße verwendet, seitdem sie von dem französischen Forscher RAMON in absolut verlässlicher Weise hergestellt und weitgehendst verwendet wurden. Sie führen von RAMON den Namen *Anatoxine*. Sind aber richtiger als *Toxoide* zu bezeichnen.

Was schließlich noch die Antitoxine betrifft, so ist es besonders erwähnenswert, daß gewisse, so z. B. gegen Diphtherie gerichtete Antitoxine häufig auch im normalen Blutsrum zu finden sind. Eine der Theorien, die dies aufzuklären versucht, geht dahin, ihre Entstehung sei darauf zurückzuführen, daß einmal im Leben eine wenn auch geringe Infektion des betreffenden Individuums stattgefunden habe, und es handle sich deshalb um eine echte, aktiv „erworbene“ Immunität. Dagegen spricht allerdings die Tatsache, daß manchmal im Nabelblute oder im Blute ganz junger Säuglinge, bei denen eine derartige Infektion mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, dennoch das Vorhandensein solcher Antitoxine im Blute festgestellt wurde.

Auf der Anwesenheit oder dem Fehlen solcher Antitoxine im Normalblute beruhen einige wichtige und für die Praxis bedeutende Reaktionen, wie z. B. die SCHICKSche *Diphtheriereaktion*, durch welche festgestellt werden kann, ob das betreffende Individuum natürlicherweise schon eine gewisse Schutzkraft gegen diese Erkrankung besitzt oder ob ihm diese fehlt.

8. Indikationen für die Bakteriotherapie und die prophylaktische Impfung

Auch hier muß des Verständnisses halber vorausgeschickt werden, daß wir unter „*Bakteriotherapie*“ die Behandlung mit allen jenen Impfstoffen verstehen, die Bakterienpräparate im weiteren Sinne darstellen und zur Erzeugung aktiver Immunität dienen. Dadurch unterscheidet sich die Bakteriotherapie grundsätzlich und wesentlich von der Serumtherapie, welche ausschließlich zur passiven Immunisierung dient. Als *Bakteriotherapie* sollte aber auch nur die *streng spezifische Behandlung von Infektionskrankheiten mit Bakterienpräparaten* gelten, und dies muß begrifflich um so mehr festgehalten werden, weil Bakterienpräparate heutzutage vielfach auch dort therapeutische Verwendung finden, wo dieser Therapie keine Spezifität mehr zugrunde liegt, wie dies z. B. bei der Verwendung von Bakterienpräparaten in der Reiz- oder Proteinkörpertherapie (Behandlung mit „Hetero-Vakzinen“, „Hetero“-Bakteriotherapie) der Fall ist. Dorthin gehört auch die Einimpfung bestimmter Bakterienarten, z. B. *Prodigiosus* oder *Erysipelreger* zur Karzinombehandlung, ferner die innerliche Verabreichung von Hefe zur Bekämpfung einer Furunkulose, die Behandlung der multiplen Sklerose mit Typhus-Vakzine, der Paralyse mit

Malaria oder lebenden Bakterien, die Verwendung des Tuberkulins bei allergischen Erkrankungen usw., alles Behandlungsweisen, die nichts mit dem Begriffe der Bakteriotherapie im streng spezifischen Sinne zu tun haben.

Aus diesem eben Gesagten ergibt sich auch schon im wesentlichsten das Indikationsgebiet der Bakteriotherapie, als deren prägnantestes Beispiel wir die Behandlung der Tuberkulose mit den spezifischen Tuberkulinpräparaten, der Furunkulose, Gonorrhoe usw. mit Autovakzinen anführen möchten.

Die Indikation liegt vor sowohl zur Behandlung chronischer ebenso wie akuter, zur Behandlung ausgebreiteter wie lokalisierter Infektionen, die nunmehr im folgenden kurz besprochen werden sollen.

Auf die Kontraindikationen der Bakteriotherapie (dies gilt auch für die prophylaktischen Schutzimpfungen) wurde schon an anderer Stelle hingewiesen. Ich wiederhole, daß vor allen Dingen Herzmuskelentartungen, überhaupt entzündliche Vorgänge am Herzen, und akute oder chronische Nephritiden derartige Kontraindikationen darstellen. Bei den Massenimpfungen im Kriege wurden zu Beginn und bevor man noch die entsprechenden Erfahrungen sammeln konnte, im Gefolge von prophylaktischen Typhusimpfungen akute Todesfälle beobachtet, weil diese Kontraindikationen nicht entsprechend bekannt und berücksichtigt worden waren.

Im allgemeinen ist überall dort größte Vorsicht bei der Verwendung von Impfstoffen am Platze, wo der Verdacht besteht, daß durch sogenannte „Herdreaktionen“ Krankheitsherde zufolge der allgemeinen Reizwirkung durch die einverleibten Impfstoffe in ungewünschter Weise zur Mitreaktion gebracht werden können. Auch solche Patienten, bei welchen das fortgesetzte, fast ununterbrochene Übertreten von Erregern aus dem Infektionsherde in die Blutbahn (Autoinokulation) die Abwehrfähigkeit des Organismus schon sehr erheblich oder völlig erschöpft haben, sind nur mit größter Überlegung und Vorsicht einer solchen Behandlung zu unterziehen.

Bei Besprechung der einzelnen Infektionskrankheiten, für welche eine prophylaktische Immunisierung durch geeignete Impfstoffe in Frage kommt, soll diese jeweils mitbesprochen werden.

a) Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Bei den durch Bakterien hervorgerufenen Erkrankungen der Haut müssen wir vor allem auseinanderhalten, ob es sich um primäre, sekundäre oder Misch-Infektionen handelt, wie dies häufig bei Ekzemen, Fistelgängen, ferner bei metastatischen Abszessen, Gangränen usw. beobachtet werden kann.

Wohl die Mehrzahl aller infektiösen Erkrankungen der Haut und ihrer Drüsen werden durch Staphylo- oder Streptokokken hervorgerufen. Die tuberkulösen Erkrankungen werden, soweit hiefür überhaupt Bakteriotherapie in Betracht kommt, später entsprechend Berücksichtigung finden. An sonstigen Erregern von Hauterkrankungen wäre noch der Milzbrand- und Rotzbazillus, Streptotrix und Aktinomyces, ver-

schiedene Pilze (Trichophytie) oder Blastomyceten und für Sekundärinfektionen *Bacterium coli*, *B. fusiforme*, *Pyocyanus*, Diphtherie und Pseudodiphtherie sowie gewisse Spirochäten und verschiedene Kokken zu erwähnen.

Die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen sind im wesentlichen folgende: Furunkulose, die verschiedenen Akneformen, Sycosis, Impetigo, Paronychien, Abszesse, insbesondere Schweißdrüsenabszesse, phlegmonöse Prozesse und Erysipel, Fisteln, verschiedene Pilz- und Blastinomyceserkrankungen, der Milzbrandkarbunkel, die Rotzgeschwüre und die feuchte Gangrän.

Prinzipiell bringen die Vakzinen, insbesondere Autovakzinen, bei fast allen diesen Erkrankungen befriedigende Heilerfolge, doch darf man nicht vergessen, daß wir in Fällen, wo wir zwar eine Sekundärinfektion, z. B. Streptokokkeneiterung in einem tuberkulösen Fistelgang, durch Vakzine erfolgreich bekämpfen, dennoch mit dieser Behandlung nichts zur Behebung der primären Ursache des Übels erreichen werden. Dies gilt insbesondere auch für manche sekundär infizierte Ekzeme, Hautnekrosen und Geschwüre, tuberkulöse Abszeßhöhlen usw.

Abszesse. Ähnlich liegen die Verhältnisse, wenn wir einen Abszeß behandeln, dessen primärer Herd weitab gelegen oder einen allgemein infektiösen Prozeß zur Ursache hat, der also nur durch Verschleppung des Erregers entstanden ist, wie wir dies z. B. bei Typhus oder Septicaemien usw. beobachten können.

Auch dürfen wir uns nicht verhehlen, daß bei Infektionen, welche nur auf den allerobersten Hautschichten lokalisiert sind, die Erfolge der Bakteriotherapie dadurch sehr behindert sind, daß in jene Hautpartien die erzeugten Antikörper aus den Blut- und Lymphbahnen nur schwer herangebracht werden können. Dagegen sind alle im Unterhautzellgewebe und überhaupt in den tieferen Hautschichten gelegenen Herde reichlich von Blut umflossen und daher der Therapie viel zugänglicher, weil die gebildeten Antikörper hier leicht an den Krankheitsherd selbst herantreten können.

Dennoch gibt es auch bei tiefer gelegenen Prozessen Verhältnisse, welche, wenn sie nicht beachtet und beseitigt werden, den Erfolg einer Bakteriotherapie wesentlich verkürzen, ja sogar in Frage stellen können. Es sind dies alle jene Umstände, welche durch besondere Verhältnisse am Krankheitsherde das Hinzutreten der in der Blutbahn kreisenden Antikörper erschweren oder verhindern. So kann in einer uneröffneten Abszeßhöhle der innere Druck, die innere Spannung so groß sein, daß eine Osmose, ein Übertritt von Stoffen aus der Lymph- und Blutbahn, die das unmittelbar umgebende und unter hohen Druck gestellte Gewebe durchfließen, unmöglich wird. Solche Abszesse müssen gespalten oder punktiert werden, und dann erst wird das Hindernis beseitigt sein. Es kann in chronischen Abszessen aber auch die Abszeßwand vollkommen mit geronnenem oder abgelagertem, meist der Lymphe entstammendem Material verklebt und verlegt werden, so daß ebenfalls jeglicher Zustrom von Blut oder Lymphe zum Herde selbst unmöglich gemacht wird. Ein ähnlich wirkendes Hindernis kann auch dort vorliegen, wo sich

zufolge reaktiver Entzündung um den Infektionsherd ein fibröses Bindegewebe ausbildet, das diesen vollkommen abkapselt, ebenso wie dies durch Balgverdickungen bei Talg- oder Schweißdrüsenabszessen häufig beobachtet wird. Ja, schon die Anwendung gewisser Antiseptika und Desinfizien, welche das Gewebe verätzen oder Eiweiß zur Gerinnung bringen, kann unter Umständen einen ähnlichen Abschluß des Infektionsherdes gegen den Zutritt der Antikörper bewirken.

In allen derartigen Fällen muß durch entsprechende chirurgische Behandlung, wie Auskratzen der Höhle, Auslösen des Balges usw. erst das mechanische Hindernis beseitigt werden, um dadurch der Bakteriotherapie bzw. den durch sie geschaffenen Antikörpern den Weg für ihre heilende Wirkung frei zu machen.

Wenn auch die meisten dieser Erkrankungen durch Staphylokokken oder Streptokokken verursacht werden, so ist es doch in jedem Falle unumgänglich notwendig, die jeweils verursachenden Erreger durch bakteriologische Untersuchung festzustellen und dann erst mit der entsprechenden Vakzine, am besten einer Autovakzine, die Behandlung durchzuführen.

Wir beginnen bei Streptokokkeninfektionen zumeist mit einer Injektion von 25 Millionen, bei Staphylokokken mit 50 Millionen Keimen, geben jeden dritten Tag eine neuerliche Injektion in etwa doppelt konzentrierten Dosen und injizieren an möglichst verschiedenen Körperstellen abwechselnd subkutan und intramuskulär, um auf diese Weise verschiedenstes Gewebe zur Antikörperproduktion anzuregen. Im allgemeinen sind 8 bis 12 Injektionen erforderlich, von denen die letzten drei die bei Staphylokokken im Kubikzentimeter schon 1 bis 4 Milliarden enthalten können, in 8- bis 14tägigen Intervallen injiziert werden. Die Vakzinen werden am besten zu Einzeldosen à 1 ccm der verschiedenen Konzentrationen in Ampullen oder Phiolen verfüllt dem Praktiker in die Hand gegeben.

Furunkulose. Meist schwinden kurz nach durchgeführter Behandlung, die etwa einen Monat in Anspruch nimmt, alle Symptome, und eine auf solche Art erzielte Immunität scheint nach meinen Erfahrungen oft über Jahre hinaus anzuhalten. Die erste Wirkung einer Vakzinetherapie, speziell bei Furunkulose, sieht man schon nach wenigen Injektionen insofern eintreten, als das Neuauftreten von Furunkeln immer seltener wird, die neu entstandenen meist nicht mehr zur Reife gelangen, klein bleiben, verhärten und sich dann rückbilden. Ist die Immunität aber voll ausgeprägt, dann erscheint der Patient nicht nur gegen Rezidive, sondern auch gegen Reinfektionen gegen dieses so äußerst quälende und chronische Leiden gefeit zu sein.

Bilden sich trotz durchgeführter Bakteriotherapie die bestehenden Furunkel nicht zurück oder treten immer neue Rezidive auf, dann ist häufig eine bestehende Zuckerkrankheit daran schuld.

Die für die Behandlung der Furunkel angegebenen Schemen gelten im wesentlichen auch für jene der Infektionen der *Schweißdrüsen*, die vorwiegend durch *Staphylococcus aureus* verursacht werden, ferner von *Syccosis*, hartnäckigem *Impetigo*, gewissen *Ekzemen* und *Nagelbetteiterungen*.

Akne. Bei Behandlung der *Akne* ist, wie schon an einem anderen Orte kurz erwähnt wurde, besonders darauf zu achten, ob nicht gleichzeitig Darmstörungen, insbesondere Verstopfungen vorliegen, die tunlichst behandelt und beseitigt werden müssen. Wir wissen, daß zu Zeiten von stärkeren Stuhlverstopfungen die Akne immer wieder neu aufflackert, weil aus dem Darm giftige Substanzen resorbiert werden, die direkt hemmend auf die Antikörper einwirken und dann selbst einen bereits bestehenden Immunitätsgrad wesentlich herabsetzen können.

Dazu kommt weiters, daß die *Akne* ihren Sitz vorwiegend in den Talg- und Schweißdrüsen hat, deren eigenartiger Bau und Lage, ebenso wie das Auftreten entzündlich verdickter Bälge das Hinzutreten von Antikörpern an den Herd sehr erschweren. Man hat deshalb auch versucht, nach vorheriger entsprechender Reinigung der Haut (Seifenspiritus, Schwefel usw.) die Vakzinen in Form von Pasten oder Salben direkt einzureiben, ähnlich wie dies schon WASSERMANN zur Furunkelbehandlung mit dem unter dem Namen Histoplast in die Praxis eingeführten und viel verwendeten Präparate vorgeschlagen hat. Auf diese Weise soll die Haut, insbesondere aber die unmittelbare Umgebung des Krankheitsherdes immunisiert werden.

Alle diese Umstände bringen es mit sich, daß man gerade bei Behandlung der *Akne* mit der Bakteriotherapie allein und ohne sonstige Medikation, wie hautreinigende Mittel, Ausschälen der Bälge usw., nicht auskommt, vielmehr mit häufigen Rezidiven in den chronisch entzündeten Herden rechnen muß. Dennoch ist auch bei dieser hartnäckigen Erkrankung die Vakzinetherapie kaum zu entbehren.

Für die Entstehung der Akne wurde ein eigener Bazillus, der sogenannte Aknebazillus, verantwortlich gemacht, doch finden sich fast immer, allein oder vergesellschaftet, *Staphylococcus albus*, seltener *Staphylococcus aureus* oder *citreus* in den Eiterpusteln vor, und die Akne scheint wohl vorwiegend, wenn nicht vielleicht ausschließlich eine Staphylokokkenerkrankung (*Staphylococcus albus*) zu sein. Daß natürlich gelegentlich auch ein anderer Mikroorganismus, wie z. B. Streptokokken usw. eine Akne verursachen kann, soll damit nicht angezweifelt werden, und jedesmal wird ja die durchzuführende bakteriologische Untersuchung darüber Aufschluß geben.

Bei allen diesen Erkrankungen scheinen die wesentlichsten Schutzstoffe, wie sie auf dem Wege der natürlichen Infektion oder durch die Bakteriotherapie erzeugt werden, sogenannte Bakteriotropine zu sein, die, wie erwähnt, unter Mitwirkung der Leukozyten den Infektionserreger vernichten.

Fisteln. In sehr vielen Fällen sind Fisteln tuberkulösen Ursprungs und die therapeutische Vakzinebehandlung richtet sich dann vornehmlich gegen eine nebenbei bestehende sekundäre Infektion der Fistel (*Coli*, Strepto- und Staphylokokken, *Pyocyanus* usw.). Es gibt aber auch zahlreiche Fisteln nicht tuberkulöser Natur, bei denen die Vakzinetherapie, insbesondere, wenn ihr der Weg zum Herde durch Spalten und Auskratzen der meist durch fibröses Bindegewebe gebildeten Fistel-

wand geebnet wurde, sehr gute Erfolge bringt. Allerdings wird man auch hier, wie bei Behandlung der Akne die Bakteriotherapie durch lange Zeiträume, die sich oft über Monate erstrecken, fortsetzen müssen, will man bei diesen äußerst chronischen Erkrankungen einen heilenden Erfolg erzielen.

Erysipel. Diese immer durch den *Streptococcus erysipclatis* hervorgerufene Erkrankung ist in ihrem akuten Verlauf der Vakzinebehandlung nach meinen Erfahrungen nicht sehr zugänglich. Immerhin wurde vorgeschlagen, auch in solchen Fällen mit sehr kleinen Dosen, etwa 5 bis 10 Millionen Streptokokken pro Kubikzentimeter, und zwar täglich, ohne dabei die Dosis zu steigern, an verschiedenen Körperstellen Injektionen vorzunehmen, und es sollen bei dieser Behandlungsmethode oft günstige Erfolge erzielt werden. Jedenfalls sollte man diese Therapie in jedem schwereren Falle um so mehr versuchen, als sie an sich völlig ungefährlich ist, und ohneweiters mit jeder anderen Behandlung, auch der Serumtherapie, kombiniert werden kann.

Dagegen sind die Erfolge der Bakteriotherapie bei chronischem oder immer wieder rezidivierendem Erysipel bessere. Wichtig ist vor allen Dingen, daß die dabei verwendeten Streptokokken unter möglicher Schonung ihres Eiweißes, am besten lediglich durch Zugabe von Formol oder Phenol und Hinweglassen jeder Wärmeeinwirkung abgetötet wurden. Mit jeder Schädigung des Bakterieneiweißes sinkt allerdings erfahrungsgemäß bei den Streptokokkenvakzinen im gleichen Ausmaß auch ihre immunisatorische Kraft.

Mastitis. Hier sind fast ausschließlich Strepto- oder Staphylokokken die Ursache der Infektion. Die Erkrankung beschränkt sich meistens nicht nur auf die Milchdrüsen und ihre Ausführungsgänge, sondern greift häufig auch auf das Zwischengewebe über und kann zu Abszessen und Fistelgängen führen. Die Bakteriotherapie erscheint hier neben der sonst indizierten, zumeist chirurgischen Behandlung ganz besonders bei den chronischen Formen angezeigt. Liegt eine Streptokokkenerkrankung vor, so beginnt man etwa mit 10 Millionen Keimen, bei *Staphylokokkus aureus* mit 25 Millionen Keimen pro Kubikzentimeter unter vorsichtiger Steigerung der Dosis für weitere Injektionen. Man darf auch hier nicht vergessen, daß es zufolge der entzündlichen Vorgänge zu Verstopfungen und Verlötungen in den Drüsengängen und zu vielfachen kleinsten und größeren Abszeßbildungen im Zwischengewebe kommen kann, ein Umstand, welcher bei Beurteilung des Heilerfolges und der Prognose immer mit in Rechnung gestellt werden muß. Zu stark dosierte Vakzinen sind zu vermeiden, um unerwünschtes Aufflackern einzelner Herde durch Reizwirkung zu vermeiden, doch muß die Therapie als solche auch hier bei chronischen Erkrankungen durch längere Zeiträume hindurch fortgesetzt werden.

Aktinomykose, Milzbrand und Rotz. Während die beiden ersteren sich zur Behandlung mit Vakzinen nicht eignen, soll die Behandlung des chronischen Rotzes mit Vakzinen manches Mal gute Erfolge, ja sogar Heilung bringen. Ich verfüge selbst über keine eigene Erfahrung. Eine prophylaktische Impfung gegen Milzbrand wie beim Tier kommt

für den Menschen kaum jemals in Frage. Im gegebenen Falle verwendet man ebenso wie zur Behandlung auch prophylaktisch das Heilserum und zur weiteren Therapie daneben mit Erfolg *Salvarsan*.

Die Pilz- und Blastomyceserkrankungen. Bei diesen Erkrankungen ist für die Aussicht auf Erfolg vor allen Dingen maßgebend, ob die Infektion in die tieferen Schichten der Haut, bzw. bis ins Unterhautzellgewebe eindringt oder nicht. Die in den oberflächlichsten Schichten gelegenen oder auf diese beschränkten Erkrankungen sind für eine erfolgreiche Bakteriotherapie ebenso ungeeignet wie jene Pilzerkrankungen, die ausschließlich den Haarschaft und die Haarwurzeln bevorzugen.

Hingegen kann beispielsweise die in die tieferen Hautschichten dringende Trichophytie durch Bakteriotherapie erfolgreich bekämpft und zu vollkommener Ausheilung gebracht werden.

Die *Blastomykosen* sind viel seltener, meist nur Einzelerkrankungen, und über die Erfolge der Bakteriotherapie liegen einander widersprechende Beobachtungen vor, immerhin wurden auch beachtenswerte Erfolge erzielt. Die Behandlung selbst muß immer mit Autovakzinen, also mit solchen Präparaten durchgeführt werden, die aus dem Krankheitsherd des Patienten selbst durch Kultivierung gewonnen wurden.

Anhangsweise möge hier noch eines Verfahrens gedacht werden, das in jüngster Zeit zu allgemeiner Anwendung in der Chirurgie von KATZENSTEIN empfohlen wird. Dieses Verfahren beruht im wesentlichen darauf, daß er in eiternde, jeder Heilung trotzendes Knochenhöhlen nur solche Hautlappen implantiert, die vorher künstlich infiziert und zur eitrigen Entzündung gebracht worden waren. Nach Abklingen dieser Entzündung soll der betreffende Hautteil durch diese Vorbehandlung mit lebenden Erregern eine aktive Immunität erworben haben, die ihn nunmehr befähigt, nach durchgeführter Transplantation in der Wunde einzuheilen und den eiternden Defekt selbst zur Ausheilung zu bringen. Werden in gleicher Weise nicht vorbehandelte, also nicht immunisierte Hautlappen verwendet, so bleibt dieser Erfolg aus. Ähnlich verwendet KATZENSTEIN zur Knochentransplantation ein Material, das dem vorher entzündlich gewesenen Gewebe entnommen wurde.

Diagnostik mit Impfstoffen bei Hauterkrankungen

Die allergische Umstimmung der Haut und ihre Reaktion gegenüber Bakterien und Toxinen, die in so weitgehendem Maße zur Diagnostik oder auch zur Prüfung bestehender oder fehlender Immunität benützt wird, findet bei Erkrankungen der Haut nur in beschränktem Maße, so vorwiegend bei Tuberkulose, Lues, Rotz und Trichophytie Anwendung.

b) Erkrankungen der Knochen und Gelenke

Die akuten und chronischen Erkrankungen der Knochen und des Periostes werden vorwiegend durch Staphylo- und Streptokokken, ferner durch den Tuberkelbazillus hervorgerufen. In selteneren Fällen können gelegentlich auch Typhusbazillen, Pneumo- oder Gono-

kokken, Friedländerbazillen, *Bacterium coli* und *Pyocyaneus* die Ursache sein.

Knochenerkrankungen

Die meisten *Knochenerkrankungen* und wahrscheinlich auch die *Osteomyelitis* scheinen zufolge Verschleppung des Erregers von einem anderen primären Infektionsherd aus zu entstehen, und in vielen Fällen ist die weitere veranlassende Ursache für das Zustandekommen solcher sekundärer Herde überdies noch ein vorausgegangenes Trauma. Sind derartige Erkrankungen dann einmal chronisch geworden, ist es zu Fistel- und Sequesterbildung gekommen, zu Nekrosen und Eiterretentionen, dann hat wohl in erster Linie der Chirurg zu handeln, und erst vom Erfolge seines Eingriffes hängt der Erfolg der einzuleitenden Baktheriotherapie ab. Denn nur nach der Beseitigung der Sequester und abgestorbenen Gewebsteile, an dem chirurgisch gereinigten und gut durchbluteten Herde können wir eine Auswirkung der durch die Vakzine-therapie erzeugten Immunität, besonders bei primären Erkrankungen erhoffen. Bei sekundären Infektionen muß immer zuerst der primäre Herd erforscht und mitbekämpft werden. Tuberkulöse Erkrankungen neigen sehr zu sekundären Mischinfektionen, und es ist in jedem Falle notwendig, durch eine genaue bakteriologische Untersuchung vorerst die tatsächlichen Verhältnisse aufzuklären. Für die Anwendung und Dosierung der Vakzinen gilt allgemein das bei den Infektionen der Haut Gesagte.

Bakterielle Gelenkserkrankungen

Bei der Entstehung akuter infektiöser Gelenkserkrankungen spielt ebenfalls das Trauma eine wesentliche Rolle. Die Bakterien dringen entweder von außen zufolge einer schon bestehenden Infektion, einer Verletzung oder Operation in das Gelenk ein, oder siedeln sich im Gefolge einer allgemeinen bakteriämischen Erkrankung, ferner durch Ausschwemmen von Keimen in die Blut- oder Lymphbahn, aus einem anderorts gelegenen infektiösen Herd sekundär in den Gelenken an. Solche akute, vielfach traumatisch ausgelöste Gelenkserkrankungen, sehen wir im Gefolge von Gonorrhoe, Tuberkulose, bei Pneumonien, Scharlach, Sepsis, Typhus usw. auftreten.

Leider müssen wir feststellen, daß die Erfolge der Baktheriotherapie bei akuten und chronischen Arthritiden im allgemeinen recht unbefriedigende sind, ja, daß diese Therapie oft vollkommen versagt. Die Ursache liegt vor allen Dingen im Bau der Gelenke und ihrer Reaktion auf die Infektion, die eine aussichtsreiche Auswirkung der im Blute kreisenden Immunkörper verhindern. Nicht nur daß die Gelenkflüssigkeit als solche einen besonders günstigen Nährboden für die Entwicklung der Keime darstellt, die vielen Falten und Buchten, die Krypten der die Gelenkhöhlen auskleidenden Schleimhaut stellen fast unzugängliche Schlupfwinkel für die Krankheitserreger dar, und dies um so mehr, als sich gar bald an allen Orten Gerinnsel und Ablagerungen bilden, die Verschlüsse darstellen, durch welche die Immunkörper nicht hindurchgelangen.

Am meisten Aussicht auf Erfolg bieten noch gonorrhöische Arthritiden in den ersten Wochen der Infektion. Ist diese aber einmal chronisch und subakut geworden, so daß immer wieder neue Infektionsschübe in die Gelenke erfolgen können, dann sind auch diese chronischen Arthritiden durch Bakteriotherapie kaum mehr zu beeinflussen. Von französischen Klinikern wurde zur Behandlung eine intraartikuläre Injektion von Heilserum und Vakzine (MARTIN und CAFFORT) vorgeschlagen, doch kann diese Behandlungsform der Punktion der entzündeten Gelenke wohl nicht ohne weiteres empfohlen werden. WIEDEMANN umspritzt mit der Vakzine den Krankheitsherd, injiziert also möglichst in der Nähe des erkrankten Gelenkes (lokale Vakzination) und will auf diese Weise wesentlich bessere Heilwirkungen erzielen.

Gelenksrheumatismus

Eine ganz besondere Art der Gelenkserkrankungen stellen die sogenannten rheumatischen, akuten oder chronischen Gelenkserkrankungen dar. Es ist um so schwieriger, hier von spezifischer Bakteriotherapie eine Aussicht auf Erfolg zu erhoffen, weil wir über die Ätiologie dieser zum Teil zweifellos infektiösen Erkrankung noch sehr wenig wissen. Die meisten Forscher sind der Ansicht, daß die rheumatischen Erkrankungen durch einen besonderen Streptococcus hervorgerufen werden, und es wird auch tatsächlich öfters ein Streptococcus bei akuten und chronischen Gelenksentzündungen gefunden. Auch ein eigener Diplococcus, der Diplococcus rheumaticus wurde für die Ätiologie herangezogen.

Amerikanische Forscher, unter ihnen besonders ROSENOW, sind der Ansicht, daß die Streptokokken in der Ätiologie des Gelenksrheumatismus absolut in den Vordergrund zu stellen seien. Nach der Theorie ROSENOWS finden sich die primären Streptokokkenherde fast immer an den Zahnwurzeln und von hier aus würden die Streptokokken dann in die verschiedensten Organe auf dem Wege der Blutbahn verschleppt, erzeugen so, je nach ihrer Organspezifität unter anderen Erkrankungen, insbesondere auch den Gelenks- und Muskelrheumatismus. Wir werden uns mit dieser Theorie an anderer Stelle noch zu beschäftigen haben.

In jüngster Zeit haben REITER und LÖWENSTEIN auf Grund positiver Tuberkelbazillenbefunde im Blut und auch in Gelenkspunktaten bei Fällen von akutem Gelenksrheumatismus die Ansicht vertreten, daß der Gelenksrheumatismus, insbesondere der akute Gelenksrheumatismus, in Beziehung zu einer Tuberkelbazillämie stehe. Nach LÖWENSTEIN soll es sich dabei direkt um eine tuberkulöse Infektion des Gelenkes handeln, wogegen REITER zwar diese Möglichkeit ebenfalls offen läßt, jedoch mehr der Ansicht zuneigt, daß es sich bei dem Gelenksprozeß um eine im Gefolge des Bazillenübertrittes in die Blutbahn in den Gelenken ausgelöste allergische Reaktion, etwa im Sinne der Hautallergie des tuberkulösen Organismus gegen Tuberkulin handeln dürfte.

Sollte sich diese derzeit allerdings noch auf eine beschränkte Zahl von Fällen gestützte Anschauung als richtig erweisen, dann wäre sie natürlich

von der allergrößten Tragweite. Derzeit spricht aber doch noch Verschiedenes gegen die Berechtigung einer solchen Auffassung, insbesondere die Ergebnisse der von LÖWENSTEIN selbst durchgeführten Untersuchungen, nach denen es bei bestehender Tuberkulose mit unserer fortgeschrittenen Technik heute viel häufiger gelingt, Tuberkelbazillen im strömenden Blute nachzuweisen, als man bisher auch nur vermuten konnte. Wenn dieses gelegentliche Übertreten von Tuberkelbazillen aus tuberkulösen Herden in die Blutbahn so häufig stattfindet, dann wäre es aber auch sehr gut möglich, daß eine derartige, häufig vorkommende tuberkulöse Bazillämie gelegentlich auch neben einer rheumatischen Gelenkserkrankung *sui generis* und ohne zu dieser in irgend näherer Ätiologie zu stehen, parallel laufen könnte. Es wäre auch denkbar, daß in solchen Fällen Tuberkelbazillen in die Gelenke abgeschwemmt werden, ohne dort, wenn nicht die auslösende Ursache des Traumas hinzukommt, entzündliche Vorgänge auszulösen. Insbesondere sind derartige, an einer Großstadt-Bevölkerung erhobene positive Blutbefunde um so vorsichtiger für eine Ätiologie des Rheumatismus zu werten, weil diese Bevölkerung massenhaft tuberkulös verseucht ist, und daher gelegentliche Tuberkelbazillämie keine so außergewöhnliche Erscheinung sein dürfte.

Die an sich hochinteressante Frage ist also derzeit noch ungeklärt und es bedarf noch weitgehender Untersuchungen, insbesondere auf Grund des durch Gelenkspunktion erhaltenen Materials, bis die Entscheidung fallen wird.

Es ist also nach dem Gesagten klar, daß wir über den Gelenkrheumatismus, vielmehr über seine Ätiologie, noch nicht genügend unterrichtet sind, als daß wir über eine sichere Bakteriotherapie verfügen würden. Tatsächlich wird bei Verwendung von Streptokokkenvakzine vielfach über gute Erfolge berichtet. Wir dürfen aber nicht vergessen, daß gerade die rheumatischen Gelenkserkrankungen der unspezifischen Reizkörpertherapie, auf die wir später zurückkommen werden, ganz besonders zugänglich sind, und daß jede stärker dosierte Vakzine in diesem Sinne wirken kann, wodurch die Beurteilung, ob allfällige Erfolge der angewandten Bakteriotherapie auf spezifischer oder unspezifischer Grundlage beruhen, erschwert wird.

Gelegentlich vorkommende Erkrankungen der Knochen und Gelenke, die durch den Aktinomycespilz verursacht werden, bilden kein geeignetes Material für eine spezifische Bakteriotherapie.

c) Die Erkrankungen des Urogenitalsystems

Für die Infektion des Urogenitaltraktes kommen die verschiedenartigsten Krankheitserreger in Betracht, die auch hier wieder teils primär, teils auf sekundärem Wege durch Verschleppung aus anderweitigen Krankheitsherden oder im Wege der Mischinfektion zur Erkrankung führen. Die häufigsten Infektionen des männlichen und weiblichen Genitale werden durch Gonokokken, *Spirochaeta pallida*, durch den DUCREYSchen Bacillus, *Bacterium coli*, in seltenen Fällen durch Diphtheriebazillen, die Infektionen der Blase durch Gonokokken,

Bacterium coli, proteus, pyocyaneus, Tuberkelbazillen, Staphylo- und Streptokokken usw. verursacht. Die obersten Harnwege werden fast immer sekundär infiziert, sei es auf dem Blutwege oder aufsteigend von der Blase aus, und die häufigsten Erreger sind auch hier Gonokokken, *Bacterium coli*, Strepto- und Staphylokokken, Pneumokokken und Tuberkelbazillen.

Die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen sind die akuten und chronischen Entzündungen der Schleimhäute der äußeren Harnwege, der Hoden, Prostata und der Samenbläschen, ferner die Vulvovaginitis, Metritis und Endo- und Parametritis, Salpyngitis usw., die akute und chronische Zystitis, ferner Pyelitis und Nephritis.

Wenn wir von der Behandlung der Syphilis absehen, so sind alle anderen Erkrankungen der Bakteriotherapie zugänglich, die insbesondere bei chronischen Formen indiziert ist. Die eigentliche Ursache einer chronischen Entzündung bzw. den eigentlichen Krankheitsherd in solchen Fällen einwandfrei sicherzustellen, stößt manches Mal auf nicht unerhebliche Schwierigkeiten und es ist sehr oft notwendig, sei es wegen der in der Harnröhre oder Vagina reichlich vorhandenen saprophytischen Bakterienflora oder sekundärer Mischinfektionen, besondere Untersuchungsverfahren anzuwenden, genau so, wie es manchmal erforderlich sein wird, den zu untersuchenden Ureterenharn gesondert mittels Katheter aufzufangen. Für alle bakteriologischen Harnuntersuchungen gilt als Richtlinie, daß nur in einwandfreier Weise entnommener Katheterharn zur Untersuchung gelangen soll.

Die Gonorrhoe. Diese in ihrem Anfangsstadium lediglich auf die Schleimhäute des Genitales beschränkte Erkrankung wird nur zu leicht durch Übergreifen auf Drüsen, Blase, Prostata, die Samenbläschen, den Uterus und die Adnexe chronisch. Auf diese Weise kann die Erkrankung jeder direkten Therapie unzugängliche Herde schaffen, von denen ständig abgeschwemmtes, infektiöses Material zu oft weit abliegenden Neuerkrankungen, wie Arthritiden usw. führen kann. Wir dürfen insbesondere bei der bakteriologischen Untersuchung einer chronischen oder subakuten Urethritis, Vaginitis usw. niemals vergessen, daß nach Ablauf des akuten gonorrhöischen Prozesses die Gonokokken von der mittlerweile veränderten Schleimhaut bereits vollkommen verschwunden sein können, sie haben sich in Krypten und Falten, in die LITTRE- und COWPERSchen oder BARTOLINischen Drüsen, Samenbläschen usw. zurückgezogen, um dort chronische Entzündungen zu unterhalten. Auf der Urethra selbst hat sich sekundär gewöhnlich eine reichere Flora von Bakterien angesiedelt, unter denen man vorwiegend Kokken, Pseudodiphtheriebazillen, FRIEDLÄNDER-Bazillen usw. findet, die dann selbsttätig eine subakute Entzündung unterhalten können.

Die Ansichten über den Wert einer Vakzinetherapie bei akuten gonorrhöischen Erkrankungen der Urethra sind sehr geteilt. Wir wissen einerseits, daß eine akute Gonorrhoe manchenmal durch Hinzutreten irgendwelcher fieberhafter Erkrankungen zum augenblicklichen Still-

stande, ja sogar in selteneren Fällen zum Verschwinden und zur Ausheilung kommt, andererseits, daß akute gonorrhöische Prozesse, wie Nebenhödenentzündungen usw. durch einmalige stark dosierte Gonokokkeninjektion in wenigen Stunden zum völligen Abklingen gebracht werden können. Es ist deshalb nicht besonders auffallend, daß von verschiedenen Autoren der Versuch gemacht wurde, auch die akute Gonorrhoe mit Bakteriotherapie zu beeinflussen, und daß hinwiederum Angaben vorliegen, ein derartiger Erfolg sei nur dann zu erwarten, wenn stark konzentrierte Dosen, nicht aber schwache oder mittlere verwendet werden.

Nun treten aber bei Verwendung höher dosierter Gonokokkenvakzinen, besonders nach intravenöser Einspritzung, häufig stärkere Reaktionen auf, die von Fieber und Schüttelfrost usw. begleitet sein können, und es wäre immerhin möglich, daß die hier und dort nach solchen Injektionen beobachteten Erfolge bei akuter Gonorrhoe lediglich einer Reizwirkungstherapie zuzuschreiben sind, ähnlich wie dies ja bei der oft schlagartig wirkenden Beeinflussung einer Epididymitis bei Anwendung vollkommen unspezifischer Präparate, wie Milch usw. in Erscheinung tritt.

Die chronische Gonorrhoe des Mannes wird immer durch Übertreten der Gonokokken in die Drüsen (Prostata usw.) oder Blase verursacht. Die Gonokokken bilden dann insbesondere in der Prostata kleinere multiple Herde, die sich im weiteren Verlaufe bindegewebig abkapseln und so die ständige Ursache von Rezidiven einer örtlichen, einer verschlepten oder allgemeinen Infektion werden können. In der Harnröhre oder in diesen Herden selbst, dann durch die Blase bis in die obersten Harnwege und die Nieren aufsteigend, können sich sekundär andere Erreger, wie Strepto-, Staphylokokken usw. ansiedeln und auf den weiteren chronischen Verlauf der Erkrankung nunmehr selbständigen Einfluß nehmen. Derartig versteckte und vielfach abgekapselte Herde sind der direkten therapeutischen Beeinflussung meist überhaupt nicht mehr zugänglich. Die Abkapselung, die einen Abschluß darstellt, macht es nur zu häufig notwendig, mit der einzuleitenden Vakzinetherapie auch eine Reiztherapie zu kombinieren, die dann das die Herde umgebende Bindegewebe zu reaktiver Entzündung und dadurch auch zur stärkeren Durchblutung bringt, auf welche Weise die Antikörper erst an den eigentlichen Herd herangebracht werden können.

Dies erreicht man entweder durch hohe Vakzinedosen oder durch gewisse Provokationsmethoden, die sich der Immunisierung anschließen, doch ist besondere Vorsicht (Kontraindikation) dort erforderlich, wo bereits eine Infektion der Nieren vorliegt.

In Analogie der Erfolge der Impfmalaria bei der Lues und der bekannten Tatsache der günstigen Beeinflussung der gonorrhöischen Prozesse durch Infektionskrankheiten haben MULZER und KEINING durch rhythmische Fieberbewegung, die sie durch Gonoyatreninjektionen, ähnlich dem Fiebertyp der Impfmalaria, erzeugen konnten, die akute und chronische Gonorrhoe zu beeinflussen versucht. Die von ihnen verwendeten Dosen bewegen sich zwischen 150 Millionen bis zu 8 Milliarden Gonokokken im Kubikzentimeter. Die genannten

Autoren sahen durch diese meiner Meinung nach sicher zum Teil in das Gebiet der Reiztherapie fallenden Maßnahmen gute Beeinflussung aller Komplikationen und eine starke Abkürzung des Verlaufes der Gonorrhoe. Sie sprechen von einer maximalen Vakzinefiebertherapie, die sich allen anderen parenteralen Methoden überlegen zeige. Ich habe dieses Beispiel deshalb angeführt, weil mir am deutlichsten aus ihm die kombinierte Wirkung der Vakzine- mit der Reizkörpertherapie hervorzugehen scheint.

Bei der Gonorrhoe der Frau liegen insofern andere Verhältnisse vor, als das Übergreifen der Infektion vom ursprünglichen Herde auf das übrige Genitale und die Adnexe noch viel häufiger eintreten dürfte als beim Manne. Ganz besonders besteht aber eine erhöhte Gefahr für das Auftreten von Mischinfektionen auf den großen, durch die Infektion betroffenen, entzündlich veränderten und Außeninfektionen leicht zugänglichen Schleimhautpartien, um so mehr, wenn man noch die der Frau eigenen, besonderen physiologischen Funktionen in Betracht zieht.

Aus eben diesem Grunde sehen wir bei Behandlung der chronischen weiblichen Gonorrhoe schon seit Beginn der Einbürgerung der Bakteriotherapie, insbesondere in England, Frankreich und Amerika, die Anwendung von sogenannten Mischvakzinen empfohlen. In Österreich hat sich BUCURA um die Bakteriotherapie der weiblichen Gonorrhoe sehr verdient gemacht. Auch er verwendet in chronischen Fällen eine sogenannte *Vollmischvakzine*, die er auf Grund gemeinsamer Beratungen mit mir folgendermaßen zusammenstellt: Je 1 Milliarde Gonokokken und Staphylokokken werden mit 200 Millionen Colibazillen und 20 Millionen Streptokokken pro Kubikzentimeter gemischt. BUCURA beginnt mit $\frac{1}{10}$ bis $\frac{1}{4}$ ccm, steigert die Injektionsmenge langsam etwa um $\frac{1}{10}$ bis er bei 2 ccm anlangt, indem er in 3- bis 8tägigen Intervallen injiziert. In Fällen, wo eine reine Gonokokkeninfektion vorliegt, arbeitet BUCURA mit Gonokokkenvakzine allein. Er spritzt die Vakzine bei chronischer Erkrankung des Uterus und der Adnexe in kleinen Dosen unmittelbar in die Portio selbst, ein Verfahren, von dem er die besten Erfolge sah, möglicherweise, weil das unmittelbar den Herd umgebende Gewebe direkt zur Antikörperproduktion angeregt wird. Im allgemeinen wirken die Injektionen in die Portio ähnlich wie intravenöse Injektionen. Auch BUCURA scheint nicht vollständig auf eine nebenhergehende Reizwirkung zu verzichten, denn er gibt an, daß manches Mal schon nach 1 bis 3 Stunden initialer Schüttelfrost und Fieber bis 40° beobachtet wird. Er spricht auch von stärkeren allgemeinen und lokalen Reaktionen im Gefolge solcher Injektionen. Deshalb ist auch bei diesem Verfahren, wie BUCURA besonders hervorhebt, zufolge des sehr verschiedenen Ausfalles der Stärke dieser Reaktionen eine weitgehende Individualisierung der zu behandelnden Fälle unbedingt erforderlich. Der Vakzine von BUCURA ist Mirion zugesetzt.

BUCURA, der an einem großen Material die Erfolge seiner Therapie verfolgen konnte, sieht diese indiziert bei sekundärer Sterilität, Adnexerkrankungen mit schweren Verwachsungen, jahrelangen Ausflüssen,

gonorrhoeischen Cervixkatarrhen usw. Niemals sah BUCURA als Folge der Behandlung irgend ein Aufsteigen des Prozesses, etwa in die Tuben usw., eintreten.

Die heute zumeist verwendeten Gonokokkenvakzinen bestehen aus lebenden oder abgetöteten Gonokokken mit oder ohne Zusätzen. Unter den Zusätzen sind besonders Yatren, ferner Urotropin (Artigon) oder Protargol (Gonargin) usw. zu erwähnen. Die Applikation der Vakzinen erfolgt parenteral und besonders die intravenöse Applikation ist häufig von schwereren Allgemeinreaktionen, wie Fieber und Schüttelfrost begleitet. Auch hier gilt wieder, wie für die ganze Vakzinetherapie überhaupt, daß nach der Injektion länger anhaltendes Fieber immer zu allergrößter Vorsicht mahnt, weil es darauf hindeutet, daß die entsprechenden oder ganz andere Krankheitsherde (z. B. Tuberkulose) mit gereizt und zu entzündlicher Reaktion gebracht wurden. Die Zugaben zur Vakzine erfolgen angeblich zur besseren Resorption und Konservierung, manche aber dürften wohl als solche die unspezifische Reizwirkung verstärken.

Die Gonokokkenvakzine unterliegt, wie kaum eine andere, raschen Veränderungen und dieselbe soll möglichst frisch, jedenfalls nicht über 6 Monate alt sein. Für die Bereitung von Lagervakzinen fordert BUCURA nicht mit Unrecht, daß diese nicht aus zu alten Laboratoriumsstämmen hergestellt werden sollten, vielmehr aus Mischungen solcher Stämme, die nicht allzu lange auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet wurden. Es liegen in der Literatur eine ganze Reihe von Angaben darüber vor, daß man besonders in Fällen, die sich gegen Lagervakzinen völlig refraktär verhalten hatten, oft überraschend günstige Erfolge durch Verwendung von Autovakzinen erzielen konnte.

Auch die orale Therapie mit Gonokokkenvakzine wurde versucht. PLATZER berichtet über gute Erfolge bei weiblicher Gonorrhoe, insbesondere hartnäckigen, cervixpositiven Fällen, die wochenlang fortgesetzter Lokalbehandlung und intravenöser Gonokokkenbehandlung getrotzt hatten, und dann im Verlaufe oft weniger Wochen völlig gonokokkenfrei gemacht wurden. Er verwendete eine aus 24 verschiedenen Gonokokkenstämmen bestehende Vakzine (Reantine lumière), die wochenlang 2- bis 3mal in Pillenform, täglich je 2 Pillen, eingegeben wurden. Da die Pillen keratiniert sind, gelangen sie erst im Darmtrakte zur Auflösung und Resorption, ohne daß je eine Lokal- oder Allgemeinreaktion beobachtet wurde. Auch scheint diese Therapie, frühzeitig angewendet, nach dem genannten Autor das Auftreten von Adnexerkrankungen zu verhindern. Jedenfalls bedarf diese an sich interessante Beobachtung noch der Nachprüfung an einem größeren Krankematerial, bevor ein abschließendes Urteil über die Methode abgegeben werden kann.

Was schließlich die Behandlung der mit Gonokokken vergesellschafteten Mischinfektionen betrifft, so ist ja im wesentlichen durch die von BUCURA und BUSSON angegebene Lagervakzine, die BUCURA als *Vollmischvakzine* bezeichnet, ein Präparat geschaffen, das im wesentlichen die für Mischinfektionen hauptsächlich in Betracht kommenden

Erreger enthält. Es gilt natürlich auch für alle Mischinfektionen, daß die auf Grund eingehender bakteriologischer Untersuchung gewonnenen autogenen Stämme und die aus ihnen bereiteten Autovakzinen entsprechend bessere therapeutische Resultate liefern, als die Lagervakzinen. Allerdings gelingt es vielfach nicht, gerade die Gonokokken aus alten chronischen Erkrankungen herauszuzüchten, ja selbst nicht einmal immer, diese bakteriologisch nachzuweisen. Sehr häufig werden sie erst gefunden, wenn die alten chronischen Herde durch geeignete Provokationskuren zu neuem Aufblühen gebracht, und ihre entzündlichen Prozesse dadurch reaktiviert werden.

Diagnostik. Man hat versucht, durch intrakutane Einverleibung hochkonzentrierter Gonokokkenvakzine und der sich daran anschließenden entzündlichen Reaktion eine fragliche gonorrhoeische Erkrankung sicherzustellen. Die Ergebnisse waren nicht befriedigend, dagegen erzielt man insbesondere bei der Gonorrhoe der Frauen mit der sogenannten Komplementablenkungsreaktion und der Agglutinationsprobe sehr gute und verwertbare Resultate. Nach BUCURA ist die Komplementablenkungsmethode so verläßlich, daß sie fast in keinem Falle versagt, was zur Diagnostik vieler chronischer und hartnäckiger Frauenleiden und für die einzuschlagende Therapie von größter Wichtigkeit sein kann, weil, wie erwähnt, der bakteriologische Gonokokkennachweis häufig nicht mehr gelingt. Ich habe in gemeinsamer Arbeit mit BUCURA mich von der großen Zuverlässigkeit der Komplementablenkungsmethode an klinisch gesichtetem Material und gültig für die Gonorrhoe der Frau überzeugen können, obwohl natürlich auch diese Methode keine 100% richtigen Resultate liefern kann. Immerhin ist sie nach meinen Erfahrungen praktisch außerordentlich wertbar und viel sicherer als beim Manne. Dies läßt sich meiner Ansicht nach ohne weiteres daraus erklären, daß die Erkrankung der Frau sich zumeist auf großen Schleimhautbezirken ausdehnt und abspielt, wodurch wiederum große Resorptionsflächen für das Übertreten von Antigen, das Grunderfordernis für die allgemeine Ausbildung von Antikörpern, geschaffen werden. Beim Manne liegen die Verhältnisse wesentlich anders. Die chronische Erkrankung kann lediglich aus kleinsten Herden, z. B. in der Prostata bestehen und aufrecht erhalten werden. Je mehr sich diese Abszesse abkapseln, um so seltener und in geringerer Menge wird Antigen in die Blutbahn übertreten, und wenn überhaupt, nur in geringer Menge Antikörper erzeugen. Deshalb sehen wir auch beim Manne die diagnostische Reaktion am besten dort ausfallen, wo das Antigen reichlich ins Blut übergetreten war. Das sind solche Fälle, wo gonorrhoeische Gelenkerkrankungen usw. vorliegen.

Auch zur Ausführung dieser diagnostischen Methoden ist es unbedingt erforderlich, möglichst frische, aus verschiedenen Stämmen bereitete und nicht abgelagerte Vakzinen zu verwenden.

Anderweitige Genitalerkrankungen. Die tuberkulösen Erkrankungen des Genitales, sowie überhaupt des uropoetischen Systems sind nur sehr selten primäre durch den Geschlechtsverkehr übertragene Erkrankungen. Die tuberkulöse Erkrankung der Nieren, Hoden oder

Ovarien entsteht ausschließlich auf dem Wege der Blutbahn, die der Blase meist sekundär aus höher gelegenen Herden (Nieren). Es würde zu weit führen, ihre Behandlung hier besonders zu besprechen, um so mehr als sie so und so oft mit Lungentuberkulose kompliziert, oder rein operativ zu behandeln sind.

Von sonstigen nichtgonorrhöischen Erkrankungen kommen in erster Linie Abszesse in den Samenbläschen, der Prostata usw. in Betracht, die meist durch *Bacterium coli* hervorgerufen werden. Sehr häufig ist die veranlassende Ursache in hartnäckigen Obstipationen zu suchen, die den Übertritt dieses Bakteriums vom Darne aus ermöglichen. Ich habe sehr gute Erfolge nach Behandlung mit Autovakzinen gesehen, und diese sollte in keinem Falle unversucht gelassen werden.

Es gibt auch eine nichtgonorrhöische Urethritis, die verschiedene Ursachen haben kann, und über welche die stets durchzuführende bakteriologische Untersuchung Aufschluß geben soll, nach deren Ergebnis sich oftmals die einzuleitende Behandlung richten wird.

Bei Frauen kommt es im Gefolge entzündlicher Vorgänge, auf welchen Ursachen diese immer beruhen, mit Vorliebe zu Mischinfektionen, die nicht nur an sich diesen Vorgang dann weiter unterhalten, sondern auch die Sekrete zersetzen und dadurch indirekt die Schleimhaut ständig reizen. Wie weit hier eine Bakteriotherapie in Frage kommt, wird klinische und bakteriologische Erfahrung gemeinsam zu entscheiden haben. Dasselbe gilt auch für die Therapie solcher entzündlicher Erkrankungen, die manchmal bei Frauen nach dem Kindbette zurückbleiben.

Die akute und chronische Zystitis. Was die Häufigkeit der Fälle betrifft, so steht hier unbedingt die durch *Bacterium coli* verursachte Colicystitis im Vordergrund. Wir finden diese Erkrankung sowohl im Kindesalter als auch im späteren Leben bei beiden Geschlechtern. Es ist für viele Fälle noch ungeklärt, wie diese Infektion der Harnorgane, und zwar in den meisten Fällen durch *Bacterium coli*, zustande kommt. Während eine Reihe von Forschern alle derartigen Infektionen als Schmierinfektionen schlechtweg, also als eine Infektion von außen durch die Urethra ansehen, steht die andere Gruppe auf dem Standpunkt einer hämatogenen Invasion dieser Keime. Ich glaube, daß beide Ansichten zu Recht bestehen. Bei Kindern können unter besonderen Umständen Colikeime in die Blut- oder Lymphbahnen vom Darm aus einwandern, finden wir doch bei kachektischen Kindern manchmal selbst im Rückenmarkskanale Colibazillen vor. Die so häufig beim Erwachsenen vorgefundenen, bei kleinen Kindern im Blute fehlenden Agglutinine gegen *B. coli* weisen ebenfalls darauf hin, daß während des Lebens wiederholt Coliattacken überstanden wurden, bei denen sicherlich vom Darm aus Colibazillen in die Lymph- und Blutbahn übergetreten sein müssen. Damit sei natürlich keineswegs negiert, daß sehr viele, vielleicht die Mehrzahl der kindlichen Colizystitiden auf dem Wege der Schmierinfektion zustande kommen können.

Bei Frauen dürfte wohl der größte Teil dieser Erkrankung eine Schmierinfektion sein, dafür spricht schon die Häufigkeit und das

oft plötzliche Auftreten im Anschlusse an die Menstruation. Es ist ja auch ohneweiters klar, daß gerade zu Zeiten der Menstruation, durch das Tragen der Binden dem Entstehen einer Schmierinfektion durch *Bacterium coli* besonderer Vorschub geleistet wird. Immerhin aber sehen wir manchmal bei ausgesprochenen Retroflexionen des Uterus, die zu hochgradigsten Kotstauungen führen, Colicystitiden, ja sogar primär erscheinende Nephritiden auftreten. Bei Vorhandensein solcher primärer Leiden erscheint die Möglichkeit einer Invasion von Colikeimen durch die meist entzündlich veränderte Schleimhaut des Dickdarmes über die Blutbahn in die Harnwege sehr wahrscheinlich.

Auffallend ist für die Cystitis der Männer die große, fast zur Regel gehörende Häufigkeit vorangegangener Gonorrhoe, meist mit Komplikationen der Prostata oder Samenbläschen. Daß die durch gonorrhoeische Prozesse veränderte und ihrer natürlichsten Schutzwanne beraubte Schleimhaut der Urethra der Invasion von Colikeimen weniger Widerstand entgegenzusetzen, ja ihr manchmal direkt Vorschub leisten wird, darf wohl angenommen werden. Ebenso verständlich ist es, daß bei chronischer Gonorrhoe der Prostata und Samenbläschen den Colikeimen in dem ohnehin entzündlichen Gewebe die Lebensbedingungen nicht allzu schwer gemacht werden, sehen wir doch auch *Proteus*, verschiedene andere Bakterien und Kokken sich auf diesem kranken Boden ansiedeln und zur Entwicklung infektiöser Cystitiden und Pyelitiden beitragen. Es ist mir mehrmals in verschiedenen Fällen von Colicystitis gelungen, im exprimierten Prostatasekrete noch Gonokokken nachzuweisen, obwohl die Infektion angeblich ein Jahrzehnt und weiter zurück lag. Das Gefährliche der Colicystitis erblicke ich aber darin, daß sie selbst wieder vielfach der Invasion von Staphylokokken und Streptokokken Vorschub leistet, und damit beginnt die eigentliche Gefahr der aufsteigenden Pyelitis und Pyelonephritis. Zu erwähnen wären noch jene Cystitiden, deren Ursachen, wie oftmaliger Katheterismus, Verweilkatheter usw. ohneweiters bekannt sind.

Diese Vorausschickung macht es ohneweiters klar, warum die Vakzinetherapie bei Frauen in so sehr vielen Fällen, besonders wo das Leiden auf Schmierinfektion beruht, zu so schönen und oft schon nach kurzer Behandlung erkennbaren Erfolgen führt, warum sie weniger Aussicht bietet, wenn bestehende hochgradige anatomische Verlagerungen des Uterus oder sonstige chronisch entzündliche Erscheinungen des Dickdarmes oder des Genitales ihrer Wirkung entgegenstehen.

Es wird auch ohneweiters verständlich sein, weshalb eine Cystitis des Mannes, bei der die primäre Ursache in chronisch entzündlichen Prozessen der Prostata oder Samenbläschen zu suchen ist, vorweg weniger Erfolg versprechen wird, als wenn dies nicht der Fall ist. In derartigen Fällen sollte man immer eine aus dem autogenen Colistamm hergestellte Autovakzine mit hohen Dosen Gonokokken kombinieren, oder eine Gonokokkenvakzinetherapie vorausschicken, denn die Erfolge scheinen dann bessere zu sein. Ist es einmal zur aufsteigenden Infektion, der Pyelitis oder Pyelonephritis gekommen, so finden wir

dem *B. coli* sehr häufig Staphylo- oder Streptokokken, seltener Gonokokken zugesellt. Nur bei Kindern lautet der Befund öfters auf Coli allein, ja es kann sogar die Colipyelitis das primäre Leiden sein, was für das Zustandekommen auf hämatogenem Weg in solchen Fällen sprechen würde.

Es ist klar, daß die den entsprechenden Mikroorganismen entsprechenden Vakzinen, insbesondere Autovakzinen, zu verwenden sind, wobei beachtet werden muß, daß die Colivakzine wegen ihrer Giftigkeit mit einiger Vorsicht anzuwenden ist. Nicht alle Colistämme sind gleichermaßen giftig, aber doch viele unter ihnen, was man jedoch den betreffenden Stämmen nicht ohneweiters ansieht, dazu wären eigene Tierversuche erforderlich, um so mehr, als die Giftwirkung auch abgetöteten Bazillen zukommt. Ich würde deshalb niemals dazu raten, Colivakzinen intravenös anzuwenden, insbesondere nicht, wenn an der Krankheit die Niere mitbeteiligt ist. Man erlebt sonst manchmal unangenehmste Zwischenfälle, wie schwere Schüttelfröste, heftige Schmerzen in den Nierengegenden, Albumen, Blutungen usw., die oft schon unmittelbar auf die Injektion und in vehementer Form auftreten können. Diese Giftigkeit des *B. coli* ist auch bei der Dosierung für subkutane oder intramuskuläre Injektion stets zu berücksichtigen, soll diese ohne Schaden für den Patienten und ohne unangenehme Zufälle für den Arzt zur Durchführung kommen. Es kann aber auch schon bei ganz kleinen Gaben bzw. niedrig dosierten Vakzinen zu initialem Schüttelfrost, Erbrechen und hohem Fieberanstieg kommen. Dies legt uns dann den Verdacht nahe, daß irgendwo ein Eiterherd (Prostata, Samenbläschen, Lig. triangulare usw.) sich nicht entleeren kann, oder vor dem Durchbruch steht, Erscheinungen, die wir ja auch sonst bei diesem Leiden ohne Anwendung einer Vakzine beobachten können. Beginnt man aber subkutan mit kleineren Dosen und steigert diese langsam unter entsprechender Kontrolle der Reaktion des Patienten, dann kann die Colivakzine auch bei Mitbeteiligung der Niere am Krankheitsprozesse ohne jede Befürchtung zur Anwendung kommen. Ist die Niere nicht mitbeteiligt, wie z. B. zu Beginn der Erkrankung oder bei vielen Colicystitiden der Frauen, dann fällt diese besondere Besorgnis ohnehin zum größeren Teile fort. Im allgemeinen soll bei schwereren Prozessen der Erwachsenen und der Behandlung von Kindern mit 1 bis 10 Millionen Keimen im Kubikzentimeter begonnen, bis zu 100 beziehungsweise 250 Millionen langsam angestiegen und in vier- bis sechstägigen Intervallen injiziert werden. Höhere Dosen als 500 Millionen im Kubikzentimeter sind für Colivakzinen nicht zu empfehlen. Bei unkomplizierten Cystitiden kann die Behandlung versuchsweise mit 50 Millionen begonnen werden. Das Injektionsintervall für die letzten Dosen soll 14 Tage bis 3 Wochen betragen, und diese Therapie durch längere Zeit fortgesetzt werden. Anfangs gibt man zweckmäßig auch Coli-Serum.

Die akute und chronische Nephritis und Pyelonephritis. Die Erkrankung kann von der Blase ausgehend aufsteigen als aufsteigende Pyelitis, oder auf hämatogenem Wege zustandekommen, ist also primär oder sekundär entstanden. Primär spielen vor allen Dingen Tuberkel-

bazillen, ferner *B. coli*, so bei manchen Schwangerschaftsnephritiden und der Nephritis im Kindesalter eine Rolle. Die Schwangerschaftsnephritis tritt meistens nach dem fünften Schwangerschaftsmonate und vielfach nur rechtsseitig auf.

Die sekundär verursachte Nephritis sehen wir im Gefolge der verschiedensten Infektionskrankheiten (Scharlach, Sepsis usw.) insbesondere häufig nach Anginen (septische Angina) und meist als Streptokokkeninfektion auftreten.

Die Pyelonephritis kommt am häufigsten auf dem Wege des Anstieges von der Blase aus zustande (Gonorrhoe, Coli, *Pyocyanus* usw.) und wird dann meist durch weitere Mischinfektion (Staphylo- und Streptokokken) kompliziert.

Die Vakzinebehandlung ist bei chronischen Fällen von Pyelonephritis stets indiziert, aber im Sinne des früher Gesagten mit gewisser Vorsicht einzuleiten und durchzuführen. Die Zusammensetzung der Vakzine, man sollte nur Autovakzinen verwenden, richtet sich nach dem Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung.

d) Die Erkrankungen des Nervensystems

Als ätiologische Ursache vieler akuter und chronischer Neuritiden vermutet man ebenso wie bei rheumatischen Erkrankungen Streptokokkeninfektionen, aber ebenso wie diese eignen sich die Neuritiden mehr für eine Proteinkörper-, als für eine Vakzinebehandlung.

Tollwut. Eine ausgesprochen im Zentralnervensystem ablaufende Erkrankung ist die *Lyssa* oder *Tollwut*. Die ausgebrochene Tollwut-erkrankung ist keiner Therapie mehr zugänglich, wohl aber benützen wir die meist nach erfolgter Infektion (Bißverletzungen, Kratzwunden usw.) eingeschaltete längere Inkubationsdauer zur immunisatorischen Behandlung. Diese beruht darauf, daß wir während der Inkubationszeit durch Einverleibung größerer Virusmengen in den bereits infizierten Organismus reichlich Antikörper erzeugen, die dann den Ausbruch der Erkrankung noch rechtzeitig zu verhindern imstande sind. Die Grundlage des Impfstoffes bildet immer ein enthumanisiertes Virus, d. h. also ein in einer bestimmten Tierart, und zwar dem Kaninchen, hochgezüchtetes und durch ständige Übertragung von Hirn zu Hirn an diesen Organismus so angepaßtes Virus, daß es seine Aggressivität und Pathogenität für den Menschen im selben Ausmaße verliert, als diese Anpassung stattgefunden hat. So verwenden wir im Wiener Institut zu diesem Zwecke ein Impfvirus, das bereits mehrere 10.000 Kaninchenpassagen hinter sich hat, und in bestimmten Verdünnungen, aber in lebendem Zustande subkutan einverleibt wird. Bei schweren Bißverletzungen und Verletzungen im Gesichte, bei denen erfahrungsgemäß die Erkrankung nach kurzer Inkubation zum Ausbruche kommt, wird wegen der bestehenden hohen Gefahr überdies mit sogenanntem Äthervirus nach REMLINGER-ALIVISATOS geimpft. Dieser Impfstoff besteht im wesentlichen aus dem im Gehirn des Kaninchens reichlich enthaltenen, aber durch Äthervorbehandlung wesentlich abgeschwächten oder abgetöteten Virus. In vielen Ländern werden auch durch Karbolzusatz

abgetötete Impfstoffe verwendet, ein Verfahren, das zuerst mit Erfolg von dem italienischen Forscher FÈRMI eingeführt wurde.

Diese prophylaktisch-therapeutische Impfung wird bei uns an 14 aufeinanderfolgenden Tagen mit lebendem Virus vorgenommen, und bis zur Ausbildung der vollen Immunität muß man noch weitere 8 bis 14 Tage rechnen, was bei der Länge der normalen Inkubation der Tollwutinfektion im allgemeinen genügt, um den Organismus vor Ausbruch der Erkrankung zu schützen. Nur in solchen Fällen, wo, wie bei Kopf- und Gesichtsbissen, die Inkubation besonders verkürzt ist (Ausbruch der Wut nach 12 bis 18 Tagen) oder wenn die Patienten verspätet zur Impfung kommen, sind manchmal Mißerfolge der Impfung zu verzeichnen.

Da es aber, wenn auch selten, zufolge der Impfung zu sogenannten postvakzinalen Schädigungen, meist in Form von Lähmungen nach Art der LANDRYschen Paralyse, kommen kann, so führen wir eine Impfung nur dann durch, wenn wirklicher Wutverdacht des beißenden Tieres, Gesichtsbisse oder Kopfverletzungen vorliegen, ferner in allen jenen Fällen, wo das beißende Tier nicht mehr festgestellt und untersucht werden kann.

In allen anderen Fällen wird zuerst der Gesundheitszustand des beißenden Tieres erhoben, und wenn die erste sofort vorgenommene tierärztliche Untersuchung die Unbedenklichkeit des Tieres ergibt, wird mit der Durchführung der Impfung zugewartet, bis eine nach 14 Tagen nach erfolgtem Biß vorgenommene neuerliche Untersuchung des beißenden Tieres die Entscheidung bringt, ob geimpft werden soll oder nicht. Bei Kopfbissen wird die zweite Untersuchung schon nach 8 Tagen vorgenommen, und, wenn sich das Tier als unbedenklich erweist, die bereits eingeleitete Impfung abgebrochen.

Die Ursachen der im Gefolge der Schutzimpfung auftretenden und in allen Ländern beobachteten postvakzinalen Lähmungen sind noch nicht einwandfrei aufgeklärt. Nach den verschiedenen Statistiken kommt im Durchschnitt auf je 10.000 Impflinge ein Impfschaden. Die Schwere der einzelnen Erkrankungen ist sehr verschieden, es gibt alle Übergänge von leichteren Fällen bis zu jenen sich bis zur Rückbildung der Lähmungen über Monate erstreckenden Krankheitsfällen, die mit aufsteigenden Lähmungen, sowie mit Blasen- und Mastdarm-lähmungen meist plötzlich und unvermittelt einsetzen. In selteneren Fällen steigen die Lähmungen unaufhaltsam weiter auf und führen dann in wenigen Tagen zum Exitus. Die postvakzinalen Impfschäden, deren erstes Anzeichen auftretende Paresen der Extremitäten oder auch Paraesthesien sind, können schon während der Impfung, meist nach der zehnten oder zwölften Impfung oder auch erst mehrere Tage nach Beendigung derselben in Erscheinung treten. Die Impfung ist selbstverständlich in solchen Fällen sofort abzubrechen. In seltenen Fällen treten aber auch Symptome in Erscheinung, wie wir sie bei stiller Wut zu sehen gewohnt sind und von BUSSON beschrieben wurden. Nach BUSSON, VAN GENDEREN u. a. läßt sich im Gegensatz zu früheren Untersuchungen im Zentralnervensystem der an post-

vakzinalen Lähmungen Verstorbenen fast immer das Impfvirus nachweisen, und BUSSON vermutet als Ursache ein Pathogenwerden des Impfvirus unter bestimmten Verhältnissen, die sowohl durch das Impfvirus selbst (Umschlagen der Virulenz), als auch vor allem in der Individualität des betreffenden Patienten gegeben sein können, um diese Pathogenität des Virus-Fixe zu ermöglichen. Es ist schon immer behauptet worden, daß Alkoholiker, Luetiker und Personen, die äußeren Schädlichkeiten (Verkühlungen, starken Ermüdungen usw.) ausgesetzt sind, deren Resistenz also herabgesetzt erscheint, für das Zustandekommen der postvakzinalen Lähmungen besonders inklinieren. Daß aber das Impfvirus selbst in bestimmten Fällen aktiv beteiligt zu sein scheint, glaubt BUSSON darin zu erkennen, daß die postvakzinalen Lähmungen auf Grund der Statistik des Wiener Institutes nicht unregelmäßig zerstreut, sondern oft nach jahrelangen Pausen plötzlich wieder einmal und dann meist gehäuft in einem bestimmten Zeitraum in Erscheinung treten. Dazu kommt noch der von BUSSON beobachtete Symptomenkomplex der stillen Wut bei manchen derartigen Impfschäden. Eine notwendige Folge dieser Tatsachen ist nach der Ansicht BUSSONS eine Revidierung des Begriffes „*Virus-Fixe*“, womit man bisher die absolute Unveränderlichkeit und die Unmöglichkeit der Rückschlägigkeit dieser und anderer Impfstoffe (z. B. Tuberkulose-Impfstoff B. C. G.) verbunden hat.

Gegen diese Auffassung wurde geltend gemacht, daß postvakzinalen Lähmungen gelegentlich auch dort zur Beobachtung kommen, wo lediglich mit abgetöteten Impfstoffen geimpft wird. Nun ist aber, wie man sich leicht überzeugen kann, die Abtötung des Impfstoffes in den stets ungleichen *Suspensionen* mit den gebräuchlichen Methoden nicht unter allen Umständen und immer gleicherweise gewährleistet, und schließlich soll nicht behauptet sein, daß dem Symptomenkomplex der postvakzinalen Lähmungen nicht auch andere Ursachen zugrunde liegen könnten, genau so wie etwa der Symptomenkomplex der Ruhr seine verschiedenen Ätiologien hat. In dieser Beziehung sind die tierexperimentellen Untersuchungen SCHWEINBURGS von größtem Interesse, nach denen die mit der Impfung einverleibte Nervensubstanz im Organismus zur Ausbildung von cytolytischen Fermenten führen kann, die sich im besonderen Fall auch einmal gegen die körpereigene Nervensubstanz des Individuums richten und diese schädigen könnte. Die Entstehung solcher gegen die eigene Nervensubstanz gerichteter und diese schädigende Fermente hat schon IOANNOVIĆ tierexperimentell festgestellt und dies in Analogie zu gewissen Krankheitserscheinungen Kriegsbeschädigter gebracht, bei denen es nach schweren Hirnverletzungen zur Resorption eigener Nervensubstanz und damit wahrscheinlich zur Entstehung ebensolcher gegen das eigene Organ gerichteter Abbaufemente kommen dürfte, was dann bestimmte schwere Krankheitserscheinungen zur Folge haben würde.

Tetanus. Eine ausgesprochen im Nervensystem sich abspielende Erkrankung tritt zufolge Verankerung der vom Tetanusbazillus produzierten Gifte an die Nervensubstanz dortselbst auf. Vakzinetherapie

kommt nur für die Prophylaxe, nicht aber für die Therapie in Betracht und wird hiezu am zweckmäßigsten das von EISLER und LÖWENSTEIN gefundene Formoltoxin verwendet. So wird z. B. in Frankreich mit dem vom französischen Forscher RAMON hergestellten Tetanusantoxin die ganze Armee prophylaktisch und zwar obligatorisch geimpft.

Die Meningitis. Eine infektiöse Meningitis kann verschiedene Ursachen haben, so insbesondere, wenn sie im Gefolge anderen Ortes gelegener Infektionsherde (Otitis, Gesichtserysipel usw.) oder septischer Prozesse (Influenza, Streptokokkensepsis usw.) auftritt. Eine ausgesprochen primäre Erkrankung des Zentralnervensystems stellt die durch den Meningococcus WEICHELBAUM hervorgerufene *Meningitis epidemica* dar. Eine Vakzinebehandlung kommt hier nur in Form der Prophylaxe in Betracht, eventuell zur Impfung notorischer Bazillenträger.

Die Behandlung der *Paralyse, Tabes, multiplen Sklerose, der Ischias* usw. mit Bakterienpräparaten fällt in das Gebiet der später zu besprechenden unspezifischen Therapie.

Erkrankungen der Nerven, wie sie häufig im Gefolge von Maltafieber, von Gonorrhoe usw. auftreten, werden mit den zugehörigen spezifischen Vakzinen behandelt.

Für die Behandlung der *Poliomyelitis* und gewisser *Encephaliden* fehlen uns entsprechende Präparate, es kommt nur die Serumtherapie in Frage.

e) Die Erkrankungen des Auges und des Ohres

Am Auge können alle Teile, Lider, Bindehaut, Tränensäcke, Horn- und Lederhaut, Iris, Ziliarkörper, ferner Netzhaut und Chorioidea durch Infektionen teils primär, teils sekundär erkranken. Verursacht werden die Erkrankungen vorwiegend durch die gewöhnlichen Eitererreger wie Strepto- und Staphylokokken, Gonokokken, Pneumokokken, durch die entzündungserregenden Bakterien, den sogenannten KOCH-WEICKSchen Bazillus, Bacterium MORAX-AXENFELD, Micrococcus catarrhalis, ferner durch den Tuberkelbazillus, seltener durch Bacterium FRIEDLÄNDER, Bacterium coli oder Pyocyaneus usw.

Bei gewissen infektiösen Augenerkrankungen ist es besonders die außerordentliche Geschwindigkeit, mit der die Infektionen fortschreiten, und die Gefahr der sympathischen Mitleidenschaft des anderen Auges, die wir besonders beachten müssen.

Etwa vorhandene Antikörper können, die Horn- und Lederhaut ausgenommen, zufolge der reichen Blut- und Lymphzufuhr, an alle Teile des Auges gut herankommen und der Erfolg direkt kontrolliert werden. Es ist daher eigentlich verwunderlich, daß gerade in der Ophthalmologie die Vakzinetherapie keinen rechten Eingang gefunden hat. Das hat aber eben seinen Grund darin, daß sehr viele infektiöse Prozesse so außerordentlich rasch am Auge ablaufen, daß der Erfolg einer Vakzinetherapie bis zum Auftreten entsprechender Antikörper, wozu immerhin einige Zeit erforderlich ist, zu spät kommen würde. Trotzdem liegen in der Literatur sehr viele Angaben über ausgezeichnete Wir-

kungen der Vakzinetherapie bei den verschiedensten Erkrankungen vor, so insbesondere bei Behandlung gonorrhöischer Augeninfektionen, Hornhautulzera, Hypopyon, Verhinderung sympathischer Mitbeteiligung usw., die nicht einfach übersehen werden können. Dabei ist es allerdings auffallend, daß die meisten dieser Erfolge fast unmittelbar im Anschlusse an die Vakzineinjektionen und meist nur dann beobachtet wurden, wenn sehr hoch konzentrierte Dosen der Vakzine zur Anwendung kamen. Diese Feststellung legt die berechnete Vermutung nahe, daß es sich bei diesen Erfolgen weniger um eine ausschließlich spezifische Wirkung der Vakzine im Sinne einer Antikörperproduktion, als vielmehr um eine unspezifische Resistenzerhöhung, um eine Reizkörpertherapie durch das einverleibte Bakterieneiweiß handelt. Es ist ja bekannt, daß das Auge auf Reizwirkung oft ganz besonders gut anspricht.

Immerhin scheint die Vakzinetherapie mit den zugehörigen Auto- oder Lagervakzinen bei gewissen chronischen Erkrankungen durch Antikörperproduktion gute Erfolge zu bringen und mehr zur Anwendung zu kommen als bei akuten Augenentzündungen, die vielfach nicht nur von sehr kurzer Dauer, sondern auch allen indizierten äußeren therapeutischen Eingriffen zumeist direkt zugänglich sind.

Die Vakzinetherapie ist überall dort am Platz, wo es sich um eine chronische Blepharitis, häufig rezidivierendes Chalazeon oder Hordeolum handelt. In derartigen Fällen sollen nach abgeschlossener Behandlung und nach Ablauf mehrerer Monate immer wieder eine oder mehrere Injektionen verabfolgt werden, um ständig die Antikörperproduktion wach zu halten und dadurch Rezidive zu verhindern. Chronische Bindehautkatarrhe, chronische Conjunctivitis werden im Gegensatze zum akuten Augenkatarth, der durch den KOCH-WEEKSchen Bazillus, durch *Micrococcus catarrhalis*, durch Pneumokokken oder durch Gonokokken hervorgerufen wird, vorwiegend durch den *Diplobacillus MORAX-AXENFELD* oder Bakterium FRIEDLÄNDER bedingt. Bei der oft hoffnungslos erscheinenden akuten Augengonorrhoe, besonders, wenn ein Hypopyon vorliegt, wird die Verwendung hoher Dosen von Gonokokkenvakzine empfohlen, und zwar wenigstens 250 bis 500 Millionen Keime im Kubikzentimeter.

Die verschiedenen tuberkulösen Erkrankungen des Auges werden erfahrungsgemäß am besten durch Tuberkelvakzine, durch das sogenannte Neutuberkulin KOCH Tr., das aus abgetöteten Tuberkelbazillen besteht, behandelt, und die Erfolge sind jenen, wie wir sie durch Alt-Tuberkulin erreichen können, oftmals überlegen. Auf die Einzelheiten dieser Therapie, wie überhaupt der Tuberkulosebehandlung, kann im Rahmen dieses Buches nicht eingegangen werden.

Das Trachom. Über den Erreger des Trachoms und seine Natur sind die Ansichten der verschiedenen Forscher noch keineswegs einheitliche. Gelegentlich des Studiums dieser Erkrankung in Ägypten hatte ROBERT KOCH den sogenannten KOCH-WEEKSchen Bazillus gefunden, von dem es sich aber bald herausstellte, daß er höchstwahrscheinlich beim Trachom nur eine sekundäre Rolle spielen dürfte.

Neuerdings glaubte NOGUCHI als Erreger des Trachoms das von ihm gefundene *Bacterium ingranulose* als den Erreger des Trachoms ansehen zu dürfen. Er konnte mit den Reinkulturen dieses Bakteriums bei Affen auch ein dem Trachom außerordentlich ähnliches Krankheitsbild erzeugen. Nach der Anschauung des Wiener Ophthalmologen LINDNER wäre aber auch in diesem von NOGUCHI entdeckten Bakterium nur der Erreger der *Follikulose* der Bindehaut gefunden worden, der allerdings ein Symbionte des Trachomerregers zu sein scheint.

Während eine große Anzahl von Forschern den Erreger des Trachoms zu den filtrierbaren Vira rechnet, die insbesondere gestützt auf die histologischen Befunde (PROVACEKsche Körperchen, LINDNERSche Initialkörper), ferner auf geglückte Übertragungen mit Filtraten, rechnen andere Forscher den Erreger des Trachoms zu den schwer kultivierbaren Bakterienarten.

Es sind zahlreiche und verschiedentliche Versuche gemacht worden, den Preßsaft der erkrankten Conjunctiva und deren Sekret als Vakzine zur Immunisierung zu verwenden, doch konnten sich dieselben bisher keine allgemeine und anerkannte Geltung verschaffen.

Hier wäre ferner noch die sogenannte *Einschlußblenorhoe* zu erwähnen, eine vorzugsweise intra partum auf die Neugeborenen übertragene Erkrankung, die nach einer 5 bis 9tägigen Inkubation einsetzt und als Rötung und Schwellung der Conjunctiven mit eitriger Sekretion auftritt. Nach LINDNER, der diese Krankheit genauer studierte, ist der Sitz des uns noch unbekanntem Virus, das LINDNER mit dem Trachomerreger für identisch hält, der Urogenitalapparat der Erwachsenen, von dem aus sich die Blenorhoe erfolgreich auf die Conjunctiva der Paviane überimpfen läßt.

In dieselbe Gruppe wäre vielleicht auch der Erreger der sogenannten *Schwimmbadconjunctivitis* zu rechnen. Wir haben keine Vakzinen gegen diese Erkrankung.

Die Infektionen des Ohres lokalisieren sich am äußeren Gehörgange, den Tuben oder im Mittelohr und den Warzenfortsätzen. Die Erreger primärer Erkrankungen sind meistens Strepto- und Staphylokokken, seltener Diphtheriebazillen, bei sekundären Infektionen im Gefolge anderweitiger Erkrankungen finden wir Pneumokokken, Influenzabazillen, Tuberkelbazillen, *Bacterium typhi*, Strepto- und Staphylokokken und Spirochaeten.

Zur Vakzinationstherapie besonders geeignet erscheinen Furunkel oder Ekzeme des äußeren Gehörganges, sofern daran Strepto- oder Staphylokokken beteiligt sind. Beide Erkrankungen sind der Behandlung mit der zugehörigen Vakzine und unter Einhaltung der auch sonst üblichen Dosierungen sehr zugänglich, und sollte diese in derartigen, besonders in rezidivierenden Fällen niemals unversucht bleiben, insbesondere wenn die Erkrankung der rein örtlichen Therapie größeren Widerstand entgegensetzt.

Als Erreger von Mittelohrentzündungen und Eiterungen in den Warzenfortsätzen finden wir am häufigsten den *Streptococcus longus*, *Streptococcus mucosus* oder *viridans*, aber auch den *Streptococcus*

lanceolatus (*Streptobacillus pneumoniae*) und den Influenzabazillus vor. Ist die Erkrankung einmal chronisch geworden, dann sehen wir fast immer eine Mischinfektion vorliegen, besonders wenn entzündungserregende Bakterien (*Bacterium influenzae*) von Eitererregern abgelöst wurden, unter denen wir manchenmal auch das *Bacterium pyocyaneus* finden.

Bei dem oft sehr raschen Verlauf der Erkrankung und der stets drohenden Gefahr einer Sinusthrombose oder Meningitis ist bei akuten Fällen wohl immer der operative Eingriff die einzige Art der Behandlung, doch wird zweckmäßig eine Vakzinebehandlung so rasch als möglich angeschlossen. Insbesondere sollen alle chronischen Fälle und solche, die zu Rezidiven neigen, der Vakzinebehandlung zugeführt werden. Natürlich ist es auch hier in erster Linie erforderlich, stets dem Eiter und den Sekreten nach Möglichkeit freien Abfluß zu schaffen, um Retentionen zu verhindern. Es ist auch immer, besonders wenn es sich um Mischinfektionen handelt, vorerst eine genaue bakteriologische Untersuchung vorzunehmen, um den oder die Erreger genau festzustellen.

Bei Erkrankungen der Nerven, des Auges oder Ohres kommt eine Vakzinetherapie wohl nur in seltensten Fällen in Frage, hier steht die spezielle (Lues) oder die Behandlung mit unspezifischen Mitteln (Proteinkörper) kombiniert mit physikalischer oder medikamentöser Therapie im Vordergrund.

f) Erkrankungen des Nasen-Rachenraumes und der Atmungsorgane

Nasen- und Nebenhöhlen

Auf infektiöser Basis beruhen die meisten akuten und chronischen, katarrhalischen oder eitrigen Rhinitiden, Affektionen des Antrums und der Nebenhöhlen. Die dabei zu findenden Erreger sind *Bacterium influenzae*, B. FRIEDLÄNDER, B. diphtheriae, *Micrococcus catarrhalis*, Tetrigenus, Pneumo-, Strepto- und Staphylokokken. B. ABEL-LÖWENBERG, *Coccobazillus PEREZ* Rhinosklerom, Tuberkelbazillen und *Actinomyces*.

Viele Erkrankungen der Nase und insbesondere der Nebenhöhlen sind dadurch charakterisiert, daß sie zunächst durch entzündungserregende Bakterien primär oder sekundär, z. B. durch die Influenzabazillen, Pneumokokken usw. hervorgerufen werden, und später geht der Prozeß durch sekundär hinzutretende echte Eitererreger, insbesondere Strepto- oder Staphylokokken in ein ausgesprochen eitriges Stadium über. So kann z. B. bei Säuglingen und kleinen Kindern auch der Diphtheriebazillus eine hartnäckige chronische Rhinitis hervorrufen, die mit starker, oft blutiger Sekretion verbunden ist, und später durch das Hinzutreten von Eitererregern noch weiter kompliziert werden kann. Bei derartig hartnäckiger Nasendiphtherie wäre die Verwendung einer vorsichtig dosierten Vakzine, eventuell Autovakzine sicherlich angezeigt, da die Heilserumtherapie, die vorwiegend gegen die Giftwirkung, nicht aber gegen die Bakterien selbst gerichtet ist, in solchen

Fällen nur zu oft versagt. Der Verwendung von abgetöteten Diphtheriebazillen muß aber immer die Prüfung im Tierversuch vorausgehen, weil auch in den abgetöteten Bazillenleibern Diphtheriegift in schwankender Menge enthalten sein kann. Auch der Immunitätsgrad des Patienten soll vorher geprüft werden. Durch die Vakzinebehandlung wird die Ausbildung einer antiinfektiösen Immunität bezweckt.

Aus dem eben Gesagten erhellt von selbst, wie wichtig bei Beurteilung der Ursachen einer Erkrankung der Nase und ihrer Nebenhöhlen eine genaue bakteriologische Untersuchung besonders dann ist, wenn dadurch die Art der zu verwendenden Vakzine festgestellt werden soll. Es ist ja eine bekannte Tatsache, daß viele Rhinitiden epidemieartig auftreten, sehr infektiös sind, und daß bei derartigen Epidemien die Erreger nach den einzelnen Perioden wechseln. Die Virulenz der betreffenden Bakterien scheint sich nach Zeiten immer wieder zu erhöhen, wenn sie in einer Epidemie zufolge der raschen Durchseuchung ganzer Distrikte und der damit verbundenen Immunisierung der Bevölkerung in einer Epidemieperiode an Infektiosität verloren haben. So kommt es, daß wir zu Zeiten einer neuen Epidemie den *Micrococcus catarrhalis* oder Pneumokokken als Erreger finden, während in der vorangegangenen Epidemieperiode Influenzabazillen oder Streptokokken aufgetreten waren.

Über den Wert der von mehreren Firmen unter verschiedenen Namen meist in Salbenform oder als Linimente und mit verschiedenen medikamentösen Zusätzen versehenen, in den Handel gebrachten Bakterienpräparate zur Vorbeugung und Behandlung des infektiösen Schnupfens läßt sich schwer etwas aussagen, da ja nicht nur die einzelnen Erkrankungen individuell sehr verschieden verlaufen, sondern auch die einzelnen Epidemien selbst wieder ganz verschiedenen Charakter haben. Wo es sich um ausgesprochen rasch auftretende Besserungen handelt, dürfte dies wohl auf der jeweils zugefügten medikamentösen Beigabe oder einer Proteinwirkung beruhen.

Es ist klar, daß bei dem meist raschen und harmlosen Verlauf des akuten Schnupfens eine Vakzinetherapie kaum in Frage kommt. Dagegen bieten alle chronischen Formen, insbesondere bei denen die Nebenhöhlen mitbeteiligt sind, ein außerordentlich dankbares Feld für die Vakzinebehandlung zur Unterstützung der sonstigen therapeutischen Maßnahmen. Aber auch bei denjenigen Epidemien, bei welchen ein gehäuftes Auftreten von Komplikationen durch Mitbeteiligung der Nebenhöhlen, Tuben usw. zur Beobachtung gelangt, sollte auch am Anfang des akuten Stadiums mit Auto- oder Lagervakzinen die Therapie oder Prophylaxe durchgeführt werden, um dem Auftreten derartiger Komplikationen vorzubeugen. Gerade für die Nebenhöhlen gilt die Erfahrung, daß der ursprünglich rein durch Entzündungserreger hervorgerufenen Erkrankung häufig eine durch Mischinfektion hervorgerufene Pyämie mit chronischem Charakter folgt.

Die in Form der *atrophischen Rhinitis* auftretende *Ozaena* ist in ihrer Ätiologie noch vollkommen ungeklärt und diese scheint möglicherweise auf verschiedenen ätiologischen Ursachen (Lues) zu beruhen. PEREZ

hat einen eigenen Bazillus, den *Coccobacillus foetidus* gefunden und als Erreger angesehen, und tatsächlich wird dieser Bazillus, der in der Kultur den stinkenden Foetor der Ozaena wiedergibt und tierexperimentell ein der Ozaena ähnliches Krankheitsbild am Kaninchen erzeugt, bei frischen, auf Ozaena verdächtigen Erkrankungen oftmals in Reinkultur vorgefunden. HOFER u. a. haben mit der Vakzinetherapie dieses von ihnen als spezifisch angesehenen Erregers in vielen Fällen sehr gute Erfolge, selbst Dauerheilungen erzielt. Die Ansicht, daß eine der Ursachen der Ozaena die Folge einer vorausgegangenen chronischen Nasendiphtherie sei, glaube ich durch die von meinem Schüler KAVAMO ausgeführten Untersuchungen widerlegt zu haben. Andererseits werden von vielen Autoren den bei der Ozaena fast regelmäßig vorgefundenen Kapselbazillen, so insbesondere dem Bakterium ABEL-LÖWENBERG eine ursächliche Bedeutung für das Zustandekommen dieser Erkrankung zuerkannt.

Ich habe gemeinsam mit MARSCHIK aus dem Bakterium ABEL-LÖWENBERG und den ihm verwandten Arten eine Vakzine bereitet, bei welcher durch Aufschließen der Leibeshüllen das eigentliche Bakterieneiweiß erst zur Geltung gebracht wird. Es ist nämlich bei kapseltragenden Bakterien, und dies gilt auch für andere derartige Formen, die Kapsel an sich ein Hindernis für die Auflösung des Bakteriums im Organismus, wodurch die Antikörperbildung wesentlich erschwert und beeinträchtigt wird. Die besondere Behandlung derartiger Bakterien durch Aufschließung des Bakterieneiweißes bringt einen großen Vorteil für ihre therapeutische Verwertbarkeit mit sich.

Über die Bedeutung der Vakzinebehandlung des *Rhinoskleroms* mit spezifischer Vakzine ist es schwer, ein Urteil abzugeben, weil es nicht sicher ist, ob das Bacterium, das man im *Rhinosklerom* fast stets findet, auch tatsächlich der Erreger ist. Jedenfalls lauten die Ergebnisse, die bei dieser progredienten und äußerst chronischen Erkrankung mit dieser Behandlungsweise bisher erzielt wurden, nicht sehr ermutigend.

