II. Diphtheriebekämpfung.

A. Eigene Publikationen.

4.

30 Jahre Diphtherieforschung[1]).

I.

Der Krankheitsprozeß, welchen wir Diphtherie oder Diphtheritis (zu deutsch „Häutige Bräune") nennen, verdankt seinen Namen der Entstehung von Entzündungsprodukten in Gestalt von membranösem Schleimhautbelag, für welchen das griechische Wort „διφθερα" heißt. Diphtherische Beläge findet man namentlich auf den Rachenorganen und im Kehlkopf. Die membranösen Gebilde stammen zum Teil her aus der Blutflüssigkeit, welche durch die Gefäßwand hindurchtritt und auf der Schleimhautoberfläche gerinnt; zum anderen Teil bestehen sie aus abgestorbenen Gewebspartikeln. Die letzteren überwiegen meistens bei der Rachendiphtherie; im Kehlkopf dagegen entstehen nicht selten ziemlich reine Gerinnungsprodukte, die man dann „kruppös" nennt und die dadurch ausgezeichnet sind, daß sie von der Schleimhaut leicht losgelöst werden können, weswegen sie zuweilen auch als zusammenhängende Fetzen und röhrenförmige Gebilde von weißlicher Färbung, ohne blutige Beimengungen, ausgehustet werden; im Gegensatz dazu lassen sich die Beläge der Rachendiphtherie in der Regel nicht ohne Gewebsverletzung abtrennen.

Neben diesen typischen Lokalisationen werden ausnahmsweise aber auch an anderen Körperstellen diphtherische Entzündungsprodukte abgesetzt, so zum Beispiel am Zahnfleisch, auf der Bindegewebshaut des Auges, im Ohr, auf der äußeren Körperhaut usw. Es ist jedoch wichtig, zu wissen, daß allen diesen Symptomen eine Allgemeinerkrankung zugrunde liegt, welche, abgesehen von fieberhafter Temperatursteigerung und abnormer Herztätigkeit, auch zum Ausdruck kommt durch Veränderungen innerer Organe, namentlich der Nebennieren, ganz bestimmter Gehirnteile (Hypophysisepithel) und anderer nervöser Apparate. Von hervorragendem Interesse ist dann noch das Vorkommen von diphtherischen Lähmungen, welche

[1]) Aus Nr. 17875 der Wiener „Neuen Freien Presse" vom 31. Mai 1914.

auch ohne merkliche Rachen- und Kehlkopferkrankung — gewissermaßen als Diphtheritis ohne Diphtherie — auftreten können, meistens aber nur als Nachkrankheit einer typischen Diphtherie beobachtet werden.

II.

Wie ist es wohl gekommen, so kann mit Recht gefragt werden, daß diese so vielgestaltigen Krankheitsbilder, die zuweilen auch nicht die geringste Ähnlichkeit miteinander haben, mit einem einzigen Namen bezeichnet werden?

In der Tat ist das auch nicht immer so gewesen. Es gab eine Zeit, wo man aufs strengste in der wissenschaftlichen Medizin den Krupp von der Rachenbräune unterschieden hat und wo ein Kandidat der Medizin im Examen bei Rudolf Virchow sicher durchgefallen wäre, wenn er den Diphtheriebegriff so definiert hätte, wie das heutzutage geschieht. Nach Virchow durfte nur die mit Gewebezerstörung (Nekrose) einhergehende Membranbildung „diphtherisch" genannt werden. In diesem Sinne genommen, wurden einerseits vom Diphtheriebegriff der Kehlkopfkrupp und die Lähmungserscheinungen ausgeschieden, andererseits aber wurden solche Erkrankungen der Schleimhaut und der äußeren Haut zur Diphtherie gerechnet, welche zwar der anatomischen Definition Virchows entsprachen, aber mit dem jetzt geltenden Begriffsinhalt dieses Wortes nichts zu tun haben (Scharlachdiphtherie, Darmdiphtherie, Hautdiphtherie beim Hospitalbrand usw.).

Virchow, der Magister mundi im anatomischen Denken, hat die medizinische Wissenschaft von vielen Irrtümern und falschen Vorurteilen gereinigt, und ich bin weit davon entfernt, seine überragende Bedeutung auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie verkleinern zu wollen. Ich muß sogar gestehen, daß ich von keinem meiner medizinischen Lehrer mehr beeinflußt worden bin als von ihm. In bezug auf die Lehre von den Krankheitsursachen (Krankheitsätiologie) sah ich mich jedoch genötigt, ihn zu bekämpfen. Was speziell die Diphtherie angeht, so läßt sich leicht beweisen, daß nie und nimmer für diese Krankheit ein Heilmittel von der Natur des Diphtherieantitoxins hätte gesucht und gefunden werden können von jemand, der auf dem Boden von Virchows Einteilung und Bezeichnung der Krankheiten stehen blieb.

Es verdient noch besondere Erwähnung, daß schon vor fast hundert Jahren die Diphtherie von dem französischen Arzt Bretonneau, dem Schöpfer des Namens dieser Krankheit, in dem jetzt gültigen Umfang abgegrenzt worden ist auf Grund von epidemiologischen Studien und klinischen Untersuchungen. Aber die ungeheuere Autorität Virchows hat es zustande gebracht, daß um die Mitte des vorigen Jahrhunderts und bis in die achtziger Jahre

hinein die Diphtherie Bretonneaus, welche von ihrem Begriff alles ausschloß, was nicht durch den von diesem Autor supponierten diphtherischen Ansteckungsstoff erzeugt wird, umgewandelt wurde in ein zusammenhangloses Konvolut von anatomisch gekennzeichneten Schleimhaut- und Hautentzündungen. Die Autorität Virchows genügte jedoch nicht mehr, um diesem Rückschritt in der Diphtherieforschung Dauer zu verleihen, als der intuitiv von Bretonneau erfaßte Ansteckungsstoff im Diphtheriebazillus ad oculos demonstriert werden konnte, als dann hinterher das Diphtheriegift dargestellt und schließlich das heilsame Gegengift, das Diphtherieantitoxin, entdeckt wurde. Zumal mit der Antitoxinentdeckung wurde die Auseinandersetzung mit Virchow unvermeidlich; denn die antitoxische Schutz- und Heilwirkung besteht nur gegenüber der Bretonneauschen Diphtherie. Sie versagt vollständig gegenüber allen diphtherischen Prozessen Virchows, welche ohne Diphtherievirus entstehen. Das antitoxische Heilserum hätte schwerlich zur Anerkennung gebracht werden können, wenn Virchows Diphtheriebegriff in der Statistik der herrschende geblieben wäre!

III.

Der Diphtheriebazillus ist vor dreißig Jahren von Löffler, dem jetzigen Direktor des Kochschen Instituts für Infektionskrankheiten in Berlin, durch mustergültige Experimente als Erreger der Bretonneauschen Diphtherie demonstriert worden. Löffler hat auch schon mit experimentell begründeten Argumenten die Existenz eines spezifischen Diphtheriegiftes dargetan. Aber erst dem gegenwärtigen Direktor des Pariser Pasteur-Instituts, Roux, ist die Gewinnung des Diphtheriegiftes in solcher Weise gelungen (1888), daß es für meine antitoxischen Studien verwendbar war. An dem Siegeszug der Serumtherapie hat Roux gleichfalls einen wesentlichen Anteil; denn zu der Zeit, wo er auf dem Hygienekongreß in Budapest (1894) mit durchschlagendem Erfolg über seine serumtherapeutische Diphtheriestatistik berichtete, hatte ich noch schwer um die Anerkennung der praktischen Brauchbarkeit des neuen Diphtheriemittels zu kämpfen.

Im Laufe der letzten dreißig Jahre haben in stetig zunehmendem Grade die medizinische Wissenschaft und Praxis, die Staatsbehörden, die Industrie und das Publikum in aller Welt mit regem Interesse die Konsequenzen der Entdeckung des Diphtheriebazillus, des Diphtherietoxins und des Antitoxins verfolgt. Eine unübersehbare Literatur legt Zeugnis ab von der intensiven Arbeit, welche inzwischen von Bakteriologen, Anatomen, praktischen und theoretisierenden Ärzten geleistet worden ist. Was die Serumtherapie angeht, so wird mit Genugtuung anerkannt, daß jährlich eine sehr

große Zahl von Menschenleben — allein in Deutschland mehr als 40 000 in jedem Jahr — im blühenden Lebensalter einem grausamen Tode entrissen wird. Gegenwärtig, nachdem mein neues Diphtheriemittel, das Schutzmittel TA, in einer stetig zunehmenden Zahl von Fällen beim Menschen erprobt wird, erscheint die Hoffnung mehr und mehr berechtigt, daß in nicht zu ferner Zeit die Diphtherie in ähnlicher Weise wie die Pockenkrankheit aufhören wird, eine Volkskrankheit zu heißen [1]). Angesichts dieser Ergebnisse der Diphtherieforschung ist es vielleicht nicht unangebracht, einen Blick zu werfen in die Arbeitsstätten, wo in der Stille der Kampf gegen verheerende Seuchen vorbereitet und auf die organisatorische Tätigkeit, durch welche dieser Kampf in die Arena der Öffentlichkeit übertragen wird. Als Sachverständiger kann ich bezüglich der Diphtherie mich nur berufen fühlen, von den Leistungen und Zielen zu reden, welche verknüpft sind mit meinem jetzt schon alten Heilserum und mit dem nicht mehr ganz neuen Diphtherieschutzmittel TA.

IV.

Wie ich zur Entdeckung des Diphthereiheilserums gekommen bin, das haben die Direktoren des Pariser Pasteur-Instituts Roux und Metschnikoff in einem zu meinem sechzigsten Geburtstage für die „Deutsche medizinische Wochenschrift zum 15. März 1914 geschriebenen Begrüßungsartikel besser, als ich selbst es könnte, auseinandergesetzt. Ich will deswegen hier diese Autoren reden lassen, indem ich aus dem französisch geschriebenen Text im folgenden einige Bruchstücke in der Übersetzung reproduziere.

„Es traf sich glücklich für die Wissenschaft, daß Emil Behring seine medizinische Laufbahn als Militärarzt (im zweiten Leibhusarenregiment in Posen) begann (1882), als welcher er reichlich Gelegenheit hatte, Wundkrankheiten mit Jodoform zu behandeln. Wie viele andere Mediziner konnte er dabei die vortreffliche Heilwirkung dieses Mittels feststellen; aber er fügte dem noch ein zweites hinzu, woran niemals jemand vor ihm gedacht hat, nämlich die Erklärung, daß die heilende Jodoformwirkung zurückzuführen ist auf seine Fähigkeit zur Unschädlichmachung der giftigen Zersetzungsprodukte in den infizierten Wunden. Vorher hatte man geglaubt, daß die Heilwirkung abhängig ist von einer antibakteriellen Fähigkeit des Jodoforms. . . .

