Vorwort
zu
„Meine Blutuntersuchungen“ [1]).

Im Laufe der Jahre, besonders aber seit 1910, hat sich in meinem Marburger Institut für experimentelle Therapie das Bedürfnis geltend gemacht, die für meine Antikörperstudien erforderlichen Blutuntersuchungen methodisch festzulegen und eine Gebrauchsanweisung für meine neu hinzutretenden Mitarbeiter anzufertigen. Dieses Bedürfnis wurde um so dringlicher, je mehr die Arbeiten im Interesse meiner Antitoxinmethode zur Blutmengebestimmung und meiner Methode zur Reinigung des Diphtherieheilserums und des Tetanusheilserums zu Ergebnissen führten, welche für die menschen-ärztliche Praxis von Wichtigkeit zu werden versprachen. Im Einvernehmen mit Professor Zangemeister wurden zunächst in der Marburger gynäkologischen Klinik Blutmengebestimmungen von Dr. Zeissler und Dr. Fries ausgeführt, deren Zahl allmählich auf 50 anwuchs. Dann hat Professor Matthes seinem Assistenten Dr. Hürter gestattet, an Patienten der hiesigen medizinischen Klinik verschiedenartige Blutuntersuchungen in Gemeinschaft mit Dr. Zeissler vorzunehmen. Wir kamen dabei zu der Überzeugung, daß an der Hand der inzwischen von mir ausgearbeiteten Untersuchungs-Schemata die zuerst in meinem Institut vorgenommenen Blutprüfungen auch in der Klinik sich durchführen lassen würden. Als ich aber den Versuch unternahm, außerhalb von Marburg (z. B. im Hamburg-Eppendorfer Krankenhaus) meine Methode klinisch verwerten zu lassen, da zeigte sich, daß die einwandsfreie Wertbestimmung von Antitoxinpräparaten, die Giftprüfung und die genaue Feststellung des anatoxischen Wertes meiner Antitoxinlösungen bei anaphylaktisierten Meerschweinchen eine strenge Schulung derjenigen Herren fordert, die in der Klinik das leisten sollen, was bisher in meinem Institut unter ständiger Kontrolle gearbeitet worden war.

So kam es, das Prof. Brauer vorschlug, einen seiner Assistenten in Marburg vorerst methodisch sich einüben zu lassen, ehe wir

[1]) Aus v. Behrings Beiträgen zur exp. Therapie. Heft 12 (1911). (Verlag von Aug. Hirschwald, Berlin.)

in seinem Eppendorfer Krankenhaus den klinischen Wert meiner Blutuntersuchungen erprobten. Es erschien mir nun zweckmäßig, die durch die Einarbeitung eines Assistenten von Prof. Brauer mir und meinen Abteilungsvorstehern (Prof. Römer und Dr. Zeissler) erwachsende Müheleistung auch für andere klinische Interessenten nutzbar zu machen. Den Generalstabsärzten Exzellenz von Schjerning und Exzellenz Schmidt verdanke ich es, daß die zu Prof. Brauer und zu Geheimrat Heubner abkommandierten Stabsärzte Dr. Kittmann und Dr. Eckert an dem während der Monate November und Dezember 1911 abgehaltenen Kursus teilnehmen durften. Der Generalstabsarzt der bayerischen Armee Prof. von Seydel schickte mir den Oberarzt Dr. Waldmann, Geheimrat Fr. von Müller-München ließ Dr. von Domarus, Prof. Ed. Müller-Marburg seinen Assistenten Dr. Hahn an unserem Kursus sich beteiligen.

Bevor diese Herren im November 1911 zu mir kamen, hatte ich den methodischen Teil des 12. Heftes meiner Beiträge schon im Druck fertig gestellt. Was ich als Ergebnis meiner früheren Institutserfahrungen druckfertig niedergelegt hatte, ist Gegenstand strenger Kritik im Kursus gewesen und zum Teil korrigiert bzw. ergänzt worden.

Der Inhalt unserer Kursusarbeiten ist von mir zusammengefaßt worden in dem Kursusvortrag vom 21. Dezember 1911, welchen ich nachstehend habe abdrucken lassen.

M. H.! Wir haben vor 6 Wochen uns hier vereinigt, um die praktische Brauchbarkeit meiner Blutuntersuchungsmethoden in gemeinsamer Arbeit zu prüfen. Ich habe geglaubt, daß die medizinischen Kliniken ein lebhaftes Interesse daran haben müßten, diejenigen Blutverhältnisse und Bluteigenschaften, deren Studium zur Auffindung diagnostisch, prognostisch und therapeutisch wichtiger Tatsachen geführt haben, in ihren eigenen Laboratorien zu kontrollieren. Nun sind die Ergebnisse meiner Untersuchungen über Antikörperproduktion und Antikörpereigenschaften sowie über die Frage nach den Substraten für die antitoxische und anatoxische[1]) Energie, ferner meine Bestimmung der Blutmenge und der Blutgerinnungsenergie, meine Heilserumgewinnungsmethode, die „Reinigung" der Heilsera usw. — nicht auf dem Boden der morphologischen Blutuntersuchung, welche bisher vorzugsweise in den Kliniken geübt worden ist, erwachsen. Dazu waren vielmehr eigenartige Methoden erforderlich, die, wie Sie sich überzeugt haben, durch literarisches Studium nicht erlernt werden können. Ich habe