Mund- und Rachenhöhle

In der Mundhöhle finden wir als häufigste Erkrankung die Alveolarpyorrhoe und Zahnwurzeleiterungen. Die Alveolarpyorrhoe ist eine äußerst chronische Erkrankung der Zahntaschen, und in dem aus den Alveolen entleerten oder hervorquellenden Eiter finden wir stets eine Reihe von Bakterien, Kokken, fusiformen Bazillen und Spirochäten, also die typische Mischinfektion vor. Es ist noch nicht vollkommen klargelegt, auf welcher ätiologischen Ursache diese Erkrankung beruht, und ob überhaupt die Infektion das Primäre ist, ob letztere nicht nur sekundär den ganzen Prozeß unterhält und kompliziert. Die Vakzinebehandlung hat bisher jedenfalls den gewünschten Erfolg nicht gebracht, was zum Teil einerseits daran liegen kann, daß einzelne Erreger dieser Mischinfektion künstlich nicht gezüchtet werden können, andererseits, daß das die Zahntaschen umgebende reaktiv entzündete und verdickte Bindegewebe das Hinzutreten von Antikörpern zum eigentlichen Krankheitsherde sehr erschwert.

Den Eiterungen der Zahnwurzeln wird in jüngster Zeit eine ganz besondere Aufmerksamkeit zugewendet, da man in ihnen die Ursache für die Entstehung einer Reihe von Ferninfektionen erblickt, die durch das Übertreten von Keimen in die Lymph- oder Blutbahnen hervorgerufen werden sollen. Besonders amerikanische Forscher neigen dieser Auffassung zu, und unter ihnen hat ROSENOW eine eigene Theorie aufgestellt, die er auch tierexperimentell zu begründen sucht.

Nach ROSENOW finden sich sehr häufig an den Zahnwurzeln, in den Tonsillen, aber auch in der Prostata oder Cervix durch Streptokokkeninfektion bedingte Krankheitsherde vor. Ganz besonders häufig an den Zahnwurzelspitzen fände sich ein solcher „Focus“, und von hier aus würden die Keime durch die Blutbahn verschleppt, um sich dann in einem bestimmten Organ anzusiedeln und hier eine neue Infektion hervorzurufen. Welches Organ dabei befallen wird, meistens sind es das Herz oder die Gelenke, aber auch Muskeln oder Nieren, das hängt nach ROSENOW in erster Linie und ausschließlich von der Eigenart des betreffenden Streptokokkenstammes, nicht aber vom Organismus selbst ab. Von einem „oralen Focus“ aus kann ein Muskelrheumatismus entstehen, wenn der betreffende Streptokokkenstamm ins Blut übertreten, zu dieser Muskellokalisation neigt, wogegen ein zweiter wieder Endokarditis, ein dritter Gelenkrheumatismus, je nach seiner Eigenart, hervorrufen wird. Der jeweils im „Focus“ im primären Krankheitsherd befindliche Streptokokkus hat also eine bestimmte, ihm eigene Tendenz zu „elektiver Lokalisation“, mit anderen Worten, ein Stamm, der zur Ansiedlung im Endokard spezifisch eingestellt ist, wird immer wieder eine Endokarditis, aber keine Arthritis und umgekehrt hervorrufen. ROSENOW hat eine ungeheure Anzahl von Tierversuchen mit Hunden, Katzen und Kaninchen usw. durchgeführt, und fand nach intravenöser Einspritzung des betreffenden aus dem Focus der Menschen gezüchteten Streptokokkenstammes immer wieder auch im Tierversuch nur jenes Organ infiziert, das vorher auch beim Menschen erkrankt war. War z. B. beim Menschen durch verschleppte Infektion vom Focus aus ein Muskelrheumatismus oder eine Arthritis entstanden, so fanden sich bei der Übertragung auf das Tier und nach Tötung desselben die Erreger immer wieder in dem korrespondierenden Organe angesiedelt. In diesen Ergebnissen erblickt ROSENOW einen schlagenden Beweis für die Richtigkeit seiner Theorie von dem ursächlichen Zusammenhang einer bestimmten Erkrankung mit einer Oralsepsis, dem Focus, und für die elektive Lokalisation je nach Art des betreffenden Streptokokkenstammes.

Diese Theorie ROSENOWS, der schon mancher gesunde Zahn zum Opfer gefallen ist, ist nicht unwidersprochen geblieben. Insbesondere hat unter anderen BIELING den Wert des Tierversuches zur Beweisführung stark angezweifelt. BIELING verweist darauf, daß bei den meisten Streptokokkenstämmen für die sogenannte elektive Lokalisation nicht die Eigenart des Stammes das maßgebende ist, sondern die zur Prüfung eben gerade verwendete Tierart. Dies konnte er mit ein und demselben Tuberkelbazillenstamm durch Verimpfung auf verschiedene

Tierarten zeigen. Ebenso sei auch der jeweilige Zustand der Immunität (MORGENROTSche Depressionsimmunität) des betreffenden Individuums für das Zustandekommen der elektiven Lokalisation maßgebend. Ganz allgemein sei aber zu beachten, daß im Blut kreisende Keime mit Vorliebe in die Gelenke und das Endokard abgedrängt würden, was man besonders deutlich bei immunisierten Tieren, die mit virulenten Kulturen nachbehandelt wurden, sehen könne.

Wenn wir von der elektiven Lokalisation absehen, so müssen wir wohl zugeben, daß jede, wenn auch scheinbar noch so lokalisierte Infektion, insbesondere wenn sie durch Streptokokken bedingt ist, durch die Möglichkeit des Übertretens und Verschleppens der Keime durch das Blut eine ständige Gefahr für den betreffenden Organismus bedeutet. Man hat dies schon vor ROSENOW gewußt und von verschleppten Infektionen aus *kryptogenen Eiterherden* gesprochen. Wir wissen, daß eine Nephritis oder Endokarditis durch solche in den Tonsillen, an den Zahnwurzeln usw. liegende Herde hervorgerufen oder durch immer wieder erfolgende Nachschübe ständig unterhalten werden können. Aus diesem Grunde ist ja auch bei derartigen Erkrankungen, wenn der primäre Herd in den Tonsillen oder Zähnen zu Recht vermutet wird, die Tonsillektomie oder Exzision usw. indiziert.

Die Tonsillen, die ja als Eintrittspforte vieler Infektionskeime angesehen werden, werden besonders häufig durch Staphylo- oder Streptokokken und Diphtheriebazillen infiziert. Außer der Angina sind es besonders die chronischen Entzündungen der Tonsillen und des peritonsillären Gewebes, die durch Infektion verursacht werden. Ich habe Gelegenheit gehabt, schon eine reichliche Anzahl von exstirpierten Tonsillen bakteriologisch zu untersuchen, und es ist erstaunlich, wie häufig man in solchen Tonsillen, sofern die Indikationsstellung richtig war, kleinste Eiterherde und Abszesse schon makroskopisch findet, die dann Reinkulturen von Streptokokken aufweisen. Da in sehr vielen derartigen Fällen die Infektion schon auf die tieferliegenden Partien, in das peritonsilläre Gewebe übergreifen hat, oder Gelenks- und Muskelaffektionen vorliegen, ist die Vakzinetherapie, insbesondere die Autovakzinetherapie kurativ und prophylaktisch im Anschlusse an die operative Entfernung des Krankheitsherdes von allergrößter Bedeutung. Die Dosierung und Behandlung ist im allgemeinen dieselbe, wie sie bei Behandlung der Furunkulose angegeben wurde, nur sollte sie bei fortbestehender Gelenks- oder Muskelaffektion durch längere Zeit fortgesetzt, eventuell etappenweise wiederholt werden.

Die *Diphtherie* lokalisiert sich ebenfalls am häufigsten an den Tonsillen. Obgleich die souveräne Therapie auf der rechtzeitigen Anwendung des antitoxischen Heilserums beruht, so finden doch auch hier Bakterien und Bakterienstoffwechselprodukte als Impfstoffe zur prophylaktischen Schutzimpfung Verwendung. Das Diphtherieheilserum besitzt vorwiegend antitoxische Eigenschaften, wirkt also nicht direkt auf die Erreger und damit gegen die Infektion als solche. Deshalb wurde auch versucht, das lange Persistieren der Infektionserreger und ihr Vorkommen bei den sogenannten Bazillenträgern durch Erzeugung von bakteriziden

Schutzstoffen, die gegen die Bakterien selbst gerichtet sind, zu bekämpfen. In England und Amerika wurden derartige Impfungen zur Bekämpfung der Bazillenträger durchgeführt, doch hat sich das Verfahren wenig bewährt. Nebenbei sei erwähnt, daß bei uns vielfach ein Bakterienpräparat, die Pyocyanase, ein Ferment des Bacterium pyocyanus, Verwendung findet, um länger persistierende diphtheritische Beläge usw. zum Verschwinden zu bringen. Obgleich die Pyocyanase ein Bakterienpräparat (Ferment) ist und deshalb hier erwähnt wurde, so liegt dieser Behandlung nicht das für die Vakzinetherapie ausschließlich geltende Grundprinzip der Spezifität zugrunde.

Dagegen haben wir schon früher erwähnt, daß man versucht hat, Diphtheriebazillen in die Haut einzureiben, wodurch natürlicherweise die in den Bakterien enthaltenen Giftstoffe weniger zur Wirkung kommen. Wir werden darauf noch zurückzukommen haben.

Die spezifische prophylaktische Immunisierung gegen Diphtherie stellt heute eine der wichtigsten Fragen in der ganzen Seuchenprophylaxe dar, um so mehr, als besonders in den letzten Jahren wieder Seuchenzüge beobachtet wurden, die durch schwerste Krankheitsbilder und durch besonders hohe Mortalitätsziffern ausgezeichnet waren. Durchschnittlich sterben auch heute noch trotz weitgehendster Anwendung des antitoxischen Diphtherieserums in Deutschland pro Jahr 3000 bis 4000 Kinder an Diphtherie.

Als erster hat BEHRING die aktive Schutzimpfung gegen Diphtherie empfohlen. Er glaubte zuerst ein brauchbares Verfahren durch intrakutane Injektion von sehr kleinen und wiederholt verabreichten Giftmengen ermittelt zu haben, ging dann aber zu sogenannten Toxin-Antitoxingemischen über. Er stellte einen Impfstoff her, der aus einer Mischung von Diphtherietoxin und antitoxischem Diphtherieserum in der Art bestand, daß eben noch eine ganz kleine Giftmenge in dieser Mischung nicht neutralisiert, also frei geblieben war. Er konnte nun nachweisen, daß Kinder, die in dieser Weise vorbehandelt waren, in der Folge Antitoxin im Blute aufwiesen. Dies läßt sich durch die von SCHICK eingeführte Diphtherieprobe oder durch den RÖMERSCHEN Versuch nachweisen. Wenn man nämlich Kindern, die gar kein Antitoxin im Blute haben, sehr kleine Diphtherietoxinmengen intrakutan einimpft, dann reagieren sie mit einer Entzündung, mit einer Quaddelbildung an der Impfstelle, die sogar nekrotisch werden kann. Solche Kinder sind SCHICK-positiv. Sind dagegen schützende Antikörper in gewisser Menge im Blute vorhanden, so tritt keine derartige Reaktion auf, und solche Kinder verhalten sich SCHICK-negativ. Bei der RÖMERSCHEN Methode wird eine kleine Menge des zu untersuchenden Serums in verschiedenen Verdünnungen und mit bestimmten Mengen Diphtherietoxin gemischt, einem Meerschweinchen intrakutan eingespritzt und die Reaktion beobachtet. Überall dort, wo eine entzündliche Rötung an der Einstichstelle auftritt, ist dies ein Beweis dafür, daß die geringe beigefügte Diphtherietoxinmenge durch das Serum noch nicht zur Gänze neutralisiert wurde. Auf diese Weise läßt sich der Antitoxingehalt eines Blutes ziemlich genau auswerten.

Das von BEHRING empfohlene Impfverfahren mit unterneutralen, also noch schwach giftigen Toxin-Antitoxingemischen wurde besonders in Amerika durch PARK in Form subkutaner Injektion zu weitgehendster Anwendung gebracht.

Gemeinsam mit LÖWENSTEIN konnte ich nachweisen, daß es auch mit vollkommen entgifteten, also vollkommen neutralisierten Gemischen gelingt, Immunität gegen Diphtherie zu erzeugen, weil diese Gemische im Organismus langsam zerlegt werden und das in kleinsten Mengen sukzessive freigemachte Gift dann die Antikörperbildung auslöst.

Ein anderes, aber grundsätzlich gleiches Verfahren beruht auf der Verwendung von sogenannten Toxin-Antitoxinflocken (H. SCHMIDT). Diese Flocken entstehen bei Zusammenmischen von Diphtherietoxin und antitoxischem Serum in bestimmten Mengenverhältnissen, die dann abzentrifugiert werden. Neuerlich in einem neutralen Medium aufgeschwemmt, stellen auch sie im wesentlichen eine vollkommen neutrale Verbindung von Toxin und Antitoxin dar. Diese Diphtherietoxin-Antitoxinflocken sind unter der Bezeichnung *TAF.*, die Toxin-Antitoxingemische als *TA*-Impfstoffe durch die Deutschen Serum-Werke in den Handel gebracht worden.

Die Injektionen erfolgen nicht intrakutan sondern subkutan, und es müssen, um eine entsprechend brauchbare Immunität zu erzeugen, 2 bis 3 Injektionen in 2- bis 3wöchentlichen Intervallen vorgenommen werden, was an sich ein gewisser Nachteil ist. Auch tritt die Immunität erst verhältnismäßig spät, etwa 30 bis 40 Tage nach der Injektion voll in Erscheinung. Insbesondere in Amerika hat man mit diesen subkutanen Injektionen schwach unterneutralisierter Gemische auffallende Erfolge erzielen können, und schwere Epidemien wurden scheinbar dadurch zum Stillstande gebracht.

Allerdings sind diese Verfahren nicht frei von unerwünschten Zufälligkeiten. Was den Einzelfall betrifft, so erblickt PFAUNDLER den wesentlichsten Umstand in der *Feiungsfähigkeit*. Eine Diphtherie-feiung entsteht im Organismus durch eine derartige Vorbehandlung und sie fehlt bezw. die Impfung versagt überall dort, wo eine konstitutionelle Feiungsunfähigkeit vorliegt. Auch nach der Auffassung PFAUNDLERS wird das Gemisch im Körper langsam zerlegt und die dabei freiwerdenden kleinen Giftmengen erzeugen „Feiung“ und können auch bei weiterer Aufspaltung des Gemisches keinen Schaden stiften, weil die zu gleicher Zeit fortschreitende Immunisierung ihr gewissermaßen gleichen Schritt hält. Nur bei Vorliegen „konstitutioneller Feiungsunfähigkeit“, d. i. der Mangel, Immunkörper zu bilden, können die aus dem Gemisch nach und nach freiwerdenden Giftmengen schädigende Wirkung entfalten. Aus diesem Grunde verlangt PFAUNDLER, daß in der Mischung, die injiziert wird, nur soviel Gift enthalten sein darf, als einer Menge entspricht, die an sich selbst, auch wenn sie frei wäre, nicht den Tod des Kindes zur Folge haben kann.

Bei der Verwendung von Toxin-Antitoxingemischen sind aber leider Unglücksfälle bereits in allen Ländern, wo derartige Gemische

verwendet wurden, vorgekommen. Wenn man auch die verschiedensten Ursachen wie Verwechslung, fehlerhafte Zubereitung, bakterielle Verunreinigung usw. zur Erklärung heranzuziehen versucht hat, so ändert dies nichts an der Tatsache, und es erscheint fast unglaublich, daß beispielsweise ein innerhalb von 24 Stunden erfolgter Tod von 12 Kindern nach der Verwendung von Toxin-Antitoxingemischen in BUNDABERG auf der Infektion mit einem Staphylococcus beruhen soll, der sich nicht nur im Tierversuch als ziemlich apathogen erwiesen hatte, sondern auch während der Erkrankung der Kinder nicht einmal im Blute kulturell nachgewiesen werden konnte. In anderen Fällen (Nordamerika) wurde die Todesursache einwandfrei festgestellt, die Gemische hatten sich unter dem Einflusse tiefer Temperaturen zersetzt und hatten Gift abgespalten.

Es hat sich eben durch entsprechende Untersuchungen herausgestellt, daß diese Toxin-Antitoxingemische keine so stabilen Verbindungen darstellen, wie man bis zum Auftreten von Unglücksfällen glaubte. „Derartige Gemische sind vielmehr unter der Einwirkung chemischer, physikalischer, fermentativer sowie anderer, größtenteils noch unbekannter und unkontrollierbarer Einflüsse außerhalb und innerhalb des Organismus dissoziierbar“ (KOLLE), d. h. also, sie sind reversibel, sie können sich zersetzen und giftig werden. So kann man z. B. aus einer solchen Verbindung durch Zufügen von ungiftigen Toxoiden, die sich mit dem Antitoxin binden, das Toxin, also den giftigen Anteil fast zur Gänze aus der Toxin-Antitoxinverbindung in Freiheit setzen und zur Giftwirkung bringen (H. SCHMIDT).

Alle diese Mängel scheinen bei der von RAMON eingeführten Schutzimpfungsmethode in Wegfall zu kommen. Wenigstens ist bisher noch kein einziger schwererer Zwischenfall bei Verwendung seines Präparates bekannt geworden, abgesehen von dem Auftreten mehr oder minder starker Lokalreaktionen. Das von RAMON benützte Präparat, das er „Anatoxin“ nennt, ist ein auf Grund der von LÖWENSTEIN und EISLER für Tetanustoxin angegebenen Methode hergestelltes Diphtheriepräparat. Nach diesem Verfahren wird das Diphtheriegift durch Zusatz von Formol und längerem Aufbewahren bei bestimmten Temperaturen in eine völlig ungiftige Modifikation überführt, die aber noch die Fähigkeit besitzt, Antikörperbildung im Organismus auszulösen. Es handelt sich also beim Anatoxin um ein Formoltoxoid, das auch in Deutschland und Österreich unter der Bezeichnung „Diphtherietoxoid“ hergestellt wird.

Aber auch nach der Methode von RAMON sind mehrere Impfungen notwendig. Zuerst wird $\frac{1}{2}$ ccm, nach drei Wochen 1 ccm und nach weiteren zwei Wochen $1\frac{1}{2}$ ccm dieses Formoltoxoids subkutan injiziert, nach eineinhalb bis zwei Monaten erweisen sich 96 bis 100% der so vorbehandelten Kinder als SCHICK-negativ.

Die von RAMON eingeführte Impfmethode birgt aber noch einen weiteren wesentlichen Vorteil in sich. Wenn auch das TAF. (Flocken-) Gemisch gegenüber der TA. (Toxin-Antitoxin-) Mischung eine wesentliche Verbesserung gebracht hat, so haftet doch auch diesen Flocken ein gleicher Mangel wie den Toxin-Antitoxingemischen an. Beide ent-

halten nämlich eine geringe Beigabe von Serumeiweiß in Form des antitoxischen Diphtherieserums, und dieser Eiweißgehalt genügt, um einen sehr hohen Prozentsatz der damit behandelten Kinder (nach GORDON 70%) zu sensibilisieren, d. h. anaphylaktisch zu machen. Derartige Kinder reagieren dann auf eine eventuell später notwendig werdende Heilseruminjektion unter Umständen mit anaphylaktischem Schock, oder sind ausgesprochen empfänglich für das Zustandekommen der sogenannten Serumkrankheit.

Dieser störende Begleitumstand fällt bei der Behandlung nach RAMON mit Formoltoxoid vollständig weg, da dieser Impfstoff keinerlei Serumbeimengung enthält. Das bedeutet aber an sich schon einen wesentlichen Vorteil der Methode. Allerdings beobachtet man an der Injektionsstelle der Formoltoxide nicht selten stärkere Lokalreaktionen, manchmal auch Allgemeinreaktionen, was an sich wieder einen gewissen Nachteil bedeutet, der aber natürlich den Vorzügen gegenüber völlig zurücktritt.

In jüngster Zeit wurde von LÖWENSTEIN ein anderes Verfahren für die Diphtherieprophylaxe angegeben. Schon BÖHME hatte, wie erwähnt, zur Erzeugung einer aktiven Immunität, die Einreibung lebender Diphtheriebazillen in die gesunde Haut empfohlen, weil auf diese Weise außer der antitoxischen auch eine antiinfektiöse, eine gegen die Bazillen selbst gerichtete aktive Immunität erzeugt werde. LÖWENSTEIN hat nun eine Salbe hergestellt, die sowohl das Formoltoxoid als auch die Zelleiber der abgetöteten Diphtheriebazillen enthält, und die in die Haut eingerieben wird. Auch nach diesem Verfahren von LÖWENSTEIN, das den Vorteil absoluter Ungefährlichkeit besitzt, sind drei Einreibungen erforderlich. Die Methode LÖWENSTEINS wird aber von den meisten Autoren heute schon als unbrauchbar abgelehnt.

Was die Anforderungen betrifft, die man im allgemeinen an einen guten Impfstoff stellen muß, so hat KOLLE diese dahingehend formuliert, daß sie in bezug auf Ungiftigkeit, Verträglichkeit und einer dennoch vorhandenen immunisierenden Kraft möglichst entsprechen müssen.

Für die Immunisierung selbst wurden von verschiedenen Autoren noch einige andere Momente als wesentlich angeführt. So wollen KAAH, BASCH, KOLLMANN u. a. während oder im unmittelbaren Anschlusse an solche Schutzimpfungen bis zur Ausbildung der Immunität das Auftreten einer besonderen Empfänglichkeit für die Infektion mit Diphtheriebazillen, eine sogenannte *negative Phase*, beobachtet haben, ferner auch, daß die Krankheit dann einen ungewöhnlich schweren Verlauf nehmen könne. Aus eben diesem Grunde fordern sie, daß Kinder, die sich in einem gefährdeten Milieu befinden und präventiv geimpft werden müssen, zugleich mit dieser Impfung auch eine prophylaktische Seruminjektion erhalten sollen, damit sie im Falle einer Ansteckung mit entsprechenden Schutzkörpern durch diese Seruminjektion versehen seien. PRIGGE hat als Mitarbeiter KOLLES diese Frage eingehend studiert und ist auf Grund umfangreicher Versuche zur Überzeugung gelangt, daß im Gefolge einer prophylaktischen Diphtherieschutzimpfung zunächst eine sofortige Erhöhung der Re-

sistenz eintritt, der bald darauf schon eine spezifisch starke Immunität folgt. Aus diesen Gründen sieht KOLLE auch die Durchführung der Schutzimpfung selbst während einer bestehenden Epidemie als ungefährlich an.

Was den Wert der einzelnen Methoden anlangt, so liegen Untersuchungen von OTTO, WILDGRUBE u. a. vor, auf Grund deren die beste Immunität durch Formoltoxide erzeugt wird. KOLLE hat auf breitester Basis durch tierexperimentelle Prüfung die einzelnen Verfahren studieren lassen. Vor allen Dingen wendet er sich gegen eine Bewertung der einzelnen Impfstoffe unter Zugrundelegung der SCHICK-Probe, besonders, ob ein SCHICK-positives, also antitoxinarmes oder antitoxinfreies Kind nach der prophylaktischen Behandlung SCHICK-negativ wird. Dieses Phänomen allein sei für die Bewertung der Impfstoffe ganz unzureichend. Der positive Ausfall der SCHICK-Reaktion hat nur den einen Wert, daß er uns anzeigt, daß derartige Kinder, weil sie nur ganz wenig oder gar kein Antitoxin im Blute haben, besonders gefährdet, weil für die Infektion besonders empfänglich sind. (Überdies muß man sich auch vor dem Auftreten von Pseudoreaktionen sichern und wissen, daß z. B. tuberkulöse Kinder mehr zu Pseudoreaktionen neigen, als gesunde, daß ferner z. B. nach durchgeführter Tonsillektomie die vorher positive SCHICK-Reaktion häufig negativ wird usw.) Dagegen gibt die SCHICK-negative Reaktion uns keinen sicheren Anhaltspunkt für die Höhe der bestehenden Immunität, für den Grad der im Organismus wirklich vorhandenen Schutzkraft. Wir wissen ja gar nicht, wie hoch bei einer jeweils stattfindenden Infektion diese sein muß, um die schädliche Wirkung derselben zu verhindern. Das Giftbildungsvermögen der einzelnen Diphtheriestämme schwankt in ganz außerordentlich weiten Grenzen und ist manchmal ganz abnorm hoch. Es ist also die Infektion als solche, d. h. ihr Zustandekommen nicht nur vom Grade der jeweils vorhandenen Immunität, sondern auch von der jeweiligen Virulenz und Toxizität des Infektionserregers abhängig. Auch zeigt die SCHICK-Reaktion immer nur den Gehalt des Blutes an Antitoxin an, nicht aber auch die gegen die Infektion als solche gerichteten antiinfektiösen Immunkörper. Aber gerade die Infektion mit virulenten Bazillen ist bei der Erkrankung das Wesentliche, und der beste Impfstoff wird derjenige sein, der im Tierversuch geprüft, gegen die Infektion mit lebenden, stark giftbildenden Diphtheriestämmen sich als der wirksamste erwiesen hat. Diesen Forderungen entsprechen nach KOLLE und PRIGGE wiederum am besten die Formoltoxide, die nicht nur eine antitoxische, sondern auch eine antiinfektiöse Immunität erzeugen. Die Formoltoxide sind irreversibel. Sie zerlegen sich auch im Organismus nicht und spalten keine giftigen Komponenten dortselbst ab. Was das bedeutet, haben wir ja bei Besprechung der von PFAUNDLER so genannten konstitutionellen Feiungsunfähigkeit gesehen, und KOLLE konnte im Tierversuch zeigen, daß nach Injektionen von anscheinend gleichmäßig bereiteten Toxin-Antitoxinmischungen im Organismus ganz verschiedene Giftwirkung entstehen kann, ja daß einzelne Flockungsgemische sich im Organismus zerlegen und Lähmungen verursachen können. Alle diese letztgenannten Impf-

stoffe sind also reversibel und nicht als absolut ungefährlich anzusehen. Die Formoltoxoiden stehen also auch nach der tierexperimentellen Prüfung in jeder Richtung in erster Reihe unter der Voraussetzung, daß sie parenteral, also durch Injektion einverleibt werden. Was die Immunisierungskraft anbetrifft, stehen an zweiter Stelle die Flockengemische, an dritter die unterneutralen und neutralen Toxin-Antitoxingemische. Nach WILDGRUBE findet man bei Immunisierung mit Formoltoxoiden bei den Geimpften bis zu $\frac{1}{20}$ Immunitätseinheit im Blute vor, was nach unseren Erfahrungen einen praktisch wirksamen Schutz verleiht. Die Einreibung in die Haut steht nach dem tierexperimentellen Ergebnissen von OTTO und KOLLE hinter dem Injektionsverfahren stark zurück.

Der Großteil der Kinderärzte und Immunbiologen hat sich zu Anhängern der prophylaktischen Diphtherieschutzimpfung bekannt, obgleich auch einige namhaftere Autoren aus verschiedenen Gründen dagegen Bedenken äußern, insbesondere gegen die Verwendung der sensibilisierenden, d. h. Serum enthaltenden Impfstoffe. Es ist sogar in einzelnen Ländern die Frage der obligatorischen Impfung, also des Impfwanges, wie er gegen Blattern besteht, verschiedentlich ventiliert worden. Über die Ergebnisse der prophylaktischen Diphtherieschutzimpfung liegen schon sehr umfangreiche Statistiken vor, so insbesondere aus Amerika, die ihrer Mehrheit nach sehr günstig lauten. PFAUNDLER in *München* ließ das Verhalten von 2485 im Jahre 1924 mit T. A. Höchste 2mal, seltener mit T. A. F. 1mal geimpfter Kinder bis 1931 beobachten und stellte fest, daß von diesen Kindern innerhalb dieses Zeitraumes nur 18, d. i. 0,274% an Diphtherie erkrankten, wogegen die Morbidität der nichtgeimpften Kinder 3,2%, also bedeutend höher war. Der Verlauf der Erkrankungen bei den Geimpften war meist leicht, es bestand eine lokalisierte Rachendiphtherie ohne nennenswerte toxische Symptome und nur einmal kam es zu Stenoseerscheinungen. Keines der 18 erkrankten Kinder ist gestorben. PFAUNDLER ist der Ansicht, daß durch die Impfung nicht nur die Morbidität herabgesetzt, sondern auch die Mortalität vermindert werde. In gleich günstigem Sinne für die Impferfolge sprechen die von SEELIGMANN in Berlin an 90.000 Geimpften erhobenen Statistiken und jene von GROSSKOPF für Berlin-Schöneberg. Demgegenüber darf aber nicht unerwähnt bleiben, daß in der Literatur auch anders lautende statistische Ergebnisse bekanntgegeben wurden, auf Grund derer eine günstige Beeinflussung der Morbidität und insbesondere der Mortalität durch die Impfung nicht nur angezweifelt, sondern sogar behauptet wurde, daß die im Anschlusse an die Impfung beobachteten Diphtherieerkrankungen manchenmal einen besonders schweren Verlauf aufweisen. Besonders die noch strittige Frage der günstigen Beeinflussung der Mortalität hat neben anderen Argumenten die Wiener Schule zu einer mehr reservierten Stellung gedrängt. HAMBURGER hält es z. B. nicht für angezeigt, zugunsten einiger weniger eventuell zu erwartender Erfolge in bezug auf die Mortalität Tausende von Kindern deshalb den ganzen Unannehmlichkeiten der Impfung zu unterwerfen.

Für den Immunbiologen ist der einzunehmende Standpunkt auf Grund der in dieser Richtung experimentell erhobenen Tatsachen ziemlich eindeutig und zugunsten der prophylaktischen Diphtherie-Schutzimpfung fixiert.

Bezüglich der Frage, wann und in welchem Lebensalter die Kinder gegen Diphtherie geimpft werden sollen, steht das Reichsgesundheitsamt auf dem Standpunkte, daß jedes wirklich gefährdete Kind der Impfung unterzogen werden sollte, insbesondere aber Kinder, die sich in geschlossenen Anstalten befinden. Was den Zeitpunkt betrifft, so erscheint die besondere Gefährdung mit dem 18. Lebensmonat zu beginnen und bis zum 10. Lebensjahre zu reichen. Unter und über dieser Lebensperiode ist die Indikation für die Impfung kaum vorhanden.

KOLLE empfiehlt die Injektionen mit Formoltoxoiden subfaszial oder intralipal in den Nates vorzunehmen.

In Italien wird die Schutzimpfung durch Einlegen von mit Formoltoxoid getränkten Tampons in die Nase vorgenommen. Das Formoltoxoid wird dann durch die Schleimhaut zur Resorption gebracht. Derartige Tampons werden während zehn aufeinanderfolgender Tage eingelegt und jedesmal durch etwa zwei Stunden in der Nase belassen.

Die Erkrankungen des Kehlkopfes

Die akuten *Infektionen des Kehlkopfes* haben vielfach dieselben Ursachen wie die epidemisch auftretenden Rhinitiden und für sie gelten die gleichen Gesichtspunkte bezüglich der Behandlung. Die meist sekundär auftretende Tuberkulose undluetische Erkrankungen fallen außerhalb des Rahmens unserer Besprechung, und für die Kehlkopfdiphtherie kommt nur die Heilserum- aber nicht eine Vakzinetherapie in Frage.

Wenn bei *chronisch* entzündlichen Erkrankungen des Kehlkopfes eine Vakzinetherapie angewendet werden soll, entscheiden jeweils die spezialärztliche und bakteriologische Untersuchung gemeinsam, um so mehr, als viele derartige Erkrankungen durch anderweitige Schädigungen als durch Infektionen bedingt sind. Des Interesses halber sei erwähnt, daß man gelegentlich in Bergwerken Epidemien auftreten sah, die ausschließlich mit Kehlkopf- und Racheninfektionen einhergingen und durch Pneumokokken hervorgerufen wurden. In derartigen und ähnlichen Fällen, besonders wenn sie chronisch werden, wird eine Vakzinetherapie sowohl prophylaktisch als therapeutisch in Betracht gezogen werden können. Vielfach sind Kehlkopferkrankungen überdies kombiniert mit gleichartigen Infektionen des Rachens und der Bronchien.

Die Erkrankungen der Lunge

Die *Bronchitis* wird vorwiegend durch entzündungserregende Bakterien, wie *Bacterium influenzae*, Pneumococcen, *Micrococcus cattarrhalis* und gewisse Streptokokkenstämme hervorgerufen, die allein oder vergesellschaftet vorgefunden werden. Eine Vakzinetherapie kommt vorwiegend bei den persistierenden Erkrankungen in Betracht, ist aber auch bei chronischen Fällen immer dann zwecklos, wenn die

eigentliche Ursache auf Erweiterung der Bronchien oder emphysematösen Zuständen beruht. Bei akuten und subakuten Erkrankungen bringt eine Autovakzinebehandlung oft überraschende Erfolge, die sich dann gleich zu Beginn der Behandlung in einer Vermehrung des Auswurfes äußert, der flüssiger und leichter expektoriert wird. Im allgemeinen soll man die Dosierung schon zu Beginn der Behandlung so wählen, daß in fast unmittelbarem Anschlusse an die Injektion nachweisbare Erscheinungen in den Lungen auskultatorisch zu konstatieren sind (siehe später über unspezifisch-spezifische Behandlung. Dabei muß man leichtere Temperaturanstiege allerdings mit in Rechnung stellen. Aber es gelingt auf diese Weise oft, der Gefahr einer drohenden Lungenentzündung vorzubeugen, besonders bei Influenza und Grippe. Es ist natürlich nicht immer leicht, die Erfolge einer derartigen Therapie objektiv festzustellen, weil derartige Erkrankungen nicht nur an sich, sondern auch in ihren einzelnen Stadien große Verschiedenheiten und Schwankungen aufweisen, und diese Tatsache wird auch von den Gegnern der bakteriotherapeutischen Behandlung entsprechend in den Vordergrund gestellt.

Zur Behandlung des *Keuchhustens* sollte man unter allen Umständen den Versuch mit einer Vakzinetherapie machen, da wir ja mit Recht den BORDETSchen Bacillus als den Erreger ansehen. Um günstige Erfolge zu erzielen, sind aber gleich von allem Anfange an hohe Dosen anzuwenden. Bei kleinen Kindern beginnt man mit einer Milliarde, bei größeren mit zwei Milliarden Keimen, und steigt im Verlaufe der Injektionen bis zu sechs Milliarden an. Die Injektionen selbst werden am zweckmäßigsten in Intervallen von 48 Stunden durchgeführt, und es genügen im allgemeinen 3 bis 5 Injektionen. Der Erfolg ist um so größer, je frühzeitiger man mit den Injektionen beginnt, und der späteste Termin für einen Erfolg scheint der elfte Tag zu sein. Eine nach dem 19. Tag der Erkrankung eingeleitete Vakzinetherapie bringt erfahrungsgemäß keinen Erfolg mehr mit sich.

Es gibt eine bestimmte Form des *Asthmas*, die nach unserer Auffassung durch Streptokokken hervorgerufen wird. Hier ist die Behandlung mit Autovakzinen nicht nur indiziert, sondern die einzige spezifische Therapie, die wir dagegen kennen.

Lungenabszesse, gewisse Mischinfektionen bei Tuberkulose usw. sind ebenfalls dankbare Gebiete für die Anwendung von Autovakzinen unter der Voraussetzung, daß der gebildete Eiter freien Abfluß hat und expektoriert werden kann.

Von den *Pneumonien* sind nur jene, wie sie im Gefolge gewisser Influenza- und Grippeepidemien aufzutreten pflegen, der Vakzinetherapie zugänglich und vielfach günstig zu beeinflussen, insbesondere oft in ausgesprochener Weise zum Stillstand zu bringen. Es eignet sich hiefür besonders eine Lager-Mischvakzine, die aus Influenzabazillen, Strepto- und Pneumokokken besteht, ferner die sogenannten Grippevakzinen, wie sie von den verschiedenen Serum-Werken hergestellt werden. Die Mehrzahl jener Pneumonien aber, die durch Pneumokokken oder Bacterium FRIEDLÄNDER hervorgerufen werden, sind der

Vakzinetherapie nur wenig zugänglich. Zumindest müssen die bisher erreichten scheinbaren Erfolge noch sehr skeptisch aufgefaßt werden. Es ist deshalb auch bei diesen Pneumonien eine Anwendung von Vakzinen wenig gebräuchlich.

Die *Bronchopneumonien* der *kleinen Kinder* beruhen viel weniger auf Pneumokokkeninfektionen als beim Erwachsenen. Hier kommen viel häufiger Influenzabazillen, *Micrococcus catarrhalis*, Streptokokken usw. als Erreger in Betracht. Bei persistierenden derartigen Erkrankungen respektive ihren Folgen sollte der Versuch mit einer Autovakzinebehandlung um so mehr unternommen werden, als kleine Kinder im allgemeinen besonders gut darauf ansprechen.

Die Tuberkulose

Wenn wir die Tuberkulose unter die Erkrankungen des Respirationstraktes einreihen, so geschieht dies lediglich aus dem Grunde, weil wir dieser Erkrankung in Form der Lungentuberkulose wenigstens beim Erwachsenen nicht nur am häufigsten begegnen, sondern vor allen Dingen, weil die größte Mehrzahl aller Infektionen dieser Art auf dem Wege des Respirationstraktes erfolgt. Dabei muß die allgemein bekannte Tatsache hervorgehoben werden, daß sich der kindliche Organismus insoferne anders verhält, als hier die Drüsenaffektionen im Vordergrund stehen, ferner daß die tuberkulösen Infektionen nicht nur Lungen und Drüsen, sondern gleicherweise fast alle anderen Organe, insbesondere auch Knochen und Gelenke usw. befallen können. Selbstverständlich ist es nicht im Rahmen dieses Buches gelegen, auf die pathologische Anatomie, die Klinik und Therapie der Tuberkulose auch nur irgend näher einzugehen. Dies alles soll nur so weit gestreift werden, als es zum Verständnisse der Biologie der Tuberkulose und der damit zusammenhängenden Richtlinien der Therapie und Prophylaxe mit Bakterienpräparaten unbedingt erforderlich ist.

Tuberkulöse Erkrankungen mit der ihnen eigenen Tuberkelbildung finden sich nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Warm- und Kaltblütern, und überdies gibt es auch eine besondere Tuberkulose des Geflügels. Wir unterscheiden danach auch verschiedene Typen von Tuberkelbazillen, die wir kulturell und tierexperimentell zu differenzieren vermögen.

Für die Infektion des Menschen kommen praktisch nur der Typus *humanus* und *bovinus* in Betracht, und die ganz seltenen Fälle der Infektion mit Geflügeltuberkulose erweisen sich auch nach ihrem klinischen und pathologisch-anatomischen Bilde als eine besondere Erkrankungsform.

Die häufigste Art der Ansteckung aller Tuberkulosen erfolgt, wie erwähnt, wohl auf dem Wege des Respirationstraktes und erheblich seltener auf dem Wege des Verdauungstraktes. Damit berühren wir eine alte Streitfrage, die schon von KOCH und BEHRING aufgeworfen wurde, welch letzterer die intestinale Infektion als die weitaus häufigere ansah. BEHRING stellte die Behauptung auf, daß besonders die Schleimhaut der Säuglinge in den ersten Lebens-

monaten in besonders hohem Grade für die Tuberkelbazillen durchlässig sei, und daß die Infektion vorwiegend durch den Genuß der Milch perlsüchtiger Kühe zustande komme. BEHRING leugnete eine ausgeprägte Verschiedenheit der Erreger der menschlichen und der Rindertuberkulose. Heute steht man wohl allgemein auf dem Standpunkte, daß es doch zwei verschiedene Typen, den *Typus humanus* und den *Typus bovinus*, gibt, die durch ihr kulturelles Verhalten, durch ihr morphologisches Aussehen und ihre Tierpathogenität unterschieden werden können. Aus ganz exakten Untersuchungen an einem großen Material, das in den verschiedensten Ländern verarbeitet wurde, ergibt sich, daß insgesamt etwa 10% aller beobachteten Tuberkulosen durch den Typus bovinus hervorgerufen werden. Dabei muß hervorgehoben werden, daß dieser Prozentsatz bei ausgesprochener Tuberkulose der Abdominalorgane oder Halsdrüsentuberkulose der Kinder sich erheblich erhöht, ja daß bei diesen Erkrankungsformen der Kinder in 40 bis 50% der bovine Typus festgestellt werden konnte. Es ist aber wichtig hervorzuheben, daß die primäre Darm- oder Halsdrüsentuberkulose unter der großen Anzahl der tuberkulösen Erkrankungen, die überhaupt zur Beobachtung kommen, an sich eine relativ geringe Zahl ausmacht. Immerhin aber geht daraus hervor, daß eine Infektion durch Milch perlsüchtiger Kühe sehr wohl möglich ist. Die Zahl dieser Fälle wird aber immer seltener, je mehr die Kontrolle der Rinder und die Markthygiene fortschreiten.

Bei Kindern finden wir im allgemeinen nicht wie bei Erwachsenen vorwiegend die Lungen tuberkulös erkrankt, im Gegenteil, der Sitz der tuberkulösen Erkrankungen liegt vorwiegend in den Drüsen, Knochen und Gelenken, und die Lungentuberkulose ist meist nur eine Teilerscheinung einer im Körper überhaupt verbreiteten tuberkulösen Infektion, und ausgehend von den der Lunge benachbarten Bronchialdrüsen des Hilus¹). Damit zeigen die Kinder eine weitgehende Übereinstimmung mit dem Krankheitsbilde, wie wir es in den für die Tuberkuloseinfektion so hoch empfänglichen Meerschweinchen sich entwickeln sehen. Eine isolierte Lungentuberkulose sehen wir dort nur dann auftreten, wenn das Meerschweinchen vorher einer immunisierenden Vorbehandlung unterzogen wurde. Dadurch ist es zu einer relativen Widerstandsfähigkeit der übrigen, sonst für die Infektion so empfänglichen Organe gekommen, und nur die Lunge bleibt als ein *Locus minoris resistentiae*, als das empfänglichste Organ, die beste Ansiedlungsstätte für das Haften der Infektion übrig. Diese dem Kinde fehlende, und auch normalerweise dem Meerschweinchen nicht zukommende erhöhte Resistenz der übrigen Organe besitzt hingegen der Erwachsene als eine wahrscheinlich im Laufe des Lebens durch wiederholt überstandene In-

¹ Die Ansteckung geschieht allerdings durch Einatmen von Tuberkelbazillen und der primäre Lungenherd entsteht aërogen und nicht hämatogen. Er ist in seinem frühesten Stadium eine Pneumonie, und zwar eine käsige Pneumonie nach ZARFL, der dies zuerst 1912 durch histologische Untersuchung eines hanfkorngroßen Primärherdes aus der Leiche eines 25 Tage alten Kindes einer schwindstüchtigen Mutter nachgewiesen hat.

fektionen erworbene *Infektionsimmunität*. Der kindliche Organismus, dem diese erworbene Eigenschaft fehlt, steht deshalb auch der allgemeinen Ausbreitung der Infektion ziemlich wehrlos gegenüber, wogegen der Erwachsene durch den Versuch, die Herde abzukapseln usw., die Erkrankung zu lokalisieren bestrebt ist. Je weiter das Alter der Kinder vorschreitet, um so mehr bildet sich bei ihnen ein ähnlicher Zustand aus, wie wir ihn später beim Erwachsenen sehen. Sehr lehrreich für das Verständnis der ganzen Frage der tuberkulösen Infektion, der Immunitätsverhältnisse und der therapeutischen Maßnahmen ist die Analyse der experimentellen Infektion des Meerschweinchens, weil wir daraus am besten ersehen können, worin sich der tuberkulös infizierte bzw. erkrankte Organismus von dem gesunden augenfällig unterscheidet. Wenn wir ein Meerschweinchen mit Tuberkelbazillen infizieren und nach einigen Wochen, wenn die Infektion allgemein geworden ist, dieses erkrankte Tier vergleichsweise mit einem gesunden Tier neuerlich subkutan mit Tuberkelbazillen infizieren, so tritt ein augenfälliger Unterschied auf. Während sich beim bisher gesunden Tiere an der Impfstelle nach einiger Zeit ein offenes tuberkulöses Geschwür entwickelt, das nicht mehr, oder nur ganz allmählich verheilt, wobei gar bald die regionären Lymphdrüsen mit affiziert erscheinen, und die Tuberkulose sich auszubreiten beginnt, tritt beim tuberkulösen Tier an der Impfstelle *schon nach Stunden eine bläuliche Verfärbung* der ödematös und teigig geschwollenen Hautpartie ein, die in Nekrose übergeht. Diese nekrotisierte Hautpartie wird abgestoßen, und nach einiger Zeit heilt dieser Prozeß ohne sichtbare Affektion des regionären Lymphapparates, vollkommen ab. Nehmen wir statt der Bazillen selbst ein bazillenfreies Bouillonfiltrat, in dem Tuberkelbazillen kultiviert waren, sogenanntes Tuberkulin, so zeigt sich bei intrakutaner Injektion folgendes: Während das gesunde Tier selbst konzentrierte Dosen ohne nennenswerte Reaktion verträgt, antwortet das tuberkulöse, selbst auf sehr hohe Verdünnungen, am Orte der Injektion mit ausgesprochen entzündlichen Erscheinungen, die bis zur Nekrose ausgebildet werden können. Ja minimale Dosen solcher Kulturfiltrate (Tuberkuline), die das gesunde Tier ohne jedwede Reaktion verträgt, können das tuberkulöse Tier in wenigen Stunden töten. Die Sektion ergibt dann überall dort, wo tuberkulöse Veränderungen vorgefunden werden, heftigste, akuteste Entzündungserscheinungen.

Was lehrt uns nun dieses auffallend verschiedene Verhalten des tuberkulös erkrankten Organismus gegenüber dem gesunden ?

Zunächst ersehen wir aus der fast augenblicklichen Reaktion in der Haut des tuberkulösen Organismus gegenüber dem neuerlichen Eindringen von Tuberkelbazillen, daß derselbe Reaktionskörper ausgebildet hat, die wir als im Zusammenhang mit der Infektion entstanden ansehen müssen, weil sie dem nicht mit Tuberkulose infizierten Organismus vollkommen fehlen.

Wir sehen aber auch eine Überempfindlichkeit gegenüber jeder direkten Zufuhr von Tuberkulin ausgebildet, die ebenfalls dem Gesunden fehlt, und sehen diese überempfindliche Reaktion nicht nur in

der Haut, sondern insbesondere auch an den tuberkulösen Herden der übrigen Organe, also auch im Innern des Organismus auftreten. Diese *Herdreaktion* äußert sich sichtbar in einer ausgesprochen akuten Entzündung am Herde selbst und sie kann bis zum Gewebszerfall, bis zur Nekrose fortschreiten.

RÖMER konnte zeigen, daß eine dieser Reaktionen, nämlich die Reizempfindlichkeit der tuberkulösen Herde und damit zusammenhängend ihre Entzündungsbereitschaft nicht nur gegenüber dem Tuberkulin, sondern auch gegenüber anderen Eiweißkörpern, insbesondere Bakterienproteiden besteht, insofern er tuberkulöse Meer-schweinchen durch Injektion von FRIEDLÄNDER- oder *Pyocyaneus*-Proteiden, und zwar mit so kleinen Mengen töten konnte, wie sie vom nichttuberkulösen Tier anstandslos vertragen werden. Auch hier zeigten sich nach derartigen Injektionen bei der Sektion ausschließlich die tuberkulösen Herde in das Stadium hochgradiger akutester Entzündung gebracht.

Daraus ergibt sich aber, daß nicht nur jene Substanzen, die direkt oder indirekt den Tuberkelbazillen entstammen und als spezifisch angesehen werden können, sondern auch andere, vornehmlich Eiweiß-abkömmlinge diesen akut entzündlichen Zustand am tuberkulösen Herde erzeugen können, woraus weiter folgt, daß die eigentliche Ursache hiefür zunächst im Herde selbst, nicht aber in den angewandten Mitteln liegen muß.

Diese wichtige Tatsache, daß wir einerseits mit spezifischen, aus dem Tuberkelbacillus gewonnenen Präparaten, aber andererseits auch mit anderen an sich völlig unspezifischen Substanzen entzündliche Erscheinungen am Herde der Erkrankung auslösen können, zeigt uns an, daß im tuberkulösen Herde eine besondere Reizempfindlichkeit, eine Entzündungsbereitschaft ausgebildet wird, die, wenn auch in erhöhtem Maße auf spezifische, so doch auch auf völlig unspezifische Substanzen mit Hyperämie und Entzündung antwortet.

Diese Hyperämie und die damit zusammenhängende entzündliche Reizung mit zelliger Infiltration am Herde bietet aber erfahrungsgemäß die Anregung zur Bindegewebsneubildung, und in weiterer Folge zu einer bindegewebigen Abkapselung des Herdes. Und eben diese entzündliche Erregung mit ihren Folgen am Herde hervorzurufen und diesen so zur Abkapselung und Heilung zu bringen, das ist eine der Hauptbestrebungen in der Therapie der Tuberkulose, und einer der wichtigsten Heilfaktoren in ihrer Behandlung.

Damit haben wir uns der Frage genähert, ob es auch bei der Tuberkulose eine Immunität, ähnlich jener verschiedener anderer Infektionskrankheiten, gibt. Wir müssen noch einiges über die Biologie des Tuberkelbacillus vorausschicken, um diesem Verständnis näher zu kommen.

Der Tuberkelbazillus findet sich nicht nur in denjenigen Organen, in denen er die direkt nachweisbaren Veränderungen hervorruft, er gelangt vielmehr von diesen Herden auch, und zwar scheinbar häufiger als man bisher annahm, in die Blutbahn. Ob diese Ausschwemmungen

in die Blutbahn, wenn wir von ganz schweren Fällen absehen, nur schubweise und vorübergehend sind (Bakteriämie), oder ob es zu regelrechten Septikämien kommen kann, ist gerade im Augenblick Gegenstand der Forschung. Auch wissen wir heute, daß der Tuberkelbacillus morphologisch in verschiedenen Formen auftritt, so insbesondere auch in filtrierbaren, kleinsten granulären Formen, deren nähere Bedeutung für die Pathologie noch nicht genügend aufgeklärt ist.

Auch über die dem Tuberkelbazillus zukommenden Giftstoffe sind wir noch nicht genügend unterrichtet. Sie scheinen mannigfacherer Natur zu sein, und teils als sogenannte Endotoxine an die Leibes substanz selbst gebunden, teils als wasserlösliche Stoffwechselprodukte (Tuberkuline) ausgeschieden zu werden.

Wenn man abgetötete Tuberkelbazillen, wie sie sich in den sogenannten Bazillenemulsionen und im Neutuberkulin vorfinden, in größerer Menge subkutan einspritzt, dann werden die in den Bazillenleibern enthaltenen Endotoxine durch den Organismus selbst freigemacht und können sterile Abszesse, Nekrosen und Verkäsung hervorrufen. Es kann sogar unter Fieber eine schwere allgemeine Schädigung des Organismus eintreten, die schließlich in Kachexie und Marasmus übergeht, ohne daß anatomische tuberkulöse Veränderungen an den Organen nachzuweisen sind. Spritzt man Versuchstieren abgetötete Tuberkelbazillen intravenös ein, so tritt schon in ganz kurzer Zeit ein erheblicher Gewichtsverlust auf.

Die löslichen Stoffwechselprodukte, die sogenannten *Tuberkuline*, erzeugen im Gegensatz zu diesen *Endotoxinen* zwar nicht im gesunden, aber im tuberkulös infizierten Organismus Fieber und akute Entzündungen an den tuberkulösen Herden und dem unter dem Einfluß der tuberkulösen Infektion umgestimmten Gewebe.

Dieses *wechselseitige Verhältnis* der Tuberkuline einerseits, des tuberkulösen Herdes und des ungestimmten Gewebes andererseits, spielt eine wichtige Rolle in der ganzen Immunitätsfrage der Tuberkulose.

Wenn wir nun die einzelnen greifbaren Komponenten, die Bazillen, die Endotoxine und die Stoffwechselprodukte auf die Fähigkeit prüfen, mit ihnen Immunität zu erzeugen, dann stellt sich heraus, daß wir *weder mit abgetöteten Bazillen, noch mit den Giften oder giftigen Stoffwechselprodukten irgend eine im Vergleich zu anderen Infektionskrankheiten auch nur nennenswerte Immunität hervorrufen können*. Alle diese Stoffe, und wir werden darauf zurückkommen, dienen hauptsächlich, ja fast ausschließlich der Therapie. Ein immunisatorischer Erfolg ist nach dem Stande unseres heutigen Wissens nur unter Verwendung *lebender Bazillen* zu erzielen, und in Tausenden von Tierversuchen bestätigt worden. Mit anderen Worten: *Nur auf dem Wege der Infektion, d. h. nur wenn wir irgend einen tuberkulösen Primärinfekt durch Infektion setzen, aber auf keinem anderen Wege, ist eine Immunität zu erzielen*. In dieser wie auch in vielen anderen Beziehungen hat die *Tuberkulose* eine außerordentliche Ähnlichkeit mit der *Lues*, bei der es ebenfalls so lange die *Erstinfektion* andauert, bei *Reinfektion* (solange eine Erstinfektion noch besteht, auch als „*Superinfektion*“ bezeichnet)

weder zu einem *Primäraffekt* (Schanker), noch zu ausgesprochenen *neuen Krankheitserscheinungen* kommt. Erst nach völliger Ausheilung der *Syphilis* zeigt dann eine Reinfektion wieder das gleiche Krankheitsbild wie die Erstinfektion. *Es bleibt also für die Tuberkulose das gleiche Paradoxon bestehen, daß der Organismus eine gewisse Tuberkuloseimmunität nur dann besitzt, wenn eine tuberkulöse Infektion vorliegt, und daß diese Immunität nur solange andauert, als diese Infektion besteht, d. h. solange die Bazillen im Organismus am Leben bleiben.* Es gibt also bei der Tuberkulose eine gewisse Immunität gegen neuerliche Infektion, die als solche auf einer stattgehabten Erstinfektion beruht. Diese Erstinfektion braucht, wie HAMBURGER zeigte, nur geringgradig zu sein, es muß nur die sichere Haftung der Bazillen, der sogenannte *Primärkomplex* (mit Beteiligung der regionären Drüsen) vorhanden sein. Dieser *Primärkomplex* kommt ja praktisch als solcher auch nur einmal im Leben zustande, obwohl nachfolgende Inhalationen von virulenten Tuberkelbazillen noch sehr oft, besonders bei Städtern erfolgen dürften. Mit der *Erstinfektion*, mit diesem *Primärkomplex*, tritt das erste Mal die *Tuberkulinüberempfindlichkeit*, die Tuberkulinallergie in Form der positiven *Tuberkulinreaktion* und oft als allererstes und einziges Anzeichen der stattgefundenen Infektion in Erscheinung. HAMBURGER sieht in diesem Auftreten der *Tuberkulinempfindlichkeit* ein bedeutungsvolles Zeichen, nicht nur der stattgehabten Infektion, sondern auch der damit verbundenen *relativen Immunität* gegen Reinfektion. Wenn HAMBURGER das Wort *relative Immunität* gebraucht, so findet das seine Begründung darin, daß wir wissen, daß die so erzielte Immunität wohl ausreichenden Schutz gegen Reinfektion mit kleinen Dosen von Tuberkelbazillen, wie dies ja auch den spontanen Reinfektionen des täglichen Lebens entspricht, nicht aber einen absoluten gegen jede massive Art der Reinfektion überhaupt, bietet. Überdies spielt bei der Tuberkulose bzw. für die Auswirkung dieser Infektionsimmunität die *Resistenz* und *Dispositionslage* eine außerordentlich wichtige Rolle. Wenn ein Mensch mit Tuberkulose infiziert wurde, und es zur Ausbildung des *Primärinfektes* gekommen ist, dann bildet sich über kurz oder lang ein eigenartiger *Gleichgewichtszustand* zwischen den Abwehrkräften des Organes und der schädigenden Tätigkeit der Tuberkelbazillen heraus, eine Art *biologisches Kompromiß* (WASSERMANN), und die Infektion bleibt ohne merklichen Fortschritt zu machen latent bestehen. Dieser *Kompromißzustand*, diese latente Infektion stellt eben das dar, was wir *Infektionsimmunität* nennen, sie ist imstande, auch bei neuerlicher, nicht allzu starker Infektion diesen Gleichgewichtszustand aufrecht zu erhalten. Es besteht demnach eine *relative Resistenz*, eine *Kompensation*, ein Zustand, der allerdings durch innere oder äußere Schädigungen des Organismus verschiedenster Art *aufgehoben, d. h. dekompenziert* werden kann, so durch anderweitige Infektionen oder zu massive Reinfektionen, ferner durch allgemeine den Körper schädigende Einflüsse. In diesem Falle wird dieser Gleichgewichtszustand aufgehoben, die relative Immunität herabgesetzt oder zum Erlöschen gebracht. Das bedeutet aber natürlich weiterhin auch eine Aufhebung des *latenten* Zustandes der bestehenden

Infektion, diese wird *aktiviert* und schreitet nun oftmals in vehementer Weise fort. Aus diesen Gründen ergibt sich, weshalb wir bei Tuberkulose nur von einer relativen, einer latenten oder Infektionsimmunität sprechen und weshalb wir so großen Wert auf den guten Allgemeinzustand des Organismus in Form der *Dispositions-Prophylaxe*, der *Stärkung der Konstitution* (HAMBURGER) legen. *Verschiebt* sich dieser Zustand *zugunsten* der Abwehrkräfte des Organismus, dann wird der Infektionsherd zunächst zur *Abkapselung* gebracht, ja es kann sogar durch Vernichtung der Erreger zu völliger Ausschaltung der Infektion kommen. Damit aber wäre das Wechselspiel im günstigsten Sinne beendet, die giftigen Stoffwechselprodukte des Tuberkelbazillus, die den allergischen Zustand des Organismus unterhalten haben, werden nicht mehr ausgebildet und die *Tuberkulinreaktion wird negativ*. Damit hat aber auch die *Infektionsimmunität* zu bestehen aufgehört. Diese Annahme hat aber mehr theoretischen Wert, denn meistens bleibt auch im abgekapselten Herd der Tuberkelbazillus lebend und der *Kompensationszustand* wird ein *dauernder*, die Tuberkulinreaktion als Ausdruck des *allergischen Zustandes* des Organismus und des im *Gleichgewicht stehenden Infektionszustandes* bleibt *positiv* (Großstadtbevölkerung).

Hierher gehört auch die Beobachtung, daß bei bestehenden Hauttuberkulosen schwerere tuberkulöse Erkrankungen innerer Organe zu den seltenen Vorkommnissen zählen, und es scheint als ob von der Hauttuberkulose aus ein gewisser Immunitätszustand der inneren Organe hervorgerufen würde.

Es gibt auch namhafte Tuberkuloseforscher, welche, wie unter anderen WOLFF-EISNER, die Tuberkuloseimmunität auf die Ausbildung echter *lytischer Immunkörper*, die im Blute kreisen und die nicht nur gegen den Tuberkelbazillus selbst, sondern auch gegen das Tuberkulin als einem echten *Endotoxin* gerichtet sind, zurückführen. BUSSON konnte gelegentlich seiner Studien über den Tuberkelbazillennachweis im strömenden Blut durch Übertragung des Blutes auf Meerschweinchen den Nachweis erbringen, daß tatsächlich im Tierversuche das Blutserum eine gewisse antiinfektiöse Wirkung aufweist, insofern jene Versuchstiere, die mit dem Blutsedimente allein infiziert werden, viel früher, eventuell sogar ausschließlich erkranken, während die mit gleichen aber serumhaltigen Blutmengen infizierten Meerschweinchen am Leben bleiben.

Wenn wir nun nach diesen Voraussetzungen zur Besprechung der *Bakteriotherapie und zur Schutzimpfung* gegen Tuberkulose übergehen, so ergibt sich eigentlich von selbst und zwangsläufig ein vorgezeichneter Weg für die Immunisierung in dem Sinne, daß *Immunität nur mit lebenden Bazillen* erzeugt werden kann.

Die Immunisierung gegen Tuberkulose. Die Bestrebungen gegen die Tuberkulose wirksam zu immunisieren, gehen, wie schon kurz erwähnt wurde, noch auf ROBERT KOCH und BEHRING zurück, insbesondere auf die Beobachtungen KOCHS, daß die menschlichen Tuberkelbazillen für Rinder eine viel geringere Pathogenität haben, ja, daß es bei subkutaner Einverleibung derartiger Bazillen beim Rind zu einer

nicht progredienten, in Heilung übergehenden Drüseninfektion kommt. KOCH und ebenso BEHRING haben von dieser Tatsache Gebrauch gemacht und versucht, durch Infektion mit diesen für Rinder wenig virulenten humanen Bazillen die Rinder gegen Tuberkulose zu immunisieren. Die Versuchsergebnisse waren nicht befriedigend, insofern die erzielte Schutzwirkung sich als eine in Ausmaß und Dauer sehr begrenzte, also unvollkommene erwies. Allerdings haben sowohl KOCH als auch BEHRING und ihre zahlreichen Mitarbeiter eine Versuchsanordnung angewendet, deren Anforderung an die zu erreichende Schutzwirkung nach unseren heutigen Auffassungen zu hoch gestellt war.

Das damit gleichzeitig nähergerückte Problem der *Immunisierung des Menschen* wurde allerdings nicht gelöst, aber nunmehr immer und immer wieder erörtert, und es liegen auch die verschiedensten Vorschläge und Versuche in dieser Richtung vor, auf die wir teilweise noch zurückkommen werden. Vorweg darf gesagt werden, daß keine einzige dieser Methoden so allgemeines Interesse hervorgerufen und sowohl Kliniker als Immunbiologen so sehr beschäftigt hat, als das vor einigen Jahren vom französischen Forscher CALMETTE propagierte Verfahren. CALMETTE verwendet einen Impfstoff, den er nach den Erzeugern CALMETTE und GUERIN als Bacillus CALMETTE-GUERIN, kurz als *B. C. G.* bezeichnet. Dieser Impfstoff besteht aus einem *bovinen* Tuberkelbazillenstamm, den CALMETTE und sein Mitarbeiter GUERIN 13 Jahre hindurch in 230 Passagen auf einem besonderen Gallenährboden fortgezüchtet haben, wodurch er seine *Virulenz* sowohl gegen Meerschweinchen, Kaninchen als auch Kälber fast vollkommen verloren hat, dennoch aber sein Tuberkulinbildungsvermögen zur Gänze beibehält. CALMETTE glaubte nun auf Grund einer Reihe experimenteller Ergebnisse seinen neuen Stamm mit Recht als einen geeigneten *Impfstoff* empfehlen zu können, weil er mit demselben imstande sei, eine ganz *ungefährliche und schließlich ausheilende*, aber doch zur Ausbildung einer begrenzten Immunität ausreichende *Erstinfektion* hervorzurufen. Diese Immunität dauert nach seinen Erfahrungen bei Rindern $1\frac{1}{2}$ Jahre. Der französische Forscher WEIL-HALLÉ will sogar eine Immunitätsdauer von 4 Jahren bei kleinen, damit geimpften Kindern festgestellt haben. CALMETTE selbst schlägt auf Grund der Tatsache, daß insbesondere der *Säuglingsdarm* für die Infektion *durchgängig* sei, die *orale Verabreichung*, also die *Verfütterung seiner lebenden Kulturen* vor, und zwar in den ersten Lebensmonaten. Er folgert, daß dann, wenn der mit dieser Infektion ausgelöste Impfschutz durch 4 Jahre hindurch andauere, die Kinder zufolge dieser hervorgerufenen Infektionsimmunität gerade während der allergefährlichsten Zeit gegenüber der natürlichen Tuberkuloseinfektion geschützt seien.

In Frankreich sind nach dem CALMETTE-Verfahren bereits viele Tausende von Kindern geimpft worden, und die von CALMETTE und seinen Mitarbeitern aufgestellte Statistik ergibt ein überraschend günstiges Ergebnis.

Neben der Verfütterungsmethode wurden mit dem CALMETTESchen

B. C. G.-Stamm auch subkutane Immunisierungen (WEIL-HALLÈ) vorgenommen, wobei es zu sichtbaren Primärinfektionen kommen kann.

Diese von CALMETTE ganz im Sinne der KOCH-BEHRINGSchen Versuche propagierte Impfmethode zur Bekämpfung der Tuberkulose hat natürlicherweise die ganze wissenschaftliche Welt interessiert und erregt und neben vielen Anhängern fast ebensoviele Gegner auf den Plan gerufen. Es dürfte wohl notwendig sein, bei der Wichtigkeit dieser Frage sich etwas eingehender mit dem Für und Wider zu beschäftigen.

Eine der wichtigsten Fragen war es naturgemäß, wie es um die *Avirulenz*, die Ungefährlichkeit, dieses *B. C. G.-Stammes* bestellt sei. Schon vor CALMETTE hatten RÖMER und JOSEF Tuberkelbazillen gefunden, die so wenig virulent waren, daß sie mit diesen Stämmen im Tierversuch tuberkulöse Infektionen setzen konnten, die spontan wieder ausheilten. Der *bovine B. C. G.-Stamm* war aber ursprünglich virulent, hat diese Virulenz erst nach und nach in der künstlichen Kultur verloren, und wurde so zu einer Art *Virus fixe* gestempelt. Es hat sich aber herausgestellt, daß der *B. C. G.-Stamm* immerhin eine gewisse Virulenz, wenn auch geringen Grades, beibehalten hat, ja es sind im Tierversuch durch ihn hervorgerufene Veränderungen bis zum Auftreten echter Verkäsung nachgewiesen worden. Dieser Umstand hat einige Forscher, und wie mir scheint, mit Berechtigung um so mehr bedenklich gemacht, als sie darauf verweisen konnten, daß besondere Vorsicht deshalb am Platze sei, weil die Einverleibung virulenter Tuberkelbazillen per os, worauf schon BEHRING aufmerksam machte, eine sehr langsam verlaufende Tuberkulose setzt, die oft erst nach Ablauf von Jahren in ihrer vollen Auswirkung beurteilt werden kann. So wäre es nicht von der Hand zu weisen, daß eventuell durch den *B. C. G.-Impfstoff* gesetzte *Impfschäden* erst sehr spät zutage treten könnten.

Der amerikanische Forscher PETROW will überdies aus dem *B. C. G.-Stamm* eine rückschlägige, virulente Form gezüchtet haben, eine Möglichkeit, die allerdings von verschiedenen Nachprüfern bestritten wird. Aber es wurde dann von UHLENHUTH zunächst bei einem mit dem *B. C. G.-Stamm* geimpften Meerschweinchen eine unzweifelhafte tuberkulöse Infektion festgestellt, der das Tier im weiteren Verlaufe auch erlegen ist, und in jüngster Zeit hat UHLENHUTH auch die PETROWSchen Befunde verifiziert, insofern es auch ihm gelang, aus dem CALMETTESchen Impfstoff virulente, also rückschlägige Bazillen zu züchten. Wenn also auch in zahlreichen Tierversuchen und von zahlreichen Nachuntersuchern (GERLACH u. a.) die scheinbare Unschädlichkeit und Avirulenz des *B. C. G.-Stammes* bestätigt werden konnte, so geben die Ergebnisse PETROWS und UHLENHUTHS dennoch genügend Anlaß zur Vorsicht, denn sie lassen die Möglichkeit einer Rückschlägigkeit des avirulenten *B. C. G.-Stammes* in eine virulentere Form unter Umständen immerhin möglich erscheinen. Denn wenn auch noch so viele andere Forscher dies nicht bestätigen konnten, so darf man eben nicht vergessen, daß eine solche *Rückschlägigkeit*, wenn sie eintritt, *sprunghaft* und plötzlich und aus Ursachen, die uns keineswegs immer klar und erkennbar sind, eintreten wird.

Ob das bedauerliche Unglück in Lübeck, demzufolge nach oraler Verabreichung von angeblichen *B. C. G.*-Kulturen 76 Kinder starben und 131 Kinder erkrankten, auf einem Rückschlagen des Stammes zufolge der zugestandenermaßen gegen die Vorschrift CALMETTES durchgeführten Züchtung der Kulturen auf anderen als den vorgeschriebenen Nährboden oder auf einer Verwechslung der *B. C. G.*-Kulturen mit solchen eines pathogenen Stammes beruht, wird wohl niemals restlos aufgeklärt werden.

Auch darf man niemals vergessen, daß eine eventuelle Gefährdung durch eine anscheinend noch so inaktive, aber bestehende tuberkulöse Infektion wie kaum bei einer anderen Erkrankung von der jeweils vorhandenen natürlichen Resistenz und der Dispositionslage des Individuums abhängig ist. Solange eine tuberkulinpositive Reaktion als Zeichen einer fortbestehenden Infektion vorliegt, kann jede Schädigung wie das Hinzutreten anderer Infektionen, so von *Masern*, *Scharlach*, *Keuchhusten* usw., die Widerstandskraft derart verändern, daß vielleicht auch für an sich schwach virulente Keime nunmehr die günstigsten Bedingungen für eine Aktivierung, für eine Offensivität geschaffen werden.

Aber auch noch aus anderen Gründen haben sich insbesondere in Österreich und Deutschland gewichtige Stimmen gegen die Anwendung der CALMETTESchen Schutzimpfung erhoben. Insbesondere hat in dieser Richtung PIRQUET und seine Mitarbeiter direkt gegen CALMETTE Stellung genommen. PIRQUET betonte, daß es bei der CALMETTESchen Schutzimpfung durch *Verfütterung* vielfach zu *keiner* nachweisbaren *Allergie*, keiner *Tuberkulinüberempfindlichkeit*, ohne welche aber ein Impfschutz überhaupt nicht denkbar sei, komme. Die von CALMETTE vertretene Anschauung, daß es auch eine Tuberkuloseimmunisierungsmöglichkeit, ohne Ausbildung eines tuberkulösen Gewebes gebe, sei falsch. Nach den Untersuchungen KIRCHNERS werden nur etwa ein Drittel der oral mit *B. C. G.* behandelten Kinder tuberkulinempfindlich. Aber auch die zahlreich durchgeführten Immunisierungsversuche an Kälbern haben keineswegs eindeutige und vor allen Dingen ermutigende Resultate (UHLENHUTH und andere) ergeben, besonders was die Dauer der Immunität betrifft.

Gegenüber den angeblichen Erfolgen der Verfütterungsmethode machte HAMBURGER darauf aufmerksam, daß es auf diesem Wege überhaupt nur schwer gelinge, eine Infektion hervorzurufen, und dies würde auch mit der beobachteten, nur in relativ geringer Anzahl auftretenden Tuberkulinempfindlichkeit bei den mit *B. C. G.*-Stämmen oral behandelten Kindern übereinstimmen. Bei den in *Lübeck* beobachteten schweren Unglücksfällen, wo die Infektion so häufig zustande kam, waren ganz enorm hohe Dosen zur Anwendung gekommen. HAMBURGER betont, daß es unter diesen Gesichtspunkten besonders schwerwiegend sei, wenn CALMETTE dem Auftreten der Tuberkulinüberempfindlichkeit, als dem wichtigsten Zeichen der Infektionsimmunität, eine so geringe Bedeutung bei der Beurteilung des Wertes seiner Methode beimesse.

Eine Reihe anderer Autoren verweisen wiederum darauf, daß, wenn

es tatsächlich zur Erstinfektion durch den *B. C. G.*-Stamm und damit zur Infektionsimmunität komme, diese infolge der *Regressivität* der gesetzten tuberkulösen Veränderungen nur sehr kurze Zeit, etwa *5 bis 12 Monate* andauere. Diese Zeitdauer des Schutzes sei aber in Anbetracht der Andauer der Gefahr der natürlichen Infektion praktisch für das ihr ausgesetzte Kind eine viel zu kurze.

Wenn wir die heute besonders in Deutschland geltende Auffassung über die Anwendung der von CALMETTE vorgeschlagenen Schutzimpfung nach all dem Vorausgeschickten zusammenfassend resümieren, so dürfen wir sagen, daß die Mehrzahl der Fachleute auf dem Standpunkte steht, daß die CALMETTESCHE *Schutzimpfung* nur dort in Anwendung gebracht und auf *solche Kinder beschränkt* werden solle, die durch ihre Umgebung und Lebensverhältnisse auf das Schwerste von der tuberkulösen Infektion bedroht erscheinen, daß aber eine Propagierung für eine erweiterte Ausdehnung dieser Methode heute noch nicht angezeigt erscheint. Auch in Österreich hält man die Frage noch nicht für spruchreif und bleibt zuwartend.

Auf anderen Voraussetzungen beruhend wurden noch verschiedene Vorschläge zur Schutzimpfung gemacht. In dieser Beziehung ist einer der ältesten, die von FRIEDMANN inaugurierte Impfung mit *Kaltblütertuberkelbazillen*. Wir unterscheiden im wesentlichen, wie schon erwähnt, die *Tuberkelbazillen in humane, bovine, Kaltblüter* und *Geflügel-tuberkulosebazillen*. FRIEDMANN züchtete aus *Schildkröten* einen Kaltblütertuberkelbazillenstamm und empfahl nach mehrjähriger Umzüchtung diesen als vollkommen avirulent und atoxisch zur Durchführung der Schutzimpfung am Menschen und zur Behandlung der Tuberkulose. Eine große Anzahl von Nachprüfungen ergaben aber nicht den von FRIEDMANN angekündigten Erfolg in Beziehung auf Schutz- und Heilwirkung, wohl aber, daß der von FRIEDMANN verwendete Tuberkelbazillenstamm an Versuchstieren geprüft, sich als keineswegs vollkommen avirulent erwies. Es erhoben sich vielfach auch sehr ernste Warnungen vor der Anwendung dieser Methode auf Grund klinisch beobachteter Schädigungen der damit Behandelten, und es wurde auch an der Injektionsstelle selbst das Auftreten echter tuberkulöser Infektionen beobachtet. Besonders NEUFELD hat darauf hingewiesen, daß der von FRIEDMANN verwendete Kaltblüterstamm durch die Umzüchtung keinerlei Veränderung durchgemacht habe, daß er sich vielmehr genau so wie auch andere Kaltblüterstämme verhält. Wenn nun auch hier und dort über gute therapeutische Erfolge mit dem FRIEDMANN'SCHEN Mittel berichtet wird, so muß doch festgestellt werden, daß die überwiegende Mehrzahl der Kliniker und Immunbiologen sich dem FRIEDMANN'SCHEN Präparate gegenüber *ablehnend* verhält.

Auf einer anderen Grundlage wurde ein (spezifisches) Tuberkulose Schutz- und Heilmittel von den japanischen Forschern ARIMA, AOYAMA und OHNAWA bereitet. Sie gingen von der Voraussetzung aus, daß das größte Hindernis für die Ausbildung der Immunität in der dem Tuberkelbazillus zukommenden Wachs- oder Fetthülle, die der Organismus nicht aufzuschließen vermöge, liege. Durch die Kultivierung des Tuberkel-

bazillus auf *saponinhaltigen Nährböden* und Behandlung mit einer *Lipase* gelang es ihnen, die Tuberkelbazillen von diesen fettartigen Hüllen zu befreien, sie verloren ihre Säurefestigkeit und einen großen Teil ihrer Virulenz, blieben aber immerhin noch bis zu einem gewissen Grade für die Versuchstiere pathogen und ließen sich auch wieder in säurefeste Bazillen durch entsprechende Umzüchtung umwandeln. Dieser von den Japanern unter dem Namen *A. O.* verwendete Impfstoff wurde zuerst in Form lebender Bazillenemulsionen ausgegeben, hat aber in Deutschland und Österreich bisher keinen nennenswerten Eingang gefunden. Es will mir scheinen, daß die Anwendung dieses Impfstoffes, es sei denn, daß die Bakterien ausschließlich in abgetöteter Form zur Therapie verwendet werden, immerhin auf Bedenken stoßen muß, die weiterhin wichtig genug erscheinen, um ihn für die Prophylaxe als zu gefährlich abzulehnen. Übrigens hat schon vor den genannten Japanern durch Züchtung auf saponinhaltigen Nährböden DOSTAL eine derartige Umwandlung von Tuberkelbazillen angestrebt, aber das von ihm dann ausgegebene Präparat *Tebecin* enthält keine Tuberkelbazillen, wie ich und ebenso auch MORITSCH in mehrfachen Untersuchungen festgestellt haben, sondern lediglich lebende Bakterien aus der Gruppe der Kartoffelbazillen, inklusive ihrer Sporen. Zur prophylaktischen Immunisierung wurde ferner von LANGER in *Prag* ein Impfstoff empfohlen, der aus möglichst jungen, durch ein besonderes Züchtungsverfahren gewonnenen, aber abgetöteten Tuberkelbazillenkulturen besteht. Diese Kulturen dürfen höchstens 8 Tage alt sein. Die von LANGER und einigen Nachprüfern mit dieser Vakzine erzielten Erfolge stehen allerdings bisher noch im Gegensatz zu unserer sonstigen diesbezüglichen Erfahrung, mit abgetöteten Tuberkelbazillen eine auch nur einigermaßen nennenswerte Immunität hervorrufen zu können. Es müßte rein sein, daß die von LANGER als Vakzine verwendeten Stämme, wie WOLFF-EISNER mit Recht hervorhebt, besondere Eigenschaften aufweisen, worüber bisher allerdings noch keine entsprechenden Angaben vorliegen. Den Wert des von LANGER angegebenen Verfahrens hat unter anderen B. LANGE (Berlin) einer ablehnenden Kritik unterzogen und wir müssen wohl weitere Ergebnisse abwarten, bevor man zu diesem Verfahren endgültige Stellung nehmen kann. Denn wir haben, was die Prophylaxe der Tuberkulose mit Vakzinebehandlung anlangt, heute noch auf Grund all unserer Erfahrungen daran festzuhalten, daß wir bei dieser Erkrankung nur eine relative, und zwar nur eine *Infektionsimmunität* schaffen können. Einen *absolut zuverlässigen Impfstoff* in dieser Richtung und eine ebensolche Methodik haben wir aber derzeit *noch nicht*, wenn auch alles darauf hinweist, daß die Richtung unserer Bestrebungen vielleicht zum endgültigen Ziele führen wird, worüber allerdings erst die Zukunft entscheiden kann.

Fast ebenso schwierig wie die Lösung der Frage eines einwandfreien Mittels zur prophylaktischen Immunisierung gegen Tuberkulose ist jene eines spezifischen Heilmittels gegenüber der bestehenden Tuberkuloseinfektion. Auch diese letztere Frage ist noch keineswegs gelöst und den besten Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung erblicke ich in der ungeheuren Anzahl von Bakterienpräparaten und -derivaten,

sowie Stoffwechselprodukten, die zur Behandlung der Tuberkulose empfohlen und auf den Markt geworfen werden.

Selbstverständlich wurde auch der *lebende Tuberkelbazillus* in den Kreis der *therapeutischen Mittel* eingereiht. So liefern die *Dresdner Serumwerke* ein allerdings nur an Fachleute abgegebenes Präparat aus virulenten Tuberkelbazillen, das Tuberkelbazillenlymphe benannt ist. Dazu kommen zu therapeutischen Zwecken empfohlen noch die früher erwähnten Präparate von FRIEDMANN und ARIMA. Allerdings ist die Anwendung derartiger lebender Tuberkelbazillen in der Therapie eine sehr eingeschränkte und nach KÜTSCHERA, der mit dem Dresdner Präparat arbeitete, nur auf schwere Fälle offener Tuberkulose zu beschränken, wobei dann allerdings beachtenswerte Erfolge erzielt werden sollen, ebenso wie mit Tuberkelbazillenautovakzinen.

Es kann unmöglich im Rahmen dieses Buches liegen, auf die Therapie der Tuberkulose als solcher auch nur soweit einzugehen, als sie die spezifischen Bakterienpräparate und Stoffwechselprodukte umfaßt. Von den Präparaten selbst seien jedoch im Folgenden einige der bekanntesten und am meisten gebrauchten Präparate angeführt. Dabei handelt es sich meist um Substanzen, die aus den Leibern des Tuberkelbazillus durch chemische, physikalische oder biologische Einwirkungen gewonnen wurden.

Am meisten Verwendung findet wohl auch heute noch das von KOCH zuerst entdeckte und zur therapeutischen Behandlung empfohlene *Alttuberkulin*, jenes Stoffwechselprodukt, das während des Wachstums der Tuberkelbazillen aus diesen in die Bouillonkultur übergeht. Dieses Alttuberkulin wirkt streng spezifisch, insofern es im Gegensatz zu anderen zahlreichen Eiweißpräparaten, die ebenfalls eine entzündungserregende Wirkung auf den tuberkulösen Herd ausüben können, diese Wirkung schon in aller kleinsten Dosen, und zwar nur im tuberkulös infizierten Organismus zu entfalten vermag. Überdies ist auch die Zeitspanne vom Momente der Applikation bis zum Gipfelpunkte der reaktiven Temperaturerhöhung (*Gesetz der Reaktionszeit*), unabhängig von der Größe der Dosis und bei ein und demselben Individuum stets die gleiche, solange die tuberkulöse Erkrankung ihren Charakter nicht grundsätzlich ändert. Für die Spezifität des Tuberkulins spricht ferner, daß es spezifisch in der Haut des tuberkulös infizierten Organismus den allergischen Zustand erzeugt und anzeigt, dagegen vom tuberkulosefreien Organismus reaktionslos vertragen wird. Der therapeutische Effekt des Tuberkulins liegt in seiner Reaktion mit dem tuberkulösen Herde, seiner entzündungserregenden Wirkung an diesem, und der wichtigste Grundsatz der Therapie im allgemeinen ist es, die individuell so sehr verschiedene, für die Therapie aber so außerordentlich wichtige „*Dosis reactiva minima*“ als Grundlage jeder Behandlung zu ermitteln. Das Tuberkulin wirkt intravenös injiziert außerordentlich stark, mindestens zehnmal so stark als bei muskulärer oder subkutaner Injektion und diese wiederum etwa zehnmal so stark als die intrakutane Applikation gleicher Mengen. Die therapeutische Verwendung des Tuberkulins erfolgt meist subkutan durch Serienimpfung von Verdünnungen in ansteigenden Dosen unter

streng individueller Kontrolle der einzelnen Patienten, um jede erheblichere Fiebersteigerung oder Allgemeinreaktion zu vermeiden. Jede schematische Behandlung der Patienten ist daher zu verurteilen. Man beginnt die Tuberkulinkur im allgemeinen mit $\frac{1}{50}$ bis $\frac{1}{20}$ mg, und steigert die Dosen, individuell vorgehend, langsam ansteigend schließlich bis auf die Höchstdose von 0,5 ccm. Bei der *perkutanen Einverleibung* in Form von Salben (MORO, HAMBURGER, LÖWENSTEIN, W. NEUMANN) oder von Linimenten (PETRUSCHKI) wird nur eine relativ geringe Menge Tuberkulin resorbiert und die Dosierung deshalb erschwert, weil selbst hohe Dosen bei geringer ausgeprägter Allergie des Kranken oft *unterschwellig* bleiben. Die *orale* Verabreichung, die hie und da einmal vorgeschlagen wurde, hat sich aus verschiedenen Gründen (entzündliche Reizung des Darmes usw.) nicht eingebürgert und dürfte wohl gänzlich verlassen worden sein.

Um das eben besprochene sogenannte „*Alttuberkulin*“ von den vielen in ihm enthaltenen unspezifischen Beimengungen, vor allem den Eiweißspaltprodukten der Fleischbouillon zu befreien, hat ROBERT KOCH die Tuberkelbazillen auf eiweißfreien, sogenannten *Asparaginnährböden* gezüchtet und auf diese Weise die „*albumosefreien Tuberkuline*“ gewonnen.

Ein drittes Präparat, das *Neutuberkulin T. R.*, ebenfalls von R. KOCH, besteht aus den wasserunlöslichen Bestandteilen der abgetöteten und feinst vermahlenden Leiber der Tuberkelbazillen, nachdem sie vorher noch durch Waschen vom anhaftenden Tuberkulin befreit wurden. Dieses Präparat scheint bei der Behandlung von Tuberkulose der Iris, ferner bei Hauttuberkulosen und sogenannten chirurgischen Tuberkulosen vor dem Alttuberkulin den Vorzug zu verdienen. Bei der Verwendung abgetöteter Bazillenemulsionen treten oft unangenehme *Infiltrate*, ja selbst *sterile Abszeßbildungen* infolge der Giftwirkungen auf. Aus diesem Grunde haben die *Höchster Farbwerke* nach dem Vorschlag F. MEYERS eine Bazillenemulsion ausgegeben, die durch Zusatz von Serum gegen Tuberkulose immunisierter Tiere sensibilisiert und entgiftet wurde, wodurch bei deren Anwendung diese unangenehmen Nebenerscheinungen in Wegfall kommen sollen.

Alle bisher genannten Präparate gehen noch auf ROBERT KOCH zurück. Von neueren Präparaten seien besonders die von DEYCKE und MUCH aus den Tuberkelbazillen hergestellten *Partigene* erwähnt. Es sind dies Stoffe, die durch die Einwirkung verdünnter Milchsäure, Äther und Alkohol aus den Tuberkelbazillen getrennt gewonnen werden, und die sowohl Eiweißstoffe, Lipide und Neutralfette der Bazillen enthalten.

Das *Tuberkulomuzin* WELEMINSKY ist ein Tuberkulin, das von einem besonders schleimig wachsenden Tuberkulosestamm gewonnen wird. Von anderen Präparaten seien erwähnt das *Vacuuntuberkulin* von SPENGLER, ferner das *Endotin*, ein angeblich von allen Beimengungen gereinigtes Tuberkulin von GORDON, das *Tebesapin* und *Prosperol*, welche Molimente aus Tuberkelbazillen mit Ölseifen sind. Verschiedene Tuberkuline wurden unter Zufügung chemischer Substanzen, so ein

Eisentuberkulin und *Oxytuberkulin* dargestellt. Das *Tuberkuloplasmin* BUCHNERS stellt einen Preßsaft der Bakterien, unter hohem Druck gewonnen, dar. *Tuberkulocidin* KLEPS und *Anti-phthisin* sind durch chemische Eingriffe gereinigte Tuberkuline. Das *Tuberkulon* von LANDMANN enthält entfettete und verkleinerte Tuberkelbazillen. Das Tuberkulin BERANEK ist ein möglichst albumosefreies Präparat, das mit Orthophosphorsäure behandelte Bazillen enthält.

Für die Behandlung der Tuberkulose wurden ferner eine Reihe von *Tuberkulinsalben* oder Linimenten, so von HAMBURGER (*Perkutan*) von MORO (*Ectebin*), von LÖWENSTEIN (*Dermotubin*), von W. NEUMANN (*Ateban*), ferner von PETRUSCHKI u. a. angegeben. Ihre Anwendung beruht auf einer entsprechenden Einreibung in die Haut. Die Grundlage war die Annahme, daß die Haut gute Resorptionsbedingungen darbiete, um so mehr, als PETRUSCHKI beobachtete, daß in die Haut eingeriebene Tuberkelbazillen in toto aufgenommen und dann in ihr verarbeitet werden. „Die Haut ist eine ausgezeichnete Bakterienmühle“ sagt PETRUSCHKI, und baut dann auf dieser Ansicht eine eigene Therapie auf. Von der Voraussetzung, daß die Immunisierung der Haut einen der wichtigsten Faktoren bei dem Zustandekommen einer allgemeinen Immunität ausmache, ging PONNDORF bei Bereitung seines Impfstoffes aus. Zu erwähnen wäre auch noch das *Tebeptotin*, ein vorwiegend aus den Eiweißsubstanzen der Bazillen hergestelltes Präparat.

Mit dieser Aufzählung habe ich noch keineswegs den Großteil aller Präparate erfaßt, aber immerhin genügend, um darzutun, wie weit wir noch von dem endgültigen Ziele entfernt sind, ein allgemein anerkanntes, bestes Präparat in Händen zu haben. Und das Werturteil namhafter Kliniker über alle diese Präparate geht dahin, daß keines derselben mehr leiste als die ursprünglich von KOCH gefundenen und dargestellten Tuberkuline. Den Tuberkulinen haftet nur noch der Nachteil an, daß so viele unspezifische Eiweißabbauprodukte, die lediglich dem Nährsubstrate entstammen, in welchem die Tuberkelbazillen gezüchtet wurden, in ihnen enthalten sind. Deshalb sind alle Bestrebungen darauf konzentriert, das Tuberkulin möglichst rein darzustellen und von diesen Begleitstoffen zu trennen. Vielversprechend sind in dieser Richtung die Ergebnisse, die MARSCHMAN und KÜSTER im *Frankfurter Institute* dadurch erhielten, daß sie Tuberkelbazillen in einer eiweißfreien Nährlösung nach SAUTON kultivierten, das darin gewonnene Tuberkulin dialysierten, mit Kaolin adsorbierten und wieder lösten, und so ein weitgehend gereinigtes und konzentriertes Tuberkulin erhielten.

Von ganz besonderer Bedeutung für den Verlauf der Tuberkulose ist der Umstand, ob zu gleicher Zeit auch noch eine *Mischinfektion* in den Lungenherden vorliegt, namentlich wenn die Erkrankung durch Eitererreger wie *Staphylo-* oder *Streptokokken* kompliziert wird. Es finden sich ferner bei Mischinfektionen *Pseudodiphtheriebazillen*, *Pneumokokken-* und *Influenzabazillen* sowie *Micrococcus tetragenus*. Diese Bakterien dringen sekundär in die tuberkulösen Herde ein und wenn sie sich dann im *Sputumkern* vorfinden, so zeigt uns dies an, daß sie nicht etwa zufällige Verunreinigungen des Sputums darstellen. Derartige Bakterien können

lebhaften Anteil an dem Zerstörungsprozeß des Gewebes nehmen, primär und sekundär. Es ist außerordentlich wichtig, gegen das Zustandekommen bzw. die Ausbreitung von Mischinfektionen prophylaktische Vorkehrungen zu treffen, oder bei Bestehen von Mischinfektionen diese zu bekämpfen. Dies geschieht am besten durch Autovakzinen, die wir uns durch Kultivierung der im Sputumkern enthaltenen Bakterien darstellen. Die Dosierung dieser Mischvakzinen ist aber nicht nur von der Art der gefundenen Erreger selbst, sondern auch von jener des tuberkulösen Prozesses und von der Reaktion des Individuums abhängig. Es muß bei dieser Behandlung also sehr individuell vorgegangen werden und ihre Anwendung ebenso wie die spezifische Tuberkulintherapie der genauesten Kontrolle eines erfahrenen Therapeuten unterworfen sein.