Aus den experimentellen Arbeiten über die wissenschaftliche Begründung seiner Auffassung der Jodoformwirkung ergab sich für Behring die Schlußfolgerung, daß bakterielle Infektionen durch

[1]) Jetzt, während der Kriegszeit, ist die praktische Anwendung meines TA-Mittels stark gehemmt.

giftneutralisierende Agenzien zu bekämpfen seien, womit der Antitoxinbegriff von ihm konzipiert wurde.

Nun kam aber die Zeit (1887—1889), wo man unter dem Einfluß der Arbeiten von Fodor, Buchner, Nuttall, Bouchard usw. Immunitätsstudien betrieb und in bakteriziden Körperflüssigkeiten die Ursache der Immunität suchte. Schon von vornherein durch das Ergebnis seiner Jodoformuntersuchungen zu der Ansicht geneigt, daß die Immunität an chemisch wirksame Agenzien gebunden ist, prüfte Behring auch seinereits die Beeinflussung der Bakterien durch flüssige Körperbestandteile. Er fand dabei das Rattenserum zur Abtötung des Milzbrandbazillus befähigt, und zwar glaubte er einen alkalisch reagierenden Serumbestandteil für die bakterizide Wirkung verantwortlich machen zu können. Da nun die Ratten in hohem Grade milzbrandwiderständig sind, so schien ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Bakterizidie und Immunität klar zutage zu liegen. Hier handelt es sich um die sogenannte natürliche (ererbte) Immunität. Auf ähnliche Art suchte Behring auch die erworbene Immunität aufzuklären, und in der Tat gelang ihm (in Gemeinschaft mit Nissen) der Nachweis von stark bakterizider Wirkung gegenüber dem choleraähnlichen Vibrio Metschnicovi im Serum von solchen Meerschweinchen, die gegen diesen Vibrio künstlich immunisiert worden waren. Die Fortsetzung und Vertiefung der Studien über den Zusammenhang zwischen Immunität und antibakterieller Wirkung der Körperflüssigkeiten führte aber zu dem Ergebnis, daß auf diesem Wege eine allgemeingültige und befriedigende Immunitätserklärung nicht zu finden zu sei. Da erinnerte sich Behring der antitoxischen Jodwirkung, und nun tauchte in ihm die Idee auf, daß die Immunität das Resultat der Entstehung eines Gegengiftes für ein Gift sei, welches im lebenden Organismus durch das infizierende Virus erzeugt werde.

Um jedoch das hier vorliegende Problem zu lösen, mußten vorerst zwei Voraussetzungen erfüllt sein: Es mußte erstens genügend wirksames bakterielles Gift (Toxin) und zweitens mußten giftimmunisierte Tiere zur Verfügung stehen.

Die erste Voraussetzung war inzwischen glücklicherweise durch Roux und Yersin erfüllt worden, indem diese Autoren das Diphtherietoxin hergestellt und gezeigt hatten, daß von diesem Toxin alle Phänomene des diphtherischen Krankheitsprozesses abhängig sind. v. Behring selbst aber und gleichzeitig mit ihm Karl Fraenkel hatten der zweiten Voraussetzung durch ihre Diphtherieimmunisierungsversuche an Meerschweinchen Genüge geleistet. Das Diphtherietoxin ist freilich von ganz anderer Natur wie die Substanzen (Ptomaine), mit welchen Behring bei seinen Entgiftungsversuchen mit Hilfe von Jodoform und Jod gearbeitet hatte.

Das Diphtherietoxin entsprach aber durchaus den Anforderungen für die experimentelle Prüfung der von ihm konzipierten Idee.

Gegen Ende des Jahres 1890 erfolgte die Antitoxinentdeckung.

Wenige Tage vor der Publikation wurde uns die Kunde von dieser wichtigen Entdeckung durch Lord Lister[1]) nach Paris gebracht. Ohne etwas über die Herkunft und Beschaffenheit des antitoxisch wirksamen Mittels zu verraten, sagte er uns, daß es nicht bloß Schutzkraft, sondern auch Heilkraft besitze.

Nirgends konnte mehr als im Pasteur-Institut, wo das Diphtheriestudium im Vordergrund stand, die Wichtigkeit dieser Entdeckung gewürdigt werden. Wir glaubten jedoch, daß es sich, nach Analogie der antitoxischen Jodwirkung, um ein chemisch definierbares Mittel handle, welches seine antitoxische Wirksamkeit im Innern des lebenden Organismus zu entfalten vermag. Als wir nun die Publikation vom 4. Dezember 1890 in Händen hatten, da erschien uns die Entdeckung noch viel bedeutsamer. Denn nicht um einen glücklichen Fund aus dem Arzneischatz handelt es sich, sondern um eine allgemein anwendbare Methode, welche die Gewinnung von Gegengiften für jedes beliebige Toxin ermöglicht, mit welchem lebende Individuen immunisiert werden."

Die folgenden Sätze will ich im Original zitieren:

„Un immense bienfait était ainsi offert à l'humanité. La diphtérie si redoutée cessait de compter parmi les maladies les plus meurtrières. Les statistiques de tous les pays attestent que des centaines de milliers de vies ont été conservées par le sérum antidiphtérique qui est un des facteurs de l'augmentation de la longévité dans ces vingt dernières années. . . . La découverte de Behring n'est pas le résultat d'un hasard heureux comme il s'en présente quelquefois aux chercheurs; son auteur a mérité de la faire parce que, dès le début de sa carrière, il a eu une idée neuve et juste à laquelle il s'est obstinément attaché. Il l'a poursuivie pendant des années, attentif à ne rien laisser échapper qui put servir à sa démonstration."

In der Tat, bei dem Aufstieg von der antitoxischen Jodwirkung bis zur Entdeckung der Blutantitoxine wüßte ich keine von Roux und Metschnikoff erwähnte Zwischenstufe zu nennen, welche hätte übersprungen werden dürfen.

---

[1]) Lister hatte im Herbst 1890 seine Nichte nach Berlin gebracht, um sie wegen Lungentuberkulose dort mit dem Kochschen Tuberkulin behandeln zu lassen. Fast täglich besuchte er mich während seines Berliner Aufenthalts an meinem Arbeitstisch im Kochschen Institut, wo er mit enthusiastischem Eifer den Fortgang meiner antitoxintherapeutischen Experimente verfolgte. Durch Lister hat auch R. Koch, der damals durch sein Tuberkulin übermäßig in Anspruch genommen war, die erste Kenntnis von der Antitoxinentdeckung bekommen.

V.

Ein weiter und überaus mühsamer Weg war noch zurückzulegen, ehe nach der wissenschaftlichen Feststellung der heilsamen Antitoxinwirkung im Tierexperiment eine für den Menschen brauchbare Serumtherapie in die ärztliche Praxis eingeführt wurde. Ein felsenfester Glaube an die Erreichbarkeit dieses Zieles gehörte dazu und außerdem ein nicht geringer Aufwand von organisatorischer Tätigkeit, durch welche viele wissenschaftliche Mitarbeiter, praktische Ärzte, die interessierte Anteilnahme des Publikums, namentlich der Familienmütter, Vertreter der Staatsregierung und nicht zum wenigsten eine leistungsfähige Industrie der neuen therapeutischen Methode dienstbar zu machen waren. Daß ich nicht ohne Glück dieser organisatorischen Aufgabe mich unterzogen habe, mag die Tatsache beweisen, daß kaum ein zivilisiertes Land existiert, welches für die Diphtherieheilserumgewinnung nicht staatlich subventionierte Institute besitzt, während wir in Deutschland auf jede finanzielle Staatsunterstützung verzichten konnten. Dankbar will ich übrigens auch an dieser Stelle es den Höchster Farbwerken bezeugen, daß sie jahrelang mich mit großen Mitteln unterstützt haben, bevor noch mit einer gewinnbringenden Antitoxindarstellung gerechnet werden konnte.

Gegenwärtig stehe ich vor ähnlichen organisatorischen Aufgaben wie im Beginn der neunziger Jahre des vorigen Jahrhunderts. Es gilt jetzt, mein neues Diphtherieschutzmittel, welches ich TA nenne, weil es aus einer Kombination von Toxin und Antitoxin besteht, in die ärztliche Praxis einzuführen. Die tierexperimentelle Begründung der Wirksamkeit dieses Mittels ist in viel umfangreicherem Maße erfolgt, als das seinerzeit beim antitoxischen Heilserum der Fall war. Zirka 7000 Injektionen bei menschlichen Individuen verschiedener Altersklassen, in gesundem und krankem Zustande, sind von einer großen Zahl klinischer Mitarbeiter ausgeführt worden, ohne daß jemals ein Mensch davon geschädigt worden ist. Durch einwandfreie Untersuchungen ist ferner eine der Hauptfragen, ob nämlich das neue Mittel, ähnlich dem durch die Vakzination bewirkten Pockenschutz, einen langdauernden Diphtherieschutz zu erzeugen vermag, in günstigem Sinne entschieden worden. Aber ich kann mir noch immer nicht genug tun mit der Sammlung weiterer Erfahrungen, insbesondere auch, um durch die therapeutische Statistik Antwort zu bekommen auf die Frage, ob wir — wiederum ähnlich wie beim Pockenschutz — mit zweimaliger Impfung auskommen.

Das Ziel, welches ich mit der Einführung des TA-Mittels verfolge, ist höher gesteckt, als dasjenige, welches wir mit dem Heilserum erreicht haben. Dieses hat zwar die Zahl der Sterbefälle —

die Mortalität — wesentlich verringert; die Diphtherieerkrankungsfälle — Morbidität — sind jedoch inzwischen bei uns und in anderen Ländern eher noch im Ansteigen begriffen. Was ich von dem neuen Mittel hoffen darf, ist nun die Reduktion der Diphtheriemorbidität auf ein so niedriges Niveau, daß nur noch sproradisch richtige und lebensgefährliche Diphtheriefälle zu beobachten sein werden. Ich habe schon auf dem Wiesbadener Kongreß 1913 Zweifel daran geäußert, daß ich die Erfüllung dieser Hoffnung noch erleben werde, hege aber keinen Zweifel daran, daß von den zirka 100 000 Diphtherieerkrankungen, welche im Deutschen Reich jährlich die Familien in Unruhe und Sorge versetzen, nach spätestens zwei Jahrzehnten wie von einer schwer glaublichen Legende gesprochen werden wird.

Eines möchte ich zum Schluß noch hervorheben; die ungerechtfertigte Kritik, welche bei einer neuen Methode zur Krankheitsbekämpfung alsbald einzusetzen pflegt, wenn sie nicht sofort in aller Vollkommenheit, wie Athene aus dem Haupt des Zeus, auf den Plan tritt und wenn auch bei größter Sorgfalt und Vorsicht in der praktischen Erprobung es doch zugeht wie in einer Springprozession. Aber man erinnere sich nur mit wie großer Toleranz die Wandlungen und Irrtümer einer Kapazität auf rein wissenschaftlichem Gebiet hingenommen werden, wo doch viel leichter das Hervortreten einer neuen Anschauung oder Tatsache bis zur Eliminierung aller denkbaren Einwände abgewartet werden kann, als bei der Nutzbarmachung praktisch wichtiger Entdeckungen. Der Autorität Robert Kochs hat es nicht im geringsten geschadet, daß von seinen ursprünglichen Forderungen an diejenigen Eigenschaften eines Mikroorganismus, welche ihn zum Erreger einer Infektionskrankheit stempeln sollen, kaum eine aufrecht zu erhalten ist (Nachtrag). Aber daß seine größte Tat, die Tuberkulinentdeckung, nicht alle Hoffnungen erfüllt hat, das wird ihm von vielen Leuten immer noch wie ein Verbrechen an der Ehre der deutschen Nation angerechnet.