[1]) Unter Anatoxizität verstehe ich die Fähigkeit eines Proteinkörpers solche Individuen krank zu machen, welche vorher durch ihn sensibilisiert worden sind. Die anatoxische Energie ist demgemäß ein anaphylaktisches Phänomen und gehört in das Gebiet der Lehre von der erworbenen Überempfindlichkeit.

es daher freudig begrüßt, das Sie als Vertreter großer Krankenhäuser hierher gekommen sind, um zu sehen, welche von meinen Laboratoriumsarbeiten der Übertragung in die klinische Praxis fähig und würdig sind.

Um Ihren kurzen Aufenthalt in Marburg möglichst fruchtbringend zu machen, habe ich für Sie das, was sich von meinen Methoden beschreiben läßt, schon vor unserem Kursus im Druck fertig stellen lassen, und wir können nunmehr, nachdem Sie alle in der Ihnen vorliegenden Druckschrift angegebenen Methoden selbst geübt haben, Kritik daran ausüben und uns darüber einigen, was daran zu korrigieren und zu ergänzen ist.

Sie haben sich durch oft wiederholte Versuche davon überzeugt, daß die experimentellen Grundlagen meiner Blutmengebestimmung solide genug sind, um die Behauptung zu rechtfertigen, daß bei ihrer technisch einwandsfreien Ausführung die Fehlergrenze 4 Proz. nicht überschreitet, in der Regel aber geringer sein wird. Die in der Tetanustestgift-Labilität und in der Bestimmung der nach intravenöser Antitoxininjektion in 1 ml Blut wiedererscheinenden Zahl von Antitoxineinheiten gelegenen Fehlerquellen werden nicht ganz zu vermeiden sein; man kann sie aber auf ihre Größe genau kontrollieren und, bei etwas vermehrtem Aufwand an Versuchstieren für die einzelne Blutbestimmung, recht geringfügig machen.

Wie schwer es ist, das Tetanusgift in gelöstem Zustande gut haltbar zu machen, konnten Sie erfahren, als Sie sich eigene Giftlösungen herstellten. Meine relativ stabilen Testgifte sind unter vielen Operationsnummern in der Hauptsache empirisch herausgefunden worden. Sie enthalten mehrere konservierende Zusätze, von denen ich als die wichtigsten herausgefunden habe das Malachitgrün-Toluol, einen geringen Gelatinezusatz und den Formaldehyd. Während Ihrer 6wöchentlichen Arbeit ist die Prüfungsdosis vom Testgift Nr. 6 von 0,1 ml auf 0,12 ml gestiegen, was gegenüber der gewöhnlichen Giftabschwächung nur wenig bedeuten will.

Sehr wertvoll ist mir Ihre auf vielen Einzelversuchen beruhende endgültige Bestätigung meiner Behauptung gewesen, daß durch die individuelle Tetanusempfindlichkeit der Mäuse die Antitoxinbestimmung in ihrer Genauigkeit nicht beeinträchtigt wird. Sie haben sich davon überzeugt, daß, wenn man 10 Mäusen die gleiche Giftdosis subkutan injiziert, der krankmachende Effekt quantitativ gleich ist, vorausgesetzt, daß bei der Auswahl der Versuchsmäuse die Erfahrungen berücksichtigt werden, über welche ich im vorliegenden 12. Heft meiner Beiträge ausführlich berichtet habe. Müßte man bei der Benutzung von Mäusen als lebendes Reagens zur quantitativen Tetanusgiftbestimmung mit einer nennenswerten individuellen Differenz ihrer Giftempfindlichkeit rech-

nen, so wäre das eine ebenso schlimme Fehlerquelle für meine antitoxische Blutmengebestimmungsmethode, wie wenn Sie mit nicht genau geeichten Meßinstrumenten arbeiten würden. — Was diese angeht, so werden Sie sich viel Enttäuschungen, Kosten und Zeit ersparen, wenn Sie für Ihre späteren Blutuntersuchungen die in dem „Kobekasten" vereinigten und fortdauernd auf ihre einwandsfreie Beschaffenheit in meinem Institut kontrollierten Meßapparate benutzen.

Abgesehen von den für die Blutmengebestimmung erforderlichen methodischen Einzelheiten haben Sie auch die sonstigen von mir beschriebenen Methoden nachgeprüft.

Ich habe mich dabei von Ihnen überzeugen lassen, daß die volumetrische Proteïnbestimmung, wenn sie genau sein soll, mehr technische Schwierigkeiten macht und mehr zeitraubend ist, wie eine der bekannten gewichtsanalytischen Methoden. Von jetzt ab soll für uns die Essigsäure-Methode einzig und allein für vergleichende Blutproteïnprüfungen gewählt werden.