Auch in der *Diagnostik* hat das Tuberkulin ROBERT KOCHS bisher seine souveräne Stellung behauptet. Die wichtigste Methode der Allergieprüfung auf Tuberkulose wird am zweckmäßigsten mit *Alt tuberkulin* KOCH durchgeführt. Es ist dies die nach ihrem Entdecker benannte PIRQUETSche *Reaktion*. Sie wird als *Kutanreaktion* in folgender Weise ausgeführt: Auf der Dorsalseite des Unterarmes bringt man nach vorheriger Reinigung der Haut mit Äther in einer Entfernung von 10 cm je einen Tropfen konzentriertes (PIRQUET) oder verdünntes (1 : 10) Tuberkulin. Dann setzt man zuerst zwischen den beiden Tropfen mit dem Impfböhrer eine nicht blutende Exkoriation und darauf eine ebensolche in jedem dieser beiden Tropfen. Fällt die Reaktion positiv aus, wobei zu beachten ist, daß der Grad der Reaktion von der Stärke der verwendeten Tuberkulinkonzentration abhängt, dann entsteht an der Impfstelle eine deutlich entzündliche Infiltration zufolge der allergischen Umstimmung der Haut des Tuberkulotikers, dagegen bleibt bei tuberkulosefreien Individuen die Impfstelle reaktionslos. Bestehen nur sehr geringe tuberkulöse Herde, so kann die Tuberkulinreaktion negativ ausfallen, und erst bei Wiederholung tritt positive Reaktion ein. Die in der Mitte zwischen den beiden Tuberkulintropfen angebohrte Stelle, die mit Tuberkulin natürlich nicht in Berührung kommen darf, dient insofern zur Kontrolle, als sie zum Zeichen der richtigen Durchführung der Bohrung, ohne vorher eine Blutung gezeigt zu haben, doch später einen leichten Schorf aufweisen soll. Die Reaktion wird zuerst nach 24 und endgültig nach 48 Stunden abgelesen und die Größe der Impfpapel gemessen.

Nach MANTOUX wird das Tuberkulin *intrakutan* in hohen Verdünnungen (1 : 5000) in Mengen bis zu $\frac{1}{10}$ ccm eingespritzt.

HAMBURGER hat die sogenannte *Stichreaktion* angegeben. Man bringt zunächst durch Einstich etwa $\frac{1}{10}$ ccm einer Tuberkulinverdünnung 1 : 1000 in die Haut, und wenn nach 48 Stunden die erwartete Reaktion nicht eintritt, wird sie mit einer Tuberkulinverdünnung 1 : 100 wiederholt. Diese Methode scheint die besten und sichersten Resultate zu geben.

Die *perkutane* Tuberkulinprobe wurde von MORO angegeben. Es wird dabei ein etwa erbsengroßes Stück einer 50%igen Tuberkulin-

salbe in die gut gereinigte Haut der Brust oder des Bauches eingerieben. Bei vorliegender Tuberkulose entstehen Rötung und Knötchen, ja sogar Bläschenbildung.

CALMETTE hat eine besonders in der Veterinärmedizin vielfach geübte Methode, die *Ophthalmalmo-Reaktion* vorgeschlagen. Sie besteht im Eintropfen von 1%iger Tuberkulinlösung auf die Conjunctiva palpebrarum des einen Auges, welche im positiven Falle schon nach 6 bis 12 Stunden im Vergleich zum anderen Auge entzündlich gerötet erscheint. Diese Methode darf aber nicht angewendet werden, wenn Verdacht auf eine tuberkulöse Augenerkrankung besteht, oder wenn sie schon einmal mit positivem Erfolge durchgeführt wurde. Sie hat auch den Nachteil, daß die Entzündung oft sehr heftig in Erscheinung tritt und tagelang anhalten kann. Andererseits hat WOLFF-EISNER, der sie eigentlich zuerst angegeben hatte, gefunden, daß ein Ausbleiben dieser Reaktion bei manifester Tuberkulose ein *prognostisch* ungünstiges Anzeichen darstellt. Sie soll ferner auch die Feststellung einer aktiven Tuberkulose ermöglichen, da sie bei latenter Tuberkulose meist ausbleiben soll.

Die Tuberkulinreaktion bleibt beim Tuberkulotiker, solange die Infektion andauert, positiv, verschwindet aber bei Überschwemmung des Organismus mit Tuberkulin, so bei tuberkulöser Kachexie, und schwersten progredienten Formen sowie bei Miliartuberkulose und tuberkulöser Meningitis. Das Verschwinden der Tuberkulinreaktion ist ein prognostisch ungünstiges Anzeichen. Die vorher positive Tuberkulinreaktion verschwindet aber auch beim Auftreten einiger anderer Infektionskrankheiten, so z. B. am Tage vor Beginn des Masernexanthems. Bei Keuchhusten, Grippe und Gravidität kann die Reaktion ebenfalls aussetzen, doch ist auch dies nur vorübergehend, und die Reaktion wird späterhin wieder positiv.

Verstärkte Tuberkulinkuren können ebenfalls durch Ausbildung sogenannter *Antikutine* die Tuberkulinreaktion negativ werden lassen. Manche Viehimporteure unterziehen tuberkulöse Rinder einer Tuberkulin-Vorbehandlung, um sie dadurch gegen die vor der Einfuhrbewilligung vorgenommene Tuberkulinprüfung refraktär zu machen.

g) Die Erkrankungen des Verdauungstraktes.

Die Erkrankungen im Munde haben wir schon bei Besprechung des Nasenrachenraumes erwähnt. Infektiöse Erkrankungen der *Speicheldrüsen* sind, ausgenommen den *Mumps*, dessen Erreger wir nicht kennen, außerordentlich selten, und dann auch meist nur sekundäre bzw. metastatische Erkrankungen anderweitig bestehender Infektionen. Ebenso gehören lokalisierte infektiöse Erkrankungen des Magens zu den größten Seltenheiten (Phlegmonen usw.), und kommt eine Vakzinetherapie dabei wohl kaum in Frage. Der Magen besitzt schon an sich ganz besondere desinfizierende Kräfte, was wohl am besten daraus hervorgeht, daß selbst bei andauerndem Verschlucken von infektiösem Material aus anderweitigen, insbesondere in den Lungen oder im Zahnfleisch (Pyorrhoe), den Mandeln usw. gelegenen Herden, es fast niemals zu einer infektiösen Erkrankung des Magens kommt.

Dagegen spielen die *infektiösen* Erkrankungen des *Darmes* eine außerordentlich wichtige Rolle, und unter diesen wieder vor allem die epidemisch auftretenden Typhus- und Paratyphuserkrankungen, die Cholera und die Ruhr.

Der Typhus, der sich in den ersten Krankheitsstadien als eine Bakteriämie darstellt, führt im weiteren Verlauf zur Erkrankung der verschiedensten Organe, darunter insbesondere auch des Darmes in Form von Geschwüren. Dabei muß erwähnt werden, daß im Darne selbst eine Vermehrung der Typhusbazillen überhaupt nicht stattfindet. Die Bazillen werden lediglich in diesen ausgeschwemmt. Der septikämische Charakter dieser Erkrankung ist eben nicht zu verkennen. Dafür spricht auch die oft lang anhaltende Ausscheidung der Typhusbazillen durch die Nieren und die in der Folge von Typhus so häufig auftretenden metastatischen Entzündungen und Eiterungen, die in sämtlichen Organen ihren Sitz haben können, vorwiegend jedoch das Knochenmark und Periost befallen und außerordentlich hartnäckige und Jahre hindurch andauernde Erkrankungen darstellen, die oft durch keinerlei therapeutische Maßnahmen zu beeinflussen sind.

Die *Bakteriotherapie* findet beim Typhus sowohl *prophylaktische* als auch *therapeutische* Anwendung, und diese Erkrankung ist auch für eine Vakzinebehandlung insofern geeignet, als ja die Gifte des Typhusbazillus als sogenannte *Endotoxine* direkt an den Bakterienleib gebunden sind.

Zur *therapeutischen* Behandlung wurde von BESREDKA ein Impfstoff empfohlen, der aus lebenden Typhusbazillen besteht, die mit dem Serum gegen Typhus immunisierter Pferde sensibilisiert wurden. Ein ähnlicher mit menschlichem Rekonvaleszentenserum sensibilisierter Impfstoff wurde von ISHIKAWA hergestellt. Der von VINCENT angegebene Typhusimpfstoff wird aus in Kochsalz autolytierten Typhusbazillen, die mit Äther abgetötet wurden, bereitet. VINCENT suchte auf diesem Wege besonders die Endotoxine aufzuschließen, um sie therapeutisch in möglichst unveränderter Form verwerten zu können. Dieser Impfstoff wird vielfach auch lediglich aus einer Bazillenemulsion hergestellt, die vorher mit Äther abgetötet wurde.

Ich habe als Kommandant großer Infektionsspitäler im Weltkriege Gelegenheit gehabt, reichliche Erfahrungen über den Wert dieser Biotherapie bei Typhus zu sammeln, muß aber gestehen, daß die von uns erhobenen Befunde keine sehr ermunternden waren. Insbesondere ist die therapeutische Anwendung von mit menschlichem Rekonvaleszentenserum sensibilisierten Typhusbazillen nicht zu empfehlen, da sie die schwersten Folgeerscheinungen verursachen kann, ja es wurden in einzelnen Lazaretten sogar Todesfälle beobachtet, die sich in unmittelbarem Anschlusse an intravenöse Injektionen unter plötzlichem Fieberanstieg und schwersten Delirien einstellten. Die Ursache dieser schwersten Folgezustände ist nicht ohne weiteres klarzustellen, möglicherweise sind in diesen Impfstoffen unter dem Einfluß der Sensibilisierung oder unter jenem der Abwehrstoffe des Organismus selbst Stoffe freigemacht oder gebildet worden, für die der mit Typhus

infizierte Organismus und dessen Organe eine besonders erhöhte Empfindlichkeit besitzen oder die besonders giftig wirken müssen. Daß die Ursache in einem spezifischen Zusammenhange mit dem Typhuskranken steht, scheint mir einwandfrei daraus hervorzugehen, daß die Verwendung von sensibilisierten lebenden Typhusbazillen bei anderweitigen Erkrankungen, wie sie z. B. von WAGNER-JAUREGG zur Behandlung von *multipler Sklerose, Paralyse* usw. durchgeführt wurde, niemals zu irgendwelchen besonders schweren Zufälligkeiten geführt hat. Ich verweise übrigens in dieser Beziehung auf die im Abschnitte „Bakteriophage“ geäußerte Erklärung dieser Erscheinung und meine diesbezüglichen tierexperimentellen Untersuchungen.

Bei Verwendung von Typhusimpfstoffen zur Behandlung Typhuskranker habe ich, wenigstens solange die Epidemien ausgesprochen schwere waren, im allgemeinen überhaupt keine wirklich einwandfreien Erfolge sehen können. Scheinbare Erfolge bei leichteren Erkrankungen und Epidemien sind aber mit besonderer Reserve zu beurteilen.

Ganz anders lauten die Erfahrungen, die mit der *prophylaktischen Behandlung* gewonnen wurden, und über die wir heute wohl auf Grund der an Hunderttausenden von Menschen vorgenommenen Impfung im Weltkriege ein eindeutiges Urteil abgeben dürfen. Wir verdanken diese Methode und ihre Propagierung den deutschen Forschern PFEIFFER und KOLLE. Der Impfstoff besteht aus abgetöteten Bazillen. Der richtigen Wertung über den Erfolg einer prophylaktischen Typhus-Schutzimpfung stand manches entgegen, insbesondere die Tatsache, daß die nach Überstehen einer natürlichen Typhusinfektion zunächst im Blut erscheinenden bakteriziden Schutzstoffe sehr bald darauf wieder verschwinden, obwohl erfahrungsgemäß nach solchen natürlichen Infektionen eine Immunität für das ganze Leben bestehen bleibt. Es muß also trotz des Verschwindens dieser anfänglich im Blute kreisenden und nachweisbaren Schutzstoffe die Immunität den Geweben und ihren Zellen als solchen anhaften und möglicherweise auf einer besonderen Reizempfindlichkeit gegen Typhusbazillen und der Bereitschaft beruhen, jede neuerliche Infektion sofort abzuwehren. KOLLE konnte aber zeigen, daß nach Immunisierung mit abgetöteten Bazillen nicht nur das Versuchstier selbst einen erhöhten Schutz gegenüber einer sonst tödlich verlaufenden Infektion besitzt, sondern daß diese Schutzwirkung auch mit dem Serum dieser Tiere auf andere übertragen werden kann. Und die praktische Erfahrung im Weltkriege hat einwandfrei ergeben, daß wir in dem von PFEIFFER und KOLLE inaugurierten Impfverfahren zunächst ein unendlich *wertvolles seuchenprophylaktisches Mittel* in der Hand haben. Die Schutzimpfung bewirkte, wie in tausendfältiger Beobachtung festgestellt werden konnte, nicht nur eine ganz wesentliche, und jedem damit Beschäftigten auffallende Herabdrückung der Erkrankungsziffer, also der Morbidität, sondern in ebenso auffallender Weise ein Absinken der Mortalität. Ich hatte insbesondere häufig Gelegenheit, auf dem serbischen und italienischen Kriegsschauplatze dies eindeutig an der nicht geimpften Zivilbevölkerung größerer Distrikte und Orte im Vergleiche zum geimpften

Militär bei ein und derselben Epidemie festzustellen. Es war dies von besonderem Wert, weil sich aus diesem Vergleich jeweils die Schwere der vorliegenden Epidemie feststellen ließ. Die vergleichsweise klinische Beobachtung der Krankheitsbilder Geimpfter und Nichtgeimpfter ergab unzweifelhaft, daß durch die vorangegangene prophylaktische Impfung das Krankheitsbild als solches ganz wesentlich beeinflußt wird. Der ganze Verlauf der Erkrankung nach prophylaktischer Impfung ist ein viel milderer, vor allem sind die toxischen Gehirnerscheinungen, wie Benommenheit und Delirien, in auffallendster Weise vermindert. Ich konnte häufig Offiziere beobachten, die während des akuten Fieberstadiums Zeitungen und Bücher lasen, und eine Freiheit des Sensoriums aufwiesen, die geradezu überraschend war. Auch die anfangs zu Beginn des Feldzuges und auch später bei der Zivilbevölkerung so häufig in Erscheinung tretenden schweren und so oft tödlich verlaufenden Darmblutungen wurden bei schutzgeimpften Fällen nur mehr selten beobachtet, desgleichen Thrombosenbildungen. Nach einer österreichischen Statistik von KAUP sank die Mortalität nach mehrmaliger prophylaktischer Impfung von der vorher ermittelten Durchschnittszahl von 10 bis 17% auf nur mehr 2½%.

Es ist natürlich selbstverständlich, daß eine prophylaktische Schutzimpfung in der angeführten Form nicht jedermann schützen und vor allen Dingen nicht einen absoluten Schutz gewähren kann. Wir wissen, daß es Menschen gibt, die auf eine Einspritzung von Impfstoffen gar keine oder nur ungenügend Schutzstoffe produzieren. Dazu kommt ferner, daß selbst bei vorangegangener erfolgreicher Immunisierung äußere und innere Schädigungen, die den Organismus treffen, diese bereits vorhandene Immunität äußerst ungünstig beeinflussen, ja sogar vollkommen herabsetzen und aufheben können. Derartige schädigende Einflüsse waren natürlich im Weltkriege tausendfältig gegeben, und es erkrankten auch viele schutzgeimpfte Soldaten. Aber auch dieser Umstand vermochte nicht die klare Erkenntnis zu trüben, daß das von PFEIFFER und KOLLE inaugurierte Verfahren dem Typhus als Heeresseuche seinen Schrecken genommen hatte.

PFEIFFER und KOLLE verwendeten zuerst für die Impfung eine Aufschwemmung von 18stündigen Typhusagarkulturen, die bei 60° abgetötet waren und als erste Impfdosis 2 mg Bazillen in 1 ccm Kochsalzlösung. In 8tägigen Intervallen wurden dann noch zwei subkutane Impfungen von doppelter und schließlich dreifacher Stärke durchgeführt.

Es hat sich aber herausgestellt, daß man mit zwei Impfungen schon einen sehr guten Impfschutz erreicht, der 6 bis 8 Monate andauert. Der Impfstoff selbst soll allerdings nicht älter als 6 Monate sein.

Da nach durchgeführter Impfung im Blute bei den einzelnen Geimpften in verschieden hohem Maß *Agglutinine* auftreten, so verliert die sonst so sichere GRUBER-WIDALSche *Agglutinationsreaktion* zur Erkennung einer später auftretenden typhösen Erkrankung bei diesen Menschen ihre diagnostische Bedeutung, und könnte, wenn man die stattgehabte Impfung in der Anamnese nicht hervorhebt, zu diagnostischen Irrtümern Anlaß geben.

Die Impfung selbst ist häufig von lokalen und allgemeinen *Reaktionen* gefolgt, deren Stärke bei den einzelnen Individuen sehr verschieden ist. Die Lokalreaktion kann sich in Rötung und Schwellung, in besonderer Druckempfindlichkeit der Impfstelle, die Allgemeinreaktion in Fieber bis 39°, im Auftreten von Schüttelfrösten, Kopfschmerzen und dem Gefühl starker Abgeschlagenheit äußern. Medikamentös werden dagegen Umschläge an der Impfstelle und *Pyramidon* in kleinen Dosen mit Erfolg verabreicht. Nach der zweiten Injektion, die im allgemeinen besser vertragen wird als die erste, tritt häufig ein vorübergehender Juckreiz am Orte der ersten Impfung auf.

Man hat vielfach versucht, *Bazillenträger* und sogenannte Dauerausscheider, die als die gefährlichsten Verbreiter des Typhus anzusehen sind, durch Vakzinebehandlung zu beeinflussen, jedoch, wie es scheint, ohne irgendeinen nennenswerten Erfolg. Ebenso versagt merkwürdigerweise die Vakzinebehandlung bei Typhusmetastasen im Knochen und Periost usw. in den allermeisten Fällen. Da diese Erkrankungen aber ungemein hartnäckig sind und manchmal doch gute Erfolge beobachtet wurden, sollte diese Behandlung in allen derartigen Fällen dennoch versucht werden.

Zur prophylaktischen Impfung wird in einzelnen Ländern der von VINCENT angegebene, durch Äther abgetötete Typhusimpfstoff verwendet. Im Weltkrieg wurde besonders von den Franzosen ein von BESREDKA angegebenes Verfahren durchgeführt, das die Immunisierung auf oralem Wege unter Zugrundelegung der schon an anderer Stelle besprochenen *lokalen Darmimmunität* zu erreichen sucht. Die zur Immunisierung dienenden Typhusbazillen werden in Tablettenform gebracht und als solche verschluckt, d. h. am besten auf nüchternem Magen und unter vorheriger Verabreichung einer Gallenpille eingenommen, die einerseits die Bazillen vor der schädlichen Wirkung der Magensäure schützt, weil die Magenverdauung bei Anwesenheit von Galle sistiert, andererseits die Schleimhaut des Darmes von anhaftenden Sekreten und Schleim reinigt, so daß der Impfstoff unmittelbar mit dem Darmepithel in Berührung kommen kann. Den Wert der theoretischen Grundlagen dieser Impfung habe ich an anderer Stelle ausführlich besprochen, die praktischen Erfahrungen sollen nach den Berichten jener Länder, in denen sie angewendet wurde, gut und zufriedenstellend sein.

Zur *Diagnostik* dient nach der Methode von CHANTEMESSE ein Pulver, das man durch Trocknen der durch Alkohol fällbaren Substanzen alter Typhusbouillonkulturen erhält. Es wird in ganz kleinen Mengen, etwa $\frac{1}{50}$ mg in Wasser gelöst und in den Bindehautsack eingeträufelt, worauf bei bestehender Typhusinfektion, ähnlich wie bei Tuberkulose durch Tuberkulin die Bindehaut allergisch durch Entzündung und starke Rötung, manchmal unter Bildung eines serofibrinösen Exsudates reagiert, eine Erscheinung, die nach 6 bis 21 Stunden ihren Höhepunkt erreicht. Diese konjunktivale Reaktion wird zur Frühdiagnose des Typhus mit bestem Erfolg verwendet.

Am häufigsten bedient man sich aber zur Diagnosestellung wohl

der GRUBER-WIDALSchen Agglutinationsreaktion mit dem Blutserum, oder des direkten Nachweises der Bazillen im Blute, Stuhle oder Harne der Patienten.

Der Paratyphus ist eine dem Typhus außerordentlich nahestehende Erkrankung. Der Paratyphus wird durch verschiedene Erreger einer Gruppe hervorgerufen, unter denen die häufigsten und wichtigsten der Paratyphus A und B sind, die ganz wie der Typhus zunächst in Form von Bakteriämien auftreten und unter dem klinischen Bilde des Typhus verlaufen. Da Typhus- und Paratyphuserkrankungen wechselseitig keine Immunität schaffen, ferner endemisch und epidemisch auftreten und manchesmal sogar Mischinfektionen beider Formen beobachtet werden, so hat man vielfach für die prophylaktische Impfung einen Impfstoff aus den verschiedenen Erregern dieser Erkrankung mit Typhusbazillen kombiniert, so daß durch diese Impfung gleichzeitiger Schutz gegen Typhus- und Paratyphuserkrankungen erzeugt wird. Allerdings sprechen die experimentellen Immunisierungsversuche an für Paratyphus hochempfindlichen Tieren dafür, daß die Immunisierung mit lebenden, wenn auch abgeschwächten Paratyphuserregern denen mit abgetöteten Bazillen überlegen ist.

Eine besondere Gruppe, die dem Paratyphus nahesteht, bilden die sogenannten *Fleischvergifter*. Die Fleischvergifter wirken vorwiegend toxisch auf den Darm, indem sie in Nahrungsmitteln Gifte bilden, die durch Kochen nicht zerstört werden. Obwohl dann die Bazillen abgetötet sind, wirken doch die toxischen Produkte zunächst unmittelbar auf die Darmschleimhaut ein und erzeugen dadurch ein der Cholera asiatica ähnliches Krankheitsbild. Es kann aber auch, wenn das Kochen der Nahrungsmittel nicht vollkommen durchgeführt wurde, sich an ein anfänglich rein toxisches Bild im vorstehenden Sinn im weiteren Verlaufe durch die Auswirkung der Infektion mit den Bazillen selbst ein typhusähnliches Krankheitsbild anschließen. Die Fleischvergifter erzeugen meist eine nur auf den Konsumentenkreis der infizierten Nahrungs- und Genußmittel beschränkte Erkrankung, und daher kommt eine prophylaktische Vakzinebehandlung gar nicht in Frage.

Die *Cholera asiatica* ist eine Infektion, die vorwiegend im Dünndarm ihren Sitz hat. In diesem kann es zufolge einer vehementen Vermehrung und eines gleichzeitig erfolgenden massenhaften Zugrundegehens der Vibrionen zu einem so massigen Freiwerden von Giften, von Endotoxinen aus den Bazillenleibern kommen, daß die ersten Vergiftungen und Krankheitserscheinungen schon wenige Stunden nach der Infektion einsetzen und die Vergiftung selbst oft schon in wenigen Stunden zum Tode führt. Es ist demnach klar, daß eine *therapeutische Behandlung* mit Vakzinen nach dieser ganzen Sachlage bei der *Cholera asiatica* überhaupt *nicht* in Frage kommen kann. Dagegen scheinen auch hier die Erfolge der *prophylaktischen* Immunisierung, die ebenfalls von PFEIFFER und KOLLE unter Verwendung abgetöteter Vibrionen eingeführt wurde, sehr gute zu sein. Als Mitglieder einer österreichischen Mission zur Bekämpfung der *Cholera asiatica* im

türkisch-bulgarischen Feldzuge 1912 konnten wir, obwohl die Seuche bereits verheerende Dimensionen angenommen hatte, kurze Zeit nach Durchführung einer allgemeinen prophylaktischen Impfung, allerdings neben sonstigen hygienischen Maßnahmen, ein fast augenblickliches Erlöschen der Epidemie beobachten. Im Weltkriege habe ich dann als erster am serbischen Kriegsschauplatze in großem Maße die prophylaktische Impfung gegen Cholera durchgeführt und konnte die Erfolge nicht nur als Fronthygieniker, sondern auch als Spitals- und Laboratoriumskommandant verfolgen. Die Durchführung der Schutzimpfung scheint mir von den besten Erfolgen begleitet gewesen zu sein, wobei sich überdies die interessante Tatsache ergab, daß bei bakteriologischer Durchuntersuchung unter den *Schutzgeimpften* viel häufiger *Bazillenträger* gefunden wurden, als dies sonst jemals beobachtet werden konnte. Trotz dieses Befundes waren die Erkrankungen als solche, also trotz stattgehabter Infektion, auffallend zurückgegangen.

Schon diese Tatsache der Feststellung zahlreicher Vibrionenträger unter den Geimpften ohne irgendwelche nachfolgende Krankheitserscheinungen auf der Höhe der Epidemie, scheint mir eindeutig für eine durch die *prophylaktische Impfung hervorgerufene wirksame Immunisierung* zu sprechen.

Es genügen im allgemeinen zwei in einem 6- bis 8tägigen Intervall einander folgende Impfungen, von denen die zweite doppelt so stark dosiert ist als die erste. Die Dosierung selbst ist in den einzelnen Ländern verschieden und schwankt zwischen $\frac{1}{2}$ bis 2 Milliarden Keimen für die erste Impfung.

Der aus abgetöteten Vibrionen hergestellte Choleraimpfstoff macht im allgemeinen weder lokale noch allgemeine Erscheinungen, wird also viel besser als der Typhusimpfstoff vertragen. Aber auch dieser Impfstoff soll möglichst frisch bereitet sein, weil sonst seine immunisierende Kraft abnimmt, bzw. verloren geht. Die *Dauer* der durch die Impfung erzielten *Schutzwirkung* wird auf Grund der praktischen Erfahrungen auf zirka 6 bis 8 Monate veranschlagt.

Im Falle der Erforderlichkeit kann auch der Choleraimpfstoff mit dem Typhusimpfstoff gemischt und dadurch eine Häufung der sonst erforderlichen Injektionen vermieden werden.

In Japan wurde von TAKANO und seinen Mitarbeitern ein Impfstoff verwendet, der aus abgetöteten Vibrionen, die mit Choleraserum gemischt und sensibilisiert wurden, hergestellt ist. Die an hunderttausenden Geimpften erhobene Statistik ergab sowohl was *Morbidität* als auch *Mortalität* betrifft, einwandfreie Beweise für den außerordentlichen Wert dieser Impfung.

BESREDKA hat auch für die Cholera einen Impfstoff in Pillenform bereitet, der oral verabfolgt wird. Zur Präparierung der Darmwand wird auch hier wieder *Galle* oder *Natrium benzoicum* empfohlen.

Die Dysenterie oder Ruhr. Dem *Symptomenkomplex* der Dysenterie kann eine sehr *verschiedene Ätiologie* zugrunde liegen. Immer aber tritt uns die Ruhr vorwiegend als eine Erkrankung des Dickdarmes entgegen, und wenn wir von der tropischen, durch eine *Amöbe* hervor-

gerufenen Ruhr absehen, so kommen für uns vorwiegend jene in Betracht, die durch *Bacterium Shiga-Kruse* oder durch *Bacterium Flexner*, ferner durch das *Bacterium dysenteriae Y* (Hiss) oder *Bacterium STRONG* verursacht werden. Wir unterscheiden unter diesen Infektionen wieder eine *toxische* und eine *atoxische Ruhr*. Erstere ist die gefährlichere und auch in ihrer Dauer und ihren Folgeerscheinungen schwerere Infektion, und wird durch den stark toxinbildenden *Shiga-Kruse-Stamm* verursacht.

Obgleich wir gegen die toxische Wirkung dieser Ruhrstämmen ein sehr gutes Heilserum besitzen, kommt dennoch, wie die Versuche von ALIVISATOS zeigen, der *Bakteriotherapie*, und zwar jener auf *oralem Weg* eine ganz besondere, vielleicht die größte Bedeutung unter allen infektiösen Darmerkrankungen zu.

Nach ausgedehnten tierexperimentellen Untersuchungen hat ALIVISATOS auch an einem großen Krankenmaterial seine Methode sowohl bei der toxischen *Shiga-Kruse* als auch der atoxischen *Flexner-Ruhr* geprüft. Der von ALIVISATOS verwendete Impfstoff besteht aus Emulsionen abgetöteter Bazillen und wird dem Kranken dreimal in drei aufeinanderfolgenden Tagen in folgender Weise verabreicht:

- | | | |
|---------|-------------------|---------------------------------|
| 1. Tag: | 20 bis 30 Tropfen | in 2 oder mehreren Einzeldosen, |
| 2. „ | 50 „ „ 2 „ „ | „ „ „ |
| 3. „ | 60 „ 70 „ „ 2 „ „ | „ „ „ |

Kinder erhalten entsprechend weniger.

Die im Vordergrund der Erkrankung stehenden Symptome, wie Bauchschmerzen, Tenesmus, schwinden, nach ALIVISATOS, gewöhnlich schon am ersten Tage und die diarrhoischen Entleerungen nehmen erheblich an Zahl ab, ihre Konsistenz wird breiiger. Manchmal treten nach dem Einnehmen des Impfstoffes zufolge der in ihm enthaltenen Toxine Koliken auf, weshalb eine gewisse Vorsicht bei der Dosierung, die den individuellen Verhältnissen Rechnung tragen muß, notwendig ist.

In ganz ähnlicher Weise wird dieser Impfstoff auch zur prophylaktischen Schutzwirkung verwendet.

Nach der Ansicht von ALIVISATOS wirkt diese *orale Impfung* lediglich und direkt auf die empfindlichen rezeptiven Zellen des Darmepithels, die dadurch zeitweilig gegen das Gift unempfindlich werden und dieses ohne Schaden zu leiden binden. Es wird aber durch diese Methode keine allgemeine antitoxische Immunität erzeugt, und der durch die Impfung hervorgerufene giftunempfindliche Zustand des Darmepithels dauert nur etwa 30 bis 40 Tage, also nur für die Zeit der unmittelbaren Gefahr an. Dieses Verfahren von ALIVISATOS, das eigentlich im Prinzip schon von SHIGA vorgeschlagen wurde, hat überdies den Vorzug der Einfachheit und Ungefährlichkeit, denn nach subkutanen Impfungen von abgetöteten Ruhrbazillen zur aktiven Immunisierung treten oft außerordentlich heftige Reaktionen auf. SHIGA hat diese dadurch gemildert, daß er die Bazillen durch Hinzufügen von *antitoxischem Ruhrserum* sensibilisierte. Die mit diesem Impfstoff in Japan erzielten Erfolge in Bezug auf Morbidität und Mortalität waren sehr gute. Nur bei den giftarmen Ruhrstämmen vom

Typus FLEXNER und HISS kann die aktive Immunisierung ohne stärkere Reaktion durch Injektionen mit abgetöteten Bazillen durchgeführt werden.

Ein von BOEHNKE angegebener Impfstoff besteht aus einem neutralen Gemisch von Toxin und antitoxischem Serum und abgetöteten Bazillen. Meine eigenen schon 1912 veröffentlichten diesbezüglichen tierexperimentellen Untersuchungen lassen aber den Wert einer Toxin-Antitoxin-Impfung sehr zweifelhaft erscheinen.

Auch gegen Ruhr hat BESREDKA die orale Therapie und Prophylaxe mit einer Ruhrenterovakzine in Tablettenform vorgeschlagen.

Erkrankungen durch Bakt. coli. Im Anschlusse wären noch die durch das *Bakterium coli* verursachten Erkrankungen zu erwähnen. Es ist allerdings sehr schwer, die vermutete Ätiologie dieses Bakteriums, wenn es nicht in irgendeinem lokalisierten Herd nachgewiesen werden kann, immer sicher festzustellen, und dies aus verschiedenen Gründen: 1. ist das *Bakterium coli* ein ständiger Darmbewohner und es findet sich in ein und demselben Darne eine große Zahl von Varietäten der Coligruppe vor und 2. ist auch der Nachweis von *Agglutininen im Blute* gar kein sicherer Beweis für eine ursächliche Rolle des *Bakterium coli* zu einer augenblicklich vorliegenden Erkrankung, weil es gelegentlich und durch verschiedentliche Ursachen im Verlaufe des Lebens zu Invasionen von *Bakterium coli* in den Organismus und im weiteren Verlaufe zur Ausbildung von Agglutininen kommen kann. So kann aus einem z. B. durch Typhus oder Ruhrinfektion geschädigten und stellenweise seines Epithels beraubten Darne *Coli* durchwandern und entzündliche sowie fieberhafte Erkrankungen hervorrufen. Die Erkrankungen selbst verlaufen dann nicht so akut und mit gleich stürmischen Erscheinungen wie die früher besprochenen Darminfektionen, sie rufen vielmehr langdauernde, mehr subakute, manchmal typhusähnliche Krankheitsbilder hervor, die vorwiegend durch die giftigen Stoffwechselprodukte und freiwerdenden giftigen Leibessubstanzen der Bazillen verursacht werden. Auf diese Weise können vom Darm aus eingedrungene Colibakterien nicht nur jene schon früher besprochenen Erkrankungen des Harn- und Geschlechtsapparates, sondern auch z. B. von eingeklemmten Hernien ausgehend, periuretrische und parauretrische Abszesse, Peritonitiden und Coliseptikämien hervorrufen. Es geschieht dies auch häufig im Anschlusse an schwere, mit Kachexie verbundene Infektionskrankheiten. Eine derartige *Coli-invasion* kann sich z. B. einer vorausgegangenen *Cholera* anschließen.

Besonders bei *Säuglingen* kommen im Gefolge infektiöser Darmkatarrhe *Coliseptikämien* zur Beobachtung, die sogar letal endigen können.

Überdies kennen wir eine eigene Gruppe, die sogenannten *Paracolistämme*, die einerseits der Paratyphusgruppe, anderseits gewissen Dysenteriestämmen nahe stehen, und nicht nur infektiöse Darmkatarrhe, sondern auch Gallenblaseninfektionen, Ikterus usw. hervorrufen.

Die sogenannte *Colicolicitis* und *Enteritis follicularis*, die man früher

als durch *Bacterium coli* verursacht glaubte, faßt man heute wohl allgemein als durch giftarme Ruhrstämmen verursacht auf.

In jenen Fällen, wo also *Bacterium coli* bakteriologisch als Erreger sichergestellt werden kann, ist die Behandlung mit *Autovakzinen*, und nur solche kommen bei der großen Variabilität der Coligruppe in Betracht, zu empfehlen. Die Dosierung dieser Vakzinen ist nicht nur individuell verschieden, es muß auch der Art des Stammes Rechnung getragen werden und vor allen Dingen soll die intravenöse Einverleibung wegen der manchenmal besonders hohen Eigengiftigkeit der Leibes-substanzen (Abschwächung durch Coliserum) vermieden werden.

Andere gelegentliche Darminfektionen, besonders die bei *Kindern* als sogenannte *Sommerdiarrhoen* in Erscheinung tretenden, können ätiologisch die verschiedensten Ursachen haben. Bei Kindern finden wir vorwiegend *Streptokokken*, *Bacterium fluorescens* usw., und eine Vakzinetherapie kommt wohl nur bei chronisch verlaufenden und anderer Therapie trotzen Fällen in Betracht.

Bacterium pyocyaneus dringt manches Mal vom Darmtrakt aus in den Organismus ein und erzeugt Erkrankungen (LODE), die unter hohem Fieber, Benommenheit, Delirien und Milztumor Ähnlichkeit mit Typhus haben können, doch sind auch dysenterische Krankheitsbilder beobachtet worden. Im Gegensatz dazu verlaufen bei Säuglingen *Pyocyaneus*infektionen vielfach unter niedrigem Fieber oder Kollaps-temperaturen. Wenn auch bisher in derartigen Fällen mit Vakzinen wenig gearbeitet wurde, so muß doch auf Grund der Tierversuche konstatiert werden, daß eine solche nicht nur mit den Bazillenleibern, sondern auch mit den Fermenten vorgenommen, Erfolg haben kann, da es bei den Versuchstieren zur Ausbildung entsprechender Gegenkörper kommt.

Febris undulans (Banginfektion) und Maltafieber. In den Mittelmeerlandern kommt bei Menschen und Tieren eine Erkrankung vor, die durch einen eigenartig intermittierenden Fiebertypus häufig mit wellenförmigem Verlauf charakterisiert wird. Daneben bestehen Schweißausbrüche, Neuralgien und Gelenkschmerzen, seltener Orchitis oder Parotitis, und Schwellungen der Milz. Die Mortalität beträgt etwa 5%. Die Erkrankung ist unter dem Namen *Malta-* oder besser *Mittelmeerfieber* bekannt. Die Ansteckung erfolgt durch Genuß ungekochter Ziegenmilch, und sehr häufig verläuft die Erkrankung latent und unerkannt. Seit dem Jahre 1927 ist man auf Grund der Untersuchungen von KRISTENSEN auf eine in Dänemark häufig stattfindende Infektion des Menschen durch eine ähnliche Zoonose aufmerksam geworden, und die Nachprüfung in den verschiedensten Ländern hat ergeben, daß diese Übertragung von Tier zu Mensch häufiger stattfindet als man glaubte, und nur wegen des ungemein wechselnden und verschiedenen Krankheitsbildes seiner Symptomatologie nach vielfach falsch diagnostiziert wurde. Der typische Verlauf ist aber auch hier durch das wellenartige intermittierende Fieber charakterisiert und die Erkrankung trägt den Namen *Febris undulans*. Der Krankheits-Erreger findet sich bei den verschiedensten Haustieren, vorwiegend bei Rindern und Schweinen,

wo er das seuchenhafte Verwerfen verursacht. Die Übertragung findet durch Genuß von Milch und Milchprodukten, ferner durch direkten Kontakt bei Pflege und Wartung kranker Tiere statt. Die Krankheitssymptome sind, wenn wir vom typischen *Febris undulans* absehen, häufig so verschiedenster Art, daß die Diagnose in sehr vielen Fällen überhaupt nur durch immunbiologische Reaktionen gestellt werden kann, so durch Agglutination mit Blutserum, Komplementbindungsreaktion oder intrakutane Allergieprobe nach Art der Tuberkulinprobe, oder durch die Kultivierung des Erregers. Differentialdiagnostisch kommen die verschiedensten Gelenkaffektionen und Neuritiden, Grippe, Typhus und verschiedene Dermatosen in Betracht. So berichtete URBACH über eine Kontaktinfektion bei einem Melker, die sich im schubweisen, über 3 Jahre hin erstreckenden Auftreten von Pusteln äußerte und schließlich zu völliger Arbeitsunfähigkeit führte. Die Diagnose konnte erst durch die kutane Allergieprobe und durch die MÜLLERSche Ballungsreaktion gestellt werden, da die Agglutinationsprobe versagt hatte. Der Erreger ist der *Bacillus* BANG. *Febris undulans* kann also sowohl durch den *Micrococcus melitensis* als auch durch *Bacillus* BANG hervorgerufen werden, und wir sprechen je nachdem von *Mittelmeerfieber* oder BANGscher *Erkrankung*, wobei erstere meist durch Ziegen, letztere durch Rinder übertragen wird.

Beide Erreger zeigen nämlich in ihrem kulturellen, biologischen und morphologischen Verhalten so große Übereinstimmung, daß sie von vielen Bakteriologen für identisch gehalten werden.

Gegen die Maltafieberinfektion wird hier und dort ein Immuneserum erzeugt, das aber wegen seines absolut problematischen Erfolges keine allgemeine Verwendung gefunden hat.

Die Vakzinebehandlung bringt dagegen sowohl bei *Mittelmeerfieber* als auch bei BANGscher *Erkrankung* oft gute Erfolge und konnte auch in dem früher erwähnten chronischen Erkrankungsfalle von URBACH ein Erfolg nur mit Vakzinebehandlung erzielt werden. Allerdings stehen den oft guten Erfolgen auch Mißerfolge, insbesondere bei den Spätfolgen (hartnäckige Neuritiden, chronischer Rheumatismus usw.) gegenüber. Die orale Therapie wurde von NICOLLE und DOLD empfohlen.

Die prophylaktische Immunisierung mit abgetöteten oder abgeschwächten Erregern ist, wie sich aus den Feststellungen der Tierärzte ergibt, erfolgreich, und kommt hauptsächlich in verseuchten Gebieten für Tierärzte und Stallpersonal in Betracht.

h) Einige noch nicht erwähnte Infektionskrankheiten

Wir kennen eine Reihe infektiöser Erkrankungen, über deren Ätiologie wir noch nichts näheres wissen, und deren Erreger als sogenannte *filtrierbare und ultravisible Vira*, d. h. unter der sichtbaren Grenze liegende kleinste und die üblichen Bakterienfilter passierende Lebewesen, bezeichnet werden. Hieher gehören auch die sogenannten *exanthematischen Erkrankungen wie Röteln, Masern, Fleckfieber, die vierte und fünfte Krankheit* usw. Nicht kultivierbar sind ferner die Erreger des *Papataci*, des *Denguefiebers*, der *Poliomyelitis*, der *Ence-*

phalitis lethargica und *postvaccinalis*, des *Herpes*, der *Maul- und Klauen-seuche*, des *Trachoms*, des *Molluscum contagiosum*, des *Pemphigus*, des *Fünftagefiebers*, der *Tollwut*, der *Blattern*, des *Gelenksrheumatismus* usw.

Eine prophylaktische Vakzination gibt es derzeit nur gegen Blattern und Lyssa sowie gegen Scharlach.

Scharlach. Was zunächst die *Ätiologie des Scharlach* betrifft, so finden wir schon seit Jahrzehnten von einer Reihe von Forschern die Anschauung vertreten, daß die ursächlichen Erreger dieser Erkrankung in einer bestimmten Art von *Streptokokken* zu suchen seien. Man begründete diese Anschauung vor allem mit der Tatsache, daß in den meisten Fällen von *Scarlatina* auf den entzündlich veränderten Tonsillen, ferner im Blut und den verschiedensten Organen und Gelenken immer wieder Streptokokken nachgewiesen werden können. Allerdings gibt es auch Forscher, die den Standpunkt vertreten, daß der Erreger des Scharlach ein *ultravisibles, filtrierbares Virus* sei, das aller Wahrscheinlichkeit nach durch die Tonsillen in den Körper eindringe, dabei aber den auf den Tonsillen fast immer vorhandenen Streptokokken das Eindringen erleichtere, und ihnen die Möglichkeit zu besonderer Virulenzfaltung gebe. Die Streptokokkeninvasion mit allen ihren Folgen sei also eine Sekundärinfektion, ähnlich wie wir dies ja auch bei anderen Erkrankungen sehen. Die Streptokokken stünden demnach mit der eigentlichen Scharlacherkrankung in keinerlei direkter und ursächlicher Beziehung, was insbesondere daraus hervorgehe, daß sehr häufig gerade besonders schwer und rasch tödlich verlaufende Scharlacherkrankungen vorkämen, bei denen Streptokokken überhaupt niemals im Blut und den inneren Organen nachzuweisen seien. Überdies sei auch keine einzige Streptokokkenerkrankung bekannt, die zum klinischen Bilde des Scharlach engere Beziehungen aufweise und es gelänge nicht mit den aus schweren Fällen gezüchteten Streptokokken allein eine Scharlacherkrankung zu reproduzieren, obwohl dies mit sogenanntem virulenten Scharlachmaterial an Anthropoiden und auch niederen Affen möglich sei. Während die *Inkubation* bei Streptokokkeninfektionen 24 bis 36 Stunden beträgt, dauert diese bei Scharlach mindestens 5 Tage, meist aber mehr.

Wie immer man sich zu dieser Frage stellen will, eines bleibt sicher, daß die *Streptokokkeninfektion*, wenn sie auch nur eine Mischinfektion darstellen sollte, bei der Erkrankung und ihren Ausgang eine ganz *bedeutende Rolle spielt*.

Schon vor Jahrzehnten hat der Wiener Forscher MOSER aus diesem Grund ein Antischarlachstreptokokkenserum hergestellt, auf dessen Wirkung wir später im einschlägigen Teile noch zu sprechen kommen werden.

Eine *bakteriotherapeutische Behandlung* des Scharlach kommt zunächst wohl nicht in Frage, dagegen hat in jüngster Zeit die *prophylaktische Behandlung* durch die Forschungen der amerikanischen Ärzte DICK und DOCHEZ eine ganz besondere Bedeutung gewonnen. Schon im Jahre 1905 hatte GABRITSCHEVSKI als Anhänger der Streptokokkentheorie einen Impfstoff aus abgetöteten, aus Scharlachfällen gezüch-

teten Streptokokken bereitet und diesen zur Schutzimpfung empfohlen. Die von DICK und DOCHEZ bereitete Vakzine fußt auf der Tatsache, daß man aus Scharlachstreptokokkenkulturen ein Gift gewinnen kann, das, in die Haut gebracht, bei den verschiedenen Individuen eine *positive* oder *negative Reaktion* auslöst. Dieses Gift wäre, ähnlich wie das Diphtherietoxin nach SCHICK, ein *Testobjekt*, um die Empfänglichkeit gegenüber der Scharlachinfektion festzustellen. Für dieses *Scharlachhauttestoxin* haben DICK und DOCHEZ auch eigene Maßeinheiten in Form von *Hautdosen* zur Auswertung des Toxins aufgestellt.

Um die Reaktion auf Scharlachempfindlichkeit auszuführen, wird $\frac{1}{10}$ ccm des DICK-Toxins intrakutan injiziert, und zur Kontrolle an einer anderen Hautstelle dasselbe, aber vorher erhitzte und dadurch seiner spezifischen Gifte beraubte Toxin eingespritzt. Ist die *Reaktion positiv*, so tritt nach 12 bis 24 Stunden eine lokale Reaktion mit Papelbildung, Schwellung und Rötung auf, die bei der Kontrolle mit erhitztem Toxin völlig fehlt oder nur ganz geringgradig zur Entwicklung kommt.

Allerdings stellt sich dieser Methode, insbesondere der genauen Wertbestimmung des zu verwendenden Toxins eine Schwierigkeit in den Weg, und das ist die individuell und auch zeitlich sehr schwankende Empfänglichkeit der Menschen für dieses Gift, und die Zuverlässigkeit der Reaktion wird noch von vielen Autoren angezweifelt. Es scheint aber doch ein Zusammenhang zwischen dem Ausfall der DICK-Reaktion und der jeweils vorhandenen Immunität zu bestehen, da doch vorwiegend DICK-positive Kinder erkranken. Allerdings ist der Ausfall der DICK-Reaktion nicht immer konstant und es wurde ein Umschlagen der Reaktion beobachtet. Vielfach wird auch bemerkt, daß der negative Ausfall der DICK-Reaktion viel zuverlässigere Resultate gebe als der positive, da positiv reagierende Kinder sich in der Praxis häufig ebenso immun erweisen wie erstere. Es muß aber betont werden, daß die verschiedenen Ergebnisse zum großen Teil darauf beruhen dürften, daß in den einzelnen Ländern mit sehr verschiedenwertigen Toxinen bisher gearbeitet wurde, und daß es dringend nötig sein wird, will man Klarheit in die ganze Frage bringen, nur einheitliche, d. h. standardisierte Toxine zu verwenden. Ferner muß noch hervorgehoben werden, daß man ein vorher positiv reagierendes Individuum häufig durch nachfolgende aktive Schutzimpfung mit der Scharlachvakzine völlig DICK-negativ machen kann.

Nach den Vorschlägen von DICK werden steigende Mengen des Toxins hämolytischer Streptokokken zur Immunisierung in Form von 1 bis 4 Injektionen verwendet, wobei zuletzt 80.000 bis 100.000 Einheiten gegeben werden.

Ein von KORSCHUN und SPERINA empfohlener Impfstoff besteht sowohl aus den abgetöteten Bakterienleibern als auch dem Streptokokkentoxin in der Form, daß 1 ccm 6000 bis 8000 Hautdosen und eine Milliarde Keime enthält. Die Abtötung der Keime erfolgt lediglich durch Formolzusatz und es sind mehrere Injektionen in steigender Dosierung erforderlich, wobei es zu lokalen und allgemeinen Erschei-

nungen, manchmal zu scharlachähnlichen Exanthenen kommen kann.

Die mit den verschiedenen prophylaktischen Scharlachs-impfungen verbundenen Reaktionen sind eine sehr störende Begleiterscheinung, um so mehr als sie manchmal recht schwer und bis zu 70% unter den Geimpften auftreten. In jüngster Zeit wird statt des Toxins die Verwendung eines *Formoltoxoides* vorgeschlagen.

Über den Wert der Schutzimpfung liegen schon eine Reihe von sehr günstig lautenden Beobachtungen vor, allerdings nur wenn mehrmals geimpft wurde. So berichtet unter anderen NESBIT, daß die *Morbidität* um 29%, die *Mortalität* innerhalb einer 5jährigen Beobachtung an 5000 Fällen sogar um 55% gesunken sei. NESBIT impfte mit steigenden Dosen die Scharlachvakzinen kombiniert mit Diphtherietoxoid in folgender Weise: Erste Woche 500 Hautdosen Scharlachtoxin, zweite Woche $\frac{1}{2}$ ccm Diphtherietoxoid, dritte und vierte Woche 2000 bzw. 8000 Hautdosen Scharlachtoxin, fünfte Woche 1 ccm Diphtherietoxoid, sechste und siebente Woche 25.000 bzw. 80.000 Hautdosen Scharlachtoxin und in der achten Woche $1\frac{1}{2}$ ccm Diphtherietoxoid. Wenn die Scharlachtestprobe nach DICK in der neunten Woche noch positiv ist, so werden noch einmal 80.000 bis 100.000 Hautdosen injiziert. Dieses Schema gilt für Kinder unter 8 Jahren.

Die Durchführung dessen, was hier an Impfungen gefordert wird, ist wohl nicht überall möglich, selbst nicht in Schulen oder geschlossenen Anstalten, und man wird sich selbst in scharlachbedrohten Gegenden mit beträchtlich weniger Impfungen begnügen müssen.

Man darf bei der Beurteilung des Wertes der Scharlachs-impfung vor allen Dingen eines nicht vergessen, daß es nämlich außerordentlich schwer ist, einwandfreie vergleichsweise Ergebnisse einander gegenüberzustellen, da ja die einzelnen Scharlachepidemien an sich die allergrößten Verschiedenheiten aufweisen.

Immerhin steht augenblicklich die *prophylaktische Schutzimpfung gegen Scharlacherkrankungen* mit im Vordergrund unseres Interesses, wenn sich auch der Beurteilung des Erfolges noch größere Schwierigkeiten in den Weg stellen, und diese selbst hier und dort zu einer ablehnenden Haltung geführt hat.

Die sogenannte vierte Krankheit ist eine erst in jüngster Zeit beobachtete, einem leichten Scharlach am nächsten stehende exanthematische Erkrankung, deren Ätiologie noch nicht geklärt ist und deren Inkubation 9 bis 20 Tage beträgt.

Die fünfte Krankheit ist ein Kinderexanthem, das vorwiegend im Gesicht und an den Streckseiten der Extremitäten auftritt und eine 7- bis 14tägige Inkubation aufweist. Das Exanthem besteht aus großen, scharf begrenzten, intensiv roten, meist quaddelartig erhabenen Flecken, die sich später zu landkartenartigen Figuren zusammenschließen.

Bei beiden Erkrankungen scheint keine direkte Beziehung zum Scharlach zu bestehen, weshalb auch die Immunisierung mit Scharlachvakzine wenig Aussicht auf Erfolg haben dürfte. Die Erreger sind unbekannt.

Fleckfieber. Gegen Fleckfieber wurden schon während des Weltkrieges die verschiedensten Immunisierungsverfahren vorgeschlagen, insbesondere, so oft man glaubte, den Erreger gefunden zu haben. So wurden Diplobazillen, anaerobe Bakterien, Proteusarten usw. als vermutliche Erreger gezüchtet und zu prophylaktischen Impfungen, aber stets ohne Erfolg, verwendet. Eine Bakterienform verdient allerdings unser besonderes Interesse, es ist dies der von WEIL-FELIX aus Fleckfieberkranken gezüchtete *Proteusstamm X 19*. Dieser Bazillus wird durch das Serum Fleckfieberkranker konstant agglutiniert, und man kann mit einer derartigen Kulturaufschwemmung und dem Blut eines Fleckfieberverdächtigen die Diagnosestellung durch Agglutination durchführen. Dennoch und auffallenderweise ist dieser Proteusstamm nicht der Erreger des Fleckfiebers, wie insbesondere KOLLE und SCHLOSSBERGER in ausgedehnten Tierversuchen einwandfrei nachweisen konnten. Man kann nämlich im Meerschweinchen durch Blutübertragung von Fleckfieberkranken Fleckfieber erzeugen, niemals aber gelingt dasselbe durch Infektion mit diesem Proteusstamm, und auch gekreuzte Immunisierungsversuche ergeben mit aller Sicherheit, daß diesem Proteusstamm keine ursächliche Bedeutung zukommt. Dieser leicht kultivierbare Proteusstamm findet sich auch nicht in den mit Fleckfieberblut vollgesogenen Läusen vor.

Dennoch bleibt diese eigenartige *Beziehung* zwischen dem von WEIL-FELIX gefundenen Proteusbazillus und dem Serum der Fleckfieberkranken als eine interessante und für die Diagnostik außerordentlich wichtige Tatsache bestehen. Ist im *Serum eines Fleckfieberverdächtigen* ein *Agglutinationstiter* gegenüber diesem Stamme von 1:100 vorhanden, so ist man berechtigt, die *Diagnose auf Fleckfieber* zu stellen. Das Diagnosticum selbst ist eine Aufschwemmung dieses Proteusbazillus, die vorher auf 80° erhitzt wurde, wodurch sonst vorhandene Nebenreaktionen ausgeschlossen werden. Es gibt ein sehr zuverlässiges Diagnosticum in Form eines nach der Methodik von BIEN und SONNTAG hergestellten alkoholischen Präparates dieses Bazillus.

Die merkwürdige Erscheinung, daß eine zur Erkrankung selbst nicht in ursächlicher Beziehung stehende Bakterienart dennoch zur einwandfreien Diagnostik dieser Erkrankung Verwendung finden kann, suchte man durch verschiedene Theorien zu erklären.

In allererster Linie hat man natürlich daran gedacht, daß es sich um eine *Mischinfektion* handle, ähnlich wie bei Schweinepest, wo durch einen invisiblen und die eigentliche Krankheit verursachenden Erreger der Boden für die Invasion des sogenannten Schweinepestbazillus, der mit der Erkrankung selbst gar nichts zu tun hat, vorbereitet wird. Es spricht aber der Umstand, daß das Bacterium Proteus X 19 bei Fleckfieberkranken nur sehr selten gefunden wird, obgleich es sehr leicht zu kultivieren und nachzuweisen wäre, gegen diese Auffassung. Nach den Untersuchungen von KOLLE und SCHLOSSBERGER, von OTTO u. a. Autoren scheint vielmehr eine Eigentümlichkeit gewisser Proteusstämme vorzuliegen, ihre *Rezeptoren*, also ihre Empfänglichkeit für die im Fleckfieberblut auftretenden *Agglutinine* diesen *anzupassen*.

Wenn also auch dieser *Proteusstamm* einen wertvollen diagnostischen Behelf darstellt, so ist er sicherlich *nicht der Erreger* des Fleckfiebers und hat die auf ihn gesetzten Hoffnungen, mit ihm prophylaktisch immunisieren zu können, nicht erfüllt. Der eigentliche Erreger des Fleckfiebers ist dagegen sicher im Fleckfieberblut, vielleicht auch in anderen Sekreten (ich beobachtete häufig einen steril erscheinenden Ohrenfluß bei Rekonvaleszenten) enthalten, wie zahlreiche Versuche an Menschen und Tieren ergeben haben. Vor allen Dingen weiß man dies aus einem traurigen Vorfalle, wo ein geisteskranker türkischer Arzt 310 Menschen Blut von Fleckfieberkranken injizierte und dadurch 174 Personen infizierte, die nach 7 bis 14 Tagen erkrankten und von denen 50 der Erkrankung zum Opfer gefallen sind. Im Gegensatz zu der allgemeinen Angabe, daß die Infektion mit Blut nur dann gelingt, wenn dieses in die tieferen Gewebspartien eindringt, konnte ich in meinem Spital zwei Fälle beobachten, wo Pflegepersonal von Fleckfieberkranken, die an starker *Epistaxis* litten, dadurch infiziert wurden, daß durch einen Hustenstoß ihr Gesicht und Schleimhäute, die sie nicht sofort reinigen konnten, mit dem Blute besudelt wurden. In beiden Fällen trat am 12. bzw. 14. Tag die Erkrankung auf. Eine Infektion durch Läuse war in diesem Falle aller Wahrscheinlichkeit nach auszuschließen.

Es sind im Weltkriege vielfach Versuche gemacht worden, das *Fleckfieberblut* selbst mit den in ihm enthaltenen Erregern *als Vakzine für aktive Immunisierung* heranzuziehen. Derartiges, auf 58° erwärmtes Patientenblut verwendete RECHARD mit anscheinend bestem Erfolge bei stark gefährdeten Personen zur Schutzimpfung. NICOLLE injizierte das durch Zentrifugieren von allen Blutelementen befreite Serum der Kranken in Mengen von $\frac{1}{2}$ bis 1 ccm. HAMDİ hat ebenfalls inaktiviertes Patientenblutserum verwendet, das dem Kranken kurz nach dem Fieberabfall entnommen war. Es wurden zwei Injektionen innerhalb von 6 Tagen gegeben. Er hatte vorerst an 19 zum Tode verurteilten Verbrechern dieses Verfahren ausprobiert, und die immunisierende Wirkung durch nachfolgende Infektion feststellen können.

In der deutschen Armee wurden mit Blut, das den Fleckfieberkranken während des Fieberstadiums oder in den ersten vier Tagen nach der Entfieberung entnommen war, Schutzimpfungsversuche im großen durchgeführt, und es zeigte sich einwandfrei, daß, wenn auch dadurch kein absolut sicherer Schutz vor der Erkrankung gewährleistet wurde, doch die Sterblichkeit der Erkrankten ganz erheblich herabgesetzt wurde.

Auch von ROCHA-LIMA wurde ein Impfstoff aus Fleckfieberläusen, und von NICOLLE ein solcher aus dem Blut infizierter Meerschweinchen hergestellt.

Gegen alle diese Versuche wendet DOERR auf Grund seiner Tierversuche ein, daß eine wirkliche Immunität nur auf Grund stattfindender Infektion erzielt werden könne.

Blattern. Die *Blatternschutzimpfung*, die heute wohl allgemein mit Kuhpockenlymphe durchgeführt wird, ist das Musterbeispiel

einer aktiven Immunisierungsmethode mit dem lebenden, wenn auch durch Tierpassage abgeschwächten Erreger. Die ersten uns bekannten Versuche der aktiven Immunisierung sind jene der Chinesen, welche zerriebene Pockenborken den Kindern in die Nase steckten, während die Inder schon die Haut ritzten, und in diese hinein den auf Holzstäbchen angetrockneten Pustelinhalt verrieben. Dabei kamen natürlich auch schwerste Infektionen mit tödlichem Ausgang vor, und diese Art der Impfung war vielfach der Anlaß zu neuerlicher Ausbreitung von Epidemien. Seit der Entdeckung JENNERS wurde dann der Pustel-eiter der *Impfblatter* ebenfalls wieder direkt von Mensch zu Mensch weiter verimpft, wobei aber gelegentlich auch Eitererreger und Lues mit übertragen wurden.

Heute ist man allgemein zur Verwendung der Kuhpockenlymphe übergegangen, die Impfung selbst und ihr Verlauf sind zu allgemein bekannt, als daß hierüber ausführlicher gesprochen werden müßte.

Eine *unerwünschte Nebenerscheinung der Blatternimpfung* sind manchmal auftretende Phlegmonen zufolge einer Verunreinigung, meist durch Kratzen an den Impfpusteln, die aber dem Verfahren als solchem nicht angelastet werden können. In seltenen Fällen wird eine *Generalisation der Vakzine* beobachtet, d. i. die Ausbildung von Vakzinepusteln auf mehr oder weniger ausgedehnten Hautbezirken außerhalb der Impfstelle. Vielfach handelt es sich dabei um Verschleppung des Impfvirus aus der Impfstelle durch Aufkratzen, manchmal aber auch um echte Metastasenbildungen auf dem Blut- oder Lymphwege, und diese beruht dann auf einer ganz besonderen Empfindlichkeit des Geimpften.

Weitere unerwünschte Folgeerscheinungen einer Blatternschutzimpfung sind die durch *Staphylo- oder Streptokokken-Verunreinigung* der Lymphe verursachten *Eiterungen*, die bei richtiger Durchführung und Verwendung einwandfreier Impfstoffe vollkommen zu vermeiden sind. In Amerika sind in den letzten Jahren gehäufte *Tetanusinfectionen* beobachtet worden, und zwar nur bei solchen Kindern, denen ein Verband angelegt wurde. In Deutschland und Österreich kommen Tetanusfälle überhaupt nicht zur Beobachtung, und es kann dies sehr wohl damit zusammenhängen, daß in diesen Ländern entweder gar kein Verband oder höchstens ein kleiner steriler Mullstreifen über die Impfstelle gelegt wird.

Die *schwerste Komplikation* im Verlaufe der Impfreaktion aber ist die Übertragung des Blatternvirus auf ein bestehendes *Ekzem*. Nicht alle Ekzeme werden infiziert, aber dort, wo diese Infektion zustandekommt, endet sie in bis zu 40% der Fälle tödlich. In diesen Fällen vermehrt sich auf den ekzematösen Hautstellen das Blatternvirus intensiv, es kommt zum *Ekzema vaccinatum*. Dieses ist ganz anders zu werten als die früher erwähnte generalisierte Vakzine, die relativ harmlos ist. *Man soll daher Kinder aus Familien, in denen Ekzeme oder auch Furunkulose bestehen, zu solcher Zeit von der Impfung ausschließen.*

Eine weitere sehr wichtige Frage ist noch die, ob durch eine Blatternschutzimpfung andere Krankheitszustände hervorgerufen werden können, d. h. ob eine bestehende latente Infektion durch die Impfung

zum Aufflackern gebracht werden kann. Es sind in den letzten Jahren in Böhmen, in England und ganz besonders aber in Holland im Gefolge der Impfung Krankheitsbilder beobachtet worden, die den Charakter einer *schweren Encephalitis* aufweisen. Die Erkrankung selbst wurde *Encephalitis postvaccinalis* genannt, die ersten Fälle wurden von LUKSCH 1924 beschrieben. Später wurden dann ganze Epidemien, so in Holland 150 Fälle, beobachtet. Die Erkrankung beginnt mit Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und Benommenheit, klonischen Krämpfen und Spasmen. In schweren Fällen treten bald Stupor oder komatöse Zustände auf, die bis zum Exitus anhalten. Bei Fällen, die durchkommen, können lange Zeit andauernde Folgeerscheinungen zurückbleiben. Die *Inkubation*, vom Tage der Impfung gerechnet, scheint *9 bis 13 Tage* zu betragen.

Man hat lange Zeit das Vakzinevirus als Ursache dieser *Encephalitis postvaccinalis* angesehen, und ist deshalb in Holland dazu übergegangen, statt der *Dermovakzine* eine *Neurovakzine*, d. i. eine im Kaninchen-Zentralnervensystem fortgezüchtete Vakzine, zu verwenden, in der Hoffnung, durch diesen Wechsel des Impfstoffes das Auftreten der Encephalitis zu verhindern. Diese Versuche haben fehlgeschlagen.

Es ist nicht möglich, im Rahmen dieses Buches auf den ganzen Fragenkomplex näher einzugehen, aber eines scheint heute sicher festgestellt, daß nämlich das Auftreten der *Encephalitis postvaccinalis* an ganz bestimmte Orte gebunden erscheint und unabhängig ist von dem zur Impfung verwendeten Impfstoff. Diese *Abhängigkeit von einem örtlichen Faktor* läßt es sehr wahrscheinlich erscheinen, daß die *Encephalitis postvaccinalis* eine an bestimmte Orte gebundene und durch einen besonderen Erreger verursachte Erkrankung darstellt, für deren Aktivierung die *Blatternschutzimpfung allerdings dann den Boden vorbereiten würde*.

Die durch die Impfung erzielte Immunität hält durchschnittlich etwa 5 bis 6 Jahre an, nach welcher Zeit eine Revakzination notwendig wird.

KNÖPFELMACHER hat die subkutane Impfung mit verdünnter Vakzine vorgeschlagen, wodurch die Pustel- und Narbenbildung gänzlich vermieden und doch Immunität erzeugt wird.

Alastrim. Wir müssen noch eine den Blattern nahestehende Erkrankung erwähnen, die sogenannten *Alastrim-* oder *weißen Pocken*. Diese Erkrankung wurde ursprünglich nur bei Negern beobachtet, dann aber nach Nord- und Südamerika, ferner nach Asien und Australien verschleppt, kam sie 1919 zuerst nach England, wo eine kleinere Epidemie an 31 Personen beobachtet wurde. 1921 griff die *Alastrimkrankheit*, so wurde sie zuerst in Brasilien genannt, auf die Schweiz über, und es erkrankten bis 1926 dortselbst 5560 Personen, von denen insgesamt 15 Personen starben. Diese *weißen Blattern*, wie sie hier genannt wurden, verlaufen im allgemeinen sehr mild und Todesfälle sind, wie aus dem obigen Zahlenverhältnis zu ersehen ist, sehr selten. *Alastrim* hat eine *Inkubation von 14 bis 20 Tagen*, also etwas länger wie die 12tägige Inkubation der Variola vera, und das Exanthem, das meist im Gesicht

beginnt, erstreckt sich bald über den ganzen Körper. Das weitere Krankheitsbild gleicht in seinem Verlaufe gleicherweise jenem der Variellen wie jenem der Variola. Während der Erkrankung ist das Befinden der Patienten meist ausgezeichnet und in wenigen Tagen ist alles vorüber.

Zahlreiche Forscher sind der Ansicht, daß *Alastrim* eine mild verlaufende Pockenerkrankung darstelle, die durch ein sehr abgeschwächtes Virus hervorgerufen werde. *Eine rechtzeitig durchgeführte Blatternschutzimpfung soll daher auch einen völlig entsprechenden Schutz gegen die Alastrimerkrankung gewährleisten.*

Von weiteren durch unbekannte und wahrscheinlich ultraviolette Vira verursachten Erkrankungen interessieren uns das besonders in Griechenland auftretende *Denguefieber*, das in den südlichen Mittelmeerlandern heimische *Papataciefieber* und die erst vor kurzem durch Papageientransporte nach Europa eingeschleppte *Papageienkrankheit*, die sich als für den Menschen sehr infektiös erwiesen hat und durch relativ hohe Mortalität ausgezeichnet ist, und die *Maul- und Klauenseuche*. Wir besitzen leider gegen keine dieser Erkrankungen brauchbare Vakzinen oder Heilsera.

Spirochätenerkrankungen. Durch Spirochäten werden die *Syphilis*, das *Rekurrenzfieber*, die *WELLSche Krankheit (Icterus infectiosus)*, die *Framboesia* und das *Gelbfieber* hervorgerufen. Wir besitzen leider gegen die drei ersten für uns ausschließlich in Frage kommenden Erkrankungen keinerlei wirksame Vakzinen, sondern lediglich ein zur Diagnostik der Lues verwendetes Präparat, das aus Spirochäten oder spirochätenhaltigem Material bereitet wird. (*Luotin, Luotest.*)

Auf die ausschließlich tropischen Infektionskrankheiten kann im Rahmen dieses Buches nicht näher eingegangen werden.

Inwieweit bei den bisher besprochenen Erkrankungen neben oder an Stelle der *Impfung* und *Bakteriotherapie* auch eine Schutz- oder Heilserumbehandlung in Frage kommt, ist in dem Abschnitte über „die Schutz- und Heilsera“ ausgeführt.

i) Der Bakteriophage

Im Jahre 1917 machte der französische Forscher D'HERELLE die Mitteilung, daß er eine eigenartige Erscheinung entdeckt habe, die er auf die Wirkung eines *kleinsten*, die Filter passierenden *Mikroorganismus* zurückführe, *der die Bakterien infiziere und zur Auflösung bringe*. Dieses unter der Sichtbarkeitsgrenze liegende, „*invisible Lebewesen*“ finde sich stets bei Ruhrkranken in jener Periode der Rekonvaleszenz, in welcher auch die Ruhrbazillen aus dem Darmlumen verschwinden. D'HERELLE glaubt an ein *korpuskuläres Lebewesen*, das er wegen seiner Tätigkeit, die Ruhrbazillen aufzulösen, zuerst „*Bacteriophagum intestinale*“, später „*Protobios bacteriophagus*“ nannte. Dieser Bakteriophage ist nach D'HERELLE ein ebenso obligater Parasit der Bakterien und bedeutet für diese ebenso eine Infektion, wie pathogene Bakterien für den Organismus. Der „Bakteriophage“, der ursprünglich spezifisch gegen Ruhrbazillen gerichtet sei, könne sich durch Gewöhnung auch gegen jede andere Bakterienart richten, diese infizieren und auflösen,

spiele demnach bei der Ausheilung menschlicher und tierischer Infektionskrankheiten eine ganz wesentliche Rolle.

Diese Auffassung ist der Kernpunkt der „Bakteriophage Theorie“, und den Vorgang der Auflösung der Bakterien unter dem Einfluß des Bakteriophagen nannte man in der Folge das „D'HERELLEsche Phänomen“.

Diese Mitteilung D'HERELLES, insbesondere seine Theorie, erweckte naturgemäß großes Aufsehen und zeitigte eine Unzahl von Nachprüfungen und theoretischen Erörterungen über dieses Problem.

Insbesondere erschienen nun auch ältere Beobachtungen und Angaben, die früher weniger beachtet worden waren, in einem ganz neuen Licht und anderer Bewertung.

So lagen über das Auftreten von bakterienschädigenden und bakterienauflösenden Stoffen in Kulturen schon längst Beobachtungen vor, aber man glaubte, die Ursache in Erschöpfung des Nährsubstrates oder einer Art „Selbstverdauung“ der Bakterien suchen zu sollen, wobei die wirksamen Substanzen aus dem natürlichen Zerfall der Bakterien entstünden. Man dachte auch an *bakteriolytische Enzyme* in Analogie zur Selbstauflösung der Hefen (*Endotryptase*) oder des *Bacillus pyocyaneus* (*Pyocyanase*). GAMALEIA hatte schon 1899 angegeben, daß gewisse Bakterien, wenn er sie in destilliertes Wasser übertrage, aufgelöst würden. Diese aus den aufgelösten Bakterien entstandenen Substanzen (wahrscheinlich proteolytische Diastasen) lösten dann, in ganz frische Kulturen übertragen, nunmehr auch diese auf.

Besonders eine Beobachtung, die ja auch bei der Darstellung des Antivirus bis zu einem gewissen Grade die Unterlage bildet, muß hier angeführt werden. Schon im Jahre 1902 hatte MARMOREK beobachtet, daß in einer filtrierten Bouillon, in der vorher kurze Zeit Streptokokken gewachsen waren, Streptokokken bei Neu-Einsaat nicht mehr zur Entwicklung kommen, ja sogar zur Auflösung gebracht werden können, wogegen andere Bakterien in derselben Bouillon noch gut gedeihen. Die Entstehung solcher, das Bakterienwachstum hemmender Substanzen in alten oder absterbenden Kulturen wurde späterhin von verschiedenen Forschern bestätigt und derartige Stoffe sogar durch Dialyse usw. isoliert. So war es z. B. von dem *Enzym der Hefen* bekannt, daß dieser ursprünglich aus der Zelle zur Aufspaltung des Nährsubstrates ausgeschiedene Stoff sich unter ungünstigen Ernährungsbedingungen gegen die Hefezellen selbst richtet und diese zur völligen Auflösung durch Autolyse bringt.

Ja man hat sogar solche dem Bakterienwachstum feindliche und diese auflösende Stoffe im menschlichen Stuhl, in Flüssen und Kanälen aufgefunden, und TWORD fand gelegentlich der Filtration von Kälberlympe in dieser eine Substanz, die, in Spuren an den Rand einer Bakterienkolonie gebracht, sofort und in immer weiterschreitender Ausdehnung schließlich die ganze große Kolonie zur Auflösung brachte und sich in derselben Weise auf weitere andere Kolonien übertragen ließ. Das Phänomen trat aber nur in Erscheinung, wenn dieses unbekanntes Agens lebenden, niemals wenn es toten Bakterien zugesetzt

wurde. Auch TWORT dachte zunächst an die Möglichkeit der Einwirkung eines kleinsten, unsichtbaren Mikroben, entschloß sich aber dann für die Annahme, daß die Ursache der Erscheinung ein *aktives, autolytisches, fortführbares Prinzip* sei.

Daraus sieht man deutlich, daß schon mehrere, den D'HERELLESchen ähnliche Beobachtungen vorausgegangen waren, aber D'HERELLE hat als erster das Phänomen genau analysiert und eine so fest umschriebene Theorie aufgestellt, daß nunmehr die Aufmerksamkeit aller Biologen wachgerufen wurde. Ja es ist sogar eine noch weitergehende Verbindung zu diesen älteren Beobachtungen dadurch gegeben worden, als D'HERELLE selbst später zur Ansicht gekommen ist, daß nicht der „*Bakteriophage*“ an sich, sondern ein von diesem geliefertes Ferment die Bakterien zur Auflösung bringe, also ein „*bakteriophages Lysin*“ die Ursache der bakterienlösenden Wirkung sei.

Nach der von D'HERELLE aufgestellten Theorie leben aber diese unsichtbaren kleinsten Mikroben im Darne der meisten tierischen und menschlichen Lebewesen, und zwar zunächst auf Kosten der dort massenhaft vorhandenen unschädlichen saprophytischen Bakterien und treten erst in dem Augenblicke, wenn pathogene Keime eindringen, als deren natürlicher Feind mit diesen in einen Existenzkampf ein. *Von diesem Kampfe hänge Ausbruch und Verlauf der Krankheit ab*, je nachdem der eine oder der andere Teil obsiege. Dieser kleinste Bakteriophage schütze also durch seine Gegenwart den Organismus vor Erkrankungen und bedinge im Fall einer Erkrankung die Heilung.

In Konsequenz seiner Theorie führte D'HERELLE dann auch eine „*Bakteriophagen-Therapie*“ bei Infektionskrankheiten des Menschen und der Tiere ein, auf die wir später zurückkommen werden.

Was nun zunächst die D'HERELLESchen Befunde betrifft, so wurden sie alleseitig im wesentlichen bestätigt. Es findet sich tatsächlich, und nicht nur im Stuhlfiltrat kranker und gesunder Menschen und Tiere, sondern auch in anderen Sekreten und Exkreten, Scheidensekret, Nasenschleim, Tränenflüssigkeit, Harn usw., ferner in der Außenwelt, insbesondere im Fluß- und Kanalwasser ein Stoff vor, der, lebenden Bakterienkulturen zugesetzt, die Bazillen zur Auflösung bringt, sich dabei aber nicht erschöpft, sondern dessen Wirkung nach jeder Passage eine Steigerung erfährt, ganz im Sinn, als ob dieses wirksame Agens, dieses lytische Prinzip dabei eine Vermehrung, ein Wachstum erfahren würde. Es bleibt wochenlang wirksam, widersteht dem Eintrocknen und wird erst bei höheren Temperaturen geschädigt.

Wie steht es nun um die Natur dieses Stoffes? Ist er wirklich im Sinne D'HERELLES ein allerkleinstes Lebewesen, ein Parasit und Feind der viel größeren Bakterien, oder handelt es sich dabei um ein unbelebtes Ferment, ein Enzym, das die Bakterien zur Lösung bringt, wobei bei diesem Vorgang immer neues Enzym aus dem zerfallenden Bakterienleib in Freiheit gesetzt wird, wodurch die Vermehrung dieses Agens, die Konzentration desselben nach Ablauf jeder neuen Reaktion bewirkt wird.

Zur Beantwortung ist eine Frage sehr wesentlich, und zwar die, ob

es gelingt, aus Bakterien allein solche bakterienlösende Substanzen zu gewinnen, bzw. darzustellen oder nicht. Nun ist es tatsächlich einer Reihe von Forschern, so vor allem OTTO und MUNTER, GILDEMEISTER, DOOVE, GOHS, BUSSON u. a. gelungen, aus Bakterienkulturen allein, in denen kein „Bakteriophage“ anwesend war, ein solches lytisches Prinzip künstlich zu erzeugen. Sie fanden ferner bei ihren Versuchen eine Reihe von „Momenten“, welche diese Entstehung des Lysins begünstigen oder die Reaktionen schädigen, so insbesondere chemische und physikalische Einflüsse.

Es kann heute die Tatsache als feststehend angesehen werden, daß das wirksame Agens aus den Bakterienzellen selbst entsteht und höchstwahrscheinlich lediglich ein Produkt der Bakterien selbst ist, eine toxinartiges Sekret, ein Stoffwechselfgift oder abgespaltene korpuskuläre Eiweißteilchen, die wieder in andere lebende Zellen eindringen, diese krank machen und zur Neuproduktion veranlassen. Die Auflösung, die Lyse der Bakterien, wäre demnach eine Reaktion zwischen lebender Bakterienzelle und einem von ihr selbst gelieferten, abtrennbaren, aber an sich unbelebten Körper.

Dieses Lysin besteht nach OTTO und MUNTER aus Bakterieneiweißteilchen, die durch Zerfall, bzw. Absprengung entstanden sind, nach anderen Autoren wäre es ein Sekretionsprodukt, ein enzymartiges Ferment.

Sicher ist, daß das Entstehen des Lysins und das Zustandekommen der ganzen Reaktion im wesentlichen davon abhängig ist, ob ein hierfür geeigneter Bakterienstamm verwendet wird oder nicht. Denn es sind keineswegs alle Bakterienarten und -stämme der Einwirkung des Bakteriophagen unterworfen, im Gegenteil, viele Bakterienstämme sind von Haus aus bakteriophagenresistent oder können eine solche Resistenz durch Gewöhnung erwerben.

Nachgewiesen wurde ferner, daß auch jene Bakterien, welche der vollen Einwirkung des bakteriophagen Lysins, und zwar der Auflösung, nicht unterworfen sind, dennoch eine Reihe von Schädigungen und Störungen erleiden können, die sich dann morphologisch und biologisch deutlich erkennbar machen und sogar als solche von den Bakterienstämmen vererbt werden können, wodurch Varianten und atypische Formen entstehen.

Nach der Auffassung D'HERELLES soll der normalerweise im Darmlumen lebende Bakteriophage im Bedarfsfalle auch in die Zirkulation übertreten können. Gibt man den Bakteriophagen per os oder subkutan, so gehe er in den Darm über und erhalte sich dort, wenn er passende Bakterien, in denen er leben könne, vorfinde. In der Tat konnte man nach subkutaner Injektion von Bakteriophagen, oder sagen wir besser bakteriophagem Lysin, dessen Übertritt in die Blutbahn nachweisen, aber, da es bald durch Nieren und Galle, ebenso auch den Darm ausgeschieden wird, gelingt dieser Nachweis lediglich etwa in den ersten 5 Tagen nach der Injektion.

Nach D'HERELLE gibt es nun zwei Arten von natürlicher Immunität. Die eine, die endogene oder organische, beruht auf den im Organismus

gebildeten Antitoxinen und der Phagozytose, die andere, die *exogene*, auf der Anwesenheit von virulenten Bakteriophagen im Darme, wo sie sich zunächst auf Kosten der saprophytischen Keime ernähren.

Je nach dem Kräfteverhältnis zwischen den anwesenden Bakteriophagen und den eingedrungenen pathogenen Keimen werden diese letzteren entweder sofort vernichtet, und es kommt überhaupt nicht zur Erkrankung, oder aber die Infektion findet statt, der Kampf zwischen den beiden Gegnern dauert weiter und der Ausgang in Heilung oder Tod ist abhängig davon, ob der Bakteriophage obsiegt oder nicht.

Aber auch noch ein *dritter Fall* sei möglich, der Eintritt einer Art *Gleichgewichtszustand* im beiderseitigen Kräfteverhältnis, und zwar in der Virulenzsteigerung des Bakteriophagen und der erhöhten Resistenz der Bakterien gegen diese. In solchen Fällen würde der Organismus zum Bazillenträger, zum Dauerausscheider werden.

Nach D'HERELLE ist natürlich keineswegs jeder Bakteriophage gleichwertig, und es hängt vor allen Dingen, und zwar das Wesentlichste davon ab, ob sich der zur Zeit der Infektion vorhandene Bakteriophage auf das betreffende pathogene Bakterium entsprechend einstellen, d. h. gegen dieses virulent werden kann oder nicht. Im Fall ihm diese Eignung fehlt, entfaltet er auch keine entsprechende Wirkung und das pathogene Bakterium kann sich ohneweiters im Organismus vermehren.

Eine Epidemie würde nach Ansicht D'HERELLES nichts anderes bedeuten als einen sich fortwährend wiederholenden Kampf zwischen Bakterien und Bakteriophagen im Organismus.

Auf einer Übertragung von virulenten Bakteriophagen in einen gesunden oder kranken Organismus hat nun D'HERELLE einerseits seine Immunisierung, anderseits seine therapeutischen Versuche aufgebaut und zuerst bei Tierseuchen studiert.

Sehr bemerkenswert ist dabei, daß D'HERELLE bei prophylaktischen Immunisierungsversuchen bessere und raschere Erfolge erzielt haben will, wenn er nur kleine Dosen des Bakteriophagen an Stelle von großen Dosen subkutan injizierte. Auffallend ist auch die Angabe, daß man mit einer allfälligen Wiederholung der einmal vorgenommenen Bakteriophagen-Injektion keine Erhöhung der Immunität, sondern eher das Gegenteil erzielt.

Was nun den Wert der therapeutischen Behandlung infektiöser Darmkrankheiten, insbesondere der Ruhr, mit Bakteriophagen anlangt, so sind die Ansichten zwar noch geteilt, aber die Mehrzahl der Kliniker berichtet über keine wesentlichen Erfolge. Bei anderen, insbesondere eitrigen Prozessen ist konstatiert worden, daß die Leukozyten den Bakteriophagen sehr rasch aufnehmen und zum Verschwinden bringen.

Die subkutanen oder intravenösen Injektionen von Bakteriophagenkulturen können unter Umständen stärkere Reaktionen und hohes Fieber auslösen, insbesondere solche, die aus Coli-Kulturen gewonnen sind, denn sie bestehen ja zum größten Teil aus Bakterienzerfalls-

und -aufspaltprodukten, in denen man in neuester Zeit an Stelle des lebend gedachten Bakteriophagen d'HERELLES das bakteriophage Prinzip, das eigentliche Agens der Erscheinung erblicken will.

An dieser Stelle sei eine für die Therapie mit Vakzinen außerordentlich wichtige Beobachtung angeführt. Ich habe an anderer Stelle erwähnt, daß zur therapeutischen Behandlung der zu Anfang des Weltkrieges massenhaft aufgetretenen und schwersten Typhuserkrankungen die Verwendung verschiedener Typhusvakzinen empfohlen wurde. Als solche kamen mit Äther abgetötete Typhusvakzine nach VINCENT, ferner die nach BESREDKA aus lebenden, aber mit Antityphusserum sensibilisierten Bazillen bestehende, und eine damals nach japanischen Autoren hergestellte Vakzine in Betracht, die ebenfalls aus lebenden Typhusbazillen bestand, die mit Typhusrekonvaleszentenserum sensibilisiert waren. Die Therapie bestand in intravenöser Einspritzung geringer Mengen dieser Vakzinen schon im bakteriämischen, also im Anfangsstadium der Erkrankung. Während die Injektionen mit abgetöteter VINCENT-Vakzine anstandslos vertragen wurden, wurden bei Verwendung der aus lebenden Bazillen bestehenden Vakzinen, insbesondere jener mit Rekonvaleszentenserum sensibilisierten schwerste Zwischenfälle, ja sogar Todesfälle gemeldet, worauf auch die Einstellung dieser Therapie verfügt wurde.

Die beobachteten Todesfälle traten kurz nach der intravenösen Impfung ein. Zuerst erfolgte plötzlicher Temperaturanstieg bis 40° und darüber, schwerste Delirien und Unruhe, dann in kurzer Folge Kollaps und Exitus.

Wie sind diese schwersten Folgeerscheinungen zu erklären?! Die geringe Menge des Injektionsmaterials an sich kann kaum diese Giftwirkung ausgeübt haben, um so mehr, als vielfach größere Mengen bei Nichttyphuskranken ohne erhebliche Gesundheitsstörungen (WAGNER-JAUREGGS Therapie der multiplen Sklerose) verwendet und vertragen werden.

Nun wissen wir aber, daß unter der Einwirkung antibakterieller Sera oder von Bakterienautolysaten, die Entstehung des bakteriophagen Lysins aus dafür geeigneten Stämmen (OTTO und MUNTER) und die Typhusbazillen gehören ausgesprochen in diese Gruppe, einerseits sehr begünstigt wird, andererseits, daß vorher nicht blutlösende Typhusstämme unter dem Einfluß des bakteriophagen Lysins blutkörperchenlösende Eigenschaften annehmen (FRIEDBERGER, SONNENSCHNEIN). Es liegt nun nahe, zu vermuten, daß in den aus lebenden Bazillen bestehenden Vakzinen unter dem Einflusse der sensibilisierenden, antibakteriellen Sera bakteriophages Lysin gebildet wurde, das in die mit Typhusbazillen überschwemmte Blutbahn eingebracht, dort sofort mit diesen in Reaktion trat, und daß dann durch rapiden und massenhaften Zerfall der Bazillen Gifte frei wurden, die den plötzlichen Temperaturanstieg und die schlimmsten Folgewirkungen auslösten. Ich habe in dieser Richtung besondere tierexperimentelle Untersuchungen angestellt, die die Richtigkeit dieser Auffassung sehr wahrscheinlich machen. Und eben aus diesem Grunde erscheint mir

jede andere Erklärung ungenügend, und ich halte die Verwendung derartiger Impfstoffe im akut bakteriämischen Stadium für direkt kontraindiziert, weil wir auch bei Verwendung geringster Dosen keinerlei Sicherungen vor schwersten Zufälligkeiten haben.

Die immunisierende und therapeutische Wirksamkeit des bakterio-phagen Lysins ist sicherlich von D'HERELLE ganz bedeutend überschätzt worden und hat der Überprüfung nicht standgehalten, obgleich immer wieder im einzelnen von guten Erfolgen, so insbesondere bei Blasenkrankungen (*Colizystitis*), berichtet wird. FRISCH konnte in schweren Fällen von *Coli pyelozystitis* durch Einbringen des Bakteriophagen mittels Katheters Heilungen erzielen, die bereits über 5 Jahre ohne Rezidiv andauern. Es scheint überhaupt die Heilwirkung des Bakteriophagen sich noch am besten dort auszuwirken, wo dieser direkt dem Krankheitsherde und nicht erst auf dem Weg über die Blutbahn zugeführt werden kann. Nach Injektionen des Bakteriophagen kommt es nämlich sehr bald zur Ausbildung antibakteriophager Immunkörper, die dessen Wirkung aufheben. Nur die französischen Ärzte, von denen die Bakteriophagentherapie in größerem Umfange und gegen verschiedene Erkrankungen verwendet wird, ziehen vielfach die Injektion vor. Aber auch sie scheinen aus vorstehendem Grunde ihre Therapie immer mehr auf zwei aber nicht mehrere Injektionen zu beschränken, um so die Ausbildung antibakteriophager Immunkörper zu vermeiden und dadurch nicht den Erfolg der Therapie in Frage zu stellen. Die Injektionen verursachen übrigens, wie schon erwähnt, und besonders bei Kindern, starke lokale und allgemeine Reaktionen.

Aber selbst wenn die Praxis aus der D'HERELLESchen Theorie längst nicht jene Vorteile ziehen sollte, wie sie D'HERELLE erwartet hatte, selbst wenn D'HERELLE mit seiner Auffassung, der Bakteriophage sei ein arteigenes Lebewesen, unrecht hat, so schmälert dies alles nicht das große Verdienst, durch seine Entdeckung und die daran geknüpfte Hypothese außerordentlich befruchtend auf die Forschung der letzten Jahre gewirkt und viel bisher Ungeklärtes unserem Verständnis nähergebracht zu haben.

Wenn auch heute die Auffassung vorherrscht, daß es sich bei dem D'HERELLESchen Phänomen um die *Wirkung eines Fermentes* handle, so sind wir erst auf Grund dieser Erkenntnis imstande, uns zu erklären, warum bei Bakterienstämmen plötzlich morphologische und biologische Störungen, die zu Variabilitätserscheinungen führen, auftreten, und warum so und so oft bisher unaufgeklärte Schwierigkeiten bei Züchtungsversuchen aus infektiösem Material in Erscheinung treten. Möglicherweise könnte auch bei der Selbstreinigung der Teiche und Flüsse das D'HERELLESche Phänomen mitbeteiligt sein. Wir können derzeit auf Grund unserer Versuche allein noch nicht entscheiden, welche Rolle der Mitbeteiligung und der Anwesenheit dieses Lysins bei Darminfektionen eventuell doch zukommt, besonders wenn dieses im Organismus selbst im Wechselspiele des Geschehens entsteht. Die Studien zur Lösung dieser Frage wurden durch die D'HERELLESche Entdeckung jedenfalls mächtig angeregt.

Zusammenfassend können wir, wie schon erwähnt, sagen, daß es sich bei dem Zustandekommen des D'HERELLESchen Phänomens nicht um die Tätigkeit eines eigenen *kleinen Lebewesens*, eines lebend gedachten „*Bakteriophagen*“, sondern um ein *unbelebtes Ferment* handeln dürfte, das von den lebenden, vielleicht in ihren Lebensbedingungen irgendwie geschädigten Bakterien selbst gebildet wird. Die Reaktion tritt auch nur an der lebenden Bakterienzelle in Erscheinung.

Ungeklärt bleibt aber auch dann noch die Natur dieses Ferments, und es ist fraglich, ob es ein toxinartiges Sekretionsprodukt oder ein korpuskuläres Eiweißteilchen der Bakterienzelle ist.

