I. Tetanusbekämpfung.

1.

Ätiologie, Prognose und Therapie des Tetanus[1]).

Geschichtliche Bemerkungen zur Ätiologie und Therapie.

Der Starrkrampf (Tetanus), welcher im Anschluß an manche Verletzungen der Haut, der darunter liegenden Weichteile und Knochen auftritt, ist eine Infektionskrankheit, welche nur unter der Mitwirkung eines von außen stammenden Virus und des von ihm produzierten Giftes zustandekommt.

Dieser vor ca. 30 Jahren entdeckten Tatsache stand die zellularpathologische Krankheitslehre von Rudolf Virchow, dem magister mundi in medizinischen Dingen, gegenüber, nach welcher der Wundstarrkrampf die Folge einer mechanischen Reizwirkung auf das Nervensystem sein sollte. „Wenn jemand — sagt Virchow im zweiten Bande seines Archivs S. 28 — sich einen Glassplitter in den Fuß tritt und Tetanus bekommt, so wird der letztere durch die Entfernung des Splitters und die Herstellung einer einfachen Wunde geheilt werden können, solange noch nicht durch die ungeheuere Steigerung der Nervenströmungen eine Veränderung an den Nervenapparat gesetzt ist, welche die Erscheinungen des Tetanus hervorzubringen oder zu unterhalten vermag."

Der zwingenden Beweiskraft tierexperimenteller Forschung, welche unwiderleglich die infektiöse Natur des Tetanus demonstrierte, konnte Virchow auf die Dauer sich nicht verschließen; es bedurfte aber harter Kämpfe, bevor er und seine Schüler meine Behauptung gelten ließen, daß der Tetanus durch Unschädlichmachung des Tetanusgiftes im Inneren des Organismus mit Erfolg bekämpft werden kann. Nach Virchow konnte nur eine solche Therapie auf Erfolg rechnen, welche auf Zellen und Organe einwirkt. Von der Chininwirkung bei der Malaria sagt er beispielsweise (l c. S. 34): „Man begnügt sich beim Wechselfieber, die Anfälle durch Chinin zu unterbrechen, obwohl man unmöglich glauben kann, daß das in die Blutmasse aufgenommene Miasma durch das Chinin sogleich beseitigt wird; es ist daher notwendig, anzunehmen. daß nur die Impressionabilität des Nervensystems ge-

[1]) Aus „Schmidts Jahrbüchern der gesamten Medizin" Bd. 321 (1915).

schwächt wird, und daß nach Verminderung dieser Impressionabilität die übrigen Veränderungen sich allmählich spontan verwischen."

In dem stolzen Lehrgebäude der Zellularpathologie war nur Raum für eine zelluläre Therapie, nur diese durfte als „rationell" anerkannt werden. Die von mir angebahnte ätiologische Therapie, welche, ohne Rücksicht auf Zellen und Organe zu nehmen, nur die von außen stammenden Schädlichkeiten treffen will, wurde von Virchow durchaus abgelehnt.

In einer Reihe von Aufsätzen, welche ich 1893 in Nr. 24—27 der Deutschen medizinischen Wochenschrift unter dem Titel: „Ätiologisch-therapeutische Bestrebungen der Gegenwart" veröffentlichte, habe ich energisch meinen Standpunkt verteidigt und auf die therapeutische Sterilität von Virchows Krankheitslehre hingewiesen, auf deren Rechnung die Polypragmasie der nur symptomatisch denkenden Heilkünstler zu setzen ist. Die durch meine eigenen experimentell-therapeutischen Arbeiten total veränderte Stellungnahme brachte ich folgendermaßen zum Ausdruck:

„In seinem Archiv sagt R. Virchow in bezug auf die Therapie der Lungenentzündung: „„Es genügt nicht, jemanden, der nach einer Erkältung Pneumonie bekam, in eine gewöhnliche Temperatur zurückzuversetzen, denn nachdem einmal durch die Einwirkung der Kälte in den Ernährungsprozeß der Wandungen der Luftwege eine Veränderung gesetzt ist, die sich durch Veränderungen an der Kapillarzirkulation und an den Diffusionsströmungen zwischen Blut und Gewebe charakterisiert, so ist damit eine Reihe neuer Krankheitsbedingungen aufgetreten, welche mit der Kälte nichts mehr zu tun haben. Die Anwesenheit einer verstopfenden Masse in den Luftwegen, die gestörte Zirkulation durch die Lungengefäße mit dem Rückstau gegen das Herz usw., die Verkleinerung der respirierenden Fläche, die Behinderung der Exspirationsbewegungen, die durch das Exsudat und die Respirationsstörung gesetzte Veränderung des Blutes, die verschiedenartig hervorgebrachte Alteration der Nervenzentren — stellen ebensoviel neue Objekte für die Behandlung dar, denen gegenüber eine ontologische, spezifische oder essentielle Methode eine geistige Verirrung wäre."" Eine geistige Verirrung ist also das Bestreben, die ganze Pneumonie durch ein einziges Mittel heilen zu wollen! Das ist ein hartes Urteil für diejenigen, welche mit mir nicht bloß spezifische Heilmittel suchen, sondern auch der Meinung sind, daß es nur noch fleißiger Arbeit und genügender Mittel bedarf, um dieselben in die ärztliche Praxis einzuführen. Ich muß bei sorgfältiger Analyse der eben zitierten Stelle sagen, daß mir der Unterschied nicht recht klar geworden ist zwischen Virchows Standpunkt und demjenigen, welchen Ludwig Büchner mit folgenden Worten persiffliert: „„Die so-

genannte rationelle Therapie konnte nicht halten, was sie versprach .... Wie konnte auch eine Zusammenstellung von Grundsätzen, die, wenn wir ehrlich gegen uns selbst sein und die mit Floskeln ärmlich verbrämte Wahrheit ans Licht ziehen wollen, aus nichts anderem bestand, als aus der Ermahnung, kalt zu machen, wo es zu warm, und warm, wo es zu kalt sei, hinwegzunehmen, wo zuviel, und hinzuzutun, wo zu wenig, flüssig zu machen, wo etwas stockt, und wiederum zu verschließen, wo es fließt, aufzulösen, wo es zu fest, und zusammenzuziehen, wo es zu weich sei — wie konnte eine Zusammenstellung solcher Grundsätze, welche weit weniger aus der Erfahrung, als aus theoretischer Abstraktion gezogen waren, welche allgemeine Eigenschaften der Arzneimittel voraussetzen, die diese oft gar nicht besitzen, und deren Ausführung endlich im einzelnen Falle auf ganz relativen Anschauungen beruhen mußte — wie konnte sie, sagen wir, Anspruch auf wissenschaftliche Geltung machen? Jeder Versuch, diesem alten Schlendrian einen neuen Frack anzuziehen, mußte mißlingen, und vorurteilsfreie Ärzte, deren Gewissen noch nicht durch jahrelange Routine verhärtet ist, mögen heutzutage kaum mehr ohne eine Art von innerer Beschämung ein Rezept nach diesen Begriffen verschreiben."" (Virchow, Archiv Bd. 6. S. 280.) Die „neuen Objekte der Behandlung" bei der einen Krankheit, der Pneumonie, erfordern, wenn man die „Abschnitte" zählt, nach Virchow mindestens acht verschiedene Mittel; wir haben zuerst eine Antifebrile notwendig, dann ein Mittel, welches die Gefäßverstopfung aufhebt, eines, welches auf die Blutzirkulation und das Herz wirkt, eines oder mehrere, welche die Respirationsstörungen beeinflussen; dann bleibt noch das Exsudat und die Blutveränderung und, last not least, die Alteration der Nervenzentren; es ist nicht ganz leicht, sich vorzustellen, wie Virchow nach alledem in der Praxis eine Lungenentzündung behandeln würde; keinesfalls könnte die Behandlung eine andere sein, als eine rein symptomatische. Sowie man dagegen die Pneumonie als eine ätiologisch-einheitliche Krankheit ansieht, die durch ein von Mikroorganismen erzeugtes spezifisches Gift ausgelöst wird, sobald als man ferner davon ausgeht, daß es in erster Linie darauf ankommt, dieses Gift im Blute unschädlich zu machen, dann hört der Gedanke an die Möglichkeit eines spezifischen Mittels sofort auf, „eine geistige Verirrung" zu sein, dann wird er, falls es gelingt, ihn in die Wirklichkeit zu übersetzen, vielmehr zu einer Tat von ganz eminenter Bedeutung."