Auch die volumetrische Bestimmung des Verhältnisses von Blutkörperchenmasse und Plasma hat sich nicht als genau genug erwiesen. Ob an ihre Stelle mit befriedigenderem Ergebnis eine von den anderen Methoden gesetzt werden kann, die gegenwärtig zur Berechnung des prozentualen Erythrozytenanteils oder des Plasmavolums im Gesamtblut angewendet werden, läßt sich noch nicht voraussagen.

Die Schwierigkeiten zur Erlangung richtiger Viskositätszahlen scheinen mir noch nicht überwunden zu sein.

Dagegen haben sich gut bewährt unsere Bestimmung des spezifischen Gewichts und die Ermittelung von Zahlen für die Gerinnungsenergie des Oxalatplasmas. Namentlich die Bestimmung der Gerinnungsenergie unter physiologischen und pathologischen Lebensbedingungen, besonders auch in fieberhaft und fieberfrei verlaufenden Krankheitszuständen, in der Gravidität und im Puerperium, in kachektischen und plethorischen Zuständen, bei der Antikörperproduktion und im Antikörperverbrauch (z. B. im anaphylaktischen Shock und bei der Serumkrankheit) möchte ich auch an dieser Stelle für Ihre klinische Tätigkeit dringend zur Berücksichtigung empfehlen.

Nachzutragen habe ich als wichtige Methode für die Blutuntersuchung meine quantitative Bestimmung der Reaktion des Serums und des Plasmas auf Paranitrophenol, welchen Farbstoff ich als Indikator für den Alkaleszenzgrad seit 10 Jahren benutze. Ohne die Bestimmung der freien Anionen und Kationen in der zu untersuchenden Blutflüssigkeit ist u. a. auch,

wie Sie gesehen haben, eine reinliche Trennung der Proteïnfraktionen mit verschiedener physikalisch-chemischer und biologischer Funktion nicht zu erreichen.

Sie haben diese Erfahrung insbesondere gemacht bei Ihren Versuchen, im antitoxischen Blut die antitoxisch wirksamen und unwirksamen Proteïnfraktionen, sowie die zur Hervorrufung anaphylaktischer Vergiftungssymptome mehr oder weniger befähigten Proteïne zu trennen, um daraufhin ein „gereinigtes" Heilserum zu gewinnen. Die dabei zutagetretende Wichtigkeit meiner Paranitrophenolmethode haben Sie in vollem Umfange zu würdigen gelernt[1]).

Auch für andere Arbeiten in meinem staatlichen und privaten Institut, die außerhalb des Gebietes der Blutuntersuchung stehen, für die Tuberkulindiagnostik tuberkulöser Prozesse, welche Ihnen von Prof. Römer demonstriert worden ist; für meine phthiseogenetischen Untersuchungen und für die Tuberkulose-Immunisierung der Rinder und Schafe mit meinem Tulasepräparat; für die keimfreie Milchgewinnung in dem neuerbauten Musterstall, sowie für die Rahm- und Milchkonservierung mit dem Perhydraseverfahren; für die interessanten Eigenschaften des dabei benutzten Hepins und für die Verwendung des Hepins zur Herstellung von Sauerstoffbädern haben Sie sich interessiert.

Etwas genauer will ich noch darauf eingehen, was Sie aus unseren Kursusarbeiten für die Diphtherietherapie und speziell für die präventive Therapie der Schülerdiphtherie entnehmen können.

Ich habe Ihnen in einem besonderen Vortrag geschildert, wie groß die Gefahren für Leben und Gesundheit vieler Kinder sind, welche gerade jetzt in großen und kleinen Städten des deutschen Reiches unter heftigen Diphtherieepidemien leiden, und wie sehr durch den vielfach angeordneten Schulenschluß, durch die Störung eines geordneten Familienlebens und durch wirtschaftliche Schäden die Eltern dabei mitbetroffen werden.

Sind nun diese mißliebigen Verhältnisse unvermeidbar? Wäre es jetzt, wo wir nicht bloß ein gutes Heilmittel, sondern auch ein sicheres Schutzmittel für die Diphtherie haben, nicht an der Zeit, den Versuch zu unternehmen, diese Krankheit ebenso ungefährlich zu machen, wie es die Pockenkrankheit überall da geworden ist, wo man Jenners Schutzpockenimpfung zielbewußt durchgeführt hat?

Ich will es versuchen, Ihnen die Gründe klar zu legen, warum dieser naheliegende Gedanke bisher nicht verwirklicht worden ist,

[1]) In dem Kursus wurde besonders geübt die Heilserumreinigung mit Säuren, Kalialaun, Ammonsulfat, Magnesiumsulfat und Kalkpräparaten.

und wie nach meiner Kenntnis der Sachlage man es anzufangen hat, um auf dem Wege der immunisierenden Diphtherieantitoxinbehandlung zu einer erfolgreichen präventiven Diphtheriebekämpfung zu gelangen.