Meinerseits bin ich bemüht, womöglich noch umsichtiger jetzt den Kampf gegen die Diphtherie als Volkskrankheit zu organisieren, wie früher den Kampf gegen die mörderische Wirksamkeit des Diphtherievirus und gegen den qualvollen Verlauf der diphtherischen Erkrankung; und ich besitze Mut und Selbstvertrauen genug, um durch die Aussicht auf harte Arbeit und schwere Kämpfe mich nicht beirren zu lassen.

Nachtrag.

In seinen epochemachenden „Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten“ (Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig 1878) hat R. Koch gesagt (S. 22):

„Mir scheinen folgende Einwendungen gegen die Annahme, daß die Bakterien die Ursache der Wundinfektionskrankheiten sind, berechtigt zu sein. Es muß, um einen

vollgültigen Beweis für diese Annahme zu gewinnen, verlangt werden, daß die Bakterien ausnahmslos und in derartigen Verhältnissen betreffs ihrer Menge und Verteilung, nachgewiesen werden, daß die Symptome der betreffenden Krankheit ihre vollständige Erklärung finden. Denn wenn in einigen Fällen einer bestimmten Art von Wundinfektionskrankheiten Bakterien gefunden werden, in anderen ebenso beschaffenen aber nicht, und wenn ferner die Bakterien in so geringer Anzahl vorhanden sind, daß dadurch unmöglich eine schwere Krankheit oder gar das tödliche Ende bewirkt sein kann, dann bleibt selbstverständlich nichts übrig, als das unbeständige Auftreten der Bakterien als ein vom Zufall abhängiges und die geringe Menge derselben als einzige Ursache der betreffenden Krankheit nicht ausreichend, also noch andere Ursachen daneben anzunehmen. Diesen Anforderungen zu einem vollgültigen Beweis entsprechen nun aber in der Tat die über das Vorkommen der Bakterien bei Wundinfektionskrankheiten gemachten Beobachtungen nicht."

Speziell die gegenwärtig als Erreger des Erysipels, des Puerperalfiebers, der Nabelmykose der Neugeborenen, der Endokarditis, gewisser Formen von Intestinalmykose und des Hospitalbrands anerkannten Streptokokken will Koch mit Birch-Hirschfeld nur als akzidentelle Parasiten der Krankheit — im Sinne des Begriffs der Nosoparasiten Liebreichs — gelten lassen: „Unmöglich — sagt er l. c. S. 26 — können doch alle diese Krankheiten durch einen und denselben Parasiten erzeugt werden." Was R. Koch im Jahre 1878 als „unmöglich" ansah, das ist später zur Wirklichkeit geworden.

Womöglich noch schwerwiegender als die irrtümliche Annahme, daß die in der offiziellen Krankheitsstatistik unter verschiedenen Namen aufgeführten Infektionsprozesse durch verschiedenartige Virusarten erzeugt sein müßten, ist die nach unserer jetzigen Kenntnis unberechtigte Forderung, „daß die Bakterien ausnahmslos und in derartigen Verhältnissen betreffs ihrer Menge und Verteilung nachgewiesen werden müssen — wenn sie als Ursache einer Infektionskrankheit angesehen werden sollen —, daß die Symptome der betreffenden Krankheit ihre vollständige Erklärung finden." Bei dieser Forderung hat Koch der schon vor ihm von Panum, von Virchow u. a. sorgfältig erwogenen und zum Teil experimentell demonstrierten Möglichkeit einer giftproduzierenden Bakterienfunktion nicht Rechnung getragen. Dieser Unterlassung ist es zuzuschreiben, daß der ursprünglich von Koch eingenommene Standpunkt erst überwunden werden mußte, ehe die mikroparasitäre Ätiologie der meisten Wundinfektionskrankheiten, des Tetanus, der Diphtherie, der pneumonischen Infektionsprozesse usw. aufgedeckt werden konnte. Immerhin bleibt es historisch denkwürdig, wie ein bahnbrechender Forscher von der Bedeutung Robert Kochs zu seinen wissenschaftlichen Fehlschlüssen gelangen konnte, und ich will deswegen noch einige andere Stellen aus seiner Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten, der trotz aller ihrer Mängel nicht mit Unrecht das Epitheton „klassisch" beigelegt wird, an dieser Stelle verbotenus zitieren: „Wir wissen allerdings zurzeit noch nicht, wie viel Bakterien dazu gehören, um bei einem Menschen bestimmte Krankheitssymptome zu bewirken oder um ein Kilogramm Versuchstier zu töten. Unzweifelhaft bestehen aber derartige ganz bestimmte, höchstens infolge von Verschiedenheiten der erkrankten Individuen nur innerhalb geringer Grenzen schwankende Verhältnisse zwischen der Menge der pathogenen Bakterien und ihrer Wirkung, d. h. den Krankheitssymptomen. Die einzige Krankheit, von der mit Sicherheit behauptet werden kann, daß sie eine Bakterienkrankheit ist, der Milzbrand, gibt uns dafür genügende Anhaltspunkte. Kleine Tiere sterben schneller nach Impfung mit Milzbrandblut als größere und bei Tieren derselben Gattung und von gleicher Größe tritt das tödliche Ende später ein, wenn die Impfflüssigkeit wenige entwicklungsfähige Sporen oder Bazillen enthält, als wenn sie reich daran ist. Die Erklärung für diese Erscheinungen kann doch nur darin gefunden werden, daß zur Tötung z. B. eines Schafes mehr Bazillen erforderlich sind als für eine Maus und daß aus den bei der Impfung ungefähr in gleicher Menge bei beiden Tieren eingeführten Bazillen resp. Sporen die kleinere für die Maus genügende Anzahl Bazillen schneller als die bedeutende zur Tötung des Schafes erforderliche heranwächst und daß für Tiere derselben Gattung wieder aus wenigen Sporen sich die tödliche Menge von Bazillen später entwickelt als aus von vornherein gegebenen zahlreichen Sporen. . . . Auch der Typhus recurrens, dessen Beziehungen zu den von Obermeier entdeckten Spirochäten allerdings noch nicht hinreichend aufgeklärt sind, der aber wegen des ganz konstanten Auftretens dieser Bakterien in jedem einzelnen Fieberanfalle doch mit größter Wahrscheinlichkeit eben-

falls als eine parasitäre Krankheit anzusehen ist, zeigt in bezug auf die Menge der im Blute befindlichen Bakterien dasselbe Verhalten. Es ist nun allerdings nicht anzunehmen, daß sich alle pathogenen Bakterien in diesem Punkte ganz gleich verhalten, aber so viel läßt sich nach Analogie des Milzbrandes und Typhus recurrens wohl schließen, daß nur bedeutende Mengen von Bakterien krankheitserregend wirken können. Dieser Forderung entsprechen aber die bis jetzt vorliegenden Beobachtungen über die Bakterien der Wundinfektionskrankheiten in den meisten Fällen nicht. Gewöhnlich wird von erheblicheren Mikrokokkenanhäufungen auf der Wundoberfläche berichtet, die indessen nur bei größeren Wunden in Betracht kommen können; während in inneren Organen nichts weiter als miliare Bakterienkolonien, oft in geringer Zahl gefunden wurden. Das steht doch in gar keinem Verhältnis zu der kaum glaublichen Menge von Bazillen im Milzbrandblut. Es können deswegen auch nur solche Befunde als hinreichend zur Erklärung des Krankheitsprozesses gelten, welche eine bedeutende Menge von Bakterien nachgewiesen haben."

So fundamentale Fehlschlüsse, wie sie in den vorstehenden Zitaten zutage treten, werden in den Tuberkulinarbeiten Kochs schwerlich jemals nachgewiesen werden können!

5.

Über ein neues Diphtherieschutzmittel[1]).

I.

Auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden (1913) stand auf der Tagesordnung ein Vortrag von Dr. Hahn über aktive Immunisierung gegen Diphtherie, in dem aus der Medizinischen Abteilung des Krankenhauses Magdeburg-Sudenburg über 41 mit meinem neuen Diphtherieschutzmittel behandelte Fälle berichtet wurde. An diesen Vortrag schloß sich eine Diskussion an, zu der Matthes (Marburg), ich, Weintraud (Wiesbaden), Petruschky (Danzig), Rumpel (Hamburg), Lennhoff (Berlin) das Wort ergriffen.

Die Abendausgabe der Vossischen Zeitung vom 18. April 1913 hat darüber Nachfolgendes mitgeteilt.

„Der letzte Tag des Kongresses für innere Medizin, an dem sonst das Interesse erheblich abflaut, zeigte diesmal einen Höhepunkt. Auf der Tagesordnung stand der Vortrag von Hahn (Magdeburg) über aktive Immunisierung gegen Diphtherie. Es ist ja bekannt, daß das Behringsche Heilserum auch Gesunden zur Vorbeugung einer Ansteckung eingespritzt wurde, daß sich diese Methode aber nur recht wenig bewährt hat, weil der zweifellose Schutz nur ganz kurze Zeit anhält, und wegen der Gefahr der Anaphylaxie[2]).

Bei den heutigen Beratungen trat nun Behring in alter Frische auf und berichtete von einem neuen Schutzmittel, bestehend aus einem Gemisch von Diphtheriegift und Gegengift. Mit diesem Mittel sind von Hahn gefährdete Personen prophylaktisch behandelt worden. Dabei zeigte sich erstens das Mittel als völlig unschädlich, zweitens das Auftreten eines wirklichen Schutzes, nachzuweisen durch die Bildung einer genügend großen Menge von Schutzstoffen im Blute der Geimpften, die alle diphtheriefrei blieben. Matthes, der Marburger Kliniker, hat gleiche Beobachtungen gemacht und hebt besonders einen Fall hervor, wo, nach einer etwas lebhafteren Reaktion allerdings, ein Antikörper-

---

[1]) Aus Nr. 19 der D. med. Woch. 1913 und Bericht über den 30. Kongreß für inn. Med. in Wiesbaden 1913.

[2]) Ich vermute, daß das hier zitierte Referat der Vossischen Zeitung von dem bekannten Sozialhygieniker Prof. Lennhoff herrührt. Dem Urteil über die unzulängliche Schutzwirkung des Diphtherieheilserums möchte ich meinerseits doch hinzufügen, daß dessen Verwertung als prophylaktisches Mittel mit größerem Erfolg geschehen könnte als bisher und daß die Anaphylaxiegefahr gegenwärtig stark übertrieben wird.

gehalt von 600 000 Antitoxin-Einheiten erzielt wurde, während schon 250 einen genügenden Schutz bieten würden. Ferner konnte Matthes von diesem Falle auf ein anderes Kind Serum übertragen und damit zum ersten Male eine passive Immunisierung mit Menschendiphtherieserum erzeugen. Das gewöhnliche ist meist Pferdeserum. Es ergab sich, daß mit diesem Menschenserum ein weit länger anhaltender Schutz zu erzielen ist als mit Tierserum.