Man sieht, daß ich aus Zweckmäßigkeitsgründen, nämlich vom Standpunkt der von mir entdeckten Antikörpertherapie, unter den verschiedenen Faktoren, welche das Zustandekommen einer Krankheit bedingen, das greifbare Irritament in Gestalt eines Mikroorganismus und seines Giftes in den Vordergrund gestellt habe. Logisch

betrachtet, gehört zur Krankheitsätiologie aber noch vieles andere und mit Recht haben manche Theoretiker es beanstandet, wenn ein krankheitserzeugendes Virus von Bakteriologen als die Krankheitsursache bezeichnet worden ist. Daß ich diesen logischen Fehler durchaus nicht übersehen habe, mag folgendes Zitat aus dem Jahre 1893 in der Deutschen medizinischen Wochenschrift zeigen:

„Im Gegensatz zu bösen Geistern und anderen Ursachen im religiösen und mystischen Sinne erblickten naturphilosophische Mediziner in früherer Zeit die Ursache des normalen Lebens in der „Lebenskraft", die Ursache einer Krankheit aber in Kräften, welche mit bösen Winden in den Menschen hineinfuhren, oder in anderen personifiziert gedachten Kräften, die von dem gesunden lebendigen Organismus Besitz ergriffen, daselbst ein Eigenleben führten und dadurch den Lebensäußerungen eines kranken Menschen einen fremdartigen, spezifischen Charakter gaben. Jetzt sind es Bakterien bzw. Bakteriengifte, von deren Existenz in einem Organismus die Krankheit abgeleitet wird. Aber wie wir die Anschauung zurückweisen müssen, als im Widerstreit befindlich mit unserer modernen naturwissenschaftlichen Betrachtungsweise, daß die Krankheit eines Menschen das Zeichen eines Besessenseins von bösen Geistern ist, so müssen wir uns auch bewußt bleiben, daß die Bakterien keine causa sufficiens sind für eine Krankheit, daß vielmehr Virchow ganz Recht hat, wenn er verlangt, daß das lebende Substrat, an welchem sich die krankhaften Funktionen äußern, nicht außer acht zu lassen ist. Mit dieser Einschränkung gebraucht kann jedoch der Ausdruck „Krankheitsursache" für ein so wesentliches Entstehungsmoment einer Krankheit, wie es der Tuberkelbazillus für die Tuberkulose, der Diphtheriebazillus für die Diphtherie, der Tetanusbazillus für den Tetanus usw. sind, ohne Schaden auch weiter Anwendung finden."

Nomenklatur.

Wie bei manchen anderen Krankheiten, ist auch beim Tetanus zu berücksichtigen, daß die Namengebung von Klinikern, Ärzten und medizinischen Laien zumeist auf Grund von symptomatologischen Kriterien erfolgt ist, die einerseits nur selten die Wirkungssphäre des krankheitserregenden Irritaments vollständig ausfüllen und andererseits oft das Gebiet des Krankheitserregers überschreiten. So kann man scheinbar widersinnig von einem Tetanus sine tetano sprechen, und man spricht auch von einer Tetanie, die mit dem Tetanusbazillus nichts zu tun hat.

Solange, als man nur in symptomatisch wirksamen Medikamenten das Heil erblickte, machte es nicht viel aus, ob ein Muskelkrampf durch die Infektion mit dem Tetanusvirus bewirkt wird oder nicht; ob ein kruppöser Schleimhautbelag vom Löfflerschen

Diphtheriebazillus herrührt, oder von Streptokokken, oder von einem vulgären Ätzmittel; ob der durch Trübung des Sensoriums gekennzeichnete typhöse Zustand seine Entstehung dem Eberthschen Typhusbazillus verdankt, oder dem Virus des Typhus recurrens, exanthematicus usw.; ob der Krusesche Bazillus oder der Flexnersche, oder gar die Kartulissche Amöbe dysenterieähnliche Zustände hervorruft. Seitdem wir aber gelernt haben, infektiöse Krankheiten mit spezifischen Mitteln wirksam zu bekämpfen, wäre es wohl an der Zeit, der verwirrenden Namengebung ein Ende zu machen, um zu verhüten, daß Ärzte und medizinische Laien vom Tetanusserum, Diphtherieserum, Typhusserum, Dysenterieserum Schutz- und Heilerfolge erwarten bei allen Krankheitsformen, die mit den Worten Tetanus, Diphtherie, Typhus und Dysenterie gegenwärtig noch in Zusammenhang gebracht werden.

Über exogene und endogene Krankheitsbedingungen.

Ich unterscheide in der Ätiologie einer Krankheit die exogenen und die endogenen Bedingungen ihrer Entstehung.

Für die Entstehung des Tetanus ist das spezifische Toxin die essentielle exogene Krankheitsursache. Das belebte Virus, in Gestalt von Bazillen und Sporen, ist als solches zur Hervorrufung des Tetanus nicht befähigt, sondern nur das von ihm produzierte gelöste Gift, welches von den Nervenendigungen aufgenommen und zum Rückenmark endosmotisch, in der Achsenzylinderbahn, weiter befördert wird — ganz ähnlich wie lösliche Substanzen des Erdreichs von den Wurzeln zum Baumstamm endosmotisch aufsteigen. Erst von da ab, wo das Toxin die Vorderstränge des Rückenmarkes erreicht hat, treten tetanische Symptome im zugehörigen Muskelgebiet auf.

Wie und wo dem Toxin Gelegenheit gegeben wird zur Imprägnation eines neuralen Wurzelgebietes, das zu erfahren ist zwar nicht unwichtig. Mag nun aber das aus Kulturen fertig gewonnene Toxin mit Hilfe einer Injektionsspritze parenteral einverleibt werden (vom Magen aus, enteral, ist es bei unverletzter intestinaler Schleimhaut unwirksam), oder mag in Hieb-, Stich-, Geschoßwunden nicht das fertige Toxin, sondern das in der Humuserde häufig anzutreffende Virus durch Staub- und Erdpartikel so importiert werden, daß das Toxin in vivo produziert werden kann — alle diese Möglichkeiten, wenn sie zur Wirklichkeit werden, rechne ich zu den akzidentellen exogenen Krankheitsbedingungen.

Zu den akzidentellen Krankheitsbedingungen gehört auch der Einfluß eines Nachtlagers im Freien, nach welchem, zumal bei betrunkenen Personen, zuweilen eine tetanische Erkrankung beobachtet wird. Für die so entstehende Krankheit ist der Name Tetanus rheumaticus in die medizinische Sprache eingeführt worden.

Ebensowenig aber, wie der in den Fuß eingetretene Glassplitter Virchows als solcher wesentlich (essentiell) an der Entstehung des Tetanus beteiligt ist, ebensowenig kann die heftigste Erkältung und Zugluft zum Tetanus führen ohne die Mitwirkung des spezifischen Tetanusgiftes. Bei einem sinnlos betrunkenen Manne, welcher im Berliner Tiergarten auf dem Erdboden eine Nacht geschlafen hatte, konnte der Tetanus zurückgeführt werden auf das Eindringen von sporenhaltiger Erde in die Ellenbogenhaut unter der Wucht der aufliegenden Körperlast, wodurch eine Wundinfektion zustande kam, die zur Entstehung von Tetanustoxin Gelegenheit gab!

Aber auch das stärkste Tetanusgift kann keinen Tetanus verursachen, wenn die zweite essentielle Krankheitsbedingung fehlt, welche nicht von außen herstammt, sondern im lebenden Organismus zu suchen ist. Diese endogene Bedingung, die Empfänglichkeit (Disposition) für die Erkrankung an Tetanus ist äußerst gering bei verschiedenen Geflügelarten, dagegen recht groß bei den meisten Säugetierarten, wie wir durch die experimentelle Forschung erfahren haben. Spontan tritt freilich der Tetanus fast nur bei Pferden und beim Menschen auf. Indessen wäre es ein Irrtum, zu glauben, daß das deswegen so sei, weil alle anderen Säugetierarten in geringerem Grade tetanusempfänglich sind; vielmehr haben wir die Ursache für das fast gänzliche Fehlen von spontanen Tetanusfällen beispielsweise bei den Mäusen in dem Mangel der zur parenteralen Infektion führenden Gelegenheitsursachen zu erblicken. Eine Maus läuft gefahrlos über sporentragende Glassplitter, verrostete Nägel, Holzsplitter usw. hinweg, wo ein Pferd sich diese Fremdkörper in den Huf tritt, und diejenigen Zufälle, welche die häufigsten Tetanusfälle beim Menschen herbeiführen, fehlen gleichfalls bei den Mäusen. Die endogene essentielle Krankheitsbedingung ist bei diesen Tieren in hohem Grade vorhanden, aber die in der Gesamtkonstitution gegebene akzidentelle Disposition fehlt fast vollständig — ein Verhältnis, welches übrigens bei Mäusen und Meerschweinchen auch für den Milzbrand zutrifft.

Bezüglich derjenigen akzidentellen Faktoren für die Krankheitsentstehung, welche Pettenkofer als örtliche und zeitliche Disposition in den Mittelpunkt der ätiologischen Betrachtung gestellt hat, verdient besondere Erwähnung die Tatsache, daß gewisse Schlachtfelder im Westen gegenwärtig einen abnorm starken Beitrag zur Morbiditäts- und Mortalitätsstatistik des Tetanus geliefert haben.

Über die angeborene Tetanusempfänglichkeit.

Die essentielle endogene Disposition zur Erkrankung an Tetanus, welche man auch als angeborenen Empfänglichkeitsgrad bezeichnen kann, hat sich in den zahllosen Tierexperimenten, in

welchen sie quantitativ sehr genau bestimmt werden kann, bei allen normalen Individuen derselben Art als überaus gleichmäßig erwiesen, und es ist anzunehmen, daß von diesem gesetzmäßigen Verhalten auch der Mensch keine Ausnahme macht. Die scheinbaren individuellen Verschiedenheiten haben hauptsächlich ihre Ursache in der qualitativen und quantitativen Verschiedenheit des importierten Virus, zum Teil wohl auch in der Art der Verletzung. Akzidentell kann dann der Grad der individuellen Empfänglichkeit beträchtlich vermehrt und vermindert werden infolge einer voraufgegangenen Beeinflussung des Organismus durch das Tetanusvirus und das von ihm produzierte Gift, und zwar kann diese Beeinflussung stattfinden ohne jede merkliche Störung des Gesundheitszustandes, speziell auch ohne jede Spur von tetanischen Symptomen. Durch die antitoxischen Antikörper wird der Empfänglichkeitsgrad stets vermindert.