Alsbald nach der Entdeckung meines Diphtheriemittels habe ich es, zusammen mit meinem Freunde Wernicke, zunächst als Prophylaktikum empfohlen und mit gutem Erfolge namentlich im Oldenburgischen unter Mitwirkung des damaligen Stabsarztes Muttray zur Verhütung von Schulepidemien unter ähnlichen Verhältnissen, wie sie jetzt aus Groß-Berlin und anderen Städten berichtet werden, nutzbar gemacht. Ich habe nun nicht den geringsten Zweifel, daß man auf diesem Wege konsequent weiter fortgeschritten wäre, wenn nicht — entgegen meiner Erwartung — mein Diphtheriemittel sich als ein so gutes Heilmittel entpuppt hätte.

Muttray bekam für die Präventivtherapie im Jahre 1891/92 noch sehr geringwertige Sera und hat im Einzelfall nicht mehr als 20 bis höchstens 100 Antitoxineinheiten in 1—5 ml Serum subkutan eingespritzt und trotzdem bei dieser Dosierung ganz unzweideutige Schutzwirkung erreicht. Durchschnittlich war unser Diphtherieserum damals noch nicht 20fach, also 20mal weniger stark, wie die schwächsten Heilsera, die jetzt im Handelsverkehr zugelassen werden. Für Heilzwecke war damit nichts rechtes zu erreichen, und wenn es dabei geblieben wäre, so würden wir alles daran gesetzt haben, die diphtheriebedrohten Individuen vor der Erkrankung zu schützen, nötigenfalls, mit Rücksicht auf das Allgemeinwohl, ähnlich wie bei der Verhütung der Pockengefahr, durch zwangsweise Immunisierung. Der Einwand, daß die Jennersche Impfung mehrere Jahre lang, das Serum aber nur für wenige Wochen Krankheitsschutz gewährt, wäre nicht stichhaltig; denn wir wußten damals schon, daß wir auf einem Umwege das Serum zur Erreichung eines langdauernden Diphtherieschutzes tauglich machen können. Fügt man ihm nämlich Diphtherievirus oder Diphtheriegift in solcher Dosis hinzu, daß eine eben noch wahrnehmbare Allgemeinreaktion eintritt, die nicht bloß ebenso unschädlich, sondern noch weniger schädlich ist, wie die Vakzination, und die außerdem besser abgestuft werden kann, dann erlangen wir damit eine Immunisierung, die kaum weniger lange anhält, wie der Pockenschutz nach der Jennerschen Impfung. Die Ursache für den differenten Immunisierungseffekt einerseits nach der reinen Serumbehandlung und andererseits nach der kombinierten Behandlung[1]) ist Ihnen bekannt. Sie wissen, daß in jenem Fall die Immunität bedingt wird durch fremdartiges (heterogenes) Immunprotein oder Anti-

[1]) Mit dem jetzt von mir „TA“ genannten Diphtherieschutzmittel.

toxin, dessen der Organismus möglichst schnell sich zu entledigen bestrebt ist, im letzteren Fall aber durch selbstproduziertes Antitoxin oder homogenes Immunprotein, dessen Existenzdauer im Blute sehr viel länger bemessen ist. Das ist der eigentliche Sinn, welchen man bei der Etablierung des Unterschiedes zwischen der sogenannten passiven und aktiven Immunisierung im Auge zu behalten hat. Im wesentlichen, in bezug auf die Ursache des Krankheitsschutzes, verhalten sich aktive und passive Immunität gleich; denn in beiden Fällen handelt es sich um eine Antitoxin-Immunität.

Auch die jetzt so vielbesprochene Serumkrankheit hätte bei der Einführung der sicheren und langdauernden kombinierten Diphtherie-Immunisierung kein Hindernis für ihre allgemeine und obligatorische Einführung abgegeben. Sie wissen ja, daß die antitoxische Serumwirkung nur zu fürchten ist, wenn es sich um eine wiederholte Serumeinspritzung handelt, und daß die zweite und alle folgenden Einspritzungen von Serumproteinen unerwünschte Nebenwirkungen deswegen haben, weil nach voraufgegangener Proteinbehandlung im Organismus Antikörper zurückbleiben, welche ihn überempfindlich machen gegen Proteine von der gleichen Art. Diese überempfindlichmachenden oder anaphylaktisierenden Antikörper bleiben aber nicht für immer im lebenden Organismus zurück, und ich habe allen Grund zu der Annahme, daß der Krankheitsschutz nach meiner kombinierten Immunisierung länger anhält, wie die zuerst durch v. Pirquet gründlich studierte Serumanaphylaxie des Menschen.