Aus der weiteren Diskussion ist zu bemerken, daß Weintraud (Wiesbaden) bei höchst gefährlichem Zustand das Serum in den Rückenmarkskanal einspritzte und damit lebensrettend wirkte. Petruschky (Danzig) betont die bisherigen geringen Erfolge der Diphtherievorbeugung und begrüßt daher die neue aktive Immunisierung, die er selbst auf anderem Wege anstrebte. Rumpel berichtete über eine schwere Epidemie in Hamburg, bei der die Sterblichkeit trotz Serum sehr hoch blieb. Dagegen teilte Lennhoff eine von ihm aufgestellte Statistik mit, nach der seit Einführung des Serums in Berlin zwar Krankheitsziffern und Sterblichkeitsziffern schwankten, das Verhältnis der Gestorbenen zu den Erkrankten aber auf die Hälfte gesunken und dann fast gleich geblieben ist. Es geht daraus hervor, daß also etwa die Hälfte der früher dem Tode Verfallenen jetzt gerettet wird, bei besonders schweren Epidemien, wie der in Hamburg, vielleicht noch nicht so viel. Deshalb rühmte gerade Rumpel, daß sich Behring an seinen bisherigen Erfolgen nicht genügen läßt, sondern neben das Behandlungs- nun auch das Vorbeugungsmittel setzt.

Behring, der den Gang seiner neuesten Arbeiten näher darlegte, ist schon jetzt bereit, das Mittel Kliniken zur Verfügung zu stellen, knüpft aber daran Bedingungen bezüglich genauester Beobachtung und Registrierung. Fallen die weiteren Behandlungen ebenso günstig aus wie die ersten, dann würde wahrscheinlich eine Möglichkeit gegeben sein, viele Gesunde vor der Ansteckung in Diphtherieepidemiezeiten zu schützen."

Vortrag von B. Hahn-Magdeburg auf dem Wiesbadener Kongreß 1914:

M. H.! Über den Wert der prophylaktischen Heilseruminjektion bei diphtheriegefährdeten Individuen gehen die Meinungen noch auseinander. Jedenfalls ist dieser Schutz bei der kurzen Dauer der passiven Immunität und der nicht abzuleugnenden Gefahr der Anaphylaxie bei Reinjektion noch recht weit von dem Ideal einer rationellen Diphtherieprophylaxe entfernt. Als solches ist vielmehr nach dem heutigen Stande der Wissenschaft eine aktive Immunisierung für längere Zeit zu erstreben.

Unter Diphtherieimmunität verstehe ich serologisch das Vorhandensein diphtherischer Antikörper im menschlichen Blute. Zu betonen ist dabei, daß dieser Begriff der Immunität und damit auch das ganze Problem einer aktiven antitoxischen Immunisierung mit einem Nachweise spezifischer Antikörper im Blute frisch infizierter Diphtheriekranker fallen würde. Ein solcher Nachweis ist jedoch weder anderen Autoren noch mir bei zahlreichen Untersuchungen gelungen. Immerhin ist es auch weiterhin von Wert, in solchen — natürlich bakteriologisch gesicherten — Fällen auf spezifische Antikörper zu fahnden.

Was muß man nun von einer aktiven Immunisierung verlangen!? Zunächst eine genügende Antikörperproduktion, die etwa einer intravenösen prophylaktischen Immunisierung mit 100 bis 250 Antitoxineinheiten entsprechen würde. Man müßte also in 1 ccm Serum einen Antikörpergehalt von $^1/_{25}$ bis $^1/_{10}$ Einheiten nachweisen können. Weiterhin ist die völlige Unschädlichkeit des Verfahrens und schließlich eine gewisse Dauer der Immunität unbedingt zu fordern.

Es ist mir wegen der Kürze der Zeit nicht möglich, auf die verschiedenen Versuche einer aktiven Immunisierung durch Toxin einzugehen. Ich möchte nur bemerken, daß eine von mir versuchte aktive Immunisierung auf rektalem Wege und eine ebensolche durch lokale endonasale Anwendung des Diphtherietoxins wohl in dem einen oder anderen Falle zu einem positiven Resultate führte, wegen der Reizerscheinungen einen praktischen Wert jedoch nicht besitzt.

In letzter Zeit hat Exz. v. Behring eine Methode der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie mit einem Toxin-Antitoxin-Gemisch beim Tiere ausgearbeitet, die mir bei der Übertragung auf den Menschen die beiden ersten oben genannten Forderungen, die einer genügenden Antikörperproduktion und die der völligen Unschädlichkeit, erfüllten. Über die Dauer der Immunität kann natürlich heute ein Urteil noch nicht gefällt werden, doch möchte ich erwähnen, daß sich bei einem hochimmunisierten Individuum ein baldiges Absinken der Antikörperkurve bemerkbar machte.

Tabelle I.

Nr.	Name Alter Geschlecht	Antitoxingehalt vor Behandlung	1. Injektion		2. Injektion			3. Injektion			4. Injektion			5. Injektion		6. Injektion			Höchste Temperatur	Gewichtsschwankung	Antitoxingehalt		Bemerkungen
			Menge	Reaktion	Tag	Menge	Reaktion	Tag	Menge	Reaktion	Tag	Menge	Reaktion	Tag	Menge	Tag	Menge	Reaktion			Tag	nach Behandl.	
1	K. 12. J. ♂	0,01 A E	0,25 / 80 subk.	—	3	0,5 / 80 subk.	l. r. i.	5	1,0 / 80 im.	—	8	2,0 / 80 im.	—	11	3,0 / 80 im.	14	5,0 / 80 im.	1. Schmerz. 2. Schmerz.	37,4°	+ 3,5 kg	39	über 1,5 A E	Antitoxingehalt nicht weiter austitriert.
2	S. 34 J. ♂	0 A E	0,25 / 80 subk.	—	3	0,5 / 80 subk.	—	5	1,0 / 80 subk.	1. R. J. 2. R. J. 3. R. J.	8	2,0 / 80	1. R. J. 2. R. J. 3. R. J. 4. J.	13	3,0 / 80 im.	15	5 / 80 im.	l. Schmerz.	37,5°	— 1,0 kg	—	über 1,0 A E	Antitoxingehalt nicht weiter austitriert. Laes. Durchfälle infolge Hg-Intoxikation.
3	K. 49 J. ♂	0,05 A E	0,25 / 80 subk.	l. r. i.	5	1,0 / 80 subk.	1. i. R. 2. R. J. 3. R. J.	8	2,0 / 80 subk.	1. R. J. 2. R. J. 3. R. J. 4. R. J.	11	3,0 / 80 im.	—	—	—	—	—	—	37,5°	—	—	über 0,5 A E	Antitoxingehalt nicht weiter austitriert.
4	R. 20 J. ♀	0,05 A E	0,25 / 80 subk.	—	5	0,5 / 80 subk.	—	8	1,0 / 80 subk.	—	11	2,0 / 80 subk.	1. R. J. 2. R. J. 3. R. J. 4. R. J. 5. R. J. 6. R.	—	—	—	—	—	37,5°	—	—	über 0,5 A E	Antitoxingehalt nicht weiter austitriert.
5	L. 41 J. ♀	0 A E	0,25 / 80 subk.	l. r. i.	3	0,5 / 80 subk.	1. r. i. 1. r. J.	6	1,0 / 80 im.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	37,5°	—	25	0,25 A E	Gravida menses VIII.
6	G. 42 J. ♀	0,01 A E	0,25 / 80 subk.	l. r. i. 2. R. i.	5	0,5 / 80 subk.	1. R. J. 2. R. J. 3. R. J.	9	1,0 / 80 i. musk.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	27	0,25 A E	
7	N. 49 J. ♂	0 A E	0,25 / 40 subk.	—	2	0,8 / 40 subk.	—	6	0,6 / 20 subk.	l. r. i. 2. i.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	27	über 0,25 A E	Antitoxingehalt nicht weiter austitriert.
8	G. ♀	0,01 A E	0,25 / 40 subk.	—	2	0,8 / 40 subk.	l. r.	6	0,6 / 20 subk.	l. R. i. 2. r. i.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	27	0,75 A E	
9	W. 44 J. ♀	0,25 A E	0,25 / 40 subk.	l. r. 2. r.	2	0,8 / 40 subk.	l. R. J. 2. r. i.	6	1,0 / 20 im.	Schmerz.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20 / 32	0 A E 0,1 A E	Sehr starke Reaktion mit großer Mattigkeit. Nach Injekt. 3 Kubitaldrüse fühlbar.
10	V. 25 J. ♂	0 A E	0,2 / 80 subk.	l. r. i. 2. r. i.	3	0,4 / 80 subk.	1. R. J. 2. R. J. 3. R. J.	5	1,0 / 80 subk.	1. R. J. 2. R. J. 3. R. J. 4. R. J.	8	0,6 / 40 im.	1. Schmerz. 2. Schmerz.	11	3,0 / 80 im.	14	5,0 / 80 im.	leichte Schmerz.	37,4°	2,1 kg +	26	über 0,5 A E [1]	Antitoxingehalt nicht weiter austitriert.
11	3,8 / 80 im.	—	14	5 / 80 im.	—	37,8°	± 0	20 / 30	0 A E über 0,5 A E	Antitoxingehalt nicht weiter austitriert.

[1]) In dieser Rubrik ist zur Antitoxinzahl (AE) stillschweigend stets zu ergänzen: „in 1 ccm Aderlaßblut bezw. Serum".