Einige Autoren vermuten, daß die Ursache der Erscheinung in gewissen Zwischenprodukten des Eiweißstoffwechsels zu suchen sei, die ihrerseits erst die Bakterien zu vermehrter Ausscheidung von tryptischen Fermenten anregen, wodurch immer wieder aufs neue die Anzahl der wirksamen Abbauprodukte gesteigert werde, bis schließlich die bakterieneigenen Fermente das Bakterieneiweiß selbst angreifen. Beobachtungen, die ich an einzelnen Tetanusstämmen gelegentlich anderer Studien machte, könnten hier eine Analogie bilden. Es gibt gewisse Tetanusstämme, deren fermentative Tätigkeit im Laufe des Wachstums so gesteigert wird, daß nicht nur alles fällbare Eiweiß aufgespalten wird, sondern auch die vegetativen Bakterienformen im flüssigen Kulturmedium kaum mehr nachweisbar sind.

Das „D'HERELLESche Phänomen“ hat aber nicht nur in der Bakteriologie viele Fragen aufgerollt, sondern die gesamte Mikrobiologie beeinflußt.

UHLENHUTH, DOERR und OTTO haben auf Grund obiger Überlegungen wichtige Schlüsse auf das *Krebsproblem* gezogen. Denn, wenn das bakteriophage Lysin ein Produkt der Bakterienzelle ist, das seinerseits wieder die frische Bakterienzelle schädigen kann, so könnte Ähnliches für die Zellen im allgemeinen, insbesondere auch für die *Körperzellen* Geltung haben. Wissen wir doch, daß es dabei nicht immer zur Auflösung der Bakterienzelle kommen muß, daß auch lediglich Schädigungen hervorgerufen werden, die aber doch die Morphologie und Biologie beeinflussen, und sich in veränderter Funktion der Zelle zu erkennen geben. DOERR hat dem dabei wirksamen Prinzip den *Charakter eines Stoffwechselgiftes* zugeschrieben, *das von und durch die erkrankten Zellen immer wieder regeneriert werde, und immer wieder neuen Schaden an Zellen und Gewebe setze*. In diesem Sinne würde die *Dysfunktion* einer oder mehrerer Zellen eines Gewebes genügen können, um auf die *Nachbarzellen* überzugreifen und dadurch die Entstehung maligner Tumoren zu veranlassen.

Vielleicht ist gerade deshalb auch die Suche nach einem Erreger des Krebses bisher vergeblich gewesen, weil kein Erreger zellulärer Natur als Ursache der Krankheit zugrunde liegt.

Aus diesen und ähnlichen Überlegungen ist deutlich zu ersehen, wie mächtig die D'HERELLESche Entdeckung die wissenschaftliche Arbeit verschiedener Disziplinen anzuregen und zu beeinflussen vermochte, wie verdienstvoll sich die Arbeit dieses Forschers auswirkt.

k) Das Antivirus

Im Anschlusse an den Bakteriophagen wäre noch das schon an anderer Stelle erwähnte Antivirus BESREDKAS noch einmal kurz zu behandeln. Nach der Theorie dieses Forschers scheiden die Bakterien im Verlaufe ihres Wachstums Stoffe aus, die gegen diese selbst gerichtet sind und sie abtöten. Diese Stoffe nennt BESREDKA „*Antivira*“ und verwendet sie zur Bekämpfung gleichartiger Infektion, d. h. also ein Streptokokken-*Antivirus* gegen Streptokokkenerkrankungen usw. Schon im Jahre 1902 hatte MARMOREK berichtet, daß in einer filtrierten Streptokokken-Bouillonkultur eine neuerliche Aussaat von Streptokokken nicht mehr anwachse. Es war dies übrigens eine den Bakteriologen bekannte Tatsache und man führte die Erscheinung zunächst darauf zurück, daß der Nährboden durch die erste gewachsene Kultur so weit erschöpft werde, daß für eine zweite Kultur nicht mehr genügend Nährstoffe in passender Form vorhanden wären. Durch die Untersuchungen EICKMANNNS wußte man auch, daß das Wachstum der Bakterien, besonders jenes der schnellwachsenden Formen, wenn keine Übertragung auf ein frisches Nährsubstrat stattfindet, ein sehr begrenztes ist, weil die Bakterien selbst thermolabile, wachstumshemmende Stoffe erzeugen, die diffusibel und ganz besonders gegen die eigene Art gerichtet sind. Man nannte solche Stoffe *Autotoxine*. Sie entstehen durch die eigene Lebenstätigkeit der Bakterien, haben aber, wie OTTO und MUNTER zeigen konnten, nichts mit dem früher besprochenen „*bakteriophagen Lysin*“ zu tun. Auch die therapeutische Wirkung dieses „*Antivirus*“, das aus solchen längere Zeit bebrüteten Bouillonkulturfiltraten gewonnen wird, ist *keine spezifische*, die *gleiche Art von Keimen abtönde*, wie BESREDKA glaubte, sondern sie beruht auf einer *Resorption* der *zahlreichen Eiweißspalt- und Stoffwechselprodukte*, die in solchen Bouillonkulturen reichlich enthalten sind, wodurch eine unspezifische Leistungssteigerung, eine *Aktivierung des Gewebes* zu erhöhter *Resistenz* im Sinne der später zu besprechenden unspezifischen Therapien im Organismus hervorgerufen wird.

B. Die Schutz- und Heilserumbehandlung

Wir haben schon bei Besprechung der *Bakteriotherapie* die Reaktionen kennengelernt, die nach Injektionen von Bakterien oder deren Giften und Stoffwechselprodukten im Organismus ausgelöst werden. Ganz die gleichen Vorgänge spielen sich bei der Bereitung und Gewinnung von Immunseris im Tierkörper ab, und das Blutserum dieser Tiere mit den darin enthaltenen Antikörpern wird dann zur passiven Immunisierung der Menschen verwendet. Wir haben auch die einzelnen Antikörper, die hier wie dort entstehen, besprochen und wiederholen, daß im wesentlichen die durch Immunisierung gewonnenen *Immunsera* in *zwei große Gruppen* zerfallen, je nachdem sie durch Vorbehandlung der Tiere mit Giften oder mit den Erregern selbst zustande gekommen sind. Wir bezeichnen sie nach dem Vorschlage KOLLES am besten als *antitoxische* und *antiinfektiöse Sera*.

1. Die antitoxischen Sera

Diese Sera richten sich vorwiegend gegen das betreffende *Bakteriengift*, und die in ihm enthaltenen Antikörper, die *Antitoxine*, binden das Gift nach ganz bestimmten Gesetzen (das EHRLICHSche Gesetz der Multipla), wobei nach Art chemischer Bindung neue Körper entstehen, in denen das Gift neutralisiert wurde. Zur Darstellung und Gewinnung eines antitoxischen Serums ist die unerläßliche Voraussetzung und Bedingung, daß man das betreffende Gift auch kennt und zu gewinnen vermag. So ist auch der ersten Darstellung eines antitoxischen Serums, des Diphtherieserums durch BEHRING, die Entdeckung des Diphtherie-Giftes durch ROUX und LÖFFLER vorausgegangen. Die Wirkung der antitoxischen Sera ist immer eine streng spezifische, d. h. immer nur gegen das betreffende Bakteriengift gerichtet, mit dem es erzeugt wurde. Die Wirkung eines Serums hängt von verschiedenen Faktoren ab.

Die *Heil- und Schutzstoffe* gelangen zunächst nach der Injektion des Serums in die *Blutbahn* des Menschen und kommen nur dann entsprechend zur Geltung, wenn sie eine gewisse Konzentration, einen gewissen Schwellenwert erreichen. Überdies hängt der Erfolg auch wesentlich davon ab, ob die Schutzstoffe rasch und ausgiebig durch die Blutbahn an den eigentlichen Ort der Infektion herangebracht werden, und dabei spielt die ungleiche Blutversorgung der einzelnen Organe und Gewebe im speziellen Falle eine wesentliche Rolle. (Auge usw.) Aus eben demselben Grunde sehen wir uns z. B. genötigt, bei gewissen Infektionserkrankungen des Nervensystems (Meningitis cerebrospinalis, Poliomyelitis) wegen der den Übertritt behindernden Blut-Liquorschranke, das Heilserum direkt in den *Wirbelkanal* zu injizieren, um die Antikörper rasch und in entsprechender Menge an den eigentlichen Ort der Infektion heranzubringen. Es ist aus diesem Grunde auch nicht gleichgültig, ob wir ein Serum intravenös, also direkt in die Blutbahn, ob wir es intramuskulär oder in die Subkutis einverleiben. Aus ähnlichen Gründen hat man auch versucht, die Immusera zu konzentrieren, d. h. möglichst viele Antikörper in möglichst kleinen Serummengen zu erreichen, um wiederum bei Injektionen mit solchen konzentrierten Seren gleich wieder eine möglichst hohe Konzentration von Antikörpern in der Blutbahn des Behandelten selbst zu erzielen. Aber wir werden später sehen, daß diesen konzentrierten Seris, abgesehen bei intravenöser Injektion, gewisse Nachteile zufolge verlangsamerer Resorption anhaften.

Die *antitoxischen Sera werden therapeutisch und prophylaktisch als sogenannte Heil- oder Schutzsera verwendet*. Die Bezeichnung Heilserum ist allerdings *cum grano salis* aufzunehmen, denn Heilsera im eigentlichen Sinne haben wir in den antitoxischen Immuseris nicht in der Hand. Die Giftempfindlichkeit der einzelnen Organe gewissen Bakteriengiften gegenüber ist sehr verschieden. Manche Organe nehmen das Gift überhaupt nicht an, sie binden es nicht, und erleiden keine Zellschädigungen. Dagegen sind wieder andere Organe besonders

empfindlich, binden und verankern das Gift fest in ihren Gewebszellen. Diese Verankerung bedingt dann die schädliche Auswirkung und die pathologischen Veränderungen in diesen Organen, und wenn einmal die Verankerung stattgefunden hat, dann sind auch die im Blute kreisenden, durch ein Immunserum einverleibten Antitoxine gewöhnlich nicht mehr imstande, das Gift von den Gewebszellen abzulösen oder dortselbst zu neutralisieren, d. h. also, den begonnenen oder schon gesetzten Schaden zu reparieren. Dies geschieht, wie man aus experimentellen Untersuchungen mit Diphtherie- und Tetanus-Gift weiß, nur in geringem Ausmaße und nur dann, wenn das Gift erst ganz kurze Zeit mit der Zelle in Kontakt und daher nur ganz lose gebunden gewesen war. Die im Blute kreisenden Antitoxine sind aber imstande, das vom Orte der Infektion in *die Blutbahn übertretende Gift* dortselbst *abzufangen* und zu neutralisieren, wodurch dessen Zutritt zu den giftempfindlichen Organen und die dadurch bedingte Schädigung verhütet wird. Aber der einmal in einem giftempfindlichen Organ (Herz bei Diphtherie, Nervensystem bei Tetanus) durch Eindringen von Bakteriengiften gesetzte Schaden kann auch durch nachfolgendes Hinzutreten antitoxischer Immunkörper nicht mehr geheilt, nicht mehr repariert werden.

Aus diesen Gründen sind wir eigentlich nur in sehr eingeschränktem Maße berechtigt, bei diesen Seren von Heilseren zu sprechen. Andererseits geht aber aus dem Gesagten die wichtige Tatsache hervor, daß die Einspritzung eines Immunserums der Wirkung eines „*Heilserums*“ in demselben Ausmaße näherkommt, je *frühzeitiger* es angewendet wird, je frühzeitiger schon seine Antitoxine in der Blutbahn kreisen und die eindringenden Toxine abfangen, neutralisieren und unschädlich machen.

Wertbestimmung und staatliche Kontrolle

Der Gehalt der antitoxischen Immunsera an Antitoxinen läßt sich genau feststellen und überprüfen, und wir verdanken PAUL EHLICH die hierfür grundlegenden Methoden. Man geht dabei von der Giftwirkung des Toxines aus, und bestimmt diejenige Menge, welche notwendig ist, um das betreffende Versuchstier zu töten, was sich sehr genau ermitteln läßt. Diejenige Menge eines antitoxischen Serums, welche erforderlich ist, um z. B. die hundertfache derartige Giftmenge, also hundert tödliche Dosen zu neutralisieren, entspricht dann einer Immunitäts-Einheit.

In der Praxis arbeitet man bei der Wertbestimmung mit sogenannten *Standard-Toxinen* und *Standard-Seren*, besonders konservierten Präparaten, deren stets gleichbleibende Wertigkeiten als Vergleichsobjekte bei den jeweiligen Auswertungen zur Grundlage genommen werden. Auf diese Weise ist es möglich, die antitoxischen Sera nach einer einheitlichen Prüfungsmethode in allen Ländern gleichwertig zu bewerten, also auf gleiche Grundlage zu bringen, und ihren Gehalt an wirksamer Substanz in jedem Augenblicke feststellen zu können. Aus diesem Grunde sind in fast allen Staaten diejenigen Sera, die man exakt aus-

werten und prüfen kann, unter staatliche Kontrolle gestellt, und dort, wo diese durch Privatunternehmungen erzeugt werden, wird die Bewilligung zur Abgabe in den Verkehr von einer *vorherigen staatlichen Überprüfung* abhängig gemacht. Derartige Sera werden überdies nach festgesetzten Zeiträumen einer Nachprüfung unterzogen, und im Fall ihr Wert um mehr als 10% zurückgegangen ist, amtlich aus dem Verkehre gezogen. Der Gehalt an Antitoxin-Einheiten, der bei hochwertigen Seris, z. B. beim Diphtherie-Serum, tausend und mehr Einheiten pro Kubikzentimeter betragen kann, muß überdies an der Verpackung genau ersichtlich gemacht sein. Für die *staatlichen Prüfungen* gelten ganz bestimmte Vorschriften, die sich in Österreich analog den in Deutschland geltenden Bestimmungen auf *Keimfreiheit, Wertigkeit und Haltbarkeit* erstrecken. Überdies werden diese Sera auch auf *Unschädlichkeit* dahingehend geprüft, daß kein freies Toxin, z. B. Tetanustoxin, darin enthalten ist, daß ferner der dem Serum beigegebene Gehalt an *Konservierungsmitteln*, wie Karbol, Trikresol usw., den vorgeschriebenen Prozentsatz nicht überschreitet. Ein erhöhter Karbolzusatz könnte z. B. bei empfindlichen Personen, insbesondere nach intravenöser Injektion, schwerste Erscheinungen, ja sogar den Tod hervorrufen.

Für die sogenannten *konzentrierten Sera* ist überdies der *Gehalt an Eiweißkörpern*, der nicht überschritten werden darf, vorgeschrieben, einerseits weil man annimmt, daß erhöhter Eiweißgehalt die Resorption erschwert und die Entstehung der Serumkrankheit begünstigt, andererseits um zu verhindern, daß durch Einengung minderwertiger Sera der Antitoxin-Gehalt künstlich gesteigert, und diese dann mit abnorm hohem Eiweißgehalt in den Handel kommen würden.

Die antitoxischen Sera werden zu prophylaktischen und therapeutischen Zwecken besonders abgepackt, und es ist auch der Mindestgehalt an antitoxischen Einheiten, den sie haben müssen, in den meisten Ländern staatlich vorgeschrieben, d. h. unter einem gewissen Gehalt dürfen sie überhaupt nicht ausgegeben werden. Die Sera bekommen außerdem eine bestimmte *Laufzeit*, die deutlich vermerkt sein muß, und über die hinaus sie nicht verwendet werden dürfen.

Die wichtigsten antitoxischen Sera sind das Diphtherie-, das Tetanus-, das Dysenterie-SHIGA-KRUSE- und das Botulismus-Serum.

2. Die antiinfektiösen Sera

Die *wirksamen Antikörper* der antiinfektiösen Sera können verschiedenster Art sein, wie schon früher bei Besprechung des Zustandekommens der im Blute nachweisbaren Schutzstoffe nach aktiver Immunisierung auseinandergesetzt wurde. Wir bezeichnen sie im wesentlichen als *Bakteriolysine, Opsonine, Bakteriotropine, Antiagressine und Antiendotoxine*. Während wir bei gewissen Seren, z. B. beim Meningokokken-Serum, dem Gehalte an Bakteriotropinen eine besondere Wichtigkeit für das Zustandekommen der Heilwirkung zuschreiben, erblicken wir diese bei anderen Seris wieder in dem Gehalte an Bakteriolysinen oder Antiendotoxinen usw., wir dürfen aber nicht

verhehlen, daß beim Versuche der Wertbemessung der antiinfektiösen Sera oft eine recht beträchtliche Unsicherheit, ganz im Gegensatz zu den antitoxischen Seris, zum Vorschein kommt. Diese beruht zum nicht geringsten Teile darauf, daß wir keine so greifbaren Testobjekte in der Hand haben, wie es die echten Bakterientoxine zur Bestimmung der Antitoxine sind. Wir dürfen mit Recht vermuten, daß bei vielen Infektionen die Giftwirkung, bzw. die Entstehung des Giftes erst unter der wechselseitigen Beeinflussung, unter der Wechselwirkung zwischen den eingedrungenen Erregern und der Abwehr der Zellen und des Gewebes zustande kommen, daß diese Gifte aber nicht in der künstlichen Kultur gebildet werden, daher überhaupt nicht im Reagenzglas darzustellen und zu gewinnen sind. Aus eben diesem Grunde ist uns wahrscheinlich auch ein großer Teil der gebildeten Antikörper in ihrer Art und ihrem Wesen noch völlig unbekannt, und eine Wertigkeitsprüfung dieser Sera kann deshalb auch nur in beschränktem Maße durchgeführt werden.

Wir vermuten aber wohl mit Recht, daß insbesondere den sogenannten *Antiendotoxinen* eine besondere Rolle in der Abwehr der Infektion zufällt. Die *Endotoxine* selbst scheinen erst beim Zerfall der im Abwehrkampfe zugrunde gehenden Bakterien aus deren Leibern freiwerdende, giftige, eiweißartige Substanzen zu sein, im Gegensatz zu den echten Toxinen, deren Eiweißcharakter noch strittig ist. Deshalb dürften auch die gegen die Endotoxine gerichteten Immunkörper, die *Antiendotoxine*, mehr den Charakter von *Fermenten* haben, deren Wirkung darauf abzielt, diese eiweißartigen giftigen Leibessubstanzen abzubauen, durch Zerlegen unschädlich zu machen und zu zerstören.

*Es würde also in diesem Falle keine Bindung zwischen Gift und Gegen-
gift, keine Neutralisation des Toxins durch das Antitoxin, sondern vielmehr
eine Zerlegung der giftigen Substanz durch diesen Gegenkörper statt-
finden, ganz analog, wie dies ABDERHALDEN für jene Fermente nach-
weisen konnte, die im Blut auftreten, wenn art- oder körperfremdes
Eiweiß in dieses eindringt.* Daraus aber ergibt sich naturgemäß, daß wir ein zuverlässiges Ermittlungs- oder Prüfungsverfahren zur Wertbemessung der *antiendotoxischen* Sera nicht in der Hand haben, weil uns vielfach die Kenntnis der in Frage stehenden Gifte des Erregers und jene des wirksamen Gegenkörpers fehlt. Wir sind deshalb zur Beurteilung des Wirkungswertes *antiinfektiöser* Heilsera vielfach auf die praktischen, die klinischen Erfolge angewiesen, wie wir sie am Krankenbette sammeln, bzw. aus den Ergebnissen des Tierversuches in jenen Fällen erforschen können, wo wir mit dem betreffenden Erreger das Versuchstier tödlich infizieren und auch die Dosis minima letalis annähernd ermitteln können. Bezüglich der Dosis minima letalis sagen wir deshalb „annähernd“, weil ja der Ausfall des Tiersuches von verschiedenen Faktoren, darunter von der jeweiligen Virulenz des Erregers und der individuellen Verschiedenheit des Versuchstieres abhängig ist. Immerhin gelingt es, diese Schwierigkeit zum großen Teile dadurch zu beseitigen, daß wir ein einmal erprobtes Serum bei jeder neuerlichen Ausprüfung eines

anderen Serums zum Vergleiche mitheranziehen. Dadurch schaffen wir uns auch bei verschiedener Virulenz des Erregers und der verschiedenen Individualität der Versuchstiere eine recht brauchbare Vergleichsbasis zur Beurteilung der Wertigkeit der einzelnen Sera. Denn wenn wir die beiden sich ergebenden Werte vergleichen, dann ersehen wir daraus, um wieviel schwächer oder stärker das zu prüfende Serum im Verhältnis zu jenem Grund- oder Standardserum wirkt. Im allgemeinen sind derartige Standard-Sera so eingestellt, daß 0,01 ccm das Versuchstier gegen die nachfolgende Infektion mit einer mehrfach tödlichen Dosis sicher zu schützen vermag, und wir bezeichnen ein Serum, das dieselbe Wirkung hat, in bezug auf seinen Gehalt an Immunitätseinheiten im Kubikzentimeter als ein Hundertfaches. Diese *Prüfung der antiinfektiösen Sera* auf ihre schützende Wirkung gegen die Infektion *im Tierversuch* ist derzeit wohl die beste und sicherste Prüfungsweise, die wir neben der praktischen Erfahrung am Krankenbette haben.

Vielfach wurde von seiten der Kliniker die Befürchtung ausgesprochen, daß durch Anwendung der bakteriolytisch wirkenden, also bakterienauflösenden Sera bei gleichzeitig vorliegender Sepsis oder Bakteriämie durch den dadurch bedingten massenhaften Zerfall und durch die rasch sich vollziehende Auflösung der Bakterien eine plötzliche Überschwemmung des Organismus mit frei gewordenen Endotoxinen eintreten könnte, wodurch schwerer Schaden für den Kranken gestiftet würde. Die praktische Erfahrung, insbesondere mit dem von CHANTEMESSE erzeugten und auch im bakteriämischen Stadium angewendeten Typhus-Heilserum hat aber gezeigt, daß diese Befürchtungen nicht gerechtfertigt sind, weil in den bakteriolytisch wirkenden Seris gleichzeitig auch genügend Antikörper vorhanden sind, die gegen die freiwerdenden Endotoxine gerichtet sind.

Für die Darstellung und Beurteilung der *antiinfektiösen Sera* ist weiterhin noch der Umstand maßgebend, daß diese nicht wie die antitoxischen Sera ausschließlich gegen ein einheitliches, ganz bestimmtes Gift, sondern *gegen die Tätigkeit der lebenden Erreger* als solcher gerichtet sind. Die Bakterien zerfallen aber, selbst wenn sie ein und derselben Gruppe angehören, doch wieder in Untergruppen, die jeweils mit besonderen Charakteren und Eigentümlichkeiten ausgestattet sind, so daß sie einander in bezug auf Infektiösität, Virulenz usw. keineswegs immer gleichwertig sind. Man stellt deshalb die antiinfektiösen Sera vielfach nicht *monovalent*, d. h. nicht mit einem einzigen Bakterienstamm, sondern *polyvalent* her, d. h. man benützt zur Immunisierung der Tiere, die das Immunserum liefern sollen, eine Mischung verschiedener, aus mehreren Krankheitsfällen gezüchteter Stämme.

Die wichtigsten antiinfektiösen Sera, die sich in der Praxis bisher gut bewährt haben, sind die *Pest-, Meningokokken-, Streptokokken- und Pneumokokken-Sera*.

3. Die Serumanaphylaxie und die Serumkrankheit

Diese beiden Erkrankungen sind die störenden Begleit- oder Folgeerscheinungen der Serumbehandlung. Mit der steigenden Zunahme, mit der vermehrten Anwendung, insbesondere von Tetanus- und Diphtherie-Serum, beobachtete man ein gehäuftes Vorkommen von *Krankheitssymptomen*, die in *Urticaria* ähnlichen Ausschlägen, *Gelenksschwellungen*, *Ödemen*, *Fieber* usw., bestehen und entweder unmittelbar nach der Seruminjektion oder aber erst nach mehreren Tagen aufzutreten pflegen. Durch experimentelle Forschung konnte festgestellt werden, daß die Ursache dieser Erscheinungen in der Einverleibung des *artfremden Eiweißkörpers*, insbesondere bei wiederholter Einspritzung zu suchen ist. Wenn einem Organismus artfremdes Eiweiß, z. B. Blutserum mit Umgehung des Magen-Darmtraktes, d. h. parenteral durch Injektion einverleibt wird, so bildet der betreffende Organismus nach einer gewissen Inkubationszeit Antikörper gegen dieses Eiweiß aus, und wenn dann eine neuerliche gleichartige Eiweißinjektion erfolgt, so kommt es zu einer *Reaktion zwischen diesem Antikörper und dem betreffenden Eiweiß*. Es entsteht dabei ein höchst giftiges Produkt, das *Anaphylatoxin*, das beim Versuchstiere unter Kollaps zum Tode führt. Es handelt sich also bei der *Anaphylaxie um einen erworbenen Zustand von Überempfindlichkeit gegen die parenterale Zufuhr von Eiweißkörpern*, der durch die ein- oder mehrmalige Injektion desselben Eiweißkörpers hervorgerufen wurde. Für das *Zustandekommen* eines anaphylaktischen Schocks ist also die *Vorbedingung*, daß ein Organismus *sensibilisiert* ist, daß er anaphylaktische Reaktions-, also Immunkörper besitzt, und daß diese mit neuerlich einverlebtem Eiweiß als Antigen (Anaphylaktogen) in Reaktion treten können. Der ganze Vorgang ist also eine Immunitätsreaktion im Sinn einer *Eiweiß-Antieiwweißreaktion* in einem vorbehandelten, sensibilisierten Organismus. Diese Sensibilisierung erfolgt schon auf parenterale Einbringung minimalster Eiweißmengen, und die Inkubation bis zur *Ausbildung der anaphylaktischen Reaktionskörper beträgt* durchschnittlich beim Menschen *8 bis 14 Tage*. Hat ein sensibilisierter Organismus auf eine neuerliche Eiweißzufuhr einen anaphylaktischen Schock durchgemacht und überstanden, dann tritt ein Zustand der Unempfindlichkeit gegen weitere Eiweißzufuhr, die sogenannte *Antianaphylaxie* ein, die mehrere Wochen andauert. War die Eiweißzufuhr aber nicht genügend, um die anaphylaktischen Reaktionskörper vollkommen abzusättigen, dann ist auch die nachfolgende Antianaphylaxie nur eine partielle, und ein wenn auch entsprechend geringer ausgeprägter Zustand von Anaphylaxie bleibt bestehen. Wie der ganze Vorgang abläuft, ist noch nicht vollkommen klargestellt, ebensowenig die Natur des dabei entstehenden Giftes. Es wurden zwei Theorien, eine *chemische* von FRIEDBERGER, und eine *physikalische* von SACHS aufgestellt, doch würde es über den Rahmen unserer Besprechung hinausführen, auf diesen noch hypothetischen und kontroversen Fragenkomplex näher einzugehen.

Die sogenannte *Serumkrankheit des Menschen* tritt uns in zwei

verschiedenen Formen entgegen, und zwar bei erstmalig injizierten oder bei solchen, die reinjiziert, die also zum zweiten oder wiederholten Male Seruminjektionen erhalten haben. Wenn die Serumkrankheit bei Reinjizierten in Erscheinung tritt, handelt es sich zumeist zufolge der Vorbehandlung um eine Sensibilisierung der betreffenden Personen, die auf die neuerliche Zufuhr desselben Serums mit anaphylaktischen Erscheinungen antworten. Diese treten schon in kürzester Zeit oder *wenigen Stunden* nach der Reinjektion und meist *in stürmischer Weise* auf, namentlich als ein über den ganzen Körper ausgedehnter, mit starkem Juckreiz verbundener Ausschlag, ferner als Ödeme, die insbesondere dem Gesicht einen gedunsenen Ausdruck verleihen, sowie als Störungen der Herzaktion, einem Gefühl großer Hinfälligkeit usw. Besonders häufig wird dieser *akut anaphylaktische Schock*, der bei intravenöser Injektion unter den Erscheinungen eines akuten Lungenödems, mit flatterndem, frequentem Puls, Herzschwäche, Unruhe und Excitation unter Krämpfen usw. zum Tode führen kann, dann ausgelöst, wenn die *Reinjektion etwa 3 bis 8 Wochen* nach der ersten Injektion erfolgt. Liegt die Erstinjektion weiter zurück und sind im Blute selbst nicht genügend freie Antikörper vorhanden, so übt dennoch die neuerliche Seruminjektion auf die alten Bildungsstätten der Antikörper einen neuerlichen Reiz aus. Diese werden zur Neubildung und Abstoßung von Antikörpern veranlaßt. *Diese Neuproduktion hat ihren Höhepunkt etwa in 5 bis 6 Tagen erreicht, zu einer Zeit, wo noch erhebliche Mengen von Serumresten in der Blutbahn kreisen. Zufolge des Zusammentreffens dieser beiden kommt es dann am 5. bis 6. Tag nach der Serumreinjektion ebenfalls zu einer akuten und oft stürmisch verlaufenden Reaktion, zur Serumkrankheit der Reinjizierten.*

Nur wenn die Reinjektion eines Serums wenige Tage nach der ersten Einspritzung erfolgt, dann treten keine Erscheinungen auf, weil in dieser Zeit der Organismus noch keine Antikörper gebildet hat, also noch nicht sensibilisiert war, was ja erst nach 8 Tagen erfolgt.

Eine *zweite Form der Serumkrankheit* tritt bei ungefähr 6% aller mit Serum auch zum erstenmal injizierten Personen auf. Die Symptome sind viel weniger stürmisch, beginnen gewöhnlich mit juckenden Effloreszenzen an der geröteten Injektionsstelle, die sich von hier aus zu einem universellen Exanthem umwandeln können. Im weiteren Verlaufe kommt es zu Fieber, Drüsenschwellungen, Ödemen und oft sehr quälenden Gelenkschmerzen. Die Erscheinungen können in mehr oder weniger veränderter Form durch mehrere Tage andauern, dann fällt das bisher bestehende remittierende Fieber lytisch ab, und alle Erscheinungen gehen rasch zurück.

Die *Erklärung* dafür, daß es auch bei *Erstinjizierten*, also nicht vorbehandelten und nicht sensibilisierten Personen zur Serumkrankheit kommen kann, glaubt man darin suchen zu dürfen, daß es noch während der Resorption des Serums durch dieses zu einer Sensibilisierung und Antikörperbildung kommt, die dann mit den zufolge einer verzögerten Resorption erst später in die Blutbahn kommenden restlichen Teilen des Heilserums nachträglich in Reaktion treten. Für die Richtigkeit

dieser Auffassung würde ja auch das *späte Auftreten dieser Form der Serumkrankheit, und zwar erst zwischen 8 bis 14 Tagen nach der Injektion*, sprechen.

Es scheint, als ob gewisse Heilsera, so insbesondere *Tetanussera*, das Auftreten der Serumkrankheit an sich besonders *begünstigen*, ohne daß wir die eigentliche Ursache dieser Erscheinung kennen. Sicher spielt auch das Alter des Serums eine Rolle, frische Sera enthalten erfahrungsgemäß viel mehr Anaphylaktogene und sensibilisieren in viel höherem und häufigerem Maß als alte, gut abgelagerte Sera. Möglich wäre es auch, daß die Art der Gewinnung des Heilserums (Plasma oder Blutserum) dabei eine Rolle spielt, daß manche Heilsera vielleicht gewisse, noch von der Zeit der Immunisierung der Pferde herstammende und erst teilweise abgebaute eiweißartige Substanzen neben den Antikörpern enthalten, durch deren gegenseitige Reaktion erst im menschlichen Organismus gewisse Reaktionen ausgelöst würden.

Dazu kommen die scheinbar außerordentlich großen individuellen Verschiedenheiten der einzelnen Menschen, und es wäre nicht ausgeschlossen, daß auch für den Menschen eine von BUSSON tierexperimentelle Feststellung Geltung haben könnte. Impfte BUSSON Meerschweinchen, 7 Tage bevor er sie durch Pferdeseruminjektionen zu sensibilisieren versuchte, *Diphtherietoxin* in untertödlicher Dosis ein, wodurch der Lymphapparat und das retikuloendotheliale System geschädigt werden, dann blieb im Gegensatz zu den Kontrolltieren die *Sensibilisierung* aus; die Tiere waren späterhin nicht anaphylaktisch gegen Pferdeeiweiß. Es wäre nun interessant festzustellen, ob Kinder, die schon unter erkennbarem Einfluß der Diphtheriegiftwirkung gestanden sind, bevor sie die Seruminjektion erhielten, weniger zur Serumkrankheit inklinieren als solche Kinder, die schon so frühzeitig Serum erhielten, daß die Giftwirkung verhindert oder erheblich abgeschwächt werden konnte.

Jedenfalls gehören Serumkrankheiten, die auf einer natürlich zustande gekommenen Sensibilisierung oder angeborenen Idiosynkrasie gegen das betreffende Serumeiweiß beruhen, zu den sehr seltenen Ausnahmen. Was die Übertragung durch die Mutter betrifft, so scheinen gewisse Eiweißmoleküle, z. B. Antitoxine, die *Plazenta zu passieren*, doch erfordert die Passage immerhin wenigstens im experimentellen Versuche mit schwangeren Meerschweinchen längere Zeit, etwa 24 bis 36 Stunden und darüber. Für den Menschen käme etwas dergartiges nur in Betracht, wenn die Mutter während einer gewissen Periode der Schwangerschaft artfremdes Serum injiziert bekäme, so daß die Möglichkeit eines Übertrittes des artfremden Eiweiß durch die Plazenta und dadurch eine Sensibilisierung der Frucht gegeben wäre, die dann späterhin als angeborene Empfindlichkeit gegen das betreffende Serumeiweiß aufscheinen würde.

Zur Verhütung der, wenn wir von den schweren Erscheinungen nach intravenöser Seruminjektion absehen, im allgemeinen ungefährlichen, wenn auch sehr lästigen *Serumkrankheit* sind verschiedene Vorschläge gemacht worden. Vor allen Dingen spritzt man bei Serum-

injektionen, die lediglich aus prophylaktischen Gründen vorgenommen werden, Sera einer anderen Tierart ein, als es jene ist, von der vorzugsweise die hochwertigen Heilsera, auf die man zur Zeit der Gefahr zurückgreifen muß, gewonnen werden. Deshalb verwendet man für *prophylaktische* Diphtherie oder Tetanus-Seruminjektionen *Hammel- oder Rinderimmenserum*. Erkrankt dann ein derartiges Individuum später und macht die Erkrankung eine Heilserumbehandlung mit Pferde-Immenserum notwendig, dann kann diese ohne weiteres durchgeführt werden, weil ja die Sensibilisierung nur gegen Rinder- oder Hammel-, nicht aber gegen Pferdeserum besteht. Ferner stellt man sich die hochwertigen Sera durch Konzentrierung lediglich jener Eiweißfraktionen her, an denen erfahrungsgemäß die Immunkörper hängen (Pseudo- oder Euglobuline), und eliminiert alle übrigen für die Heilwirkung nebensächlichen Eiweißkörper (Albumine usw.) aus dem Serum. Auf diese Weise erhofft man sich, ein an Antikörpern reicheres und trotzdem ein die allergischen Reaktionen viel weniger auslösendes Serum zu verwenden. Es hat sich aber, wie HETSCH und BIELING zeigen konnten, wenigstens für gewisse Sera herausgestellt, daß die genuinen nicht künstlich konzentrierten Sera viel besser und rascher resorbiert werden und aus diesem Grund eine bessere Wirksamkeit entfalten als die eiweißreicheren künstlich konzentrierten, ausgenommen, wenn diese direkt intravenös einverleibt werden, wobei die Resorption als solche nicht mehr in Frage kommt.

Vor allen Dingen ist es Pflicht des Arztes, vor jeder Seruminjektion genau zu erheben, ob nicht schon früher einmal eine solche vorgenommen wurde, und wenn dies der Fall wäre, nicht nur eine Probe auf eventuell vorliegende Sensibilisierung durchzuführen, sondern, wenn möglich, auch von einer intravenösen Injektion überhaupt abzu- sehen. Dabei ist es überflüssig, den Patienten durch übermäßige Betonung der eventuell eintretenden Serumkrankheit zu ängstigen und aufzuregen, es ist zweckmäßig, ihn lediglich darauf aufmerksam zu machen, daß eine eventuell zu erwartende Serumkrankheit eine wenn auch unangenehme, so doch an sich vollkommen ungefährliche Erkrankung darstellt. Denn in der Tat ist sie es auch, wenn wir von den stürmischen Reaktionen absehen, die nach intravenösen Injektionen erfolgen. Es ist deshalb immer notwendig, um ungewollte intravenöse Injektionen zu vermeiden, sich stets nach dem Einstiche der Injektionsnadel durch Rücksaugen des Stempels zu vergewissern, daß man kein Gefäß angestochen hat. Hat man den Patienten auf die Möglichkeit des Eintretens einer Serumkrankheit aufmerksam gemacht, dann wird er und seine Umgebung den oft plötzlich einsetzenden Erscheinungen derselben ganz anders gegenüberstehen, als wenn dies nicht geschehen ist. Es ist ganz sicher, daß eine Anzahl der wenigen uns bekannt gewordenen tödlich verlaufenden Fälle von angeblicher Serum-anaphylaxie in Wirklichkeit auf den *Karbolgehalt der Heilsera*, gegen welches gewisse Personen, insbesondere manche Kinder und vorwiegend nach intravenöser Einverleibung größerer Serummengen besonders empfindlich sind, zurückzuführen ist.

Zur Feststellung, ob ein zur Reinjektion bestimmter Mensch durch eine Vorbehandlung *sensibilisiert* wurde, genügt es, entweder 2 Tropfen des konzentrierten Serums auf die Konjunktiva zu träufeln oder, da sich die anschließende Reaktion oft sehr störend und heftig auswirkt, zweckmäßiger 0,1 ccm einer Serumverdünnung 1:10 intrakutan zu injizieren und abzuwarten, ob innerhalb einer Stunde deutliche Rötung und Schwellung der Impfstelle als positive Reaktion auftritt oder nicht. Bei positivem Ausfall muß dann vor der Reinjektion eine kleinere Menge (1 ccm) unverdünntes Serum zur Absättigung der anaphylaktischen Reaktionskörper subkutan injiziert werden, der erst 1 bis 2 Stunden später die volle Reinjektion folgen darf. Dieser Vorgang erfordert aber immerhin mehrere Stunden, was je nach der Dringlichkeit der Behandlung, so z. B. bei Diphtherie, einen unter Umständen unverantwortlichen Zeitverlust bedeuten, und überdies auch von den praktischen Ärzten, besonders am Lande, schwerlich immer durchgeführt werden könnte. Deshalb ist es am zweckmäßigsten, bei berechtigter Annahme eines bestehenden anaphylaktischen Zustandes, dem Patienten sofort einen Kubikzentimeter des betreffenden unverdünnten Heilserums in die Bauch- oder Oberschenkelgegend subkutan zu injizieren. Liegt Allergie vor, dann tritt schon nach kurzer Zeit an der Injektionsstelle starke Rötung auf, die sich rasch ausdehnen kann. Durch die Injektion werden aber die anaphylaktischen Reaktionskörper so weit abgesättigt werden, d. h. der allergische Zustand so weit abgeschwächt, daß man eine Stunde später ohne weiteres und ohne Besorgnis die volle Reinjektion subkutan oder intramuskulär folgen lassen kann, und in schwerst bedrohten Fällen wird man dann sogar die intravenöse Injektion wagen dürfen. Bei gefährdeten Fällen ist es angezeigt, schon die Vorprobe mit einem möglichst hochwertigen Heilserum, das 1000 bis 2000 Antitoxineinheiten im Kubikzentimeter enthält, durchzuführen. Diese Vorprobe erscheint auch in allen den Fällen zweckmäßig, wo überhaupt die intravenöse Injektion vorgenommen werden soll, immer unter der Voraussetzung natürlich, daß dies der Zustand des Patienten in bezug auf das durch die Erkrankung bedingte Gefahrenmoment (Zeitverlust) gestattet. Dagegen darf bei einer lebensbedrohenden Sachlage auf den eventuell bestehenden allergischen Zustand in Anbetracht des damit verbundenen Zeitverlustes keine Rücksicht genommen werden, man wird ein möglichst hochwertiges Heilserum intramuskulär oder intravenös injizieren. Dabei sollen nach FRIEDBERGER und DOERR die besten Erfolge dadurch erzielt werden, daß man das Heilserum, ganz besonders wenn man es intravenös geben muß, sehr langsam, sozusagen fraktioniert einspritzt, wodurch ohne allzu großen Zeitverlust das Heilserum dem Organismus kontinuierlich zufließt und die anaphylaktischen Reaktionskörper während der Injektionsdauer allmählich und so vollständig abgesättigt werden, daß es überhaupt nicht zu stürmischen anaphylaktischen Erscheinungen mehr kommt.

Tritt die Serumkrankheit kurz nach der Injektion und in Form eines akuten Schocks auf, so werden *Cardiaca*, besonders *Coffein* angewendet, und vor allem *Adrenalinpräparate*, so *Suprarenin* subkutan

1 ccm einer Verdünnung 1:1000, oder langsam intravenös $\frac{1}{10}$ bis $\frac{1}{25}$ ccm derselben Verdünnung in 200 ccm warmer physiologischer Kochsalzlösung einfließen gelassen.

Die erst nach Tagen auftretenden harmloseren Erscheinungen der anderen Art der Serumkrankheit werden im allgemeinen lediglich symptomatisch behandelt. Sind die Erscheinungen besonders störend, dann werden intravenös *Kalkpräparate*, ferner Injektionen von *Hypophysin* gegeben, bei starkem Juckreiz mildernde Salben, und gegen das Fieber *kalte Packungen* verordnet.

Wenn wir noch einmal kurz zusammenfassen, so kann es, insbesondere bei Reinjektionen von Heilserum zum *akut anaphylaktischen Schock* kommen, der unmittelbar nach der Reinjektion oder nur kurze Zeit nach dieser eintritt. Eine der wesentlichsten Ursachen des Schocks scheint eine Lähmung der Vasomotoren der Splanchnicusgefäße zu sein, die klinischen Symptome sind flatternder, frequenter Puls, kühle Extremitäten, Atemnot, Hinfälligkeitsgefühl, Urticaria und starke, rasch auftretende Ödeme, besonders im Gesichte.

Der akute anaphylaktische Schock tritt meistens dann auf, wenn die Serumreinjektion in der Zeit von 3 bis 8 Wochen nach der ersten Injektion erfolgt.

Viel häufiger begegnen wir nach Heilseruminjektionen einer Reaktion, die wir gemeinlich als die eigentliche *Serumkrankheit* bezeichnen, und die einmal als sogenannte *beschleunigte Reaktion* zwischen 4 und 7 Tagen auftritt und 2 bis 5 Tage andauert, ein andermal aber erst zwischen 8 und 14 Tagen nach der Erstinjektion zum Ausdruck kommt.

Als lebensbedrohend ist nur der akute anaphylaktische Schock besonders nach intravenöser Injektion anzusehen, doch gehört auch hier ein letaler Ausgang zu den größten Seltenheiten.

Der Arzt soll den Patienten auf die Möglichkeit einer Serumkrankheit zugleich mit der Beruhigung aufmerksam machen, daß die oft sehr lästigen Symptome an sich ungefährlich sind, er darf sich aber niemals aus übertriebener Ängstlichkeit vor der Gefahr einer Serumkrankheit, von einer Heilseruminjektion, wo diese indiziert erscheint, abhalten lassen. Ist das Gefahrenmoment für den Patienten bereits ein großes, dann kann auch die Vorprobe entfallen, die Injektion des Heilserums (Diphtherie) wird unter Beobachtung der vorgesehenen Kautelen ohne Zeitverlust durchgeführt.

Die Art der Einverleibung der Sera. Was schließlich die Art der Einverleibung der Heilsera betrifft, so kann allgemein gesagt werden, daß *die höchste und rascheste Konzentration der Antikörper im Blute durch intravenöse Injektionen erzielt wird*. Erheblich weniger rasch und geringer ist sie nach *intramuskulärer* Darreichung, doch wirkt diese, was Raschheit und Menge des Übertrittes von Antikörpern ins Blut betrifft, noch *zehnmal besser als die subkutane* Injektion. Dies festzuhalten ist insbesondere wichtig für die *Behandlung der Diphtherie*, bei welcher noch immer viel zuviel von der subkutanen Injektion Gebrauch gemacht wird.

Einen besonderen Vorteil und eine besondere Bequemlichkeit für Arzt und Patienten bietet die Verfüllung der Heilsera in schon gebrauchts-

fertige Spritzen, nach Art der deutschen *Serülen-* oder der österr. *Serokord-Packung*, die überdies sicherste Garantie für sterile Durchführung der Injektion gewährleistet, da der Arzt nur mehr die oberflächliche Hautdesinfektion durchzuführen hat und jegliches Sterilisieren von Spritze und Nadel in Wegfall kommt.

Nach diesen Erörterungen allgemeiner Natur wenden wir uns der Serumbehandlung im besonderen zu.

4. Spezieller Teil

Das Diphtherie-Heilserum

Von der Entdeckung der gegen die Diphtherieerkrankung gerichteten *Antitoxine* und ihrer künstlichen Darstellung und Gewinnung durch BEHRING hat die ganze Heilserumtherapie ihren Ausgang genommen und wurde auch am Diphtherieserum am allereingehendsten studiert. Über die wirklichen Erfolge der Heilserumtherapie kann heute wohl kein Zweifel mehr bestehen, wenn auch immer noch hier und dort wieder Gegner und Zweifler auftreten. Einer der ersten in dieser Richtung war BINGEL, der behauptete, daß man durch Injektion mit gewöhnlichem normalem Pferdeserum ganz die gleichen Erfolge erzielen könne wie mit dem Immunserum. Es zeigte sich aber, daß selbst in der Statistik BINGELS, wenn er das Immunserum rechtzeitig angewandt hatte, der Erfolg völlig zugunsten des Immunserums ausfiel, und daß er überdies mit normalen Pferdeseris gearbeitet hatte, die, wenn auch in geringen Mengen, so doch immerhin Antitoxin enthalten hatten. In jüngster Zeit hat SZONNTAGH die Erfolge der Diphtherieheilserumtherapie angezweifelt und die Behauptung aufgestellt, die Diphtherie sei überhaupt nicht im bisherigen klinischen Sinne, sondern vielmehr als eine endogene Erkrankung aufzufassen.

Da von einzelnen Autoren nachgewiesen wurde, daß es verschiedene, serologisch voneinander trennbare Typen der Diphtheriebazillen (HAMMERSCHMIDT u. a.) gebe, was insbesondere auch für die Bazillen der croupösen Diphtherie (DIMITRIEVIC, JOVANOVIC) behauptet wird, und da man ferner wußte, daß oft gerade diejenigen Stämme, die aus allerschwersten Diphtheriefällen gezüchtet wurden, sich in der Kultur als schlechte Giftbildner erwiesen, ist wiederholt die Virulenz der Bazillen als ein von der Giftbildung zwar ganz unabhängiger, aber dennoch als ein für den Krankheitsverlauf wesentlicher Faktor in den Vordergrund gestellt worden. Wir werden darauf bei Besprechung der Wirkung der einzelnen Sera zurückkommen.

Besonderes Aufsehen erregte aber eine Publikation FRIEDBERGERS, in welcher der Verfasser die Behauptung aufstellte, daß das eigentlich krankmachende Gift der Diphtheriebazillen gar nicht jenes sei, das wir aus der künstlichen Kultur gewinnen und mit dem wir die Antitoxine erzeugen, weshalb auch der ganze Vorgang und die Pathogenese des Krankheitsprozesses anders sei, als dies unsern experimentellen Versuchen und Ergebnissen mit Toxin und Antitoxin entspreche.

Ich habe durch meinen Schüler FUKUTAKI schon vor Jahren den Nachweis erbringen lassen, daß das in den Diphtheriebazillen enthaltene Gift identisch ist mit demjenigen, das wir als wasserlösliches Produkt in der Kultur gewinnen, und daß alle älteren, gegenteiligen Behauptungen falsch sind. Die jüngsten Arbeiten von PRIGGE, ferner von EISLER und KOVAC bestätigen diese Ergebnisse, wobei besonders die Untersuchungen EISLERS die interessante Tatsache zu ergeben scheinen, daß das Diphtheriegift nicht von den Bazillen ausgeschieden, sondern erst bei deren Zugrundegehen aus den Leibern frei wird. Dadurch erkläre es sich, daß man gerade aus den virulentesten Bazillen, die aus schwersten Krankheitsfällen gezüchtet wurden, in der künstlichen Kultur häufig nur eine geringe Giftausbeute erhalte. Ich bin auch aus diesem und anderen Gründen der Ansicht, daß eine antiseptische Behandlung der Diphtheriebeläge als solche neben der Serumbehandlung keineswegs nebensächlich ist, weil damit die Giftquellen, die Bakterien selbst bekämpft wurden.

Was die *Wirkung des Immunserrums* und den heilenden Charakter betrifft, so tritt dieser besonders in seiner Auswirkung auf das Allgemeinbefinden des Kranken augenfällig in Erscheinung. In vielen Fällen fällt das Fieber fast kritisch zur Norm, eine manchmal bereits aufgetretene toxische Nephritis wird günstig beeinflußt, die Membranen stoßen sich ab, der Fötör verschwindet, die Drüsenschwellungen und die periglandulären ödematösen Schwellungen des Halses gehen auffallend rasch zurück. Das so gefürchtete Übergreifen der Beläge auf den Kehlkopf und die Bronchien wird verhindert und die postdiphtheritische Lähmung verhütet, vorausgesetzt allerdings, daß *das Serum rechtzeitig* und in *ausreichender Menge* gegeben wird. Es kann hier nicht auf die umfangreichen Statistiken, die in fast allen Ländern in dieser Beziehung erhoben wurden und dies in völlig klarer und überzeugender Weise dartun, näher eingegangen werden, denn es liegt kein Grund vor, unsere bisherige Auffassung über die Diphtheriegiftwirkung und ihre therapeutische Behandlung mit Heilserum zu korrigieren.

Auf ein ganz anderes Gebiet gehört die hier und dort betonte Beobachtung, daß die *therapeutischen Erfolge* bei Anwendung *mittelwertiger Sera* oft viel bessere seien, als wenn hochwertige Immunsera eingespritzt werden. Diese Beobachtung, deren Richtigkeit für viele Fälle nicht bestritten werden soll, hat eine besondere Ursache, auf die wir später noch zurückkommen werden.

Auch die Klagen, die über ein vollkommenes *Versagen* der Heilserumtherapie bei gewissen Diphtheriefällen geführt werden, gehören hierher, und wir werden uns bei Besprechung der *Diphtheria gravis* damit entsprechend zu befassen haben.

Was nun zunächst die *allgemeine Anwendung* der Diphtheriesera betrifft, so müssen wir unterscheiden, ob es sich um *therapeutische* oder *prophylaktische Zwecke* handelt.

Die *therapeutischen* Immunsera werden durchwegs von Pferden gewonnen, und wir unterscheiden die *genuinen Pferdeimmunsera*, wie sie natürlicherweise durch Aderlaß gewonnen werden, und die

konzentrierten Diphtherieheilsera, bei welchen durch verschiedene physikalische und chemische Verfahren (Fällungen) alle Eiweißsubstanzen des Blutserums eliminiert und nur jene Serumbestandteile (Pseudoglobuline), an denen die Antitoxine hängen, zurückbehalten und konzentriert werden. Man geht dabei von der Überlegung aus, daß der Heileffekt ein um so wirksamerer ist, je größere Antitoxinmengen wir dem Kranken mit der Seruminjektion in die Blutbahn bringen. Da dies bei dem viel geringeren Gehalt der genuinen Sera an Antikörpern in besonderen Fällen sehr große Serummengen erfordern würde, bietet nur die Konzentrierung der ausschließlich antitoxinhaltigen Eiweißkörper die Möglichkeit, mit kleineren Volumina doch größere Mengen von Antitoxinen einzuspritzen. Wenn man bedenkt, daß es auf diese Weise gelingt, konzentrierte Sera herzustellen, die in einem Kubikzentimeter bis zu 2000 Antitoxineinheiten (*Madsen* in Kopenhagen), also ein Vielfaches der gleichen Menge eines genuinen Serums an wirksamer Substanz bei annähernd gleichem Eiweißgehalt enthalten, so wird man darin einen gewissen Vorteil ohne weiteres erkennen. Der Vorteil liegt aber auch noch auf einem anderen Gebiete. Da die meisten Diphtherieheilsera einen Karbolgehalt von 0,5% aufweisen, so haben große Dosen von genuinen Seren, wenn solche im gegebenen Falle notwendig sind, besonders bei intravenöser Injektion den Nachteil, daß es zu Karbolvergiftungen mit allen Folgeerscheinungen kommen kann. *Durch Benützung der konzentrierten, gereinigten Sera haben wir die Möglichkeit, viel geringere Mengen Gesamtvolumen und doch viel mehr wirksame Antikörper bei gleichzeitig viel geringerer Karbolwirkung einzuspritzen.*

Diesen Vorteilen stehen allerdings auch gewisse Nachteile gegenüber, weshalb manche Kliniker der Verwendung von genuinen mittelwertigen Seren den Vorzug geben. Es wird nämlich vielfach angenommen, daß in den *genuinen, unveränderten Immunseren* neben den ausschließlich das Gift neutralisierenden Immunkörpern noch andere Substanzen wirksam zur Geltung kommen, und zwar *antiinfektiöse Stoffe*, die ganz unabhängig von der Giftneutralisation gegen die Infektion als solche gerichtet sind, und in den künstlich konzentrierten Immunseren, die ausschließlich nur jenes Eiweiß enthalten, an welches die Antitoxine gebunden sind, fehlen. Diese antiinfektiösen Bestandteile des Serums würden zunächst nach zwei verschiedenen Richtungen wirken, die sich aber schließlich zu einer gemeinsamen Auswirkung vereinen würden. Fürs erste würden sie als Eiweißkörper an sich im Sinn einer *unspezifischen Proteinkörpertherapie*, wie dies ja jedem artfremden Eiweiß, also auch dem Pferdeserum zukommt, nicht nur eine allgemein resistenzsteigernde Reaktion, sondern auch eine ausgesprochene Leukozytose, ganz besonders eine Vermehrung der polymorphkernigen Leukozyten, der eigentlichen Phagozyten hervorrufen. Zweitens seien in jedem genuinen Diphtherieserum auch *Opsonine* und *Bakteriotropine* (siehe diese), also jene unmittelbar gegen die Bakterien selbst gerichteten *antiinfektiösen Immunkörper* vorhanden, die deshalb bei der Immunisierung mitentstehen müssen, weil ja die Pferde niemals mit reinem Diphtheriegift, sondern

mit einem Kulturfiltrat, das neben den Giften auch Bazillenleiber und aufgelöstes Bakterieneiweiß enthält, immunisiert werden. Nun wirken sich aber die Opsonine und Bakteriotropine, wie wir dies bei Besprechung dieser Immunkörper kennengelernt haben, nur im Vereine mit den polynukleären Leukozyten im Sinn einer Bakterien vernichtenden Phagozytose aus, ein Moment, das nunmehr im vorliegenden Falle durch Zusammenwirken dieser beiden im genuinen Serum enthaltenen Komponenten ganz besonders gegeben erscheint.

Tatsächlich läßt sich nach Injektionen von genuinen Seren eine derart gesteigerte Leukozytose nachweisen. Da überdies bei Verwendung mittelwertiger Sera an sich schon größere Serummengen gegeben werden als bei jener von hochwertigen, genuinen, ganz besonders aber von konzentrierten Seren, so könnte schon dadurch eine erhöhte unspezifische und antiinfektiöse Wirkung erzielt, vielleicht überhaupt erst ermöglicht werden. Aus einer derartigen Wirkungsweise der genuinen Sera würde sich dann die Beobachtung vielleicht hinreichend erklären lassen, daß mittelwertige Sera manchenmal scheinbar bessere Heilerfolge bringen als hochwertige. Dabei stünde diese Beobachtung keineswegs im Widerspruche zu unserer Auffassung, daß der wichtigste Heilfaktor in der Behandlung der Diphtherie auf einer Neutralisation des Giftes, also auch bei Verwendung mittelwertiger Sera auf den in ihnen enthaltenen Antitoxinen beruht, sondern sie besagt nur, daß neben der Giftneutralisation auch die Vernichtung der Bazillen, die die fortlaufende Quelle der Infektion und Giftproduktion darstellen, als Heilfaktor mit in Frage kommt.

Wir dürfen, wenn wir unsere Auffassung, daß durch die intravenöse Einverleibung von hochwertigen konzentrierten Seren das wichtigste Heilmoment, nämlich die Blutbahn mit Antitoxin zu überschwemmen, sofort und am zweckmäßigsten erreicht wird, neuerlich betonen, doch andererseits nicht vergessen, daß das Diphtherieheilserum in der Mehrzahl der Fälle intramuskulär, ja sogar subkutan gegeben wird, und dann unter Umständen die künstlich konzentrierten Heilsera mit höherem Eiweißgehalte *schlechter resorbiert* werden als die genuinen Sera. Das kann aber zur Folge haben, daß trotz des hohen Antitoxingehaltes der konzentrierten Sera bei intramuskulärer insbesondere aber subkutaner Injektion unter Umständen weniger Antikörper resorbiert werden und überdies verspäteter in die Blutbahn kommen, als bei Verwendung genuiner, leichter resorbierbarer Sera. Dazu kommt noch, daß das *längere Verbleiben* der Antitoxine in der Blutbahn von der im Blute kreisenden gesamten Eiweißmenge des einverleibten Immunserums abhängt, und so könnten diese bei konzentrierten Seren unter Umständen auch rascher aus der Blutbahn verschwinden als jene der mittelwertigen genuinen Sera.

Trotz allem aber verbleibt die intravenöse Anwendung konzentrierter Sera in besonders bedrohlichen Fällen das Ideal der Behandlung, weil nur auf diese Weise sofort die gewünschte Anzahl von Antitoxineinheiten in möglichst geringer Volummenge (Verhütung der Anaphylaxie und Karbolwirkung) in die Blutbahn eingebracht werden kann. Denn

die drohende Vergiftung durch das in die Blutbahn eindringende Gift stellt ja in diesem Augenblicke das größte Gefahrenmoment, dem ohne Zeitverlust begegnet werden muß, dar.

Obgleich dieser ganze Fragenkomplex noch kontrovers und nicht einwandfrei entschieden ist, so mußte ich doch des allgemeinen Interesses halber, das ihm von Klinikern und praktischen Ärzten entgegengebracht wird, etwas näher auf ihn eingehen.

Für die *therapeutische Anwendung* des Diphtherieserums gilt als oberster Grundsatz, daß die Wirkung naturgemäß um so intensiver sein wird, je rascher die Antitoxine in das Blut gelangen. Daraus ergibt sich die Abhängigkeit dieser Serumtherapie von der Art der Einverleibung und von der Zeit, wann diese seit dem Bestande der Infektion durchgeführt wird. Der Zeitpunkt, zu welchem selbst die höchsten Antitoxinmengen nicht mehr imstande sind, das an den Zellen bereits gebundene Toxin zu neutralisieren, kann bei schweren Erkrankungen schon sehr bald eintreten, und der tödliche Ausgang ist dann trotz ausgiebiger Seruminjektionen nicht mehr zu verhindern. H. SCHMIDT faßt diese Indikation mit folgenden Worten zusammen: „Die antitoxischen Sera müssen so früh wie möglich, so zweckmäßig wie möglich und in ausreichenden Mengen gespritzt werden.“ HAMBURGER betont mit Recht immer und immer wieder die Wichtigkeit des *Gefahrenmomentes*, das in allererster Linie den behandelnden Arzt zu leiten hat, und dem gegenüber alles andere in den Hintergrund treten müsse. Ist der Zustand des diphtheriekranken Patienten bedrohlich oder ist die Lokalisation der Beläge derartig, daß die Bedrohlichkeit zu erwarten steht, so ist unter allen Umständen die sofortige Einleitung bzw. Durchführung der Serumtherapie ohne Rücksicht auf irgendwelche bakteriologische Untersuchungsergebnisse indiziert.

Im allgemeinen darf man wohl sagen, daß die Aussichten eines Heilerfolges in erster Linie von der rechtzeitigen, d. h. möglichst frühzeitigen Anwendung abhängen.

Wichtig ist auch die Art der Dosierung des Heilserums, doch ist in dieser Frage noch keine Einheitlichkeit erzielt worden, wenn immer auch festgestellt werden muß, daß man in neuester Zeit und auf Grund umfangreicher Erfahrung mit viel höheren Dosen arbeitet als früher. Durchschnittlich werden von MADSEN für mittelschwere Fälle 100 Antitoxineinheiten pro Kilogramm Körpergewicht empfohlen, wogegen die Wiener Schule bei mittelschweren und schwereren Fällen 200 bis 500 Antitoxineinheiten pro Kilogramm injiziert.

PARK hat folgendes Schema aufgestellt, dem eine gewisse Durchschnittsgeltung nicht abgesprochen werden kann. Danach injiziert man in leichten Fällen Kindern bis zu 2 Jahren 2000 bis 3000 A. E., bis 15 Jahre 3000 bis 4000 A. E., Erwachsenen 3000 bis 5000 A. E., und zwar intramuskulär. In mäßig schweren Fällen Kindern bis zu 2 Jahren 3000 bis 5000 A. E., bis zu 15 Jahren 4000 bis 10.000 A. E., Erwachsenen 5000 bis 10.000 A. E. intramuskulär, in schweren Fällen Kindern bis zu 2 Jahren 5000 bis 10.000 A. E., bis 15 Jahren 10.000 bis 15.000 A. E., Erwachsenen 10.000 bis 20.000 A. E., aber intravenös, nicht mehr

intramuskulär, und in sehr schweren Fällen Kindern von 2 Jahren bis zu 10.000, bis 15 Jahren 20.000 und Erwachsenen bis zu 50.000 A. E. (auf 37° vorgewärmt) intravenös. Die Injektionen können natürlich im Bedarfsfalle wiederholt und gleichzeitig intravenös und intramuskulär verteilt gegeben werden.

Die Engländer stehen auf dem Standpunkt, von allem Anfange an mit hohen Dosen zu arbeiten und geben zunächst bis zu 50.000 A. E. intravenös und im Bedarfsfalle schon nach 12 bis 24 Stunden eine zweite Injektion von 20.000 A. E. intramuskulär.

Im Hygienekomitee des Völkerbundes wurden allgemeine Richtlinien für die Dosierung der Diphtherieheilsersa vorgeschlagen, nach denen man in leichteren Fällen 10.000 A. E., in schwereren 20.000 A. E. und in schwersten 100.000 A. E., und zwar intramuskulär injizieren soll.

Es muß aber immer wieder betont werden, daß vor allem für den Erfolg der Zeitpunkt, wann injiziert wird, maßgebend ist, daß nicht bloß die Schwere des Falles, sondern auch die Dauer der Erkrankung sowohl bei Kindern wie bei Erwachsenen ausschlaggebend sein kann.

Völlig unentschieden ist auch noch die Frage, ob man die hohen Dosen am zweckmäßigsten auf einmal oder verteilt auf mehrere Tage geben soll, und die Erfahrungen der einzelnen Kliniker gehen in dieser Richtung nicht parallel. Insbesondere der Späterkrankung liegt manchmal eine ausgebreitete *Diphtheriebazillen-Sepsis* zugrunde, wobei aus zahlreichen Bazillenherden fortwährend Toxin ausgeschieden werden kann. Dies erfordert einen erhöhten und andauernden Antitoxingehalt des Blutes, der nur durch Verabfolgung hoher Dosen erzielt werden kann, durch den einzig und allein auch am ehesten Lähmungen und Spättode verhindert werden können.

Allerdings hat eine sehr frühzeitige und energische Behandlung zur Folge, daß durch die Neutralisation des Giftes die Ausbildung einer *aktiven Immunität* erschwert oder doch wesentlich verzögert werden kann, so daß solche Personen leichter ein zweitesmal erkranken können. Dagegen erlangen Menschen, die das Immunserum erst verspätet erhalten und deshalb bereits der Giftwirkung ausgesetzt waren, oftmals eine aktive Immunität, die sie dann vor späteren Erkrankungen schützen kann. In dieser Beziehung sei erwähnt, daß SIEGL, ein Schüler HAMBURGERS, die Möglichkeit einer Wiedererkrankung auch bei solchen aktiv Immunisierten unter anderem darauf zurückführt, daß durch fortwährende oder öftere Infektionen mit Diphtheriebazillen im Laufe des Lebens, auch wenn diese nicht zur direkten Erkrankung führen, doch eine Absättigung der im Blute kreisenden Antitoxine, die bei aktiver Immunität stets nachzuweisen sind, herbeigeführt werden könne. Bei völliger Absättigung würde ein derartiges Individuum für eine neuerliche Diphtherieerkrankung empfänglich geworden sein. Zu dieser an sich sehr beachtenswerten Auffassung muß allerdings bemerkt werden, daß wohl auch noch andere Umstände mitspielen müssen, weil ja durch das Absättigen der im Blute kreisenden Antitoxine allein nicht auch die an den Zellen bestehende Immunität ebenfalls zum Erlöschen gebracht würde, die ja jederzeit zur Neuproduktion von Antitoxinen im Bedarfsfalle bereitsteht.

Um wieder auf die therapeutische Anwendung des Diphtherieheilserums zurückzukommen, sei erwähnt, daß auf Grund experimenteller Erforschung festgestellt wurde, daß die *Heilwirkung des Diphtherieserums bei intravenöser Injektion sich 500mal stärker auswirkt als bei subkutaner und daß die intramuskuläre Applikation der subkutanen um mehr als 100fach überlegen ist*. Demnach ist es als ein Kunstfehler anzusehen, wenn selbst bei mittelschweren Fällen das Diphtherieheilserum subkutan, statt intramuskulär gegeben wird. Bei Kleinkindern, wenn höchstes Gefahrenmoment besteht und die intravenöse Injektion auf Schwierigkeiten stößt, wird von manchen Seiten die *intraperitoneale* Injektion empfohlen. Bei manchen besonders schwer toxischen oder infausten Fällen injizierte FRIEDEMANN mit bestem Erfolg das auf 37° vorgewärmte Serum *intralumbal*. Es sind in der Literatur einige Fälle angeführt, bei welchen auf diese Weise durch wiederholte Injektionen bis zu 3 mal 100.000 A. E. injiziert und dadurch sogar schwerste Fälle mit Kehlkopfstenosen gerettet wurden. Es wurde auch versucht, in solchen und ähnlichen Fällen die Erfolge der intravenösen oder intramuskulären Injektionen durch gleichzeitige Darreichung von Theobzw. Euphyllin und der damit zusammenhängenden Verstärkung der Permeabilität der Gewebe zu verbessern (KUNDRATITZ).

Im allgemeinen wird man aber wohl mit der intramuskulären Injektion das Auslangen finden und die intravenöse Injektion auf die schwersten Fälle beschränken können. Die intravenöse Injektion wird man dann zur Verhütung eventueller Anaphylaxiereaktionen (Serumvorprobe) und der Karbolwirkung, wie schon früher erwähnt, durch langsames Einfließenlassen des Serums in Minutenintervallen ausführen.

Niemals darf man sich bei Fortbestehen toxischer Krankheitserscheinungen trotz der Seruminjektion auf diese einmalige Injektion beschränken, man muß dann vielmehr auch an den folgenden Tagen die Serumbehandlung mit wirksamen Dosen fortsetzen.

Die Diphtheria gravis. Es gibt leider Fälle von Diphtherieerkrankungen, bei denen die Heilserumtherapie trotz scheinbar rechtzeitiger Anwendung manchmal vollkommen versagt, bei der sogenannten *Diphtheria gravis*.

Die Ursachen der echten *Diphtheria gravis* sind noch keineswegs sicher erforscht. Man vermutet einerseits, daß eine besondere *Virulenz* der Diphtheriebazillen, kombiniert mit einer entsprechend *geringen Widerstandsfähigkeit* des betreffenden Menschen, die Ursache sei, oder andererseits, daß sie dadurch bedingt werde, daß die Diphtherieinfektion zu irgendeiner schon *bestehenden Erkrankung* noch hinzukommt, oder aber selbst wieder durch eine *Mischinfektion* mit anderen Erregern kompliziert werde. Dabei könnte die nicht diphtheritische Erkrankung sehr wohl den schließlich ungünstigen Ausgang bestimmen, ohne daß dies immer sichtbar klar zum Ausdruck kommen muß. In diesem Falle wäre dann das Versagen der Serumtherapie natürlich nur ein scheinbares. Solche Verhältnisse wurden nun schon mehrmals sicher festgestellt, besonders ist in solch schweren Fällen von *Diphtheria gravis* eine *Mischinfektion mit hämolytischen Streptokokken* beobachtet worden.

DOLD teilt die Krankheitsbilder der Diphtherie in drei Gruppen. Erstens die reinen Diphtherieerkrankungen, bei welchen das Serum zu voller Wirksamkeit gelangt. Zweitens Mischinfektionen von Diphtheriebazillen mit septischen und gewebstoxischen Bakterien, bei welchen naturgemäß das Heilserum nur eine beschränkte Wirkung, nämlich nur auf die Diphtherieerkrankung haben kann. Drittens gewebstoxische Infektionen, bei welchen die Diphtheriebazillen nur als Begleitbakterien auftreten und für die Erkrankung als solche keine wesentliche Rolle spielen, weshalb auch das Heilserum keinerlei wesentliche Wirkung entfalten kann, trotzdem die Diphtheriebazillen bakteriologisch nachgewiesen wurden.

Was zunächst die Rolle der *hämolytischen Streptokokken* betrifft, so werden sie hauptsächlich und sehr häufig bei schwer toxischen und foudroyant verlaufenden Fällen gefunden und geben auch der Krankheit ein eigenes Gepräge. Die *septische Diphtherie* ist meist schon kenntlich durch die schmutzig grünen bis schwärzlichen nekrotisierenden Beläge, den bestehenden Fötör und durch blutigeitrigem Nasenfluß. In solchen Fällen finden wir zumeist hämolytische Streptokokken. Wenn auch die Einwände DEICHERS richtig sind, daß man fast in 50% aller Diphtherien hämolytische Streptokokken in den Kulturen findet, so scheinen doch in den erwähnten Fällen die Mischinfektionen mit diesen eine ganz andere und viel größere Rolle zu spielen, ebenso wie dies ja auch bei Mischinfektionen von Diphtherie und Scharlach (Scharlachstreptokokken) der Fall ist.

Aus diesen Gründen hat man *Mischsera hergestellt, die nicht nur gegen das Toxin der Diphtheriebazillen, sondern zugleich auch gegen die Streptokokkeninfektion und so insbesondere auch gegen Scharlachinfektion gerichtet sind oder kombiniert die Injektionen beider Sera*. Derartige Sera werden von den *Höchster Farbwerken (Streptoserin)*, von den Serumwerken *Ruete Enoch (Hamburg)* und dem *Wiener Serotherapeutischen Institut* als *kombiniertes Diphtherie-Streptokokken-Serum* erzeugt. Die *Sächsischen Serumwerke* geben ein sogenanntes *Symbioseserum* aus, das dadurch gewonnen wird, daß Diphtheriebazillen und hämolytische Streptokokken gemeinsam in der Kultur gezüchtet, und dann mit diesen Mischkulturen Pferde immunisiert werden, die dann ein Immuneserum geben, das sowohl gegen die Diphtheriebazillen und ihre Gifte, als auch gegen die hämolytischen Streptokokken gerichtet ist. Derartige Sera werden bei Verdacht auf septische Diphtherie zu 20 bis 50 ccm eingespritzt und die Injektion im Bedarfsfalle wiederholt.

Für den Praktiker ist es deshalb von besonderem Interesse, zu wissen, daß Diphtheriebazillen in Belägen auch lediglich als Begleitbakterien vorkommen können, und daß es völlig falsch wäre, sich als Arzt in der Behandlung gegenüber dem Kranken lediglich vom Ausfalle der bakteriologischen Untersuchung leiten zu lassen. Die bakteriologische Diagnose ist für den Krankheitsfall und das Handeln des Arztes nicht das Maßgebende, nur das Krankheitsbild darf entscheidend sein für die Behandlung des Arztes, weil in sehr vielen Fällen bakteriologische Diphtherie keineswegs gleichbedeutend ist mit klinischer Diphtherie,

selbst dann nicht immer, wenn ausgesprochene Mandelentzündung vorliegt. Diese Kenntnis wird auch in vielen Fällen zur richtigen Beurteilung des scheinbaren Versagens der Heilserumtherapie von Wert sein. Aus ganz denselben Gründen aber bin ich ein Anhänger der ausgiebigen lokalen Behandlung aller diphtherieverdächtigen Beläge, und zwar von allem Anfang an, wo dies möglich ist. Ich möchte dieser Behandlungsweise besonders das Wort reden, weil sie in der heutigen Zeit der unbestreitbaren Erfolge der Heilserumtherapie vielfach für überflüssig gehalten und deshalb vernachlässigt wird. *Ich empfehle dafür ein mehrmals tägliches Pinseln der Beläge mit 5% Sulfozalizylsäure, weil diese nicht nur ein gutes Desinfiziens darstellt, sondern auch das Diphtherietoxin, wie ich zeigen konnte, zu einer ungiftigen Verbindung ausfällt.* Mit gutem Erfolge kann auch PREGL'sche Jodlösung zum Gurgeln verwendet werden.

Es gibt aber *schwerste Formen von Diphtheria gravis*, bei denen wir *keine Mischinfektion* nachweisen können und als deren Ursache wir nach allem unserem Wissen nur annehmen können, daß eine *besondere Virulenz* der Bazillen die Ursache ist. Die Virulenz dürfte in einer besonders regen Giftauusscheidung zu suchen sein, die speziell im menschlichen Organismus, nicht aber in der künstlichen Kultur statt hat, und es scheint sich dabei überdies um ein Diphtheriegift von ganz besonders starker Gewebsaffinität zu handeln, insofern dieses Gift besonders rasch und fest an die giftempfindlichen, lebenswichtigen Zellen verankert wird. Hier kann natürlich schon ein Versäumnis weniger Stunden in der Darreichung des Heilserums von allerschwersten Folgen sein. Daß es sich aber auch hier um eine Vergiftung mit dem uns bekannten Diphtheriegift handelt, gegen dessen Wirkung mit unserem Heilserum erfolgreich angekämpft werden kann, scheinen jene Fälle von *Diphtheria gravissima* zu beweisen, über die in jüngster Zeit aus verschiedenen Ländern berichtet wurde und bei denen doch noch Erfolge, allerdings nur mehr mit enorm hohen Heilserumdosen erzielt wurden. BIE in Kopenhagen erzielte bei derartig trostlosen Fällen durch Serumgaben von 100—200.000, ja sogar 500.000 A. E. sehr gute Erfolge, und ähnliches wird auch aus anderen Ländern, wo die *Diphtheria gravissima* häufiger in Erscheinung tritt, berichtet. Da auch hier wieder als Wichtigstes der Zeitpunkt der Injektion im Vordergrund steht, ist es von wesentlichster Bedeutung, die ersten Symptome einer solchen Erkrankung rechtzeitig zu erkennen. Nach KLEINSCHMIDT ist das *wichtigste Symptom der malignen Diphtherie die Kieferwinkeldrüsenentzündung mit periglandulärem Ödem, ein Signum malum, bei dessen Auftreten die Indikation für unverzügliche Verabfolgung höchster Serumdosen und in zweckmäßigster Form* (intravenös allein oder kombiniert intravenös-intramuskulär) *zwingend gegeben ist.*

Wir haben also gar keine Ursache, an den Erfolgen der Diphtherieheilserumtherapie und an der Richtigkeit unserer Forschungsergebnisse zu zweifeln, es scheint eben vielmehr alles auf die rasche und zweckmäßige Darreichung des Heilserums, besonders in den schweren und schwersten Fällen, anzukommen.

HENTSCHEL hat neben der Behandlung mit Pferdeimmenserum die Verwendung von *menschlichem Rekonvaleszentenserum* bei besonders schweren Fällen vorgeschlagen, unter der Vorstellung, daß menschliches antitoxisches Serum leichter in die menschlichen Zellen eindringe, um das dort schon verankerte Gift loszureißen. Diese Art der Therapie hat sich aber bisher nicht durchgesetzt.

In jüngster Zeit wurde auch angeregt, bei der Immunisierung der Pferde besonderes Gewicht darauf zu legen, daß im Verlaufe derselben neben den Antitoxinen auch antiinfektiöse, direkt gegen die Diphtheriebazillen selbst, also gegen die Infektion als solche gerichtete Schutzstoffe in erhöhtem Maße zur Ausbildung kommen (siehe mittelwertige Sera).

Zu erwähnen wäre noch, daß man bei *Augendiphtherie* neben der Allgemeinbehandlung mit dem Heilserum auch dessen Einträufelung in den Bindehautsack und bei *Wund- oder Vaginaldiphtherie* das Auflegen von mit Heilserum getränktem Gazestreifen empfohlen hat.

Zur *passiven prophylaktischen Serumbehandlung* verwendet man am besten *Rinder- oder Hammelserum*, um einer Sensibilisierung durch Pferdeeiweiß auszuweichen. Zur prophylaktischen Immunisierung genügen 500 bis 1000 A. E. Die so erzielte Schutzwirkung hält 2 bis 3 Wochen, also nur für die Zeit größter Gefährdung an. Nach einer Statistik SELIGMANN'S für Berlin erkrankten in jenen Familien, in denen die übrigen Kinder zur Zeit der Gefährdung prophylaktisch mit Serum behandelt worden sind, diese in ganz auffallend geringerer Zahl als in jenen, wo dies nicht geschieht. Aber der Wert der prophylaktischen Serumbehandlung wird mit Rücksicht auf den nur kurz andauernden Schutz von manchen Klinikern und Epidemiologen in Zweifel gezogen, und an deren Stelle die aktive Immunisierung (siehe dort), als solche oder kombiniert mit Schutzserum bevorzugt.

In Österreich unterliegen alle Diphtheriesera einer staatlichen Kontrolle in bezug auf Antitoxingehalt, Keimfreiheit, Eiweiß- und Karbolgehalt und erhalten eine bestimmte Laufzeit, über welche hinaus sie nicht mehr verwendet werden dürfen und innerhalb welcher mehrere Kontrollprüfungen vorgenommen werden. Die Heilsera sollen vor Licht geschützt und kühl aufbewahrt werden und die Apotheken sind verpflichtet, gewisse Sorten des Diphtherieheilserums stets vorrätig zu halten. Im allgemeinen halten sich die Sera ohne sich zu ändern durch Jahre hindurch, doch bildet sich manchmal beim Lagern ein leichter Bodensatz, der auf dem Ausfallen von Euglobulin, einer Eiweißfraktion, an der keine Immunkörper hängen, beruht. Sie ist daher ohne Bedeutung. Manche Sera, insbesondere die konzentrierten Sera weisen oft eine Opaleszenz auf, der ebenfalls keinerlei Bedeutung zukommt. Erscheint ein Fläschchen direkt trüb, oder enthält es einen auffälligen Bodensatz, dann ist es als möglicherweise verunreinigtes Serum von der Verwendung auszuschließen und zur Überprüfung einzusenden. Auf den Etiketten muß die Anzahl der Antitoxineinheiten und die Zahl der Kubikzentimeter, die das Fläschchen enthält, ersichtlich sein. Ein Serum ist um so hochwertiger, je mehr Antitoxinein-

heiten in je einem Kubikzentimeter enthalten sind. Als mittelwertige Sera sind solche anzusehen, die einen Antitoxingehalt von 250 bis 500 A. E. pro Kubikzentimeter enthalten. Aus der Menge der angegebenen Kubikzentimeter und der Gesamtzahl der Antitoxineinheiten läßt sich der Gehalt an Antitoxineinheiten für den einzelnen Kubikzentimeter jeweils leicht errechnen. Die Etiketten tragen überdies eine staatliche Kontrollnummer, auf Grund welcher eine Serie bei eventuellem Zurückgehen an Wertigkeit oder bakterieller Verunreinigung staatlich eingezogen wird, so daß stets nur überprüftes Serum im Handel bleibt. Außerdem ist auch die Dauer der Verwendbarkeit an den Etiketten deutlich zu ersehen.

Das Tetanuserum

Die Anforderungen, die man an ein Heilserum im strengen Sinne des Wortes stellt, werden auch vom Tetanuserum nicht voll erfüllt insofern es bei einmal ausgebrochenem Tetanus nur im geringsten Maße gelingt, das bereits an die Nervensubstanz gebundene Tetanustoxin durch das Antitoxin loszureißen oder einen durch dieses in den Zellen bereits gesetzten Schaden auszugleichen. Es werden allerdings immer wieder in der Literatur Fälle beschrieben, bei welchen durch außerordentlich hohe und wiederholte Gaben von Tetanusantitoxin, besonders nach subduraler oder intralumbaler Injektion, günstige Erfolge erzielt wurden, aber eben dies ist an sich schon der beste Beweis dafür, daß wir den einmal ausgebrochenen Tetanus mit Serum nur schwer beeinflussen können. Und zur richtigen Beurteilung dieser Heilerfolge kommt überdies noch unsere Erfahrung aus dem Weltkriege hinzu, nach der wir wissen, daß es in einem gewissen Prozentsatze der Tetanuserkrankungen zu Spontanheilungen kommt. Dadurch wird natürlich der Erfolg der Serumtherapie im Sinn eines eigentlichen Heilserums noch problematischer. Dennoch sollte eben mit Rücksicht auf diese Berichte über erfolgreiche Behandlung in keinem Falle der Versuch unterlassen werden, mit hohen und wiederholten Antitoxingaben, und zwar intravenös und intralumbal, den Heilversuch zu machen. Man verwendet am zweckmäßigsten ein hochwertigeres Serum in Mengen von 30 bis 60 ccm, entsprechend 50.000 A. E. Bei der intralumbalen Injektion versucht man vorher so viel Liquor abzulassen, als der in den Rückenmarkskanal einzuspritzen beabsichtigten Serummenge (20—30 ccm) entspricht. Den Rest der vorgesehenen Menge gibt man intravenös oder intramuskulär. Aber auch intravenöse Injektionen sollen fraktioniert und langsam durchgeführt werden, besonders dann, wenn man, um Zeit zu gewinnen, die Vorprobe auf Anaphylaxie unterlassen hat. Nach der intralumbalen Injektion werden Kopf und Oberkörper tief gelagert, um eine gleichmäßige und hoch hinauf reichende Verteilung des Serums im Rückenmarkskanal zu bewirken. Man kann die intralumbale Injektion unbedenklich an mehreren Tagen hintereinander wiederholen und auf diese Weise soll nach den Erfahrungen KREUTERS die Mortalität auf die Hälfte herabgedrückt werden können. Die intralumbale Injektion ist nicht immer ohne weiteres durchzuführen, besonders dann nicht,

wenn bereits die Rückenmuskulatur befallen ist. In solchen Fällen werden Narkotika oder die Narkose selbst zur Unterstützung herangezogen werden müssen.

Eine Methode, die sich sehr gut bewährt haben soll, ist die direkte Einspritzung des Tetanusserums in die Nervenstämmе, also die *intra-neurale* Injektion. Da das Tetanustoxin in den meisten Fällen den Nervenstämmen entlang zentralwärts aufsteigt, bezweckt diese Methode, das Gift am Aufsteigen im Nerven selbst zu behindern und in diesem selbst zu neutralisieren. Man gibt zu diesem Zwecke 100 alte A. E., entsprechend 12.500 neuen Einheiten.

Jedenfalls gilt auch für die Tetanusheilserumbehandlung dasselbe wie bei der Diphtherie, insofern die Aussicht auf Erfolg vor allem davon abhängt, daß die Injektion des Serums möglichst frühzeitig und in zweckmäßigster Weise, das wäre beim Tetanusserum die intralumbale kombiniert mit der intravenösen oder intramuskulären Injektion, durchgeführt wird. Es müssen überdies analog der Diphtherie hochwertige Sera, und zwar andauernd durch mehrere einander folgende Injektionen bis zum deutlichen Abklingen der Symptome verwendet werden.

Besonders zur Unterstützung der Heilwirkung des Tetanusserums erscheint es aussichtsreich, die tierexperimentellen Erfahrungen SILBERSTEINS in größerem Maßstabe auch für den Menschen heranzuziehen, indem man trachtet, durch Mittel, welche die Blutliquorschranke beseitigen, (Theocin, Dextrosol usw.) den Übertritt der in die Blutbahn durch intravenöse Injektion eingebrachten Antikörper aus dieser zum Zentralnervensysteme zu erleichtern bzw. zu fördern.

Die prophylaktische Tetanusseruminjektion. Eine der allererfreulichsten Errungenschaften der immunbiologischen Forschung sind die großen Erfolge, die mit der prophylaktischen Tetanusseruminjektion zur Vorbeugung der Erkrankung bei stattgehabter Infektion erzielt werden. Man gibt heute die prophylaktische Seruminjektion bei allen Verletzungen, die irgendeinen Verdacht auf stattgehabte Infektion in sich schließen, so insbesondere bei Verunreinigung der Wunden durch Mist, Staub, Gartenerde, Verletzungen durch Tiere, die erfahrungsgemäß Tetanusinfektion verursachen können, wie Pfaue, Pferde, bei dem Eindringen von Kleiderfetzen in Wunden, ausgedehnten Quetschungen usw. Zur prophylaktischen Injektion injiziert man subkutan 20 alte Antitoxineinheiten, bzw. 2500 A. E. neu. Unter alten Antitoxineinheiten verstehen wir die deutsche und auch in Österreich bisher übliche Wertbemessung. Über Vorschlag des Komitees des Völkerbundes wurde eine international geltende Bewertung in Vorschlag gebracht, nach welcher je 125 neue Einheiten einer alten deutschen Einheit entsprechen.

Die Wertbestimmung des Tetanusserums ist womöglich noch genauer durchführbar als jene des Diphtherieserums. Als Versuchstiere dienen Mäuse oder Meerschweinchen.

Das prophylaktische Tetanusserum wird nicht nur von Pferden, sondern auch von Rindern gewonnen, so daß man im gegebenen Falle

die Möglichkeit hat, einem bereits aus irgendwelchen Gründen einmal mit Pferdeserum vorbehandelten Menschen im Bedarfsfalle ohne weiteres Rinderantitetanusserum injizieren zu können, oder aber dieses primär zu verwenden, wenn man die Sensibilisierung gegen Pferdeserum vermeiden will.

Der Mindestgehalt der prophylaktischen Tetanussera an Antitoxineinheiten pro Kubikzentimeter ist sowohl für Pferde- als auch für Rinderserum vorgeschrieben, und da sämtliche Tetanussera, bevor sie in den Handel kommen, die staatliche Kontrolle passieren müssen, ist die Abgabe minderwertigerer Sera, als dies der Vorschrift entspricht, nicht möglich.

Die prophylaktische Seruminjektion wird am zweckmäßigsten, wo dies angängig ist, in der Nähe der Verletzung vorgenommen. Bei besonders starken Verletzungen oder sonstiger erhöhter Gefahr der Infektion wird die prophylaktische Injektion nach Ablauf einer Woche wiederholt. Ebenso wird vor Operationen von eingehielten Geschoßstücken und analogen chirurgischen Eingriffen eine prophylaktische Seruminjektion verabfolgt, um das Pathogenwerden von in der Narbe eingeschlossenen Tetanusbazillen zu verhüten.

Bei Verwendung des Tetanusserums kommt es sehr häufig, und zwar meist nach 8 bis 14 Tagen zu einer Serumkrankheit (Erstinjizierte). Worauf diese Eigentümlichkeit des Tetanusserums im Vergleich zu anderen Seris, wo dies längst nicht so häufig der Fall ist, beruht, ist noch nicht klargestellt.

Das Tetanusserum kommt als *genuines* und als *konzentriertes* Serum in den Handel. Letztere Sera dienen vorwiegend der Heilbehandlung und können bis zu 2000 A. E. im Kubikzentimeter enthalten.

Zur prophylaktischen Behandlung des Tetanus wird auch ein Trockenserum erzeugt, das in dieser Form nach Art eines Streupulvers auf die Wunden gebracht, von dort aus resorbiert wird.

Die Tetanussera unterliegen, wie erwähnt, der staatlichen Kontrolle und gilt auch für sie das schon beim Diphtherieserum diesbezüglich Angeführte.

Die Forderung, daß das prophylaktische Tetanusserum in viel ausgedehnterem Maß als bisher an den verschiedensten Orten, wie Schutzhütten, Sportplätzen usw., in einer den Ärzten leicht erreichbaren Form vorrätig gehalten werde, ist eine sehr berechnete und sollte diesbezüglich eine Regelung durchgeführt werden.

Das Botulismusserum

Das Gift, welches die Botulismusbazillen ausscheiden, verursacht eine Erkrankung, die meist nach dem Genuß von Konserven auftritt. Das Gift selbst können wir in der Kultur gewinnen und damit Pferde immunisieren. Das so gewonnene Botulismusserum ist ein ausgesprochen antitoxisches. Die als Fleisch-, Wurst- oder Fischvergiftung vorkommende Erkrankung durch *Botulismugift* müssen wir strenge trennen von jener fieberhaften Fleisch- oder Fischvergiftung, die durch Parathyphusbazillen oder *Bacterium enteritidis* GÄRTNER hervorgerufen

wird. Der *Bacillus botulinus* gedeiht besonders gut bei *Luftabschluß*, also unter anaeroben Bedingungen, und dies ist auch der Grund, weshalb die Erkrankung meist nur nach Genuß sogenannter Dauerwaren (Dauerwurst), ferner Fisch-, Fleisch- und Gemüsekonserven auftritt. Die Aufnahme des *Bacillus botulinus* als solchen schadet dem Menschen nicht, da er für den menschlichen Organismus nicht pathogen ist. Dagegen sind die von ihm unter Luftabschluß während seines Wachstums in den Konserven ausgeschiedenen Gifte außerordentlich wirksam. Ja wir können sagen, daß es wohl das stärkste uns überhaupt bekannte Gift ist, und überdies besonders rasch nach der Aufnahme zur Wirkung kommt. VAN ERMINGEN hat berechnet, daß schon eine Menge von 0,035 mg dieses Giftes ausreicht, um einen Menschen zu töten.