Was endlich die zuweilen zu beobachtende primär-toxische Serumwirkung angeht, so ist sie nach allem, was ich davon weiß, in der Mehrzahl der Fälle bedingt durch ein Agens, welches man durch Erhitzen des Diphtherieserums auf 58°, ohne Beeinträchtigung seiner antitoxischen Wirkung, unschädlich machen kann, was bekanntlich für das sensibilierende Agens nicht gilt. Überdies sind die primär-toxischen Serumwirkungen nicht bloß selten, sondern in der Regel auch vollkommen ungefährlich, so daß in 500 Fällen, in welchen 1891/92 bis zu 5 ml Serum nur einmal gesunden Individuen zu Schutzzwecken eingespritzt worden waren, auch nicht ein einziges Mal eine Serumkrankheit beobachtet worden ist.

Angesichts dieser Sachlage wird mit Recht gefragt werden, warum denn, wenn wir es in der Hand haben, die Diphtherie ebenso in einem Lande auszutilgen, wie es mit den Pocken — dank der Zwangsimpfung — im Deutschen Reich geschehen ist, im Laufe von 20 Jahren nichts getan wurde, um ein so erstrebenswertes Ziel tatsächlich zu erreichen?

Meine Antwort darauf habe ich Ihnen schon gegeben. Die Ur-

sache dafür müssen Sie, so paradox es auf den ersten Blick klingt, in dem großen Erfolg meines Diphtheriemittels als Heilmittel suchen. Nehmen Sie an, Jenners Schutzbehandlung hätte sich im Beginn einer variolösen Infektion ebenso heilsam gezeigt, wie die jetzige serumtherapeutische Diphtheriebehandlung am ersten Krankheitstage, wo die Sterbeziffer der Sterbefälle noch nicht 1 Proz. erreicht, dann werden Sie mit mir zu der Meinung kommen, daß eine obligatorische Vakzination nie hätte durchgeführt werden können. Ist doch auch ohnedies in vielen Staaten, und vor allem im Vaterlande Jenners, vom guten Willen es abhängig, ob vakziniert wird oder nicht, und dieser Wille ist nicht gar zu groß, wenn die jetzt geringe Wahrscheinlichkeit, mit dem Pockenvirus infiziert zu werden, gegenübergestellt wird der mit der Impfung verbundenen Belästigung, den möglichen Impfschäden und dem Eingriff in das Selbstbestimmungsrecht. Man läßt sich allenfalls solche Eingriffe gefallen bei Kriegsgefahr und in anderen kritischen Situationen. Aber man sagt sich, daß es sich dann um Ausnahmegesetze handelt, die außer Kraft treten, wenn ihr besonderer Anlaß verschwunden ist. Mit den Pocken leben wir aber doch für gewöhnlich jetzt im Frieden!

Wenn nun bei uns das Schutzimpfungsgesetz trotz aller impfgegnerischen Angriffe aufrecht erhalten werden kann, für die Diphtherie aber, obwohl wir mit ihr gerade jetzt im bösen Kriege stehen, an eine obligatorische Immunisierung nicht gedacht wird, so trägt bewußt oder unbewußt die Zuversicht, mit welcher man auf die Heilkraft des Serums rechnet, daran die Schuld. Erst wenn so alarmierende Tatsachen in die Öffentlichkeit dringen, wie sie in letzter Zeit vielfach aus Berlin berichtet worden sind, kann sich der Mahnruf „caveant consules“ Gehör verschaffen.

Wie ohnmächtig gegenüber der Schülerdiphtherie die behördlicherseits angeordneten Maßnahmen gewesen sind, geht drastisch hervor aus einem Referat des bekannten Sozialhygienikers Prof. Lennhoff, welches er über eine Diphtheriedebatte in der gemeinsamen Sitzung der Gesellschaft für öffentliche Gesundheitspflege vom 5. Dezember 1911 in der Vossischen Zeitung veröffentlicht hat. Danach ist der prophylaktische Erfolg des Schulschlusses und der Desinfektion der Schulräume in Zeiten mit zahlreichen Diphtherieerkrankungen ganz illusorisch, und er muß illusorisch sein, solange die nicht mehr anzuzweifelnde Tatsache von der Verbreitung der Diphtherie im wesentlichen durch die Ansteckung von Person zu Person, und weiterhin die Tatsache von der Existenz des Diphtherievirus im Munde und im Nasenrachenraum vieler gesunder Kinder, zu Recht besteht. Daß wir durch die Desinfektion der Schulräume diese Ansteckungsquelle nicht treffen, und daß der Schulschluß in Permanenz erklärt werden müßte, wenn man nicht

verhindern kann, daß mit dem Wiederbeginn der Schule „Bazillenträger“ das Virus von neuem mitbringen, liegt klar zutage.

Die Heilkraft des Serums hat sich, wie der bekannte Kinderarzt Geh. Rat Baginsky in dieser Versammlung erklärte, nie glänzender gezeigt als jetzt. Auch die Schutzwirkung wurde allgemein zugestanden, und das Vertrauen auf die prophylaktische Heilserumwirkung ist dadurch zum Ausdruck gekommen, daß verschiedene Gemeindevertretungen Geldmittel bewilligt haben zur kostenfreien Serumabgabe an die Ärzte zum Zweck der Präventivinjektion. Damit wird nun zwar sicherlich schon viel genützt, aber es ist doch nicht alles, was man im Interesse der serumtherapeutischen Diphtheriebekämpfung tun kann. Man müßte darauf ausgehen, die Diphtherie, die nicht immer eine endemische Krankheit in europäischen Ländern war, wieder zu einer exotischen Seuche zu machen, wie die Pocken, nachdem sie Jahrhunderte lang in Mitteleuropa geherrscht hatten, wieder eine exotische Krankheit für uns geworden sind.