Nr.	Name Alter Geschlecht	Antitoxingehalt vor Behandlung	1. Injektion		2. Injektion		
			Menge	Reaktion	Tag	Menge	Reaktion
1	N. 27 J. ♂	0,01 A E	0,5 / 80 subk.	1. l. r.	5	2,0 / 40 subk.	1. R. J. 2. R. J. 3. R. J. 4. J.
2	S. 22 J. ♂	0,05 A E	0,5 / 80 subk.	1. R. l. 2. r. l. 3. l.	3	2,0 / 40 subk.	1. R. J. 2. R. J.
3	S. 33 J. ♂	0,025 A E	0,5 / 80 subk.	1. r. 2. r. l. 3. r.	3	2,0 / 40 subk.	1. r. l. 2. R. l. 3. r. J. 4. r. J.
4	G. 15 J. ♂	0 A E	0,5 / 80 subk.	—	3	2,0 / 40 subk.	1. r.
5	H. 44 J. ♂	0 A E	0,5 / 80 subk.	1. r. l. 2. r.	5	2,0 / 40 subk.	1. r. l. 2. R. l. 3. r. l.
6	L. 11 J. ♂	0,05 A E	0,5 / 80 subk.	1. r. l. 2. R. J. 3. R. J.	3	2,0 / 40 subk.	1. R. J. 2. R. J. 3. R. J.
7	R. 58 J. ♂	0,5 A E	0,5 / 80 subk.	1. r. l. 2. r. l. 3. r. l.	3	2,0 / 40 subk.	1. r. l. 2. r. l. 3. r. l.
8	K. 34 J. ♂	0 A E	0,5 / 80 subk.	1. R. J. 2. J. 3. J.	4	2,0 / 40 subk.	1. R. J. 2. R. J. 3. R. J. 4. R. J.
9	T. 32 J. ♂	0,025 A E	0,5 / 80 subk.	—	5	2,0 / 40 subk.	1. R. J. 2. R. J. 3. J.
10	W. 26 J. ♂	0,01 A E	0,5 / 80 subk.	1. r. l.	5	2,0 / 40 subk.	1. R. J. 2. R. J.
11	H. 48 J. ♂	0 A E	0,5 / 80 subk.	1. r. l. 2. r. l. 3. r. l.	7	1,5 / 40 im.	—
12	P. 22 J. ♀	0,025 A E	0,5 / 80 subk.	1. r. J. 2. R. J. 3. R. J.	4	2,0 / 40 subk.	1. R. J. 2. R. J. 3. R. J.

Tabelle II.

Höchste Temperatur	Gewichtsschwankung	Antitoxingehalt		Bemerkungen
		Tag	nach Behandlung	
37,6°	1 kg +	29	über 0,5 A E	Antitoxingehalt nicht weiter austitriert.
37,4°	4 kg +	26	über 0,5 A E	Antitoxingehalt nicht weiter austitriert.
39,4°	5 kg +	29	über 0,5 A E	in den letzten Tagen Temperatur infolge einer Bronchitis. Antitoxingehalt nicht weiter austitriert.
37,5°	2,5 kg +	27	über 0,5 A E	Antitoxingehalt nicht weiter austitriert.
37,2°	6 kg +	26	0 A E!	Starke Stomatitis mercurialis.
37,6°	1 kg +	25	1,0 A E	nach der 2. Injektion fühlbare Kubitaldrüse.
37,5°	?	29	0,5—0,75 A E	Myokarditis, zunehmende Kachexie.
38,2°	1,5 kg +	23	0,5 A E	
37,5°	4 kg +	25	über 1,0 A E	Antitoxingehalt nicht weiter austitriert.
37,8°	?	24	0,25 A E	plötzl. Kollaps am 8. Tage (wie früher öfters).
37,6°	4 kg +	29	0,75 A E	
37,5°	1,5 kg +	28	0,25 A E	

Nr.	Name Alter Geschlecht	Antitoxingehalt vor Behandlung	1. Injektion		2. Injektion		
			Menge	Reaktion	Tag	Menge	Reaktion
13	M. 16 J. ♀	0,1 AE	0,5/80 subk.	1. r. i. 2. r. i.	4	2,0/40 im.	—
14	K. 20 J. ♀	0 AE	0,5/80 subk.	1. r. i.	5	2,0/40 subk.	1. r. i. 2. r. i.
15	K. 31 J. ♀	0,01 AE	0,5/80 subk.	1. r. i. 2. R. i 3. r.	4	2,0/40 subk.	1. r. J. 2. R. J. 3. R. J.
16	B. 38 J. ♂	0 AE	0,5/80 subk.	1. r. i.	5	2,0/40 subk.	1. r. i. 2. R. i.
17	S. 22 J. ♀	0,1 AE	0,5/80 subk.	—	4	2,0/40 subk.	1. r. i. 2. R. J. 3. r. i.
18	J. 23 J. ♀	0 AE	0,5/80 subk.	—	5	2,0/40 subk.	1. r. i. 2. r. i.
19	G. H. 32 J. ♀	0,025 AE	0,5/80 subk.	1. r. i. 2. r. i.	4	2,0/40 subk.	1. r. i. 2. r. i. 3. r. i.
20	H. 19 J. ♀	0 AE	0,5/80 subk.	1. r. i.	5	2,0/40 subk.	1. r. i. 2. r. i.
21	W. 25 J. ♀	0,01 AE	0,5/80 subk.	1. r. i. 2. r. i. 3. r. i.	5	2,0/40 im.	1. Schmerz 2. Schmerz

Zu Tabelle II.

Höchste Temperatur	Gewichtsschwankung	Antitoxingehalt		Bemerkungen
		Tag	nach Behandlung	
37,9°	1,0 kg —	30	über 0,75 AE	Antitoxingehalt nicht weiter austitriert.
39,7°	± 0	30	0,5—0,75 AE	Loes. Patient reagiert auf Hg.-Injektion mit hoher Temperatur.
37,6°	± 0	31	0,1 AE	
37,6°	+ 2 kg	35	5,5 AE	
37,5°	+ 5 kg	40	0,75 AE	
38,2°	?	30	0 AE	Temperatur durch Tuberkulin. Offene starke progrediente Phthise.
38,6°	— 1,5 kg	35	1,0 AE	
38,7°	— 3,5 kg	30	0 AE	Geringe Hg.-Stomatitis. Verdacht auf Phthise. Anämie.
37,3°	± 0 kg	27	0,075 AE	

Tabelle III.

Nr.	Name Alter Geschlecht	Antitoxingehalt vor Behandlung	1. Injektion Menge	1. Injektion Reaktion	2. Injektion Tag	2. Injektion Menge	2. Injektion Reaktion	3. Injektion Tag	3. Injektion Menge	3. Injektion Reaktion	4. Injektion Tag	4. Injektion Menge	4. Injektion Reaktion	5. Injektion Tag	5. Injektion Menge	5. Injektion Reaktion	6. Injektion Tag	6. Injektion Menge	6. Injektion Reaktion	7. Injektion Tag	7. Injektion Menge	7. Injektion Reaktion	Höchste Temperatur	Gewichtsschwankung	Antitoxingehalt Tag	Antitoxingehalt nach Behandl.	Bemerkungen
1	F. 56 J. ♀	0 A E	0,25/40 subk.	1. r. i. 2. r. i.	5	0,5/20 subk.	1. r. i. 2. r. i. 3. r. i.	9	0,25/10 subk.	1. r. i.	16	1,0/10 im.	—	22	1,0 5,0 im.	—	26	2,0 5,0 im.	—	—	—	—	37,4°	—	34	20 A E	
2	O. 27 J. ♂	?	0,25/40 subk.	1. r. i. 2. r. i.	5	0,8/40 subk.	1. R. J. 2. R. J. 3. r. i.	9	0,6/20 subk.	1. r. i. 2. R. J.	15	1/20 im.	Schmerz.	22	1,0/10 im.	Schmerz.	26	1,0/5 im.	Schmerz.	32	2,0/5 im.	Schmerz.	37,6°	—	38	75 A E	Auffallend starke Reaktionen.
3	T. 61 J. ♀	0 A E	0,25/40 subk.	—	5	0,5/20 subk.	—	10	1,0/20 im.	—	16	1/10 im.	Schmerz. (Nerv?)	23	1/5 im.	—	28	2/5 im.	—	—	—	—	37,4°	—	34	10 A E	
4	M. 24 J. ♂	0,025 A E	0,25/40 subk.	—	5	0,8/40 subk.	1. r. i. 2. R. i. 3. r. i.	9	0,6/20 subk.	—	15	0,5/10 subk.	1. r. i. 2. r. i.	20	1,0/10 im.	—	26	1,0/5 im.	—	—	—	—	37,6°	+ 6 kg	34	30 A E	
5	J. 50 J. ♀	0,0125 A E	0,25/40 subk.	—	2	0,8/40 subk.	—	8	0,6/20 subk.	1. r. i. 2. r. i.	16	1,0/20 subk.	—	19	1,0/10 im.	—	25	1,0/5 im.	juckendes Ekzem an Arm und Bein	29	2,0/5 im.	—	38°	—	35	20 A E	•
6	K. 43 J. ♂	0 A E	0,25/40 subk.	1. R. J. 2. R. J.	4	0,8/40 subk.	1. R. J. 2. R. J. 3. R. J.	9	0,6/25 subk.	1. R. J. 2. R. J. 3. R. J.	12	0,75/10 im.	Schmerz.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	38	20 A E	—
7	R. 46 J. ♂	0,025 A E	0,25/40 subk.	—	4	0,8/40 subk.	—	5	0,5/20 subk.	1. R. J. 2. R. J.	9	1,0/10 im.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	37,2°	—	31	10 A E	
8	D. 32 J. ♂	?	0,25/40 subk.	1. r. i. 2. r.	4	0,8/40 subk.	1. R. J. 2. r. i.	5	0,6/20 subk.	1. r. i. 2. r. i.	9	1,0/10 im.	Schmerz.	17	1,0/5 im.	Schmerz.	18	2,0/5	Schmerz.	—	—	—	—	—	36	60 A E	
9	B. 38 J. ♂	?	0,5/80 subk.	1. r. i.	5	2,0/40 subk.	1. r. i. 2. R. i.	60	1/10 im.	—	64	1/5 im.	1. Schmerz. 2. Schmerz.	19	2,0/5 im.	1. Schmerz. 2. Schmerz.	—	—	—	—	—	—	—	—	37	40 A E	

Über die theoretischen Grundlagen dieser Methode und die Zusammensetzung des Immunisierungsgemisches wird von anderer Seite berichtet werden. Es sei mir hier gestattet, an der Hand dieser Tabellen die klinischen Resultate des neuen Immunisierungsverfahrens kurz zu besprechen.

Zunächst einige Vorbemerkungen:

Die Injektionen wurden in Abständen von 3—5 Tagen im allgemeinen zunächst subkutan (subk.) am Vorderarme vorgenommen. Die auftretenden Reaktionen bestanden hier aus kleineren oder größeren Hautrötungen und Infiltrationen (r. i. bzw. R. I.), wie wir sie bei starken intrakutanen Tuberkulinreaktionen zu sehen gewohnt sind. Nur in 2 der 40 behandelten Fälle wurde bei höherer Dosierung die Kubitaldrüse leicht fühlbar und schmerzhaft. Wurde die Hautspannung zu unangenehm empfunden, so fand die nächste Injektion intramuskulär statt (im.); die hierbei ab und zu angegebenen Schmerzen sind wohl nur zum Teil als Reaktionserscheinungen gegen das Gemisch aufzufassen.

Erhöhte Temperatur wurde nur in 5 Fällen beobachtet. (Kurve II, 3; 8; 14; 18; 19.) Die einmalige Fiebersteigerung war zum Teil (Tabelle II, 3) auf eine interkurrente Bronchitis, auf eine Tuberkulininjektion (Tabelle II, 18) oder auf eine Einspritzung eines Quecksilberpräparates mit Sicherheit zurückzuführen (Tabelle II, 8, 14, 19). Das Körpergewicht stieg mit wenigen Ausnahmen während der Behandlung.

20 Tage nach der ersten immunisierenden Injektion waren Antikörper bei Stichproben mit einer Ausnahme (Tabelle II, 1) nicht nachzuweisen, dagegen stellte ich im allgemeinen vom 23.—25. Tage ab eine deutliche Zunahme der Schutzkörper fest.