Klassifikation des Tetanus.

Die Einreihung des Tetanus unter die Krankheitsgruppen der Schulmedizin kann von sehr verschiedenen Gesichtspunkten aus erfolgen.

Der Tetanus ist zweifellos eine Erkrankung des Nervensystems, und als solche ist er auch in der vorbakteriologischen Zeit klassifiziert worden. Zur Infektionskrankheit wurde er erst vor ca. 30 Jahren.

Die Hygiene unterscheidet innerhalb der Infektionskrankheiten als besonders wichtige Krankheitsgruppe die Bodenkrankheiten, zu welchen auch die Kriegsseuchen Typhus, Ruhr und Cholera gehören, die man aber auch den Trinkwasserkrankheiten zurechnen kann. Der Tetanus ist nun in noch strengerem Sinne des Wortes eine Bodenkrankheit. Auch die Malaria kann man als solche betrachten. Daß die Malaria es verdient, auch als Wundinfektionskrankheit mit dem Tetanus zusammen genannt zu werden, ist vielleicht eine der überraschendsten Entdeckungen auf dem Gebiet der ätiologischen Krankheitslehre.

Frühzeitige Diagnose der tetanischen Infektion.

Es gibt kaum eine andere Infektionskrankheit, welche leichter und früher symptomatologisch diagnostiziert werden kann, wie der Tetanus. Trotzdem ist es nicht unwichtig für den Kliniker, zu erwägen, ob nicht eine ätiologische Diagnose wesentliche Fortschritte namentlich nach der Richtung anbahnen könnte, daß die Infektion schon vor dem Ausbruch der ersten Tetanussymptome, innerhalb des Inkubationsstadiums, erkannt wird. In manchen Fällen wird die kulturelle und tierexperimentelle Prüfung der Wunde und des in ihr befindlichen Fremdkörpers ein positives Er-

gebnis zutage fördern können. Es wäre aber durchaus verfehlt, davon die serumtherapeutische Präventivbehandlung abhängig zu machen. Eher wäre daran zu denken, wenn es gelingen würde, durch die Untersuchung des Blutes frühzeitig die stattgefundene Infektion mit einiger Sicherheit zu erkennen. Meine auf dieses Ziel gerichteten Experimente haben bisher jedoch kein befriedigendes Resultat gehabt.

Prognose des Tetanus.

Die Prognose des Tetanus im Einzelfalle ist bis zu einem gewissen Grade abhängig von der Dauer des Inkubationsstadiums. Im allgemeinen muß sie um so ungünstiger gestellt werden, je kürzer der Zeitraum zwischen dem Virusimport und dem Ausbruch der ersten Tetanussymptome ist. Von 100 Fällen, in welchen diese schon nach 5 Tagen oder nach noch kürzerer Zeit sich einstellen, wird kaum einer mit dem Leben davonkommen, wenn nicht die serumtherapeutische Behandlung den Verlauf in ähnlicher Art beeinflussen kann, wie in dem Fall, welchen ich in Nr. 41 der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1914 folgendermaßen beschrieben habe:

„Einer meiner technischen Mitarbeiter, H. Sch., der seit einem Vierteljahrhundert bei mir tätig ist, erlitt an der rechten Palma manus dadurch eine Tetanusinfektion, daß ihm ein Literkolben mit Tetanusbouillonkultur in der Hand zerbrach, wobei Glassplitter in die Tiefe unter das sehnige Gewebe eindrangen. Das geschah am Sonntag, den 9. November 1902, vormittags 9 Uhr. Am gleichen Tage nachmittags kam er in die Behandlung von dem jetzigen Würzburger Chirurgen Enderlen, der ihm, neben sorgfältiger antiseptischer Behandlung, am rechten Arm eine reichliche Antitoxininjektion verabfolgte. Nach wenigen Tagen war die Handwunde geheilt. Aber schon nach 4 Tagen machten sich krankhafte, tetanusverdächtige Symptome bemerkbar, die am Freitag, den 13. November, in unzweideutigen Starrkrampf der Unterarmmuskulatur übergingen und trotz weiterer Serumeinspritzung bis zum Sonntag, den 16., zum Tetanus der Schultermuskulatur, Kinnbackenstarrkrampf, Starre der Augenlidmuskulatur und bösen Allgemeinsymptomen sich steigerten. Die Prognose beim Konsilium zwischen Küster, dem Direktor der Chirurgischen Klinik, Enderlen und mir wurde so ungünstig gestellt, daß ich nur noch von der neuralen Injektion mir Rettung versprechen konnte. Küster legte dann die Hauptnervenstämme in der rechten Achselhöhle frei und injizierte in jeden von ihnen von meinem stärksten Serum soviel als möglich. Und das Wunderbare wurde nun Ereignis: Der Tetanus kam zum Stillstand und gelangte dann zwar sehr langsam, aber nach stetiger Besserung zur Heilung. Lange Zeit war die Gebrauchsfähigkeit des rechten Armes beeinträchtigt, ist aber dann vollständig wiedergekehrt."

Im vorstehend beschriebenen Falle muß ein beträchtliches Multiplum der tödlichen Minimaldosis in die Wunde hineingelangt sein. Wenn ein Pferd so infiziert wird, daß es vom Tetanusvirus diejenige Dosis erhält, welche es nach ca. 12 Tagen deutlich erkranken und nach ca. 20 Tagen sterben läßt, dann muß ich diese Dose mindestens ums 10fache steigern, um das Inkubationsstadium auf 5 Tage zu verkürzen, wonach der Tod schon 24—48 Stunden später, also schon spätestens 7 Tage nach der Infektion, eintritt.

Solche foudroyanten Todesfälle gelangen beim Menschen in Friedenszeiten kaum zur Beobachtung; im Kriege aber kommen sie nicht gar zu selten vor.

Letalitätsstatistik des Tetanus.

Mit der Dauer des Inkubationsstadiums pflegt der Krankheitsverlauf zwar in die Länge gezogen zu werden. Schließlich aber gehört ohne spezifische Therapie die Lebensrettung immer zu den Ausnahmen; denn fast alle Autoren, welche über die Letalität (= Verhältniszahl zwischen Morbidität und Mortalität) an der Hand von großen Zahlen in vorantitoxischer Zeit berichtet haben, kommen auf 85—90 Proz. Todesfälle. Edm. Rose sagt in seiner großen Tetanus-Monographie S. 479:

„Es starben in:

Guys Hospital	von	63	Fällen	84,2	Proz. (nach Poland)
Glasgow Hospital	„	48	„	87,5	„
Sezessionskrieg	„	505	„	89,3	„
Bethanien	„	100	„	86,0	„

Im ganzen also starben von 716 Fällen 631 oder 88 Proz. an Wundstarrkrampf. Für Bethanien sehen wir von den Fällen dabei ab, bei denen keine Wundfläche und auch keine Verletzung konstatiert ist. Bei diesen, im ganzen 24 Fälle, ist die Mortalität 75 Proz., so daß die Gesamtmortalität aller in diesen 50 Jahren bei uns vorgekommenen Starrkrampffälle (124) 83,87 Proz. beträgt. Man sieht daraus, wie gering die Schwankungen der Mortalität in so verschiedenen Spitalverhältnissen (Ägypten, England, Amerika, Berlin, Kriegs- und Friedenspraxis) sich gestalten.“

Auf S. 530 (l. c.) schreibt Rose in bezug auf den Erfolg der Behandlung des Tetanus: „Daß die Erfolge bis jetzt nicht groß gewesen, hat ja leider, wie wir sehen, die Statistik im großen gezeigt: die Mortalität des Wundstarrkrampfes beträgt eben 88 Proz. Von 9 Fällen kommt einer durch! Kann auch manchmal bei kleinen Zahlen ein oder der andere Beobachter mehr als gewöhnlich in seinen Resultaten begünstigt erscheinen, so fragt sich dabei doch stets, wieviel dabei etwa auf die zufällige Häufung leichter Formen kommt.“

Rose kennt sehr gut auch ziemlich große Statistiken, welche viel kleinere Sterblichkeitsziffern ausrechnen, z. B. die Statistik von

Friederich aus dem Jahre 1837. In dieser Statistik handelt es sich aber um aus der Literatur zusammengesuchte Einzelfälle, und wenn Friederich bloß 53 Proz. Sterbefälle hat unter 252 Fällen, so sagt Rose mit Recht dazu (S. 478): „Solche Zusammenstellungen aus der in der Literatur vorliegenden Kasuistik, wie sie zuerst Friederich gemacht, haben geringen Wert, weil ja meist nur die seltenen Vorkommnisse mitgeteilt werden, und das ist ja beim Tetanus schon eine Heilung."

Wie kritikbedürftig die Statistiken mit relativ niedriger Tetanusletalität sind, zeigt u. a. auch die Erlanger Dissertation von Carl Theodor Curschmann aus dem Jahre 1889. Curschmann berechnete für 912 von ihm aus der Literatur zusammengestellte Fälle eine Letalität von 44,6 Proz. Er selbst aber sagt dazu: „Die von Friederich und von mir gefundenen Resultate sind jedenfalls viel zu günstig, da in der Literatur Heilungen fast durchweg, letal verlaufene Fälle jedoch oft nur dann veröffentlicht werden, wenn sich irgend welche interessante Nebenerscheinungen darboten. Jedenfalls beweist die statistische Zusammenstellung aus Spitälern — wenn die Fälle lückenlos berücksichtigt werden —, daß unter 100 Erkrankungen an Tetanus ungefähr 85 ihren Ausgang in Tod nehmen."