Diese Hoffnung dürften wir nicht hegen, wenn die Diphtheriebazillen ein bei uns auch in der freien Natur vegetierendes Virus wären, wie es z. B. das Typhusvirus und die ihm nahestehenden Bazillen der Koli-Gruppe sind, die vielleicht im menschlichen Organismus zum krankmachenden Virus sich umwandeln; oder wenn das Diphtherievirus, wie der Tuberkelbazillus, in vielen Tieren gute Existenzbedingungen vorfände; wenn endlich drittens der diphtherieerzeugende Bazillus, bei allen Menschen auf der Schleimhaut der Mund- und Nasenhöhle vorkäme. So liegt aber die Sache nicht.

Was zunächst sein Vorkommen in der freien Natur angeht, so würde jeder Winter dem Diphtherievirus bei uns bald ein Ende machen. Ich kenne kein Bakterium, welches kälteempfindlicher ist, wie der Löfflersche Bazillus der menschlichen Diphtherie. Das habe ich mit Wernicke erfahren, als wir im Winter 1891/92 unsere Kulturen von dem damals mit der Charité verbundenen Institut für Infektionskrankheiten nach der Chirurgischen Klinik in der Ziegelstraße transportierten, um dort unsere Immunisierungsversuche dem Geheimrat von Bergmann zu demonstrieren. Das Mißtrauen, welches dieser große Chirurg lange Zeit gegen die experimentelle Begründung meiner Serumtherapie gehegt hat, ist hauptsächlich auf das Mißlingen unserer damaligen Demonstration zurückzuführen. Die von uns vorbehandelten Meerschweine blieben nämlich zwar gesund, ebenso aber auch zu unserer großen Verwunderung die geichzeitig infizierten Kontrolltiere. Später fanden wir, daß bei dem an einem Kältetage erfolgten Transport die Diphtheriebazillen abgestorben waren! Durch die Bildung von Dauerformen

können sich die Diphtheriebazillen der abtötenden Kältewirkung nicht entziehen, und so muß ich annehmen, daß ebenso wie das Choleravirus auch das Diphtherievirus nur in tropischen Ländern außerhalb eines warmblütigen Wirtsorganismus dauernd verbreitet sein kann. In tierischen Organismen aber finden wir zwar diphtherieähnliche Krankheiten, namentlich bei Vögeln, nirgends aber den Löfflerschen Bazillus als deren Ursache. Im menschlichen Organismus schließlich hat er auch nur vorübergehendes Heimatrecht, wie wir gerade durch das sorgfältige Studium der „Bazillenträger" erfahren haben. Nur wo Diphtherieerkrankungen vorkommen oder vor nicht langer Zeit beobachtet worden sind, läßt sich bei gesunden Menschen der Diphtheriebazillus nachweisen. Die Diphtherie ist wie die Syphilis eine dem Menschengeschlecht eigentümliche Seuche. Aber wie das syphilitische Virus und wie das Pockenvirus bietet auch das Diphtherievirus gerade deswegen die allerbesten Chancen für seine radikale Ausrottung in allen Ländern, in denen es nicht in der freien Natur existenzfähig ist. Beim Pockenvirus ist einem konsequenten Vernichtungskampf uns der Sieg beschert worden. Daß bei der Syphilis ein solcher Kampf kaum ernstlich unternommen worden ist, trotzdem wir mit Sicherheit wissen, daß er siegreich für uns enden müßte, wenn wir jeden syphilitischen Mann und jede syphilitische Frau in ähnlicher Weise vom freien Verkehr ausschalten wollten, wie das mit leprösen Menschen geschah zu der Zeit und in den Ländern, wo der leproese Aussatz mehr gefürchtet wurde wie die Pest, möchte ich dem Umstande zuschreiben, daß das Quecksilber als gutes Syphilismittel entdeckt worden ist. Man greift eben bloß bei großer allgemeiner Not zu staatlichen Zwangsmitteln, zumal wenn sie die menschliche Freiheit wesentlich beschränken und außerdem für den von ihnen Betroffenen unbequem zu ertragen sind.

Solche Erwägungen waren es, welche, bei klarer Einsicht in die Möglichkeit einer erfolggekrönten Diphtherietilgung, mich bisher davon abgehalten haben, agitatorisch einzutreten für eine konsequente serumtherapeutische Diphtherie-Immunisierung.