Die Patienten der Tabelle I stammten aus der ersten Zeit unserer Versuche, als es galt, den Nachweis zu erbringen, daß überhaupt mit unschädlichen Dosen des Gemisches eine Antikörperproduktion zu erreichen war; infolgedessen wurden mehr (3—6) Injektionen vorgenommen, als vielleicht nötig waren, und wurde der Antikörpergehalt des Serums nach oben hin nicht völlig austitriert; es wurde also wohl in Wirklichkeit in manchen Fällen eine höhere als die nachgewiesene Immunität erzielt.

Ich hatte in den 10 Fällen, die sich aus Patienten beiderlei Geschlechts und jeder Altersklasse (mit Ausnahme des frühesten Kindesalters) rekrutierten, ausnahmslos ein positives Resultat zu verzeichnen.

Die 21 Patienten der Tabelle II wurden nur mit 2 Injektionen vorbehandelt. Ich konnte dabei in 17 Fällen eine zum Teil recht bedeutende Erhöhung des Antitoxingehalts erzielen.

Nur in 4 Fällen versagte die Methode.

Hoffmeister (Tabelle II, 5) hatte nach 26 Tagen noch keine spezifischen Schutzkörper gebildet. Er litt an einer hartnäckigen Quecksilberstomatitis und es liegt nahe, hier an eine Schädigung und Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit des Organismus durch die Quecksilberintoxikation zu denken.

Auch bei Rosenberg (Tabelle II, 7) war keine Schutzkörpersteigerung nachzuweisen; hier war wohl sicher die starke, schließlich zum Tode führende Kachexie für das negative Resultat der Immunisierung verantwortlich zu machen.

Isensee (Tabelle II, 18) litt an einer progredienten offenen Lungenphthise. Auch hier mag wohl die immunisatorische Kraft des Organismus infolge der Schwere der Infektion versagt haben.

Ungeklärt dagegen ist für mich der negative Fall Haschentz (Tabelle II, 20). Das Mädchen litt an Lues und war sonst nur stark anämisch. Ein Komplementmangel bestand bei wiederholten Untersuchungen ihres Serums nicht.

Zusammenfassend darf ich wohl wiederholen, daß es mir gelungen ist, durch eine zweimalige Injektion des mir von Exz. v. Behring zur Verfügung gestellten Immunisierungsgemisches einen aktiven Schutz gegen Diphtherie in 3—5 Wochen ohne Schädigung des Organismus zu erzeugen. Ich betone dabei ausdrücklich, daß sich die Resultate — Reaktionen wie Schutzkörpersteigerung — nur auf das mir übergebene Gemisch M I beziehen (s. Anm.).

Im Laufe der Immunisierungsversuche ergab sich die Fragestellung, wie hoch wohl durch fortgesetzte Injektionen mit steigenden Dosen des Gemisches eine solche Immu-

---

Anmerkung während der Korrektur: Exz. v. Behring teilte mir später mit, daß unser Präparat nicht dieselbe Operationsnummer war, wie diejenigen, welche einerseits in der Frauenklinik und andererseits in Magdeburg verwendet wurden. (Hahn hatte M I, Matthes MM I erhalten, welche beider Präparate insofern sehr verschieden waren, als M I einen beträchtlich stärkeren Giftüberschuß enthielt, eine MM I, weswegen die Dosierung wie MM I höher sein konnte wie die von M I.)

nität — ausgedrückt im Wertgehalte des Serums — ohne Schädigung des Organismus zu steigern wäre und Sie sehen hier die Resultate (Tabelle III).

Bei 9 Patienten konnte durch eine 4—7malige Injektion mit steigenden Dosen des Immunisierungsgemisches ohne unangenehme Nebenwirkungen ein Gehalt von 10—75 Antitoxineinheiten in 1 ccm Serum erzeugt werden. Es ist dabei hervorzuheben, daß diese Werte noch keine Höchstwerte darstellen, da eine weitere Behandlung nur aus äußeren Gründen abgebrochen werden mußte und fortgesetzte Injektionen vielleicht noch zu einer weiteren Erhöhung des Serumtiters geführt hätten.

Man könnte also tatsächlich praktisch daran denken, Diphtheriekranke im einzelnen Falle mit arteigenem Heilserum zu behandeln.

Die weiteren Überlegungen darf ich wohl an einem Beispiel aus der Praxis erläutern.

Nehmen wir an, in einem Waisenhause bräche eine Diphtherie-Epidemie aus. Wie sind in einem solchen Falle die stark gefährdeten Kinder zu schützen? Auf jeden Fall ist wohl bei allen noch klinisch Gesunden die aktive Immunisierung einzuleiten.

Wie beeinflußt aber nun eine gleichzeitige prophylaktische Heilseruminjektion diese Immunisierung? Wird sie verhindert, wird sie abgeschwächt?

Der Vortrag des Herrn Geheimrat Matthes, von welchem oben die Rede ist, hatte folgenden Wortlaut:

„An meiner Klinik sind gleichfalls Versuche mit einem uns von Exz. v. Behring übergebenen Präparat von Herrn Dr. Kleinschmidt in Gemeinschaft mit Herrn Stabsarzt Dr. Viereck ausgeführt worden. Das Präparat hatte sich in der uns angegebenen Dosis bei der Prüfung an Neugeborenen und deren Müttern in der Marburger Frauenklinik als für den Menschen unschädlich erwiesen und wurde von uns in 12 Fällen verwendet.

In einem Falle, dessen Kurve ich hier zeige (Tafel I), bei einem 13jährigen Mädchen, das vor der Injektion einen Gehalt von $^1/_8$ Antitoxineinheit im Kubikzentimeter Serum besaß, trat eine hohe Temperatursteigerung und eine ziemlich starke Lokalreaktion ein, so daß wir vorsichtshalber noch 3000 AE. Diphtherieserum einspritzten.

Das Kind hat eine enorme Antitoxinmenge produziert, nämlich am 17. Tage nach der Injektion 175 Einheiten im Kubikzentimeter, d. h. auf die gesamte Blutmenge berechnet mehr als 600000 Antitoxineinheiten. Wir entnahmen nun der Kranken einige Kubikzentimeter Blut und spritzten das daraus gewonnene Serum in der Menge von 2 ccm = 350 Antitoxineinheiten einem 54 Tage alten Kinde ein. Das Serum dieses Kindes war vorher geprüft und als antitoxinfrei zu bezeichnen. Das Kind war kein Bazillenträger und war während der Versuchszeit isoliert, um eine spontane Antitoxinproduktion unter dem Einflusse zufällig übertragener Bazillen auszuschließen.

Das Blut dieses Säuglings enthielt nach $1^1/_2$ Tagen $^1/_5$ Antitoxineinheiten im Kubikzentimeter, nach 4 Tagen aber nur noch $^1/_{20}$. Nachdem dieser relativ rasche Abfall erfolgt war, ist der Antitoxingehalt etwa 14 Tage lang der gleiche geblieben und nach insgesamt 30 Tagen ein Abfall auf $^1/_{30}$ eingetreten. Diese beiden Fälle geben uns einerseits Gelegenheit, das Schicksal des Antitoxins bei einem aktiv immunisierten Menschen zu verfolgen und andererseits zum ersten Male etwas darüber zu erfahren, wie ein menschliches Individuum sich verhält, wenn es mit antitoxischem Menschenserum statt mit Pferdeserum immunisiert wird.

Was sich darüber noch sagen läßt, möchte ich Exz. v. Behring zu sagen überlassen."

II.

Abgesehen von den Fällen aus dem Magdeburg-Sudenburger Krankenhause und der Marburger Medizinischen Klinik liegen mir noch aus der Marburger Chirurgischen Klinik und aus der Marburger Frauenklinik die Protokolle von Kindern und erwachsenen Personen vor, die mit meinem Mittel behandelt worden sind. Spezialberichte über die dabei gesammelten Erfahrungen sollen in dieser Wochenschrift erstattet werden durch Herrn Oberarzt Dr. Schreiber (Magdeburg-Sudenburg) und die Herren Prof. Zange-

meister, Dr. Kleinschmidt und Stabsarzt Viereck in Marburg.

In der Frauenklinik des Herrn Prof. Zangemeister gelangte mein Mittel im vorigen Jahre zuerst zur Anwendung, und zwar sowohl an Frauen wie an neugeborenen Kindern. Nachdem wir hier diejenige Dosierung ausfindig gemacht hatten, bei der gerade noch eine deutlich wahrnehmbare lokale und allgemeine Reaktion ereicht wird, erhielten in anderen Krankenhäusern gesunde und kranke Personen von verschiedenem Lebensalter (unter Berücksichtigung der Anamnese in bezug auf etwaige Diphtherieerkrankung in früherer Zeit) mein Mittel nach voraufgegangener Untersuchung des Blutes auf Diphtherieantitoxin und der Rachenorgane auf Diphtheriebazillen. Es wurde dabei die Dosierung variiert; es wurde subkutan und intrakutan injiziert; einmalig und mehrmalig, und in letzterem Fall mit gleichbleibender und mit steigender Dosierung; in kürzeren und längeren Zeitabständen usw. — um einerseits zu erfahren, welche Behandlungsart den, am Blutantitoxingehalt meßbaren, größten Immunisierungserfolg verspricht, und anderseits um festzustellen, wie man gegenüber der epidemiologischen Diphtherieinfektion einen ausreichenden Schutz erreichen kann mit einer eben so geringen oder noch geringeren Belästigung der Impflinge und ihrer Angehörigen, als das bei der Jennerschen Vakzination der Fall ist.

Anfänglich wurde mein aus einer Mischung von Diphtheriegift mit Antitoxin bestehendes Mittel in solcher Gestalt benutzt (M I und M VI), daß die Mischlösung im Meerschweinversuch noch einen beträchtlichen Giftüberschuß enthielt. Herr Dr. Hahn hat ausschließlich mit der Mischung M I gearbeitet. Ich habe dann aber den Eindruck gewonnen, daß der Immunisierungserfolg noch günstiger gestaltet werden kann bei der Anwendung meines Mittels in Gestalt der Mischlösung MM I, die im Meerschweinversuch fast ungiftig ist. In der Marburger Medizinischen und Chirurgischen Klinik ist ausschließlich MM I verwendet worden, und die folgende Gebrauchsanweisung bezieht sich gleichfalls nur auf MM I.

Es ist vielleicht nicht überflüssig, besonders zu betonen, daß nur die ausgiebigste Vorprüfung der verschiedenen Modifikationen meines Mittels im wissenschaftlichen Laboratoriumsexperiment an allen mir zugänglichen Tierarten es ermöglicht hat, daß niemals bei seiner Anwendung zur Diphtherie-Immunisierung des Menschen eine Gesundheitsschädigung der Impflinge eingetreten ist. Und auch das möchte ich noch hinzufügen, daß die hier abgedruckte provisorische Gebrauchsanweisung Vorschriften und Fragestellungen enthällt, die sich nicht bloß stützen auf die bisher vorliegenden Erfahrungen an Menschen, sondern auch auf meine Tierversuche, deren Ergeb-

nisse übrigens von neuem bestätigt haben, daß überall in wesentlichen Dingen die im Tierversuch gründlich erforschten biologischen Gesetze auch für den Menschen Gültigkeit besitzen.