Wir müssen noch eine andere Konserververgiftung erwähnen, die auf indirektem Wege durch Zersetzen der in den Nahrungsmitteln enthaltenen Eiweißkörper, durch Bakterium coli, Bakterium proteus u. a. zustande kommt. Das von diesen giftigen Eiweißkörpern erzeugte Krankheitsbild verläuft choleraartig als eine heftigste Enteritis, die von Erbrechen und Krämpfen begleitet wird.

Es ist deshalb außerordentlich wichtig, das *Krankheitsbild* der echten Botulismusvergiftung *richtig zu erkennen*, weil das Heilserum nur und ausschließlich gegen das Gift des Botulismusbacillus wirksam ist. Die *klinischen Erscheinungen* des Botulismus der Menschen äußern sich vorwiegend in *toxischen Störungen* im Bereiche der Hirnnerven, deren Kerne vergiftet werden, also in Lähmungs- und Sekretionsstörungen, so Akkommodationslähmungen, Ptosis, Doppeltsehen, Mydriasis usw., daneben kann allerdings auch Durchfall oder Verstopfung vorhanden sein. Das Bewußtsein ist vollkommen ungetrübt erhalten, das klinische Bild ist im ganzen einer Bulbärparalyse oder Encephalitis lethargica sehr ähnlich.

Man hatte früher angenommen, daß auch das *Botulismustoxin*, so wie das Tetanus- oder Diphtherietoxin, *einheitlich* sei, doch hat sich in der Folge herausgestellt, daß *es drei biologisch und immunisatorisch verschiedene Typen des Bacillus botulinus gibt, deren jedem ein besonderes Gift zugehört*, deren jedes wieder zur Giftneutralisation sein eigenes besonderes Immunserum benötigt. Diesem Umstande wird von allen größeren Seruminstiuten Rechnung getragen, indem sie mit jedem dieser Gifte getrennt Pferde immunisieren, und die einzelnen Immunsera dann entsprechend ihrem Antitoxingehalt vermischen. Auf diese Weise wird gewährleistet, daß man bei einer auf Botulismusvergiftung verdächtigen Erkrankung ein dem jeweiligen Gifte entsprechendes Serum verabfolgt, denn es würde einen zu großen Zeitverlust bedeuten und überdies in vielen Fällen auch unmöglich sein, die Besonderheit des Giftes jeweils vorher festzustellen.

Seit der Herstellung und Einführung dieser *Mischsera* in die Therapie auf Grund der bakteriologischen Fortschritte sind auch die klinischen Erfolge nach Anwendung dieser Sera sehr befriedigende geworden. Allerdings gilt auch hier wie für die anderen antitoxischen Sera der

oberste Grundsatz möglichst frühzeitiger Anwendung, um das Gift noch in der Blutbahn abzufangen, bevor es zu den motorischen Kernen des verlängerten Markes gelangen kann und dort gebunden wird.

Da wir das Toxin als solches gewinnen können, ist auch die Wertbestimmung des Antitoxingehaltes der Immunsera im Tierversuch ziemlich genau durchzuführen. Die Bewertung als solche, d. h. die Bestimmung der Größe der Antitoxineinheiten, die man als Grundlage nimmt, ist allerdings in den einzelnen Ländern verschieden. So stellen die *Höchster Farbwerke* ein Botulismusheils Serum her, von dem man möglichst frühzeitig, je nach der Schwere des Falles, 50 bis 100 ccm intramuskulär injiziert und die Injektion im Bedarfsfalle nach 12 bis 24 Stunden und am folgenden Tage wiederholt. Sind die Krankheitserscheinungen bereits bedrohlich, so injiziert man intravenös bis zu 50 ccm oder intralumbal 20 bis 40 ccm, je nach der Menge des abgeflossenen Liquors und mit nachheriger Beckenhochlagerung (Serum auf 37° vorwärmen).

Neben der Serumtherapie muß selbstverständlich eine sofortige Magenspülung vorgenommen werden, um die oft tagelang dortselbst noch vorhandenen gifthaltigen Speisereste zu entfernen.

Haben mehrere Personen von demselben Nahrungsmittel gegessen, ohne bisher Krankheitssymptome zu zeigen, so sollen sie *prophylaktisch* mit 50 ccm Immunserum intramuskulär vorbehandelt werden.

Das *Wiener Serotherapeutische Institut* gibt ein polyvalentes Serum in Ampullen zu 10 und 20 ccm aus, doch sind auch von diesem Serum zu therapeutischen Zwecken und je nach der Schwere des Falles 50 bis 100 ccm erforderlich.

Die Gasbrandsera

Die bisher abgehandelten Sera tragen ausgesprochen den Charakter von antitoxischen Seren, gewonnen durch Immunisierung mit Bakterientoxinen, die nachweisbar die Ursache der Erkrankung sind und die besondere Befähigung besitzen, nach ihrer Einverleibung die Ausbildung giftneutralisierender Antikörper zu erzeugen. Nicht mit derselben Berechtigung, aber dennoch in einer gewissen Analogie können wir als vorwiegend antitoxische Sera auch das Gasbrand-, und das Choleraserum (HAHN) bezeichnen, weil wir auch von diesen Bakterien bestimmte Gifte teils in der flüssigen Kultur, teils aber erst durch Extraktion der Bazillenleiber gewinnen und zur Immunisierung verwenden können. Die giftneutralisierende Wirkung dieser Sera kann dann im Tierversuch festgestellt werden.

Das klinische Krankheitsbild des *malignen Ödems, der Gasphlegmone oder des Gasbrandes* wird durch verschiedene anaerobe Bazillen, so durch den *FRÄNKELschen Bacillus* (B. WELCHII), den *Pararanschbrand* (*Vibrio septique* PASTEUR) und den *B. Oedematis maligni* hervorgerufen. Die einzelnen Toxine dieser Bakterienarten sind voneinander verschieden und die einzelnen Immunsera wirken nur gegen das ihnen zugehörige Gift. Immerhin lassen sich die einzelnen Sera im Tierversuch auswerten und ihr Antitoxingehalt annähernd feststellen. Da auch bei Vorlage einer Gasphlegmone die Raschheit der Serumbehandlung

im Vordergrunde steht und nicht erst die bakteriologische Untersuchung abgewartet werden kann, um auf Grund dieser das erforderliche Immuneserum festzustellen, werden auch hier *Mischsera* ausgegeben.

Obwohl sich einzelne Mischsera ziemlich hochwertig darstellen lassen, war doch der therapeutische Erfolg, sobald einmal sichere klinische Symptome vorlagen, keineswegs immer der erhoffte. Einerseits beruht dies darauf, daß die Art der Durchführung der Serumbehandlung nicht immer die zweckmäßigste war, andererseits in früheren Zeiten die Sera vielfach nicht jene Wertigkeit hatten, die sie heute besitzen. Die in jüngster Zeit hergestellten Gasbrandsera lassen auf Grund der Tierversuche eine bessere Wirkung erhoffen. Doch ist es schwer, entsprechend klinische Erfahrungen zu sammeln, weil ja der Gasbrand vorwiegend eine Kriegserkrankung durch Artillerieverletzung ist und anderweitig nur selten zur Beobachtung kommt.

Dennoch bedeuten alle Verletzungen, die mit ausgedehnten Muskelquetschungen und stärkerer Verunreinigung von Straßenstaub usw. (Überfahrenwerden usw.) einhergehen, eine besondere Gefahr der Gasbrandinfektion, und man verwendet deshalb das Serum vielfach bei derartigen Verletzungen prophylaktisch. Da nebenbei aber bei derartigen Verletzungen auch die Gefahr der Tetanusinfektion im gleichen Maße vorliegt, müßte auch eine prophylaktische Tetanusseruminjektion gegeben werden. Dieser Umstand hat auch hier zur Ausgabe *kombinierter Sera* geführt, die sich als zweckmäßig erwiesen haben. Die *Höchster Farbwerke* bringen eine solche Serumkombination unter der Bezeichnung „*Anaerobenserum*“ in den Handel, das staatlich auf seinen Tetanusantitoxingehalt geprüft, daneben noch Antitoxine gegen alle drei Typen der anaeroben Wundinfektion enthält. Es dient vorwiegend zu prophylaktischen Zwecken, auch gegen puerperale Anaerobieninfektion, und wird in Mengen zu 20 ccm injiziert. *Polyvalente Gasödemsera* jedoch ohne Tetanusserumzusatz werden auch von den übrigen deutschen und auch dem österreichischen Institut ausgegeben.

In den Gasbrandseren wurden neben den antitoxisch wirkenden Immunkörpern auch ausgesprochen antiinfektiös wirkende und ganz besonders gegen die Gruppe der malignen Ödembazillen gerichtete Substanzen von KOLLE und anderen nachgewiesen. KOLLE, der sich eingehend mit dem Studium des Gasbrandes befaßt hat, erblickt in der *therapeutischen* Verwendung des Gasödemserums einen wesentlichen Erfolg, insbesondere wenn sofort hohe Dosen, gleich nach dem Auftreten der ersten Erscheinungen, und zwar in Mengen von 150 bis 200 ccm *in der Nähe der Infektionsstelle* intravenös und subkutan verabreicht werden. In dieser Art der Verwendung wirkt nach dem genannten Forscher das Gasödemserum viel sicherer als bei der prophylaktischen Anwendung in kleinen Mengen.

In jüngster Zeit sind übrigens exakte Methoden zur Wertbestimmung des Antitoxingehaltes, besonders der gegen den FRÄNKELschen Bazillus wirkenden Sera, so insbesondere in England von O'BRIEN und GLENNY, in Deutschland von SCHLOSSBERGER für die gegen das maligne Ödem

gerichteten Sera ausgearbeitet worden. Als Versuchstiere dienen weiße Mäuse und die Antitoxineinheiten werden entweder nach dem amerikanischen oder englischen Standard bemessen.

So besteht begründete Hoffnung, daß die aus den früheren Jahren stammenden und nicht sehr günstig lautenden Erfolge bei Verwendung von Gasbrandimmuneris in Hinkunft durch günstiger abgelöst werden.

Die Dysenteriesera

Das klinische Bild der Ruhr wird, wie schon an anderer Stelle besprochen wurde, durch verschiedene, aber einander nahe stehende Bakterienstämme verursacht, und zwar durch den stark giftbildenden SHIGA-KRUSE- und die giftarmen FLEXNER- und Y-Stämme. Das Gift des Bazillus SHIGA-KRUSE finden wir im Filtrat alter Bouillonkulturen, oder können es auch durch Auslaugen der Bazillen mit destilliertem Wasser darstellen. Die Giftwirkung können wir als kleinste tödliche Dosis für Maus oder Kaninchen jeweils ziemlich genau feststellen, und auf Grund dieser Feststellung die Auswertung und Wertbemessung der mit diesen Giften hergestellten Heilsera durchführen. Die Wertbestimmung erfolgt über Vorschlag des Hygienekomitees des Völkerbundes ebenso wie jene der Diphtherie- und Tetanussera nunmehr in allen Kulturländern nach einer gleichartigen Methode mit geeichten Giften und Standardseren, die vom *Kopenhagener Institute* ausgegeben werden. Die bisherige deutsche Antitoxineinheit war so bemessen, daß durch 1 ccm Serum die 4000fache Menge der für eine weiße Maus tödlichen Dosis des Giftes sicher neutralisiert wurde. Die neue internationale Einheit ist kleiner bemessen und beträgt ungefähr $\frac{1}{36}$ des alten deutschen Wertes. Ein Serum mit derartigem Antitoxingehalt wird als einfaches bezeichnet. Die hochwertigen Sera sind mindestens 2fach und darüber, d. h. 1 ccm neutralisiert wenigstens die 8000fache, für eine Maus sonst tödliche Giftdosis.

Die Dysenteriesera, soweit sie als antitoxische Sera gegen SHIGA-KRUSE-Ruhr ausgegeben werden, unterliegen der staatlichen Kontrollprüfung auf ihre Wertigkeit, und werden als *antitoxische Dysenteriesera* (SHIGA-KRUSE) bezeichnet.

Aus der Praxis hat sich allerdings ergeben, daß man mit antitoxischen Seren allein nicht die gleich günstigen Erfolge erzielt, als wenn man auch gleichzeitig mit antiinfektiösen, d. h. mit Seren arbeitet, die durch Immunisierung auch unter Beigabe von Bazillenleibern gewonnen wurden.

Die meisten Serumwerke erzeugen deshalb heute auch sogenannte *polyvalente Dysenteriesera*, die dadurch erhalten werden, daß Pferde, welche zunächst mit dem Gift der SHIGA-KRUSE-Stämme immunisiert wurden, nachfolgend mit Bazillenaufschwemmungen sämtlicher drei Ruhrstämmen behandelt werden. Dadurch wird nämlich ein Serum gewonnen, das neben seiner giftneutralisierenden Wirkung auch bakterizide und antiinfektiöse Eigenschaften besitzt, also auch gegen die Infektion als solche gerichtet ist.

Die Ruhrsera werden *vorwiegend therapeutisch* aber auch *prophy-*

laktisch verwendet. Die polyvalenten Sera haben den Vorzug, daß sie sofort bei dem ersten Auftreten klinischer Symptome angewendet werden können, ohne daß man zunächst das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung und Diagnose abwarten muß. Wenn die Erscheinungen irgendwie schwerere sind, dann gibt man 20 bis 50 oder 100 ccm intramuskulär, und wiederholt die Injektion nach Bedarf mehrmals in Intervallen von 24 Stunden. Bei sehr schweren Erkrankungen vom Typus SHIGA-KRUSE gibt man hochwertiges, also mindestens 2faches Serum vorgewärmt intravenös in Dosen von 50 ccm und intramuskulär die entsprechenden Ergänzungsdosen. Für die Applikation der großen Dosen eignen sich besonders die Gegend zwischen den Schulterblättern, die Bauchhaut (subkutan), Oberschenkel und Gesäß.

Die erste Heilwirkung des SHIGA-KRUSE-Serums äußert sich in Abnahme der Schmerzen, des quälenden Tenesmus und in Besserung des Allgemeinbefindens. Auch die Zahl der Stühle und ihre Beschaffenheit, die meist bestehenden nervösen Störungen werden wesentlich beeinflußt. Bleibt diese Wirkung nach 24 Stunden aus oder verschlechtert sich das Krankheitsbild, so ist die Injektion zu wiederholen.

Es muß allerdings zugegeben werden, daß die Serumtherapie der Ruhr, wie insbesondere aus verschiedenen Berichten im Weltkrieg zu entnehmen war, auch häufig von Mißerfolgen begleitet ist. Teilweise versucht man dies darauf zurückzuführen, daß allgemein wohl viel zu kleine Serummengen gegeben wurden, andererseits auch darauf, daß die im Kriege verwendeten Sera nicht immer qualitativ entsprechend waren.

Es ist aber auch die Meinung vertreten worden, daß wir mit der Feststellung von verschiedenen Bazillentypen bei dem klinisch ziemlich einheitlichen Bilde der Ruhr vielleicht noch lange nicht die ganze Ätiologie dessen, was uns unter dem Krankheitsbilde der Dysenterie entgegentritt, erforscht haben, daß möglicherweise bei gewissen Epidemien noch ein anderes Agens, *vielleicht ein invisibles Virus*, das wir gar nicht kennen, *eine Rolle spielen könnte*. Tatsächlich sind die positiven Bazillenbefunde im Verhältnis zur Zahl der vorgenommenen Untersuchungen manchmal so auffallend gering, daß dies mit der Unzulänglichkeit der verwendeten Nährböden und Arbeitsmethoden allein nicht genügend erklärt werden kann.

Demnach haben wir noch manches in der Dysenteriefrage und ihrer serotherapeutischen Behandlung zu erforschen und aufzuklären, so insbesondere auch die Gründe der widersprechenden Befunde der einzelnen Kliniker und jener bei verschiedenen Epidemien. Zu *prophylaktischen* Zwecken werden 10 ccm Serum subkutan verabreicht.

Das Choleraserum

Versuche, ein brauchbares Choleraserum herzustellen, sind von den verschiedensten Autoren unternommen worden. Aber alle diese Versuche haben mit einer großen Schwierigkeit zu kämpfen, weil man ein eigentliches Cholera Gift, etwa im Sinne des Diphtherie- oder Tetanusgiftes, nicht gewinnen kann. Wohl lassen sich in den flüssigen

Nährböden Gifte nachweisen, die sich ebenso auch aus den Vibrionenleibern durch Auslaugen gewinnen lassen, aber sie tragen mehr den Charakter von *Endotoxinen* (siehe diese). Nun wissen wir aber, daß die *Antiendotoxine*, die auf solche Weise durch Immunisierung gewonnen werden, doch nur einen Teil der wirksamen Antikörper der *antiinfektiösen Sera* darstellen. Daraus erklären sich auch die verschiedenen Arten der Immunisierungsmethoden wie mit Giften (HAHN) oder Vibrionenextrakten, toten und lebenden Kulturen, usw., um brauchbare Sera von Pferden zu gewinnen. Auf diese Weise erhielt man *Sera mit bakteriziden Substanzen, mit Agglutininen, Antiendotoxinen und giftzerlegenden Fermenten*. Aber die einzelnen Sera sind, im Tierversuch geprüft, immer wieder verschieden wirksam befunden worden. Immer wieder wurde über Erfolge bei der therapeutischen Behandlung Cholera-kranker mit derartigen Seren berichtet, denen ebenso oft Beobachtungen mit vollen Mißerfolgen gegenüberstanden, und das einzige gemeinsame Resultat war nur das, daß die Verabreichung selbst sehr hoher Serumdosen niemals eine schädliche Beeinflussung des Kranken erkennen ließ. Dieser Umstand und die einwandfrei festgestellte Tatsache, daß viele Cholerasera im Tierversuche sich als wirksam erweisen, sollten stets dazu führen, im gegebenen Falle den Versuch nicht zu unterlassen, vielleicht doch mit der Serumbehandlung einen Erfolg zu erzielen. Zumindest dürfen wir bei voller Gefährlosigkeit dieser Therapie doch wenigstens Teilerfolge der Behandlung erwarten.

Die möglichst frühzeitig anzuwendenden Dosen solcher Pferdeimmunsera sind sehr große, sie betragen 50 bis 100 ccm, die mit Kochsalzlösung verdünnt, intravenös oder subkutan, durch Einfließenlassen verabfolgt und im Bedarfsfalle wiederholt gegeben werden.

Das Scharlachserum

Über die Frage nach der Ätiologie der Streptokokken beim Scharlach wurde bereits anderen Ortes eingehend berichtet. Es ist das ausschließliche Verdienst des Wiener Forschers und Kinderarztes MOSER auf Grund der Annahme, daß die Streptokokken bei der Scharlacherkrankung eine wesentliche Rolle spielen, als erster ein Antischarlachserum hergestellt zu haben. MOSER gewann dieses Serum dadurch, daß er Pferde mit Streptokokkenstämmen, die er aus Scharlachfällen gezüchtet hatte, und zwar mit Vollkulturen, also mit den Kokken, ihren Giften und Stoffwechselprodukten immunisierte. Wenn heute auch durch weitergehende Untersuchungen insbesondere auf Grund der Arbeiten, von DICK und DOCHES, ein mehr oder weniger greifbares Streptokokkengift aus den flüssigen Anteilen der Kulturen gewonnen wird, so stellt dieses Verfahren gegenüber dem MOSERSchen nichts Neues, sondern lediglich eine Verbesserung dar. Völlig falsch aber ist der Versuch, das mit dem sogenannten DICK-Scharlachgift gewonnene Immunserum als ein rein antitoxisches dem MOSER-Serum gegenüber zu stellen. Schon das als Streptokokkengift aus den Kulturen gewonnene Antigen enthält neben verschiedenen Giften, die wahrscheinlich noch dazu zum Teile sicher keine echten Toxine sind, auch

Nukleoproteide und andere in den Bakterien enthaltene Substanzen. Das verschiedene Verhalten der einzelnen Giftkomponenten gegen Temperaturen weist schon auf deren Verschiedenheit hin. *Man kann daher das Scharlachserum nicht ohneweiteres als ein antitoxisches erklären, ein Teil seiner Immunkörper sind Antiendotoxine und das Serum selbst charakterisiert sich dadurch und durch andere in ihm enthaltene Stoffe ebensogut als ein antiinfektiöses.*

Die Auswertung der Scharlachsera auf ihre Wertigkeit stößt auf erhebliche Schwierigkeiten, doch erfolgt sie unter Zugrundelegung der im keimfreien Filtrate der Streptokokkenbouillon enthaltenen Gifte. Diese rufen noch in stärkerer Verdünnung nach intrakutaner Injektion bei empfänglichen Menschen eine Reaktion in Form von Rötung und nachfolgender Schuppung hervor. Die kleinsten Dosen, etwa $\frac{1}{10.000}$ bis $\frac{1}{50.000}$, die dies noch vermögen, werden eine *Hauttestdosis* genannt, und die 5fache Menge einer solchen Minimaldosis stellt dann die *Prüfungsgiftdosis* dar. Die 10fache Menge eines Serums, die diese Prüfungsgiftdosis gerade noch zu neutralisieren vermag, stellt eine *amerikanische Antitoxineinheit* dar. Je nach dem Gehalt derartiger Antitoxineinheiten pro Kubikzentimeter wird dann die Wertbemessung und Wertangabe des Serums durchgeführt. Gute Sera enthalten in 1 ccm 500 bis 1000 solcher A. E. Die Auswertung findet am zweckmäßigsten am Menschen statt, und zwar durch intrakutane Injektion von verschiedenen Verdünnungen des zu prüfenden Serums und mit der entsprechenden Giftdosis, in der Art, daß immer in der Injektionsmenge von $\frac{1}{10}$ ccm gerade 5 Hautgiftdosen enthalten sind. Diejenige Serumverdünnung, die eben noch eine völlige Neutralisation dieser 5 Hautgiftdosen anzeigt, bietet die Grundlage für die Bestimmung der in dem Serum enthaltenen Antitoxineinheiten. Zum Vergleiche werden immer auch Kontrollreihen mit Standardseren ausgeführt, und man kann dann erkennen, ob ein zu prüfendes Serum diesem gleichwertig, schlechter oder besser ist als jenes Standardserum, dessen Antitoxingehalt bekannt ist.

Eine andere Prüfung erfolgt auf Grund des *SCHULZ-CHARLTONSchen Auslöschphänomens*, das vielfach auch zur Diagnose des Scharlachs benützt wird. Injiziert man nämlich $\frac{1}{10}$ ccm einer 10- bis 100fachen Verdünnung eines guten Scharlachserums intrakutan in ein bestehendes Scharlachexanthem, dann verschwindet das Exanthem in der Umgebung der Injektionsstelle, *das Exanthem wird „ausgelöscht“*.

Als ein geeignetes Versuchstier für die intrakutane Auswertung von Scharlachtoxin und Serummischung hat sich die Ziege erwiesen.

Neben den genuinen Seren werden auch Scharlachsera durch Konzentration in hochwertiger Form hergestellt.

Außer den künstlich hergestellten Seren wird beim Scharlach vielfach auch *Rekonvaleszentenserum* verwendet; das sind Sera von Personen, die eine Scharlacherkrankung vor nicht allzulanger Zeit überstanden haben. Am zweckmäßigsten entnimmt man den Patienten das Blut vor ihrer Entlassung also etwa in der siebenten Woche.

Das Scharlachserum findet vorwiegend *therapeutische* aber auch *prophylaktische* Verwendung. Die prophylaktische Behandlung mit

Serum kommt wohl nur in geschlossenen Anstalten in Betracht, und wird als besonders wirksam die Einspritzung von 10 *ccm* *Rekonvaleszentenserum* im Gegensatze zum Pferdeimmunserum empfohlen.

Die therapeutischen Erfolge der Scharlachserumbehandlung sind nicht ohne weiteres festzustellen, weil erstens die Scharlachepidemien an sich ganz außerordentlichen Schwankungen unterworfen und sehr verschieden sind, und zweitens weil über die Anwendungsweise noch keine einheitliche Auffassung herrscht. Demnach lauten auch die Erfahrungen der einzelnen Kliniker sehr verschieden. Besonders hervorgehoben wird der Wert der intravenösen Injektion, um so mehr als man dabei sehr häufig mit sehr geringen Dosen, oft schon mit 3 bis 4 *ccm* bei Kindern ausgezeichnete Erfolge erzielt. Dagegen erscheint bei subkutaner Einverleibung, besonders konzentrierter Scharlachsera, die Resorption wesentlich verzögert, und überdies wird nach subkutanen Scharlachseruminjektionen auffallend häufig das Auftreten der Serumkrankheit beobachtet. Daß das Scharlachserum nach subkutaner Injektion an der Injektionsstelle oft sehr lange liegen bleibt, soll daraus hervorgehen, daß bei einer neuerlichen Scharlachkrankung ein und desselben Individuums an der Stelle der früheren Seruminjektion bei Auftreten des Exanthems sich an der alten Injektionsstelle noch das Auslöschphänomen zeigt. Ich möchte es allerdings dahingestellt sein lassen, ob diese Deutung auf allgemeine Anerkennung Anspruch erheben darf. Von vielen Klinikern wird hervorgehoben, daß nach intravenöser Injektion einiger weniger Kubikzentimeter konzentrierten Scharlachserums das Exanthem rasch abbläßt und meist schon innerhalb von 7 Stunden verschwindet, daß eine kritische Entfieberung eintritt, und man will eine auffallende Verminderung der so gefürchteten Nachkrankheiten (Otitis, Endocarditis, Polyarthrit, usw.) festgestellt haben. Die Mortalität soll nach einzelnen statistischen Beobachtungen bis auf 0,3% der sonstigen Sterblichkeit herabgedrückt werden.

In besonders schweren Fällen wird vielfach die intravenöse Injektion von *Rekonvaleszentenserum* empfohlen. Da es ungemein schwer ist, die für den Bedarfsfall erforderlichen Mengen von *Rekonvaleszentenserum* zu beschaffen, sind Untersuchungen im Gange, ob es gelingt, Erwachsene ebenso wie dies zur Gewinnung von menschlichen Masernserum versucht wurde, auch gegen Scharlach zu immunisieren, bzw. die schon vorhandenen antiinfektiösen Kräfte ihres Blutes zu steigern, um auf diese Weise größere Mengen von *Rekonvaleszentenserum* durch Blutspender für den Bedarfsfall bereit zu stellen.

Von dem Scharlachimmunserum, das durch Immunisierung der Pferde mit DICK-Toxin gewonnen wird, gibt man möglichst frühzeitig im allgemeinen, und wenn man die intramuskuläre Injektion vorzieht, Kindern je nach der Schwere des Falles vom genuinen Serum 25 bis 75 *ccm*, vom konzentrierten 10 bis 30 *ccm*, Erwachsenen von ersterem 50 bis 75, von letzterem 20 bis 50 *ccm*. Auch hier soll die Injektion, wenn die erhoffte Wirkung ausbleibt, wiederholt werden. Vielfach wurde auch empfohlen selbst bei guter Wirkung 5 Tage nach der 1. Injektion auf jeden Fall eine 2. Seruminjektion vorzunehmen, um auf diese Weise den Nach-

krankheiten wirksamer vorzubeugen. Dies soll aber nicht mehr nach dem 7. Tage wegen der inzwischen ausgebildeten Sensibilisierung geschehen.

Man hat beobachtet, daß auch das *Streptokokkenserum*, wie man es als antiinfektiöses Serum gegen verschiedene Streptokokkenerkrankungen durch Immunisierung der Pferde mit den Bakterienleibern erzeugt, beim Scharlach angewendet, gute Erfolge bringt, und aus diesem Grunde stellen verschiedene Serumwerke kombinierte Sera her, die durch Immunisierung der Pferde einmal mit dem Scharlach-Streptokokkengift und dann weiterhin mit Streptokokken selbst gewonnen werden. Dieses *kombinierte Serum* (*Scarlastreptoserin* Höchst) wird von vielen als besonders wirksam bezeichnet. Ich glaube, daß damit nur auf das vom Wiener Forscher MOSER als erstem hergestellte Präparat zurückgegriffen wurde. Wir dürfen aber, was schon eingangs erwähnt wurde, auch bei Beurteilung der von der Mehrzahl der Therapeuten hervorgehobenen günstigen Wirkung des Scharlachserums nicht übersehen, daß die Scharlachepidemien sehr verschieden sind und daß auch Beobachtungen über ein völliges Versagen der Serumtherapie bei manchen Epidemien vorliegen.

Es wurde schon erwähnt, daß zur *Diagnose des Scharlachs das anti-toxische Serum in Form des Auslöschphänomens verwendet wird*. Je nach den einzelnen Präparaten injiziert man 0,1 bis 1 ccm des Serums intrakutan am Rücken oder Unterarm, worauf das Exanthem um die Injektionsstellen herum verschwindet. Derselbe Erfolg läßt sich mit menschlichem Scharlachrekonvaleszentenserum erzielen. Es läßt aber *nur der positive Ausfall der Reaktion einen diagnostischen Schluß auf das Vorliegen einer Scharlacherkrankung zu, wogegen der negative Ausfall diagnostisch nicht verwendbar ist*. Trotzdem ist diese Art der Diagnose in allen zweifelhaften Fällen zu empfehlen, und es werden von allen Serumfabriken bereits derartige Testsera zur Scharlachdiagnose mit den entsprechenden Gebrauchs- und Anwendungsformularen in den Handel gebracht.

Das Streptokokkenserum

Streptokokken finden sich nicht nur als pathogene Formen bei bestimmten durch sie hervorgerufenen Erkrankungen, sondern sehr häufig auch als Saprophyten, und wir sind nur in sehr beschränktem Maß imstande, die einzelnen Spielarten nach ihrem morphologischen, biologischen oder serologischen Verhalten zu differenzieren. Dies um so weniger, weil wir heute wissen, daß die meisten früher als artcharakteristisch beschriebenen Merkmale insbesondere auf künstlichen Nährböden durch Anpassung sich verändern, verschwinden oder sich verstärken können usw. Da wir überdies bei sehr vielen Streptokokkenstämmen weder irgendwelche lösliche Gifte oder Toxine im keimfreien Kulturfiltrate vorfinden, werden zur Immunisierung am zweckmäßigsten solche Stämme, und zwar als Vollkultur oder Bakterien-suspension verwendet, die wir aus bestimmten Krankheitsfällen, gegen welche sich die Schutz- oder Heilwirkung der Immunsera richten soll,

gezüchtet haben. So verwendet man Stämme, die aus Fällen von Puerperalsepsis, allgemeiner Sepsis, Erysipel, Phlegmonen, usw., herausgezüchtet worden sind.

In der gegenwärtigen Zeit wird von den meisten Bakteriologen ein sogenannter *unitarischer Standpunkt* eingenommen, dahingehend, daß es gar keine verschiedenen Streptokokkenstämme gebe, sondern vielmehr nur eine und dieselbe Art. Trotzdem könne diese eine Art die verschiedensten Erkrankungen wie Erysipel, Endokarditis, Puerperalsepsis, usw., hervorrufen, wobei für die Art der Erkrankung vor allem neben der Virulenz des jeweiligen Stammes die verschiedene Widerstandskraft der einzelnen Gewebe als Ansiedlungsstätte für die im Blut kreisenden Streptokokken, die verschiedene Empfänglichkeit der Menschen überhaupt, ferner wohl auch die Eingangspforte, also die Art der Infektion, die wesentlichste und ausschlaggebendste Rolle spielen. Auch scheint die Annahme sehr viel Berechtigung zu haben, daß die *Streptokokken* das auf den menschlichen Organismus so *verheerend wirkende Gift* ausschließlich, oder wenigstens vorwiegend, nur im *lebenden Menschen*, nicht aber auch in der künstlichen Kultur bilden. Daß es sich bei den Streptokokkenerkrankungen tatsächlich um schwerste Giftwirkung handelt, das lehren uns die bei den Obduktionen vorgefundenen fettigen Degenerationen des Parenchyms der lebenswichtigen Organe, wie Herz, Leber, Niere, und anderweitige Organschäden, und von allen diesen Giften kennen wir eigentlich nur diejenigen Gifte, die in Form von *Hämolysinen* auf die roten Blutzellen einwirken.

Trotz aller unserer noch lückenhaften Kenntnisse sind wir aber doch imstande, Tiere, welche für die Streptokokkeninfektion hoch empfindlich sind, durch entsprechende Vorbehandlung wirksam zu immunisieren, und durch passive Übertragung solchen Immunblutes auf andere empfängliche Tiere auch diese wirksam vor der Infektion zu schützen. Diese Erkenntnis bildet die Grundlage für die Herstellung der Streptokokkenheilsera. Diese werden entweder mit einem einzigen hochvirulenten Stamm (*monovalent*) oder durch Vorbehandlung mit mehreren aus verschiedenen Krankheitsfällen gezüchteten Stämmen (*polyvalent*) erzeugt. Die *polyvalenten Sera* scheinen sich in der Praxis besser zu bewähren.

Die Auswertung der Streptokokkenimmunsera stößt, wie aus dem Vorstehenden erklärlich, auf gewisse Schwierigkeiten, da wir ja die eigentlichen Gifte und ihre Gegenkörper nicht kennen. Wir sind auf die Prüfung der Schutzwirkung, die solche Sera im Tierversuch gegen die Infektion mit einer mehrfach tödlichen Dosis ausüben, angewiesen.

Die Streptokokkenserum sind demnach als typisch antiinfektiöse Sera anzusehen, in denen sich Bakteriotropine, Bakteriolyse, BORDETSche Antikörper, usw., nachweisen lassen, ohne daß wir aber sagen könnten, welcher von diesen den wirksamsten Anteil darstellt. Meist dient als Gradmesser für den Gehalt an Immunitätseinheiten, ob ein Serum in 2000- bis 4000facher Verdünnung noch die 10- bis 100fache sonst für das Versuchstier tödliche Infektionsdosis zu paralisieren vermag.

Solche Sera werden dann als mit 20- oder 40fachem Antitoxingehalt pro Kubikzentimeter bewertet.

Was die Beurteilung der *Erfolge der Serumtherapie gegen Streptokokkeninfektionen* betrifft, so muß vor allen Dingen festgestellt werden, daß diese dadurch sehr erschwert wird, weil die Erkrankungen an sich schon einen außerordentlich verschiedenen Verlauf nehmen können, und sich weder eine bestimmte Morbiditäts- noch Mortalitätsstatistik aufstellen läßt. Es kommt jedenfalls eine schützende, also *prophylaktische* und eine *therapeutisch-kurative* Anwendung in Frage. Von einzelnen Klinikern wurde besonders zur Vorbeugung gegen Puerperalsepsis durch prophylaktische Streptokokkenseruminjektionen weitestgehender Gebrauch gemacht und die damit erzielten Erfolge vielfach als vorzügliche bezeichnet. Man gibt zu prophylaktischen Zwecken (Puerperium, schwere Operationen usw.) 25 ccm.

Therapeutisch wird das Serum, das ebenfalls als genuines und in konzentrierter Form hergestellt wird, zur Anwendung gegen die verschiedensten Streptokokkenerkrankungen empfohlen, und es werden bei schwereren Erkrankungen, z. B. puerperalen Prozessen, 20 bis 100 ccm intramuskulär oder auch kombiniert mit intravenöser Injektion gegeben. Die subkutane Einspritzung ist wohl nur bei chronischen Prozessen angezeigt. Falls bei akut septischen Prozessen innerhalb 24 Stunden keine Besserung eintritt, wird die Einspritzung eventuell unter Steigerung der Dosis wiederholt, und die Injektionen täglich in Gaben zu 50 ccm fortgesetzt. In schwersten Fällen wird vorgeschlagen 25 bis 50 ccm intravenös zusammen mit 20% iger Traubenzuckerlösung zu injizieren oder diese mit einer Kochsalztransfusion zu verbinden. Bei bestehender Endokarditis, Perikarditis und Pleuritis soll aber von jeder intravenösen Darreichung, überhaupt von einer Serumbehandlung abgesehen werden; desgleichen soll bei schon bestehender Nephritis eine gewisse Vorsicht auch in bezug auf die Dosierung geübt werden. Die Injektionsstelle soll bei septischen Erkrankungen immer mit einem feuchten Verbandsverband versehen werden.

Die *Sächsischen Serumwerke* geben ein nach WARNEKROS hergestelltes Serum aus, das analog der Herstellung der Scharlachsera mit Streptokokkenstämmen und ihren Giften hergestellt wird, die aus Puerperalfällen gezüchtet wurden. WARNEKROS empfiehlt dieses Serum als besonders erfolgreich zur Bekämpfung der durch Streptokokken bedingten Puerperalsepsis. Auch andere Institute erzeugen ähnliche durch Vorbehandlungen mit Vollkulturen hergestellte Streptokokkenimmunsera (*Streptoserin* Höchst) und bei schweren septischen Prozessen wird besonders ihre intravenöse Darreichung kombiniert mit einer Bluttransfusion oder bei chronischen Fällen mit Vakzinen empfohlen.

Das Staphylokokkenserum

Einzelne Serumwerke, so insbesondere in Deutschland, erzeugen nach denselben Grundlagen, wie die Streptokokkenserum, auch polyvalente Staphylokokkenserum. Die Injektionen, die in der Regel 25 ccm und in schwereren Fällen bis 100 ccm betragen, werden nach Bedarf nach

Ablauf von 24 Stunden bis täglich wiederholt. Zur richtigen Beurteilung ihres Wertes und ihrer Wirkungsweise kommt auch hier erschwerend der Umstand in Betracht, daß der Verlauf der Staphylokokkenerkrankungen außerordentlich verschieden und ungleichartig ist, sowohl was die Erkrankung als auch den Ausgang derselben betrifft, und das Urteil ausschließlich der klinischen Beobachtung unterliegt.

Die Pneumokokkenserä

Die neueren Forschungsergebnisse haben uns gelehrt, daß es *vier verschiedene Pneumokokkenarten* sind, die vorwiegend das klinische Bild der Lungenentzündung hervorrufen. Aus diesem Grunde stellt man auch die *Immunsenä polyvalent* gegen alle Typen gerichtet her, oder man mischt die einzelnen gegen einzelne Typen gerichteten Senä im entsprechenden Verhältnis ihrer Wertigkeit zusammen.

Die Auswertung der Senä erfolgt zumeist im Tierversuch an der für die Infektion sehr empfindlichen weißen Maus und in größeren Versuchserien.

Das Pneumokokkenserum ist ein antiinfektiöses Serum, die Heilwirkung beruht auf Bakteriotropinen und wahrscheinlich auch anti-endotoxischen Immunkörpern. Man kann auf diese Weise Senä herstellen, von denen noch ein Bruchteil im Tierversuch die Wirkung der sonst sicher tödlichen Dosis aufzuheben vermag.

Über die Wirkung des Serums am Krankenbette lauten die Berichte der einzelnen Kliniker verschieden. Nach ein- bis mehrmaligen, besonders rechtzeitig und intravenös verabfolgten Injektionen wurde eine schnelle und kritische Entfieberung sowie Besserung des Allgemeinbefindens, aber eine nur geringe Beeinflussung der lokalen Herde beobachtet. Insbesondere bei alten Leuten mit bedrohlicher Herzschwäche will man öfters auffallend schnelle Erfolge erzielt haben. Dagegen stehen viele Kliniker auch heute noch auf einem völlig ablehnenden Standpunkt bezüglich der Wirkung der Serumbehandlung bei Pneumonie, doch wird allgemein zugegeben, daß die Injektionen an sich gut vertragen werden und sich nicht schädlich auswirken.

Amerikanische Forscher wollen festgestellt haben, daß das Serum nur in jenen Fällen wirksam ist, wo es sich um eine Erkrankung handelt, die durch den Pneumokokkus vom Typus I verursacht wird, daß sie dagegen in anderen Fällen versagt. Englische Kliniker dagegen nehmen diese Wirksamkeit auch bei Erkrankungen des Typus II an. Die Amerikaner geben 90 bis 100 ccm vorwiegend intravenös, dann alle 6 bis 8, wenigstens aber alle 24 Stunden die gleiche Dosis so lange weiter, bis ein Erfolg ausgesprochen in Erscheinung tritt. Die einzelnen Patienten erhalten durchschnittlich 250 ccm Serum, und die dabei erhobene Statistik ergibt ein Absinken der sonst gesehenen Mortalität von 25 bis 30% auf 8%. Englische Kliniker injizieren ein konzentriertes gegen die Pneumokokken Type I und II gerichtetes Serum (*Feltonserum*) alle 8 Stunden während des ersten Tages, dann 2- bis 3mal täglich je 10 ccm. Dabei wäre überdies noch zu berücksichtigen, daß nach den englischen Untersuchungen

etwa 80 % der in England auftretenden Lungenentzündungen durch Pneumokokken vom Typus I und II hervorgerufen werden, wogegen bei den übrigen 20% die Serumbehandlung von vornherein versagen würde.

Möglich wäre es immerhin, daß sich aus derartigen Tatsachen (von verschiedenen Typen verursachte Erkrankungen) manche widersprechende Berichte über die Wirksamkeit des Serums erklären lassen, um so mehr als auch die durch *Bakterium FRIEDLÄNDER* erzeugten Pneumonien sich gegen diese Serumtherapie refraktär verhalten müssen.

Von diesen Standpunkten und der Notwendigkeit der frühzeitigen Anwendung aus wäre es immerhin angezeigt, den Versuch einer Serumtherapie in weitgehendem Maß anzuempfehlen. Die Wirkung sollte und könnte ja auch nachträglich durch die bakteriologische Feststellung des vorliegenden Typus kontrolliert werden. Dies sollte insbesondere auf Kliniken und größeren Anstalten durchgeführt werden, damit wir in der Beurteilung des Heilwertes der Serumtherapie bei Pneumonien vorwärts kommen.

Die Anwendung des Pneumokokkenserums wird aber nicht nur bei Pneumonien, sondern auch bei anderen durch Pneumokokken verursachten Erkrankungen, so bei *Pleuritis*, *Endokarditis*, *Meningitis* und *Ulcus serpens* empfohlen. Bei *Pneumokokkenmeningitis* im Anschlusse an Otitis oder Mastoiditis empfiehlt sich die wiederholte *intralumbale* Injektion von 20 ccm nach vorherigem Ablassen einer entsprechenden Menge Liquors.

Zur *prophylaktischen Seruminjektion bei Augenoperationen* werden 10 bis 20 ccm 12 Stunden vor und 24 Stunden nach der Operation gegeben.

Die deutschen Serumwerke stellen *polyvalente* und *monovalente Antipneumokokkenserum* her, aber die Serumtherapie hat sich bisher in Deutschland im Gegensatze zu Amerika, wo diese bereits Allgemeingut geworden ist, noch verhältnismäßig wenig eingebürgert, möglicherweise aus Scheu vor den außerordentlich großen, intravenös zu verabfolgenden Dosen, die die Amerikaner für eine erfolgreiche Therapie fordern.

Das Meningokokkenserum

Von dem Zeitpunkte an, seit welchem das Meningokokkenserum intralumbal injiziert wird, sind die Heilerfolge dieser Serumtherapie ausgesprochen gute geworden, insbesondere dann, wenn das Serum in genügender Menge und frühzeitig verabfolgt wird. Früher, als man das Serum noch subkutan injizierte, hat es vielfach versagt, und wir sehen hierin ein gutes Beispiel, wie erforderlich neben der rechtzeitigen Anwendung auch die zweckentsprechende Art der Einverleibung ist. Die Heilwirkung ist heute wohl allgemein anerkannt eine ausgesprochene. Die schweren Erscheinungen der epidemischen Genickstarre mit wochenlangem Erbrechen, dem Decubitus usw., werden durch die Seruminjektion verhindert, und die Entfieberung und Besserung des Allgemeinbefindens tritt oft krisenartig in Erscheinung.

Durch die Serumtherapie mit Meningokokkenserum, das wir KOLLE und WASSERMANN verdanken, wird die hohe Mortalitätsziffer, die bei unbehandelten Fällen zwischen 60 und 70% beträgt, bis auf 20%, in günstigen Fällen bis auf 6% herabgedrückt. Die Injektionen, die möglichst frühzeitig erfolgen sollen, werden in den Wirbelkanal bei Kindern zu 20 ccm, bei Erwachsenen zu 30 ccm nach vorherigem Ablassen der gleichen Menge Zerebrospinalflüssigkeit und Vorwärmung des Serums auf 37° durchgeführt, und darauf durch Tief Lagerung des Oberkörpers und des Kopfes des Patienten dem Serum die Möglichkeit gegeben, unmittelbar bis zum Krankheitsherde zu gelangen.

Ein anderes mit Erfolg verwendetes Verfahren besteht darin, daß man an die Punktionsnadel einen dünnen Schlauch anschließt, der oben einen Trichter trägt. In diesen wird das im Wasserbade vorher auf 37° erwärmte Serum eingegossen und nach der Entfernung der im Schlauch vorhandenen Luft durch Ausstreichen gegen den Trichter, durch Heben und Senken des letzteren dann das Serum in den Wirbelkanal ein- und ausfließen gelassen, wodurch dieser mit Serum direkt gespült wird.

Die Injektionen werden täglich solange wiederholt, bis man in dem jeweils vorher gewonnenen Zerebrospinalpunkate keine Meningokokken mehr nachweisen kann. Selbst mehrmalige Injektionen werden, wie die Erfahrung gelehrt hat, anstandslos vertragen, wenn dabei auch manchmal serumtoxische Erscheinungen auf Grund von Serumidiosynkrasie auftreten können, die aber in der Regel an sich rasch wieder vorübergehen.

Die von einigen Klinikern bei kleinen Kindern empfohlene direkte Einspritzung des Serums in die Gehirnventrikel scheint als Methode mit Rücksicht auf die durch die Lumbalinjektion erzielten guten Erfolge und der besonderen hiezu notwendigen Technik doch nur auf gewisse Kliniken beschränkt zu bleiben.

Die therapeutische Wirkung des Meningokokkenserums versagt in einzelnen foudroyant verlaufenden, ferner in allen jenen Fällen, wo schon vor seiner Anwendung weitgehende Schädigungen durch die Krankheit an den Hirnhäuten gesetzt, oder die Erkrankung selbst durch *Mischinfektion* mit anderen Erregern kompliziert wurden.

Über den Wert *prophylaktischer Seruminjektionen* fehlt uns derzeit noch eine entsprechende Erfahrung, und ihr Wert wird aus theoretischen Gründen (Blut- Liquor-Schranke) angezweifelt. Immerhin sollte man bei besonders gefährdeten Personen (Pflegepersonal usw.) von der prophylaktischen Seruminjektion Gebrauch machen, indem man 10 ccm subkutan oder intramuskulär verabreicht.

Auch unter den Meningokokken selbst unterscheiden wir vier voneinander verschiedene Typen, die jeweils als Erreger in Betracht kommen, und darauf wird auch bei der Immunisierung der Pferde entsprechende Rücksicht genommen, indem *polyvalente Sera* erzeugt werden. *Das Serum selbst ist ein antiinfektiöses* und seine Wertbemessung erfolgt auf Grund der nachweisbaren Bakteriotropine, Agglutinine und komplementbindenden Substanzen oder auch durch Tierversuch.

Das Meningokokkenserum steht in den meisten Kulturstaaten unter staatlicher Kontrolle und wird staatlich auf seine Wertigkeit geprüft. (Wirkung bei Gonorrhoe siehe Gonokokkenserum ff.)

Das Gonokokkenserum

wird durch Immunisierung von Pferden mit möglichst verschiedenen Gonokokkenstämmen als ein *polyvalentes* Serum hergestellt. Die Heilwirkung versagt bei gonorrhöischen Affektionen der Harnröhre in allen Fällen, dagegen wollen einzelne Kliniker mit der Serumtherapie bei gonorrhöischen Komplikationen, so bei gonorrhöischer Arthritis, Endokarditis, Peritonitis, Meningitis, Epididymitis, Prostatitis, Erkrankungen der Adnexe und Konjunktividen, beachtenswerte Erfolge erzielt haben. Besonders zur Bekämpfung der gonorrhöischen Arthritis und gonorrhöischen Sepsis wird die Serumtherapie empfohlen.

Gewöhnlich wird das Serum zu 10 bis 50 ccm intramuskulär, aber auch subkutan gegeben und die Injektion in 3- bis 4tägigen Intervallen wiederholt. Die intravenöse Injektion wird wegen der oft starken Allgemeinreaktionen möglichst vermieden. Aber es ist überhaupt bei der Behandlung der gonorrhöischen Arthritis größere Vorsicht wegen einer etwa vorhandenen Allergie zu üben, weil, wenn eine solche vorhanden und Reaktionen ausübt, diese sich dann in den entzündlich erkrankten Gelenken in besonders heftiger Weise in Form einer *Arthritis synovialis* äußern kann. Diesem Umstande ist auch besonders bei mehrfach aufeinanderfolgenden Seruminjektionen entsprechende Beachtung zu schenken. Eine in jüngster Zeit besonders empfohlene Methode ist die Umspritzung der erkrankten Gelenke mit dem Serum und Vakzinen.

Inwieweit diese mit Gonokokkenserum erzielten Erfolge auf wirklich spezifischer oder aber wenigstens zum großen Teile auch auf unspezifischer Proteinkörperwirkung beruhen, ist um so schwerer zu entscheiden, weil gerade die Folgekrankheiten der Gonorrhoe der unspezifischen Therapie allgemein sehr zugänglich sind. Auch müssen die Befunde BUCURA's berücksichtigt werden, nach denen schon im Normalblute der Pferde fast immer gegen Gonokokken gerichtete Antikörper vorkommen, was unter Umständen schon diese Normalsera zu therapeutischer Wirkung befähigen könnte. Auffallend ist es, daß man durch mehrmalige Gaben von *Meningokokkenserum* (50—150 ccm) nicht nur gonorrhöische Adnex- und Gelenkserkrankungen, sondern auch *Gonokokkensepsis* wirkungsvoll behandeln und zu völliger Heilung bringen kann. Diese Wirkung kann auf einer Verwandtschaftsreaktion, möglicherweise aber auch darauf beruhen, daß die im Normalpferdeblut vorhandenen, gegen Gonokokken gerichteten Antikörper durch die Meningokokkenimmunisierung eine wesentliche Anreicherung erfahren haben.

Das Grippeserum

Da die Erkrankungen, die klinisch mit dem Namen Grippe bezeichnet werden, *verschiedene Erreger*, und zwar vorwiegend den PFEIFFER'schen *Influenzabazillus*, ferner *Streptokokken* und *Pneumokokken* zur Ursache haben, und diese Stämme bei den einzelnen Erkrankungen

vielfach auch vergesellschaftet als Mischinfektion vorgefunden werden, so hat man versucht, mit Mischkulturen dieser Stämme Pferde entsprechend zu immunisieren, um auf diese Weise brauchbare Heilsera zu gewinnen oder die betreffenden Sera zu mischen.

Die Wertbemessung dieser Sera erfolgt durch die Prüfung ihrer antiinfektiösen Immunstoffe gegen die einzelnen Stämme im Tierversuch. Über die Erfolge dieser Serumtherapie gehen die Ansichten der Kliniker noch weit auseinander und dürfte ein solcher noch am ehesten bei bestehenden Komplikationen zu beobachten sein. Wir sind ja in dieser Beziehung ausschließlich auf die Erfahrungen der Kliniker angewiesen, und die Beurteilung des Heilwertes wird auch hier wesentlich dadurch erschwert, daß die Erkrankungen sowohl im einzelnen als auch nach den verschiedenen Epidemien außerordentlich verschieden verlaufen, auch anfangs schwere Erscheinungen spontan und plötzlich einen guten Verlauf nehmen können. Deshalb werden bei Verwendung des Serums leicht Scheinerfolge vorgetäuscht.

Es wird die Anwendung von 25 bis 50 ccm Serum empfohlen, die je nach der Schwere des Falles intramuskulär, intravenös oder, wo dies die Symptome erfordern, intralumbal injiziert werden. Auch die *Darreichung per os* wird, wenn Darmerscheinungen im Vordergrund der Erkrankung stehen, von einzelnen Autoren als erfolgreich angeführt. Tritt nach der ersten Injektion die erwartete Besserung nicht ein, so ist dieselbe mit höher dosierten Mengen zu wiederholen.

Das Keuchhustenserum

Eine JENNER, dem Entdecker der Kuhpockenimpfung, zugeschriebene Beobachtung, daß Vakzination gegen Blattern nicht nur prophylaktisch, sondern auch therapeutisch gegen die Keuchhusteninfektion wirksam sei, hat dazu geführt, das Blutserum von vakzinieren Kälbern therapeutisch gegen Keuchhusten zu verwenden. Ein derartiges Serum wird von den *sächsischen Serumwerken* ausgegeben. Über die Erfolge mit diesem Serum bin ich nicht informiert. Jedenfalls liegt dieser Behandlungsweise nicht jene spezifische Komponente zugrunde, die wir sonst von der Heilserumtherapie fordern.

Ein spezifisch wirksames und durch spezifische Antigene hergestelltes Heilserum gegen Keuchhusten ist bisher noch nicht dargestellt worden.

Das Typhusserum

Die vielen Versuche, ein brauchbares Typhusheilserum herzustellen, scheinen, bisher wenigstens, noch nicht zu einem befriedigenden Erfolge geführt zu haben. Es liegt dies ebenfalls wieder daran, daß wir das eigentliche Gift, das bei der menschlichen Erkrankung zur Geltung kommt, nicht gewinnen und darstellen können. Wohl hat man durch die verschiedensten Methoden versucht, die Bazillen aufzuschließen oder zu extrahieren, und einzelnen Forschern ist es auch gelungen, greifbare Gifte bei bestimmten Stämmen in der Kultur nachzuweisen, ob aber die damit hergestellten Heilsera die wirklich erforderlichen Antikörper enthalten, ist zumindest noch sehr fraglich.

Die von verschiedenen Serumfabriken hergestellten Typhussera sollen subkutan oder intramuskulär (nicht intravenös!!) in täglichen Dosen von 25 ccm durch 4 Tage hindurch eingespritzt werden. Die Befürchtung, daß es bei intravenöser Injektion zufolge von bakteriolytischen, also bakterien-auflösenden Immunkörpern zu einem massenhaften Zerfall der in der Blutbahn vorhandenen Bakterien und dadurch zu schweren Schädigungen des Organismus kommen würde, hat sich nicht bewahrheitet.

Die mit diesen Seren erzielten Erfolge scheinen keine gleichmäßigen zu sein, und die Mehrzahl der Kliniker steht auf einem ablehnenden Standpunkte in bezug auf jegliche therapeutische Wirkung. Dies gilt gleicherweise auch für die auf gleicher Grundlage erzeugten *Paratyphussera*.

Das Coliserum

Die einzelnen *Colistämme* sind, wie schon anderen Ortes erwähnt, untereinander sehr verschieden. Manche von ihnen wirken besonders toxisch, und es lassen sich auch in den Bouillonkulturen lösliche, aber ziemlich labile Gifte nachweisen. Derartige Gifte scheinen besonders bei der durch *B. coli* verursachten *Coliperitonitis* eine Rolle zu spielen und in den letzten Jahren scheint man diese *Gifte der Colibazillen und diese selbst* doch mit Erfolg zur Immunisierung von Pferden verwendet zu haben. Schwierig ist es natürlich, eine auch nur annähernd exakte Wertbestimmung dieser Sera vorzunehmen, und wir sind wohl mehr oder weniger ganz auf die klinischen Erfahrungen angewiesen. Das Anwendungsgebiet der *Colisera* liegt zunächst auf dem Gebiete der *Kinderheilkunde*, zur Therapie der sogenannten *alimentären Intoxikationen* der Säuglinge, die man vielfach auf das Eindringen von Coligiften vom Darm aus zurückführt, ferner auf chirurgischem Gebiete zur Bekämpfung der *Coliperitonitis*, wie sie insbesondere im Anschlusse an Appendizitis und Darmverletzungen zustande kommt.

Bei kleinen Kindern werden 5 bis 10 ccm intramuskulär, bei Erwachsenen je nach der Schwere des Falles 25 bis 100 ccm intramuskulär und intravenös injiziert und im Bedarfsfalle nach 24 Stunden die Injektionen wiederholt, eventuell täglich fortgesetzt. Die intravenöse Einspritzung soll besonders langsam vorgenommen werden. Die *sächsischen Serumwerke* erzeugen, um eine Sensibilisierung gegen Pferdeserum zu vermeiden, ein *Hammel-Coliserum*, mit dem LANGER (Prag) bei Kindern gute therapeutische Erfolge erzielen, insbesondere die so gefürchteten starken Gewichtsstürze vermeiden konnte.

Prophylaktisch wird das Serum vor Bauchoperationen, oder, wenn bereits Eiter in der Bauchhöhle vorgefunden wird, intramuskulär, eventuell intravenös zu 10 bis 25 ccm gegeben. Manche Chirurgen legen das Hauptgewicht für die Indikation der Anwendung des Serums darauf, ob der bei der Operation in der Bauchhöhle bereits vorgefundene Eiter jenen typischen Coligeruch aufweist oder nicht. Ist ersteres der Fall, so werden (PETRYKOWSKI) 25 ccm intravenös und 25 bis 75 ccm intramuskulär gegeben.

Die Erfolge mit diesem noch nicht lange der Praxis übergebenen Coliheilserum werden von einzelnen Klinikern als sehr befriedigend bezeichnet.

Eine *Kombination* von Coli- und Gasbrandserum wird von den *Höchster Farbwerken* unter dem Namen *Peritonitisserum* in den Handel gebracht.

Es erscheint mir aus theoretischen Überlegungen wichtig, vor der prophylaktischen Anwendung des Coliserums bei bestehender Appendizitis, besonders bei drohendem Durchbruche und wenn nicht die Operation unmittelbar darauf folgt, nachdrücklichst zu warnen, weil durch die unspezifische Reizwirkung des artfremden Serums die entzündlichen Erscheinungen an dem krankhaft veränderten Appendix gesteigert werden könnten, was unter Umständen für den Kranken die nachteiligsten Folgen mit sich bringen würde.

Das Schweinerotlaufserum

Gegen den Erreger des *Schweinerotlaufs*, der gelegentlich bei Personen, die mit der Pflege kranker Tiere oder mit Schlachttieren zu tun haben, eine erysipelartige Erkrankung hervorruft, besitzen wir ein gut wirksames Heilserum. Seine hauptsächlichste Verwendung findet dieses Serum natürlich in der Veterinärmedizin. Da nun die für Veterinärzwecke dort verwendeten Sera einen gewissen Keimgehalt haben dürfen, die für den Menschen bestimmten Sera aber völlig keimfrei sein müssen, so tragen die zu diesem Zwecke bestimmten Sera den Vermerk „*ad usum humanum*“, was gegebenenfalls zu beachten ist. Die Sera stehen, da man eine exakte Wertbestimmung durchführen kann, in den meisten Ländern unter staatlicher Kontrolle. Es handelt sich um ein antiinfektiöses Serum, und man findet im allgemeinen das Auslangen mit einer intramuskulären Injektion von 10 bis 20 ccm, um die gelegentlich beim Menschen vorkommende Erkrankung in 1 bis 3 Tagen zur völligen Ausheilung zu bringen. In seltenen Fällen wird es erforderlich sein, die Injektion zu wiederholen.

Bei Verletzungen von Tierärzten und Infektionen mit Kulturen oder bei Fleischern durch infiziertes Fleisch gibt man das Serum auch *prophylaktisch* zu 10 bis 20 ccm möglichst in der Nähe der Infektionsstelle, ein von GERLACH empfohlenes Verfahren, das sich bestens bewährt hat.

Das Milzbrandserum

Wenn wir auch den Wirkungsmechanismus dieses antibakteriellen Serums nicht kennen und mit dem Serum auch keine exakten Wertbestimmungen durchführen können, so steht doch die Schutz- und Heilwirkung dieses Immunserums auf Grund der praktischen Ergebnisse so ziemlich außer Zweifel. Dies ergibt sich nicht nur aus den zahlreichen in der Veterinärpraxis, sondern auch aus den am menschlichen Krankentische gesammelten Erfahrungen. Die meisten Milzbrandsera sind Pferdesera, doch kommen auch Rindersera in den Handel.

Man injiziert am zweckmäßigsten ein nach den Angaben von SOBERN-

HEIM hergestelltes Immunserum intravenös zu 30 bis 50 ccm und wiederholt bei bedrohlichen Fällen die Injektion noch am selben oder nächstfolgenden Tage, um in den folgenden Tagen noch mit kleineren Dosen subkutan diese spezifische Therapie fortzusetzen. In sehr schweren Fällen gibt man neben der intravenösen Injektion noch 50 bis 100 ccm des Serums intramuskulär.

Als sehr wirksam hat sich eine neben der Serumtherapie durchgeführte Salvarsanbehandlung mit größeren Dosen (0,6 g intravenös) erwiesen.

Als prophylaktisches Schutzmittel bei vermutlicher Infektion oder bestehender Gefahr einer solchen werden 10 ccm subkutan oder intramuskulär injiziert.

Das Pestserum

Man hat auf die verschiedenste Weise versucht, ein brauchbares Pestserum herzustellen und zur Immunisierung nicht nur lebende und abgetötete Bazillen oder ihre aufgeschlossenen Leibessubstanzen, sondern auch angeblich gewonnene lösliche Gifte verwendet. Besondere Studien sind in dieser Beziehung im *Berner Seruminstitut*, ferner im *Pasteurinstitut* in *Paris* durchgeführt worden und es ist gelungen, von Pferden ein Immunserum zu gewinnen, das ausgesprochene Schutzkraft verleiht. Dies läßt sich sowohl durch den Tierversuch feststellen als auch aus den Erfahrungen der praktischen Anwendung am Menschen ableiten.

Eine derartige *prophylaktische Schutzwirkung* erzielt man durch subkutane Injektion von 10 bis 20 ccm Serum und die Schutzwirkung tritt schon im unmittelbaren Anschlusse an die Injektion in Erscheinung. Da sie aber nur höchstens 2 bis 3 Wochen anhält (die Herstellung und Gewinnung guter Pestsera in großen Mengen stößt auch auf erhebliche Schwierigkeiten), kommt eine derartige prophylaktische Immunisierung nur für kleinere Gruppen, wie gefährdete Schiffsmannschaften und Passagiere, Pflegepersonal usw., in Betracht. In jüngster Zeit werden diese prophylaktischen Seruminjektionen gleichzeitig mit einer Pestvakzinenimpfung durchgeführt. Man will durch diese Kombination nicht nur eine bessere Schutzwirkung, sondern auch eine beträchtlich längere Dauer derselben erreichen.

Die bisher dargestellten Pestsera sind als rein *antiinfektiöse Sera* anzusehen. Da wir leider das Gift der Pestbazillen nicht kennen und nicht darstellen können, so kommt auch den Pestseren über ihre prophylaktische Schutzwirkung hinaus eine therapeutische, also eine heilende Wirkung, wie auf Grund der Ergebnisse der Tierversuche festgestellt wurde, nur bei sehr frühzeitiger Anwendung zu. Eine solche Heilwirkung nach bereits stattgehabter Infektion läßt sich nur dann feststellen, wenn das Serum zu einer Zeit gegeben wird, bevor sich noch die Pestbazillen in der Lymph- oder Blutbahn vermehrt haben. Das ist natürlich nur äußerst selten möglich. Jedenfalls hat sich gezeigt, daß, wenn einmal die ersten Krankheitserscheinungen ausgebrochen sind, das Serum zwar sichtbare Erfolge, wie Abklingen des Fiebers, Besserung des Allgemein-

befindens bewirkt, aber diese Wirkungen sind dann nur mehr vorübergehende, höchstens lebensverlängernde, aber nicht mehr lebensrettende.

Aus diesen Gründen wird das Pestserum als Heilserum von den meisten Klinikern, die es verwendet haben, abgelehnt und als wirkungslos bezeichnet. Dies gilt aber, wie gesagt, nicht für die Bewertung seiner prophylaktischen Anwendung zu Schutzzwecken.

Das Tularämieserum

Es wurde schon bei den Vakzinen erwähnt, daß der Erreger der sogenannten Tularämie einer Infektionskrankheit der wild lebenden Nagetiere in Nordamerika und Japan ein dem Pestbazillus nahestehendes Bakterium ist. Die Erkrankung ist auf den Menschen übertragbar und endet in etwa 4% der Fälle tödlich. Man hat verschiedentlich Versuche gemacht, ein Heilserum gegen diese Erkrankung durch Immunisierung von Pferden und Schafen herzustellen. Im *Tierversuche*, wenigstens beim Schaf, zeigt sich eine *prophylaktische*, aber keine *heilende* Wirkung. Die therapeutische Verwendung dieser Sera beim Menschen hat keine brauchbaren Resultate ergeben, die prophylaktische Schutzwirkung ist ebenfalls noch nicht sichergestellt.

Tuberkuloseheilsera

Von den verschiedensten Forschern sind Versuche unternommen worden, durch Immunisierung insbesondere solcher Tiere, die schon von Natur aus gegen die Tuberkuloseinfektion sehr widerstandsfähig oder immun sind, ein brauchbares Tuberkuloseschutz- und Heilserum zu gewinnen. So wird z. B. auch heute noch in Italien ein von MARAGLIANO hergestelltes Serum verwendet. MARAGLIANO behandelte Pferde durch mehrere Monate mit bestimmten Giften, die er aus den Kulturen des Tuberkelbazillus isolierte. Dieses Serum soll dann imstande sein, die Wirkung tödlicher Tuberkulindosen bei kranken Meer-schweinchen vollkommen aufzuheben. Das Serum soll den gesunden Menschen zur Ausbildung spezifischer Schutzstoffe anregen, und auf dieselbe Weise auch die Heilung Tuberkulöser verursachen, insolange der tuberkulöse Prozeß nicht schon zuweit vorgeschritten ist. Tuberkulöse erhalten dieses Serum 1½ Monate lang zu 1 ccm alle 2 Tage eingespritzt. Die in anderen Ländern vorgenommenen Nachprüfungen der Methode und des Serums MARAGLIANOS haben aber keine Bestätigung dieser Angaben MARAGLIANOS gebracht und zu einer Ablehnung dieses auch an sich unklaren Heilverfahrens geführt.

In Deutschland hat MARMOREK Tiere mit Extrakten aus tuberkulösen Geweben immunisiert. Es liegen Angaben und Beobachtungen einzelner Kliniker vor, nach denen sich dieses Serum in der Behandlung chirurgischer Tuberkulosen bewährt hat, doch versagt es nach übereinstimmenden Urteilen aller Kliniker bei Lungentuberkulose vollkommen.

In den *Höchster Farbwerken* werden Pferde, Esel und Rinder mit lebenden Tuberkelbazillen so lange immunisiert, bis sie tuberkulinempfindlich werden. Darauf werden sie mit Tuberkulin und anderen

aus den Kulturen gewonnenen Stoffen so lange weiterbehandelt, bis sie wieder tuberkulinunempfindlich geworden sind. Dann wird die Immunisierung mit lebenden Tuberkelbazillen wieder aufgenommen und so lange fortgesetzt, bis die Tuberkulinempfindlichkeit bei dem Versuchstier wieder auftritt. Das Serum soll am Meerschweinchen geprüft, dieses vor der Infektion schützen und die Giftigkeit zerriebener Tuberkelbazillen aufheben.

Es hat sich aber keines der verschiedenen bis heute erzeugten Tuberkulosesera allgemeine Anerkennung und Geltung zu verschaffen vermocht, und es erscheint auch sehr zweifelhaft, ob es gelingen wird, die Lösung dieses komplizierten und schwierigen Problems in absehbarer Zeit zu finden.

Das Rekurrensserum

Die Sera von Menschen oder Affen, welche eine Rekurrensinfektion überstanden haben, enthalten spezifische Abwehrstoffe, und man kann durch Übertragung eines solchen Serums andere Tiere vor der Infektion schützen. Eine ähnliche Wirkung läßt sich auch *in vitro* durch Vermischen von *spirochäten*haltigem Blute und Rekonvaleszenten Serum beobachten. Auf Grund dieser Tatsachen hat man das Blut von immunisierten Pferden und Affen zu therapeutischen Versuchen verwendet, die Erfolge sind aber bisher noch keine genügend zufriedenstellende. Es liegen eben hier scheinbar sehr komplizierte Verhältnisse vor, insofern z. B. die *Spirochäten*, die sich beim zweiten Anfall im Blute finden, ein ganz anderes immunisatorisches Verhalten zeigen als jene des ersten Anfalles, d. h. es bilden sich schon während der Erkrankung Varianten der *Spirochäten* aus, die dann das den Rezidivstämmen eigentümliche Verhalten erkennen und sich durch ein auf erstere wirksames Immunserum nur wenig oder gar nicht beeinflussen lassen.

Das Maltafieberserum

Gegen den Erreger des Malta-, besser Mittelmeerfiebers, den *Mikrokokkus melitensis* und den ihm verwandten *Erreger des Febris undulans*, der BANGSchen Krankheit sind Sera erzeugt worden, die aber in der Praxis versagt haben.

Das Lyssaserum

Die Bestrebungen, ein gegen die Tollwuterkrankung gerichtetes Serum herzustellen, reichen fast schon auf jene Zeit zurück, seit PASTEUR die Schutzimpfung mit *Virus fixe* eingeführt hat. Nach der ganzen Art der Erkrankung bestand von vornherein wenig Aussicht, ein Heilserum, wohl aber vielleicht ein Schutzserum gewinnen zu können, das bei rechtzeitiger Anwendung den Ausbruch der Erkrankung verhindern würde. Die ersten Versuche stammen von BABES, der nachweisen konnte, daß man durch Vermischen des Lyssavirus mit dem Blutserum immunisierter Tiere im Reagensglase dem Virus seine Infektionskraft vollkommen nehmen kann, so daß mit dieser Mischung infizierte Tiere nicht mehr erkranken. Als man aber daran ging,

diese im Reagenzglase erprobte Wirkung des Immunserums auch in vivo, also am Lebenden in Form eines Praeventiv- oder Heilserums zu erreichen, konnten nur Mißerfolge festgestellt werden. Ähnliche Versuche einer Heilserumgewinnung wurden von FERMI, TIZZONI und anderen fortgesetzt, jedoch sind die Erfolge, die nach allgemeiner Ansicht mit diesen Seris in der Therapie und Prophylaxe erzielt werden, eindeutig negative.

Man hat auch verschiedentlich versucht, diese Sera gleichzeitig mit der aktiven Immunisierung zur Anwendung zu bringen, um dadurch eine bessere aktive Immunisierung zu erreichen. Das zur Immunisierung bestimmte *Lyssavirus* wird mit dem Serum vermischt injiziert. Dadurch wird das Virus abgeschwächt, ohne aber seine immunisierende Wirkung zu verlieren, und man ist auf diese Weise imstande, viel größere Virusmengen und virulenter Vira zur Immunisierung des Menschen und der Tiere zu verwenden, ohne dabei Gefahr zu laufen, durch diese verstärkte Immunisierung die Impflinge zu schädigen. Aber auch diese Art der Immunisierung ist längst anderen Methoden gewichen, und man darf wohl behaupten, daß die Verwendung *antirabischer Sera* zu Schutz- und Heilzwecken für die Praxis keine Bedeutung hat.

In neuester Zeit sind in meinem Institute von LÖFFLER und SCHWEINBURG Versuche an Kaninchen durchgeführt worden, die sehr interessante Ergebnisse zeitigt haben. LÖFFLER und SCHWEINBURG injizierten Kaninchen mit Lyssavirus und durchbrachen dann durch *Theocin-* oder *Dextrosolinjektionen* die Blutliquorschranke. Wenn sie nunmehr mehrmals rabicides Serum durch Okzipitalstich einspritzten, gelang es ihnen, die Tiere vor dem Ausbruch der Lyssa zu schützen. Inwieweit diese noch unveröffentlichten Versuche praktische Bedeutung für die Therapie des Menschen haben können, wird die Zukunft ergeben.

Die Lyssasera werden durch Immunisierung der Pferde mit virus-hältiger Hirn- und Nervensubstanz in ähnlicher Weise, wie wir ja auch die Schutzimpfung am Menschen durchführen, hergestellt.

Poliomyelitisserum

In ganz ähnlicher Weise wie mit dem virus-hältigen Material der Lyssa hat man auch Heilsera gegen Poliomyelitis durch Immunisierung von Pferden herzustellen versucht. Man verwendet dazu gewöhnlich Rückenmark und Gehirn von Affen, die mit Poliomyelitis infiziert, zugrunde gegangen sind. Am meisten Bedeutung für die Praxis haben das vom *Pariser Pasteurinstitut* hergestellte PETTITSche und das englische FAIRBROTHER-Serum gewonnen, bei deren frühzeitiger Anwendung von verschiedenen Forschern und Klinikern über gute Heilerfolge berichtet wurde, insofern ein Fortschreiten des Prozesses zumindest verhindert würde. Die in anderen Ländern mit diesem Serum gemachten Erfahrungen lauten aber vielfach nicht günstig.

Poliomyelitis-Rekonvaleszentenserum wird in jüngster Zeit sehr vielfach verwendet. Insbesondere in Amerika will man besonders günstige Erfolge mit Rekonvaleszentenserum ebenso wie mit dem PETTIT-

schen-Serum in Frankreich bei frühzeitigster Anwendung im Anfangsstadium erzielt haben. LICHTENSTEIN mischte das Blut von 3 Spendern und verwendete es im Stockholmer Krankenhaus bei 69 Fällen im Stadium schon aufgetretener Lähmung, indem er dasselbe intralumbal, intravenös und intramuskulär zu 10 bis 20 ccm injizierte. Er hatte 21% Todesfälle, somit keine wesentlichen Erfolge erzielt. Unter 38 Patienten, die im präparalytischen Stadium, also schon frühzeitig injiziert wurden, wurde 15mal das Auftreten von Lähmungen, von denen 8 bestehend blieben, beobachtet und 1 Patient starb. 20 Kontrollfälle ohne Serum verliefen aber ziemlich gleichmäßig, so daß LICHTENSTEIN keine wesentlichen Erfolge bei Verwendung von Rekonvaleszentenserum feststellen konnte. Im Gegensatz dazu sieht MENK die beste Therapie der Poliomyelitis in der Verwendung des Rekonvaleszentenserums, allerdings nur dann, wenn es *vor dem Auftreten von Lähmungen* gegeben wird. Ähnlich lauten auch die Erfahrungen RHOMERS und anderer; selbst bei schweren und fortschreitenden Fällen war eine ausgiebige Rekonvaleszentenserumbehandlung von Wert, wie aus den Erfahrungen während der großen Elsässer Epidemie hervorging. Nach Beobachtungen, die in *Ontario* gemacht wurden, soll die Rekonvaleszentenserumtherapie, wenn sie am ersten Krankheitstage begonnen wird, 100% Heilungen, wenn sie am zweiten Tage begonnen wird, 87,7%, wenn sie am dritten Tage eingeleitet wird, noch 40% vollkommene Heilungen ergeben. Besonders der Gefahr der Dauerlähmungen soll mit Rekonvaleszentenserumbehandlung wirksam vorgebeugt werden.

Allerdings darf man bei der Beurteilung aller dieser verschiedenen Heilerfolge nicht zu berücksichtigen vergessen, daß die Virulenzunterschiede und die Schwere der Erkrankung bei den einzelnen Epidemien sehr wesentlich verschieden sein können und daß unter Umständen bei Verwendung des Serums vielfach Scheinerfolge vorgetäuscht werden können.

Um das Serum rechtzeitig anzuwenden, also noch im präparalytischen Stadium, wo es nach allgemeiner Ansicht noch die besten Heilerfolge bringt, wird man bei bestehenden Epidemien jedes erste Auftreten meningealer Symptome zur Frühdiagnose benützen. Da die häufigste und zweckmäßigste Anwendung des Serums die intralumbale Einspritzung mit nachfolgender Beckenhochlagerung oder wenigstens Tief Lagerung des Kopfes des Patienten darstellt, kann man die beim Punktieren vorher gewonnene Zerebrospinalflüssigkeit gleich zur Frühdiagnose verwenden. Man findet im Kubikzentimeter Liquor einen vermehrten Zellgehalt von 20 bis 1000 Zellen, und zwar zuerst polynukleäre Leukozyten, dann Lymphozyten. Um solche Frühdiagnosen zu ermöglichen, ist es notwendig, eine entsprechende Aufklärung der Bevölkerung durch Propaganda im Wege der Presse usw. durchzuführen, damit sie zu Zeiten von Epidemien bei allererstem Auftreten von Symptomen die betreffenden Patienten (meist handelt es sich doch um Kinder) unverzüglich der Spitalsbehandlung zuführt.

Die Anwendung und Dosierung des Rekonvaleszentenserums wird

von den einzelnen Autoren verschieden durchgeführt. Vielfach wird mit der intramuskulären Injektion oder doch mit der intravenösen Einverleibung das Auslangen gefunden. Der französische Forscher NETTER gibt 60 bis 80 ccm in 8 bis 10 Injektionen, RHOMER bei schweren Fällen mit fortschreitenden Lähmungen Einzeldosen von 60 ccm, insgesamt 120 bis 150 ccm. Amerikanische Forscher geben im präparalytischen Stadium 20 bis 50 ccm, LUTTER und KRAMER geben intraspinal 20 ccm und 60 ccm intravenös.

Wenn man Patientenserum im Augenblicke nicht zur Verfügung hat, so kann man auch das einem Rekonvaleszenten unmittelbar als sogenanntes Citratblut entnommene d. h. in Citratlösung aufgefangene Blut direkt zur Einspritzung verwenden. Solche mit Citratlösung zur Blutentnahme bestimmte Ampullen sind im Handel in Österreich als Hämautöröhrchen zu erhalten. Allerdings muß dann das auf diese Weise vor der Gerinnung geschützte Blut aus diesen Citratröhrchen wieder mit einer Injektionspritze aufgesogen werden. Derartige Injektionen können natürlich nur intramuskulär durchgeführt werden und stellen lediglich einen Ersatz für das oft schwer zu erhaltende, steril verfüllte Rekonvaleszentenserum dar.

Nach NETTER gewinnt man wirksames Patientenserum von Rekonvaleszenten, deren Erkrankung mindestens schon 8 Wochen, aber nicht länger als 5 Jahre zurückliegt. Am besten eignen sich jene Patienten, bei denen bereits ein Zeitraum von 3 bis 4 Jahren verflossen ist. Dagegen eignen sich nach RHOMER auch Rekonvaleszente mit viel kürzerer Rekonvaleszenz, und in Kanada stellt man von Patienten mit langer und kurzer Rekonvaleszenz *Mischsera* her, die besonders wirksam sein sollen. Nach experimentellen Untersuchungen von RAMON und GORDAN geben Rekonvaleszente durch Jahre hindurch ein gutes, das Virus neutralisierendes Serum ab.

Die Gewinnung solcher Rekonvaleszentensera kann zweckmäßig nur in Spitälern, ihre einwandfreie Verarbeitung nur in bestimmten Instituten durchgeführt werden. Die einzelnen Patienten müssen ja klinisch genau untersucht und die Sera mit WASSERMANNscher Reaktion und auf Freisein von *Tuberkelbazillen* usw. geprüft werden. Es ist aber wohl angezeigt, in allen Ländern, wo erfahrungsgemäß Poliomyelitis-Epidemien auftreten, von den staatlichen Zentralstellen aus die ganze Organisation der Gewinnung von Rekonvaleszentenserum zu organisieren. Ausgezeichnete Vorschläge in dieser Beziehung, so über die Abgabe von Fragebogen, das Anlegen von Listen aller erkrankten Personen und Rekonvaleszenten, die in den letzten Jahren Poliomyelitis durchgemacht haben, hat für Deutschland SCHLOSSBERGER erstattet. Nun ist man auch in Österreich daran gegangen, eine derartige Aktion in die Wege zu leiten, um die Einsammlung von Rekonvaleszentenseren vorzubereiten.

Es ist durch Affenversuche unzweifelhaft festgestellt worden, daß die Rekonvaleszentensera spezifische, Virus neutralisierende Antikörper enthalten.

Um so wichtiger ist die Beobachtung, daß auch im Serum der *abortiv verlaufenden Fälle* solche *Antikörper* vorhanden sind. Daß aber auch *normales Serum Virus neutralisierende Antikörper* enthalten und zur Behandlung der Poliomyelitis erfolgreich verwendet werden kann, diese Feststellung, die zuerst von AYCOTT, FROST und ANDERSEN gemacht wurde, läßt sich in ihrer Wichtigkeit und Tragweite noch gar nicht absehen. Als solche *antikörperhältige Normalsera sind die Blutsera solcher Personen anzusehen, die im Gefolge einer allgemeinen Durchseuchung der Bevölkerung während des Bestehens einer Epidemie wohl infiziert wurden, aber dennoch niemals erkrankt sind*. Es kämen in erster Linie nach den Vorschlägen NETTERS *Familienmitglieder, Eltern* usw. erkrankter Personen hiefür in Betracht.¹

Angesichts der enormen Schwierigkeit, ausreichend genügende Mengen Rekonvaleszentenserum für den Notfall sich beschaffen zu können, und der Tatsache, daß das PETTITSche, durch Pferdeimmunisierung gewonnene Poliomyelitisserum doch nicht denselben Erfolg bringt wie Rekonvaleszentensera, wäre diese Feststellung der Wirksamkeit der Normalsera von Personen, die der Ansteckung ausgesetzt waren, ohne aber zu erkranken, von größter Bedeutung.

MORO hat bereits vorgeschlagen, die Kinder in gefährdeten Gegenden mit dem *Normalserum erwachsener Personen* in dieser Weise zu schützen. Er empfiehlt zur *prophylaktischen Verhütung* der Erkrankung 10 bis 20 ccm Blut zu injizieren. Für derartige prophylaktische Behandlung ad hoc wäre wohl auch mit Erfolg die Verwendung von Citratblut heranzuziehen.

Ein Vorschlag FLEXNERS, die Kinder prophylaktisch durch Einspritzen von Patientenblut, resp. des in einem bestimmten Stadium der Rekonvaleszenz entnommenen Serums in ähnlicher Weise, wie wir dies bei Besprechung des Fleckfiebers (siehe Vakzinebehandlung) gesehen haben, durch den abgeschwächten Erreger aktiv zu immunisieren, scheint dadurch zur Zeit von mehr theoretischer als praktischer Bedeutung geworden zu sein.

Das Masernserum

Wir kennen derzeit noch kein Versuchstier, das wir mit Masern infizieren könnten, und ebensowenig das Masernvirus selbst. Alle Versuche, ein *animalisches Heilserum* zu gewinnen, haben bisher fehlgeschlagen.

Um so eindeutiger sind die Erfolge, die wir auch hier durch Verwenden von *Rekonvaleszentenserum*, das schon nach acht fieberfreien Tagen entnommen werden kann, allerdings vorwiegend im Sinne eines Schutz- nicht eines Heilserums, erzielen. Die Masernerkrankung ist aber vorwiegend eine Erkrankung kleiner Kinder, und deshalb stößt die Gewinnung genügender Mengen von Rekonvaleszentenserum nicht nur aus diesem Grunde, sondern auch wegen des Massenbedarfes bei größeren Epidemien auf allergrößte Schwierigkeiten. Es ist deshalb der Vorschlag

¹ Ich habe schon öfter insbesondere bei exanthematischen Erkrankungen die Beobachtung gemacht, daß Mütter oder andere erwachsene Familienmitglieder, obwohl sie vorher hinreichend und genügend oft einer An-

von BAAR, durch Immunisierung erwachsener Menschen mit virus-hältigem Material, und zwar erwachsener Menschen, die entweder selbst Masernrekonvaleszente oder sicher masernimmun sind, ein wirksames Immuserum durch Anreicherung der antiinfektiösen Blutstoffe herzustellen, sehr beachtenswert. Solche künstlich mit Masernvirus (Blut masernkranker Kinder) immunisierte Menschen würden jederzeit als Blutspender freiwillig oder gegen entsprechendes Entgelt herangezogen werden können. Selbstverständlich wären derartige Personen, die sich dafür hergeben, einer strengen Auswahl zu unterziehen und ihr Gesundheitszustand einer ständigen klinischen Kontrolle und Untersuchung (WASSERMANN-Reaktion etc.) zu unterwerfen. Das entnommene Blut mehrerer derartiger Spender könnte dann in entsprechenden Instituten vereinigt, steril verarbeitet und darauf einer Zentralabgabestelle zur Verteilung unter staatlicher Kontrolle überwiesen werden. Leider sind die mit solchem Blutserum erzielten Erfolge nicht ohne Widerspruch geblieben, und erst die Zukunft wird uns über die Brauchbarkeit desselben Aufschluß geben können. Da Rekonvaleszentensera im allgemeinen beim Lagern an Wirksamkeit verlieren, haben WIESE und später LICHTENSTEIN die Aufbewahrung als Trockensera nach Art der Konservierung der Standardsera empfohlen.

Die *prophylaktische Rekonvaleszentenseruminjektion*, deren Einführung und Entdeckung wir DEGWITZ verdanken und die vielfach fälschlich auch Masernschutzimpfung genannt wird, obwohl weder ein Antigen eingebracht noch eine aktive Immunisierung erreicht oder bezweckt wird, wird in folgender Weise durchgeführt: Vom 1. bis zum 4. Inkubationstage genügt eine einmalige Injektion von 3,5 ccm, erfolgt sie erst am 5. oder 6. Tage, so müssen schon 6 ccm injiziert werden. Später vorgenommene Injektionen können die Erkrankung weder verzögern oder verhindern noch ihren Verlauf beeinflussen. Werden in den ersten Inkubationstagen zu geringe Mengen Serum eingespritzt, so kommt es zwar zur Erkrankung, aber diese weist doch nach den klinischen Beobachtungen, wie zahlreiche Fälle gelehrt haben, einen wesentlich gemilderten Verlauf auf.

Das Blut wird den Rekonvaleszenten am besten zwischen dem 7. und 21. Tage nach der Entfieberung entnommen.

Das Fleckfieberserum

Auf Grund der experimentellen Tierversuche hat man auch gegen die Ansteckung mit Fleckfieber *Rekonvaleszentenserum* zu *prophylak-*

steckungsmöglichkeit ausgesetzt aber stets gesund geblieben waren, doch oder erst durch den Kontakt mit ihrem kranken Blutsverwandten erkrankten. Ob dies außer auf einer massiveren Infektion auch darauf zurückzuführen ist, daß der Erreger eine gewisse individuelle Anpassung erfährt, wodurch eine Art erhöhte *familiäre Disposition* geschaffen würde, wäre der Nachforschung wert. Unter solchen Umständen könnte auch dem blutverwandten Rekonvaleszenten- oder Normalserum eine bessere Wirkung zukommen.

tischen *Schutzzwecken* verwendet. Es gelingt in der Tat, mit solchen Seren für kurze Zeit eine Schutzwirkung zu erzielen, die jedoch nicht länger als 2 bis 3 Wochen andauert. Versuche, *Rekonvaleszentenserum* auch mit Erfolg *therapeutisch* bei schon ausgebrochener Erkrankung zu verwenden, haben fehlgeschlagen.

Es ist nicht gelungen, größere Tiere gegen Fleckfieber zu immunisieren und von ihnen dadurch ein verwertbares Serum zu gewinnen.

Das Encephalitis lethargica-Serum

Gegen diese epidemisch auftretende, zuerst von ECONOMO beschriebene und auch als *Economio Encephalitis* bezeichnete Erkrankung empfiehlt BROCK die intramuskuläre Injektion von Rekonvaleszentenserum, da er bei frühzeitiger Anwendung des Serums sehr gute Erfolge erzielen konnte.

Das Encephalitis postvaccinalis-Serum

Diese erst seit einigen Jahren beobachtete, in ihrer Ätiologie noch vollkommen unbekannt und im *Gefolge der Blatterschutzimpfung* auftretende Erkrankung hat man in Holland in Ermangelung eines sonstigen Immunserums durch Verwendung von *Rekonvaleszentenserum* zu bekämpfen versucht. Die bisher erhobenen Befunde scheinen derzeit noch nicht genügend, um ein Werturteil abgeben zu können.

Das Ulcus molle-Serum

Gegen die durch den *Streptobacillus* DUCREY verursachte Erkrankung des weichen Schankers hat REENSTIERNNA durch Immunisierung von Schafböcken ein Heilserum hergestellt, das angeblich sehr schöne, klinisch nachweisbare Erfolge, so insbesondere rasche Abnahme der Schmerzen und Ausheilung in der ersten Woche nach intramuskulärer Einspritzung von 10 ccm bringen soll. In Deutschland und Österreich wird dieses Serum weder hergestellt noch verwendet.

Anhang

Serum gegen Urämie und urämische Vergiftungserscheinungen

Nach den Untersuchungen von TAYSIER sollen in den Nierenvenen spezifische Nierenhormone vorkommen, mit denen es gelingen soll, bei nephrektomierten Tieren urämische Erscheinungen günstig zu beeinflussen. Derartige von Ziegen gewonnene Sera wurden in Frankreich und Amerika bei Nierenerkrankungen, namentlich bei urämischen Vergiftungserscheinungen angeblich mit günstigem Erfolge verwendet. Die Anwendung des Serums wird empfohlen bei urämischen Anfällen, Koma und bei allen Erscheinungen, die auf eine mangelhafte Nierenfunktion zurückzuführen sind, ebenso bei akuter und chronischer Nephritis und bei Nephritis gravidarum.

Die Injektion des Serums erfolgt intramuskulär oder subkutan zu 10 bis 20 ccm und kann in den folgenden Tagen wiederholt werden.

Nach der Injektion des Serums sollen sich die klinischen Erscheinungen, insbesondere die Nierensekretion auffallend bessern und Störungen von seiten des Nervensystems (Kopfschmerz, Delirien, Koma, Krämpfe usw.) verschwinden.

Die spezifische Wirkung dieses Serums ist keineswegs einwandfrei sichergestellt, um so mehr, als ja auch an eine unspezifische Serumwirkung im Sinne einer Proteinkörpertherapie gedacht werden muß. Auch verhalten sich namhafte Kliniker gegenüber seiner Verwendung ablehnend.

Das Antithyreodinserum

Dieses Serum, zuerst von MÖBIUS dargestellt, ist das Blutserum von *thyreoidektomierten Ziegen* und wird insbesondere zur Behandlung des beginnenden Basedow empfohlen. Obwohl das Serum hier und dort mit scheinbar günstigem Erfolge verwendet wird, werden seine spezifische Wirkung ebenso wie die günstigen Erfolge keineswegs allgemein anerkannt. Auch hier müssen wir berücksichtigen, wie dies insbesondere die therapeutischen Versuche BIERs ergeben haben, daß auch beim *Basedow* die unspezifische Eiweißtherapie als solche oft sehr beachtenswerte Erfolge bringt.