Die Kriegsfälle aber haben in allen mir bekannten Statistiken eine Letalität von mindestens 90 Proz.

In Nr. 52 der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1914 finde ich in dem Tetanusartikel von Generalarzt Dr. F. Stricker folgende für die Jetztzeit ganz besonders wichtige Notizen:

„Die Angaben über die Häufigkeit des Wundstarrkrampfes 1870/71 sind als zuverlässig anzusehen. Danach entfielen auf 99 566 Verwundete 350 = 0,35 Proz. Tetanuskranke, eine im Vergleich mit vielen Kriegserfahrungen früherer Jahre recht hohe Morbiditätsziffer, die noch höher wird, wenn 16 Fälle, die man nach damaligem Brauch als idiopathische oder rheumatische bezeichnete, hinzugerechnet werden, da sie dann 366 = 0,38 Proz. beträgt. Alles, was ich gehört und gesehen habe, deutet darauf hin, daß schon bis November 1914 die Zahl der Tetanusfälle unter den deutschen Kämpfern auf französischem und russischem Boden vergleichsweise ungewöhnlich groß ist. Ein Zusammenhang ist wahrscheinlich darin zu suchen, daß der militärisch wiederholt nötig gewordene Stellungskrieg auf die Häufigkeit schwerer, durch Träger des Infektionsstoffes verunreinigter Granatverletzungen ungünstig eingewirkt hat. Man bedenke nur, daß 1870/71 2,5 Proz. aller Granatwunden mit Tetanus kompliziert waren . . . . Die Sterblichkeit an Wundstarrkrampf im Feldzug 1870/71 war zwar groß, aber doch nicht größer als in früheren Kriegen mit ungefähr gleichen Krankenzahlen. Von 326 Kranken starben 295 = 90,49 Proz.

Über den Einfluß der antitoxischen Tetanustherapie auf die Letalitäts-, Morbiditäts- und Mortalitätsziffern.

Wenn mich nicht alles täuscht, so wird die Tetanusletalität im gegenwärtigen Kriege weit unter 90 Proz. betragen. Sollte das der Fall sein, so werden wir die Herabsetzung der Sterbeziffer ebenso auf Rechnung der antitoxischen Tetanustherapie zu setzen haben, wie trotz aller gegnerischen Behauptungen die im Verhältnis zur vorantitoxischen Zeit ca. ums Dreifache geringer gewordene Diptherieletalität der antitoxischen Diphtherietherapie zuzuschreiben ist; denn alle symptomatischen Mittel, welche im wissenschaftlichen Experiment erfolglos sind, haben weder vor noch nach der Tetanusantitoxinentdeckung die durchschnittliche Sterblichkeitsziffer herabzusetzen vermocht. Das jetzt viel genannte Magnesiumsulfat ist nicht anders zu beurteilen, wie Chloralhydrat und Opiate, deren narkotische Wirkung zwar durchaus wünschenswert sein kann mit Rücksicht auf das subjektive Befinden des Patienten und das Mitgefühl des Pflegepersonals, die aber im einwandfrei angestellten Experiment eine heilsame Wirkung quoad vitam nicht erkennen lassen.

Über die Indikationen für die serumtherapeutische Tetanusbehandlung habe ich mich schon in Nr. 41 und 46 der Deutschen medizinischen Wochenschrift (1914) ausgesprochen. Hier will ich noch ganz besonders betonen, daß uns das Tetanusserum nicht bloß ein Mittel an die Hand gibt zur günstigen Beeinflussung der Letalität, d. h. zur Verminderung der auf 100 Erkrankungsfälle kommenden Todesfälle, sondern auch zur Verminderung der Morbidität und damit zur wesentlichen Herabsetzung der Mortalität, d. h. der Tetanussterbeziffer berechnet auf die Gesamtzahl der Heeresstärke. Daß dieses nach meiner Auffassung wichtigste Ziel erreichbar ist, wenn das Serum prophylaktisch angewendet wird, dafür finde ich einen wie mir scheint durchaus stichhaltigen Beweis in der folgenden „feldärztlichen Notiz“:

Unter dem Titel „Vorbeugende Wundstarrkrampfimpfungen“ hat Dr. Viktor Hufnagel (Bad Orb), Stabsarzt der Landwehr, und zurzeit Chefarzt des Kaiserlich Deutschen Festungslazaretts Namur in Nr. 51 der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1914 folgendes mitgeteilt:

„Im Festungslazarett Namur gelangten vom 11. September, dem Tage seiner Einrichtung ab, im ganzen 2193 Mannschaften bis zum 30. November zur Aufnahme, darunter 27 Tetanusfälle. Die gesammelten Erfahrungen darüber sollen in dieser Wochenschrift zur Veröffentlichung gelangen. Vom 15. Oktober ab wurde bei sämtlichen, in großer Anzahl täglich zugehenden Verwundeten eine vorbeugende Impfung (20 AE.)

vorgenommen. Seitdem ist kein Geimpfter mehr erkrankt, obgleich sich unter den 1195 seit dem letztgenannten Tage zugegangenen Mannschaften sehr viele, zum großen Teile sehr schwer Verwundete befanden."

Organisatorische Arbeit zur Durchführung der prophylaktischen Tetanusbekämpfung mit Hilfe von Tetanus-Immunserum.

Daß es wünschenswert ist, alle durch die besondere Art der Kriegsverletzungen vom Tetanus stark bedrohten Vaterlandsverteidiger prophylaktisch mit Tetanusantitoxin zu behandeln, wird in den zahlreichen Publikationen über den Wundstarrkrampf aus den letztvergangenen Monaten ausnahmslos anerkannt, gleichzeitig aber von den meisten Autoren darauf hingewiesen, daß diesem Wunsche nicht Genüge geleistet werden könne, weil es an den dazu erforderlichen großen Serummengen fehle. Dieser Einwand war im Beginn des Krieges und noch bis in den Dezember des vergangenen Jahres berechtigt; gegenwärtig aber — seit Januar 1915 — trifft er nicht mehr zu. Nachdem nämlich auf Veranlassung der Medizinalabteilung des Kriegsministeriums die Behringwerke Marburg-Bremen ihren Tetanusantitoxinproduktions-Betrieb vergrößert haben, stehen monatlich jetzt aus Marburg ca. 1 200 000 AE. zur Verfügung, d. h. 60 000 Schutzdosen von der bei uns üblichen Stärke à 20 AE. Nimmt man die Produktion der Höchster Farbwerke hinzu, dann kann man mit ca. 100 000 Schutzdosen monatlich rechnen, wodurch voraussichtlich der Bedarf für unser deutsches Kriegsheer gedeckt wird. 100 000 von unseren Schutzdosen sind enthalten in 500 Liter 4fachem und in 333½ Liter 6fachem Tetanusserum. Ein mir durch den Direktor des Hygienischen Instituts in Gießen (Prof. Dr. Schmidt) zur Prüfung übergebenes französisches Tetanusserum ist nur 1fach normal. Wollten wir die vom Pariser Pasteur-Institut empfohlene Schutzdosis von 10 ccm = 10 AE. verwenden, so würden wir monatlich sogar über ca. 200 000 schützende Einzeldosen disponieren können.

Solange freilich, als wir viele Fälle von schon ausgebrochenem Tetanus serumtherapeutisch zu behandeln haben, verringern sich diese Zahlen ganz beträchtlich, da nach den mir vorliegenden Berichten durchschnittlich für jeden Tetanusfall mindestens 200 AE. verbraucht werden. Es steht aber zu erwarten, daß mit der zunehmenden präventiven Behandlung der Verbrauch von Tetanusantitoxin für die kurative Serumtherapie stetig abnehmen wird.

Für die Kriegszeit ist auch die Anwendung von 2fach normalem Serum vom Preußischen Ministerium des Innern bei uns als zulässig

erklärt worden. Man sollte aber so wenig wie möglich von dieser ministeriellen Erlaubnis Gebrauch machen und statt dessen die Verwendung von hochwertigem (6fachem) Serum bevorzugen. Vom 2fachen Serum müssen 10 ccm injiziert werden, um die Dosis von 20 AE. zu verabfolgen. Wenngleich nun die erstmalige Injektion dieser 10 ccm gerade bei unseren Soldaten nur ausnahmsweise unerwünschte Nebenwirkungen zur Folge hat — viel seltener jedenfalls als bei der Serumbehandlung von Kindern —, so müssen wir doch auch an die Wiederholung der Serumbehandlung denken, bei welcher mit der Menge der parenteral einverleibten Pferdeproteinsubstanz die Wahrscheinlichkeit des Eintrittes der sogenannten „Serumkrankheit" immer größer wird. Dazu kommt, daß bei lebensgefährlich kranken Patienten die medikamentös erzeugte Gesundheitsstörung viel weniger Bedenken erregt, wie bei den von der Krankheit erst bedrohten Menschen. Und schließlich ist auch noch zu berücksichtigen, daß die Beeinflussung des Allgemeinbefindens durch große Proteindosen mit einem beschleunigten Proteinabbau einhergeht, der seinerseits wieder im Zusammenhang steht mit einem beschleunigten Antitoxinschwund und mit einer Verringerung der Immunitätsdauer. Alle diese Nachteile sind in viel geringerem Grade zu befürchten, wenn statt 10 ccm 2faches nur $3^1/_3$ ccm 6faches Serum injiziert werden. Wo alsbald nach einer infektionsverdächtigen Verwundung die Seruminjektion gemacht werden kann, da glaube ich sogar die französische Schutzdosis von nur 10 AE. empfehlen zu dürfen, welche schon in 2 ccm 6fachem Serum reichlich enthalten ist.