III.

Programm für die Prüfung von Behrings Diphtherieschutzmittel (Marke MM I), einschließlich einer provisorischen Gebrauchsanweisung.

I. Das aus einer Mischung von Diphtherietoxin und Diphthericantitoxin (DT + DA) bestehende Diphtherieschutzmittel MM I ist zu kontrollieren auf:
1. Keimfreiheit: a) aërob, b) anaërob,
2. Giftigkeit im Meerschweinchenversuch (Injektion subkutan 0,5 ml[1]) auf 100 g).

II. 1. Bei Versuchen am Menschen sind zu unterscheiden:
a) Neugeborene,
b) Säuglinge,
c) Kinder von 1— 4 Jahren,
d) „ „ 5—10 „
e) „ „ 11—16 „ usw.

2. Bis auf weiteres sollen a) und b) $^1/_{10}$ ml, c) bis e) $^1/_{20}$ ml erstmalig subkutan in je 1 ml Flüssigkeit erhalten.

3. Der Prüfung am Menschen hat vorauszugehen:
a) Blutprüfung auf Antitoxingehalt,
b) Abstrich von Tonsillen zur Untersuchung auf Diphtheriebazillen (Db): α) mikroskopisch, β) kulturell,
c) eventuell: Intrakutan (Itk)-Prüfung mit Diphtheriegift (DG) (nach Vereinbarung der Dosierung eines vom Unterzeichneten zu liefernden Testgiftes).

4. Die Fragen,
a) ob einmalige oder mehrmalige Behandlung stattfinden soll,
b) ob von der sub II. 2. angegebenen Dosierung abzuweichen ist,
c) welches Zeitintervall bei mehrmaliger Behandlung zu wählen ist,
sollen im Einvernehmen des Impfarztes mit dem Unterzeichneten entschieden werden.

5. Drei Wochen nach der letzten Injektion ist das Blut auf Antitoxingehalt zu prüfen, später periodisch nach zu vereinbarendem Zeitintervall.

III. Die in Frage kommenden Impflinge sind:
1. Diphtheriegefährdete Individuen
a) in Krankenhäusern:
α) Patienten,
β) Pflegepersonal (Schwestern, Schülerinnen, Krankenwärter),
b) in Schulen,
c) in Familienhäusern.
(Kontraindikationen: im Inkubationsstadium der Diphtherie befindliche Individuen, Herzschwäche und Pulsirregularität.[2])
2. Gesunde Individuen ohne Rücksicht auf augenblickliche Diphtheriegefahr in Waisenhäusern, Irrenanstalten, Gefängnissen, Gebäranstalten (Mütter und Neugeborene.
3. Diphtheriebazillenträger. (Zur Feststellung des Einflusses der Schutzimpfung auf Db-Gehalt.)

IV. Zweck der Schutzimpfung:
1. Erzeugung einer langdauernden Immunität.
2. Gewinnung von anthropogenem (homogenem) Diphthericantitoxin von hochimmunisierten Impflingen zur passiven Immunisierung:
a) zur präventiven Behandlung,
b) zur kurativen „
3. Bazillenträgerbehandlung zum Zweck der schnelleren Beseitigung der Db aus dem Nasenrachenraum.

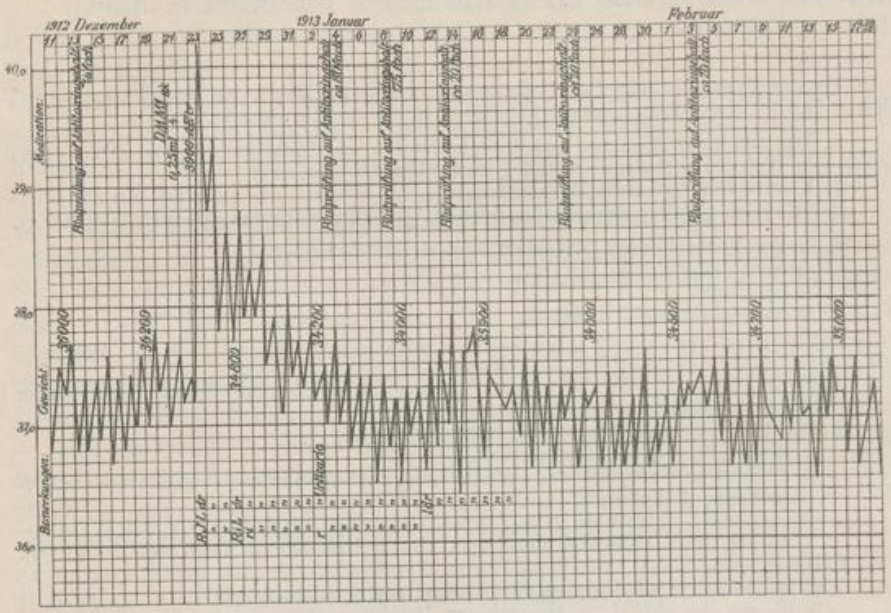
---

[1]) Ich schreibe „ml“ (Milliliter) statt „ccm“ (Kubikzentimeter).

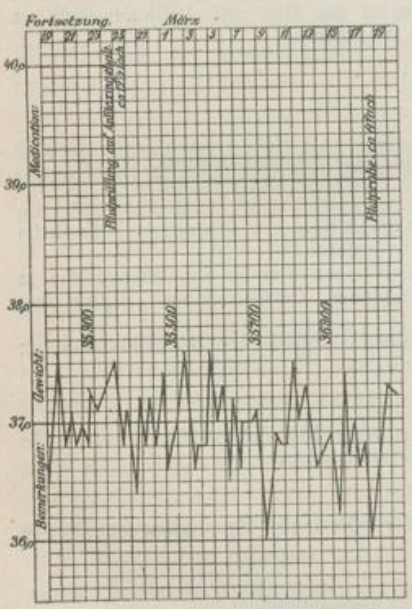
[2]) Impfschäden sind übrigens auch dann, wenn das TA-Mittel in den hier bezeichneten Fällen zur Anwendung gelangte, bisher nicht beobachtet worden.

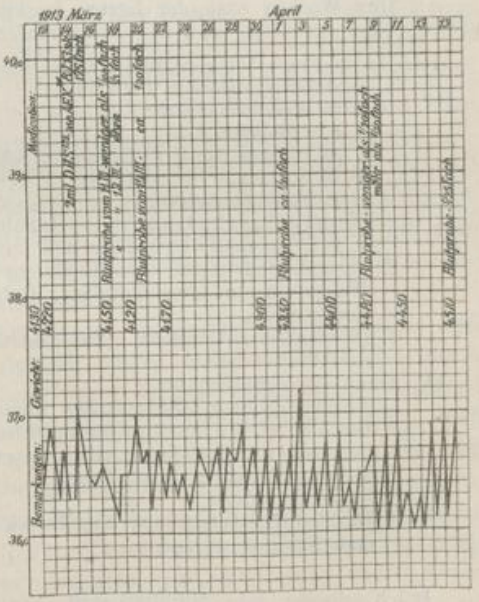
Tabelle I.

Aktive TA-Immunisierung von Fall K.



Passive Immunisierung von Kind H. mit Menschenserum.





V. Unerläßliche Voraussetzung für die Abgabe des Schutzmittels an Impfärzte ist die technisch einwandfreie Ausführung der sub II. 3. vorgeschriebenen Untersuchungen, die Protokollierung der Versuchsergebnisse nach dem Muster meiner Kurvenschemata und die Einhaltung sonstiger besonderer Vereinbarungen (Untersuchung des Blutes usw. vor und nach der Immunisierung, regelmäßige Zusendung von Duplikaten der ausgefüllten Kurvenschemata in zehntägigen Intervallen).

IV.

Indem ich auf die Kurvenschemata und Diagramme hinweise, die auf dem Wiesbadener Kongreß von Herrn Geh.-Rat Matthes und mir demonstriert worden sind, lasse ich nunmehr meine Kongreß-Mitteilung folgen, die über die Leistungen und Ziele der neuen Immunisierungsmethode sowie über ihre wissenschaftliche Begründung Auskunft gibt.

M. H.! Im Anschluß an das von Herrn Geh.-Rat Matthes erläuterte Kurvenprotokoll des Falles K. lasse ich zunächst ein Diagramm von ebendemselben Fall projizieren, in das die Ergebnisse von fortlaufenden Blutprüfungen eingetragen sind. (Siehe Tab. 1).

Sie sehen, wie nach einem steilen Abfall der Antitoxinkurve (in Tab. 2) von 175fach am 8. Januar 1913 auf 20fach am 13. Januar 1913, die Kurve ganz flach verläuft. Gegen Ende des Monats März — nach etwa elf Wochen — ist das Blut noch etwa 8fach normal, und ich habe ausgerechnet, daß ungefähr zwei Jahre vergehen werden, ehe der Antitoxingehalt auf $^1/_{100}$fach gesunken sein wird, wenn der Antitoxinschwund in gleichem Tempo sich weiter vollzieht. Ich kann hinzufügen, daß aktiv immunisierte Pferde nachdem ich sie fünf Jahre lang unbehandelt gelassen und während dieser Zeit im landwirtschaftlichen Betrieb verwertet hatte, noch immer einen merklichen Antitoxingehalt in ihrem Blut besitzen.

Daß menschliche Individuen mit $^1/_{100}$ AE. in 1 ccm Blut noch Diphtherieschutz gegenüber einer epidemiologischen Infektion von mäßiger Stärke besitzen, dürfen wir aus den Erfahrungen schließen, die man bei der passiven Immunisierung mit dem vom Pferde stammenden Diphtherieheilserum gemacht hat. Spritzen wir nämlich einem Kinde von 25 kg Gewicht 100 AE. unter die Haut, dann wird der optimale Antitoxingehalt etwa $^1/_{40}$ normal, sinkt aber nach zehn Tagen weit unter $^1/_{100}$fach, ohne daß deswegen die Immunität schon nach zehn Tagen aufhört. Nach 20 Tagen ist sie freilich verschwunden; dann können wir aber auch mit der intrakutanen Prüfungsmethode, die uns noch weniger als $^1/_{1000}$ AE. anzeigt, kein Antitoxin mehr nachweisen.

V.