Serum gegen Biß europäischer Vipern und Kreuzottern

Obwohl die Besprechung von Heilseren, die gegen pflanzliche und tierische Gifte gerichtet sind, außerhalb des beabsichtigten Rahmens unserer Darstellung fällt, sei allgemeinen Interesses halber die *Serumbehandlung der europäischen Schlangenbisse* kurz erwähnt. Das *Pasteurinstitut* in Paris erzeugt verschiedene *Antischlangengiftsera*, die gegen die Giftschlangenbisse verschiedener Kontinente mit Erfolg zu verwenden sind. So gibt es ein *Serum Antivenimeux A. N.* gegen afrikanische Giftschlangen, ein solches *A. O.* gegen die westafrikanischen und äquatorialafrikanischen, ein *Serum C.* gegen indische und ägyptische Schlangen. Für Europa kommt das Schlangengift *Antiserum E. R.* in Betracht, weil es, wie Untersuchungen von MORITSCH (Wien) und MENG vom Reichsgesundheitsamt (Berlin) gezeigt haben, nicht nur das *Gift europäischer Vipern*, sondern auch jenes der hauptsächlich für unsere Gegenden in Betracht kommenden *Kreuzottern* neutralisiert. Dieses Heilserum ist in allen Depotstellen der größeren Seruminstitute zu beziehen und sollte in allen Städten in bestimmten Apotheken vorrätig gehalten werden, um im Bedarfsfalle telegraphisch angefordert werden zu können.

Bei erfolgtem Schlangenbiß empfiehlt es sich, das betreffende Glied oberhalb der Bißwunde für einige Zeit (1 Stunde) abzubinden, die Wunde durch Einschnitte zu öffnen und zu desinfizieren. Es ist zweckmäßig, das Blut abfließen zu lassen und in die Umgebung der Wunde eine Chlorkalklösung (1 g auf 60 ccm destillierten Wassers), eine 1%ige Goldchloridlösung oder eine 2%ige Kaliumpermanganatlösung zu injizieren.

Die Heilserumbehandlung, die vorwiegend bei Gesichtsbissen oder kleinen Kindern in Betracht kommt, wird in der Weise durchgeführt, daß 10 ccm möglichst frühzeitig nach dem Biß intramuskulär oder subkutan, wo angängig, in der Nähe des Bisses injiziert werden.

Im allgemeinen werden die Folgeerscheinungen der Bißverletzungen unserer einheimischen Kreuzotter sehr überschätzt, da, wie die Statistik lehrt, Todesfälle auch ohne Behandlung äußerst selten sind.

Serum gegen Heuschnupfen

Des besseren Verständnisses halber wird dieses Serum erst im folgenden Abschnitt besprochen werden.

C. Die idiosynkrasischen Erkrankungen und ihre Behandlung

1. Allgemeines

Als *Idiosynkrasien* bezeichnen wir ganz bestimmte Krankheiten, wie sie uns in Form des *Heuschnupfens* oder *Heufiebers*, des *Asthmas* und *gewisser Dermatosen* (*Strophulus infantum* usw.) entgegentreten. Es gibt Menschen, die jedes Jahr zu bestimmten Zeiten, gewöhnlich im Frühjahr, zur Zeit der Grasblüte, an Heuschnupfen oder an schweren Asthmaanfällen erkranken, und wieder andere, die auf Genuß bestimmter Nahrungsmittel mit Urtikaria, Asthma usw. antworten.

Da die gleichen Ursachen beim normalen Menschen keine Erscheinung auslösen, so besitzen also diese *empfindlichen Menschen* eine *geänderte Reaktionsfähigkeit*, sie sind allergisch, überempfindlich, oder, besser gesagt, ihr Gewebe hat im Gegensatz zu dem des normalen Menschen eine Umstimmung erfahren. *Solche allergische Umstimmungen bezeichnen wir als Idiosynkrasien.*

Nach DOERR hat man unter Idiosynkrasie einen unter natürlichen Lebensbedingungen auftretenden abnormalen Zustand gesteigerter und qualitativ *geänderter Reaktivität* zu verstehen, der nach Einverleibung bestimmter Stoffe in Form besonderer Krankheitserscheinungen manifest wird.

Zum *Zustandekommen* dieser Umstimmung sind vor allem zwei Faktoren notwendig, eine *gewisse Anlage, eine Disposition* und ein *auslösender Stoff*, das sogenannte *Allergen*, das nach seinem Eindringen in den disponierten Organismus diesen zu einer Zellreaktion veranlaßt, die sich in der Ausbildung von Gegenkörpern, also gegen diesen Eindringling gerichteten Antikörpern, den sogenannten *Reaginen* nachweisen läßt. Diese *Gegenkörper* oder *Reagine* bleiben aber zum größten Teile *an oder in den Gewebszellen fixiert*, werden aber, wenn auch nur zum geringen Teile, auch in die Blutbahn abgegeben. Erst wenn diese Gegenkörper ausgebildet wurden, dann erst ist auch diese *Umstimmung des Gewebes*, die *Allergie*, oder nicht sehr glücklich auch *Überempfindlich-*

keit genannt, als solche zur Tatsache geworden. Der Ausdruck *Überempfindlichkeit* erscheint deshalb nicht sehr glücklich gewählt, weil bei passiver Übertragung reagenthaltigen Blutes auf ein gesundes Tier und nachträglicher Einspritzung des Allergens auch die normalen Zellen dieses Tieres genau so auf diese im Blute sich abspielende Reaktion reagieren wie jene des allergischen Organismus, obwohl sie selbst gar nicht *überempfindlich* sind.

Demnach paßt der Ausdruck *Umstimmung* besser, und wenn nach einer solchen einmal zustande gekommenen Umstimmung des Gewebes der diese Umstimmung seinerzeit auslösende Stoff, das Allergen, neuerlich wieder in den Körper eindringt, dann kommt es zu einer Reaktion zwischen diesem Allergen und dem Gegenkörper, dem Reagin, und *erst aus dieser Verbindung*, die in der freien Blutbahn (*freie Reagine*), meistens aber in bestimmten Geweben (*an Zellen fixierte Reagine*) abläuft, entsteht die Noxe, das auslösende Moment der Krankheitserscheinungen, die sich je nach dem Orte, wo sich diese Reaktionen zwischen Allergen und Reagin abspielen, als Dermatose, als Schnupfen und Konjunktivitis oder als Asthma manifestieren werden.

Vererbte Anlage zur Idiosynkrasie. Es gibt kaum eine als solche direkt vererbte *Idiosynkrasie*. Aber die *Disposition dazu ist in außerordentlich hohem Maße vererbbar*. Und diese *Erbanlage ist um so ausgeprägter*, wenn sie von beiden Eltern (*familiäre Häufung*) mitgegeben wurde. Die *vererbte Disposition* ist aber keine spezifisch oder speziell eingestellte, vielmehr eine *allgemeine*, und in welcher Richtung sich die Umstimmung vollzieht, hängt von der Art des sie auslösenden Stoffes ab. Der Vater kann eine Überempfindlichkeit gegen gewisse Nahrungsmittel wie Erdbeeren, Krebse usw. besitzen, die Mutter an Asthma leiden, und die dem Kinde vererbte Disposition wird dort selbst nach dem Eindringen von Graspollen an die zur Allergie veranlagten Gewebszellen in der Richtung der Heufiebererkrankung umgestimmt.

Die Disposition ist also angeboren, die Spezifität gegen ein gewisses Allergen wird aber erst durch die Sensibilisierung mit diesem erworben.

Angeborene Idiosynkrasien. Die Überempfindlichkeit wird also fast immer erst im Laufe des Lebens, und zwar meist auf Grund einer vererbten Anlage erworben, und jene Fälle, wo *Reagine* schon auf Grund der *Erbanlage* allein und ohne Eindringen des die Umstimmung auslösenden Stoffes vorgebildet vorhanden sind, gehören sicherlich zu den größten Seltenheiten. Die Möglichkeit des Vorkommens einer angeborenen Überempfindlichkeit kann aber nicht geleugnet werden, um so mehr, als diese durch den experimentellen Tierversuch seine Bestätigung findet. So konnte im Einklang mit dem schon früher von DOERR und SEIDENBERG durchgeführten *Vererbungsversuch* letzterer neuerlich zeigen, daß spezifisch gegen Anatoxin sensibilisierte Meer-schweinchen Junge zur Welt bringen, die gleichfalls, also von Geburt auf, gegen Anatoxin überempfindlich sind.

Erworbene Idiosynkrasie ohne Erbanlage. Wir wissen aber, insbesondere auf Grund der von BLOCH experimentell mit *Primula obconica* bei fast 100% normaler, nicht idiosynkrasisch veranlagter Menschen

erzeugten *Dermatitis venata* und den oft massenhaft auftretenden sogenannten *Berufsidiosynkrasien* (Spargelkrätze der Konservenarbeiter, Idiosynkrasien der Teekoster, der Müller usw.), daß *wiederholter Kontakt mit gewissen Allergenen auch den normalen, nicht durch Erbanlage prädestinierten Organismus sensibilisieren, also umstimmen, und gegen weitere Zufuhr des Antigens idiosynkrasisch machen kann.*

Aus diesen Tatsachen schließt DOERR, daß es sich bei der vererbten Disposition für Idiosynkrasien demnach nur um eine *pathologische Steigerung der physiologischen Sensibilisierbarkeit* des Menschen handle.

Die allergischen Phänomene und ihre Beziehung zur Anaphylaxie. In welcher *Krankheitsform* sich die Idiosynkrasie selbst äußert, ob als *Heuschnupfen, Asthma* oder *Dermatose*, das hängt nicht so sehr von der Art des Allergens, als vielmehr von der *Lokalisation* der Reaktion zwischen Reaginen und Allergenen ab, so daß z. B. bei einer alimentären Idiosynkrasie zweier Menschen gegen ein und dasselbe Allergen, etwa gegen die Aufnahme von Hühnereiweiß, dennoch der eine mit einer *Urticaria*, der andere aber mit einem Asthmaanfall reagiert (*Reaktionstypus*). Nach ROST wird erst nach Eintritt des Allergens und Bildung des Reagins die Krankheitserscheinung in dem sogenannten „*Erfolgsorgan*“ (Haut, Lunge, Schleimhäute oder Darm) ausgelöst.

So ist also z. B. *das idiosynkrasische Asthma keine Erkrankung, sondern lediglich die Reaktion eines bestimmten, allergisch reagierenden Organes, das ein anderes Mal ebenso die Schleimhaut oder die Haut sein kann, aber beim gleichen Menschen zumeist sich immer wieder am gleichen, dem Erfolgsorgane abspielt.*

Bei Hauterscheinungen muß das Allergen keineswegs durch die Haut aufgenommen werden, das Allergen muß lediglich, auf welchem Wege auch immer es in den Organismus eintritt, sei es nun durch den Darm oder die Lunge, auf dem Wege der Lymph- oder Blutbahnen zu den an den Hautzellen fixierten Reaginen hinzugelangen. Bei *Kindern* (*exsudatives Ekzem der Säuglinge* oder *Kleinkinder*) findet die *Aufnahme des Allergens* fast immer durch den *Darm*, bei *Erwachsenen* viel häufiger von den *Bronchien* aus (Luftallergene) statt, eine Tatsache, die ja auch für die Therapie benützt wird. So heilen z. B. FRÄNKEL und LEVY ekzematoide Erkrankungen der Erwachsenen durch Anlegen eines gasmaskenähnlichen Atmungsfilters.

BUSSON hat schon im Jahre 1911 den Nachweis geführt, daß *Meerschweinchen durch Einatmen eines Eiweißsprays allergisch und überempfindlich werden*, und umgekehrt, daß durch Injektion *sensibilisierte Meerschweinchen* unter schwersten, sich in der Lunge abspielenden anaphylaktischen Erscheinungen zugrunde gehen, wenn man sie fein verstäubtes Eiweiß einatmen läßt. Durch diese Versuche hat BUSSON wohl als erster experimentell den *Zusammenhang der Idiosynkrasie und Anaphylaxie* bewiesen.

Die *allergischen Phänomene* sind die *Anaphylaxie*, die *infektiöse oder bakterielle Allergie* (Tuberkulin-, Mallein-, Trichophytin-, Luetinreaktionen usw.), die *Invasionsallergie* (Reaktionen auf Echinokokken,

Askaris-Extrakte), die *Idiosynkrasien* (Heuschnupfen, alimentäres Asthma, idiosynkrasische Dermatosen), die *Serumkrankheit* und wahrscheinlich auch *Migräne* und *gewisse Formen der Epilepsie*.

Für das Verständnis aller dieser Vorgänge und zu ihrer Aufhellung hat die Anaphylaxieforschung ganz wesentlich beigetragen. Ich verweise in dieser Beziehung noch einmal auf die von mir eben angeführten Inhalationsversuche an Meerschweinchen. Durch diese Versuche BUSSONS wurde zum ersten Male und ganz einwandfrei der Nachweis für die *gemeinsame Ursache und Wesensgleichheit der Anaphylaxie und des idiosynkrasischen Asthmas* geliefert, denn der Eiweißspray erzeugt beim sensibilisierten Meerschweinchen durch Einatmen des Antigens einen typischen anaphylaktischen Bronchospasmus in den Lungen. BUSSON hat dann später diese Arbeiten von neuem aufgenommen und mit seinem Mitarbeiter OGATA denselben Nachweis auch bei Verwendung von *Pferdeschuppenextrakten* erbringen und dadurch die Beweiskette noch enger schließen können. PARKER konnte später Meerschweinchen mit Pollen überempfindlich machen, und diese Überempfindlichkeit im DAHLESCHEN *Versuche* am überlebenden Uterus des Meerschweinchens nachweisen, während PRAUSSNITZ und KÜSTER durch passive Blutübertragung den Nachweis erbrachten, daß Antikörper im sensibilisierten Organismus auch in der freien Blutbahn kreisen.

Allergien gegen nicht eiweißartige Antigene. *Anaphylaxie und Idiosynkrasie haben also die gleichen Ursachen*, beide wirken histaminartig und rufen wesensgleiche Symptome hervor. Bei den Allergien handelt es sich aber keineswegs, wie DOERR richtig hervorhebt, ausschließlich um eine *parenterale Proteolyse* (Eiweißauflösung bzw. -abbau), bei welcher das *Antigen immer ein Eiweißkörper sein muß und ein Abbau desselben zu giftigen Spaltprodukten stattfindet*, denn wir wissen heute aus der Anaphylaxieforschung, daß *auch andere*, und zwar nicht nur Proteine, also Eiweißstoffe, sondern auch *Lipoide* und *Polysaccharide* (TOMSCHIK) als sogenannte *Haptene*, ja *sogar chemisch gut definierte Substanzen wie Chinin oder Nickelsulfat als Allergene* wirken können. So berichtet STORM VAN LEEUVEN in jüngster Zeit über eine Beobachtung, nach der etwa 10% der allergischen Asthmatiker auf Aspirin oder Pyramidon mit einem Asthmaanfall reagieren.

Allerdings zeigen alle diese Substanzen eine gewisse Affinität zum Eiweiß, und wir wissen z. B. von den *Haptenen* (LANDSTEINER, SACHS, FORSSMANN), die ja Lipoide sind, daß sie nur in einer gewissen Eiweißverbindung (z. B. gemischt mit Schweineserum) zu sensibilisieren vermögen. So kann eben ein Stoff, der an sich nicht als Antigen zu wirken vermag, doch zum Antigen werden, wenn er eine gewisse Beihilfe, eine *Eiweißbrücke*, wie dies DOERR nennt, findet. Eine solche Beihilfe, einen solchen *Synergiten* kann nach DOERR auch der Organismus selbst aus seinem eigenen Eiweiß einem solchen an sich nicht antigen wirkenden Stoff beistellen, wodurch dieser dann die Eigenschaften eines Antigens erhalten und sensibilisieren kann.

Es scheint also, daß gewisse *nicht eiweißartige* Substanzen, wie

Lipoider oder chemisch wohldefinierte Stoffe (Nickel, Arsen usw.), zuerst in eine gewisse *Reaktion zu Eiweißstoffen treten* und erst in dieser Form als Antigene wirken, d. h. sensibilisieren und allergische Reaktionen auslösen können.

Die Krankheitssymptome. Die *Krankheitssymptome* der Idiosynkrasien sind sehr verschieden, wir unterscheiden eine *bronchiale Form, Reaktionen an den Konjunktiven und der Nasenschleimhaut*, nicht selten unter Mitbeteiligung des *Kehlkopfes, der Luftröhre* und des *Magen-Darmtraktes* (gastro-intestinale Form) die *idiosynkrasischen Dermatosen* (Urticaria, angioneurotische Ödeme) und den *Schock*.

Auffallend ist das häufige Zusammentreffen von *Asthma* und *Basedow*, und HAYOS findet die Allergien besonders häufig gesteigert durch *Hyperthyreoidismus* oder *Funktionsänderungen der weiblichen Geschlechtsdrüsen*, also durch *innersekretorische Gleichgewichtsstörungen mit gesteigerter Empfindlichkeit und Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems*.

Die anfangs bei den Idiosynkrasien ausgesprochene *Spezifität*, nur auf einen bestimmten Stoff, ein bestimmtes Allergen zu reagieren, geht späterhin und je häufiger sich die Anfälle wiederholen, immer mehr *verloren* und macht einer *erweiterten Empfindlichkeit* gegen *verschiedene Antigene* Platz. Diese Tatsache ist entschieden auffallend und kann verschiedene Ursachen haben. Aber selbst bei der so spezifischen Anaphylaxiereaktion sehen wir eine Erweiterung der Reaktionsbreite, wenn wir zur Sensibilisierung als Anaphylaktogen an Stelle des streng artspezifischen Blutserums das weniger artspezifische Plasma oder Fibrin, oder wenn wir Eiereiweiß oder Milchkasein verwenden.

Das Expositionsmoment. Der wichtigste Faktor für die *Auslösung der idiosynkrasischen Krankheitssymptome ist das Expositionsmoment*, die Gelegenheit zur Aufnahme des Antigens, weniger ausschlaggebend ist hierfür die Eintrittspforte desselben an sich. Dementsprechend sehen wir gewisse Menschen nur zur Zeit der Grasblüte, andere wieder vor oder nach dieser erkranken, weil sie wieder gegen Blütenstaub von Bäumen oder Blumen empfindlich sind, eine dritte Art von Menschen leidet permanent unter der ständigen Berührung mit dem Antigen, wie z. B. die gegen Hausstaub oder bestimmte Nahrungsmittel empfindlichen Idiosynkrasiker.

Auch der *Zeitpunkt für die Manifestation* des allergischen Zustandes ist verschieden. Wir begegnen allergischen Erkrankungen sehr oft schon bei Säuglingen und Kleinkindern, sehen sie am häufigsten zur Zeit der Pubertät und nach einer dieser folgenden kürzeren oder längeren anfallsfreien Zeit wieder in allen späteren Lebensaltern bis ins hohe Alter auftreten und dann meist für die ganze Lebensdauer bestehen bleiben.

Nach HANSEN soll es um 1860 noch so gut wie keine Heufiebererkrankungen auf dem Kontinente gegeben haben, und jetzt ist ihre Zahl nicht nur in Europa, sondern auch in Amerika derartig angewachsen, daß die Zahl der Heufieberkranken in unsern Gegenden z. B. auf etwa

1% der Gesamtbevölkerung, in Amerika sogar auf 5% geschätzt wird. Das sind natürlich ungeheure Zahlen, die um so mehr ins Gewicht fallen, weil die Idiosynkrasien häufig mit schweren Gesundheits- und vor allen Dingen auch Berufsstörungen verbunden sind.

Leider muß gesagt werden, daß die verschiedenen Erkrankungsformen auf idiosynkrasischer Grundlage auch heute noch von einem Großteil der Ärzte nicht richtig erkannt und behandelt werden.

Die Allergene. Die experimentelle und klinische Forschung der letzten Jahrzehnte hat uns eine ganz ungeheure Zahl von Stoffen kennen gelehrt, die als sensibilisierende Antigene der Idiosynkrasien in Betracht kommen. Sehr viel verdanken wir von dieser Erkenntnis dem holländischen Forscher STORM VAN LEEUWEN. Wir wissen heute, daß es *Klimaallergene*, allerdings noch nicht näher bekannte Stoffe, gibt, die an gewisse Gegenden (*Bodenallergene* HOFBAUER) gebunden sind, in denen sie bei dafür empfindlichen Personen immer wieder Anfälle auslösen, die aber sofort aufhören, wenn der Standort z. B. von der holländischen Küste nur um einige 30 km verändert wird. Ähnliche *Luftallergene* finden wir auch im *Haus- und Zimmerstaub*, auf deren Einwirkung ein großer Teil aller Idiosynkrasien zurückzuführen ist. Als *Allergene* kommen ferner *Schimmelpilze*, *Milben* (Haus-, Mehl-, Käse- milben), *Hautschuppen des Menschen und der verschiedensten Tiere*, *Tierhaare und Vogelfedern* (Bettfedern), *Pollen von Gräsern, Bäumen, Blumen und Getreide*, *die verschiedensten Nahrungsmittel*, Getreide, Früchte, Erdbeeren, Eiweiß, Eier, Milch, Fleisch, Fische, Krebse, Muscheln, Gemüse (Spargel), *verschiedene Chemikalien und pharmazeutische Präparate* (Aspirin, Morphium) und *Drogen* (Ipekakuanha), *verschiedene Salze* (Nickelsulfat), selbst das *Tragen bestimmter Kleiderstoffe und Pelze* (Dermatitis), ferner *Bakterien* (verschluckte bakterienhaltige Sputa oder Bakterien aus Krankheitsherden, z. B. in den Tonsillen usw.) in Betracht.

Wenn man die Unzahl dieser meist nur gruppenweise aufgezählten Allergene überblickt und berücksichtigt, daß ihre allergische Wirkung klinisch und zum großen Teile auch experimentell erwiesen wurde, dann kann man sich einen Begriff davon machen, mit welchen *Schwierigkeiten es oft verbunden ist, das oder diejenigen Antigene aus der Vielheit herauszufinden*, die gerade bei einem bestimmten Menschen die allergischen Erscheinungen auslösen. Aber gerade die Auffindung dieser Allergene ist das wesentlichste und wichtigste Moment für eine einwandfreie Diagnosestellung und spezifische Behandlung.

Die wichtigsten idiosynkrasischen Erkrankungsformen sind bereits erwähnt worden, unter ihnen das Heufieber, das wohl besser und treffender als *Heuschnupfen* bezeichnet würde, da es fast immer ohne Fieber verläuft.

2. Der Heuschnupfen

Dieser tritt als periodische Erkrankung vorwiegend zur Zeit der *Grasblüte* im Mai, Juni und Juli, aber auch vor und nach dieser Zeit bei Empfindlichkeit gegen den Blütenstaub bestimmter Bäume oder Blumen auf. In Betracht kommen vorwiegend die sogenannten *Wind-*

blütler, bei welchen der Transport der Pollen und Samen durch die Luft, und nicht, wie bei den *Insektenblütlern*, durch Insekten stattfindet. Die auslösende Ursache für den Anfall der idiosynkrasischen Patienten ist das Eindringen von Pollen in die Konjunktiva oder Nasenschleimhaut und das Einatmen derselben in die Bronchien. Zu bestimmten Perioden des Sommers beginnt die Erkrankung nach einem kurzen, 1 bis 2 Wochen andauernden Prodromalstadium, während dessen Jucken und Brennen auf den Schleimhäuten der Augen und Nase empfunden werden, plötzlich eruptiv mit voller Stärke, und zwar an ein und demselben Orte bei allen Patienten *gleichzeitig*. Die wichtigsten Krankheitserscheinungen sind Hyperämie und Ödeme der Lider und Konjunktiven, Schwellung der Nasenschleimhaut bis zu völligem Verschuß der Nase, Hyperämie des Gaumens, Rachens und der obersten Luftwege, zu denen sich noch schwere Asthmaanfänge gesellen können. Es besteht ein Gefühl größter Abgeschlagenheit und Schwäche, Kopfschmerzen und Lichtscheu, aber *kein Fieber*. Die Patienten sind während dieses Zustandes vielfach unfähig, irgendeiner Arbeit oder Beschäftigung nachzugehen und machen einen beklagenswerten Eindruck. Sie leiden schwer unter den im Verlaufe der Erkrankung mehr und mehr sich steigernden nervösen Zuständen.

Nach den Berechnungen von PRAUSSNITZ genügen bei besonders empfindlichen Personen ganz geringe Mengen von Antigen, so etwa 2 bis 4 Gräserpollen, um auf der Conjunctiva schon schwerere Reaktionen auszulösen.

Die sicherste *Therapie* ist die *Vermeidung des Expositionsmomentes*, der Aufenthalt in pollenfreier, also allergenfreier Luft, und man schickt wohlhabende Leute zur Zeit der Grasblüte nach Helgoland oder ins Hochgebirge. Wo dies nicht angängig, verbringen solche Patienten wenigstens die Nacht über in einer sogenannten allergenfreien Kammer, wie sie von STORM VAN LEEUWEN angegeben wurde. Der allergrößten Mehrzahl der an Heuschnupfen leidenden Idiosynkrasiker ist aber auch diese Möglichkeit versagt, sie sind auf eine therapeutische Behandlung, und zwar lediglich auf diese angewiesen. Diese besteht in der Desensibilisierung, auf die wir noch zu sprechen kommen werden.

Von vielen Autoren wird auch der *nervöse* oder *Krampfschnupfen* (*Rhinitis vasomotoria*) als eine allergische Erkrankung aufgefaßt.

3. Das allergische Asthma

Wir begegnen dieser Form der allergischen Erkrankungen leider sehr oft und in allen Lebensaltern. Sie ist als eine der schwersten anzusehen, sowohl nach ihrer Symptomatologie als auch in ihren Folgen in bezug auf die Berufstätigkeit ihres Trägers. Die Asthmaanfänge können durch Einatmen des Allergens, aber auch durch Aufnahme desselben vom Magen-Darmtrakte aus und auf dem Wege durch den Blut- oder Lymphstrom ausgelöst werden. Dabei kann lediglich der asthmatische Anfall als solcher oder auch kombiniert mit Heuschnupfen und allergischen Dermatosen auftreten.

Für die Entstehung der Asthmaanfälle kommen als auslösende Ursachen fast alle der früher angeführten Allergene, insbesondere aber die nach STORM VAN LEEUWEN so benannten *Klima-* sowie *Haus-* oder *Wohnungsallergene* in Betracht. Es wird angenommen, daß die Klimaallergene Zerfallsprodukte von Pflanzen, besonders an den Meeresküsten von Algen usw., sind, während die Hausallergene verschiedenster Art, wie Tierschuppen mitwohnender Hunde oder Katzen usw., bestimmte Staubarten mit organischen Beimengungen (Bettedfedern usw.), sein können.

Hier wäre auch eine in jüngster Zeit von HOFBAUER geäußerte Ansicht zu erwähnen, nach welcher die Asthmaanfälle vielfach von der geologischen Beschaffenheit des Bodens (Bodenallergene) abhängig wären. Eine Patientin erlitt ihre Anfälle nach eigener Beobachtung stets bei Aufenthalt über einer *Flysch-Sandsteinzone* und war von Anfällen frei, wenn sie ihren Aufenthalt über andere geologische Formationen verlegte. HOFBAUER prüfte nun diese Angaben bei anderen Asthmatikern, denen diese Ursache unbekannt war, und fand sie bestätigt. Tatsächlich sollen derartige Patienten auf Spray eines Wassers, in welchem Flyschstaub geschüttelt wurde, eindeutig reagieren und dieses mit Erfolg zur Desensibilisierung verwendet werden können.

Besonders wichtig sind auch die sogenannten *Berufsidiosynkrasien*, wie sie bei Pferdewärtern, Müllern, Getreidehändlern, Drogisten, Teekostern usw. vorkommen. Die Asthmaanfälle können dort in so schweren Formen auftreten, daß sie ein Weiterverbleiben im jeweiligen Berufe direkt unmöglich machen.

Bei Säuglingen und Kleinkindern wird das den Asthmaanfall auslösende Antigen vorwiegend vom Darm aus aufgenommen (alimentäre Idiosynkrasie), bei Erwachsenen durch Respiration. *Das Asthma ist, wie früher erwähnt, als Erkrankung unabhängig von der Eintrittspforte des Antigens, vielmehr verursacht durch den Sitz der Reagine im Lungengewebe als Erfolgsorgan.*

Unter den an Asthma leidenden Patienten gibt es solche, die nur periodisch, oder solche, die permanent durch Berührung mit dem Antigen ihre Krankheitserscheinungen haben. Die beste Therapie ist auch hier wieder die Vermeidung des Expositionsmomentes.

4. Die allergischen Hautkrankheiten

Diese treten uns in Form von *Ekzem*, *Pruritus*, *Prurigo*, *Urticaria* oder als *exsudatives Ekzematoid* der Säuglinge und Kleinkinder (*Strophulus infantum*, *Gneis*, *Milchschorf*) als *QUINCKESCHE Ödeme*, *Lichen* usw. entgegen.

ROST spricht von einem *Status exsudativus* und fand, daß Kinder mit exsudativer Diathese einen sogenannten „*weißen Dermographismus*“ zeigen, was für die Diagnosestellung von großem Wert sein kann. Viele dieser Erkrankungen sind mit Asthmaanfällen kombiniert, und nach MORO sind Säuglingsekzem und Asthma völlig wesensverwandte Zustände.

Rost unterscheidet für die allergischen Dermatosen eine *Frühperiode* in Form des exsudativen Ekzematoides der Säuglinge und Kleinkinder, dessen Prädilektionsstellen der behaarte Kopf (Gneis), Nacken, Gesicht (Milchschorf der Wangen), Genitale und Oberschenkelgegend sind, an denen die Erkrankungen in Form trockener oder feuchter Ekzematoide mit starkem Juckreiz verbunden auftreten. Diese Formen beruhen auf alimentärer Idiosynkrasie.

Die *Spätperiode* tritt, nach der Anschauung ROSTS, bei Erwachsenen, und zwar zumeist auf Grund der Aufnahme von Luftallergenen in Erscheinung.

Auch bei den *idiosynkrasischen Dermatosen* spielen die *Berufs-idiosynkrasien* eine besondere und wichtige Rolle (Spargelkrätze bei Konservenarbeitern usw.).

Zur Auslösung einer allergischen Reaktion mit schweren Krankheitserscheinungen und Anfällen genügen oft die aller kleinsten Antigenmengen. So ist mir ein Fall von schwerer, über den ganzen Körper verbreiteter Urticaria und nachfolgendem Asthma auf Grund einer alimentären Idiosynkrasie bekannt. Der Fall liegt etwa 25 Jahre zurück, fällt also in eine Zeit, wo man vielfach noch geneigt war, die allergischen Erscheinungen als nervöse Krankheitsformen anzusehen. Der Betreffende hatte eine Idiosynkrasie gegen Reis, die ihm nicht geglaubt wurde. Als Prüfstein wurden einige wenige vermahlene Reiskörner in einen Kuchen mitverbacken. Der ahnungslose Patient, der dadurch auf die Probe gestellt werden sollte und nur ein kleines Stück dieses Gebäckes gegessen hatte, erkrankte nach kurzer Zeit an heftigem Erbrechen und einer über den ganzen Körper verbreiteten Urticaria, der sich asthmatische Anfälle zugesellten. In ähnlicher Weise wurde auch vor Jahren der Zusatz von Eiereiweiß zu einem angeblich ausschließlich Fleischpepton enthaltenden Fabrikate festgestellt, weil ein gegen Hühner-eiweiß überempfindlicher Patient nach dem Genusse dieser angeblich reinen Fleischkonserve erkrankte. Da es sich um ein weltbekanntes Präparat handelte, hatte diese Feststellung in damaliger Zeit außerordentliche Sensation hervorgerufen.

5. Die Ermittlung der Allergene

Für eine *erfolgreiche Therapie*, ob diese nun in der *Ausschaltung* des *Expositionsmomentes* oder einer spezifischen Desensibilisierung gesucht wird, ist die *wichtigste und unerläßlichste Voraussetzung*, die *Kenntnis jener Stoffe*, welche die allergische Reaktion jeweils auslösen. Diese bei der ungeheuren Vielheit der in Betracht kommenden Allergene immer richtig herauszufinden, ist äußerst schwer, wenn man nicht schon durch die Angaben des Patienten selbst auf den richtigen Weg geführt wird.

Zur *Ermittlung* des in Frage stehenden Allergens benützt man vor allem die *Reaktionsbereitschaft der Konjunktiven* und der *Nasenschleimhaut* oder die bei den meisten Allergien durch zellständige Reagine vorhandene *Überempfindlichkeit der Haut*. Da sich überdies, wie schon anderwärts erwähnt, die anfangs spezifische Einstellung der idiosyn-

krasischen Allergien mit der Dauer der Erkrankung und der Häufigkeit der Anfälle immer mehr im Sinne einer erweiterten Empfindlichkeit gegen mehrere Antigene verschiebt, so bietet dies gewisse Aussichten auf Erfolg für die Verwendung von sogenannten Gruppenantigenen. Dies bringt insofern einen besonderen Vorteil, als man mit einer einzigen Probe ganze Gruppen von Antigenen erfassen kann. Manche Patienten wissen übrigens von selbst genau anzugeben, besonders bei alimentären oder Berufsidiosynkrasien, gegen welche Substanz sie überempfindlich sind. BERGER konnte in zahlreichen Versuchen feststellen, daß z. B. die Asthmatiker auf die verschiedensten Allergene allergisch reagieren, und all dies spricht sehr dafür, daß insbesondere in den späteren Lebensaltern eine sogenannte *monovalente*, also ausgesprochen spezifisch reagierende Allergie bei den Idiosynkrasien nur mehr selten ist.

Zur Zeit erzeugen fast alle größeren Serumwerke und ähnliche Institute aus verschiedensten *Allergenen* bereite *Präparate*, und zwar getrennt für die *Diagnose und für die Therapie*. Meist werden die Allergene, wie Roggen oder Gräserpollen, Hausstaub, Tierschuppen, Tierhaare usw., fein zerrieben, mit Äther und Alkohol extrahiert und der Rückstand mit Kochsalzlösungen oder schwachen Laugen digeriert und die so erhaltenen Extrakte zuerst mit Alkohol ausgefällt, und die gefällte Substanz dann wieder in Kochsalz- oder schwach alkalischen Flüssigkeiten zur Lösung gebracht. Die von den *sächsischen Serumwerken* unter der ständigen Mitarbeit STORM VAN LEEUWENS herausgebrachten diagnostischen Packungen enthalten: a) *Pollenallergene*, b) *Tierschuppen*, c) *Klima- und Hausallergene*, ferner *Menschenschuppenallergene*, d) *Nahrungsmittel* und e) *bakterielle Allergene*. Das von den *Höchster Farbwerken* ausgegebene diagnostische Pollenpräparat führt den Namen „*Helisen*“.

Mit diesen Präparaten werden die *diagnostischen Prüfungen als nasale oder ophthalmo-*, ferner *als kutane oder intrakutane Reaktionen* durchgeführt. Bei den beiden ersteren wird das Antigen in starken Verdünnungen, gewöhnlich 1 : 50.000, auf die Nasenschleimhaut oder in den Konjunktivalsack geträufelt. Bei *positivem Ausfalle* tritt schon innerhalb weniger Minuten *starke Hyperämie und Sekretion* auf. Die kutane Prüfung wird an der Beugeseite des Vorderarmes mit Hilfe des *Pirquetbohrers*, ähnlich der Tuberkulinprüfung, oder nach vorheriger schwacher *Skarifikation der Haut* wie bei der Blatternimpfung in einem Tropfen des stark verdünnten Allergens ausgeführt. *Die Reaktion gilt als positiv, wenn nach 25 Minuten eine mindestens 5 mm Durchmesser aufweisende Quaddel entsteht*. Selbstverständlich wird immer eine entsprechende Kontrolle ohne Allergen durchgeführt. Man kann verschiedene Allergene gleichzeitig prüfen, indem man sie in Abständen aufträgt. Wenn die Reaktionen z. B. mit Verdünnungen 1 : 10.000 durchgeführt negativ sind, so wiederholt man die Prüfungen mit Verdünnungen des Antigens von 1 : 1000 und weiter 1 : 100. Bei der sogenannten *Ritzmethode* wird das Polleneiweiß zugleich mit einem Tropfen $\frac{1}{10}$ normaler Sodaaufgelösung aufgetragen und innerhalb dieses Tropfens oberflächliche Hautritzter vorgenommen.

Bei der *intrakutanen Methode* werden Bruchteile einer hohen Verdünnung des Antigens intrakutan eingespritzt. Hier ist besondere *Vorsicht* wegen der oft außerordentlich hohen Empfindlichkeit geboten, und deshalb wird die intrakutane Methode insbesondere zur Prüfung gegen alimentäre Idiosynkrasien besser durch die kutane ersetzt. HANSEN berichtet über einen selbst beobachteten Fall, bei welchem nach Einspritzung von 0,2 ccm einer Antigenverdünnung 1 : 50.000 eine riesige, den ganzen Rücken bedeckende Quaddel auftrat und ein schwerer, durch 4 Tage andauernder Asthmaanfall ausgelöst wurde.

Derartige Fälle gehören aber doch zu den seltenen Ausnahmen, und eine Verdünnung von 1 : 50.000 kann wohl allgemein als eine vorsichtig gewählte erste Prüfungsdosis angesehen werden. Für besonders empfindliche Patienten hat SCHLOSS die sogenannte Kratzmethode angegeben.

Um zu entscheiden, ob eine bestehende Dermatoze in die allergischen Erkrankungen einzureihen ist oder nicht, ist nach ROST die Prüfung mit *menschlichen Hautschuppenextrakten* von besonderem Werte, da bei bestehender Allergie, insbesondere bei der spätexsudativen Form, mit diesen Extrakten in 90% der Fälle positive Reaktionen erzielt werden sollen. ROST nennt diese Reaktion kurzweg *Storm-Reaktion*, weil STORM VAN LEEUWEN der erste war, der diese Empfindlichkeit der Idiosynkrasier gegen menschliche Hautschuppen aufdeckte.

Allgemein prüft man in der *Frühperiode*, also bei kleinen Kindern, von Anfang an gegen *Nahrungsmittel*, wie Milch, Eier usw., als dem wahrscheinlichst in Betracht kommenden Allergen, in der *Spätperiode* bei Erwachsenen gegen *Staub, Schimmel, Tierschuppen* usw.

Wenn auch von einzelnen Autoren wegen der allenfalls schweren Reaktionen von der intrakutanen Prüfung abgeraten und die kutane angeraten wird, so darf doch nicht vergessen werden, daß die intrakutane Methode viel verlässlichere Resultate gibt. Über die Allgemeinempfindlichkeit des Patienten werden wir aber vorweg durch den Ausfall der intrakutanen oder kutanen Injektion niemals richtig orientiert, denn die *Hautempfindlichkeit* schwankt in den weitesten Grenzen und steht nach CURSCHMANN in *keinem quantitativen Verhältnis zur Allgemeinempfindlichkeit, zur allgemeinen Reaktionsbereitschaft* des idiosynkrasischen Organismus. So kann z. B. von zwei nach ihren Symptomen klinisch gleich zu wertenden Patienten der eine schon auf eine Allergenverdünnung 1 : 50.000 stark positiv reagieren, wogegen der andere erst bei 1 : 100 dieselbe Reaktion gibt, ja es scheint sogar Idiosynkrasien zu geben, die eine völlige *negative Hautempfindlichkeit* aufweisen. Allerdings kann dabei immer der Einwand zu Recht bestehen, daß möglicherweise bei der Prüfung nicht das richtige Allergen erfaßt wurde. Interessant sind die Beobachtungen von HANSEN und MICHELFELDER, daß die Stärke der Reaktion in einer gewissen Beziehung zur *Wetterlage* steht. So sollen die Kutireaktionen bei demselben Patienten bei hohem Barometerstande viel schwächer ausfallen als bei niedrigerem.

Schließlich wäre noch die von PRAUSNITZ und KÜSTER zur Diagnose-

stellung angegebene Reaktion zu erwähnen. Bei dieser Methode werden 0,1 ccm des Blutserums eines Idiosynkrasikers einem gesunden Menschen in die Haut gespritzt und nach frühestens 45 Minuten, am besten aber nach 1 bis 4 Tagen, der zugehörige Extrakt nachgespritzt. Dieser Versuch, der zunächst den wichtigen Nachweis des Kreisens von Antikörpern in der Blutbahn des Menschen erbrachte, kann in dieser Weise gelegentlich zur Diagnosestellung benützt werden. Eine ähnliche Methode wenden KÖNIGSTEIN und URBACH an, indem sie das aus Hautblasen gewonnene Serum des Idiosynkrasikers benützen.

In allen Fällen, bei denen sich an eine diagnostische Prüfung der Hautempfindlichkeit durch Überschreiten der verträglichen Dosis und bei besonders empfindlichen Patienten schwerere Allgemeinreaktionen anschließen, sind die gleichen Vorkehrungen zu treffen, wie wir sie im folgenden bei Besprechung der Desensibilisierung angeben werden.

6. Die Desensibilisierung

Unter Desensibilisierung verstehen wir die therapeutische Behandlung eines allergischen Zustandes mit dem spezifischen Allergen im Sinne einer *Absättigung* der der Überempfindlichkeit zugrunde liegenden *Antikörper oder Reagine*. Eine Analogie dazu haben wir schon bei Besprechung der Verhütung der Serumanaphylaxie und Serumkrankheit kennengelernt, wo wir zur Absättigung vorhandener anaphylaktischer Reaktionskörper 1 ccm desjenigen Serums, das nachfolgend in größeren Mengen eingespritzt werden soll und gegen welches der Organismus anaphylaktisch ist, subkutan vorinjizieren. Dadurch werden die im Blute kreisenden Antikörper an dieser Stelle durch das Serumantigen gebunden und abgesättigt. Dieses Prinzip befolgen wir im wesentlichen auch bei der Desensibilisierung eines idiosynkrasischen Zustandes, nur müssen wir dabei viel behutsamer und vorsichtiger zu Werke gehen, weil der sich im Laufe des Lebens durch vielfach wiederholte Zufuhr von Allergen herausgebildete allergische Zustand mancher Menschen ein außerordentlich hochgradiger sein kann. Überdies scheinen daneben oft noch uns derzeit nicht näher bekannte Gleichgewichtsstörungen bestimmter innersekretorischer Vorgänge vorzuliegen, die bei der Empfindlichkeit einzelner Patienten und ihrer Reaktionsbereitschaft eine wesentliche Rolle spielen dürften.

Spezielle Methoden. Die *Grundlage jeder spezifischen Desensibilisierung* ist auch hier wieder die *Kenntnis des der Idiosynkrasie zugrunde liegenden Antigens*, ohne welche wir nur Mißerfolge aufweisen werden, wie dies ja leider in der Praxis nur zu häufig vorkommt, wenn ohne genaue Vorstudien und kritische Beurteilung die Desensibilisierung einfach mit käuflichen Präparaten und auf Grund falscher Vermutungen und Angaben des Patienten eingeleitet wird.

Die für die Desensibilisierung vorgeschlagenen Behandlungsschemen der einzelnen Autoren weichen stark voneinander ab.

Mit besonderer Vorsicht sind jene aufgestellt, bei denen die Desensibilisierung mit sehr starken Verdünnungen, wie 1 : 5,000.000

begonnen und über längere Zeiträume mit zahlreichen Injektionen (20 bis 24 Injektionen innerhalb 2 bis 4 Monaten, STORM VAN LEEUWEN, HANSEN u. a.) ausgedehnt wird. Andere Autoren versuchen in rascherem Tempo und durch wenige, aber höher dosierte Antigeninjektionen den gleichen Effekt zu erzielen. Jedenfalls ist ein Grundsatz festzuhalten, daß man nur mit unerschwelligen Dosen, das sind solche, die eben noch ohne irgendwelche stärkere Allgemeinreaktion vertragen werden, beginnen und die Steigerung nur in einer der individuellen Reaktionsbereitschaft angepaßten Form vorsichtig durchführen soll. Als zweiter Grundsatz gilt es, mit der Desensibilisierung in der anfallsfreien Zeit zu beginnen und sie womöglich auch in dieser durchzuführen, ferner daß man, wenn dies nicht möglich ist, während der Desensibilisierung die allergenfreie Kammer benützen oder den Patienten in einem allergenfreien Milieu unterbringen soll, weil sonst der ganze Erfolg nicht nur in Frage gestellt, sondern auch der bestehende Zustand verschlechtert werden kann.

Bei der *Heuschnupfenbehandlung* muß man schon einige Wochen vor der zu erwartenden Grasblüte mit der Desensibilisierung beginnen, der Patient soll während der Blütezeit nachts bei geschlossenen Fenstern schlafen, und für die Vornahme der Injektionen sind vorwiegend kühle und regnerische Tage auszuwählen, weil zu diesen Zeiten die Luft am wenigsten mit Pollen geschwängert ist.

Besondere *Vorsicht* ist wegen der Gefahr starker Allgemeinreaktionen bei Behandlung der Asthmatiker angezeigt. Eine wirklich sorgfältige Erhebung der Vorgeschichte wird nicht nur zur richtigen Erforschung des Antigens, sondern auch der Symptomatologie des allergischen Zustandes beitragen und die wichtigsten Aufschlüsse für die Art der einzuschlagenden Therapie bringen.

Wenn es auch richtig ist, daß die zur Diagnose und Bestimmung des Allergens herangezogene Hautempfindlichkeit in keinem quantitativen Verhältnis zur bestehenden Allgemeinempfindlichkeit steht, so gibt diese dennoch in den meisten Fällen eine gute Grundlage für die Dosierung der therapeutischen Injektionen ab. Ich lasse z. B., wenn eine kutane Vorprobe mit dem bestimmten Allergen 0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 10.000 eine eben deutlich als solche erkennbare positive Reaktion ergeben hat, die therapeutische Behandlung mit der gleichen Dosis beginnen und je nach Verträglichkeit um $\frac{1}{10}$ bis $\frac{3}{10}$ ccm bis zur nächsten Verdünnung von 1 : 1000 und weiterhin bis 1 : 100 steigern.

Der Wichtigkeit halber gebe ich ein von HANSEN und MICHENFELDER besonders empfohlenes Schema zur Behandlung des *Heuschnupfens* mit den zeitgerechten Daten (Jahreszeiten) und Intervallen wieder. Die Behandlung selbst wurde in diesen Fällen mit den therapeutischen Pollenextrakten „*Helisen B*“ der *Höchster Farbwerke* durchgeführt.

1. März	0,1 ccm	1 : 10.000	14. März	0,75 ccm	1 : 10.000
4. „	0,2 „	1 : 10.000	18. „	0,1 „	1 : 1.000
7. „	0,35 „	1 : 10.000	21. „	0,2 „	1 : 1.000
10. „	0,5 „	1 : 10.000	26. „	0,35 „	1 : 1.000
			30. „	0,5 „	1 : 1.000

4. April	0,70 ccm	1 : 1.000	11. Mai	0,09 ccm	1 : 10
9. „	0,85 „	1 : 1.000	17. „	0,1 „	1 : 10
14. „	0,1 „	1 : 100	23. „	0,1 „	1 : 10
19. „	0,15 „	1 : 100	30. „	0,1 „	1 : 10
24. „	0,3 „	1 : 100	6. Juni	0,15 „	1 : 10
29. „	0,55 „	1 : 100	13. „	0,15 „	1 : 10
5. Mai	0,7 „	1 : 100	20. „	0,2 „	1 : 10
			27. „	0,2 „	1 : 10

Die Dauer dieser Behandlung beträgt 4 Monate und diese selbst wird, wie ersichtlich, mehrere Wochen vor der Grasblüte begonnen und während dieser fortgesetzt. Bei Einhaltung dieses Schemas sollen keine Versager vorkommen. Die Injektionen werden subkutan unter Vermeidung des Anstechens einer Vene und am besten vormittags durchgeführt. Als Kontraindikationen kommen gewisse akute oder chronische Krankheiten (*Herz, Niere*), insbesondere auch *Gravidität* in Betracht.

Im Verlaufe der Desensibilisierung kann es nach den Beobachtungen STORM VAN LEEUWENS zu schweren *polyneuritischen Erscheinungen*, ja sogar zu vorübergehenden Lähmungen kommen, die aber sehr bald wieder zurückgehen, wenn die Behandlung sogleich abgebrochen wird, was naturgemäß auch unbedingt zu geschehen hat.

Im Anschlusse an eine überschwellige Injektion kann es nach ganz kurzer Zeit zu schweren, ja lebensbedrohlichen Allgemeinerscheinungen kommen, denen in folgender Weise zu begegnen ist: Beim Auftreten der ersten Symptome einer als schwer aufzufassenden Allgemeinreaktion, insbesondere nach diagnostischer Intrakutanprüfung, sofortiges Abbinden der betreffenden Extremität oberhalb der Injektionsstelle und eine Injektion in der Gegend der Quaddel, von 0,5 ccm *Adrenalin* 1 : 1000 und eine ebensolche von 1 ccm am anderen Arm subkutan applizieren. Wo notwendig *Herzmittel* verabreichen. Diese Medikamente sollen bei jeder Prüfung für alle Eventualitäten bereitgestellt sein. Es wird überdies empfohlen, sowohl nach diagnostischen Intrakutanprüfungen, die ja verlässlicher als die Kutanprüfungen sind, als auch nach therapeutischen Injektionen die Patienten nicht sofort wegzuschicken, sondern wenigstens eine halbe Stunde lang zur Beobachtung zurückzubehalten.

Was die Erfolge der Desensibilisierung betrifft, so muß man sich zunächst vor Augen halten, daß sie *keine eigentliche Heilung* bedeuten, weil ja nur die Antikörper, die sogenannten Reagine durch diese Behandlung abgesättigt werden, wodurch zwar der zu erwartende Anfall verhütet oder wenigstens wesentlich gemildert wird, daß aber die *Beseitigung des Grundübels, die Neuentstehung der den allergischen Zustand bedingenden Antikörper, durch die Desensibilisierung nicht erreicht wird*. Der therapeutische Erfolg ist deshalb meist nur ein beschränkter, ein zeitlich auf wenige Monate begrenzter, der eben nur so lange andauert, bis wieder entsprechende Mengen von Reaginen im Organismus neu ausgebildet wurden, da ja der allergische Zustand als

solcher durch die bloße Absättigung der Antikörper nicht aufgehoben wurde.

Unsere therapeutischen Maßnahmen sind also eigentlich mehr symptomatische und die Desensibilisierung muß gewöhnlich jedes Jahr und auch öfter wiederholt werden, da der Effekt im allgemeinen nur 6 bis 8 Wochen anhält. Allerdings scheint es auch in besonders geeigneten Fällen länger dauernde, vielleicht Dauerheilungen zu geben und ich selbst glaube zwei solcher Fälle (Überempfindlichkeit gegen Roggenmehl, gegen Heidekraut-Erika) aus meinen Erfahrungen anführen zu können.

Man hat vielfach zur Erweiterung und Unterstützung des therapeutischen Erfolges einer Desensibilisierung die gleichzeitige Injektion oder Darreichung von *Kalkpräparaten* (Afenil, Kalzan, Calcium Sandoz, bei Kindern Trinkkuren mit Biokalkwasser) von *Ephedrin* oder *Racedrin* (HÖCHST a. M.), ferner von 1% *Schwefelsuspensionen* in Öl (STORM VAN LEEUWEN) von *Allergesan* (ROST), *Kochsalzentzug* usw. empfohlen und damit auch tatsächlich vielfach bessere Erfolge erzielen können. Die *sächsischen Serumwerke* bringen unter dem Namen „*Nodison*“ ein Milzextraktpräparat in den Handel, das die Eosinophilie herabdrücken und die spezifische Behandlung angeblich wesentlich unterstützen soll.

Die Skeptophylaxie. Eine andere Art der Behandlung von Idiosynkrasien insbesondere jener, die auf alimentärer Grundlage beruhen, ist die sogenannte *Skeptophylaxie*. Dieses schöne Wort bedeutet soviel als Verhinderung des Anfalles.

In dieser Richtung wäre zunächst die *unspezifische Behandlung* der Idiosynkrasien zu erwähnen. Man wußte von der Anaphylaxieforschung her, daß der anaphylaktische Zustand möglicherweise das Resultat einer Veränderung im retikulo-endotelialen System des intermediären Stoffwechsels sei. Durch verschiedene Methoden (Chlorcalcium, Peptonvorbehandlung, Narkose, durch Blockierung des retikulo-endotelialen Systems usw.) kann man tatsächlich den anaphylaktischen Schock abschwächen und sogar verhüten, jedoch nicht den anaphylaktischen Zustand als solchen aufheben. Es lag also nahe, auch bei der Behandlung der Idiosynkrasien ähnliche Methoden der unspezifischen Behandlung zu versuchen und dies um so mehr, als die Durchführung der spezifischen Desensibilisierung häufig auf große Schwierigkeiten stößt.

Eine derartige unspezifische Wirkung im Sinne der *Skeptophylaxie, der Verhütung des idiosynkrasischen Anfalles*, soll nach verschiedenen Beobachtungen einer Reihe von Mitteln, so den Injektionen von Milch, Pferdeserum, Eigenblut (ACHAT, FLANDRIN), Pepton, Mischvakzinen von Coli- und Darmstreptokokken (COOKE) usw., zukommen. DECKER empfahl die Injektion von 10 ccm *Afenil* (10%ige Lösung von Chlorcalcium und Harnstoff) in 2- bis 3tägigen Intervallen. Es werden 5 bis 10 ccm langsam intravenös eingespritzt. Der Patient muß dabei liegen, weil sich oft Hitzegefühl und Schwindel, ja sogar Erregungszustände einstellen können. VOLLBRACHT betont ausdrücklich, bei dieser Behandlung gewisse Kontraindikationen, wie hoher Blutdruck, zentrale Arteriosklerose, Nierenerkrankungen usw., sorgfältig zu beachten. STORM

VAN LEEUWEN erreichte sehr gute Resultate durch Injektionen von *Alltuberkulin*, wobei er mit einer Verdünnung von 1 : 100.000 beginnt und jeden dritten bis fünften Tag mit langsam ansteigenden Dosen die Behandlung fortsetzt, bis er nach 15 Injektionen bei der Höchstdosis von 0,3 ccm einer Verdünnung 1 : 10.000 angelangt, die Behandlung beendet. Ähnlich günstige Resultate soll die Behandlung mit dem von PONNDORF hergestellten Tuberkulin B-Präparat ergeben. Zur Behandlung der Dermatosen auf Basis einer exsudativen Diathese werden Injektionen von Sufrogel, einer Schwefelgelatineemulsion, bei gleichzeitigem Kochsalzentszug oder 0,3 bis 0,5 ccm einer 1%igen Schwefelemulsion besonders empfohlen. Der Schwefel greift nach HEUBNER und SCHLODTMANN auf das kräftigste in den intermediären Stoffwechsel ein, doch darf nicht unerwähnt bleiben, daß die Injektionen von Schwefelpräparaten häufig von sehr schweren Folgeerscheinungen, wie heftigem Erbrechen, hohem Fieber usw., begleitet werden. VOLLBRACHT empfiehlt die intramuskuläre Auto-seruminjektion zu 8 bis 10 ccm und sieht bei vielen Idiosynkrasien günstige Erfolge bei gleichzeitig durchgeführter Thyreoidinbehandlung. AULD empfiehlt bei Nahrungsmittelallergien eine jeden 5. Tag durchzuführende intravenöse Injektion einer 5%igen Peptonlösung. Auch Hypophysenpräparate sind oft von guter Wirkung.

Alle diese Methoden zeitigen zweifellos in sehr vielen Fällen gute Resultate und werden überall dort zweckmäßige Verwendung finden, wo die Durchführung der spezifischen Desensibilisierung auf erheblichen Widerstand stößt.

Eine noch einfacher durchzuführende Therapie zur Verhütung des Anfalles ist die *orale Verabreichung* des wirksamen Antigens in kleinsten Mengen vor den Mahlzeiten oder die Darreichung von $\frac{1}{2}$ g Pepton Witte im Sinne einer unspezifischen Behandlung. Auf diese Weise will man besonders bei alimentären Idiosynkrasien gute Erfolge erzielt haben, und zur Verhütung des Heuschnupfens wird die innerliche Darreichung einer 15%igen Chlorkalziumlösung (3mal täglich ein Kaffeelöffel) empfohlen.

Diese Erfolge der *oralen Darreichung* von völlig unspezifischen Mitteln, vor allen Dingen mit Eiweißpepton Witte, haben die Wiener Forscher LUTHLEN und STARKENSTEIN auf den Gedanken gebracht, diese Wirkung der *oralen Skeptophylaxie* dadurch zu steigern, daß sie an Stelle der unspezifischen Peptone die artspezifischen Peptone anwandten. Sie ließen sich von dem für eine vorliegende Idiosynkrasie als spezifisch erkannten Eiweißantigen, z. B. Eiern, dessen Peptone darstellen, um sie therapeutisch wirksamer als die unspezifischen Peptone verwenden zu können.

URBACH hat die Idee des während der Ausarbeitung verstorbenen Forschers LUTHLEN aufgenommen und insofern erweitert, als er den Abbau des Eiweißantigens nicht bis auf die Stufe der Peptone, sondern nur bis zu einer Vorstufe, die er „*Propeptane*“ nennt, durchführen ließ. Dadurch besitzen diese Präparate noch eine geringe, aber nach URBACH nicht mehr genügend starke antigene Komponente, um direkt als Antigen

noch zu wirken und einen Anfall auszulösen, wohl aber um eine wirksamere *Skeptophylaxie* zur Durchführung bringen zu können. URBACH hält für alle wichtigsten Antigene derartige Präparate, sogenannte „*Propeptane*“ (Chemosan A.-G. Wien) stets vorrätig. URBACH ermittelt, wenn es sich um Idiosynkrasien auf alimentärer Basis handelt, nach Einschaltung einer Hungerkur durch das nachfolgende Ernährungsexperiment das in Betracht kommende Allergen. Ist dieses auf Grund der Reaktion des Patienten auf die dargereichte Kost ermittelt, dann leitet er die orale Therapie ein, indem er $\frac{3}{4}$ bis 1 Stunde vor der Mahlzeit das artspezifische Propeptan in Pillenform einnehmen läßt. Nach seinen Erfahrungen wird mit diesen schwachspezifisch eingestellten Präparaten nicht nur ein skeptophylaktischer, sondern auch ein desensibilisierender Erfolg erzielt.

In derselben Weise wie mit den Nahrungsmittelpropeptanen arbeitet URBACH auch mit entsprechenden Pollenpräparaten.

Die Vorteile dieser oralen Methoden sollen vor allen Dingen darin liegen, daß die Behandlung jederzeit, also auch während der Anfallszeit durchgeführt werden könne, daß sie völlig ungefährlich und schmerzlos sei und durch Weglassen oder Zugabe des Präparates zu den Mahlzeiten die Diagnose in einfacher Weise gesichert werden könne. Besonders die Diagnose durch diese orale Verabreichung oder ihr Weglassen vor bestimmten Mahlzeiten soll eine erheblich sicherere sein als auf Grund des Ausfalls der Kutanprobe.

Wenn sich diese auf den LUTHELENSchen Voraussetzungen auf- und ausgebaute Methodik URBACHS in großen Versuchsreihen bestätigen sollte, würde sie einen wesentlichen Fortschritt in der Therapie der Idiosynkrasien bedeuten.

Heilsera. Da es sich insbesondere beim Heuschnupfen um eine Antigen-Antikörperreaktion gegen Polleneiweiß handelt, war es naheliegend, den Versuch zu machen, ein entsprechendes *Heilserum* herzustellen. DUNBAR war der erste, der diesen Gedanken faßte und durchführte. Er immunisierte Pferde, Ziegen und Kaninchen mit Pollenantigenen und konnte zeigen, daß die Konjunktiva heuschnupfenempfindlicher Personen gegen Polleneiweiß, auf das sie sonst stark reagierten, völlig reaktionslos blieb, wenn dieses Polleneiweiß vorher mit einem solchen Immunserum gemischt worden war. Man konnte auf diese Weise sogar die Wertigkeit, d. h. die letzte Verdünnung, in welcher ein solches Immunserum eine bestimmte Menge von Pollenallergenen noch völlig zu neutralisieren vermochte, genau feststellen. Dieses DUNBARsche Serum wird unter dem Namen „*Pollantin*“ von der Firma SCHIMMEL in Miltitz bei Leipzig hergestellt und in den Handel gebracht.

Diese passiven Serumübertragungen haben aber den Nachteil, daß sie den bestehenden allergischen Zustand ebenfalls nicht aufzuheben vermögen, sondern lediglich *palliativ und symptomatisch* wirken, indem sie die auf die Schleimhaut gelangenden Pollen für eine gewisse Zeit an Ort und Stelle unwirksam machen. So wäre es erforderlich, ein derartiges Serum fortwährend zu injizieren, was natürlich unmöglich ist, schon wegen der Gefahr, dadurch wieder einen neuen allergischen Zustand gegen

das Serum selbst zu schaffen. Aus diesem Grunde wurde empfohlen, das Serum täglich mehrmals in die Konjunktiven lediglich einzuträufeln oder in Salbenform die Schleimhäute damit zu bestreichen oder schließlich als Trockenserum in fein vermahlener Form durch Pulverbläser auf die Schleimhäute zu verstäuben. Dabei müssen natürlich alle anderen Vorkehrungen zur Vermeidung des Expositionsmomentes (Schlafen bei geschlossenen Fenstern usw.) ebenfalls getroffen und eingehalten werden. Auf diese Weise werden oft zufriedenstellende Erfolge erzielt. Aber selbst bei dieser vorsichtigeren Art der Einbringung des Serums kann es nach längerem Gebrauch zu einer Überempfindlichkeit gegen das Serum kommen, und gerade die Fortsetzung dieser palliativen Therapie, die gegen das Polleneiweiß schützt, selbständig zu Ursache eines neu ausgebildeten allergischen Zustandes gegen das Pferdeeiweiß des Serums werden. Die Ursache für dieses scheinbare Versagen des vorher noch so wirksamen Mittels bei solchen Patienten beruht dann eben darauf, daß nunmehr das Pferdeserumeiweiß selbst zum Antigen geworden ist und nun bei jedesmaliger Benützung als solches eine allergische Reaktion auslöst. DUNBAR ließ, um die Möglichkeit des Entstehens dieser Serumallergie durch Resorption des Serums tunlichst auszuschalten, ein „Pollantin R“ in den Handel bringen, das eine Serumverdünnung im Verhältnisse von 1 : 10 mit Milchzucker darstellt. Auch dieses Pollantin R ist in flüssiger oder Salbenform und ferner als Trockenpulver im Handel.

WEICHARDT hat unter anderen Voraussetzungen ein Heufieberserum empfohlen, das unter dem Namen „Graminol“ von der Firma *Ruete Ennoch in Hamburg* ausgegeben wird. Es besteht im wesentlichen aus dem getrockneten Blutserum von Wiederkäuern, denen das Blut zur Blütezeit der Gräser entnommen wurde, und das als Pulver oder in Salbenform abgegeben wird. Die Anwendungsweise ist die gleiche wie jene des Pollantins und wird besonders dort empfohlen, wo eine erworbene Überempfindlichkeit gegen Pferdeserum vorliegt.

Aus der ganzen Sachlage ist jedenfalls ersichtlich, daß wir sowohl mit der spezifischen als auch der unspezifischen, der passiven als auch aktiven Desensibilisierung immerhin beachtenswerte Erfolge bei diesen, die Patienten so ungeheuer quälenden Erkrankungen erzielen, daß wir aber einen Dauererfolg eigentlich nur bei fortlaufender Ausschaltung des Expositionsmomentes (allergenfreie Kammer, Klima oder Berufswechsel) erreichen können. Es scheint aber auch außer Zweifel zu stehen, daß bei vielen dieser allergischen Zustände, Wechselbeziehungen zu Gleichgewichtsstörungen der innersekretorischen Organe bestehen, deren Ermittlung und Behandlung eine wichtige Aufgabe weiterer Forschung sein werden.

D. Die Umstimmung und Resistenzsteigerung durch unspezifische Mittel: die unspezifische Therapie

1. Allgemeines

Jede parenterale Eiweißzufuhr, das ist die Einverleibung von Eiweiß in einen Organismus mit Umgehung des Magen-Darmtraktes, also durch Injektion, bedeutet für den Körper einen grundlegenden Eingriff in die normalen Zustandsverhältnisse der Körpersäfte, der Zellen und Organe und übt als solche auch einen Einfluß auf das Stickstoffgleichgewicht, auf den Stoffwechsel aus. Normalerweise wird ja alles Eiweiß im Magen-Darmtrakte abgebaut, nur geeignete Abbaustufen desselben kommen zur Resorption und dann in die Blut- und Lymphbahnen. Es ist deshalb ohne weiteres klar, daß die direkte Einspritzung von Eiweiß oder von dem Organismus nicht gewohnten Eiweißspaltprodukten von diesem als eine Störung seiner geordneten Stoffwechselverhältnisse, als ein Fremdkörper empfunden wird. Das muß naturgemäß eine Abwehr im Organismus, der sich gegen jeden solchen Eingriff wehrt, auslösen, und zu Reaktionen führen, wie wir ähnliche schon in der Entstehung von Antikörpern kennengelernt haben. Der Kernpunkt der Immunitätslehre beruht, wie wir bei Besprechung der Vakzinetherapie gehört haben, auf der Annahme, daß die durch körper- oder artfremdes Eiweiß in einem Organismus erzeugten Reaktionen streng spezifischer Natur seien, d. h. daß die vom Organismus hervorgebrachten Schutzstoffe oder Gegenstoffe, schlechtweg Antikörper genannt, immer nur gegen die betreffende Eiweißart, die ihre Entstehung verursachte, aber auch nur gegen diese allein, gerichtet seien. Das Eiweiß selbst darf aber weder chemisch noch physikalisch wesentlich verändert sein, es muß natives Eiweiß sein. Die Wirkung der Eiweißspaltprodukte nimmt in diesem Sinne parallel mit der Stufe des Abbaues an Spezifität ab.

Diese Leitsätze der Immunitätslehre haben auch im allgemeinen nichts von ihrer Richtigkeit verloren, aber die starre Lehre von der Spezifität aller Eiweißreaktionen hat die richtige Erkenntnis einer anderen Tatsache lange Zeit zurückgehalten, daß nämlich neben dieser spezifischen Hauptreaktion immer noch eine Reihe anderer Reaktionen allgemeinen Charakters parallel laufen, deren Entstehung in gleicher Weise durch Injektionen der verschiedensten Eiweißpräparate veranlaßt werden kann, die also unspezifisch sind. Vor allem wußte man, daß die Injektion gewisser Eiweißspaltprodukte, die zufolge ihrer chemischen oder physikalischen Veränderung selbst nicht mehr imstande waren, die Entstehung von Schutzstoffen, bzw. Antikörpern, also spezifische Reaktionen im Organismus hervorzurufen, dennoch diesen zu heftigen Abwehrreaktionen allgemeiner Natur veranlassen, ja ihn unter Umständen sogar auf das schwerste schädigen können, wie beispielsweise Peptone, Histamine und ähnliche Abbauprodukte. *Die Möglichkeit, solche allgemeine Reaktionen im Organismus durch Ein-*

verleibung verschiedener Eiweißarten, besonders ihrer Spaltprodukte, hervorzurufen, begründet die Lehre von den „unspezifischen Reaktionen“, hervorgebracht durch „unspezifische Mittel“, und auf ihr wurde eine Therapie aufgebaut, die unter verschiedenen Namen, wie Protoplasmaaktivierung, Heilfiebersbehandlung, Proteinkörper-, Schwellenreiz-, Kolloidtherapie, Metallsalztherapie (WALBUM), Ergotherapie (GRÖER), kolloidoklastische Therapie, Osmotherapie (STEJSKAL), Infektionstherapie (Malaria-Rekurrensthherapie) usw., bekannt wurde.

Schon während einer Ära, die ganz von den Errungenschaften der Immunitätslehre beherrscht war, wurden Beobachtungen bekannt, die man sich zunächst gar nicht erklären konnte, um so mehr, als sie in direktem Widerspruch zu den bekannten Thesen der Immunitätslehre, eben zu ihrer strengen Spezifität, zu stehen schienen. Man beobachtete nämlich an einem ausgedehnten Material gelegentlich von Pestschutzimpfungen, daß daraufhin hartnäckige Ekzeme und gonorrhoeische Infektionen abheilten, oder wesentlich gebessert wurden, ferner daß Typhusschutzgeimpfte gegen Malariainfektion auffallend resistent waren. Man sah auch, daß manchmal zufällige Erysipelinfektionen maligne Geschwülste zur Rückbildung brachten, und vielleicht am auffallendsten war die im Tierversuche gewonnene Erfahrung, daß eine sonst tödliche Milzbrandinfektion durch vorausgehende Infektion mit anderen Bakterien, wie Staphylo- und Pneumokokken, Hefe oder FRIEDLÄNDERBazillen usw., verhütet werden konnte.

Derartige Tatsachen suchte man sich dadurch zu erklären, daß man annahm, es bestehe zwischen den beiden Bakterienarten eine Art Antagonismus, durch den sie sich gegenseitig abschwächen würden, und so komme die günstige Wirkung zustande, die der Organismus bei solchen Doppelinfektionen für sich ausnütze. Auf diese Annahme hin, die sich später als völlig falsch erwies, versuchte man eine eigene Therapie, die *Heterobakteriotherapie*, aufzubauen.

Aber auch bei Behandlung mit Vakzinen machte man zahlreiche Beobachtungen, die gar nicht in den Rahmen der Immunitätslehre passen wollten. Schon im Jahre 1893 hatte RUMPF zur Behandlung verschiedener Erkrankungen Pyocyaneusvakzine empfohlen, ebenso DEHIO und seine Schüler. SCHÄFER behandelte mit verschiedenen Bakteriengemischen mit Erfolg Arthritiden, RENAUD mit Typhusvakzine verschiedene Entzündungen, ISHIKAWA Typhus mit Paratyphusvakzine, und so entstand die *Heterovakzinetherapie*. Am meisten verwendet und bekannt wurde die von PIERRE DELBET in Frankreich eingeführte Behandlung mit einer Staphylokokken-Pyocyaneusmischvakzine. In Argentinien behandelte eine Reihe von Forschern, wie PENNA, TORES, DESSY usw., seit längerer Zeit mit bestem Erfolg Typhus durch intravenöse Injektion von Typhusvakzinen und dehnte diese Behandlung auch auf andere Erkrankungen aus. KRAUS versuchte im Anschluß daran die Verwendung von Colivakzine und erhielt damit so günstige Resultate, daß er sie nicht nur zur Typhusbehandlung, sondern auch für andere Erkrankungen, z. B. Puerperalsepsis, empfehlen konnte.

Aber die Fülle der ungeklärten günstigen Erfolge ähnlicher Therapien vermehrte sich in der Praxis auch auf anderen Gebieten. Schon seit 1890, also über 40 Jahre, behandelte WAGNER-JAUREGG erst in Graz, dann in Wien Psychosen erfolgreich mit Tuberkulin, und in Berlin war es BIER, der die allerverschiedensten Erkrankungen mit Tierbluttransfusionen günstig beeinflussen konnte. Da bei diesen beiden letzteren Methoden im Vordergrund die Fieberreaktion stand, war man versucht, dem Fieber eine so wesentliche Rolle in dieser Therapie zuzuweisen, daß BIER direkt von Heilfieber sprach. GILBERT führte die Autoserumtherapie ein, PETERSEN, HUIS und ZEUSSE arbeiteten mit Leukozytenextrakten usw. Man fand ferner, daß das typhöse Fieber auch durch Injektion von Deuteroalbumosen günstig beeinflußt wurde. Als man zur Scharlach- und Masernbehandlung (nicht zu verwechseln mit Masernprophylaxe) die Transfusion von Rekonvaleszentenserum wegen den damit erhaltenen günstigen Erfolgen empfohlen hatte, konnte kurze Zeit darauf festgestellt werden, daß derselbe Effekt auch durch Transfusion von Normalblut erzielt werden könne. RICHARD PFEIFFER hatte tierexperimentell schon lange vorher nachgewiesen, daß die intraperitoneale Injektion von abgetöteten Typhusbazillen Meerschweinchen vor der sonst tödlichen Cholerainfektion schützen kann, und VOGES zeigte, daß vorherige Injektionen mit Normalserum Meerschweinchen vor dem Vielfachen der tödlichen Dosis der Bakterien der hämorrhagischen Septikämie schützt. Dadurch war man zum erstenmal zum Begriffe der *Resistenzhöhung durch unspezifische Vorbehandlung* gekommen und stellte diese allgemeine Reaktion mit Recht in Gegensatz zur Immunität (R. PFEIFFER und ISAEFF, PFEIFFER und KOLLE).

Dazu kamen aber immer neue Beobachtungen, die scheinbar allen Thesen der Immunitätslehre zuwiderliefen, so die Beobachtung von ROUX und einzelnen Praktikern, daß man mit mittelwertigen Diphtherieheilsereen scheinbar bessere Heilwirkung erziele als mit hochwertigen, oder jene, daß die nach Tuberkulinbehandlung auftretenden Herdreaktionen, die man immer für etwas streng Spezifisches gehalten hatte, auch durch Injektion verschiedener und ganz heterogener Eiweißkörper hervorgerufen werden können. RÖMER hatte schon früher gezeigt, daß tuberkulöse Meerschweinchen auf Injektion von körperfremdem Eiweiß ähnlich reagieren wie auf Tuberkulin. Schon 1904 behandelt DEHIO Lupus, Syphilis und Gonorrhoe mit Deuteroalbumosen und Pepton.

Und doch konnten alle diese gelegentlichen Beobachtungen und Tatsachen nie recht Oberwasser bekommen, schon deshalb, weil man so gar keine rechte Erklärung für sie hatte, und es ist fast wunderbar, mit welcher Ausdauer und Unbeirrtheit vereinzelte Forscher einen einmal als richtig erkannten Weg verfolgt und manchen Umweg bis zum endgültigen Erfolge gegangen sind. Das beste Beispiel hiefür ist die von WAGNER-JAUREGG begründete Paralysebehandlung. Dieser Forscher ging von der Erfahrung aus, daß häufig im Gefolge von interkurrenten Infektionskrankheiten *Spontanremissionen*, in seltenen Fällen sogar *Spontanheilungen* der Paralyse beobachtet werden, daß also

die bereits bestehende Erkrankung dadurch günstig beeinflußt, ja sogar geheilt werden kann. Er kam über die Tuberkulin- zur Staphylokokktherapie, versuchte die Behandlung mit lebenden Typhuskeimen (BESREDKA-Vakzine), um schließlich zu der heute allgemein anerkannten Malariainfektion, die WAGNER-JAUREGG schon 1887 vorgeschlagen hatte, als Heilfaktor der bis dahin für unheilbar gehaltenen progressiven Paralyse zu gelangen. In ähnlicher Weise, nur auf anderen Erkrankungsgebieten, ist BIER für die Transfusion und Serumbehandlung eingetreten.

Neben diesen ausgesprochenen Praktikern hat es nicht an Forschern gefehlt, die für diese auffallenden Befunde eine theoretische Erklärung zu geben sich bestrebten. Und da ist wohl an erster Stelle WEICHARDT zu nennen, der alle diese gelegentlichen Beobachtungen und therapeutischen Maßnahmen auf ein Grundprinzip zurückzuführen suchte; auf zahlreiche tierexperimentelle Studien baute er eine geistreiche hypothetische Erklärung auf, die aber zunächst mehr geistiges Eigentum der Theoretiker wurde, als daß sie das Interesse der Praktiker geweckt hätte.

Da wurde mit einem Male durch die von SCHMIDT eingeführte Milchtherapie und die damit bei gewissen Erkrankungen verknüpften außerordentlichen Erfolge dem Kliniker und Praktiker ein ganz bestimmtes Mittel in die Hand gegeben, das überall zu beschaffen und leicht auf seine angebliche und oft frappante Wirkung nachgeprüft werden konnte. Die Bestätigungen kamen immer zahlreicher, und die auf diesem Mittel von SCHMIDT begründete *Proteinkörpertherapie* hatte nun zunächst eine Unsumme von Erzeugnissen von Eiweiß- oder eiweißhaltigen Präparaten von seiten der Privatindustrie zur Folge, die gegen mindestens ebenso viele Erkrankungen angeblich mit Erfolg zu verwenden waren. Und mit der Überschwemmung mit Präparaten kamen auch die Theorien, um so mehr, als die tägliche praktische und klinische Erfahrung das Anwendungsgebiet tatsächlich immer mehr verallgemeinerte.

2. Die Hypothesen der unspezifischen Therapien

Wie erwähnt, hat die erste wirklich wissenschaftliche Hypothese für alle diese so heterogen erscheinenden Tatsachen WEICHARDT gegeben und sie im Laufe von Jahren immer weiter ausgebaut und durch tierexperimentelle Erfahrungen und anderweitige Beibringung von Tatsachenmaterial gekräftigt und gestützt. Ausgehend von seinen Studien über Ermüdungstoxine kam WEICHARDT auf experimenteller Grundlage bei seinen arbeitshygienischen Untersuchungen zur Anschauung, daß es auch gegenteilige Stoffe gebe, und zwar solche, die auf den Organismus im Sinne einer Leistungssteigerung, einer erhöhten Tätigkeit physiologischer Funktionen einwirken, und er baute darauf seine *Hypothese von der Protoplasmaaktivierung* auf. Das Prinzip dieser Aktivierung ist eine Reaktionsänderung, eine Umstimmung (Ergotropie nach GRÖER) des Organismus zu einer erhöhten Leistung, z. B. erhöhter Widerstandskraft gegen Infektion, die dadurch erzeugt wird,

daß die im Organismus vorhandenen Reaktionsfähigkeiten wachgerufen oder vorhanden gewesene wieder geweckt werden, und zwar durch ein *unspezifisches Mittel*. Das heißt, die Mittel, die solches vermögen, können an sich sehr verschiedener Art sein, spielen also nicht die Hauptrolle, wohl aber stets die durch sie hervorgerufene Reaktion des Organismus. Dabei werden aber keine Fähigkeiten neu ausgebildet oder erzeugt, sondern nur die verfügbaren Kräfte des Organismus herangezogen und ausgenützt, Untätiges, Schlummerndes, Immobiles geweckt. Es tritt also bei dieser Aktivierung der Fähigkeiten durch derartige Mittel keine qualitative, sondern nur eine quantitative Funktionsänderung ein; und wo keine Reaktionsfähigkeiten in einem Organismus, z. B. zufolge völliger Erschöpfung, mehr vorhanden sind, also auch nicht mehr zur Tätigkeit erweckt werden können, da gibt es auch kein Aktivieren des Protoplasmas mehr, welches Mittel dazu auch immer angewendet werden möge. Diese Mittel sind vorwiegend kolloidale Substanzen, besonders Eiweiß, und wirken, wenn sie parenteral, d. h. durch Injektion dem Organismus einverleibt werden, durch ihre Körperfremdheit als Reiz.

WEICHARDT nimmt an, daß durch den Reiz eines zur Aktivierung geeigneten Mittels alle Zellen getroffen werden, und je nach Art der Funktion und Tätigkeit der betreffenden Zellen wird diese erhöht oder jene gesteigert. Dabei kann es geschehen, daß ein bestimmter Zellkomplex oder ein Organ, das natürlicherweise nach seiner Funktion spezifische Schutzstoffe, also Antikörper, produziert oder einmal produziert hatte, nunmehr durch einen an sich unspezifischen Reiz getroffen, diesen im Sinne der Aktivierung mit einer beträchtlich erhöhten Produktion ganz spezifischer Schutzstoffe durch nunmehrige Steigerung seiner Funktion beantwortet. Und in der Tat können wir, wie wir sehen werden, derartige Beobachtungen über Erhöhung spezifischer Antikörperproduktion auch nach Injektion von Proteinkörpern machen, die gar keine spezifische Beziehung zu diesen Immunkörpern haben. So tritt z. B. oft nach Milchinjektionen eine Steigerung der GRUBER-WIDALSchen Typhusagglutinine im Blute bei Leuten auf, die vor Jahren einmal einen Typhus überstanden hatten (anamnestische Reaktion). Als aktivierende Mittel sind nach WEICHARDTS Auffassung besonders Eiweißarten und ihre Spaltprodukte anzusehen, weil sich der Organismus gegen ihre Einverleibung naturgemäß deshalb am stärksten wehrt, weil alle im Blute kreisenden Eiweißzerfallsprodukte günstige Nährböden für Bakterien abgeben und auf diese wachstumsfördernd wirken. Deshalb stehe der Organismus jeder Einverleibung oder Entstehung solcher Spaltprodukte schon mit erhöhter Abwehrbereitschaft gegenüber, und wenn solche Spaltprodukte in die Blutbahn eindringen, so wirken sie sofort auf alle abwehrbereiten Organzellen aktivierend ein, indem sie diese zu gesteigerter Tätigkeit der Abwehrvorkehrungen veranlassen. Diese gesteigerte Tätigkeit äußert sich sichtbar zumeist im Auftreten von Fieber oder in Steigerung der Entzündung dort, wo bereits eine akute oder chronische Entzündung vorliegt. Doch können nach WEICHARDT sowohl Fieber als auch Entzündungen voll-

kommen fehlen, trotzdem der Organismus oder einzelne Organe durch solche Spaltprodukte schon im Sinne erhöhter Leistungsfähigkeit aktiviert werden. WEICHARDT nimmt insbesondere Stellung gegen die Anwendung des seiner Ansicht nach unklaren und allgemeinen Begriffes Zellreizung oder Reiztherapie, denn das Wesentliche der Wirkung liegt seiner Auffassung nach in der Aktivierung der Funktionen, die die Zellen durch die aktivierenden Eiweißspaltprodukte erfahren, und in ihrer Reaktionsänderung im Sinne einer Leistungssteigerung, so daß diese nunmehr erst auf Reize, auf die sie früher nur schwach reagierten, deutlich oder stark ansprechen (Protoplasmaaktivierung).

Im normalen, gesunden Organismus findet diese Aktivierung des Zellplasmas zu erhöhter Leistung in allen Zellen des Körpers, wo derartige Spaltprodukte hingelangen, gleicherweise statt. Bei Krankheitszuständen besonders entzündlicher Form aber tritt diese Aktivierung am Krankheitsherde selbst in sichtbarster Form auf, weil hier eine Erregung der Lebensvorgänge naturgemäß eine Steigerung der bestehenden entzündlichen Vorgänge zur Folge hat, die sich örtlich zunächst in erhöhter Hyperämie, vermehrter Transsudation, Eiterung und Zunahme des Schmerzes äußert. Denn die Fähigkeit der Proteinkörper, die Lebensvorgänge im Protoplasma anzuregen, seine Leistung zu steigern, tritt naturgemäß dort am deutlichsten und ausgesprochensten in Erscheinung, wo die Empfänglichkeit für den Reiz eine erhöhte ist, z. B. dort, wo lokal bereits eine Entzündung im Gang ist, oder wo das Gewebe sich wenigstens im Zustande der Entzündungsbereitschaft (SCHMIDT) befindet. Überall dort wird diese Erregung eine entzündungsverstärkende Wirkung haben oder die Entzündung selbst auslösen. Auf dieser entzündungsverstärkenden oder-erregenden Wirkung der dem Organismus einverleibten Proteinkörper beruht ein wesentlicher Teil ihrer therapeutischen Verwendbarkeit. *Ist also die durch Proteinkörper hervorgerufene Leistungssteigerung mit ganz bestimmten Abwehrvorgängen verbunden, z. B. zur Bekämpfung einer lokalen oder allgemeinen Infektion, dann haben wir den Fall vor uns, daß eine unspezifische Leistungssteigerung, durch völlig unspezifische Mittel hervorgerufen, dennoch ganz spezifische Wirkungen ausübt, wie beispielsweise die Reaktion auf eine Milchinjektion am Entzündungsherde, z. B. bei Epididymitis, bei Arthritis, Furunkulose oder tuberkulösen Herden.* Noch klarer kommt dies zum Ausdruck, wenn ein einmal infiziert gewesener oder künstlich vorbehandelter Organismus auf eine unspezifische Beeinflussung mit erhöhter Produktion spezifischer Antikörper antwortet, z. B. wenn nach überstandener, oft weit zurückliegender Typhusinfektion durch Milchinjektionen plötzlich eine erhöhte Produktion von Typhusagglutininen hervorgerufen wird. Eine Steigerung derartiger spezifischer Abwehrreaktionen durch unspezifische Mittel bilden die Grundlage der sogenannten *unspezifischen Immunisierung*. *Die Voraussetzung hiefür ist allerdings, daß irgendwo im Organismus Zellen vorhanden sind, die einmal spezifische Antikörper gebildet haben, also sensibilisiert waren.*

In Übereinstimmung mit WEICHARDT ist auch BIER der Ansicht,

daß nur Spaltprodukte des Eiweißes das wirksame Agens sind, aber er sieht den Kernpunkt nicht in ihrer allgemeinen, leistungssteigernden, sondern ausschließlich in ihrer entzündungserregenden und fiebererzeugenden Wirkung. Besonders der kranke Organismus befindet sich nach der Auffassung BIERs im Zustande einer allgemeinen Entzündung, und zwar deshalb, weil seine Zellen reizbarer sind, als dies dem normalen Zustande entsprechen würde. Bluttransfusionen und besonders Tierblutinfusionen, die BIER seit Jahrzehnten verwendet, wirken entzündungs- und fieberregend, aber nicht das Blut als solches, sondern erst das zerfallene oder zerfallende Blut, also seine Spaltprodukte sind nach BIER das Wirksame dabei. Diese greifen auch nach der Auffassung BIERs ganz besonders dort an, wo ohnehin schon ein Entzündungsherd vorliegt, weil hier die Zellen die genannte höhere Reizbarkeit besitzen. Diese Blut-Eiweißspaltprodukte wirken nicht nur auf akut, sondern auch auf chronisch entzündetes Gewebe, und gerade dieses letztere wird durch Zellreizung wieder neuerlich akut entzündlich gemacht und dadurch die Heilung eingeleitet. So entsteht die *Heilentzündung* BIERs, die im Anschlusse an Eiweißspritzungen auftritt. Ist die Reaktion stärker, reizen die Zerfallsprodukte alle oder viele Zellen des Körpers, so äußert sich dies im auftretenden Fieber, dem sogenannten *Heilfieber*. Das Fieber ist allerdings nur ein Ausdruck der veränderten Erregbarkeit des Zentralnervensystems, speziell des Wärmeregulierungszentrums, aber die Wärmeregulierung ist jener des Eiweiß-, des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels nicht über-, sondern beigeordnet und Störungen desselben auch von Mitbeteiligung der anderen Regulierungsvorgänge begleitet.

Eine solche geänderte Erregung des Zentralnervensystems, wie sie zunächst im Fieber ihren sichtbaren aber keineswegs alleinigen Ausdruck findet, künstlich herbeizuführen, liegt dem Ausdruck „Heilfieber“ zugrunde (RIEGLER).

ZIMMER, ein Schüler BIERs, hat den klinischen Begriff „*Schwelgenreiztherapie*“ geprägt, dem die Auffassung zugrunde liegt, auf ein krankes Organ nur solche Reizstärken einwirken zu lassen, die nur jene Steigerung der Leistungsfähigkeit hervorrufen, zu der dieses Organ noch eben fähig ist. Jede überschwellige Dosis, die auf die Leistung des Organes nur lähmend und schädigend wirken kann, ist zu vermeiden. Das Wesentliche bei der unspezifischen Behandlung ist nach ZIMMER der Reiz im Verhältnis zur Reizschwelle der betreffenden Zellen, insofern durch richtige Dosierung der Reizkörper nur eine optimale Reizung des Gewebes, und zwar mit entsprechend kleinen Dosen durchgeführt wird.

SCHMIDT hatte schon im Jahre 1916 darauf hingewiesen, daß sich zur unspezifischen Behandlung am besten Eiweißkörper eignen und dieser den Namen „*Proteinkörpertherapie*“ gegeben, eine Benennung, die sich weitgehend, insbesondere bei Klinikern und den praktischen Ärzten, eingebürgert hat. SCHMIDT verwendete zur Injektion als unspezifisches Mittel kurz aufgekochte Milch, und es ist ein besonderes Verdienst SCHMIDTs, dadurch wesentlich die Verwendung gut dosier-

barer Mittel in der unspezifischen Therapie angeregt zu haben. Im Gegensatze zur Auffassung von WEICHARDT über die Protoplasmaaktivierung erblickt SCHMIDT den wesentlichsten *Heilfaktor* in der Erscheinung der *biphasischen Reaktion*, insbesondere jener *am Krankheitsherde*, insofern unter dem Einflusse der Proteinkörperinjektion zuerst eine entzündungssteigernde, dann aber eine entzündungswidrige Wirkung festgestellt werden könne. Diese biphasische Reaktion äußert sich nach SCHMIDT auch sonst, z. B. erst Leukopenie, dann Leukozytose, erst Opsoninabfall, dann Opsoninanstieg, erst vasokonstriktorische, dann dilatorische Wirkung usw. Es entsteht nach der Auffassung SCHMIDTS durch eine Proteinkörperbehandlung, nach einer *Hypo-* und *Hyperreaktion*, dann drittens die eigentliche Umstimmung des Organismus, die zur Herstellung einer *Gleichgewichtslage* führt, so daß die Wirkung nach SCHMIDTS Auffassung eigentlich eine dreidimensionale wäre.

Im Gegensatze zu WEICHARDT und BIER erblickt LUTHLEN vorwiegend auf Grund dermatologischer Studien die wesentliche Wirkung der Eiweißtherapie in einer *Herabsetzung der Entzündung* oder der Entzündungsbereitschaft des Gewebes, und zwar als Folge einer Herabsetzung der Durchlässigkeit der Gefäße, eine Ansicht, die er experimentell belegt. LUTHLEN erkennt diese Wirkung primär nur kolloidalen Stoffen zu, die als solche nach der Einverleibung eine Änderung des kolloidalen Systems des Organismus zur Folge haben. LUTHLEN spricht auch an Stelle der Proteinkörper von einer *Kolloidtherapie* und rechnet hieher auch den Aderlaß, der nach der Blutentnahme ein den Verlust ausgleichendes Abströmen von Zellplasma in die Blutbahn zur Folge habe und somit weitgehende Wirkung auf das Gewebe ausübe, ja unter Umständen eine völlige „*Umstimmung*“ des Organismus bedingen könne. Ein ähnliches Abströmen von Zellplasma bewirke die Injektion hypertoni-scher Kochsalz- oder Traubenzuckerlösungen. Bei Bluttransfusionen oder Injektionen von kolloidalen Substanzen treten diese selbst wirksam an die Stelle des sonst ausströmenden Zellplasmas und bewirken eine Änderung, eine Störung im *kolloidalen System* des Organismus und die sich daranschließenden Folgeerscheinungen.