Jetzt, wo nach meiner Kenntnis der Sachlage dem Mangel an Tetanusheilserum abgeholfen ist, können wir innerhalb der Behringwerke auch noch die mühsamere und langwierige Herstellung von einem besonderen „Immunserum" betreiben, welches noch mehr wie unser hochwertiges Serum Nebenwirkungen vermeiden läßt. Über die wissenschaftliche Grundlage dieses Immunserums habe ich mich in Nr. 41 der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1914 folgendermaßen ausgesprochen:

„Die antitoxische Schutzwirkung ist gebunden an Serumprotein, welches, wenn es aus Pferdeblutserum oder aus anderen dem menschlichen Blut heterogenen Serumarten herstammt, im menschlichen Organismus fermentativ zerfällt und innerhalb von etwa 20 Tagen verschwunden ist, womit die Schutzwirkung ein Ende erreicht. Wiederholt man bei fortbestehender oder erneuter Infektionsgefahr die präventive Seruminjektion, dann verringert sich die Dauer der Schutzwirkung bis auf 5—8 Tage. Es tritt nämlich nach der Erstinjektion des antitoxischen Proteins der sogenannte anaphylaktische

Zustand ein, in welchem der fermentative Abbau bei der Reinjektion der gleichen Serumart stark beschleunigt ist.

Mit dem anaphylaktisch beschleunigten Proteinabbau steht in engem Zusammenhang die vermehrte Neigung reinjizierter Individuen zum Befallenwerden durch die von v. Pirquet sogenannte Serumkrankheit, welche sich in Exanthemen und anderweitigen Reaktionen mit fieberhaftem Verlauf äußert. Die Gefahren der Serumkrankheit nach wiederholter Injektion sind vielfach stark übertrieben worden, aber es läßt sich nicht leugnen, daß die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt von Serumexanthemen usw. bei erstmaliger Injektion einer gegebenen Serummenge geringer ist, wie bei wiederholter Injektion der gleichen Dosis. Der Eintritt der Serumkrankheit ist auch noch von anderen Faktoren abhängig, unter welchen die mit der Antitoxindosis gleichzeitig eingespritzte Proteinmenge obenan zu stellen ist.

Die staatliche Prüfung erstreckt sich außer auf den Antitoxingehalt auch noch auf Klarheit und Fehlen eines Bodensatzes, Sterilität, Karbolsäuregehalt, Unschädlichkeit für Meerschweinchen und Proteingehalt. Die Behringwerke dehnen nun speziell für die zur Immunisierung dienenden Präparate die Prüfung noch aus auf den Grad der anaphylaktischen Giftigkeit (den anatoxischen Index) nach der in v. Behrings „Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten“ S. 118 beschriebenen Methode.“

Über die kurative Tetanusbekämpfung mit Tetanusantitoxin.

Die zahlreichen während der jetzigen Kriegszeit erschienenen Tetanusartikel (Czerny, Kocher, Kreuter, Jehn, Hochhaus, Jacobsthal, Mühsam, Lewandowsky, Stricker usw.) lassen erkennen, daß die Wirksamkeit des Tetanusserums auch als Heilmittel immer größere Anerkennung findet. Aus allerletzter Zeit liegen mir zwei Mitteilungen vor, auf welche ich noch besonders hinweisen möchte.

Im Referatenteil der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1915 Nr. 1 finde ich einen Bericht über den Kriegsseuchenabend des Münchener ärztlichen Vereins vom 9. Dezember 1914, welcher die Angabe enthält, daß Ach unter 8 antitoxinbehandelten Tetanusfällen 7 Heilungen zu verzeichnen hatte; und in Nr. 52 der Med. Klinik 1914 beschreibt Wichmann genauer 3 Fälle, die unter der Antitoxinbehandlung sämtlich mit dem Leben davon kamen. Unter 12 Fällen also nur 1 Todesfall = 8,5 Proz.!

Bezüglich der Behandlungsmethode scheint mir zur Ergänzung meiner eigenen Ausführungen in Nr. 41 und 46 der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1914 die schon 1913 in den „Mitteilungen a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.“ erschienene Arbeit:

„Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Pathogenese und Therapie des Wundstarrkrampfes von Dr. Carl Permin“

recht beachtenswert zu sein.

P. berichtet über experimentelle Untersuchungen und die Erfahrungen der 1. chirurgischen Klinik in Kopenhagen. Die örtliche und die allgemeine toxische Starre entstehen durch Übergreifen des Toxins auf Rückenmark und Hirnstamm, die Krampfanfälle haben ihren Ursprung im Gehirn, die Muskelsteifigkeit ist eine Folge sekundärer Veränderungen in den Muskeln selbst.

Therapeutisch ist P. ein Anhänger des Tetanusantitoxins und gibt für das Gesamtvorgehen folgende Vorschriften:

„Wenn die Diagnose gestellt ist, so wird so schnell wie möglich und unter aseptischen Kautelen eine Lumbalpunktion vorgenommen, und nach Entleerung von ca. 16—23 ccm Zerebrospinalflüssigkeit werden bzw. 100 oder 200 AE. injiziert. Bei starkem Opisthotonus kann man genötigt werden, die Injektion in leichter Narkose vorzunehmen. Hierauf wird das Fußende des Bettes gehoben, damit sich das Serum aufwärts in den Spinalkanal verteilen kann. Läßt sich die Lumbalpunktion aus irgendeinem Grunde nicht vornehmen, so wird dieselbe Menge Serum intramuskulär eingespritzt.

Hierauf wird eine Revision der Wunde, von der die Infektion ausgegangen ist, vorgenommen. Es wird auf Fremdkörper hin untersucht, die eventuell entfernt werden. Stichwunden werden sehr sorgfältig nachgesehen und erweitert, um Retention zu vermeiden. Nekrotische Fetzen werden mit der Scheere entfernt, die Wundhöhle wird sorgfältig mit antiseptischer Flüssigkeit ausgespült und mit antiseptischer Gaze (Lapisgaze) austamponiert, indem man für möglichst gute Dränage sorgt. Die folgende Serumbehandlung besteht in wiederholten intraspinalen, eventuell intramuskulären Antitoxininjektionen, 100—200 AE. täglich die ersten 5—6 Tage lang.

Die symptomatische Behandlung besteht in der Eingabe von Chloralhydrat oder Morphium. Die Dosis soll sich nach dem Alter des Patienten und der Stärke der Fälle richten. Es ist von verschiedener Seite empfohlen, besonders hohe Chloralgaben zu gebrauchen, um den Krämpfen zu wehren. Mit Rücksicht auf die Einwirkung des Chlorals auf den Kreislauf scheint es mir doch das beste zu sein, wie gut derartig große Gaben auch in einzelnen Fällen zu wirken scheinen, sich unter der Maximaldosis zu halten und die fehlende Wirkung durch Morphiuminjektionen zu erreichen zu suchen. Der Patient muß in einem ruhigen, am besten dunklen Zimmer liegen. Für die Ernährung muß man so gut wie möglich sorgen, da die Widerstandskraft des Patienten in so hohem Grade davon abhängig ist. Flüssige Nahrung eignet sich am besten. Wo sich starker Trismus zeigt, kann man genötigt werden, ein paar Zähne auszuziehen,

um ein Gummirohr aus einer Tasse mit Guß in den Mund hineinführen zu können. Wird die Aufnahme von Speisen infolge von Krämpfen in der Schlundmuskulatur erschwert, so kann man, wenn man ½ Stunde im voraus Chloral gibt, erreichen, daß der Krampf etwas erschlafft und daß das Schlucken leichter vor sich geht. In schweren Fällen kann man zu Rektalernährung genötigt sein. Wo die Anfälle wegen ihrer Stärke und Häufigkeit besonders gefahrdrohend werden, muß man sich für eine leichte Äther- oder Chloroformnarkose bereit halten. Eintretende Pneumonien, wodurch sich die Prognose in hohem Grade verschlimmert, werden in gewöhnlicher Weise behandelt." (Abdruck aus den Therapeutischen Monatsberichten.)

2.

Mein Tetanus-Immunserum[1]).

Zum Beweise dafür, daß mein Tetanusantitoxin ein gutes Immunisierungsmittel ist, mögen einige Zitate dienen.

Unter dem Titel „Vorbeugende Wundstarrkrampfimpfungen" hat Dr. Viktor Hufnagel (Bad Orb), Stabsarzt der Landwehr und zurzeit Chefarzt des Kaiserlich Deutschen Festungslazaretts Namur in Nr. 51 der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1914 folgendes mitgeteilt:

„Im Festungslazarett Namur gelangten vom 11. September, dem Tage seiner Einrichtung ab, im ganzen 2193 Mannschaften bis zum 30. November zur Aufnahme, darunter 27 Tetanusfälle. Die gesammelten Erfahrungen darüber sollen in dieser Wochenschrift zur Veröffentlichung gelangen. Vom 15. Oktober ab wurde bei sämtlichen, in großer Anzahl täglich zugehenden Verwundeten eine vorbeugende Impfung (20 AE.) vorgenommen. Seitdem ist kein Geimpfter mehr erkrankt, obgleich sich unter den 1195 seit dem letztgenannten Tage zugegangenen Mannschaften sehr viele, zum großen Teile sehr schwer Verwundete befanden."