In meiner eigenen Familie war meine Stellungnahme zur prophylaktischen Serumeinspritzung bisher durch folgende Überlegungen gekennzeichnet. Solange als umfangreichere Erfahrungen über die kombinierte Methode der Einspritzung von Serum plus Virus bzw. Toxin nicht vorliegen — Erfahrungen, welche nur in großen Krankenhäusern zu einwandsfreien Ergebnissen führen können —, kam diese Methode für meine Kinder um so weniger in Frage, als ich sie schon durch die jetzt übliche Antitoxinbehandlung vor den Gefahren der Diphtherie schützen kann. Als ultimum refugium bleibt immer die sofortige Serumeinspritzung beim Vorhandensein eines genügend

begründeten Verdachts, daß diphtherische Halserkrankung vorliegt. Wird dieser Verdacht später durch den Krankheitsverlauf und die bakteriologische Untersuchung bestätigt, dann bekommen die gesunden Kinder präventive Injektionen; auf strenge Isolierungsmaßnahmen verzichte ich um so mehr, als die Infektion einerseits doch kaum zu vermeiden und andererseits sogar erwünscht ist, da alsdann der Erfolg der Serumeinspritzung dem gleichkommen kann, welchen ich durch die kombinierte Methode erreichen würde. Die im Körper etwa vorhandenen Bazillen, zusammen mit dem eingespritzten Antitoxin, werden die Veranlassung zur Produktion von autochthonem Antitoxin, welches dann eine viel länger dauernde Immunität verbürgt, wie die Präventivinjektion in nicht infiziertem Zustande. Kommen in den Schulklassen, in welchen meine Kinder sitzen, Diphtheriefälle vor, dann halte ich sie weder vom Schulbesuch ab, noch wende ich da präventiv das Serum an. Das müßte nämlich so ziemlich jedes Jahr, zuweilen in einem Jahre mehrmals geschehen, und würde wahrscheinlich schon bei der schützenden Serumbehandlung, wenn sie wiederholt wird, ziemlich sicher aber, wenn hinterher doch einmal es zur Diphtherieerkrankung käme, bei der heilenden Serumeinspritzung zu anaphyklaktischen Symptomen führen, denen ich meine Kinder nicht gerne aussetzen mag.

Wenn ich nun glaube, daß für die Vermeidung der durch die Diphtherie dem einzelnen Menschen drohenden Gefahren auf diese Weise genügend Sorge getragen werden kann, so ist gegen die endemische Diphtherieverbreitung damit freilich nichts geschehen, und solange als durch die Anaphylaxieerzeugung meinem Serum ein Makel anhaftete, sah ich mich nicht in der Lage, andere Ratschläge, wenn ich danach gefragt wurde, bezüglich der serumtherapeutischen Diphtheriebekämpfung zu geben, als solche, welche den individuellen Krankheitsschutz angehen. Allenfalls riet ich dazu, dadurch auf eine Verringerung der Infektionsgelegenheit hinzuwirken, daß das Diphtherieserum benutzt wurde, um mittels einer Lokalbehandlung des Nasenrachenraumes die Bazillenträger vor der vom Diphtherievirus ihnen drohenden Gefahr zu schützen.

Es ist sehr auffallend, daß zu diesem Zweck das Diphtherieantitoxin noch so wenig angewendet wird. Schon die Erwägung, daß durch die Imprägnierung der bazillentragenden Schleimhäute mit der Antitoxinlösung die Diphtheriebazillen entgiftet werden und infolgedessen ihre Infektiosität für den Bazillenträger verlieren, hätte dazu auffordern müssen. Ich habe aber noch andere Gründe für die dringende Empfehlung einer lokalen Antitoxinbehandlung aller Individuen, welche im gesunden und kranken Zustande, sowie während der Rekonvaleszenz nachgewiesenermaßen Diphtheriebazillen in der

Mundhöhle, auf den Mandeln oder im Nasenrachenraum beherbergen. Man kann nämlich experimentell den Beweis dafür liefern, daß das Antitoxin, wenngleich es in vitro ohne Einfluß auf die Lebensfähigkeit der Löfflerschen Bazillen ist, in vivo trotzdem einen sehr merklichen antibakteriellen Effekt ausübt. Das ist schon vor langer Zeit in meinem Marburger Institut von Ransom festgestellt worden gelegentlich von Studien betreffend das Verhalten von virulenten und avirulenten Diphtheriebazillen in der Bauchhöhle von Meerschweinchen. Ransom fand da, daß zwar avirulente, aber nicht virulente Bazillen, wenn sie in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert in die Bauchhöhle gebracht werden, der Phagozytose anheimfallen; fügt man dagegen der Suspension eine geringe Antitoxindosis hinzu, dann werden auch die virulenten Bazillen von Freßzellen aufgenommen und gehen in ihnen allmählich zugrunde. Mit dieser Beobachtung bringe ich die Tatsache in Zusammenhang, daß beispielsweise in der Diphtherierekonvaleszenz von neuem sich einstellende diphtherische Beläge nicht bloß auffallend schnell durch die lokale Antitoxinbehandlung beseitigt werden, sondern daß auch der Bazillenschwund dadurch beschleunigt wird. Für die klinische Forschung wäre es eine dankbare Aufgabe, statistisch den Wert einer lokalen Antitoxinbehandlung der mit Diphtheriebazillen behafteten Schleimhautoberflächen zu prüfen und gleichzeitig zu untersuchen, ob danach ein beschleunigter Bazillenschwund mit einer gesteigerten Phagozytose Hand in Hand geht. Es darf nicht in Zweifel gezogen werden, daß — unter Voraussetzung der klinischen Bestätigung meiner vorstehenden Angaben — zur Diphtherietilgung durch die antitoxische Lokalbehandlung aller Bazillenträger sehr viel beigetragen werden kann. Als Lösungsmittel für das Antitoxin empfehle ich eines der gebräuchlichen, für die Schleimhäute indifferenten Mundwässer, und zwar soll die Antitoxinlösung durch einen Spray-Apparat oder energisches Betupfen zu einer möglichst intensiven Imprägnation der bazillentragenden Schleimhaut gebracht werden.