Es wäre noch eine Reihe anderer Theorien zu erwähnen, auf die aber innerhalb des Rahmens des uns gesteckten Zieles leider nicht eingegangen werden kann.

3. Die Wirkung der Eiweißspaltprodukte

Aus allen den eben besprochenen Theorien läßt sich etwas *Gemein-sames* hervorheben, daß nämlich die ausgesprochensten Wirkungen durch *Eiweißspaltprodukte* hervorgebracht werden, weil diese auf die normale oder im entzündlichen Zustand befindliche Gewebszelle eine ihren Zustand und Funktion betreffende Reizwirkung ausüben.

In der Tat wissen wir schon lange, daß sehr viele Eiweißspaltprodukte starke *Parenchymgifte* sind, vor allen Dingen die proteinogenen Amine (Tyramin, Adrenalin), Histone und Histamine usw., und daß deshalb

ihre Einverleibung in den Organismus je nach ihrer Abstammung und dem Grad ihrer Spaltung zu mehr oder weniger ausgesprochenen Reaktionen führen muß.

Betrachten wir als Beispiel in dieser Beziehung die von WAGNER-JAUREGG eingehaltene Richtung, weil sie am besten zeigt, wie die verschiedensten Mittel, mit denen die erfolgreiche Behandlung ein und derselben Erkrankung durchgeführt wurde, sich immer wieder auf eine gemeinsame Komponente, die Eiweißspaltprodukte, zurückführen lassen. WAGNER-JAUREGG verwendete zuerst Tuberkulin, Staphylokokken und später die stärker wirkenden lebenden Typhusbazillen. Wir wissen, daß es in vielen Bakterienzellen, z. B. Typhusbazillen, vorgebildete toxische Eiweißspaltprodukte gibt, die an der Bakterienzelle bzw. ihrem Eiweißhaften (Endotoxine von R. PFEIFFER), ferner daß solche entstehen, wenn die Bakterienzelle, wenn das bakterielle Protein im Organismus aufgespalten und in kleinste Teile zerlegt wird. Giftige Eiweißspaltprodukte entstehen überdies beim Wachstum der Bakterien durch ihren Stoffwechsel und schließlich im Organismus selbst, wenn dessen normaler Stoffwechsel durch Einverleibung oder Infektion mit Bakterien gestört wird. WAGNER-JAUREGG benützte das Tuberkulin in starken Dosen, weil sich die Paralytiker gegen dessen spezifische Wirkung äußerst resistent erweisen, aber das Tuberkulin enthält nach den Untersuchungen KÜHNES sehr große Mengen von Eiweißspaltprodukten, und gerade an diese und nicht an das spezifische Element im Tuberkulin ist die fiebererregende Wirkung geknüpft (KOCH). WAGNER-JAUREGG hat, obwohl er das Fieber als solches niemals als das wirksame Prinzip in seiner Therapie ansah, dennoch dieses als einen Gradmesser, als Richtlinie für die Stärke der zu erzielenden Reaktion des Organismus angesehen und darauf ein Schema für die Behandlung aufgebaut. Viele Jahre später hat WAGNER-JAUREGG die Malariatherapie eingeführt und damit meines Erachtens nach jenen Weg der Eiweißtherapie betreten, bei welcher die Spaltprodukte im Organismus selbst gebildet werden, indem beim Zugrundegehen der roten Blutzellen wahrscheinlich *Globin*, ein starkes Parenchymgift, abgespalten wird.

Ich habe schon vor Jahren als erster (siehe Wien. klin. Woch. 1922) die Auffassung vertreten, daß der Wirkungsmechanismus der Malariatherapie im Auftreten von im Körper gebildeten Eiweißzerfallsprodukten und in ihrer protoplasma-aktivierenden Wirkung zu suchen und zu finden sei.

Es ist mir auch gelungen, als erster diese Ansicht experimentell zu stützen, indem ich nachweisen konnte, daß die *roten Blutkörperchen von malariebehandelten Paralytikern*, im Absinken des Fiebers oder kurz darnach entnommen, eine besonders starke *toxische* Wirkung auf das Meerschweinchen hervorrufen, während Kontrollen mit Blutkörperchen nach *Saprovitanfieber* diesen Erfolg nicht haben. Die Wirkung liegt in Spaltprodukten, die unter dem Einflusse und dem Heranreifen der Malariaparasiten im roten Blutkörperchen gebildet werden, beim Ausschwärmen und dem nachfolgenden Zerfall der Blutkörperchen frei in die Blutbahn übertreten und dann eine besonders starke Reizwirkung

im Sinne einer Proteinkörpertherapie respektive der Leistungssteigerung durch Protoplasmaaktivierung auf die Zellen, insbesondere auf jene des Krankheitsherdes, ausüben.

Wie immer nun derartige Spaltprodukte dem Organismus durch Injektion einverleibt oder durch Zellzerfall in ihm selbst entstehen mögen, sie sind etwas die geordneten Zustände des normalen Stoffwechsels Störendes und Fremdes, und darin begründet sich ihre Reizwirkung auf die verschiedenen Organsysteme, weil sie diese unter geänderte Lebensbedingungen stellen. Im Organismus findet, wenn wir von der Eiweißspaltung im Magen-Darmtrakte absehen, eine Aufspaltung der Eiweißmoleküle unter normalen Verhältnissen nur in den Zellen selbst statt, und eine extrazelluläre Aufspaltung, z. B. im Blute, bedeutet gewissermaßen einen pathologischen Zustand, vielleicht eine Störung des kolloidalen Gleichgewichtes, was nicht ohne Einfluß vor allem auf die Enzymtätigkeit und damit auf die ganzen Stoffwechselforgänge bleiben kann. So wurde in vielen Fällen nachgewiesen, daß die durch den Harn ausgeschiedenen Stickstoffmengen bei weitem die durch das Präparat, z. B. Deuteroalbumosen, eingeführten übersteigen, ein Beweis dafür, daß das körpereigene Eiweiß angegriffen wurde. (Zellverfallshormone FREUND, Nekrohormone HABERLANDT). Die Stärke dieser Reizwirkung kann sehr verschieden sein, abhängig von der Art der Spaltprodukte und von der Stufe der Reizempfindlichkeit des von ihm getroffenen Gewebes. Für die Messung der Reizgröße wurde vielfach das ARNDT-SCHULZESche Gesetz herangezogen, nach welchem schwache Reize die Lebenstätigkeit anfachen, mittelstarke sie fördern und starke sie hemmen oder aufheben sollen. Wenn dieses Gesetz auch vielfach zu Recht besteht, so wendet sich WEICHARDT mit Recht gegen seine verallgemeinernde Anwendung, besonders bei der Eiweißtherapie, weil es eine Reihe von anderen ausschlaggebenden und variablen Faktoren, die für die Größenbestimmung der Reizwirkung maßgebend sind, in seiner Verallgemeinerung völlig unberücksichtigt läßt, wie z. B. die veränderliche Reizempfänglichkeit und Empfindlichkeit, kurz die Erregbarkeitsänderung des Gewebes selbst. Im allgemeinen und abhängig von diesen letzteren Faktoren darf man dennoch sagen, daß richtig gewählte Reize die Lebensvorgänge in den Zellen anfachen und fördern, daß zu starke sie hemmen und aufheben können, zu kleine, unterschwellige ohne nennenswerten Einfluß bleiben werden.

Sehr viele Eiweißspaltprodukte (Histon, Globin, Protamin und Kyrin) haben neben ihrer allgemeinen Giftwirkung auf das Parenchym eine spezielle Wirkung auf das kapillare Gefäßsystem, z. B. die Eiweißspaltprodukte des Mutterkorns, die Histamine überhaupt, die proteinogenen Amine, Histone und viele diaminosaurer Paarlinge. Es ist erwiesen, daß die Eiweißspaltprodukte auch auf die nervösen Gebilde eine Reizwirkung ausüben, so auf das vegetative System, den Sympaticus und auf die Endapparate des autonomen Nervensystems.

Auch die Wirkungsschwelle vieler Arzneimittel wird durch Proteininjektionen erhöht, so z. B. jene der Salizylate, des Chinin, Quecksilber usw.

Wir können bestimmte Formen der allgemeinen Reizwirkung, wie

sie durch Proteine und ihre Abkömmlinge im Organismus ausgelöst werden, gleichgültig, ob diese durch Injektion einverleibt oder durch Eiweißzerfall in ihm selbst entstanden sind, an ihren Auswirkungen sehr wohl erkennen; es sind dies Reaktionen, die abhängig sind von der Art des Gewebes, das gereizt wird. Diese *Wirkung* kann sein: Eine *funktionelle*, z. B. Steigerung der Drüsentätigkeit, eine *nutritive* in Form von Gewichtszunahme, eine *formative*, z. B. Blutneubildung (Zunahme des Globulins, des Proteins im Blute durch direkte Abgabe von Zellprotein ins Blut, DOERR, BERGER), ferner eine *entzündungs-* und *fiebererregende*, eine *vasomotorische* (Herabsetzung der Kapillardurchlässigkeit), eine *entzündungshemmende*. Es läßt sich auch eine *Steigerung der Oxydation*, eine *Steigerung der Speicherungsfähigkeit der retikulo-endothelialen Zellen* (KRAMER und TOMCZIK), eine *Verminderung der Säureausscheidung im Harn* (VOLLMANN), das ist eine alkalotische Verschiebung im intermediären Stoffwechsel, dem eine Stoffwechselbeschleunigung zugrunde liegt, eine *Erhöhung der Wirkungsschwelle für Arzneimittel* (Adrenalin, Thyreoidin, Salvarsan, Salizyl usw.) feststellen.

Es wäre daher vollkommen falsch, und dies kann nicht oft genug betont werden, von einem Symptom, z. B. vom Fieber aus, das Wesen der Proteinkörpertherapie zu beurteilen, denn neben dieser Wirkung auf das wärmeregulierende Zentrum werden ja sehr viele und wesentlich andere Vorgänge im Sinne WEICHARDTS aktiviert.

4. Die als Anreiz wirkenden Mittel und Methoden

Wenn ich den Ausdruck „*Anreiz*“ an Stelle des gebräuchlichen Wortes „*Reiz*“ wähle, so geschieht dies weniger, um wieder eine neue Bezeichnung einzuführen, als vielmehr deshalb, weil das Wort „*Anreiz*“ besser das den meisten Hypothesen zugrunde liegende und schließlich doch gemeinsame Prinzip zum Ausdruck bringt, daß nämlich die Eiweißspaltprodukte als Reize die Zellen zu bestimmten Tätigkeiten, zu Leistungssteigerungen anregen, also anreizen. Durch die Einführung des Wortes „*Anreiz*“ dürfte das Wesentliche des WEICHARDTSchen Begriffes der Aktivierung und der aktivierenden Spaltprodukte gleicherweise wie das der Reiztherapie zugrunde liegende Prinzip zum Ausdrucke gebracht werden.

„*Anreizend*“ in diesem Sinne wirken, wie erwähnt, *injizierte* proteino-gene Substanzen oder solche, welche erst durch Abbau oder Spaltung von Eiweiß im *Organismus* selbst *entstehen*, so durch Zellerfall bei Infektionskrankheiten, Gewebseinschmelzungen (Abszesse), dann durch Einwirkungen oder Eingriffe, die dies bedingen, wie Zuggpflaster, Röntgen-Radium-Ultraviolettbestrahlungen, die Anwendung von Hochfrequenzströmen, Verbrennungen aller Grade, vom Sonnenbrand oder künstlichen Erythemen (Quarzlampe usw.) bis zur Gewebszerstörung (Glüheisen), ferner die im Gefolge von Aderlässen, Stauungen (BIER), Traubenzucker- oder Kochsalzinfusionen auftretenden osmotischen Störungen, sofern sie zu einem Abströmen von Zellplasma in die Blut-

bahn führen, und viele jener als organotrope Mittel bezeichneten, kristalloiden Substanzen, wie Arsen, Phosphor, ferner Ameisensäure, Jod, Chinin usw., die zu Eiweißspaltungen in den Organen führen. Hierher gehören wahrscheinlich auch gewisse kolloidale Substanzen, vorwiegend Metalleiweißverbindungen, wie Kollargol, Elektroferrol usw., die im Organismus zerlegt werden, aber auch Kolloide nicht eiweißartiger Natur, wie Gelatine, kolloidale Kieselsäure usw., die schließlich Endes auch, wenn die Annahme einer Störung des kolloidalen Gleichgewichtes des Blutes durch sie (Kolloidtherapie LUTHLEN) zu Recht bestehen sollte, gerade dadurch zur Eiweißspaltung führen müssen. Wenn aber der kolloidale Zustand eines Reizmittels für die Reizwirkung allein und für sich von so ausschlaggebender Bedeutung wäre, dann ist es schwer verständlich, warum wir von den einzelnen Eiweißkolloiden, selbst wenn wir den verschiedenen elektrischen Ladungen und Molekularzuständen gebührend Rechnung tragen, doch so enorm verschieden dosierte Mengen einverleiben müssen, um einen Erfolg zu erzielen. Diese Menge beträgt für Serum z. B. viele Kubikzentimeter, ebenso für Milch, dagegen bei Vakzinen, Tuberkulin usw. oft nur Bruchteile eines Kubikzentimeters.

Diese Differenz ist leichter zu überbrücken, wenn wir die ursächliche Wirkung derartiger Reizmittel weniger in ihrem kolloidalen Zustand an sich, als vielmehr in der Einverleibung oder Entstehung von bestimmten Eiweißabbauprodukten suchen, Spaltprodukten, die, je nach der molekularen Zusammensetzung der betreffenden Eiweißart, leichter oder schwerer, reichlicher oder weniger reichlich gebildet werden können. Dies steht auch mit unserer sonstigen alltäglichen Erfahrung im Zusammenhang, z. B. das Auftreten von Eiweiß- oder Resorptionsfieber nach Sonnenbrand und andersartigen Verbrennungen, nach Operationen usw. und die sonst zu beobachtende starke pharmakodynamische Wirkung einiger bekannter Eiweißspaltprodukte. Nach der WEICHARDT'schen Lehre geht diese Vereinfachung noch weiter. Er nimmt an, daß die aktivierenden Substanzen überhaupt erst sekundär im Körper durch Spaltung von *Körpereiweiß* entstehen, was unter dem Einfluß verschiedener Substanzen, sofern diese nur Energiearten darstellen, geschehen würde. Welcher Art allerdings dieses gerade für die Reizwirkung hauptsächlich in Betracht kommende Spaltprodukt sein könnte, bis zu welcher Stufe die Zerlegung oder der Abbau fortschreiten muß, das vermögen wir, auch nur mit annähernder Sicherheit nicht anzugeben und wir müssen uns gestehen, daß wir das eigentlich wirk-same Prinzip der Eiweißtherapie, deren Wert durch die praktische Erfahrung bereits außer Zweifel gestellt wurde, noch nicht kennen, es nur vermuten.

Aber wenn wir die Mittel prüfen, die zu Leistungssteigerungen des Organismus geeignet sind, sehen wir fast bei allen, auch den scheinbar heterogensten, stets eine gemeinsame Komponente im Vordergrunde stehen, und zwar das Eindringen von Eiweißabkömmlingen in die Blut- oder Lymphbahn des Organismus, sei es zufolge der direkten Injektion oder durch Resorption derselben von solchen Herden, wo ein

Zellerfall durch Traumen verschiedenster Art, durch Gewebseinschmelzung, durch Infektionskrankheiten usw. vor sich geht.

Nur auf dieser Grundlage allein werden wir jene verschiedensten therapeutischen Maßnahmen verstehen und würdigen können, die fast so alt sind wie die Medizin selbst und immer und immer wieder verworfen und wieder hervorgeholt wurden und deren wirksames Prinzip erst im Lichte der neuesten Forschung, eben im Sinne einer Eiweißtherapie richtig erkannt wurde. Es sind dies vor allem jene Mittel, die als sogenannte *Gegenreizung* bekannt und vielfach verwendet wurden und werden. Die alte künstliche Hautbrandwunde hat sich heute noch in der französischen Therapie zur Beeinflussung langwieriger, chronischer Prozesse erhalten. Die Anwendung hautrötender oder -ätzender Mittel (Zugpflaster, Brennekegel) oder die Auffassung, daß auftretende Abszesse oder Eiterungen anderweitig bestehende Erkrankungen ableiten und günstig beeinflussen können, waren in der alten Medizin weit verbreitet und fanden z. B. in dem Anlegen des Haarseiles seine praktische Auswirkung. Eine der wichtigsten therapeutischen Maßnahmen der alten Schule war der Aderlaß, ferner das Auflegen starker Zugpflaster. Heute verwendet man Röntgen- und Radiumstrahlen, Höhensonnen usw., setzt künstliche Abszesse durch Terpentininjektionen, läßt ebenfalls zur Ader und statt der Tierblutinjektionen verwendet man Autoserum oder Bluttransfusionen und nach altem Brauch taucht der Bauer auch heute noch den schwärenden Finger in siedendes Wasser oder heißes Öl. Hierher gehört auch die von PONNDORF eingeführte kutane Einreibung von Tuberkulin in die skarifizierte Haut, wodurch neben der starken lokalen Entzündung der Haut (Gegenreizung) auch Eiweißspaltprodukte, an denen das Tuberkulin sehr reich ist, zur Resorption gelangen und als solche unspezifische Reaktionen auslösen können. Bezüglich der Bluttransfusion, die vorwiegend von BIER und seinen Schülern in die Therapie mit bestem Erfolge gegen die verschiedensten Erkrankungen und bei Blutverlusten eingeführt wurde, läßt sich vor allen Dingen einwenden, daß ihre Anwendung für den praktischen Arzt mit zu großen Schwierigkeiten verbunden ist. Sie wird vorwiegend eine Methodik der Klinik oder des Spezialisten bleiben. Auch ist sie nicht immer gefahrlos, ja sogar Todesfälle sind bekannt, weil im Empfänger- oder Spenderblut Substanzen vorhanden sein können, die die Blutkörperchen des anderen Blutes zusammenklumpen und auflösen können, wodurch es im Kreislauf zu Thrombenbildungen und ausgesprochenen Giftwirkungen kommen kann. Dies macht, wenn nicht dringendste Indikation vorliegt, eine Voruntersuchung notwendig, was ebenfalls die Durchführung erschwert, weil sie zweckmäßig doch nur im Laboratorium auszuführen ist, obwohl in jüngster Zeit sehr vereinfachte Methoden eingeführt und entsprechende Testsera versandfähig vorrätig gehalten werden. BIER hat auch vielfach Tierblut (Ochsen-, Schweine-, Hammelblut) injiziert. Viel einfacher ist die Autoseruminfusion oder -injektion, die besonders in der Dermatologie zur Therapie entzündlicher ekzematöser oder pruriginöser und urtikarieller Prozesse, zur Behandlung der Psoriasis usw. vielfach Verwendung findet. Man entnimmt den Patienten 50 bis

100 ccm Blut, läßt den Blutkuchen absetzen und injiziert am nächsten Tage das ausgepreßte klare Serum oder spritzt kleinere Blutmengen als solche oder als Citratblut direkt nach der Entnahme wieder in die Muskulatur zurück. In ähnlicher Weise werden verschiedene Exsudate und Transsudate entnommen und reinjiziert. Hierher gehören auch Pferdeseruminjektionen, die besonders zur Stillung stärkerer Blutungen oder in der Kinderpraxis mit bestem Erfolg zur Bekämpfung kachektischer Zustände verwendet werden.

Einen Übergang zur Verwendung der heterogensten Eiweißpräparate bilden die Milchinjektionen, die gewöhnlich zu 2 bis 10 ccm subkutan oder intramuskulär, zu 0,01 bis 0,1 ccm intravenös in pasteurisiertem oder leicht aufgekochtem Zustande eingespritzt werden. Nichtsterilisierte Milch ist wirksamer und vermutlich spielt dabei der Bakteriengehalt eine nicht unwesentliche Rolle. Auch das Milcheiweiß oder dessen Spaltprodukte werden allein oder in Verbindung mit anderen Substanzen (Caseosan, Yatrencasein) zur Injektion verwendet. Sehr häufig benützt man Bakterieneiweiß in Form stärker dosierter Vakzinen, ferner als Extrakte oder Autolysate, und zwar ebenfalls allein oder in Kombination mit anderen Stoffen. In dieser Verwendung wirken die Vakzinen nicht wie bei der Immunisierung langsam und erst nach mehrmaliger Injektion durch Erzeugung von Schutzstoffen, sondern zunächst unspezifisch lediglich durch das Bakterieneiweiß als solches, ganz ebenso wie etwa das Eiweiß der Milch oder des Serums usw., und die Reaktion tritt, wenn genügende Mengen injiziert wurden, schon kurze Zeit nach der Injektion auf. Es werden aber auch andere Substanzen injiziert, z. B. Säuren (Ameisensäure) usw., die durch ihre Affinität zum Eiweiß, zum Zellplasma genau so wirken wie die sogenannten organotropen Substanzen, z. B. Arsen, Jod, Phosphor usw., und unter deren Einwirkung das Körpereweiß in den Geweben zerlegt wird und so die Spaltprodukte liefert.

Im allgemeinen kann man sagen, daß sich mit hochmolekularen Präparaten leichter eine gleichmäßige Wirkung erzielen läßt als mit tiefer abgebauten.

Was die Auswahl der Reizmittel betrifft, so gelten folgende Grundregeln:

1. Sie sollen nur die Reaktion hervorrufen, die zum therapeutischen Effekt notwendig ist;
2. gleichmäßig zusammengesetzt sein;
3. steril sein;
4. womöglich keine Anaphylaxie verursachen;
5. keine unnötig starken Lokalreaktionen erzeugen.

Im allgemeinen werden solche bevorzugt, deren Wirkung schon nach intramuskulärer Injektion eintritt, oder die von der Haut aus wirksam sind. Gewisse Yatren- und Schwefelpräparate wirken auch oral verabreicht.

Die bekanntesten und am meisten verwendeten unspezifischen Mittel sind folgende:

Die verschiedensten Bakterienpräparate, wie Vakzinen, ferner

Omnadin, Vakzineurin, Rheumakutin (PONNDORF), Pyripher, Saproviton und Neosaprovitan (letztere drei enthalten lebende Bakterien) und verschiedene Bakterien in Verbindungen mit anderen Mitteln (Gono- oder Staphylo-Yatren), Tuberkuline usw., ferner Milch und Milchpräparate wie Kaseosan, Yatrenkasein, Abijon, Aolan, Xiphalmilch, Hypertherman, dann die verschiedensten Eiweißsubstanzen wie Immun- und Normalsera, Tierblut (Hammel, Ochs, Huhn) aber auch Eigenblut, Pleura und Cerebrospinalflüssigkeit, Bluttransfusionen, Proteasen, Deuteroalbumosen, Novoprotin, Aktoprotin, Phlogetan, Dysphagin, Pepton WITTE, Natrium nucleinicum usw. Viel verwendet werden ferner auch diverse Präparate, wie Gelatine, Sanarthrit (Knorpelpräparat), Lipatren, chemische Substanzen, wie Salze der Zimtsäure (Hetol), Schwefel-Jod-Arsenpräparate, Formalin und kolloidale Metalle (Silber, Eisen); Infusionen von hypo- und hyper-tonischen Kochsalz- und Zuckerlösungen, ferner im Sinne der Gegenreizung Zuggpflaster und künstliche Abszesse (Terpentin, Olobintin), Licht-, Röntgen- und Radiumstrahlen.

5. Die unspezifischen Reaktionen im Allgemeinen

Alle diese Mittel können zur Hervorbringung der sogenannten *unspezifischen Reaktion* erfolgreich benützt werden, doch ist es natürlich, daß die Stärke dieser Reaktion, wenn wir zunächst vom Patienten selbst absehen, von der Substanz, dann von der Art der Injektion, und der Dosierung abhängig ist. Die unspezifische Reaktion äußert sich in sehr verschiedenen Auswirkungen, die nicht nur beim Gesunden und Kranken, sondern auch individuell sehr different sind, auch dann, wenn man dasselbe Reizmittel in derselben Dosierung anwendet. Nach WEICHARDTS Untersuchungsergebnissen ist die Wirkung aller aktivierenden Mittel, wie bereits erwähnt, eine omnizelluläre, d. h. von dem Reiz des aktivierenden Mittels werden mehr oder weniger alle Zellen des Organismus, gesunde wie kranke, getroffen und zu einer Reaktionsänderung im Sinne vermehrter Leistung veranlaßt. Mit welcher Intensität sich aber dieser „Anreiz zu gesteigerter Leistung“ im einzelnen auswirkt, das hängt in erster Linie von der Empfindlichkeit der betreffenden Zellen ab. Eine ganz besondere Rolle spielt dabei die Erregbarkeitsänderung, die z. B. jedes kranke Gewebe gegenüber dem gesunden, normalen aufweist, und darauf begründet sich vor allen Dingen der oft ganz verschiedene, vom Individuum abhängige Ausfall der in Erscheinung tretenden Reaktion und ihrer sichtbaren Symptome, wie Fieber, Schüttelfrost usw., ferner die ausgesprochene Beteiligung erkrankter Gewebepartien (*Herdreaktionen*).

Wie äußert sich also die auf die Injektion aktivierender Substanzen (Eiweißspaltprodukte, Kolloide, organotrope Mittel) auftretende, unspezifische Reaktion? Im Vordergrund steht die bei starker Dosierung oder besonderer Zellenempfindlichkeit fast immer auftretende Temperaturerhöhung, das *Fieber*, das man direkt als Eiweißfieber bezeichnet hat. Während nun BIER dem Auftreten des Fiebers eine für den thera-

peutischen Erfolg ausschlaggebende Rolle als sogenanntem „*Heilfieber*“ zuzuschreiben, erblickt WEICHARDT in demselben lediglich ein Symptom, eine Begleiterscheinung, deren Eintritt für den Erfolg der Zellaktivierung gar nicht unbedingt notwendig ist. Hier muß erwähnt werden, daß WAGNER-JAUREGG, der bereits im Jahre 1886 über günstige Beeinflussung von Psychosen durch fieberhafte Erkrankungen berichtete und damals schon die Behandlung mit Erysipel- und Malariainfektion vorschlug, dann aber mit fiebererzeugenden Proteinen seine Heilversuche fortsetzte, schon 1895, also zu einer Zeit, wo von Eiweißtherapie noch keine Rede war, in einem Vortrage (Wien. klin. Wochenschr. 1895) Zweifel äußerte, ob die beobachtete Heilwirkung mit Recht dem Fieber und nicht vielmehr den verschiedenen, zur Verwendung gelangten Proteinen zuzuschreiben wäre. Diese schon vor langer Zeit ausgesprochene Vermutung hat in der Zukunft nach unserer heutigen Auffassung über diese ganze Frage ihre volle Bestätigung erfahren und dürfte bei Erörterung der Prioritätsfrage in Hinkunft wohl nicht mehr ohne Bedeutung bleiben.

Auch heute ist unter den praktischen Ärzten noch vielfach die Meinung verbreitet, daß die *Höhe* des im Gefolge von Injektionen von Eiweißpräparaten und Vakzinen *auf tretenden Fiebers* ein *Indikator* für die Güte des Präparates und den Ausfall der Heilwirkung sei. Diese *Auffassung* ist gänzlich *falsch*. Denn erstens ist das Auftreten von Fieber ein vom Individuum abhängiger Faktor (größte Differenzen bei Typhusmassenimpfungen, ebenso bei Diabetikern, Karzinomatösen usw.) und zweitens sehen wir sehr schöne Heilerfolge der Aktivierungstherapie auch dort eintreten, wo niemals Fieber vorhanden war. Das *Fieber* ist ebenso wie viele andere gleich zu besprechende Erscheinungen ein *Begleitsymptom* der Aktivierungsreaktion und weist nur im allgemeinen, wenn wir von individuellen Unterschieden ganz absehen wollen, auf eine allerdings heftige Allgemeinreaktion hin. Nun genügt es aber in so und so vielen Fällen therapeutisch vollkommen, die Reaktion einer Aktivierung lediglich an dem meistens ohnehin besonders empfindlichen Krankheitsherde hervorzurufen, ohne dabei eine so starke Mitbeteiligung des ganzen Organismus zu erzwingen. Und ganz in diesem Sinne ist der Temperaturanstieg als Indikator, z. B. bei der WAGNER-JAUREGGschen Paralysetherapie, deshalb notwendig, weil hier die Verhältnisse insofern umgekehrt sind, als der meist schon sehr refraktär gewordene Paralytiker zur Aktivierung der Zellen am Krankheitsherde, dessen Reaktionsfähigkeit gewöhnlich schon sehr herabgesetzt ist, eines vielmal stärkeren Impulses zur Zellreaktion bedarf als etwa eine akut entzündliche Erkrankung der Niere, des Auges usw. Nach WAGNER-JAUREGG ist das Auftreten subnormaler Temperaturen bei Malariabehandlung als ein prognostisch ungünstiges Zeichen anzusehen. WAGNER-JAUREGG will eine starke Reizwirkung setzen, und die zeigt ihm das Fieber an. *Das Auftreten von Fieber ist also für den Ausfall der Heilwirkung keineswegs notwendig, es sei denn, daß man es in besonderen Fällen als Indikator für eine beabsichtigte Reaktion benützen will.*

Es kann aber auch das umgekehrte, nämlich *Temperaturabfall*, ja sogar *Temperatursturz* bei Behandlung fieberhafter Erkrankungen

mit Proteinen, besonders mit Bakterienproteinen, eintreten, wie dies speziell bei der Typhustherapie durch Einspritzen von Typhusvakzinen, Deuteroalbumosen oder *B. coli* erzielt wird. Nach KREHL ist dieses Fieber eine Folge der Erregung des Wärmezentrums durch Proteinkörper, und Hand in Hand mit dem Fieber geht nach seiner Auffassung auch eine Steigerung der Wärmeproduktion und eine Steigerung des Ablaufes vitaler Vorgänge. Bei Verabfolgung höherer Dosen oder schon vorausgegangener Irritation des Wärmezentrums kann die Proteinkörperinjektion die gegenteilige Wirkung, nämlich eine Lähmung des Wärmezentrums, ja sogar Kollapstemperaturen zur Folge haben. Und eben darin findet auch der Fieberabfall Typhuskranker bei Behandlung mit Vakzinen, insbesondere Typhusvakzinen und Deuteroalbumosen nach PALTAUF seine Erklärung. Die Entfieberung wäre demnach eine Art Erschöpfung des Wärmezentrums.

In manchen Fällen, am häufigsten bei Behandlung von Gelenkprozessen, tritt eine halbe bis 3 Stunden nach der Injektion *Schüttelfrost* auf, der in allen Stärken und bis zu einer Stunde andauern kann. Stärkere Reaktion verlangt symptomatische Behandlung (heiße Tücher, Wärmeflaschen usw.), doch folgt gerade auf Schüttelfrost meist ein analgetisches Stadium, das besonders bei schmerzhaften Arthritiden von den Kranken wohltuend empfunden wird.

Schweißausbruch ist meist dem Schüttelfrost angegliedert, bzw. folgt diesem, am häufigsten wiederum bei Behandlung arthritischer Prozesse. Der *Puls* ist nach Proteininjektionen manchmal um 10 bis 20 Schläge beschleunigt, und auch der *Blutdruck* kann vorübergehend eine leichte Erhöhung erfahren. *Kopfschmerz* tritt besonders häufig nach Injektion von Typhus- oder Colivakzine auf, ist sonst im allgemeinen selten. *Übelkeit* und *Erbrechen* sind immer ein Zeichen, daß die Dosis zu stark war, entweder zu hoch dosiert oder in Relation zu einer besonderen Empfindlichkeit des Patienten. Bei infektiösen Erkrankungen, vorwiegend Typhus, kann es nach Injektion unspezifischer Mittel zu *Delirien* kommen, die, wenn sie nicht eine flüchtige Erscheinung sind, immer ernst aufzunehmen sind. Nach Injektionen von Eiweißpräparaten oder Vakzinen bei nicht akut fieberhaften Erkrankungen kommen Delirien überhaupt nicht vor, ausgenommen bei ausgesprochenen Alkoholikern, bei denen *Delirium tremens* ausgelöst werden kann, weshalb bei ihnen die Eiweißtherapie kontraindiziert ist. In seltenen Fällen folgt der Eiweißtherapie bei intravenöser Anwendung ein vorübergehender *Urtikariaausbruch* oder das Auftreten von *Herpesbläschen*. Das *Schmerzgefühl* und das allgemeine Krankheitsgefühl werden oft im Anfang nach den Injektionen gesteigert, eine gewisse *nervöse Gereiztheit*, eine Aufgeregtheit ist an den Patienten wahrzunehmen, aber all diese Symptome schwinden bald, und je mehr sich die aktivierte Leistungssteigerung auswirkt, um so mehr schwinden sie, und an ihre Stelle tritt beträchtliche *Abnahme des Schmerzgefühls*, *Schlafsucht* oder sogar *Euphorie*. Wir haben gesagt, daß die durch den Reiz erzeugte leistungssteigernde Wirkung eine funktionelle, nutritive, formative usw. sein kann. Die *funktionelle Wirkung* nach

Eiweißinjektionen manifestiert sich z. B. in einer gesteigerten *Drüsen-tätigkeit*, etwa Vermehrung der Milchsekretion (WEICHARDT), Zunahme der Gallenabsonderung, des Tränen- und Speichelabflusses. Die Diurese wird angeregt, die menstruelle Blutung verstärkt. Man beobachtet eine deutliche lymphogene Wirkung, die Serum- und Lymphenzyme, eventuell Antikörper und Antifermente werden mobilisiert, die Thrombo-kinase vermehrt, die Durchlässigkeit der Blutgefäße (LUTHLEN) geändert, dagegen nicht der Blutzuckergehalt.

Wenn Eiweißspaltprodukte ins Blut gelangen, wie z. B. bei Infektionen, so zeigt sich dies als Vergiftung in Fieber an. Zum weiteren Abbau dieser Substanzen zu ungiftigen Abbaustufen dienen vorwiegend die Serumenzyme, die teils aus den Leukozyten, teils aus der Leber stammen. Es gibt solche, die bei saurer, und solche, die bei alkalischer Reaktion wirken. Die *Produktion* solcher abbauender *Proteasen* (gegen Eiweiß) und *Ereptasen* (gegen Spaltprodukte) wird bei Infektion (Pneumonie), wie überhaupt im Gefolge von Injektionen von Eiweiß und seinen giftigen Spaltprodukten im Sinne der Leistungssteigerung vermehrt, und zwar zur direkten Abwehr, zur Entgiftung, wobei besonders die Ereptase die eingedrungenen, bereits hydrolysierten, giftig wirkenden Proteine zu ungiftigen Produkten abbaut.

Die *nutritive* Wirkung läßt sich an der Beeinflussung des Stickstoff-stoffwechsels nachweisen. Nach Proteininjektionen übersteigt die Stickstoffausscheidung (WEICHARDT und SCHITTENHELM), besonders bei anaphylaktischen Tieren, die Menge des eingeführten Stickstoffes ganz erheblich, so daß man annehmen darf, daß vorübergehend ein Abbau körpereigenen Eiweißes stattgefunden habe. PICK hat gefunden, daß bei Meerschweinchen nach subkutanen Seruminjektionen die Leber eine beträchtliche Anreicherung stickstoffhaltiger Stoffe aufweist, und daß dies Eiweißspaltprodukte sind, die wahrscheinlich durch Zerfall des arteigenen Lebereiweißes eben unter der Einwirkung dieser Vorbehandlung entstanden sind. Allgemein darf man sagen, daß die *oxydativen Zellfunktionen* angeregt werden und eine *Stickstoffstoffwechselbeschleunigung* herbeigeführt wird. Diese Vorgänge prägen sich aber auch sichtbar in der *Gewichtskurve* aus. So wurden besonders bei unterernährten und selbst kachektischen Kindern nach täglichen Injektionen einiger Kubikzentimeter Pferdeserum (2 bis 4 ccm) Gewichtszunahmen bis 5 kg im ersten Monat beobachtet.

Die *formative* Wirkung äußert sich zunächst in einer *Vermehrung der geformten Blutelemente*, wie Leukozyten, Erythrozyten und Blutplättchen infolge „Anreizung“ ihrer Bildungsstätten. Aber auch im *retikulo-endothelialen Gewebe* sieht man als Folge der formativen Wirkung Zunahme der Zellteilung. Auch das *Fibrinogen* wird vermehrt und darauf beruht die längst bekannte Wirkung der Seruminjektion zur Blutstillung, z. B. bei Geburten, nach Operationen, bei Hämophilie usw.

Die *vasomotorische* Wirkung, deren genaues Studium wir LUTHLEN und STARKENSTEIN verdanken, übt vorwiegend ihren Einfluß auf die Durchlässigkeit der Kapillaren aus, mit ihr hängt die Zunahme

des Lymphflusses, das Abströmen von Enzymen aus den Geweben usw. innig zusammen.

ABDERHALDEN und auch HOLLER sind der Ansicht, daß durch die Eiweißkörper die Bildung mehr oder weniger spezifisch gerichteter Fermente ausgelöst wird. Nach HANS SACHS bedeutet die durch Proteinkörper ausgelöste Reizwirkung eine plötzliche kolloidale Erschütterung der gesamten proteolytischen und Säftesubstanz.

6. Die Herdreaktion

Die *entzündungserregende* Wirkung tritt uns am deutlichsten in Form der sogenannten *Herdreaktion* entgegen, und zwar an der Stelle, wo ein Entzündungsherd bereits besteht. Ursprünglich ist der Begriff Herdreaktion ausschließlich mit der diagnostischen oder auch therapeutischen Verwendung von Tuberkulin in Verbindung gebracht worden, war also durch eine besondere Erkrankung, die Tuberkulose, begrenzt worden. Bei diagnostischer oder therapeutischer Verwendung von Tuberkulin sah man lokalisierte Prozesse, sogenannte Herde, wie Lupus, Spitzen- und Gelenksaffektionen usw. entzündlich aufflackern, ja sogar Aktivierung einer Tuberkulose von solchen Herden aus wurde beobachtet. Man hielt diese Erscheinungen der Herdreaktionen längere Zeit als etwas absolut Spezifisches und ausschließlich an die spezifischen Eigentümlichkeiten des Tuberkulin und der Tuberkulose Geknüpft. Nach und nach wurden aber immer mehr Beobachtungen bekanntgegeben, daß im Gefolge verschiedener therapeutischer Maßnahmen eine ähnliche Mitbeteiligung tuberkulöser Herde gesehen wurde, insbesondere während oder in der Folge allgemeiner oder lokalisierter interkurrenter Infektionen, bei Anwendung von Vakzinen, Salvarsan usw., und im Volke war es längst bekannt, daß im Gefolge von Kropfbehandlung mit Jod, einer ausgesprochenen organotropen Substanz, bis dahin klinisch gar nicht manifest gewesene Tuberkulose auftreten, d. h. nach unserer Auffassung aktiviert werden könne, ebenso wie wir es nach überdosierter Anwendung von Tuberkulin sehen. (Auch die Aktivierung tuberkulöser Herde während der Schwangerschaft ist nach meiner Meinung wahrscheinlich auf die Einwirkung von Eiweißspaltprodukten, die während der Schwangerschaft entstehen und auf diese Herde einwirken, zurückzuführen.)

Es besteht demnach kein Zweifel mehr, daß tuberkulöse Herde nicht einzig und allein auf Tuberkulin, d. h. also streng spezifisch reagieren, sondern eine ähnliche Reaktion auch mit anderen unspezifischen Mitteln erreicht werden kann. Die klinische Erfahrung lehrte weiter, daß andere, und zwar nicht tuberkulöse Entzündungen ebensowohl auf Tuberkulin wie auf verschiedene Eiweißinjektionen Herdreaktionen geben. SCHMIDT zeigte, daß gewisse Formen der tuberkulösen Arthritis durch Milch ebenso zur Herdreaktion gebracht werden können, wie durch Tuberkulin, das reich an Eiweißspaltprodukten ist, daß aber nicht tuberkulöse Arthritiden wiederum auf Tuberkulin ebenso reagieren, wie auf unspezifische Proteine. Wir dürfen also

wohl allgemein sagen, daß *die Herdreaktion als solche eine unspezifische Reaktion ist*. Und doch spielt, wie wir sehen werden, in dieser Allgemeinheit bei verschiedenen Erkrankungen die spezifische Komponente eine unverkennbare Rolle, denn die im tuberkulösen Herde durch Tuberkulin hervorgerufene Herdreaktion ist viel ausgeprägter und tritt bei vielfach geringerer Dosierung in Erscheinung als bei Anwendung anderer Proteinsubstanzen, denen diese spezifische Komponente fehlt. Ähnliche Wirkungen sehen wir auch bei gewissen Formen der tertiären Lues nach intrakutanen Einspritzungen von *Luetin*, oder bei Trichophytie nach Trichophytininjektionen usw. auftreten.

Welches sind nun die Erscheinungen, die die Herdreaktion ausmachen? Als nächste Folge der Injektion tritt die Entzündung stärker auf, die Rötung, die Hyperämie kann ad maximum gesteigert werden, die Schmerzen nehmen zu, und dies ist am akut wie am chronisch entzündeten Gewebe zu beobachten. Die Durchlässigkeit der Zellmembranen wird gesteigert (LUTHLEN), besonders jene der Kapillaren, aber auch in den Nervenzellen, deren Reizschwellen dadurch herabgesetzt und das Schmerzgefühl gesteigert wird. Diese Symptome prägen die erste sogenannte *negative Phase* aus, der die *zweite positive* folgt, und die sich folgendermaßen kennzeichnet: Die zunehmende Entzündung bedingt erhöhte Exsudation am Herd und einen verstärkten Lymphstrom, der reichlich Enzyme, Leukozyten und Antikörper usw. zuführt, die infolge der allgemein gesteigerten Zelltätigkeit in erhöhtem Maß ausgeschieden wurden. Mit diesen vermehrten Hilfsmitteln beginnt nun neuerlich der Kampf gegen das infizierende Agens und das Bestreben des Organismus, an Ort und Stelle wieder normale Verhältnisse zu schaffen. Es wird nicht nur das toxische Material am Herde selbst zerstört und resorbiert, auch die Gewebszellen selbst werden weniger giftempfindlich, weil der vorausgegangenen erhöhten Durchlässigkeit der Zellmembranen nunmehr eine Herabsetzung folgt. Und damit wird der Heilungsprozeß eingeleitet. Diesen Vorgang nennt SCHMIDT den *diphasischen Charakter der Herdreaktion*, zunächst also Steigerung, dann Abnahme der Entzündung bis zur Heilung (also erst Steigerung, dann Abschwächung der Funktion).

Im allgemeinen ist die Auffassung richtig, daß, je stärker sich die erste, die negative Phase ausprägt, desto intensiver auch die zweite, die positive, in Erscheinung treten wird. Das heißt mit anderen Worten, je ausgeprägter die ersten Auswirkungen am Herde sich zeigen (gesteigerte Entzündung, Zunahme des Schmerzes usw.), desto besser wird die nachfolgende Heilwirkung sein. Diese Beobachtung wurde aber fälschlich auch wieder auf das Fieber, als den Ausdruck einer Allgemeinreaktion des Organismus, übertragen, indem man annahm, daß, je ausgeprägter der Einfluß einer Proteininjektion auf die Temperaturzunahme wirke, um so intensiver auch die Herdreaktion ausfallen müsse. Und deshalb sei nochmals wiederholt, daß wir sehr wohl gute Herdreaktion und Abheilung lokaler Prozesse (z. B. tertiäre Hautsyphilis, Augenerkrankungen) auch ohne Fieber erzielen können, umgekehrt durch zu starke Reaktion die Zelltätigkeit am empfindlichen

Herd überreizen und dadurch die Zellen schädigen können. Ist einmal das Zellprotoplasma am Herde durch eine richtig dosierte Proteininjektion aktiviert worden, dann kann die Protoplasmaanregung durch Resorption toxischer, meist infolge der einsetzenden Verdauung freiwerdender Spaltprodukte, z. B. durch Einschmelzung von nekrotischen Geweben usw., am Herde selbst in Gang erhalten bleiben.

SCHMIDT hat auf Grund der Reaktionen nach unspezifischen Injektionen die Entzündungsherde (siehe PETERSEN-WEICHARDT, Proteintherapie, S. 131) in drei Gruppen geteilt. 1. Entzündungsherde infektiösen Ursprunges, 2. örtlich begrenzte Entzündungsvorgänge endogenen oder traumatischen Ursprunges und 3. lokalisierte Veränderungen auf Grund einer Diathese im erweiterten Sinne des Wortes. Alle diese Herde lassen sich durch unspezifische Mittel aktivieren. Zur ersten Gruppe werden z. B. latente Anginen, Arthritiden, Blinddarmentzündungen, Entzündungen der Augen, Adnexe, Fistelbildungen, latente Malaria usw. gerechnet. Zur zweiten toxische Arthritiden z. B. vom PONCET-Typus, toxische Entzündungen der Niere, Augen (albuminurische Retinitis) des Respirationstraktes (Gasvergiftung), Gicht, heilende Frakturen usw. und schließlich zur dritten Gruppe lokalisierte Veränderungen auf Grund einer Diathese, wie sie bei Tabes, Paralyse, chronischem Alkoholismus, vielleicht auch bei gewissen Formen von Epilepsie vorkommen und sich auf unspezifische Injektionen in bestimmten Herdreaktionen (lanzinierende Schmerzen, Delirium tremens usw.) äußern.

Zur Erzeugung von Herdreaktionen können außer der Injektion von Proteinkörpern sehr wohl auch im Sinne der schon besprochenen Gegenreizung (künstliche Abszesse, Zugpflaster usw.) alle Vorgänge hinreichen, die im Organismus selbst einen Zellerfall, einen Eiweißabbau bedingen. So kann eine Angina die Veranlassung zum Aufblühen einer bis dahin latenten Blinddarmentzündung werden, und zwar durch reine Gegenreizung und nicht, weil die Strepto- oder Staphylokokken aus den Tonsillen zum Blinddarm verschleppt worden sind. Ebenso kann eine Angina oder Influenza eine Tuberkulose durch Auslösen einer Herdreaktion aktivieren, ein Trauma eine tuberkulöse Arthritis zur Entwicklung bringen. Wir können bei latenter Malaria durch Herdreaktionen in der Milz einen Malariaparoxysmus auslösen, so durch Röntgenbestrahlung, Bäder, Diätfehler, Erkältungen, Vakzineinjektionen usw. Wir aktivieren latente Gonokokkenherde durch Vakzine, Protargol (Provokationsmethoden) usw. Jeder, der gegen Typhus in mehrtägigen Intervallen geimpft wurde, wird sich erinnern, wie nach der zweiten Injektion die oft weit entfernt liegende Impfstelle der ersten Injektion zu jucken beginnt; eine typische Herdreaktion einfachster Form. Daraus, daß eine Herdreaktion zur Aktivierung einer Tuberkulose (überdosierte Tuberkulinbehandlung), zu einer akuten Blinddarmentzündung, zum Ausbrechen eines Delirium tremens usw. führen kann, ergibt sich für die Therapie eine wichtige Tatsache, auf die wir eingehender bei Besprechung der Dosierung zurückkommen wollen.

Wir haben also gesehen, daß die Herdreaktion als solche eine allgemeine Erscheinung ist und mit den verschiedensten proteinogenen

Substanzen und auch im Wege der Gegenreizung provoziert werden kann. Und doch müssen wir auf Grund der klinischen Beobachtung auch der Herdreaktion eine gewisse Spezifität zuerkennen. Wir sehen tuberkulöse Herde auf minimalste Tuberkulinmengen reagieren, wogegen wir, um einen ähnlichen Effekt mit proteinogenen Substanzen zu erzielen, weitaus größere Mengen anwenden müssen. Das gleiche gilt für die Behandlung einer Epididymitis mit Gonokokkenpräparaten oder Milch. Es gelingt nach eigenen Versuchen, aufschießende Furunkel durch Einreibung mit Strepto- und Staphylokokkenabbauprodukten in Salben- oder Pflasterform (z. B. Histoplast, Antivirus) zu ausgesprochener Herdreaktion zu bringen, obgleich sie bei Anwendung anderer Proteine gar nicht oder viel schwächer reagieren. Die auf die Injektion von Trichophytin auftretende lokale und Herdreaktion ist ebenfalls etwas Spezifisches. Und wenn wir schließlich nochmals auf den tuberkulösen Herd zurückkommen, so sehen wir, daß auf Proteinkörperinjektionen im allgemeinen nur die exsudativen Formen reagieren, andere dann, wenn die bindegewebige Abkapselung unvollständig oder labil ist. Bei Anwendung von Tuberkulin aber können auch die bindegewebig völlig abgekapselten Herde zu intensiver Reaktion gebracht werden, was man allerdings zumeist vermeiden will. Alle diese Erscheinungen, die sich mit dem Angeführten noch lange nicht erschöpft haben, sprechen dafür, daß wenigstens bei infektiösen Herden das betreffende Gewebe eine besondere Sensibilisierung seiner Zellen aufweist. Wir können auch annehmen, daß die durch den infektiösen Prozeß in den Gewebszellen erzeugte Erregbarkeitsänderung in der Richtung verschoben wurde, daß nunmehr die Zellen auf jenen Reiz, der durch Eiweißspaltprodukte des betreffenden Erregers gesetzt wird, viel empfindlicher ansprechen als auf andere unspezifische Proteine, für die die Reizschwelle viel höher liegt, weshalb auch viel mehr Substanz zugeführt werden muß. Diese Tatsache scheint mir auch im gewissen Sinne gegen die WEICHARDTSche Auffassung zu sprechen, daß das der Proteinkörpertherapie zugrunde liegende wirksame Prinzip einheitlich nur in den aus dem eigenen Körpereiß entstehenden Spaltprodukten zu suchen sei.

Wir können also sagen, daß Herdreaktionen allgemein mit proteinogenen Substanzen hervorgerufen werden können, daß aber dabei die in Erscheinung tretenden qualitativen Unterschiede für eine gewisse Spezifität sprechen, die zwischen Reizmittel und Reizempfindlichkeit besteht. Diese Tatsache ist insbesondere wichtig für die Therapie der Tuberkulose, deren ganzes Problem neuerdings durch die vielfach vorgeschlagene Behandlung mit unspezifischen Mitteln aufgerollt wurde.

Wenn wir zum besseren Verständnis einen bildlichen Vergleich heranziehen dürfen, dann lägen die Verhältnisse ähnlich wie in der Radiotelegraphie. Obgleich eine bestimmte Empfängerstation (sensibilisierter Herd) die von den verschiedensten Sendestationen (Proteinkörperinjektion) ausgesandten Wellen mehr oder weniger deutlich aufzunehmen vermag, ist sie doch auf eine ganz bestimmte Welle ihrer zugehörigen Sendestation besonders empfänglich eingestellt.

Nur auf diese reagiert sie prompt und klar, andere Sender werden in dem Ausmaß besser oder schlechter aufgenommen, als sich ihre Wellen der Eigenart jener Wellen nähern oder von ihr entfernen, die der zugehörigen, abgestimmten Sendestation eigen sind. Dies gilt im besonderen nur für die Herdreaktion; je omnizellulärer, je allgemeiner die zu erzielende Proteinwirkung sein soll, um so mehr verflacht sich der Wert der spezifischen Komponente des anzuwendenden Mittels, es tritt vielmehr die in ihm vorhandene größere oder geringere dynamische Reizstärke, bzw. Giftwirkung als solche an deren Stelle und in den Vordergrund. Dies sehen wir am deutlichsten bei therapeutischer Behandlung der Paralyse und Tabes; hier steht die hohe Giftigkeit, die starke Reizwirkung des anzuwendenden Mittels im Vordergrund, und das Eintreten dieser beabsichtigten starken Wirkung zeigt uns am besten das der Injektion folgende Fieber an. Ich glaube, daß man im Sinne WAGNER-JAUREGGS annehmen darf, daß sich zur Behandlung der Paralyse und Tabes im allgemeinen am besten solche proteinogene Substanzen eignen werden, die so giftig, von so starker allgemeiner Reizwirkung sind, daß sie Fieber erzeugen. Daß dies natürlich nur im allgemeinen Geltung haben kann, ergibt sich am besten aus der Feststellung G. HERMANNs, daß es auch nach latenter, fieberlos verlaufener Malaria, sofern nur Plasmodien im Blute sicher vorhanden sind, gelegentlich ebenso zu Heilungen, wie nach subkutaner fieberloser Staphylokokkeninjektion zu Remissionen (WAGNER-JAUREGG) kommen kann. Daraus geht aber wieder hervor, daß das Fieber nur als Indikator für die Stärke der unspezifischen Mittel, nicht aber als Heilfaktor selbst anzusehen ist. Bei der Paralyse und Tabes ist nicht nur die Zelltätigkeit in dem chronisch entzündeten Gewebe sehr träge und schwer anzufachen, die Reizschwelle der Zellen am Krankheitsherde also beträchtlich erhöht, sondern dieser selbst noch gewissermaßen durch die Blut-Liquor-schranke mehr als sonst isoliert. Aus diesen Gründen ist anzunehmen, daß zur Behandlung der Paralyse und Tabes wieder diejenigen unspezifischen Mittel besonders geeignet sind, die am leichtesten die Blut-Liquor-Schranke passieren und dadurch am besten zum eigentlichen Herde hinzugelangen können, die ferner so lange wir nicht über Mittel mit herdspezifischer Wirkung verfügen, eine derartige Reizstärke besitzen, daß sie in der Regel auch weitgehende Allgemeinreaktionen, darunter auch Fieber auslösen. Ganz anders im akut entzündlichen Gewebe eines infektiösen Herdes, wo die Reizschwelle wie z. B. im tuberkulösen, oft so tief herabgesetzt sein kann, daß auch ein schwach wirkender, in einer Allgemeinreaktion kaum erkennbarer Reiz, an diesem hoch empfindsamen Herde so stürmische Vorgänge auslösen kann, daß der am Herde selbst nunmehr eingeleitete Gewebszerfall als solcher erst zu einer starken Allgemeinreaktion führt, die sich im hohen Fieber zu erkennen gibt.

Aus eben diesen Gründen richtet man auch in der Tuberkulintherapie den Blick so ängstlich auf die Fieberkurve, weil man jede zu starke Herdreaktion und dadurch bedingten stärkeren Gewebszerfall hier vermeiden muß.

Wir können aber auch durch Proteintherapie die Tätigkeit der Zellen ebensogut nach der einen wie nach der anderen Richtung beeinflussen, wir können sie heben und beschleunigen, herabsetzen und abschwächen. Ist das angewandte Mittel zu giftig oder zu stark dosiert für die Reizempfindlichkeit der betreffenden Zelle, dann folgt der vorübergehend erzeugten beschleunigten Tätigkeit gar bald Ermüdung, Erschöpfung, ja selbst der Tod des Zellplasmas, der Zerfall. Dasselbe kann man beobachten, wenn man größere Dosen eines zuerst gut wirksamen Mittels wiederholt und zu oft injiziert, es führt dann zur Überlastung der Zelltätigkeit, es tritt Ermüdung und Erschöpfung ein, ein Zustand, den wir *proteinogene Kachexie* nennen. Dies illustriert am besten eine Beobachtung WAGNER-JAUREGGS. Die mit Malaria behandelten Patienten blühen im Verlaufe und nach Abbruch der Kur förmlich auf, das ganze Aussehen des Patienten nimmt an Frische zu, ebenso steigt die Gewichtskurve, weil der durch die Malariaanfalle gesetzte Anreiz nach jeder Richtung aktivierend wirkte. Demgegenüber stehen die schweren Kachexien, die wir häufig im Gefolge der chronischen Malaria auftreten sehen, wo die ständige Reizwirkung schließlich zur Ermüdung und Erschlaffung der Zelltätigkeit, eben zur Kachexie führt.

Auch eine andere Erscheinung könnte teilweise darin ihre ungewollte Aufklärung finden. Man hat gegen die von WAGNER-JAUREGG eingeführte Malariatherapie den Einwurf erhoben, daß Luetiker, die auf natürlichem Wege mit Malaria infiziert wurden, später trotzdem an Paralyse erkrankten. Dies erscheint nun ohne weiteres verständlich, wenn bei langdauernder Malaria eine Erschöpfung der Zellentätigkeit eintritt, die dem Heileffekte einer künstlich hervorgerufenen Malaria, deren Einwirkung nur relativ kurze Zeit dauert, nicht gleichgesetzt werden kann. Der durch die Infektion hervorgerufene Reiz bewirkt eine Mobilisierung der Abwehrkräfte für eine bestimmte Zeitspanne, aber darüber hinaus würde die ewige Alarmierung zu Übermüdung, zur Abspannung, zu verminderter Leistung führen. Auch den Ausgangspunkt für die seinerzeit von WAGNER-JAUREGG beobachtete günstige Einwirkung gewisser fieberhafter Erkrankungen auf Psychosen bildeten akut fieberhafte Erkrankungen, nicht chronische, langandauernde, zur Kachexie führende. Dazu kommt weiters der Umstand, daß es nicht ganz gleichgültig sein wird, zu welchem Zeitpunkt der Luetiker die *fieberhafte Erkrankung und die damit zusammenhängende, kurze Zeit andauernde Aktivierung seiner Zellen durchmacht*. Für die Paralysefrage dürfte dieser Zeitpunkt dann gegeben sein, wenn die luetischen Schädigungen der Nerven- oder Hirnsubstanz beginnen oder manifest geworden sind, denn zu diesem Zeitpunkt soll die Alarmierung der Abwehrkräfte in Form gesteigerter Lebenstätigkeit der Zellen einsetzen. Setzt sie, wie dies bei natürlicher Malariainfektion leicht der Fall sein kann, zu früh und zu oft ein, dann wird gerade zu dem Zeitpunkt, wo die Nervenzelle durch die luetische Erkrankung bedroht ist, auch ein neuerlicher Malariaanfall keine Leistungssteigerung der Zellen mehr hervorrufen. Fallen die ersten Anfälle einer natürlichen

Infektion jedoch in eine für die Aktivierung der Zellen günstige Zeitperiode, dann werden sie den gleich günstigen Erfolg gegen die luetische Erkrankung haben, wie die künstliche Infektion WAGNER-JAUREGGS, die sofort abgebrochen wird, wenn sie ihren Zweck erfüllt hat. Dadurch wird jegliche Gefahr einer nachfolgenden Erschöpfung der Abwehrtätigkeit der Zellen, deren Möglichkeit bei natürlicher Malariainfektion, wenn sie chronisch wird, immer besteht, ausgeschlossen. Übrigens ist der Einwand gegen die Malariatherapie, daß Fälle, die in einer früheren Periode der Syphilis eine natürliche Malaria durchmachten, dann doch später an Paralyse erkrankten, gar nicht stichhältig, denn es werden dabei nur die vereinzelt Fälle, in denen der präventive Erfolg ausblieb, aber nicht die vielleicht außerordentlich große, aber statistisch nicht erfaßbare Zahl von Fällen, bei denen der präventive Erfolg eintrat, berücksichtigt. So hat ja immer schon in den Erklärungsversuchen, warum in gewissen Ländern viel Syphilis, aber wenig oder keine Paralyse zu finden ist, der Hinweis auf die dort herrschenden Infektionskrankheiten, speziell auch der Malaria eine große Rolle gespielt. Auch die Impfmalaria ist ja noch weit davon entfernt in 100% Heilung zu bringen und selbst die Malarisierung in den präparalytischen Stadien (KYRLE) gibt nicht 100% Sicherheit, obwohl sie zur Impfmalaria noch die intensive spezifische Behandlung hinzufügt. Warum also sich wundern, wenn die natürliche Malaria in einzelnen Fällen versagt? Man müßte sich vielmehr wundern, wenn sie ausnahmslos wirksam wäre.

Selbstverständlich ist es auch nicht gerechtfertigt, die natürliche Malaria der Impfmalaria gleichzustellen. Die letztere hat den Vorzug der plötzlichen Versetzung des Kranken aus einer schweren Infektion in einen infektionsfreien Zustand, mit dem eigentümlichen Aufschwung im ganzen Organismus. Es sind daher auch schon wiederholt Paralytiker durch Impfmalaria geheilt worden, bei denen die natürliche Malaria im präparalytischen Stadium versagt hatte.

7. Die Grundsätze der unspezifischen Therapie

Vor allen Dingen müssen wir uns als Richtlinie dienen lassen, daß die Proteinkörpertherapie, so ausgedehnt ihr Anwendungsgebiet auch ist, in erster und letzter Linie zur *Anregung bis zur höchsten Mobilisation aller Schutzkräfte des Organismus für eine vorübergehende Zeitspanne* dienen soll, mag die Auswirkung dieser Alarmierung nun dem Gesamtorganismus oder nur einzelnen Gewebsteilen im Abwehrkampfe zugute kommen. Dazu ist es aber notwendig, daß die betreffenden Gewebszellen noch reaktionsfähig sind und daß, wenn dies der Fall ist, das betreffende Mittel je nach seiner Giftigkeit in einer solchen Dosierung gegeben wird, daß es die Aufnahmefähigkeit der Zellen nicht überlastet, ihre Funktion nicht zu stark in Anspruch nimmt und diese nicht abschwächt. Aus diesem Grunde ist es besonders bei Verwendung von Vakzinen ganz verfehlt, wahllos hohe Dosen zu geben oder hohes Fieber provozieren zu wollen. Dies gilt besonders in der Therapie gewisser infektiöser Erkrankungen, wo die Verwendung von Proteinkörpern möglichst frühzeitig erfol-

gen soll, bevor der Organismus schon erschöpft ist. Die Injektionen sollen mit kleineren Dosen und in der Regel intramuskulär begonnen werden.

Eine Sensibilisierung ist bei Verwendung von Spaltprodukten nicht zu befürchten, im Gegenteil, es tritt eher eine Art Gewöhnung gegen das Mittel ein, so daß die Dosis gesteigert werden muß. Will man aber im speziellen Fall besonders starke Wirkung erzielen, so injiziert man intravenös und gibt giftigere Substanzen, wie Typhus- oder Kolivakzinen. Für schwache allgemeine, aber gute Herdreaktionen eignet sich sterilisierte Milch, für verstärkte Reaktion ungekochte Marktmilch. Will man nur schwache allgemeine Reaktion, die Herdreaktion aber möglichst vermeiden, so injiziert man abgelagerte Sera, z. B. Pferdesera.

Zum besseren allgemeinen Verständnis geben wir eine schematische Darstellung der Behandlungsmethode mit Proteinkörpern nach SCHMIDT wieder, der ausschließlich mit Milch, die durch 10 Minuten der Siedehitze des Wassers ausgesetzt war, oder mit Hypertherman, einem Milchpräparate der Sächsischen Serumwerke arbeitet. SCHMIDT injiziert intravenös 0,01 ccm Milch oder Hypertherman und steigt nach je einem zweitägigen Intervalle zunächst auf 0,03, dann auf 0,05 bis schließlich auf 0,1 ccm unter Berücksichtigung der individuell sehr verschiedenen Toleranz. Die Verdünnungstechnik ist einfach. Man saugt in eine 1 ccm fassende Spritze zuerst 0,1 ccm Milch und dann 0,9 ccm destilliertes Wasser nach und mischt durch Neigen. Dann spritzt man diese Mischung bis auf 0,1 ccm aus und saugt neuerlich 0,9 ccm destilliertes Wasser nach und hat nun in 1 ccm die zur Injektion erforderliche Anfangsdosis von 0,01 ccm Milch, die langsam intravenös injiziert wird.

Subkutan injiziert SCHMIDT 2 ccm oder intramuskulär im oberen äußeren Quadranten der Glutaei nicht zu nahe der Darmbeinschaukel je nach der beabsichtigten Stärke der Reaktion mehrere Kubikzentimeter (4 bis 8). HEINE injiziert bei *Retinitis albuminurica* mit bestem Erfolge 5 bis 10 ccm Milch subkutan.

Das Anlegen von „Fixationsabszessen“ mit Terpentin wird nach KLINGMÜLLER am zweckmäßigsten durch winzige, über längere Zeiträume sich verteilende Injektionen durchgeführt, in dem von einer Mischung (20% Terpentin in Olivenöl) in dreitägigen Zwischenräumen jeweils nur 4 Tropfen injiziert werden. Um die Schmerzhaftigkeit dieser Abszesse zu mildern, werden der Mischung geringe Mengen (KARO) von Eucupin oder Novocain zugesetzt.

Es ließen sich noch eine ganze Reihe allgemeiner Regeln aufstellen, doch ersetzen sie niemals die verständnisvolle individuelle Behandlung, die der geschulte und an Beobachtung gewöhnte Arzt sich im besonderen Fall selbst bei Einhaltung der vorhin erwähnten allgemeinen Grundsätze zurechtlegen wird.

Ausgeschlossen von der Proteinkörpertherapie sollen Leute mit schweren kardialen Veränderungen, wie Klappenfehlern, Myocarditis, mit Gefäßveränderungen, ferner mit ausgesprochenen chronischen oder infektiösen Nierenentzündungen, sowie schwere Alkoholiker usw., sein. Das gleiche gilt für Typhuskranke, die schon in der dritten Woche oder später stehen, Lungenkomplikationen oder Neigung zu Blutungen

aufweisen. Gewisse Vorsicht ist bei Behandlung Schwangerer und der Diabetiker geboten. Bei Verwendung der milderen Mittel, z. B. von Serum, kann es allerdings zu anaphylaktischen Erscheinungen kommen, die aber, wenn nicht intravenös injiziert wurde, nicht allzusehr zu fürchten sind und als solche, wie ich tierexperimentell nachweisen konnte, selbst die Widerstandskraft des Organismus zu steigern vermögen; SMITH hat schon lange vorher von dieser Tatsache in der Proteintherapie beim Menschen Gebrauch gemacht. Auch kann die Proteintherapie niemals anerkannt wirksame spezifische Maßnahmen ersetzen. So wird z. B. ein Schutz- oder Heilerfolg bei Diphtherie oder Tetanus nur mit dem spezifischen antitoxischen Serum erzielt, wenngleich die günstige milde Proteinwirkung des Serumeiweißes als solchen auf ein durch Diphtheriegift angegriffenes Organ außer Zweifel steht. Aber diese Wirkung ist vorübergehend und vor der weiteren Giftwirkung schützt nur das eingespritzte Antitoxin. Ebenso wird die Proteinbehandlung die bekannte ätiotrope Wirkung gewisser Mittel niemals ersetzen, nur wesentlich unterstützen können, z. B. Chinin bei Malaria, Salizyl bei Arthritis, Quecksilber bei Syphilis usw., indem sie deren Resorption beschleunigt und den Organismus in seiner Widerstandskraft hebt. Deshalb wurde und wird vielfach auch die ätiotrope Behandlung mit einer Proteintherapie kombiniert. Auch verwendet man, besonders in Deutschland, vielfach „aktivierende“ Substanzen als unterstützenden Faktor in der spezifischen Therapie, indem man diese mit Vakzinen in irgend einer Form verbindet, wie Gono- oder Staphylozytären usw. oder in Form einer Kombination von Eiweiß mit Jod und spezifischen Vakzinen usw.

8. Das besondere Verhalten der Haut

Bevor wir zur Besprechung des speziellen Teiles der Proteintherapie übergehen, müssen wir noch in Kürze einiges über das Verhalten der Haut bei unspezifischer Behandlung vorausschicken. Wir haben schon in den vorausgegangenen Abschnitten gesehen, daß ähnlich wie mit Tuberkulin, mit einer Reihe anderer proteinogener Substanzen Einreibungen oder Injektionen zu diagnostischen Zwecken durchgeführt werden, weil es sich immer mehr herausgestellt hat, daß die Haut ein besonderes Organ mit ganz eigenen Immunitätsverhältnissen darstellt. Wenn wir als Beispiel die Tuberkulinempfindlichkeit der Haut betrachten, so sehen wir, daß sich die Reaktionsfähigkeit der Haut gegen Tuberkulin bei den der Infektion ausgesetzten Menschen von der Geburt an ständig ändert. Zuerst völlig negativ, nimmt sie bis zum reiferen Alter zu, um schließlich auf einer gewissen Höhe stehen zu bleiben. Bei tuberkulöser Erkrankung ist diese Reaktionsfähigkeit so gesteigert, daß sie zur Diagnosestellung benützt wird. Aber diese Erscheinung ist keine absolut konstante, sie ist beeinflussbar und kann zum Erlöschen gebracht werden, z. B. durch Kachexien, akute Erkrankungen und Schwangerschaft. Ebenso beobachten wir gelegentlich, daß die sonst bei Anwendung von Zugpflastern eintretende Reaktion

der Haut unter solchen und ähnlichen Verhältnissen ausbleibt und erst mit dem Verschwinden derselben wieder auftritt. Nun bildet sich im Laufe des Lebens bei vielen Menschen eine eigenartige Umstimmung, eine besondere Empfindlichkeit der Haut, nicht nur gegen Tuberkulin, sondern gegenüber verschiedenen Proteinen aus, wie wir dies bei Besprechung des Heufiebers und des Asthmas kennengelernt haben und diese kann dann klinisch ebenfalls zur Diagnosestellung verwertet werden. Die meisten sogenannten Pseudoreaktionen der Haut, wie wir sie z. B. beim SCHICKSchen Diphtheriediagnostikum zur Prüfung auf Diphtherieimmunität oder bei Verwendung von Luetin als unspezifisch auftreten sehen, sind auf solche im Laufe des Lebens eingetretene Umstimmungen der Haut und besondere Empfindlichkeit gegen Eiweißspaltprodukte zurückzuführen und diese Kenntnis ist für den Kliniker zur Abtrennung und Unterscheidung von der wirklich diagnostisch verwertbaren spezifischen Hypersensibilität von großer Bedeutung.

Wir können nun eine bestehende „Allergie“ der Haut durch Injektionen von Eiweiß oder gewissen kolloidalen Substanzen herabsetzen oder erhöhen, was auf einer Änderung bzw. Beeinflussung der Durchlässigkeit der Kapillaren zu beruhen scheint. Desgleichen können wir auf die Reaktionsfähigkeit der Haut durch Thyreoidinfütterung oder Jodbehandlung weitgehenden Einfluß nehmen.

Der Haut fällt eine wichtige Schutzfunktion für den Organismus zu, sie ist ein Sekretionsorgan und zugleich ein Filter, ähnlich wie die Niere. In der Haut werden Enzyme ausgeschieden, die besonders bei jugendlichen Individuen zum Abbau der Eiweißspaltprodukte dienen (Ereptasen), während sich beim Erwachsenen vorwiegend Proteasen finden, die ihrerseits erst aus dem Eiweiß die betreffenden Spaltprodukte bilden. Diese Fermentation kann nun im Sinne der Aktivierung angeregt oder herabgesetzt werden. Ist ein kranker Herd in der Haut vorhanden, Papeln, Lupus oder Trichophytieherde usw., so können dann die aus dem Eiweiß gebildeten Spaltprodukte an den besonders sensiblen Zellen dieser Herde zum Aufflammen der Entzündung, zur Herdreaktion führen, wobei wiederum für die Stärke des Ausschlages die spezifische Komponente im Eiweißspaltprodukte mit ausschlaggebend sein wird. Wir können uns aber auch vorstellen, daß durch eine Proteininjektion zufolge ihrer funktionssteigernden Wirkung lediglich die Ausscheidung von Proteasen wesentlich erhöht wird, und daß infolge dieser Erhöhung eine lebhaftere Verdauung des am Herde vorhandenen und zum Teil im Absterben begriffenen Proteinmaterials einsetzt, wodurch die aktivierenden Spaltprodukte erst an Ort und Stelle selbst gebildet und freigemacht werden.

Auch für das diagnostisch so wichtige Zustandekommen mancher kutanen Reaktionen gäbe es diese zwei Erklärungen. Einmal können wir annehmen, daß es, entweder durch eine Injektion oder in anderen Fällen durch Eindringen von Eiweiß durch die Schleimhäute des Verdauungs- oder Respirationstraktes hindurch, zu einer Sensibilisierung der Hautzellen, d. h. zu einer gesteigerten Empfindlichkeit gegen eben diese Stoffe bzw. ihre Spaltprodukte kommt, oder aber, daß sich unter der-

selben Einwirkung Proteasen von besonderer Aktivität und Beziehung zu diesen Eiweißkörpern ausbilden. In beiden Fällen wird, wenn man dasselbe Eiweiß in die Haut einspritzt, dieses oder das daraus entstehende giftige Spaltprodukt auch am Orte der Injektion eine mehr oder weniger ausgesprochene Entzündungsreaktion hervorrufen. Wo diese Sensibilisierung fehlt, fehlt auch die besondere Empfindlichkeit der Hautzellen oder das Ferment, das die Aufspaltung des Eiweißes so rasch herbeiführt und mit ihr die Giftbildung, die die Entzündung hervorruft. Auf solchen Vorgängen beruhen im wesentlichen die intrakutanen, diagnostischen Reaktionen und ihre Kontrollen, ausgenommen die Prüfungen mit echten Toxinen wie z. B. die SCHICKSche Prüfung auf Diphtherieimmunität (Antitoxine).

Es erscheint nach der neueren Forschung die Annahme sehr berechtigt, daß die Haut als eigenes Organ eine ganz besondere Beziehung zur Resistenz überhaupt besitzt. Sehen wir doch auch bei allen exanthematischen Erkrankungen, ferner bei der Syphilis usw. die Beteiligung der Haut mit im Vordergrund stehen und in ihr Vorgänge sich abspielen, die vielleicht nicht mit Unrecht zum ganzen Heilungsprozeß in Beziehung gebracht werden. Tatsächlich tritt bei den exanthematischen Erkrankungen mit dem Verblässen des Exanthems der Abfall des Fiebers und vielfach die Einleitung der Rekonvaleszenz in Erscheinung, und unter den Syphilidologen sind viele der Ansicht, daß stark ausgeprägte Mitbeteiligung der Haut (*Esophylaxie* HOFFMANN) als wesentlicher Heilfaktor zur Überwindung einer Infektion eine günstigere Prognose anzeigt. Die besonderen der Haut zukommenden Eigenschaften nützen wir ja auch für die Erzeugung einer allgemeinen aktiven Immunität, z. B. bei der Blatterschutzimpfung, aus.

Es gibt Leute, die von Haus aus eine erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegen gewisse Medikamente und Drogen aufweisen, aber auch gegen Infektionen, z. B. Furunkulose und Erysipel und die nach überstandener Infektion statt Immunität eine noch erhöhte Empfänglichkeit erworben haben, die immer wieder zu Rezidiven führt. Ebenso finden wir Menschen, die für Ekzeme, Urticaria, Herpes, Pruritus usw., direkt zu inklinieren scheinen. Die veränderte Bereitschaft der Haut, auf verschiedene, an sich oft kleine und vom normalen Organismus gar nicht als solche empfundene Reize allgemein zu reagieren, müssen wir wohl im Sinne des Vorausgestellten ebenso als eine Sensibilisierung auffassen, wie wir sie auch bei manchen chronischen Erkrankungen (Tuberkulose) auftreten sehen, nur daß bei ersteren die Ursache weniger klar zutage liegt. Es spricht aber vieles dafür, daß wir die Quelle dafür im Magen-Darmtrakte, vielleicht auch im einzelnen Fall in den Tonsillen suchen dürfen. *Die Haut befindet sich dann, ähnlich wie ein Herd, aber in ihrer Gesamtheit als Organ, in einem Status irritabilis, in einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Substanzen, zumeist eingedrungenen Proteinen und Spaltprodukten, ähnlich wie wir dies beim Heufieber und seiner Auswirkung auf die Schleimhäute feststellen konnten, und ihre Reaktionsbereitschaft ist nicht nur spezifisch gegen eine Substanz, sondern allgemein erhöht.*

Umgekehrt ist der Einfluß der Haut, wenn bestimmte Einwirkungen als Reize ihre normale Funktion, ihre Reaktionsfähigkeit ändern, auf den Gesamtorganismus oder auf einzelne Organe und Herde unverkennbar, ja sogar therapeutisch im Sinne einer Proteinkörpertherapie verwertbar. Die durch Verbrennungen der Haut hervorgerufenen schweren Allgemeinerscheinungen werden heute wohl unbestritten als Eiweißzerfallstoxikose (H. PFEIFFER) angesehen und in demselben Sinne sind die Wirkungen aller Mittel, die in mehr oder minder abgestuftem Ausmaße die Entstehung von Proteinspaltprodukten in der Haut (z. B. Gegenreizung durch Zugpflaster) hervorrufen, aufzufassen. Ein durch Sonnenstrahlen hervorgerufenes Erythem kann bei progredienter, zu Hämoptoe neigender Tuberkulose die schädlichsten Herdreaktionen hervorrufen oder es kann durch längere Sonnenbestrahlung eine latente Tuberkulose aktiviert werden. Wird diese Reizung richtig dosiert und jede Überreizung vermieden, dann tritt der erwünschte therapeutische Erfolg ein, nicht so sehr weil eine spezifische oder direkte Wirkung durch die Sonne auf die Tuberkulose erzielt wird, sondern weil die in der Haut durch das Erythem entstandenen Spaltprodukte nach erfolgter Resorption schwache, aber heilwirkende Herdreaktionen und allgemeine Erhöhung der Resistenz auslösen. Ebenso kann wohl der günstige Einfluß der Heliotherapie bei Anämien durch sekundäre Reizung des hämatopoetischen Systems, bei Unterernährung, chronischen Infektionen, Arthritiden, Neurasthenie usw. erklärt werden. Auch der Umstand, daß Luetiker jener Schichten, die viel Sport treiben oder durch ihren Beruf (Militär, Bauern usw.) einer häufigen Proteinwirkung (z. B. Sonne) ausgesetzt sind, scheinbar weniger Paralytiker stellen, als Stubenhocker und Städter, dürfte darin seine Begründung finden. Ich glaube eine gute Statistik darüber wäre sehr belehrend.

Daß es sich nun bei allen diesen Erscheinungen um besondere Vorgänge in der Haut handelt, geht auch daraus unzweideutig hervor, daß man durch Injektionen von proteinogenen Substanzen viele Herdreaktionen, und zwar an ganz entfernt gelegenen Stellen am besten durch *intrakutane Einspritzung* auslösen kann. Die von der Injektionsstelle weit abliegenden Herde werden oft lange nicht zu einer gleich zweckentsprechenden Reaktion gebracht, wenn man dasselbe Mittel statt intrakutan intramuskulär, intravenös oder ins Unterhautzellgewebe injiziert. Auch sind bei intrakutaner Anwendung ein und desselben Mittels, um denselben Zweck zu erreichen, oft viel geringere Dosen (MÜLLER) notwendig als bei intramuskulärer oder intravenöser Einspritzung. Hierher sind auch die Wirkungen der Tuberkulinimpfung in die Haut nach PONNDORF als Fernwirkungen auf Herde ganz verschiedenster Herkunft und verschiedenster Art (Arthritiden, Neuritiden usw.) zu rechnen. Es scheint, als ob das Wesentliche für das Zustandekommen eines Heileffektes durch die in der Haut hervorgerufene Entzündung, aber nicht durch das angewandte Mittel bedingt sei. Die Art des letzteren kommt, wie wir schon bei Besprechung der Herdreaktion gesehen haben, als Spezifikum nur dann in Betracht, wenn im Laufe chronischer Einflüsse eine besonders eingestellte Empfindlichkeit der Hautzellen vorliegt, d. h. wenn das Zell-

plasma mit seiner ohnehin herabgesetzten Reizschwelle durch ein bestimmtes Spaltprodukt besser und intensiver getroffen wird, als durch andersartige Stoffe. Es ist bekannt, daß eine Anregung des Hautstoffwechsels sehr günstigen Einfluß auf den Gesamtorganismus nimmt, und umgekehrt auch, daß gerade Dermatosen der verschiedensten Art, wie Urticaria, Ekzeme, Psoriasis, Pruritus usw. durch unspezifische Verfahren günstig beeinflußt und geheilt werden können. Die Dermatologen benützen dazu vielfach die Autoseruminjektion, doch lassen sich auch gute Erfolge mit Pferdeserum oder Milch erzielen, die besonders dann zu bevorzugen sind, wenn mehrmalige Injektionen notwendig sind. Auch Terpentin, Aderlässe, kolloidale Kieselsäure werden zum gleichen Zwecke vielfach in der Dermatologie angewendet.

9. Indikationen für die unspezifische Behandlung

Was nun die Proteintherapie im allgemeinen betrifft, so geht ja aus dem Vorausgesagten schon hervor, daß ihr Anwendungsgebiet ein ungeheuer großes ist. *Die Therapie als solche ist unspezifisch und damit allein ist schon gesagt, daß ihr Indikationsbereich fast unbeschränkt ist.* Wenn die unspezifische Therapie auch früher, wie WEICHARDT sich ausdrückt, ein „*Tummelplatz ungehemmter Empirie*“ war und erst von ihm auf eine wissenschaftliche Basis im Sinne der aktivierenden Therapie gestellt wurde, so ist man heute doch durch Darstellung und Verwendung gleichmäßig zusammengesetzter und relativ gut dosierbarer Präparate, ferner auf Grund weitgehender und kritisch-klinischer Beobachtung in Handhabung und Indikation um vieles weiter gekommen, insbesondere auch seitdem man weiß, daß die unspezifische oder aktivierende Therapie auch die spezifische Wirkung gewisser Präparate wie z. B. die des Salizyls bei Arthritis, wesentlich zu erhöhen vermag. Die zur Therapie verwendeten Mittel sind aber heute noch ebenso zahlreich, wie die für ihre Verwendung empfohlenen Indikationsbereiche, ein Zeichen dafür, daß wir wohl im Begriffe sind, ein therapeutisches Prinzip richtig zu erfassen, daß wir aber bezüglich der anzuwendenden Mittel und der Methodik noch nach vieler Richtung hin der Klarstellung bedürfen.

Kontraindikationen sind eigentlich, wie schon erwähnt, nur gewisse entzündliche Herz- oder Nierenkrankheiten, ferner chronischer Alkoholismus (Delirium tremens), zu Hämoptoe neigende Tuberkulose und gewisse Arten von Epilepsie. Allerdings muß man immer gewärtig sein, bei einer Proteintherapie im Organismus vorhandene chronische oder akut entzündliche Herde eventuell mitzutreffen, und deshalb wird man je nach der Sachlage, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden, in solchen Fällen vorsichtiger zu Werke gehen müssen. Ich nenne nur als Beispiele unerwünschter Mitbeteiligung anderer Herde das Rezidivieren einer Cholelithiasis oder Malaria, das akute Aufflackern alter ruhender Prostata- oder Gelenkentzündungen, das Auftreten eines bronchialen Asthmaanfalles. Doch sind dies seltenere Erscheinungen und sie schränken das Anwendungsgebiet dieser Therapie kaum wesentlich ein. Wenn wir uns nochmals für den speziellen Fall die Frage vorlegen, welches

Mittel wohl am besten zur Anwendung kommen und in welcher Dosierung es gegeben werden soll, müssen wir vorausschicken, daß in jedem Falle zunächst als wesentlich die individuell sehr verschiedene Reaktionsfähigkeit und Reizempfindlichkeit des Gewebes und des Zellplasmas im Vordergrunde stehen. Grundbedingung ist, daß letztere beide überhaupt noch vorhanden sind, denn wo sie fehlen, wie bei vorgeschrittener Paralyse, bei schweren Kachexien usw., dort haben wir von der Proteintherapie, selbst wenn wir sie bis zum stärksten Fieber forcieren könnten, nichts mehr zu erwarten. Auch in solchen Fällen, wo zwar noch eine gewisse Reizempfänglichkeit vorliegt, die Reaktionsfähigkeit, d. h. die Fähigkeit zu gesteigerter Zelltätigkeit aber fehlt, können wir nicht auf Erfolg hoffen, denn es kann leicht zu Erschöpfung der Zellfunktionen kommen. Solche Fälle sind aber selten und schon klinisch meist genügend charakterisiert.

Was die Auswahl des anzuwendenden Mittels betrifft, so können ebenfalls schwer allgemein gültige Regeln aufgestellt werden, da die einzelnen Individuen oft sehr verschieden auf ein und dasselbe Mittel reagieren. So z. B. wird bei Epididymitis gonorrhoeica bei einem Patienten der günstige Erfolg mit Gonokokkenprotein erzielt, während ein anderer besser auf Milchinjektionen (z. B. Aolan) anspricht. Immerhin scheint man aber den richtigen Weg durch Darstellung solcher Präparate betreten zu haben, bei denen man unter Berücksichtigung der spezifischen Komponente, diese mit der unspezifischen verbindet und dementsprechend bei der jeweils zugehörigen Erkrankung anwendet, wie z. B. Gono- oder Staphyloxytinen usw. Im allgemeinen wurde schon hervorgehoben, daß die proteinogenen Substanzen gewisser Bakterien, ferner ungekochte Marktmilch usw. zur Hervorrufung starker Reaktionen verwendet werden, wogegen die Anwendung z. B. von Seren, gekochter Milch usw. dort am Platz ist, wo die eintretende Wirkung eine mildere sein soll. Das beste Beispiel bieten uns für die Dosierung Röntgen- und Radiumbestrahlung oder die Sonnenlichttherapie usw., weil ihr Erfolg am deutlichsten zeigt, wie sehr die Dosierung von der Erfahrung und guten Beobachtung des behandelnden Arztes abhängig ist. Und dies gilt wohl für alle zur Proteintherapie brauchbaren Mittel, ob sie nun von Haus aus schwächer oder stärker wirken. Sind wiederholte Injektionen notwendig, so muß man berücksichtigen, daß bei reaktionsfähigen Patienten eine gewisse Gewöhnung eintritt, daß also bei weiteren Anwendungen des Mittels die Dosis gesteigert werden soll.

Bezüglich des Intervalles, das zwischen zwei Injektionen eingehalten werden soll, ist vor allen Dingen die Andauer der positiven Phase, d. h. der Fortbestand klinisch nachweisbarer Auswirkungen der Aktivierung maßgebend, z. B. anhaltende Herdreaktion, abgesunkenes Fieber, andauernd gesteigerte Sekretion usw. Erst deutliches Nachlassen dieser Symptome bei Fortdauer der Erkrankung erfordert neuerliche Injektion. Selbstverständlich ist dabei auch die Art der Erkrankung von ausschlaggebender Bedeutung, So wird z. B. die Kachexie der Kinder mit täglichen Seruminjektionen zu 3 bis 5 ccm behandelt, weil man eine milde aber andauernde Aktivierung der Stoffwechselforgänge, eine

omnizelluläre Wirkung erzielen will. Dagegen wird man bei Epididymitis eine ausgesprochene kurz dauernde Herdreaktion brauchen, und diese erzielt man am besten mit stark wirkenden Mitteln, z. B. Gonokokkenvakzine oder Milcheiweiß; meist genügt eine einzige, richtig gewählte Injektion. Arthritiden prägen die Heilwirkung der Aktivierung so deutlich im klinischen Bild aus, daß das Intervall der Injektionen sich ausschließlich nach diesem richtet, und ganz dasselbe gilt z. B. für die Behandlung der Tuberkulose mit unspezifischen Mitteln, der dieselben Richtlinien dienen müssen, wie bei der spezifischen Behandlung, übrigens ein Problem, das heute noch zur Diskussion steht. Erwähnen möchte ich nur, daß die nachhaltend günstige Wirkung, die man oft im Gefolge der sterilen Abszesse, die durch Neutuberkulininjektionen erzeugt werden, beobachten kann, höchstwahrscheinlich doch zum großen Teile auf unspezifischer Therapie durch Resorption des eingeschmolzenen Gewebes im Sinne der Gegenreizung beruhen dürfte.

Was nun schließlich die für die Proteinbehandlung geeigneten Erkrankungen betrifft, so stehen außer zahlreichen *Hauterkrankungen* die *arthritischen Prozesse*, sowohl akut entzündliche als auch chronische, was den guten Erfolg betrifft, obenan. Nach einer erfolgreichen Injektion tritt hier fast immer stürmische Herd- und Allgemeinreaktion auf, wie Schüttelfrost und nachfolgender Schweißausbruch und zwar als Symptom guter Wirkung. Sehr viel wurde Typhusvakzine verwendet, und zwar in hohen Dosen, 100 bis 500 Millionen, ferner Milch und kolloidale Metalle, Kasein usw., ohne oder in Kombination mit Salizyltherapie. Der Erfolg ist nach einigen Injektionen meist ein guter. Man muß stets darauf achten, ob nicht Endo- oder Myocarditis vorliegt, denn dann ist große Vorsicht erforderlich, oft Kontraindikation. Liegt noch keine Affektion des Herzens vor, dann ist die Proteinbehandlung um so angezeigt, weil sie die Entstehung der Endocarditis oft zu verhüten scheint. Hierher gehört auch die von TERTSCH eingeführte Bienenstichbehandlung, die auf dem Prinzip der unspezifischen Therapie beruht. Bei der viel empfohlenen intravenösen Typhusvakzinenbehandlung ist wegen der oft äußerst heftigen Reaktionen Vorsicht am Platz und es ist jedenfalls angezeigt, mit kleineren Dosen, etwa 50 bis 100 Millionen, zu beginnen. Vorwiegend ist Proteintherapie dort am Platz, wo die Salizyltherapie versagt, und um Rückfälle zu verhüten, ist die entsprechende Nachbehandlung und Bettruhe erforderlich. Unter dieselben Gesichtspunkte fallen *gichtische Gelenkerkrankungen*.

Für die Behandlung der *Neuritis*, auch vieler Formen von *Ischias*, eignet sich ganz besonders ein aus Autolysaten von Staphylokokken und *B. prodigiosus* gewonnenes Bakterieneiweiß, das nach den Angaben von DÖLLKEN durch die sächsischen Serumwerke dargestellt und unter dem Namen *Vaccineurin* im Handel erhältlich ist. Hier liegt der unspezifischen Plasmaaktivierung auch noch eine angeblich besondere organotrope Wirkung auf die Nervensubstanz zugrunde, denn keines der anderen unspezifischen Mittel ergab bei Kontrollversuchen eine so gute Wirkung, wie das Bakterienprotein des Vaccineurins. Dieses Mittel eignet sich zur Behandlung für *Ischias*, für *Trigeminus* und interkostale

Neuralgien, Druck- und alkoholische,luetische und rheumatische Neuralgien sowie nach Infektionen entstandene Neuritiden.