Ich finde ferner in der vortrefflichen Monographie von Georg L. Dreyfus[2]) folgende Angaben:

„Scherk[3]) teilt mit, daß in New York im Jahre 1903 von 56 Verletzungen mit Platzpatronen 16 an Tetanus starben, während

[1]) Abschnitt III aus Nr. 6 der Berl. klin. Woch. 1915.
[2]) „Die Behandlung des Tetanus." Verlag von Julius Springer, Berlin 1914.
[3]) Journ. of the Amer. med. Assoc. Bd. 46. 1906.

1904—1906 bei 291 derartigen Verletzten, die prophylaktisch injiziert wurden, kein einziger an Tetanus erkrankte.

E. Kraus[1]) berichtet von der Prager Frauenklinik, daß eine Tetanusendemie erst dann völlig verschwand, als jede Gebärende prophylaktisch mit Antitoxin behandelt wurde.

Nocard[2]) führt aus, daß erst bei solchen kastrierten Pferden, welche der Präventivimpfung unterzogen wurden, der Tetanus restlos verschwand, während er früher in Hunderten von Fällen beobachtet wurde.

Letulle führte in Indo-China bei sämtlichen Neugeborenen die prophylaktische Injektion durch. Während vordem angeblich der 5. Teil aller neugeborenen Kinder an Tetanus zugrunde ging, sollen nach der Anwendung von Antitoxin keine Fälle von Tetanus mehr vorgekommen sein.

In ebenso beredter Weise wie das Tierexperiment lehren derartige Beispiele den Wert der prophylaktischen Injektion. Im Kriege sollte deshalb jede mit Erde, Schmutz usw. infizierte oder sonst irgendwie verdächtige Wunde mit Tetanusantitoxin prophylaktisch injiziert werden. Die französische Regierung war die erste, die bei allen Kolonialkriegen die prophylaktische Injektion von Tetanusserum anordnete. Im spanisch-amerikanischen Kriege kamen erst dann keine Tetanusfälle mehr vor, als die prophylaktische Impfung eingeführt worden war."

Was die qualitative Beschaffenheit des zur präventiven Tetanusbekämpfung dienenden Serums angeht, so wird der von mir vertretene Grundsatz, daß das Beste gerade noch gut genug ist für die Verwendung beim Menschen, ernstlich kaum bestritten werden, und ebensowenig wird bezweifelt werden dürfen, daß dasjenige Serum als das beste anzusehen ist, welches bei gegebenem Antitoxingehalt die Gefahr des Eintritts der „Serumkrankheit" am wenigsten mit sich bringt. Im allgemeinen kann man sagen, daß nach dieser Richtung die Proteinsubstanzmenge, an welche eine gegebene Zahl von AE. gebunden ist, die Hauptsache ist.

Daneben ist dann aber noch zu berücksichtigen, daß die verschiedenen Proteinmodifikationen im Serum weder in bezug auf den Antitoxingehalt, noch in bezug auf den die Gefahr der Serumkrankheit bestimmenden „anatoxischen Index" gleichwertig sind. So ist es mir gelungen, den anatoxischen Index dadurch sehr erheblich herabzusetzen, daß ich denjenigen Proteinanteil ausscheide, welcher durch die Auflösung der Blutplättchen im Gerinnungsprozeß in das Serum hineingelangt. Die so erreichte

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 37. 1899.
[2]) Acad. de Méd. Bd. 38. 1897.

„Serumreinigung“ habe ich zunächst für das Diphtherieserum methodisch ausgearbeitet, und die Behringwerke Bremen-Marburg werden speziell für die Zwecke der präventiven Diphtheriebekämpfung ein gereinigtes Serum mit relativ kleinem anatoxischen Index unter dem Namen „v. Behrings Diphtherie-Immunserum“ abgeben, sobald staatlicherseits die Zulassung zum geschäftlichen Vertriebe ausgesprochen sein wird[1]). Genau die gleiche Methode hat sich nun auch für die Gewinnung von gereinigtem Tetanusserum bewährt, welches von den Behringwerken als v. Behrings Tetanus-Immunserum bezeichnet wird.

Abgesehen von dieser besonderen Art von antitoxischem Serum ist aber, wie schon erwähnt, die mit einer gegebenen AE.-Zahl verbundene Proteinsubstanzmenge für die Güte sowohl des Diphtherieserums wie des Tetanusserums maßgebend. Da ist nun von praktischem Interesse die Tatsache, daß durchschnittlich die im gegenwärtigen Kriege zur vergleichenden Prüfung gelangten ausländischen Tetanussera auf die gleiche AE.-Zahl 5—10mal mehr Protein enthielten, wie die deutschen. Nur die amerikanischen Sera machten eine Ausnahme. Das höchstwertige aus Amerika bezogene Präparat war, soweit ich darüber orientiert bin, sogar 21fach; es hatte freilich einen ca. doppelt so hohen Proteingehalt, wie die deutschen Sera, war also durch Konzentration gewonnen. Immerhin muß anerkannt werden, daß manche amerikanische Tetanussera hinter unseren deutschen nicht zurückstehen. Ich selbst habe übrigens zur Herstellung von Tetanus-Immunserum neuerdings ein durch Wasserverdunstung gewonnenes 136faches Trockenserum verwendet, welches bei einem Gehalt von ca 90 Proz. Protein auf 1 g Proteinsubstanz 150 AE. enthielt, während bei dem oben erwähnten 21fachen amerikanischen Serum bei 17,5 Proz. Protein nur ca. 130 AE. auf 1 g zu berechnen sind. Besondere Erwähnung verdient noch, daß die ausländischeen Meßeinheiten nicht immer mit der bei uns staatlich festgelegten gleichwertig und zum Teil um ein Vielfaches kleiner sind.

Meine „Immunsera“ sind selbstverständlich nicht bloß zur präventiven, sondern auch zur kurativen Therapie verwendbar, und wenn die vorläufig noch recht mühsame und kostspielige Herstellungsmethode nicht mehr der Produktion im großen Maßstabe hinderlich sein wird, dann versteht es sich für mich von selbst, daß sie gerade in der kurativen Praxis überall da den Vorzug erhalten werden, wo in schweren Fällen sehr große Dosen womöglich direkt in die Blutbahn zu injizieren sind. Vorläufig aber empfehle ich diese Immunsera erst mal präventiv zur Anwendung am ge-

[1]) Das ist inzwischen geschehen sowohl in bezug auf das Diphtherie- wie das Tetanus-Immunserum.

sunden Menschen, um über ihre geringe Befähigung zur Erzeugung der Serumkrankheit die Entscheidung auf statistischem Wege herbeizuführen. Speziell das Tetanus-Immunserum soll mir dann noch dazu dienen, das wissenschaftlich sehr wichtige Problem einer zuverlässigen Blutmengebestimmung bei gesunden und kranken Menschen mit Hilfe der von mir ausgearbeiteten und im 12. Heft meiner „Beiträge zur experimentellen Therapie" (Verlag von August Hirschwald, Berlin 1911) genau beschriebenen Antitoxinmethode durch erweiterte Beobachtungen zu lösen.

3.

Indikationen für die serumtherapeutische Tetanusbekämpfung[1]).

Die experimentell-therapeutischen Grundlagen für die antitoxische Tetanustherapie sind so solide gelegt wie für kein anderes Medikament, wozu freilich ein Arbeitsaufwand erforderlich war, der seinesgleichen nicht hat in der Geschichte der Heilkunde. An dieser Stelle soll aber nur von denjenigen Ergebnissen der experimentellen Forschung die Rede sein, welche in intimer Beziehung stehen zum Verständnis der Schutz- und Heilwirkung des Tetanusserums und zu seiner Nutzbarmachung für die Bekämpfung der deletären Wirkung von Tetanusinfektionen des Menschen.

Der durch das bazilläre Tetanusvirus hervorgerufene infektiöse Wundstarrkrampf des Menschen ist zurückzuführen auf das von dem Virus unter anaëroben Wachstumsbedingungen produzierte Gift. Nach oberflächlichen und glatten Verletzungen wird bei freiem Sauerstoffzutritt kaum jemals tetanische Erkrankung beobachtet, während in die Tiefe dringende Wunden, zumal dann, wenn sie mit Gewebszertrümmerung verbunden sind und wenn straffes, sehniges Gewebe die infizierten Teile umgibt, den Ausbruch des Tetanus befürchten lassen, auch wenn der virulente Infektionsstoff ursprünglich nur in geringer Menge vorhanden war. Das hängt damit zusammen, daß nach der Zertrümmerung — insbesondere von Muskelgewebe — die absterbenden Teile den Sauerstoff chemisch binden und zur Bildung hoch oxydierter Körper (z. B. Fleischmilchsäure) verwerten. Derartige mit Sauerstoffzehrung verbundene Prozesse kann man auch überall da beobachten, wo im lebenden Organismus durch Fremdkörper sogenannte tote Räume entstehen. Durch mitgerissene Kleiderfetzen, durch Granatsplitter und andere Fremd-

[1]) Aus D. med. Woch. Nr. 41. 1914.

körper erfolgt häufig genug auch der Import von Tetanussporen enthaltenden Erdpartikeln in die toten Räume, womit dann die günstigsten Bedingungen für die Vermehrung des Virus, für die Giftproduktion und für die tetanische Vergiftung gegeben sind.