Noch mehr hoffe ich zur Tilgung der Diphtherie als Endemie beitragen zu können durch die Einführung eines Antitoxinpräparats, nach dessen Anwendung für prophylaktische Zwecke wir nicht mehr zu befürchten brauchen, daß die nachherige Behandlung mit einem der gebräuchlichen Handels-Sera zu Heilzwecken anaphylaktische Erkrankungssymptome auslöst. Das Tierexperiment liefert, wie Sie in eigenen Versuchen gesehen haben, einwandsfrei den Beweis dafür, daß mein „gereinigtes“ [1]) Antitoxinpräparat dieser Forderung in hohem Grade gerecht wird.

[1]) Mein „gereinigtes“ Serum, welches jetzt zur staatlichen Prüfung und zum geschäftlichen Vertriebe durch die Behringwerke zugelassen ist, führt den Namen von Behrings Semenserum“.

Die „Heilserumreinigung“ ist keine leichte Aufgabe; aber sie ist eine dankbare Aufgabe. Ich erinnere nur daran, daß Sie selbst, ohne auf meine kombinierte Reinigungsmethode zurückzugreifen, eine Serumverbesserung ums 8fache erreichen konnten, und Sie haben sich davon überzeugt, daß ein exakte Berechnung und ein präziser Ausdruck für den Grad der Serumverbesserung erreichbar ist. Wenn man nämlich den therapeutischen Heilserumwert in Antitoxin-Einheiten (= AE.) und den anaphylaktischen Giftwert in Anatoxin-Einheiten (= AnE.) experimentell feststellt, so wird der Heilserumwert um so größer sein, je weniger AnE. auf 1 AE. kommen. Für ein 400faches Handels-Diphtherieserum beträgt durchschnittlich, wie wir gefunden haben, die Zahl der auf 1 AE. kommenden AnE. $^1/_3$. Wenn Sie nun über ein aus dem 400fachen Diphtherieserum gewonnenes gereinigtes Präparat verfügen, welches auf 1 AE. nur $^1/_{24}$ AnE. enthält, dann ist die Gefahr der toxischen Nebenwirkung dieses Präparates 8mal geringer als bei dem Rohserum.

Bis zu welchem Grade die anaphylaktische Giftigkeit sich bei meiner kombinierten Methode wird herabdrücken lassen, wenn ich gereinigtes Heilserum für die Bedürfnisse der Praxis in größerem Maßstabe herstellen werde, läßt sich mit Sicherheit noch nicht voraussagen. In meinen vielen für wissenschaftliche Zwecke bisher ausgeführten Heilserumreinigungsversuchen habe ich als Optimum auf 1 DAE. (Dipththerieantitoxineinheit) $^1/_{40}$ AnE. bekommen. Der Aufwand an Arbeitskraft und Geldmitteln war dabei jedoch so groß, daß ich fürchte, für die Praxis mit Diphtherieantitoxinpräparaten von stärkerer relativer Anatoxizität mich begnügen zu müssen. Aber wenn wir auch nur dahin es bringen könnten, daß wir für prophylaktische Seruminjektionen Präparate anwenden, welche bloß noch $^1/_{20}$ AnE. auf 1 DAE. besitzen, dann halte ich das Auftreten einer Serumkrankheit auch bei anaphylaktisch überempfindlichen Individuen für ausgeschlossen. Für die klinische Prüfung dieser wichtigen Frage möchte ich Ihre Mitwirkung ganz besonders erbitten.

Herr Prof. Römer hat die Freundlichkeit gehabt, Sie mit der Diphtherie-Antitoxinbestimmung nach seiner Intrakutanmethode genau bekannt zu machen, und ich hoffe, daß Sie von ihr reichlich Gebrauch machen werden für die Blutprüfung von heilserumbehandelten Individuen, von Bazillenträgern, von Diphtherierekonvaleszenten usw., um danach prognostische Anhaltspunkte und allgemeingültige Indikationen für die Serumbehandlung zu gewinnen.