Infektionskrankheiten der Kinder werden oft äußerst günstig durch Proteinkörpertherapie beeinflusst, ebenso *Rhachitis* und *Kachexie*, durch zwei- bis dreimalige Injektionen einiger Kubikzentimeter Pferdeserum in der Woche, die durch längere Zeit fortgesetzt werden. Zur Behandlung der *Intoleranz der Säuglinge* gegen Milch, die sich in anhaltendem Erbrechen, Diarrhoen, Fieber usw., äußert, wird die Injektion von 5 bis 10 ccm Muttermilch, eventuell Kuhmilch empfohlen. Wenn Rückfälle eintreten, sind die Injektionen zu wiederholen.

Ein wichtiges Kapitel in der Proteinkörpertherapie bildet die *Gonorrhoe* und ihre Komplikationen. Besonders günstig sind die Erfolge bei Gelenkentzündungen, sowohl akuten als subakuten; die Reaktionen sind fast immer heftig. Die verschiedensten Proteine sind wirksam, meist werden Milch oder Gonokokkenpräparate verwendet. Es treten aber Rückfälle auf und immer finden sich einzelne Patienten, bei denen der sonst so gute Erfolg ausbleibt, sie sind refraktär. Die Erscheinungen sind deutliche Herdreaktionen, wie Rötung und Schwellung, gesteigerter Schmerz im befallenen Gelenk und Allgemeinreaktionen. Bald schwinden alle diese Erscheinungen und es tritt die positive Phase ein. Die Injektionen werden wiederholt, sobald Anzeichen der Rückkehr in den alten Zustand auftreten und oft sind 3 bis 5 Injektionen notwendig, in günstigen Fällen aber genügt eine einzige. Die Kliniker bevorzugen solche Dosen, die Schüttelfrost und Schweißausbruch nach vorangegangenem Fieber hervorrufen. Auch da ist es natürlich, daß bei bestehenden Herzaaffektionen größte Vorsicht am Platz ist. Ähnlich günstige Ergebnisse erzielt man bei Behandlung der *akuten Epididymitis* durch intramuskuläre Milch oder intravenöse Injektion von Gonokokkenvakzinen, die gewöhnlich mit einer einzigen wirksamen und zu deutlicher Herdreaktion führenden Injektion beseitigt wird. Weniger aussichtsreich ist die Behandlung der akuten gonorrhöischen Urethritis, wengleich die bekannte Tatsache, daß akut fieberhafte Erkrankungen von günstigem Einfluß, ja oft heilender Wirkung sind, zunächst erwarten ließ, daß starke Allgemeinreaktion mit hohem Fieber im Anschluß an Proteineinspritzung ähnliche Wirkung hervorrufen würde. Die gonorrhöischen oder überhaupt infektiösen Prostatitiden und die *Adnexerkrankungen* der Frauen im akuten und chronischen Stadium scheinen ebenfalls kein so günstiges Anwendungsgebiet für die Aktivierungstherapie abzugeben, denn die klinischen Beobachtungen lauten sehr widersprechend. Hier scheint eine über längere Zeit ausgedehnte Behandlung mit spezifischer Vakzine zu besseren Erfolgen zu führen. Doch ermutigen die vielfach günstigen Berichte, besonders mit Terpentinabszessen, im Einzelfalle zum Versuche. Zur provokatorischen Reizung alter gonorrhöischer Herde, also zur Diagnosestellung durch Steigerung des Ausflusses und mit einhergehender Ausschwemmung der bis dahin versteckten Gonokokken, eignet sich ganz vorzüglich die Milchinjektion.

Bubofälle werden nach übereinstimmender Angabe der Kliniker fast durchaus in günstiger Weise durch Proteinkörpertherapie, besonders

Milchinjektionen beeinflusst, die meist jeden dritten Tag zu 3 bis 5 ccm, und zwar 4 bis 5 Injektionen gegeben werden.

Was die Behandlung der *Infektionskrankheiten* im allgemeinen und besonderen betrifft, so möge ebenfalls an Hand einiger Beispiele das wesentlichste gesagt sein. Es wurde schon im Vorstehenden über die verschiedenen Erfolge berichtet, die man bei *Typhus* durch intravenöse Injektion von Typhusbazillen, aber auch mit Heterovakzinen, z. B. *Bac. coli* erzielt, aber die von PALTAUF geäußerte Warnung ist sicher berechtigt; mir sind Todesfälle unmittelbar im Anschluß an die Injektion einer mit Menschenserum abgesättigten Typhusvakzine bekannt und ein Fall wurde anscheinend nur dadurch gerettet, daß der behandelnde Arzt statt in die Vene ins Gewebe injizierte (siehe Bakteriophage).

Bei Behandlung der *Dysenterie* in sehr frühen Stadien haben die proteinogenen Substanzen eine ausgesprochene styptische Wirkung ergeben, und der so quälende Tenesmus wird, ebenso wie die Dünndarmkrämpfe, einige Stunden nach der Injektion wesentlich gemildert oder zum Stillstand gebracht. Frische Geschwüre werden im Sinne von Herdreaktionen günstig beeinflusst, sogar zur Abheilung gebracht. In fortgeschrittenen und alten Fällen bleibt der Erfolg häufig aus. NOLF berichtet über 500 so behandelte Fälle, von denen nur zwei starben.

Die Behandlung mit Vakzinen im Sinne der *Heterovakzinetherapie* wurde auch, wie erwähnt, für andere, besonders septicämische Erkrankungen, so Puerperalsepsis, Sepsis, Scharlach usw. empfohlen. Wie wissen aber heute, daß man ähnlich gute Erfolge auch mit intramuskulären Injektionen von Milch oder intravenöser Injektion von Deuteroalbumosen erzielen kann, die nebenbei den großen Vorzug haben, daß ihnen die heftigen, oft lebensbedrohenden Reaktionen der intravenösen Vakzineinjektionen bei akuten Infektionskrankheiten fehlen. In dieser Beziehung sei auf das Verfahren HOLLERS verwiesen, der 350 Typhusfälle und eine große Anzahl Dysenterien mit bestem Erfolg (1½% Sterblichkeit) behandelte. HOLLER injizierte bei typhöser Erkrankung täglich intravenös sehr verdünnte Deuteroalbumoselösung, und zwar 1 ccm, und steigerte die Dosis jeweils um ½ ccm. In je früherem Stadium der Erkrankung diese Therapie einsetzen kann, um so eklatanter ist nach HOLLER der Erfolg. Nach meinen Erfahrungen mit Vakzinen ist eine Behandlung typhöser Erkrankungen, wenn sie nicht in den ersten 8 Tagen einsetzen kann, ziemlich wertlos und vielleicht nicht ungefährlich wegen zu befürchtender Darmblutungen. In der Tat liegen günstige Berichte über Proteintherapie bei fast allen Infektionskrankheiten vor, und steht ja auch die Behandlung der septischen Prozesse mit Kollargol oder ähnlichen kolloidalen Metall-eiweißverbindungen schon lange in Gebrauch. Speziell bei Sepsis werden oft überraschende, fast augenblickliche Erfolge erzielt, aber die Behandlung muß rechtzeitig, d. h. möglichst früh einsetzen und nicht erst wenn der Organismus schon so geschwächt ist, daß er überhaupt nicht mehr zur Mobilisierung seiner Kräfte fähig ist. So wurden

intravenöse Injektionen kleiner Dosen zur Behandlung von *Erysipel* empfohlen, die Erkrankten neigen zu starken Reaktionen. Zweifelhaft sind die Erfolge bei *Pneumonie*, ausgenommen *Grippepneumonie*, geblieben. Gute Erfolge erzielt diese Therapie bisweilen auch bei *Influenza*, *Grippe* oder *Scharlach*. Bei der im Gefolge von *Parotitis* auftretenden *Orchitis* sollte stets Proteintherapie versucht werden, weil der Erfolg in den allermeisten Fällen prompt eintritt. Auch die Erfolge bei der Behandlung von *Anthrax* mit Rinderserum dürften auf eine Proteinwirkung und nicht auf angeblich im Rinderserum vorhandenen bakteriziden Stoffen beruhen.

Bezüglich der *Diphtherie* habe ich schon früher darauf hingewiesen, daß bei Anwendung von Heilserum neben der spezifischen, das Diphtherietoxin neutralisierenden Eigenschaft des antitoxischen Serums auch der Eiweißgehalt als solcher besonders bei jenen Fällen eine wesentliche Rolle spielt, wo bereits geschädigte Organe, vor allem das Herz eines Impulses, einer Anregung zur Leistungssteigerung im Sinne der unspezifischen Aktivierung durch proteinogene Substanzen bedürfen.

Ausgezeichnete Erfolge verzeichnet die Proteintherapie oft in der *Augenheilkunde* bei verschiedenen Erkrankungen, besonders Konjunktivitiden. Weniger geeignet sind *Erkrankungen des Ohres*, besonders akute Fälle, schon wegen der Gefahr einer Verschleierung des Zustandes. In der *Laryngologie* und *Rhinologie* ist die spezifische Vakzination im Sinn einer Immunisierung zu bevorzugen, doch bieten speziell jene Erkrankungen nicht bakteriellen Ursprungs, die auf gewerbliche Schädigungen oder physikalisch-chemische Reizungen der Schleimhäute zurückgehen, die besten Aussichten für eine erfolgreiche Proteintherapie. In diesem Sinne wurden nach den Berichten von VAN DEN VELDEN im Kriege weit über 100 Fälle von schweren Gasvergiftungen durch Pferdeseruminjektionen mit dem besten Erfolge behandelt und zur Heilung gebracht.

Über die Behandlung der *Tuberkulose* mit unspezifischen Mitteln an Stelle des Tuberkulins zur Erzielung von Herdreaktionen sind vielfach Untersuchungen im Gang, aber dieselben können wohl noch keineswegs als abgeschlossen angesehen werden oder ohne weiteres an die Stelle des spezifisch wirkenden Tuberkulins gesetzt werden.

Bei *perniziöser Anämie* werden manchmal mit Bluttransfusion, Milchinjektionen usw. auffallende Besserungen erzielt, aber leider ist der Erfolg kein anhaltender und dauernder und Wiederholungen zeigen meist abnehmende Wirkung. Andere *Anämien* dagegen, besonders aplastische, reagieren oft ausgezeichnet mit andauerndem Erfolge.

Schließlich sei auch die von HOLLER eingeführte Behandlung des *Ulcus ventriculi* mit Proteinen, die nach diesem Autor zu ausgezeichneten Ergebnissen führt, erwähnt.

Im allgemeinen werden für die Proteinkörpertherapie als zugänglich und geeignet folgende Erkrankungen angesehen: die verschiedenen Arthritiden, Neuritiden und Polyneuritis, Ischias, Myositis und Dystrophia musculorum, Gicht, die meisten Infektionskrankheiten, ins-

besondere septische und eitrig entzündliche Prozesse, Erkrankungen der Adnexe, Ulcus molle, chirurgische Tuberkulose, Folgeerscheinungen nach Poliomyelitis, Encephalitis, multiple Sklerose, gewisse Formen von Epilepsie, Parkinsonismus, Ulcus ventriculi und duodenale, Amenorrhoe, uratische Diathese, Diabetes mellitus, Basedow, (BIER) allergisches Asthma, Strophulus infantum, verschiedene Erkrankungen der Haut, wie chronische Furunkulose, Ekzeme, Lichen ruber planus, Gangrän, Erkrankungen der Augen, wie Conjunctivitis ekzematosa, Hornhautgeschwüre, Iritis, Ophthalmogonorrhoe und Hornhauttrübungen, ferner eignet sich die Proteinkörpertherapie auch zu prophylaktischen und Stoffwechselluren. Eine ausführliche Zusammenstellung findet sich in der Proteintherapie von PETERSEN und WEICHARDT, Verlag J. Springer, Berlin, 1923.

10. Besondere Behandlungsmethoden

Wagner-Jauregg unspezifische Behandlungsmethoden der Paralyse, Tabes und multiplen Sklerose, insbesondere die Malariatherapie

WAGNER-JAUREGG ging zunächst von der Erfahrung aus, daß die extrem seltenen Spontanheilungen und die ziemlich häufigen Spontanremissionen der Paralyse oft im Gefolge einer interkurrenten Infektionskrankheit auftreten. Wenn es auch außer Zweifel stand, daß man mit der spezifischen Quecksilber-Jodkur und den verschiedenen Salvarsanpräparaten Remissionen erreichen konnte, so waren diese durch die spezifische Behandlung erreichbaren Erfolge doch wegen der beschränkten Dauer und des oft nur geringen Grades nicht befriedigend. Eben aus diesem Grund und der vorstehend erwähnten Beobachtung hat WAGNER schon 1887 vorgeschlagen, dieses von der Natur vorgezeichnete Heilverfahren zur Grundlage einer zweckbewußten Therapie zu machen und hat damals schon auf die Malaria als einer hierzu geeigneten Krankheit hingewiesen. Zunächst begann WAGNER-JAUREGG im Jahre 1900 die Paralyse und einige andere Erkrankungen durch Tuberkulininjektionen, später dann durch Einverleibung von Typhus- oder Staphylokokkenvakzinen zu behandeln. Da es auch heute hier und dort vorkommen mag, daß derartige Fälle aus irgendwelchen Gründen der Malariatherapie nicht zugeführt werden können, so seien die Behandlungsvorschriften WAGNER-JAUREGGS für Tuberkulin- oder Vakzinekuren kurz angeführt:

Man injiziert jeden zweiten Tag Tuberkulin subkutan (Haut des Rückens!); man beginnt mit 0,01 ccm Tuberkulin und steigt bis 1,00 ccm. Man verwendet für die niedrigen Dosen folgende Lösung:

Alttuberkulin KOCH	1,00
Glyzerin	4,00
Aqu. dest.	5,00

Für die höheren Dosen:

Alttuberkulin KOCH	5,00
Aqu. dest.	5,00.

Unverdünntes Tuberkulin ist nicht zu injizieren, da es manchmal Abszesse verursacht.

Die Steigerung der Dosis ist nach folgendem Schema vorzunehmen: Bei Maximaltemperatur unter $37,5^{\circ}$ Verdoppelung der Dosis, bei Maximaltemperaturen zwischen $37,5$ bis 38° $1\frac{1}{2}$ fache Dosis, bei Maximaltemperaturen zwischen 38 bis $38,5^{\circ}$ $1\frac{1}{4}$ fache Dosis, bei Maximaltemperaturen über $38,5^{\circ}$ Wiederholung derselben Dosis.

Die Temperatur ist dreistündlich zu messen. 10 bis 12 kräftige Fieberreaktionen genügen. Gleichzeitig Hg-Kur ohne Salvarsan: 0,03 Hg. succinimid. dreimal wöchentlich oder 0,05 Hg. salicyl., jeden vierten Tag bis zur Gesamtmenge von 1 g Hg, oder regelrechte Schmierkur (5 Touren à 6 Einreibungen à 3 g Ung. ciner.).

Wie die Praxis gezeigt hat, besteht keine Gefahr, eine latente Tuberkulose zu aktivieren, doch wird man selbstverständlich bei Verdacht auf Tuberkulose das Tuberkulin viel vorsichtiger dosieren oder die Fieberreaktion mit *Typhusvakzine* (BESREDKA) provozieren: Ampullen (vor Gebrauch gut schütteln) à 250 bis 500 Millionen Keime im Kubikzentimeter, Beginn mit 0,1 (25 Millionen) intravenös, jeden zweiten Tag ansteigen nach einem Schema, das man erhält, wenn man in obigem Schema die Temperaturen um einen halben Grad höher ansetzt. 8 bis 10 Reaktionen über 39° sollen erzielt werden. Die Vakzine wird man auch dann anwenden, wenn man schon vor Ende der Hg-Kur zu 1 cm Tuberkulin gelangt ist. (Staphylokokkeninjektionen geben in diesen Fällen keine dauerhaften Remissionen.)

Bei *Tabes dorsalis* ist die Tuberkulinkur weniger ratsam, da der Tabiker nicht so tuberkulintolerant ist wie der Paralytiker. Man verwendet besser nach BESREDKA hergestellte Typhusvakzine.

Die Kur mit Typhusvakzine ist auch empfehlenswert bei *multipler Sklerose* in Fällen, die noch nicht sehr vorgeschritten sind (bei bereits eingetretener spastischer Paraplegie unwirksam). In manchen Fällen von multipler Sklerose erweisen sich auch intravenöse Injektionen von polyvalenter *Staphylokokkenvakzine* wirksam, die den Vorteil haben, kein oder nur unbedeutendes Fieber zu erzeugen. Man beginnt mit 10 Millionen im Kubikzentimeter, steigert die Dosis bei jeder folgenden Injektion auf das Doppelte und geht bis zu 2 bis 3 Milliarden Keime im cm. Jeden vierten Tag eine Injektion.

Aus der Art wie WAGNER-JAUREGG seine Therapie aufbaute und durchführt, ersehen wir am besten, wie die Proteintherapie im speziellen Falle der Paralysebehandlung schließlich zum Hauptzwecke der Behandlung (Malariatherapie) ausgebaut wurde, obwohl ihre Wirkung zuerst nur als ein die Salvarsan- und Quecksilberkur unterstützender Faktor (Tuberkulin- und Typhusbehandlung kombiniert mit Hg-Kuren bei der Paralyse) von vielen Seiten angesehen wurde.

In den meisten Fällen dient die Proteinkörpertherapie gewiß nur als ein Universalmittel zur Erhöhung und Steigerung der Resistenz, vor allem aber zur Entfaltung gesteigerter Lebenstätigkeit der Zellen im Organismus. Die Aktivierungstherapie ist deshalb vielfach berufen, ein unterstützender, wenn auch äußerst wichtiger Faktor in unseren

therapeutischen Bestrebungen zu sein, vermag aber nur selten jene Mittel zu verdrängen oder zu ersetzen, denen wir bereits eine spezifische Wirkung zuerkennen, wie spezifischen Heilseren oder Salvarsan und Quecksilber bei der allgemeinen Syphilisbehandlung, Chinin usw. Sie kann aber deren Wirkung wesentlich unterstützen und fördern eventuell sogar erst ermöglichen. Dazu kommt die meist völlige Harmlosigkeit der Anwendung im Vergleiche zu der fast universellen Verwendungsmöglichkeit.

Heute erst in den Anfängen der Erforschung, dürfte aber sicherlich bald die Zeit kommen, die uns immer mehr den eigentlichen Kern, das wirksame Agens in seiner reineren Form sichtbar werden läßt und eine Erklärung für eine so weitgehende Wirkungsweise, wie sie in der Malariatherapie als einem Spezifikum gegen die Paralyse zum Ausdrucke kommt, bringen wird.

Die Wagner-Jaureggsche Malariatherapie

Die Kandidaten für die progressive Paralyse stellen vorwiegend Luetiker mit positivem Liquor und Spätlatenz vor. Man sollte also die Malariakur in allen Fällen mit positivem Liquor in der Spätlatenz unverzüglich einleiten, wenn sich die Patienten bzw. der Liquor den spezifischen Kuren als nicht zugänglich erweisen, um so mehr als KYBLE zeigen konnte, daß eine Malariakur gemeinsam mit spezifischen Kuren sich gegenüber der Liquorinfektion besonders wirksam erwiesen hat. Die Kontrolle bzw. die Untersuchung des Liquors erhält eine ganz besondere Bedeutung, weil wir wissen, daß im allgemeinen ein Positivwerden der Liquorreaktionen im Latenzstadium recht selten ist.

Es wird natürlich noch lange Zeit brauchen, bis alle von Paralyse bedrohten Luetiker auf Grund des Liquorbefundes rechtzeitig, d. h. vor Ausbruch der Paralyse der Malariatherapie zugeführt werden, und es ist deshalb ein um so größeres Verdienst WAGNERS, mit seiner Therapie auch dort noch erfolgreich eingreifen zu können, wo die Erkrankung bereits begonnen hat.

Seit dem Jahre 1917 hat WAGNER-JAUREGG in konsequenter Verfolgung seiner ursprünglichen Idee und seines schon im Jahre 1887 gemachten Vorschlages die Malariatherapie durchgeführt. WAGNER-JAUREGG hat im weiteren Verlaufe diese heute wohl allgemein anerkannte und wirksamste Therapie der progressiven Paralyse immer weiter ausgebaut, und dürfen heute seine für diese Art der Behandlung aufgestellten Grundsätze und Richtlinien allgemeine Geltung beanspruchen.

WAGNER-JAUREGG benützte zur Behandlung *Malaria tertiana* (*Plasmodium vivax*), indem er das Blut Malariakranker, die noch nicht mit Chinin behandelt waren, übertrug. Heute wird allgemein das Blut von solchen Kranken verwendet, die bereits der Malariakur unterworfen sind, also ein Malariastamm, der schon längere Zeit in ununterbrochenen Menschenpassagen gezüchtet wurde. Da es den Schülern WAGNER-JAUREGGS bereits gelungen ist, das Malariablut durch bestimmte Konservierungsmethoden (die Kultivierung ist bisher noch nicht gelungen) bis zur Dauer von 3 Tagen infektiösfähig zu erhalten,

erscheint in Anbetracht der uns heute zur Verfügung stehenden raschen Transportmittel die Möglichkeit gegeben, derartiges Malariablut von irgendeiner Klinik oder Spitalsabteilung, die den Malariaparasiten in ununterbrochener Passage erhält, an jeden beliebigen Ort eines Kulturstaates hinzubringen. Nur dort, wo diese Möglichkeit tatsächlich nicht bestehen sollte, wird man auf das Blut solcher Kranker zurückgreifen müssen, die an frischer Malariainfektion durch natürliche Übertragung durch die Anophelesmücke leiden. Derartiges Blut muß aber vorher einer genauen Untersuchung unterzogen werden, um mit Sicherheit das Vorhandensein der *Malaria tropica* (*Plasmodium phalci-parum*) ausschließen zu können, vor deren Verwendung WAGNER-JAUREGG ausdrücklich warnt. Dagegen kann die *Malaria quartana* (*Plasmodium malariae*) ohne weiteres injiziert werden.

WAGNER-JAUREGG verwendet, wie erwähnt, die *Impftertiana*. Diese stellt eine mildere Krankheitsform als die gleichartige, auf natürlichem Wege durch die Mücke zustande gekommene Erkrankung dar. Ein ganz besonderer Vorteil aber liegt darin, daß diese Impftertiana gegenüber Chinin besonders empfindlich ist, viel empfindlicher als die Anopheles tertiana oder gar die Anopheles tropica, bei welcher es häufig zu perniciösen, aller Behandlung trotzendes und schließlich tödlich verlaufenden Krankheitsbildern kommen kann.

Die ersten Blutübertragungen führte WAGNER-JAUREGG derart durch, daß er das Tertiana enthaltende Blut dem zu behandelnden Paralytiker auf Hautskarifikationen, ähnlich wie bei der Blatterschutzimpfung, auftrug. Später impfte WAGNER-JAUREGG $\frac{1}{20}$ ccm Blut mit stets vollem Erfolge, woraus zu ersehen ist, wie klein die zum Haften der Infektion benötigte Blutmenge sein muß.

Zweckmäßiger aber verwendet man nach WAGNER-JAUREGG größere Blutmengen, um dadurch die Inkubation abzukürzen. Die *Injektionen selbst erfolgen intravenös, subkutan oder intrakutan*. Will man sehr kurze Inkubationen haben, dann injiziert man intravenös, die Inkubation liegt zwischen 3 und 8 Tagen, beträgt bei subkutaner 7 bis 12, bei intrakutaner Injektion 10 bis 20 Tage. Dabei hat sich gezeigt, daß die Dauer der Inkubation in gewisser Beziehung auch von den Blutgruppen des Spenders und des Empfängers abhängig ist. Sind die Gruppen verträglich, dann sind die Inkubationen kürzer, sind sie unverträglich, entsprechend länger, und andererseits wieder abhängig ob intravenös oder intrakutan injiziert wurde. Außerdem lassen sich auch noch in Bezug auf die Inkubation gewisse individuelle Verschiedenheiten bei den einzelnen Paralytikern gegenüber der Malariainfektion feststellen. Es kann aber auch, wie dies schon bei natürlicher Infektion mit der Anopheles-Malaria durch SCHÜFFNER und seine Mitarbeiter festgestellt wurde, unter Umständen auch die Impfmalaria (HERRMANN) latent bleiben, d. h. es kommt nicht zu Fieberanfällen. Daß aber die Infektion trotzdem erfolgte und weiter besteht, konnte man dadurch nachweisen, daß derartiges Blut bei Übertragung auf einen anderen Paralytiker nunmehr den typischen Fieberanfall auslöst. Wenn es sich hier auch nur um seltene Fälle handelt, so ist die Kenntnis deshalb wichtig,

weil man ja mit der Impfmalaria einen ganz bestimmten therapeutischen Zweck verfolgt und über eine gewisse Dauer bis zum Auftreten des Fieberanfalles nicht zuwarten kann, ohne anderweitige Eingriffe oder eine neuerliche Impfung vorzunehmen.

Andererseits kann es in selteneren Fällen auch schon vorzeitig im Anschlusse an die Malariainfektion, d. h. noch vor Ablauf der Inkubation, zu Temperatursteigerungen kommen, und VAN ASSENDELFT, der unter KORTEWEGS Leitung arbeitete, hat es wahrscheinlich gemacht, daß auch die in den nächsten Tagen nach der Impfung auftretenden Erhöhungen der Körpertemperatur auf die Tätigkeit der Plasmodien zurückzuführen sind.

Wenn unmittelbar nach der Übertragung Temperatursteigerungen auftreten, so hat dies zunächst noch nichts mit der Malariainfektion als solcher zu tun, es handelt sich dabei vielmehr um eine Wirkung der Einverleibung des artfremden Blutes an sich, und dabei dürfte möglicherweise wohl der Zeitpunkt, zu welchem das Blut dem Spender entnommen wurde, eine Rolle spielen. Nach den tiereperimentellen Untersuchungen BUSSENS mit dem Blute malariabehandelter Paralytiker hat sich gezeigt, daß die roten Blutkörperchen im Absinken des Fiebers oder kurz danach entnommen eine ganz besonders toxische Wirkung besitzen. Für die zweckmäßigste Blutentnahme zur Übertragung gilt lediglich der Grundsatz, daß der Spender mindestens einen Fieberanfall durchgemacht hat, dagegen ist es gleichgültig, ob man das Blut selbst während des Fiebers oder in der anfallsfreien Zeit entnimmt.

Was nun das Malariafieber bzw. den Anfall selbst betrifft, so kommt es bei Erstgeimpften häufig nach Ablauf der Inkubationszeit nicht sofort zum typischen Anfall, das Fieber tritt vielmehr unregelmäßig remittierend, und ohne von Schüttelfrösten begleitet zu sein, auf. Die Temperaturen gehen dabei meist nicht über 39° hinaus, der Anfall selbst dauert gewöhnlich 1 bis 4 Tage. Es ist dies das nach seinem Entdecker benannte KORTEWEGSche Vorfieber. Diesem folgen aber dann nach dem fieberfreien Intervall typische Anfälle mit steiler Fieberkurve, Schüttelfrösten und Schweißausbruch. Dieses KORTEWEGSche Fieber tritt nach WETHMAR keineswegs immer, sondern vorwiegend bei intravenöser Impfung mit verträglichen Blutgruppen, seltener bei subkutaner mit unverträglichen Blutgruppen auf.

Sind die Fieberanfälle typisch, dann lassen sie keine Unterschiede gegenüber der natürlichen Infektion erkennen. Im 3. und 4. Anfall steigt die Temperatur auf 40° C und darüber.

Während nach natürlicher Infektion die Anfälle sich nach dem Tertianatypus wiederholen, treten die Malariaanfälle beim Paralytiker anders auf, insofern sie zunächst nach dem Tertianatypus beginnen, dann aber in einen quotidianen (*Tertiana duplex*) übergehen oder gleich von Anfang an quotidian verlaufen. Es handelt sich dabei aber nicht um eine Eigentümlichkeit oder Veränderung des Malariastammes der Impfmalaria, sondern um eine noch unbekannt, im Paralytiker selbst begründete Ursache, denn wenn man Impfblut auf nicht paralytische Spätluetiker überträgt, dann fiebern diese nach dem Tertianatypus,

und umgekehrt zeigen Paralytiker, auch wenn sie auf natürlichem Wege durch Anophelesmücken mit Malaria infiziert werden, wiederum jenen veränderten Fiebertypus.

Die *Wirkungen der Malariakur* sind zunächst im allgemeinen ganz die gleichen, wie wir sie auch sonst bei der unspezifischen Behandlung sehen, sie treten uns besonders in einer Gewichtszunahme, einer Verbesserung des Kräftezustandes und des Appetites, und einer Hebung der psychischen Stimmung entgegen. Mit dem Ablaufe bzw. der Unterbrechung des Malariafiebers folgt diesem allgemeinen Aufschwunge des Organismus eine Rückbildung bereits aufgetretener psychischer Störungen bis zu völliger Wiederherstellung und viele Kranke erreichen auf diese Weise ihre volle Berufsfähigkeit wieder.

Derartige außerordentlich günstige Ergebnisse werden meist dann erzielt, wenn die Erkrankung an Paralyse erst kurze Zeit bestand und noch nicht allzuweit vorgeschritten war. Aber es kommen sogar, wenn auch seltener, derart günstige Ausheilungen auch bei schon vorgeschritteneren Fällen vor, treten jedoch manchmal verspätet, bzw. verlangsamt, und oft erst nach Monaten ein.

Wenn man parallel dem Gesundungsverlauf die Blut- und Liquorreaktionen verfolgt, so beobachtet man daran, daß die Malariakur eine außerordentlich langdauernde Nachwirkung ausübt. Die Globulinreaktion, die Goldsolkurve, die WASSERMANNsche Reaktion bleiben oft noch lange Zeit positiv, erfahren aber eine allmähliche fortlaufende Abschwächung, bis sie schließlich negativ werden, was nach den Beobachtungen WAGNER-JAUREGG sich manchesmal über einen Zeitraum von 2 bis 3 Jahren hinziehen kann. Am allerfrühesten sinken noch die Zellzahl und der Gesamteiweißgehalt im Liquor.

Derartige Fälle, die dieses stetige und allmähliche Zurückgehen der Blut- und Liquorreaktionen aufweisen, bleiben dann auch dauernd rezidivfrei, wogegen jene Fälle, bei denen diese Besserung der Blut- und Liquorreaktionen nicht nachzuweisen ist, zu Rezidiven selbst dann neigen, wenn anfänglich auch eine volle Remission eingetreten war.

Aus diesem Grunde hat die fortlaufende Liquoruntersuchung nach WAGNER-JAUREGG eine große Bedeutung für die Prognose. Deshalb sollte diese Untersuchung auch stets vor Beginn der Kur, dann bei eingetretener Remission, und spätestens nach Ablauf eines Jahres zum Vergleiche wiederholt werden, um bestimmen zu können, ob nicht die Notwendigkeit zur Wiederholung der Malariakur gegeben erscheint.

Diese prognostische Bedeutung der Serum- und Liquorbefunde gilt natürlich nur im Zusammenhange mit der Besserung der klinischen Erscheinungen, nicht aber für jene Fälle, bei welchen durch die eingeleitete Malariakur wegen ihres vorgeschrittenen Stadiums keine Remissionen, sondern vielmehr nur ein Stationärbleiben des Prozesses erreicht wurde. Die Fälle, bei denen klinisch und in den Reaktionen überhaupt keine Beeinflussung konstatiert werden kann, verlaufen progredient und gehen schließlich letal aus.

Es sind also auch die Aussichten für das Gelingen einer Malariainpfkur um so größere, je frühzeitiger dieselbe eingeleitet, je kürzer

dauernd und je geringer die Krankheitserscheinungen waren, und am besten, wenn sie noch vor dem Ausbruche der auf Paralyse hinweisenden Krankheitssymptome prophylaktisch durchgeführt wird.

Die Kontraindikationen der Malariatherapie sind heute auf ein Minimum zu reduzieren. In der allerersten Zeit nach Einführung der Malariatherapie durch WAGNER-JAUREGG wurden während der Fieberperiode Todesfälle beobachtet. Die große Anzahl der Fieberanfälle mit Temperaturen über 40°, besonders bei täglichem Fieber (Quotidianer Verlauf), und der oft sehr ungünstige physische Zustand vieler Patienten stellten zu hohe Anforderungen, vor allem an das Herz. Heute gibt man in Erkenntnis dieser Tatsache nicht nur während des Fiebers, sondern womöglich auch während des fieberfreien Intervalles, Cardiacs und Analeptica, prüft während und einige Zeit nach der Kur sorgfältig Puls und Blutdruck und kontrolliert den allgemeinen Kräftezustand. Besonders der Blutdruck kann manchmal eine bedrohliche Senkung aufweisen und erfordert dann Gegenmaßnahmen, wie Verabreichung von Ephetonin oder Adrenalin usw.

Da, wie erwähnt, die Kontraindikationen sich besonders bei quotidianem Fieververlauf, bei welchem das tägliche Fieber dem Kranken keine Erholungspause erlaubt, steigern, empfiehlt WAGNER-JAUREGG in allen denjenigen Fällen, die von vornherein bezüglich ihres Allgemeinzustandes Bedenken erwecken, die Malariaimpfung intrakutan vorzunehmen, weil dadurch verhältnismäßig häufig der reine Tertianatypus, der an den Kranken weniger Anforderungen stellt, erreicht wird.

Zeigt sich im Laufe der Kur, daß der Kranke durch sie zu schwer oder bedrohlich belastet wird, dann muß durch eine einmalige kleine *Chinin*-dosis (0,1 bis 0,3 g) diese zeitweilig unterbrochen werden, um fieberfreie Intervalle zur Erholung für den Kranken zu schaffen. Durch Wiederholung solcher Gaben hat man es in der Hand, das fieberfreie Intervall auch wiederholt herbeizuführen. Nach einiger Zeit treten dann die Anfälle meist in geringerer Heftigkeit oder in reinem Tertianatypus wieder auf. Läßt das Wiederauftreten der Anfälle zu lange auf sich warten, dann wendet man Provokationen, eventuell eine neuerliche Impfung an. Bei Patienten, die bereits über 50 Jahre alt, oder deren Allgemeinzustand oder sonstige Komplikationen von vornherein Bedenken erwecken, muß die Malariakur nach WAGNER-JAUREGG *zweizeitig* durchgeführt werden. Der erste Teil umfaßt 2 bis höchstens 4 Anfälle, worauf die Kur durch Verabreichung voller Chinindosen unterbrochen wird. Hierauf wird eine spezifische Behandlung eingeleitet und der Aufschwung (Gewichtszunahme usw.) während dieser Zeit verfolgt. Meist 4 bis 6 Wochen später wird neuerlich geimpft, und es zeigt sich dann meistens, daß nunmehr die noch notwendigen 4 bis 6 Anfälle von den Kranken anstandslos vertragen werden.

In dieser Weise haben WAGNER-JAUREGG und seine zahlreichen Schüler die Methodik der Malariabehandlung der progressiven Paralyse derartig sorgfältig ausgearbeitet, daß bei strenger Einhaltung derselben Kontraindikationen wohl nur mehr in den allerseltensten Fällen vorliegen dürften und dies um so weniger, da es sich herausgestellt hat,

daß auch Komplikationen, die durch das gleichzeitige Vorhandensein anderer Krankheiten (Tuberkulose, Albuminurie usw.) bedingt sind, durch die Malaria vielfach nicht verschlechtert, sondern gebessert werden.

Die Kupierung der Impfmalaria gelingt ohne weiteres, denn es hat sich gezeigt, daß die Impfmalaria im Gegensatz zu der natürlicherweise durch den Stich der Anophelesmücke hervorgerufenen Anophelesmalaria gegenüber Chinin sehr empfindlich ist. Eine sich selbst überlassene Impfmalaria führt zu einer recht beträchtlichen Anzahl von Fieberanfällen, die 20 und darüber betragen kann, was im Interesse des Kranken nicht erwünscht ist, da das Optimum nach WAGNER-JAUREGG im Ablaufe von etwa 8 Fieberanfällen zu suchen ist. Diese Kenntnis ist nicht nur wichtig, um das weitere Auftreten von Anfällen zu verhüten, sondern auch deshalb, weil auch bei der Impfmalaria manchesmal nach einigen ersten Anfällen weitere Anfälle spontan ausbleiben können. In letzterem Fall ist es notwendig, den Fieberanfall durch Provokationsmittel (Natrium nucleinicum 10 ccm einer 5% igen Lösung, Injektionen einer Typhusvakzine zu 50 bis 100 Millionen Keime, Röntgenbestrahlung der Milz) oder selbst durch eine neuerliche Impfung wieder in Gang zu bringen. Dieses spontane Ausbleiben der Anfälle findet sich besonders häufig bei Patienten, welche entweder einmal natürlicherweise an Malaria erkrankt, oder schon einmal geimpft waren.

Nehmen wir aber den gewöhnlichen Verlauf der Impfmalaria mit der genügenden Anzahl der zum Optimum der Behandlung erforderlichen Anfälle an, dann ist ein bestimmter Zeitpunkt gegeben, die Kur abbrechen und den Patienten endgültig und vollständig von der Impfmalaria zu heilen. Zu diesem Zwecke gibt WAGNER-JAUREGG durch 7 Tage hindurch per os *Chininum bisulfuricum*, und zwar 1 g täglich. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bleiben schon nach der ersten Chinindosis die Anfälle aus, die Temperatur sinkt auf die Norm und im Blute sind keine Plasmodien mehr nachweisbar. Ja selbst provozierende Maßnahmen lösen keinen Anfall mehr aus. WAGNER-JAUREGG konnte bei 3000 an der psychiatrischen Klinik in Wien derartig behandelten Fällen feststellen, daß es niemals zu einem Malariarezidiv kam, was seiner Meinung nach vielleicht mit darauf zurückzuführen ist, daß in jedem dieser Fälle an die Malariabehandlung auch eine Salvarsankur angeschlossen wurde. Ausnahmsweise kann es vorkommen, daß nach dem ersten Chinintage noch ein Fieberanfall auftritt.

Nach den Vorschriften WAGNER-JAUREGGS muß mit Rücksicht auf die schon früher erwähnte latente Malaria, jenen ruhenden Zustand der Infektion die Abtötung der Plasmodien durch Chinin auch in allen denjenigen Fällen durchgeführt werden, bei denen die Anfälle spontan aufhören oder bei denen die Impfung scheinbar nicht gehaftet hat. Würde die Chininkupierung nicht durchgeführt, dann könnten eventuell später zu einem ungewollten Zeitpunkt auftretende Anfälle den Patienten schädigen, und dieser selbst sogar als Parasitenträger in einer Gegend, wo Anophelen vorkommen, zu einer Quelle der Infektion und somit eine Gefahr für seine Mitmenschen werden.

Schließlich wäre noch zu erwähnen, daß WAGNER-JAUREGG die

Impfmalariabehandlung auch bei anderen Nervenkrankheiten, so Tabes, multipler Sklerose, Parkinsonismus, zur Anwendung gebracht hat, doch kann im Rahmen dieses Buches darauf nicht näher eingegangen werden, ebenso wenig auch auf die von KYRLE inaugurierte Malaria-behandlung der Lues im allgemeinen.

Wie sollen wir uns nun den *Wirkungsmechanismus der Malariakuren* erklären. WAGNER-JAUREGG ist dabei von der Beobachtung ausgegangen, daß interkurrent bei Paralytikern auftretende fieberhafte Erkrankungen den luetischen Hirnprozeß günstig beeinflussen und zu Remissionen führen. Diese unspezifische Wirkung fieberhafter Infektionen legte naturgemäß unter anderem die Vermutung nahe, daß der Temperatursteigerung als solcher eine wesentliche Bedeutung zukomme. Diese allein kann aber, wie schon WAGNER-JAUREGG selbst betont, nicht die Ursache sein, um so weniger als wir ja eine Reihe von anderen Erscheinungen im Gefolge der Malariakur im Organismus auftreten sehen. Eine bloße Fieberwirkung als solche würde ja auch nicht die lange nachhaltige Wirkung der Malariakur, wie wir sie an der sich über Jahre erstreckenden Beeinflussung auf Liquor- und Blutreaktionen studieren können, erklären. Ich habe als erster schon vor Jahren die Vermutung ausgesprochen, daß es sich bei der Malariawirkung im allgemeinen um eine unspezifische Wirkung im Sinne der Protoplasmaaktivierungstheorie WEICHARDTS und im speziellen um eine Proteinwirkung handelt. Ich konnte auch tierexperimentell, wie schon kurz erwähnt, nachweisen, daß die unter dem Einflusse der Malariaparasiten veränderten und zerstörten roten Blutkörperchen bei ihrer Auflösung und ihrem Zerfall hoch wirksame Spaltprodukte an die Blutbahn abgeben. Wir wissen auch, daß gewissen Bausteinen des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen überhaupt eine besondere Wirkung auf das Parenchym zukommt, wie dies in jüngster Zeit auch für das Chlorophyll nachgewiesen werden konnte. Bezüglich der allgemeinen Reaktionen, wie wir sie im Gefolge von unspezifischer Eiweißtherapie oder nach Zerfall körpereigenen Eiweißes zu sehen gewohnt sind, zeigt auch die Malariakur in ihrer Auswirkung eine wesentliche Übereinstimmung, doch kommen ihr im Speziellen bestimmte und ganz besondere Wirkungen zu, die sie als eine allen anderen Methoden überlegene therapeutische Maßnahme erkennen lassen.

Im Vordergrund der Wirkung der Malariatherapie steht die Herdreaktion im Gehirn, die sich nicht nur als außerordentliche Steigerung des entzündlichen Prozesses an den Meningen und Gefäßen, sondern auch in der Hirnsubstanz selbst zu erkennen gibt. Es findet eine Anhäufung von Plasma- und Stäbchenzellen während des Fiebers im Gehirn statt und mit der Entfieberung tritt deutlich der diphaseische Charakter dieser Reaktion in Erscheinung. Der entzündliche Prozeß als solcher klingt rasch ab, die Exsudate bilden sich zurück, das cytologische Bild und die Rindenarchitektonik stellen sich bei günstig verlaufenden Fällen wieder soweit her, daß bei derartig interkurrent Verstorbenen aus dem anatomischen Bilde die Diagnose der Paralyse überhaupt nicht mehr gestellt werden kann (WAGNER-JAUREGG).

Entsprechend dieser Herdreaktion im Gehirne ist auch die Wirkung der Malariatherapie auf den Liquorbefund auffälliger als auf die Serumreaktion. Dies geht auch aus den Untersuchungen von DONATH und HELIG hervor. Als Indikator für den Eiweißzerfall dient der Gehalt des Blutplasmas an Aminosäuren, der auch nach Injektionen von Proteinkörpern oder Vakzinen nachweisbar gesteigert ist. Dies ist aber nach DONATH und HELIG bei den Malariakuren nicht der Fall, wohl aber steigt der Gehalt an Aminosäuren während der Malaria-behandlung im Liquor selbst wesentlich an. Die Malariainfektion würde also im Sinn einer unspezifischen Reaktion eine ausgesprochen neurotrope Komponente enthalten, die vorwiegend in der Herdreaktion des erkrankten Gehirnes zum Ausdruck kommt. Tatsächlich beeinflußt auch eine Malariakur z. B. Gefäßerkrankungen der späteren Stadien der Lues wenig oder manchmal sogar im Sinne einer Verschlechterung. Daß nun diese nach der Auffassung BUSSONS aus den Blutkörperchen unter dem Einflusse des Parasiten gebildeten wirksamen Spaltprodukte trotz der Blut-Liquorschranke, die bei Normalen einem Übertreten von Substanzen aus dem Blute zum Zentralnervensysteme hindernd entgegensteht, dennoch zum Gehirne vordringen können, erklärt sich vielleicht zur Genüge aus dem für die Metalues erhobenen Befunde, der dort eine gesteigerte Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke nachweist. Für eine solche, während des Malariafiebers gesteigerte Durchlässigkeit dieser Schranke sprechen auch die Befunde von HOFF und SILBERSTEIN, welche das vermehrte Übertreten von Agglutininen aus dem Blut in den Liquor nachwiesen, sowie ähnliche Beobachtungen anderer Autoren.¹

Im Verlaufe der Malariakur wurde ein erhöhter Gehalt des Serums an Oponinen und eine besondere Einwirkung auf Milz, Knochenmark und das Retikulo-endothelialesystem, wie wir dies auch sonst bei anderer unspezifischer Behandlung sehen, festgestellt. In jedem Fieberanfälle wiederholen sich drei Phasen im Blutbilde, die neutrophile, die monocytäre und die lymphocytär-eosinophile Phase, der sich dann noch eine erythrocytäre Reizung anschließt. Gerade diese Reaktionen, wie sie sich uns im Blutbilde darstellen, sprechen ganz außerordentlich dafür, daß wir es auch bei der Malariatherapie mit einer unspezifischen allgemeinen Aktivierung und einer ausgesprochensten, nahezu spezifischen Herdreaktion, vielleicht zufolge einer besonderen neurotrophen Komponente zu tun haben.

Diese neurotrope Komponente der Malariatherapie ist deshalb von ganz besonderer Wichtigkeit, weil sich bei der metaluetischen progressiven Paralyse ein eigenartiges Verhältnis zwischen der Syphilis-spirochäte und dem Organismus ausgebildet hat. Die metaluetische Erkrankung des Gehirns schließt nämlich im allgemeinen das Zustandekommen von luetischen Erkrankungen in anderen Organen aus, die

¹ Man hat bei dieser Feststellung allerdings nicht berücksichtigt, daß jede Punction des Zerebrospinalkanales an sich eine Erhöhung der Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke zur Folge haben kann, die abzuhängen scheint von der Menge des abgelassenen Liquors.

Spirochäten haben sich sozusagen auf die Hirninfektion konzentriert. Das Freibleiben anderer Organe, ausgenommen die Aorta, spricht für eine im Laufe der Infektion zustande gekommene Erhöhung der Resistenz dieser Organe, vielleicht für ein ähnliches Wechselspiel zwischen Infektion und Organismus, wie wir dies auch bei der in immunbiologischer Beziehung der Lues so ähnlichen Tuberkulose sehen.

In dieses eigenartige Verhältnis zwischen Organismus und Spirochäten bringt nun die Malariakur eine Veränderung, eine Überleitung auf den früheren Zustand der Infektion, insofern man nunmehr nach gelungener Malariakur das Auftreten gummöser Erkrankungen der Haut und echte syphilitische Erkrankungen anderer Organe beobachten kann.

Während man bei unbehandelten Paralytikern im Gehirne die Syphilisspirochäte nachweisen kann, gelingt dieser Nachweis in Gehirnen von Paralytikern, die während oder bald nach der Malariabehandlung gestorben sind, nicht.

Im allgemeinen verhalten sich die Paralytiker gegen die spezifischen Quecksilber-Jodkuren oder Salvarsaninjektionen, wenn diese nicht sehr energisch oder mit hohen Dosen durchgeführt werden, sehr refraktär. Wenn nun WAGNER-JAUREGG ausdrücklich betont, daß eine neben der Malariatherapie durchgeführte spezifische Kur die Aussichten auf langdauernde Remissionen und völlige Heilung wesentlich erhöht, so weist er damit nach unserer Auffassung und im Sinn unserer allgemeinen Ausführungen über die Wirkungsweise unspezifischer, leistungssteigernder Behandlungsmethoden auch für die Impfmalaria jene Teilwirkung nach, die darin besteht, daß die Gewebe für die Heilwirkung chemischer Substanzen und Medikamente beträchtlich empfänglicher gemacht, d. h. ihre Reizschwellen herabgesetzt werden.

Andere Fiebertherapien

Unter der Voraussetzung, daß das Fieber als solches einen wesentlichen Faktor bei der Wirkung der Impfmalaria darstelle, wurde von anderen Autoren versucht, durch künstliche Fiebererzeugung, sei es nun durch akute Infektionen oder Einspritzung fiebererzeugender Substanzen, die Malariatherapie der progressiven Paralyse zu ersetzen. Zu diesem Zwecke wurden Paralytiker mit *Febris recurrens* (Rückfallfieber) oder mit *Rattenbißfieber* (*Sodoku*) infiziert. Zu der von PLAUT und STEINER in die Paralysetherapie eingeführten Rekurrensinfektion wird die *Spirochaeta Africana Duttoni* benützt, doch haben vergleichende Untersuchungen von HORN ergeben, daß die mit der Malariatherapie erzielten Erfolge bedeutend bessere sind. Der Vorteil der Rekurrens-therapie wäre ja darin gelegen, daß sich die Rekurrens-Spirochäte fortlaufend in Laboratoriumstieren weiterzüchten läßt und auf diese Weise zur Impfung überall vorrätig gehalten werden könnte, doch hat auch dieser Vorteil wesentlich an Bedeutung verloren, seitdem es gelungen ist, das Malariaimpfblut durch einige Tage infektionstüchtig zu konservieren. Der Nachteil der Rekurrens-therapie besteht darin, daß

man selten die gewünschte Anzahl der notwendig erscheinenden Fieberattacken erhält, daß die Anfälle als solche oft nur wochenweise auftreten und wie auch bei natürlicher Infektion von selbst abflauen, kurz dauernder und schwächer werden. Es dürfte auch bei der Rekurrentherapie nicht zu jenen durch Blutkörperchenzerfall entstehenden hochwirksamen Spaltprodukten (BUSSON) kommen, wie dies bei der Impfmalaria der Fall zu sein scheint. Immerhin erscheint die Rekurrensbehandlung besonders dort am Platze, wo Paralytiker zufolge natürlicher Malariainfektion oder nach durchgeführter Impfung gegen eine neuerliche Infektion eine Resistenz oder Immunität aufweisen, die die therapeutisch wirksamen Anfälle verhindern, oder bei solchen Patienten, deren Herz durch eine Malariakur voraussichtlich zu stark angegriffen werden würde.

Man hat auch durch Einspritzen von lebenden saprophytischen Bakterien künstliches Fieber erzeugt und gehofft, auf diese Weise die Impfmalariatherapie ersetzen zu können. Diesem Zwecke dienen verschiedene Präparate, so vor allen das „*Saprovitan* und *Neo-Saprovitan*“ usw. Man kann tatsächlich mit derartigen Präparaten hohes Fieber erzeugen, hat es aber nicht in der Hand, die Höhe der Temperatur und die Dauer des einzelnen Anfalles, sowie deren regelmäßige Wiederkehr durch neuerliche Injektionen in auch nur annähernd gleichem Maße vorweg zu bestimmen und zu regulieren, wie bei der Impfmalaria. Mir selbst sind Fälle bekannt, wo es nicht immer leicht war, das mehrere Tage fortbestehende Fieber zum Absinken zu bringen, und ich konnte nachweisen, daß es bei dieser Infektion, und um eine solche handelt es sich doch, da das Fieber oft mehrere Tage anhält, nicht zu jenem Abspalten der wirksamen Substanzen aus den Blutkörperchen kommt, wie bei der Impfmalaria.

Auch für die Beurteilung des therapeutischen Erfolges fiebererregender chemischer Substanzen (Schwefel usw.) und Eiweißkörper gilt dasselbe, sie sind wohl im Stande Fieber zu erzeugen, aber nicht im Stande die Impfmalariatherapie WAGNER-JAUREGGS zu ersetzen, deren Wirkungsmechanismus doch ein viel weitgehenderer im Organismus sein muß, als lediglich jener, der durch die Beeinflussung des wärmereregulierenden Zentrums in der Fieberreaktion zum Ausdrucke kommt.

Die Bienenstichkur und Immeninbehandlung

Die Anwendung von Bienenstichen als therapeutische Maßnahme scheint uralte zu sein, und ebenso die Kenntnis, daß Imker nur selten oder gar nicht an Rheumatismus erkranken. Um die Wiedereinführung dieser im Volke längst bekannten und geübten Behandlungsform in die moderne Therapie haben sich besonders LANGER in Prag, TERTSCH, KETTER und in jüngerer Zeit KRETSCHY bemüht und Verdienste erworben.

Das im Bienenstiche zur Wirkung kommende Sekret enthält neben Eiweiß, Salzen und freier Ameisensäure ein die Alkaloidreaktion gebendes Gift, das nach den Untersuchungen von FLURY ein hämolyserendes und entzündungserregendes Sapotoxin, nach LYSSI eine

dem Schlangen- und Skorpiongift identische Substanz sein soll, doch stehen exakte Angaben über die Natur dieses Giftes noch aus. Nach LANGER enthält jede Biene 0,3 bis 0,4 mg Gift. Manche Menschen sind von Haus aus unempfindlich gegen die Giftwirkung des Bienenstiches, andere wieder außerordentlich empfindlich, ja es sind schon zu wiederholtenmalen Todesfälle auch bei erwachsenen Menschen zufolge eines einzigen Bienenstiches, allerdings meist nur, wenn der Einstich direkt in ein kleines Blutgefäß erfolgte, bekannt geworden. Aber auch sonst wurde auf einen einzigen Stich hin das Auftreten schwerster Vergiftung beobachtet, die sich in Schweißausbrüchen, Erbrechen, Diarrhoen, Urtikaria, Herzstörungen, Somnolenz und Ohnmachten zu erkennen gab. Die wirksamste Bekämpfung derartig schwerer Erscheinungen soll neben symptomatischen Maßnahmen durch Bestreichen der Stichstelle mit einem Stückchen Soda und einer Injektion von 1 ccm Suprareninlösung 1:1000 oder Racedrin-Einspritzung erreicht werden.

Ganz im Gegensatz dazu berichtet BAUDRICH über ein 1jähriges Kind, das von einem Bienenschwarm überfallen, wenigstens 200 Stiche auf einmal erhielt und dennoch ohne schwerere Folgen durchkam, und HERMANN beschreibt einen Fall, wo es zufolge von 600 Bienenstichen nur zu Erbrechen und vorübergehendem Sopor kam.

Die unter den Bienenzüchtern und im Volk bekannte Tatsache der Immunität der Imker gegen rheumatische Erkrankung legte die therapeutische Verwertung der sogenannten Bienenstichkur bei Rheumatikern nahe, und TERTSCH ließ seine Patienten in jeder Sitzung von 70 Bienen stechen. Der erzielte Erfolg derartiger Kuren wurde dann später klinisch überprüft und bestätigt, aber größtenteils auf die Anwesenheit und Wirkung der freien Ameisensäure im Bienensekret zurückgeführt.

Die Bienenstichkuren in dieser primitiven Form durchgeführt, stoßen naturgemäß bei dem Versuche der Verallgemeinerung auf große Schwierigkeiten, insbesondere weil sie vorwiegend nur von solchen Ärzten vorgenommen werden können, die selbst Imker sind. Es ist deshalb als ein besonderes Verdienst KRETSCHYS anzusehen, daß er ein für die Behandlung wirksames Bienengiftpräparat darstellte. Durch Äther narkotisierte Bienen pressen das Gift aus, und der sichtbar werdende anhängende Gifftropfen kann eingesammelt werden. KRETSCHY reinigte nun das Rohprodukt, konservierte dasselbe, und läßt es in entsprechend dosierter Form durch das Wiener Seruminstitut in den Handel bringen, so daß es nunmehr jedem Arzt im gegebenen Falle möglich ist, eine der Bienenstichkur analoge Behandlung durchzuführen. Das Präparat trägt den Namen „*Immenin*“ und ist soweit von den übrigen Substanzen gereinigt, daß es keine Biurettreaktion mehr gibt. In Deutschland wird ein ähnliches Präparat unter dem Namen „*Apikosan*“ in den Handel gebracht.

Nach KRETSCHY werden die besten Erfolge durch intrakutane Einverleibung erzielt, und zwar sollen die Injektionen gleich dem natürlichen Bienenstich senkrecht zur Haut und nicht tangential durch-

geführt werden. KRETSCHY hat zu diesem Zweck eine eigene Nadel konstruiert, die es ermöglicht, das Gift nicht tiefer als in die Gegend des *Rete malpighi* einzuspritzen. Die geeignetsten Injektionsstellen sind nach KRETSCHY die Streckseiten der Oberarme, Schulterblatt und die Gegend des Kniegelenkes.

Die richtige Durchführung der Behandlung erfordert nach KRETSCHY große individuelle Erfahrung und muß vorsichtig und tastend begonnen, aber, selbst wenn Fieber auftreten sollte, in ständig steigenden Dosen weitergeführt werden.

Die Injektionen werden in Intervallen von 1 bis 4 Tagen vorgenommen, je nachdem, wann die dem Einstich folgenden Reaktionen, wie Rötung, Schwellung usw., bereits zurückgegangen sind.

Das Präparat kommt in 5 Stärken, die mit A, B, C, E und N bezeichnet sind, in den Handel. Die Serien A bis C stellen steigende Konzentrationen dar, die Serie E ist besonders hoch konzentriert und darf nur nach vorausgegangener Anwendung der anderen Serien im Bedarfsfalle verwendet werden, da sonst äußerst stürmische Reaktionen unausbleiblich wären. Die Serie N ist besonders schwach und dient zur Behandlung gewisser Neuralgien, Neuritiden und Myalgien.

Vor dem Einstich wird die Haut mit Benzin gereinigt, Alkohol darf weder zur Reinigung der Haut noch der Spritzen usw. verwendet werden, da er das Bienengift schädigt.

Die Injektionen haben lokale und Allgemeinreaktionen zur Folge, deren Kenntnis und Beurteilung nach KRETSCHY für den Therapeuten besonders wichtig sind.

Lokalreaktionen. An der Einstichstelle tritt sofort die Primärreaktion, eine Quaddel auf, die sich bald mit einem roten Hof umgibt. Beim Gesunden geht diese Quaddel nach kurzer Zeit in eine mehr oder weniger ausgedehnte, ödematöse Schwellung der Injektionsgegend (Sekundärreaktion) über. Dagegen fehlt diese sekundäre Reaktion nach KRETSCHY bei Trägern eines infektiösen Rheumatismus, die primäre Quaddel verschwindet bei diesen schon nach 2 Stunden völlig. Werden bei einem Gesunden mehrere Quaddeln gesetzt, dann beobachtet man wie die anfangs kreisrunden und scharf begrenzten Quaddeln später Ausläufer entsenden, zackig werden und Neigung zur Konfluenz zeigen. Ja es können sich sämtliche Quaddeln zu einer großen weißlichen ödematösen Schwellung vereinigen, die von einem gemeinsamen roten Hof begrenzt wird. Dieselbe Erscheinung wird dann bei den Patienten vorwiegend gegen Ende der Kur, und zwar gleichzeitig mit einer Steigerung vorhandener Beschwerden (BECKER) beobachtet.

Allgemeinreaktionen. Manchmal kommt es im Verlaufe der Kuren zu Allgemeinreaktionen, die sich in Kopfschmerz, Schwindel, Brechreiz, Durchfall, Schweißausbruch, in selteneren Fällen auch in Fieber äußern können. Sie fallen nach BECKER besonders häufig mit dem Beginne des Konfluenzphänomens zusammen. Es werden aber auch noch anderweitige Nebenerscheinungen wie Polyurie, allgemeine Unruhe, Schläfrigkeit, ja selbst Schlaflosigkeit, Störungen der Menstruation usw. beobachtet. Treten anhaltende Temperatursteigerungen auf,

so weist dies auf eine Mitbeteiligung anderer Prozesse zufolge von Herdreaktionen (Tbc., Go.) hin, und in solchen Fällen ist bei Fortsetzung der Kur besondere Vorsicht geboten.

Während der Kur soll sich der Patient des Alkoholgenusses enthalten.

Die *Hauptindikationsgebiete* der Bienenstich- oder Immenintherapie sind vor allen Dingen *rheumatische Erkrankungen*, und zwar sowohl die primär als auch die sekundär chronischen Polyarthritiden. Es wurden aber auch eine Reihe anderer Erkrankungen wie Neuralgien, Ischias, Arthritis deformans, rheumatische Augenerkrankungen, so auch Iritis rheumatica, Trigeminusneuralgien, usw. von verschiedenen Klinikern in den Indikationsbereich einbezogen.

Die von den einzelnen Autoren bei diesen verschiedenen Erkrankungsformen erzielten Erfolge sind im wesentlichen günstige. So berichtet BECKER aus der 1. med. Universitätsklinik in Wien über folgende behandelte Fälle:

	Zahl der Fälle	Guter Erfolg	Mäßiger Erfolg	Kein Erfolg
Prim. chron. Polyarthritis	28	16	9	3
Sek. „ „ „	20	15	3	2
Rheumatoide				
Infekt. Monarthritiden	5	4	—	1
BECHTEREW				
Arthritis deformans	10	4	2	4
Ischias	14	12	—	2
Neuralgien	18	10	4	4
Polyalgien (endokrin)	25	4	6	15

WASSERBRENNER referierte über 121 Fälle von Ischias, chronischer Arthritis und Arthritis deformans, bei denen er sehr gute Heilwirkungen bei Ischias, weniger bei chronischer Arthritis und gar keine bei Arthritis deformans durch Immeninbehandlung feststellen konnte. Sehr gute Erfolge erzielten PASSOW bei rheumatischen Augenerkrankungen, POLLAK bei Iritis rheumatica und Trigeminusneuralgie. Nach den Angaben von BOINET gelang es ihm bei Lepra maculo-tuberosa durch Bienenstiche die leprösen Hautstellen zu vollkommener Ausheilung zu bringen.

Ich habe über diese Behandlungsmethode, weil sie augenblicklich das Interesse, besonders der praktischen Ärzte, sehr in Anspruch nimmt, etwas ausführlicher berichtet, doch wird ein Werturteil über diese Methode erst nach größerer Erfahrung möglich sein.

Die Rheumakutin-Hautimpfung nach Ponndorf

Der Impfstoff, der von PONNDORF zur unspezifischen Behandlung rheumatischer Erkrankungen angegeben und von den sächsischen Serumwerken in den Handel gebracht wird, besteht aus autolyisiertem

Eiweiß von Staphylo-, Strepto- und Pneumokokken und Influenzabazillen mit einem Zusatz von Alttuberkulin. Die Technik besteht darin, daß man die Haut des Oberarmes mit einer mäßig scharfen Impflanzette unblutig und nur epidermal derartig ritzt, daß die dicht neben- und durcheinander angelegten Ritzer des Impffeldes lediglich hier und da das Kapillarblut durchschimmern lassen. Nun läßt man aus dem den Impfstoff enthaltenden Glasröhrchen, dessen beide Enden abgebrochen werden, diesen auf das gegitterte Impffeld auftropfen und reibt mit der Lanzettfläche den Impfstoff intensiv bis zum völligen Trocknen ein.

Durchschnittlich sind 5 bis 6 Impfungen innerhalb weniger Wochen notwendig, die nächste Impfung erfolgt stets nach Abklingen der akuten Erscheinungen der vorangegangenen. Dabei wird die Größe der Impffelder immer etwas erweitert, so daß man allmählich von 2 zu 3 auf 4 zu 6 cm anlangt. Besondere Verbände über der unblutig vollzogenen Impfung sind nicht nötig.

Wenige Stunden nach der Impfung kommt es zu einer Reizentzündung des Impffeldes, die in der Regel von leichten, rasch vorübergehenden Herd- und Allgemeinreaktionen begleitet wird. Diese Reizentzündung klingt gewöhnlich in 24 Stunden ab. Sollte die erste Reaktion besonders stark ausfallen, so wird das nächste Impffeld nicht vergrößert, und das Impfintervall verlängert. Ist dagegen bei wiederholten Impfungen nur eine völlig negative Reaktion zu beobachten, so empfiehlt es sich, das Impffeld entsprechend zu vergrößern, wozu als zweckmäßige Gegend der Oberschenkel herangezogen wird.

Der therapeutische Effekt, welcher erzielt werden soll, besteht in einer durch einen milden Hautreiz hervorgerufenen unspezifischen Umstimmung des Gesamtorganismus im Sinne einer Gegenreizung.

Das Indikationsgebiet ist, wie erwähnt, vorwiegend jenes der akuten und chronischen Muskel- und Gelenksrheumatismen, ferner beginnende Arthritis deformans. Kontraindiziert ist die Anwendung bei fortschreitenden Organtuberkulosen, schwerer Kachexie und ausgesprochenen Nierenleiden.

Die mit dieser Methode bei rheumatischen Erkrankungen erzielten Erfolge sind teils sehr gute, teils zufriedenstellende Besserungen. Dagegen sind angebliche Erfolge bei Arthritis deformans vielfach nicht bestätigt worden.

Das von PAUL, einem Schüler PONNDORFS, inaugurierte Heilverfahren mit der sogenannten „Kutivakzine“ beruht im wesentlichen auf denselben Voraussetzungen wie die PONNDORFSche Behandlungsmethode und bietet keinerlei Vorteile gegenüber der Originalmethode PONNDORFS.

Die Salbenbehandlung nach Munari in Florenz und Treviso

Diese weit über die Grenzen Italiens bekanntgewordene Behandlungsmethode besteht im Auflegen einer hautreizenden Salbe, deren Zusammensetzung geheim gehalten wird. Sie stellt das typische Beispiel der sogenannten Gegenreizung, wie sie ja schon seit Jahrhunderten in Form von Vesikantien, Zugplastern usw., in der Medizin geübt

wurde, dar. Die erzielten Erfolge sind allgemein anerkannt. Die Salbe selbst riecht stark nach Äther und Kampfer, enthält Pfeffer und diverse unbekannte Ingredienzien, und wird stets frisch bereitet. Die Salbe wird kalt auf einen etwa $\frac{1}{2}$ m² großen Kautschukfleck dick aufgetragen, die erkrankten Partien werden mit diesem bedeckt, und darüber mehrfache Leinentücher gelegt. Mit dieser Packung muß der Patient 3 Stunden hindurch ruhig und unbeweglich im Bette liegen bleiben. Zunächst tritt unter dem Salbenumschlag ein Gefühl von Wärme auf, das sich nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde in der bedeckten Körperpartie zu einem intensiven Brennen steigert. Nach 3 Stunden wird die Packung abgenommen, die Haut mit warmem Wasser gewaschen, worauf der brennende Schmerz rasch verschwindet. Nachher ist der Patient verhalten, viel und ausgiebig Bewegung zu machen. Zuerst bleibt an den bedeckt gewesenen Körperstellen eine intensive Rötung der Haut zurück, aber schon nach wenigen Tagen des Kurgebrauches kommt es meist zur Abhebung von Teilen der Epidermis in Form kleinerer und größerer Blasen.

Das Indikationsgebiet sind akute und chronische Muskel- und Nervenentzündungen, insbesondere Ischias. Bei Ischias wird die erste Packung in der Kreuzgegend, die zweite und dritte je an einem Oberschenkel, die vierte an beiden Unterschenkeln vorgenommen. Diese Prozedur wird mit jeweiliger Einschaltung eines Ruhetages ein- bis zweimal wiederholt, und im Bedarfsfalle die ganze Kur in Etappen, die 5 bis 6 Monate auseinanderliegen, wiederholt. Fieber tritt nicht auf, die Patienten müssen sich während der Kur des Genusses von Spinat und Tomaten enthalten, und durch längere Zeit nach der Kur eine Flanellbinde um das Kreuz gewickelt tragen.

Die Erfolge dieser *Munarikuren* sind oft überraschend und andauernd, und es ist schade, daß das Mittel geheim gehalten wird, wodurch auch in unseren Gegenden dem Kurpfuschertum nur Vorschub geleistet wird, das über ähnlich wirksame Geheimmittel zu verfügen angibt.

Vakzineurinbehandlung

Das Vakzineurin ist ein Bakterienpräparat, das vorwiegend aus Autolysaten des *Bacillus prodigiosus* und Staphylokokken nach den Vorschriften von DÖLLKEN in den sächsischen Serumwerken hergestellt wird. Die unspezifische Wirkung beruht auf einer angeblich besonderen Neurotropie dieser Autolysate zum Nervengewebe, insbesondere zum entzündlich veränderten Gewebe. Das Indikationsgebiet sind Neuritiden und Neuralgien auf rheumatischer, infektiöser oder toxischer Basis. Von einzelnen Autoren wird über besonders günstige Erfolge bei Ischias berichtet. Dagegen bieten alle Fälle, wo es insbesondere durch traumatische Einwirkung zu weitgehenden Zerstörungen des Nervengewebes gekommen ist oder sich fortgeschrittene Entartungsreaktionen zeigen, keine Aussicht auf Besserung. HOLLER hat, von der Voraussetzung ausgehend, daß das *Ulcus ventriculi* und *duodeni chronicum* seine eigentliche Ursache in einer *Vaguserkrankung* habe, dieses Leiden durch Vakzineurinbehandlung zu beeinflussen versucht und anscheinend damit sehr gute Erfolge erzielt. DÖLLKEN selbst berichtet über günstige

Ergebnisse der unspezifischen Behandlung des bronchialen Asthmas mit Vakzineurin.

Das Vakzineurin wurde auch in der Ohr- und Augenheilkunde bei toxischen, infektiösen und rheumatischen Erkrankungen des Nervus acusticus, des Nervus octavus und seiner Gefolgsorgane, bei Neuritis optica, Augenmuskellähmungen usw., nach den Berichten einzelner Kliniker hier und dort mit Erfolg verwendet.

Funktionelle neuralgische Beschwerden auf psycho- oder neuropathischer Grundlage, ferner infektiöse Granulome der Tuberkulose, Lues und der Aktinomykose eignen sich nicht zur Vakzineurintherapie.

Kontraindiziert ist die Vakzineurintherapie bei vorgeschrittener Schwangerschaft, ferner bei ausgesprochener Vakzineurinüberempfindlichkeit, bei der es dauernd im Anschlusse an die Injektionen zu schwereren lokalen und Allgemeinerscheinungen kommt.

Das Vakzineurin wird intramuskulär oder intravenös eingespritzt, doch können bei intravenöser Injektion sehr stürmische Erscheinungen auftreten, auf die man jeweils schon im voraus gefaßt sein muß.

Das Präparat wird in drei verschiedenen Stärken ausgegeben, die sämtlich zur energisch durchgeführten Kur verwendet werden sollen. Es ist aber sehr oft notwendig, der individuellen, oft sehr verschiedenen Empfindlichkeit der einzelnen Patienten und der Verschiedenheit der Krankheitsbilder Rechnung zu tragen.

Die allgemeinen Behandlungsschemen sind aus den den einzelnen Packungen beigegebenen Prospekten ersichtlich.

Die Omnadintherapie

Omnadin, ein von den *Höchster Farbwerken* nach den Angaben von H. MUCH bereitetes Präparat, stellt ein Gemisch von Eiweißkörpern, Lipoidstoffen der Galle und animalischen Fetten dar. Nach der Auffassung MUCHS wirken diese *reaktiven Stoffgruppen* als Antigene direkt und *ganz allgemein* auf die Immunitätsvorgänge ein, weshalb er sie als „*unabgestimmte Impfstoffe*“ bezeichnet und betont, daß ihre Wirkung nichts mit der Reiztherapie als solcher zu tun habe. *Omnadin* werde nicht aus spezifischen Erregern, sondern aus jenen Grundstoffen bereitet, die ganz allgemein das Wesen und die Wirkung der Haptene und Antigene überhaupt bedingen. Das Präparat stelle deshalb eine *Immun-Voll-Vakzine* dar, einen *unabgestimmten Heilstoff* zur Behandlung jedes Infektes, das ist die Vorkrankheit jeder stattgehabten Infektion. Dieser Impfstoff eigne sich demnach ganz allgemein im Beginne jeder Infektionskrankheit, ganz besonders aber zur Behandlung der sogenannten *Erkältungskrankheiten* (Angina, Schnupfen, Grippe, Grippe-Pneumonien, Grippe-Encephalitis usw.), und zwar in jenem Stadium, wo der infizierte Organismus seine Abwehr vorbereitet, um diese dadurch rascher und verstärkt in Gang zu setzen. *Omnadin* hat sich in der Praxis sehr bewährt und allgemein eingebürgert. Man injiziert 2 bis 4 ccm innerhalb 24 Stunden subkutan oder intramuskulär, nicht intravenös. In Zwischenräumen von 2 bis 3 Tagen, eventuell täglich, werden die Einspritzungen wiederholt, und der Erfolg findet insbe-

sondere im Vorstadium der verschiedensten Infektionen zunächst in einem kritischen Temperaturabfall seinen sichtbaren Ausdruck.

Die Yatrentherapie

Ein Präparat, das in den letzten Jahren zur unspezifischen Behandlung vielfach und anscheinend auf Grund sehr guter Erfolge empfohlen wurde, ist das von den Behringwerken in Deutschland hergestellte „Yatren“ (eine Jodoxychinolinsulfosäure), das allein oder in Verbindung mit verschiedenen Eiweißarten (Yatrenkasein, Staphylo-, Gono-, Coli-Yatren usw.) verwendet wird. Es wirkt in diesen Kombinationen teils vollkommen unspezifisch, teils, wenn es mit bestimmtem Bakterieneiweiß verbunden ist, auch spezifisch. Der Indikationsbereich ist im allgemeinen jener der unspezifischen Therapie überhaupt, soll sich aber im besonderen noch durch die Kombination mit spezifischem Bakterieneiweiß zur spezifisch — unspezifischen Behandlung bestimmter infektiöser Herde erweitern.

Es wären noch eine größere Anzahl besonderer unspezifischer Behandlungsmethoden, die sich besonderer Bevorzugung und Beliebtheit in der Praxis erfreuen, zu erwähnen, doch müssen wir uns im Rahmen des vorliegenden Buches und seines Zweckes eine gewisse Beschränkung auferlegen. Wir wollten mit der Anführung und ausführlicheren Wiedergabe einzelner Methoden nur den praktischen Bedürfnissen Rechnung getragen haben, keineswegs aber deshalb den Wert anderer zur unspezifischen Behandlung empfohlener Mittel, die nicht in unsere Besprechung einbezogen werden konnten, beeinträchtigt wissen.

Mit Rücksicht auf den vorgezeichneten Umfang dieses Buches und den ungeheuren Stoff, der darin zu bearbeiten war, mußte ein ganz besonderes Gewicht auf die Art der Darstellung gelegt werden. Der Hauptzweck dieser Arbeit, einerseits dem weniger vorgebildeten Leser eine rasche Orientierung auf dem Gesamtgebiete der spezifischen und unspezifischen biologischen Behandlungsmethoden zu ermöglichen, andererseits doch auch den Bedürfnissen der weiteren Fachkollegen und Kliniker entsprechend Rechnung zu tragen, hätte durch Eingehen in die Einzelheiten der Therapie als solcher oder durch ausführliche Besprechung von Nebenfragen wesentlich gelitten, und das sollte vermieden werden.

Literaturverzeichnis¹

ALLEN, R. W.: Die Vakzinetherapie, ihre Theorie und praktische Anwendung. Dresden und Leipzig: Th. Steinkopf. 1914.

BEHRING v.: Gesammelte Abhandlungen. Bonn: Marcus und Weber. 1915. — BESREDKA, A.: Die lokale Immunisierung übersetzt von G. BLUMENTHAL. Leipzig: J. A. Barth. 1926. — BIELING, R.: Erzeugung von Antikörpern. Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH. Bd. 2. Jena: G. Fischer und Wien: Urban und Schwarzenberg 1929. — BIER, A.: Reiz und Reizbarkeit, Münch. med. Wochenschr., Nr. 46 und 47. 1921. — DERSELBE: Transfusion von Blut, ebendort. 1901. — DERSELBE: Heilentzündung und Heilfieber, ebendort. 1921. — BUSSON, B.: Über Eiweißanaphylaxie von den Luftwegen. Wien. klin. Wochenschr., Nr. 43. 1911. — DERSELBE: Über Beeinflussung der Diphtheriegiftempfindlichkeit, Zeitschr. f. d. gesamte experim. Mediz., Bd. IX., H. 5/6. 1919. — DERSELBE: Sero-, Vakzine und Proteinkörpertherapie. Wien: J. Springer. 1914. — DERSELBE: Studien über den Mechanismus der Malaria u. Chinintherapie, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 18. 1927.

CALMETTE, A.: La Prévention de la tuberculose dans la première enfance par le vaccin B. C. G. Mouv. sanitaire. 1926. — DERSELBE: Zur Frage der Schutzimpfung der Neugeborenen gegen Tuberkulose mit B. C. G. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 1, 14 und 21. 1928.

DEKKER, H.: Allergisches Asthma, in Praktikum der allergischen Krankheiten. Leipzig: Montana Verlag. 1930. — DICK, G. F. und G. H. DICK: Journ. of The Americ. med. Assoc. 1923. Vol. 81 1924 vol. 82 1925 vol. 84. — DOERR, R.: Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921. Erg. Hyg. Bd. 5. 1922. — DERSELBE: Über Allergie und allergische Hautkrankheiten. XIV. Kongreß d. Deutsch. dermatolog. Ges. 1925. Arch. f. Dermat. u. Syphil. — DERSELBE: Allergie und Anaphylaxie, Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH. Bd. 1. Jena: G. Fischer und Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg. 1929.

FICKER, M.: Aktive Immunisierung und Herstellung von Antigenen. Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH. Bd. 2. Jena: G. Fischer und Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg. 1929.

GERLACH, F.: Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B. C. G.

¹ Ich habe mich bei der Zusammenstellung dieses Verzeichnisses darauf beschränkt, nur diejenigen Arbeiten anzuführen, die als Grundlagen und als im Rahmen meiner Abhandlung gelegener Forschungen in Betracht kommen. Die Aufführung dieser Arbeiten habe ich ergänzt durch Aufnahme derjenigen Werke, die selbst ausführliche einschlägige Literaturverzeichnisse enthalten.

nach Calmette-Guérin. Erg. Hyg., Bd. 11. 1930. — GERSTMANN, J.: Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse. 2. Aufl. Wien: J. Springer. 1928.

HAMBURGER, FR.: Tuberkulose des Kindesalters. Wien: F. Deuticke. 1912. — HANSEN, K.: Das Heufieber und die Pollenallergie, in Praktikum der allergischen Krankheiten. Leipzig: Montana Verlag. 1930. — HOFFMANN, G. L.: Spezifische Behandlung von Heufieber und Protein-Asthma und die praktische Bedeutung dieser Behandlung. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH. Bd. 3. Jena: G. Fischer und Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg. 1931.

KOLLE, W. und HETSCH, H.: Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre. 4. Aufl. Wien-Berlin: Urban und Schwarzenberg. 1922. — DERSELBE und PRIGGE R.: Die Spezifität der Infektionserreger. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH. Bd. 1. Jena: G. Fischer und Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg. 1929. — DIESELBEN: Die Grundlagen der Lehre von der erworbenen aktiven (allgemeinen und lokalen) und passiven Immunität, ebenda, Bd. 1.

LUTHLEN, F.: Über die Einwirkung parenteral eingeführter Kolloide und wiederholter Aderlässe auf die Durchlässigkeit der Gefäße. Med. Klin. 1913 und Wien. med. Wochenschr., Bd. 30. 1926.

OTTO, R. und HETSCH, H.: Die Prüfung und Wertbemessung der Sera und Impfstoffe. Arb. aus dem Staatsinstitut. f. exper. Therapie. Jena: G. Fischer. 1927. — DIESELBEN: Die Wertbemessung der Schutz- und Heilsera. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH. Bd. 2. Jena: G. Fischer und Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg. 1929. — OTTO, R. und MUNTER, H. Bakteriophagie, ebenda, Bd. 1. 1929.

PETERSEN, W. F.: Proteintherapie und unspezifische Leistungssteigerung. Mit einer Einführung und Ergänzung von WEICHARDT. Berlin: J. Springer. 1923. — PIRQUET, Freih. v. CL.: Allergie. Berlin: J. Springer. 1910. — PRAUSNITZ, C.: Die Standardisierung von Heilsera und Impfstoffen. Erg. Hyg. Bd. 10. 1929.

ROST, G.: Allergische Hautkrankheiten, in Praktikum der allergischen Krankheiten. Leipzig: Montana Verlag. 1930.

SCHLOSSBERGER, H.: Immunität. Handb. der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. XIII. Berlin: J. Springer. 1929. — SCHMIDT, H.: Die Praxis der Auswertungen von Toxinen und Antitoxinen. Jena: G. Fischer. 1931. — SCHMIDT, R.: Über Proteintherapie und über parenterale Zufuhr von Milch. Med. Klinik. 1916, S. 171, 1924 Nr. 48 und 1932, Nr. 10. DERSELBE: Zur Frage der Herdreaktionen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1919. — STEJSKAL: Über Osmotherapie. Deutsch. med. Wochenschr. S. 446. 1921. — STORM VAN LEEUWEN. Allergische Krankheiten. 2. Aufl. Berlin: J. Springer. 1928.

URBACH, E.: Orale Desensibilisierung alimentär-idiosynkrasischer Dermatosen mittels artspezifischer Peptone. Klin. Wochenschr. Nr. 44. 1930.

WAGNER v. JAUREGG, J.: Die Behandlung der progressiven Paralyse mit Malaria. Nobel-Vortrag in Stockholm. Stockholm: P. A. Norstedt und Söner. 1928. — WALBUM, L. E.: Toxine und Antitoxine. Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH. Bd. 2. Jena:

G. Fischer und Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg 1929. — WERNICKE, E. und SCHMIDT, H.: Immunität, Serumtherapie und Schutzimpfung bei Diphtherie, ebenda, Bd. 5. — WEICHARDT, W.: Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie. Erg. Hyg. Bd. 5. 1922. — DERSELBE: Unspezifische Immunisierung. Jena: G. Fischer 1926. — DERSELBE: Unspezifische Immunisierung. Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH. Bd. 2. Jena: G. Fischer und Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg. 1929. — WOLFF-EISNER: Die Immunisierung gegen Tuberkulose. Handbuch d. experiment. Therapie, Serumtherapie u. Chemotherapie, herausgeg. von WOLFF-EISNER. Ergänzungsband. München: J. Lehmann 1931.

G. Jochmann's Lehrbuch der Infektionskrankheiten. Für Ärzte und Studierende. Zweite Auflage. Unter Mitwirkung von Dr. B. Nocht, o. ö. Professor, Direktor des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten zu Hamburg, und Dr. E. Paschen, Professor, Oberimpfparzt, Direktor der Staatsimpfanstalt zu Hamburg, neu bearbeitet von Dr. C. Hegler, a. o. Professor der Universität, Stellvertretender Direktor des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-St. Georg. Mit 464 zum großen Teil farbigen Abbildungen. XI, 1077 Seiten. 1924. RM 54.—*

Infektionskrankheiten. Von Professor Georg Jürgens, Berlin. (Bildet Band VI der „Fachbücher für Ärzte“, herausgegeben von der Schriftleitung der „Klinischen Wochenschrift.“) Mit 112 Kurven. VI, 341 Seiten. 1920. Gebunden RM 7.40*

Infektionskrankheiten. (Bildet Band II vom „Handbuch der Kinderheilkunde.“) Ein Buch für den praktischen Arzt. Vierte, vermehrte und völlig umgearbeitete Auflage. Herausgegeben von Professor Dr. med. M. v. Pfandler, Geheimer Medizinalrat, Direktor der Kinderklinik in München, und Professor Dr. med. A. Schlossmann, Geheimer Medizinalrat, Direktor der Kinderklinik in Düsseldorf. Mit 354 Textfiguren und 36 Tafeln. VI, 854 Seiten. 1931. RM 126.—; gebunden RM 135.—*

Infektionskrankheiten. — Diphtherie. Von Professor Dr. B. Schick, New York. — Scharlach. Von Dozent Dr. A. Hottlinger, Düsseldorf, und Geh. Med.-Rat Professor Dr. A. Schlossmann, Düsseldorf. — Masern. Von Professor Dr. F. v. Groer, Lemberg. — Die anderen akuten infektiösen Exantheme und Erytheme. Von Professor Dr. H. Rietschel, Würzburg. — Die Windpocken. Von Dozent Dr. A. Hottlinger, Düsseldorf. — Die Pocken und die Schutzpockenimpfung. Von Professor Dr. A. Groth, München. — Der Typhus und die typhusähnlichen Krankheiten. Von Professor Dr. J. Langer, Prag. — Die Ruhr. Von Professor Dr. H. Vogt, Münster. — Der Mumps. Von Geh. Hofrat Dr. O. Rommel, München. — Der Keuchhusten. Von a. o. Univ.-Professor Dr. W. Knoepfelmacher, Wien. — Der akute Gelenkrheumatismus als Teilerscheinung der rheumatischen Infektion, zugleich ein Beitrag zum Rheumatismus nodosus und zur Stillchen Krankheit. Von Professor Dr. B. Leichtenritt, Breslau. — Der Starrkrampf. — Die allgemeine Sepsis. — Der Rotlauf (Rose). Von Professor Dr. J. Bauer, Hamburg. — Die Grippeerkrankungen. Von Professor Dr. R. Hecker, München. — Die Gehirnentzündung. Von Professor Dr. J. Zappert, Wien. — Die Feersche Krankheit. Von Professor Dr. E. Feer, Zürich. — Die akute epidemische Kinderlähmung (spinale Kinderlähmung). Von Professor Dr. F. Goebel, Halle (Saale). — Die Syphilis. Von Professor Dr. E. Müller, Berlin. — Die Tuberkulose und Skrofulose. Von Professor Dr. W. Keller und Professor Dr. E. Moro, Heidelberg. — Kurze Darstellung der wichtigsten tropischen Erkrankungen im Kindesalter. Von Dr. Ch. von Wijckersheid Bisdorn, Bandoeng (Java). Übersetzt von Dr. M. O. Eltzbacher, Leiden. — Die Serumkrankheit. Von Professor Dr. G. Bessau, Leipzig. — Anhang: Tabelle zur Differentialdiagnose der akuten Exantheme. Von Dozent Dr. A. Hottlinger, Düsseldorf.

Schutz- und Angriffseinrichtungen. — Reaktionen auf Schädigungen. (Bildet Band XIII vom „Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie.“) Mit 75 zum Teil farbigen Abbildungen. XI, 893 Seiten. 1929. RM 92.—; gebunden RM 99.80*

Schutz- und Angriffseinrichtungen. Schutz- und Angriffswaffen der Protozoen. Schutz- und Angriffseinrichtungen bei Metazoen. Von Professor Dr. H. Przibram-Wien. Tierische Gifte und ihre Wirkung. Von Professor Dr. F. Flury-Würzburg. Farbwechsel und Pigmentierungen und ihre Bedeutung. Von Professor Dr. H. Erhard-Freiburg (Schweiz). Autotomie. Von Professor Dr. W. Goetsch-München. **Reaktionen auf Schädigungen.** 1. Lokale Reaktionen: Die Entzündung. Von Professor Dr. M. Askanazy-Genf. Pharmakologie der Entzündung. Von Professor Dr. E. Starckenstein-Prag. 2. Allgemeine Reaktionen. Die Immunitätsvorgänge und deren Grundlagen. Antigene und Antikörper. Von Professor Dr. H. Sachs-Heidelberg. Antifermente und Fermente des Blutes. Von Professor Dr. M. Jacoby-Berlin. Biologische Spezifität. Von Privatdozent Dr. E. Witelsky-Heidelberg. Immunität. Von Regierungsrat Professor Dr. H. Schlossberger-Berlin-Dahlem. Allergische Phänomene. Von Professor Dr. R. Doerr-Basel. Phagozytose. Von Geheimrat Professor Dr. F. Neufeld und Dr. H. Loewenthal-Berlin. Die Gewöhnung an Gifte. Von Professor Dr. F. Hildebrandt-Gießen. Sachverzeichniss.

*Auf alle vor dem 1. Juli 1931 erschienenen Bücher wird ein Notnachlaß von 10% gewährt.

Allergische Diathese und allergische Erkrankungen (Idiosynkrasien, Asthma, Heufieber, Nesselsucht u. a.) Von Dr. **Hugo Kämmerer**, Professor der Universität München, Leiter des Ambulatoriums der 2. Medizinischen Klinik. VIII, 210 Seiten. 1926. RM 13.50; gebunden RM 16.20*

Allergische Krankheiten. Asthma bronchiale Heufieber, Urticaria und andere. Von Professor Dr. **W. Storm van Leeuwen**, Direktor des Pharmakotherapeutischen Instituts der Reichsuniversität in Leiden (Holland). Übersetzt von Professor Dr. **Friedrich Verzár**. Zweite, umgearbeitete Auflage. Mit 13 Abbildungen. IX, 146 Seiten. 1928. RM 9.60*

Unspezifische Therapie und natürliche Abwehrvorgänge. Von Dr. **Ferdinand Hoff**, Privatdozent für Innere Medizin an der Universität Erlangen. Mit 15 Abbildungen. V, 123 Seiten. 1930. RM 7.80*

Protein-Therapie und unspezifische Leistungssteigerung. Von **William F. Petersen**, M. D., Associate Professor of Pathology and Bacteriology, University of Illinois. College of Medicine, Chicago. Übersetzt von **Luise Böhme**. Mit einer Einführung und Ergänzungen von Professor Dr. med. **Wolfgang Weichardt**, Erlangen. Mit 7 Abbildungen im Text. VIII, 307 Seiten. 1923. RM 10.—*

Orale Reiztherapie. Ein Beitrag zu der Stellungnahme **Geheimrat Biers** zur Homöopathie. Von Dr. **Arnold Zimmer**, (Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Berlin, Direktor; Geh. Med. Rat Prof. Dr. **August Bier**.) III, 107 Seiten. 1926. RM 5.—*

Neue therapeutische Wege. Osmotherapie, Proteinkörpertherapie, Kolloidtherapie. Von Professor Dr. **Karl Stejskal**. 398 Seiten. 1924. RM 9.50; gebunden RM 10.50

Die oligodynamische Wirkung der Metalle und Metallsalze. Von Privatdozent Dr. **Paul Saxl**, Assistent der I. Medizinischen Klinik in Wien. („Abhandlungen aus dem Gesamtgebiet der Medizin“.) 57 Seiten. 1924. RM 1.70

Für Abonnenten der „Wiener Klinischen Wochenschrift“ ermäßigt sich der Bezugspreis um 10%.

Die Abderhaldensche Reaktion. Ein Beitrag zur Kenntnis von Substraten mit zellspezifischem Bau und der auf diese eingestellten Fermente und zur Methodik des Nachweises auf Proteine und ihre Abkömmlinge zusammengesetzter Natur eingestellten Fermente. Von Professor Dr. med. et phil. h. c. **Emil Abderhalden**, Geheimer Medizinalrat, Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Halle a. d. S. Fünfte Auflage der „Abwehrfermente“. Mit 80 Textabbildungen und 1 Tafel. XXII, 356 Seiten. 1922. RM 13.25*

**Auf die vor dem 1. Juli 1931 erschienenen Bücher des Verlages Julius Springer, Berlin, wird ein Notnachlaß von 10% gewährt.*