Für die Entstehung der Starrkrampfsymptome beim Vorhandensein einer genügenden Tetanusgiftmenge haben wir erstens die Tatsache zu berücksichtigen, daß diese Symptome der Ausdruck sind für den Gifteintritt in das zentrale Nervensystem, und zwar zunächst in die motorischen Ganglienzellen des Rückenmarks, und dann die zweite Tatsache, daß das Tetanusgift nur auf neuralem Wege zum Rückenmark gelangt. Von der Produktionsstelle aus wird es vermöge seiner spezifischen Affinität zum Nervengewebe von den intramuskulären Endigungen der motorischen Nerven gebunden, dann in der Bahn des peripherischen Nerven zu dem zugehörigen Rückenmarksabschnitt fortgeleitet, von wo aus die benachbarten Abschnitte, zunächst auf der Impfseite, infiziert werden. Aufsteigend werden dann im Rückenmark immer weitere Teile ergriffen, bis im letzten Stadium allgemeine Muskelstarre und allgemein gesteigerte Reflexerregbarkeit eintreten. Ein anderer Teil des Tetanusgiftes gelangt in die Lymph- und Blutbahnen. Aber auch von hier aus dringt das Gift nicht direkt in das Rückenmark ein, sondern wird von den Endapparaten anderer motorischer Nervenbahnen aufgenommen und gelangt von diesen — also nur indirekt vom Blute aus — zu den Zentren. Der Wiener Pharmakologe H. Meyer, der im Marburger Pharmakologischen Institut mit meinem früheren Assistenten Fred Ransom diese Resorptionsverhältnisse klargelegt hat, sagt in der dritten Auflage (1914) seines mit R. Gottlieb herausgegebenen Lehrbuches „Die experimentelle Pharmakologie" S. 538 bezüglich der serumtherapeutischen Konsequenzen folgendes:

„Die direkte Aufnahme in die regionären peripherischen Nerven überwiegt weitaus. Demgemäß schützt die Durchschneidung des Nervenstammes, z. B. des Ischiadikus bei der Injektion in ein Bein, die Tiere vor sonst tödlichen Toxindosen. So konnte Hans Meyer auch den endgültigen Beweis für die Wanderung des Toxins im Nerven dadurch erbringen, daß er durch vorherige Antitoxininjektion in den Nerven selbst dem Toxin den Hauptweg für die Aufnahme absperrte. Es wird dann bei seiner Wanderung durch das Antitoxin entgiftet, und sonst tödliche Gaben bleiben unwirksam. Die Aufnahme des Tetanustoxins in das Nervengewebe bestimmt die Grenzen der Heilungsmöglichkeit durch Antitoxin. Das zentrale Nervensystem und die peripherischen Nerven nehmen nämlich das Antitoxin aus dem Blute nicht auf. Deshalb schützt selbst ein sehr hoher Antitoxingehalt des Blutes die Tiere nicht vor tödlicher Erkrankung, wenn man das Gift nicht, wie gewöhnlich, subkutan oder intramuskulär, sondern direkt in einen Nervenstamm injiziert. Daraus geht hervor, daß das Antitoxin auch nur jene Anteile des Tetanustoxins erreichen und entgiften kann, die am Orte der Injektion oder der Toxinproduktion noch unresorbiert geblieben, und jene anderen Anteile, die zwar schon in die Blutbahn übergegangen, aber noch nicht von den Nervenendigungen aufgenommen sind. Dadurch erklärt es sich, daß die „Schutzwirkung" des subkutan oder auch intravenös injizierten Antitoxins eine sichere ist, seine „Heilwirkung" aber sehr gering. Eine Heilung kann nur erfolgen, wenn vor der Antitoxininjektion nicht schon eine tödliche Dosis vom Nervensystem aufgenommen ist. Deshalb bestimmt das Zeitintervall zwischen Toxin- und Antitoxineinführung den Erfolg. Die gleiche Antitoxin-

menge, die bei gleichzeitiger intravenöser Injektion die Versuchstiere mit Sicherheit vor einer vielfach letalen Dosis schützt, versagt schon, wenn sie wenige Minuten nach dem Toxin einverleibt wird; nach einer Stunde ist schon die 40fache Antitoxinmenge nötig, nach fünf Stunden versagt sogar die 600fache Dosis. Ist bereits eine gefahrbringende Toxinmenge in den peripherischen Nerven aufgenommen, so kann nur noch von einer direkten Injektion des Antitoxins in die zugehörigen Nerven erhofft werden, daß sie das weitere Vordringen des Giftes zu den Zentren verhindert. Heilerfolge auf diesem Wege sind bereits mehrfach beobachtet. Sind die Zentren einmal ergriffen, so bleiben bei subkutaner Injektion auch sehr große Antitoxinmengen wirkungslos. . . .

Durch die Erkenntnis der Verbreitung des Tetanusgiftes in den Nerven hat auch die Dauer der Inkubationszeit ihre Erklärung gefunden. Sie hängt mit der Länge der Nervenstrecke zusammen, die das Gift zu durchwandern hat, um zu einem Angriffspunkte zu gelangen. Bei großen Tieren dauert die Inkubationszeit deshalb weit länger als bei kleinen: beim Pferd z. B. 5 Tage, beim Hund $1^1/_2$—2 Tage, beim Meerschweinchen 13—18 und bei der Maus 8—12 Stunden. Der größte Teil der Inkubationszeit beruht also auf Wanderungszeit. Nach direktem Einbringen des Giftes in das Rückenmark beträgt sie nur noch wenige Stunden. Diese Zeit braucht offenbar die Reaktion des Giftes mit dem giftempfindlichen Substrate des Rückenmarks. Denn ähnlich wie bei Fermentreaktion verlaufen auch manche Toxinwirkungen langsam. Auch brauchen sie eine gewisse Temperatur. Fledermäuse zeigen, solange sie schlafen, in der Kälte eine sehr große Resistenz gegen Tetanusgift (Meyer und Halsey). Bei Kaltblütern tritt die Giftwirkung des Tetanusgiftes unter gewöhnlichen Umständen gar nicht ein; wie beim Warmblüter läßt sie sich aber nach einer bestimmten Latenzzeit beobachten, wenn man die Tiere bei 32° hält (Courmont und Doyon). Daß das Gift auch bei gewöhnlicher Temperatur ins Zentralnervensystem gelangt und der höheren Temperaturen nur bedarf, um daselbst wirksam zu werden, geht aus Versuchen Morgenroths hervor, nach denen Frösche, die in der Kälte nicht erkrankten, auch lange Zeit nach der Giftinjektion in die Wärme gebracht, alsbald in Tetanus verfielen."

Die vorstehenden Auseinandersetzungen über die Bedingungen, unter denen die antitoxische Therapie sich heilbringend erweist, werden folgende Beobachtungen verständlich machen.

Einer meiner technischen Mitarbeiter, H. Sch., der seit einem Vierteljahrhundert bei mir tätig ist, erlitt an der rechten Palma manus dadurch eine Tetanusinfektion, daß ihm ein Literkolben mit Tetanusbouillonkultur in der Hand zerbrach, wobei Glassplitter in die Tiefe unter das sehnige Gewebe eindrangen. Das geschah am Sonntag, den 9. November 1902, vormittags 9 Uhr. Am gleichen Tage nachmittags kam er in die Behandlung von dem jetzigen Würzburger Chirurgen Enderlen, der ihm, neben sorgfältiger antiseptischer Behandlung, am rechten Arm eine reichliche Antitoxininjektion verabfolgte. Nach wenigen Tagen war die Handwunde geheilt. Aber schon nach vier Tagen machten sich krankhafte, tetanusverdächtige Symptome bemerkbar, die am Freitag, den 13. November, in unzweideutigen Starrkrampf der Unterarmmuskulatur übergingen und trotz weiterer Serumeinspritzung bis zum Sonntag, den 16., zum Tetanus der Schultermuskulatur, Kinnbackenstarrkrampf, Starre der Augenlidmuskulatur und bösen Allgemeinsymptomen sich steigerten. Die Prognose beim Konsilium zwischen Küster, dem Direktor der Chirurgischen Klinik, Enderlen und mir wurde so ungünstig gestellt, daß ich nur noch von der neuralen Injektion mir Rettung versprechen konnte. Küster legte dann die Hauptnervenstämme in der rechten Achselhöhle frei und injizierte in jeden von ihnen von meinem stärksten Serum soviel als möglich. Und das Wunderbare wurde nun Ereignis: Der Tetanus kam zum Stillstand und gelangte dann zwar sehr langsam, aber nach stetiger Besserung zur Heilung. Lange Zeit war die Gebrauchsfähigkeit des rechten Arms beeinträchtigt, ist aber dann vollständig wiedergekehrt.

Hier kann kein Zweifel sein, daß einzig und allein die neurale Behandlung das Leben gerettet hat. Die kurze Inkubationsdauer trotz sofortiger Antitoxinbehandlung und der ganze Verlauf sprechen dafür, daß alsbald nach der Verletzung die intramuskulären Nervenendigungen eine die tödliche Minimaldosis überschreitende Giftmenge fest gebunden hatten. Das subkutan und intravenös

injizierte Antitoxin hat zwar den in die Lymphe und Blutbahn gelangten Giftanteil unschädlich gemacht und damit sicherlich einen noch rapideren Krankheitsverlauf verhütet, aber lebensrettend konnte es nicht wirken.

Ich habe selbstverständlich unter dem niederschmetternden Eindruck des vom 5. Tage nach der Infektion ab schnell aufsteigenden Starrkrampfs mich gefragt, was sonst noch heilsam sich hier hätte erweisen können, und ich mußte daran denken, daß in früherer Zeit einer Amputation der infizierten Extremität das Wort geredet worden ist. Jetzt, wo wir den Infektionsweg mit Sicherheit erkannt haben, wird vorkommendenfalls zwar nicht an die Amputation des ganzen Gliedes, aber doch an die Durchschneidung (Resektion) der zur Infektionsstelle führenden Nerven zu denken sein.

Ebenderselbe H. Sch. ist durch mein Heilserum schon vorher zweimal vom fürchterlichen Tetanustod gerettet worden.

Einmal, nämlich 1895, wo er unter den Augen von Ehrlich, in den Höchster Farbwerken arbeitete und beim Abkratzen getrockneten Tetanusgiftes von Glasschalen auf die Art sich infiziert hatte, daß bei bestehendem Schnupfen der Infektionsstoff in die Nase gelangt war; und das zweite Mal, 1898, als er in meinem Marburger Privatinstitut beim Pulverisieren von überaus hochwertigem Tetanusgift den Giftstaub in die Atmungsorgane unvorsichtigerweise inhaliert hatte. Beide Male bekam er allgemeinen Muskeltetanus, was dafür spricht, daß die Infektion durch die Blutbahn vermittelt war. 1898, bei dem Inhalations- bzw. Inspirationstetanus, war daneben eine direkt-neurale Infektion wahrscheinlich wegen des frühzeitigen Auftretens von Zwerchfelltetanus.

Soweit meine eigenen Beobachtungen am Menschen reichen, bietet die vollkommene Sicherheit, mit der man das im Blut kreisende Tetanusgift serumtherapeutisch unschädlich und dadurch eine an sich tödliche Infektion der Selbstheilung zugänglich machen kann, für die Lebensrettung auch dann keine Gewähr, wenn der Brutherd für das Virus im abgestorbenen Gewebe liegt und nach der serumtherapeutischen Behandlung derart fortbesteht, daß das dort produzierte Gift in loco für das Antitoxin vom Blute aus unzugänglich ist. Daraus ergibt sich die dringende Indikation einer lokalen chirurgischen Behandlung, kombiniert mit der antitoxischen Lokalbehandlung eines solchen Infektionsherdes. In allen Fällen aber soll sofort nach dem ersten Auftreten tetanusverdächtiger Symptome die serumtherapeutische Behandlung einsetzen, und wenn, wie das bei Kriegsverletzungen recht häufig der Fall sein wird, derartige Verletzungen zur Beobachtung kommen, welche erfahrungsgemäß nicht selten den Tetanus im Gefolge haben, dann empfiehlt sich durchaus die prophylaktische Seruminjektion neben einer speziell auf die Desinfektion des vermutlichen Herdes der tetanischen Infektion gerichteten chirurgischen Therapie. Ich rate dazu, diese nicht zu beschränken auf die spezifisch-tetanuswidrige lokale Antitoxinapplikation, sondern sie auf eine zweckentsprechende Jodbehandlung auszudehnen, und zwar empfiehlt sich nach meinen Erfahrungen für die Behandlung von Wun-

den mit übelriechendem Sekret das Iodoform in grob kristallinischer Gestalt und für gutartig aussehende Wunden die Irrigation mit Jodtrichloridlösung (0,1—0,5 Proz.). Selbstverständlich sind Fremdkörper, wo irgend möglich, radikal zu entfernen.

Da das vom Pferde stammende antitoxische Serumprotein aus dem menschlichen Organismus ziemlich schnell verschwindet und da es die Vermehrungsfähigkeit des Tetanusvirus nicht beeinträchtigt, so besteht die Möglichkeit, daß bei präventiver Seruminjektion der Tetanusausbruch bloß hinausgeschoben wird und daß nach kurativer Serumtherapie zwar zunächst Stillstand des Tetanus und Besserung eintritt, dann aber der Krankheitsprozeß von neuem exazerbiert. Die Antitoxininjektion ist deswegen nötigenfalls zu wiederholen. Einwandfreie Fälle von anaphylaktischer Vergiftung sind dabei bisher nicht zu meiner Kenntnis gelangt, aber es ist wohl denkbar, daß sie bei einer gehäuften Zahl von Fällen jetzt im Kriege in ähnlicher Weise zu beobachten sein werden, wie bei der serumtherapeutischen Diphtheriebehandlung. Für diese habe ich nun solche Serumpräparate hergestellt bzw. durch die Behringwerke G. m. b. H. Bremen und Marburg herstellen lassen, welche die Gefahr der anaphylaktischen Sensibilisierung und Vergiftung in viel geringerem Grade darbieten als die bisherigen Serumpräparate des Handels.

Die Behringwerke sagen folgendes darüber in ihrer Gebrauchsanweisung betreffend „Behrings Original-Diphtherieserum“:

„Die antitoxische Schutzwirkung ist gebunden an Serumprotein, welches, wenn es aus Pferdeblut oder aus anderen dem menschlichen Blut heterogenen Serumarten gewonnen wird, im menschlichen Organismus fermentativ zerfällt und innerhalb von etwa 20 Tagen verschwunden ist, womit die Schutzwirkung ein Ende erreicht. Wiederholt man bei fortbestehender oder erneuter Infektionsgefahr die präventive Seruminjektion, dann verringert sich die Dauer der Schutzwirkung bis auf 5—8 Tage. Es tritt nämlich nach der Erstinjektion des antitoxischen Proteins der sogenannte anaphylaktische Zustand ein, in welchem der fermentative Abbau bei der Reinjektion der gleichen Serumart stark beschleunigt ist.

Mit dem anaphylaktisch beschleunigten Proteinabbau steht in engem Zusammenhang die vermehrte Neigung reinjizierter Individuen zum Befallenwerden durch die von v. Pirquet sogenannte Serumkrankheit, welche sich in Exanthemen und anderweitigen Reaktionen mit fieberhaftem Verlauf äußert. Die Gefahren der Serumkrankheit nach wiederholter Injektion sind vielfach stark übertrieben worden, aber es läßt sich nicht leugnen, daß die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt von Serumexanthemen usw. bei erstmaliger Injektion einer gegebenen Serummenge geringer ist, wie bei wiederholter Injektion der gleichen Dosis. Der Eintritt der Serumkrankheit ist auch noch von anderen Faktoren abhängig, unter welchen die mit der Antitoxindosis gleichzeitig eingespritzte Proteinmenge obenan zu stellen ist.

Die staatliche Prüfung erstreckt sich außer auf den Antitoxingehalt auch noch auf Klarheit und Fehlen eines Bodensatzes, Sterilität, Karbolsäuregehalt, Unschädlichkeit für Meerschweinchen und Proteingehalt. Die Behringwerke dehnen nun speziell für die zur Immunisierung dienenden Präparate die Prüfung noch aus auf den Grad der anaphylaktischen Giftigkeit (den anatoxischen Index) nach der in v. Behrings „Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten“ S. 118 beschriebenen Methode. Das von uns als besondere Marke ausgegebene Präparat „v. Behrings Diphtherie-Immunserum“ hat danach eine fünfmal geringere anaphylaktische Giftigkeit wie das 400fache Diphtherieserum Operations-Nummer 1, und der Eintritt der Serum-

krankheit nach der Anwendung dieses Immunserums wird deswegen auf ein sehr geringes Maß von Wahrscheinlichkeit reduziert[1]).

Um die anatoxische Vergiftung zu verhüten, kann man auch zurückgreifen auf die Anwendung von antitoxischem Rinderserum, Ziegenserum usw. Die bis jetzt in den Handel gebrachten anderweitigen Tiersera haben jedoch einen viel niedrigeren antitoxischen Titer, wie die Pferdesera, was zur Folge hat, daß mit der gleichen Antitoxindosis eine relativ große Proteinsubstanzmenge eingespritzt wird, von einem 100fachen Rinderserum beispielsweise mit 100 AE. annähernd 100 mg. Nun wächst aber mit der Proteindosis die Gefahr der primärtoxischen Serumkrankheit. Wenn diese Gefahr auch kaum jemals lebensbedrohlich wird, so darf sie doch nicht übersehen werden. Es wird Sache statistischer Erhebungen sein, eine Antwort auf die Frage zu finden, ob wir auf dem Wege einer Herabsetzung des anatoxischen Index im Pferdeserum oder durch die Wahl anderer Tiersera bei der präventiven Diphtheriebekämpfung die Serumkrankheit besser vermeiden können."

Diese Sätze finden auch Anwendung auf das Tetanusserum, von welchem die Behringwerke nach meinen Angaben ein anatoxisch schwach giftiges Immunserum in den Handel bringen, bezüglich dessen die demnächst erscheinende Gebrauchsanweisung der Behringwerke genauere Angaben enthalten wird.

Auch die zweckmäßige Dosierung und Applikationsweise wird in dieser Anweisung genau besprochen werden.

[1]) v. Behring bezeichnet diejenige Serumdosis, welche bei hochsensibilisierten Meerschweinchen von 250 g Gewicht nach intramuskulärer Injektion gerade noch ausreicht zur Tötung unter den Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks, als 1 AnE. (= eine Anatoxin-Einheit). 1 ccm von unserem 400fachen Serum enthält nun etwa 100 AnE., so daß auf 4 AE. 1 AnE. kommt, während v. Behrings Diphtherie-Immunserum erst auf 20 AE. 1 AnE. enthält.