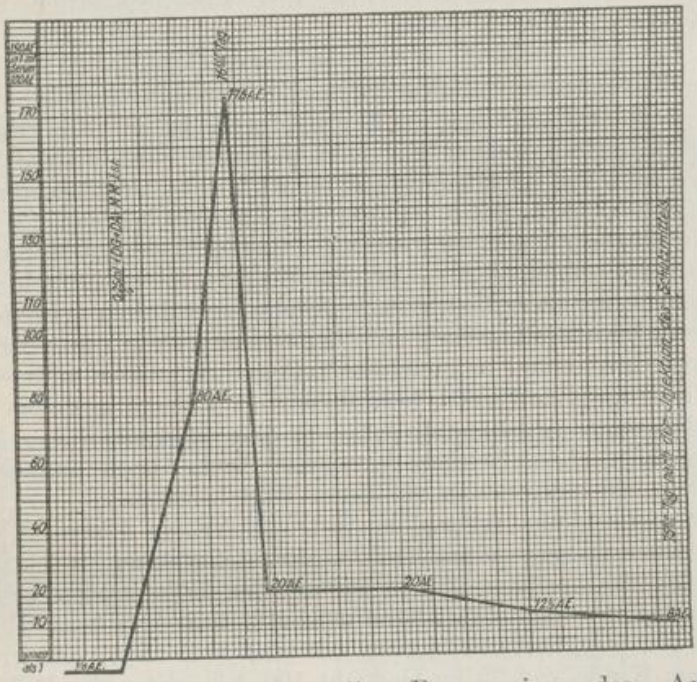
Dem ca. 4 kg schweren Kinde H., von dem Herr Geh.-Rat Matthes berichtet hat, haben wir 350 AE. anthropogenes (also nicht heterogenes, sondern homogenes) Antitoxin subkutan eingespritzt, und danach war der von uns festgestellte maximale Blutantitoxingehalt $^1/_5$fach normal.

Auch das Diagramm des Falles H. in Tab. 3 zeigt zunächst einen steilen Abfall der Antitoxinkurve von $^1/_5$fach am 17. März 1913 auf $^1/_{20}$fach am 19. März 1913. Bis zum 8. März 1913 blieb dann aber dieser Gehalt nahezu unverändert, und am 15. April 1913 — 31 Tage nach der Antitoxininjektion, also zu einer Zeit, wo Pferdeantitoxin aus dem Blute längst verschwunden ist —, war das Blut noch $^1/_{25}$fach normal [1]). Prozentualisch berechnet ist hier, bei der

Tabelle II.

Fall K., aktiv immunisiert.

1912 Dezember 1913 Januar Februar März



passiven Immunisierung, die Progression des Antitoxinschwundes annähernd die gleiche wie bei dem aktiv immunisierten Fall K.

Damit habe ich die Gewißheit bekommen, daß beim passiv immunisierten Menschen ein homogenes Antitoxin bezüglich seines Verschwindens aus dem Blut im wesentlichen sich nicht anders verhält wie das im aktiven Immunisierungsprozeß erworbene

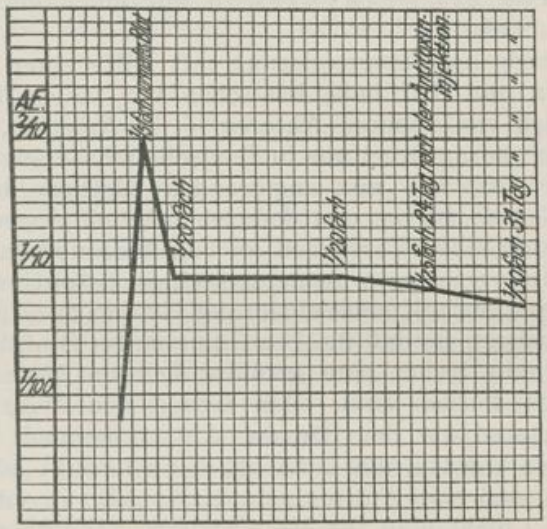
[1]) Zur Zeit meiner Kongreß-Mitteilung war die Prüfung des am 15. April d. J. dem Fall H. entnommenen Blutes noch nicht zu Ende geführt, und wir wußten nur, daß es mindestens $^1/_{30}$fach normal war, welcher Wert von mir in das hier reproduzierte Diagramm eingetragen worden ist. Die genaue Blutprüfung hat aber den höheren Wert „$^1/_{25}$fach" ergeben. Die sehr zahlreichen Blutprüfungen für die Marburger Kliniken hat in meinem Institut Herr Stabsarzt Viereck ausgeführt.

autogene Antitoxin. Für wahrscheinlich konnte ich schon vor 15 Jahren die lange Dauer einer mit anthropogenem Antitoxin passiv erzeugten Immunität des Menschen erklären, nachdem ich nämlich im Jahre 1898 gefunden hatte, daß homogenes und autogenes Antitoxin im Organismus der Pferde, Rinder und Ziegen sich durchaus gleichmäßig verhalten in bezug auf das Tempo des Verschwindens aus der Blutflüssigkeit.

VI.

Das heterogene antitoxische Proteïn verfällt wie wir wissen, einer in vivo nachweisbaren fermentativen Proteolyse; es produ-

Tabelle III.
Fall H., passiv immunisiert.
1913 März April



ziert dabei einen präzipitierenden und anaphylaktisierenden Antikörper, dessen Auftreten im Blut bekanntlich nicht selten mit dem Ausbruch eines Serumexanthems bei den mit größeren Pferdeheilserumdosen behandelten Diphtheriepatienten zusammenfällt.

Etwas Derartiges kann nach der Injektion von homogenen antitoxischen Proteïn nicht passieren. Trotzdem beobachten wir einen Antitoxinschwund. Der hängt aber hauptsächlich zusammen mit einer Antikörperausscheidung durch die Sekretionsorgane. Am genauesten ist der Übergang in die Milch studiert worden. Aber auch die Nieren scheiden Antitoxin aus, und zwar geschieht das in reichlichem Maße, wenn man mit den üblichen klinischen Methoden einen Eiweißgehalt des Harns nachweisen kann. Durch chemischen Abbau im normalen Stoffwechsel wird

nur ein relativ geringer Antitoxinschwund bedingt. Er kann aber verstärkt und beschleunigt werden durch interkurrentes Fieber, wie ich an einem tuberkulinempfindlichen Rinde feststellen konnte, welche ich durch wiederholte Tuberkulininjektionen in einen andauernden Fieberzustand versetzte.

Mit dieser Aufzählung von verschiedenen Faktoren, die den Antitoxinschwund normalerweise bedingen und unter pathologischen Verhältnissen beschleunigen, will ich mich hier begnügen, um noch ein paar Worte zu sagen über die Beschaffenheit und die Dosierung meines neuen Diphtherieschutzmittels.

VII.

Mein neues Mittel ist eine Mischung von sehr starkem Diphtheriegift mit Antitoxin in solchem Verhältnis, daß die Mischlösung im Meerschweinversuch nur einen geringen Toxinüberschuß aufweist.

Die Methode der Immunisierung mit Hilfe einer Kombination von Antitoxin und Gift habe ich schon vor vielen Jahren publiziert, und auch von anderen Autoren — in Amerika, in Rußland, in Frankreich und auch bei uns in Deutschland — ist sie ausgeführt worden. Die jetzt von mir angewendete Methode bedeutet aber etwas ganz Neues. Sie ist erst dadurch möglich geworden, daß ich in überaus zahlreichen Versuchen an verschiedenartigen Tieren die fast allgemein verbreitete Annahme einer definitiven und irreversiblen Diphtheriegiftneutralisierung in vitro als irrig erkannte. Sie wissen ja, daß die Beziehungen des Diphtheriegiftes zu seinem Antitoxin bisher zum größten Teil an Meerschweinchen studiert worden sind. Auf Grund von Meerschweinversuchen sind die Begriffe der Antitoxineinheit und Gifteinheit geschaffen worden, und man hat dann bewußt oder unbewußt vorausgesetzt, daß eine Antitoxineinheit (1 AE.) in vitro eine Gifteinheit (1 GE.) nicht bloß für Meerschweine, sondern auch für jede andere Tierart und auch für den Menschen atoxisch macht. Nun beobachtete ich aber in einem Eselversuch, daß ein für Meerschweine neutrales Toxin-Antitoxingemisch lebhafte Fieberreaktion mit nachfolgender bedeutender Antitoxinproduktion bewirkte. Als ich daraufhin im Laufe der Zeit alle mir zugänglichen Tierarten durchprüfte, fand ich schließlich in den Affen (Makaken) ein Reagens, das unwiderleglich den Beweis liefert, daß die definitve Entgiftung in vitro überhaupt nicht eintritt[1]). Gebe ich nämlich meinen Affen ein Gemisch, das auf 1 GE. sogar 20—40 AE. enthält,

[1]) Die Annahme einer in vitro irreversibel werdenden Verbindung zwischen Diphtheriegift und Diphtherieantitoxin ist übrigens schon durch Morgenroth, der durch Salzsäurebehandlung das Gift aus einer neutralen Mischlösung von Gift und Antitoxin regenerieren konnte, bekämpft worden.

zwei- bis dreimal hintereinander, so sterben sie subakut an Diphtherievergiftung. Erst nach Zusatz von noch mehr Antitoxin — bei einem Mischungsverhältnis von 80—100 AE. auf 1 GE. — hört das Toxin-Antitoxingemisch auf, für Affen giftig zu sein.

Menschliche Individuen sind gegenüber einem für Meerschweine neutralen Gemisch von Antitoxin und Gift viel weniger empfindlich als Affen, vorausgesetzt, daß sie nicht unter dem Einfluß der Diphtheriebazillen überempfindlich geworden sind. Kinder in der Altersperiode von 4—15 Jahren sind fast durchweg viel empfindlicher als Neugeborene. So hat beispielsweise der oben erwähnte Fall K. auf einen Bruchteil derjenigen Dosis eines Gemisches ($^1/_{16}$ ccm von MM I: vgl. Kurventabelle), welches für neugeborene Kinder fast indifferent ist, eine sehr starke und antitoxinproduzierende Fieberreaktion bekommen. Mir kam das nicht unerwartet, da ich Ähnliches vorher schon an überempfindlich gemachten Meerschweinchen beobachtet hatte.

VIII.

Praktisch bedeutsam ist die Tatsache, daß Diphtheriebazillenträger und solche Individuen, die durch einen spontan entstandenen Blutantitoxingehalt anzeigen, daß sie früher einmal Bazillenträger gewesen sind, gegenüber meinem Mittel ziemlich regelmäßig eine beträchtliche Überempfindlichkeit zeigen und dann leicht zu starker Antitoxinproduktion zu bringen sind.

Diese und manche anderen Beobachtungen sind die Grundlage geworden für die Vorschriften, nach welchen sich diejenigen Krankenhausärzte zu richten haben, denen ich mein Diphtherieschutzmittel zur Prüfung übergebe. Daß bei Befolgung dieser Vorschriften Gesundheitsschädigungen der Impflinge vermieden werden können, mag die Tatsache beweisen, daß die sehr zahlreichen Injektionen bei etwa 80 Einzelfällen niemals für die Impflinge zu gefährlichen Reaktionen geführt haben.

Besondere Erwähnung verdient noch die aus der Kinderabteilung der Marburger Chirurgischen Klinik mir durch Herrn Dr. Hagemann am 2. April 1913 zugegangene Mitteilung, daß keines der mit meinem Mittel behandelten Kinder „an Diphtherie erkrankt ist oder Diphtheriebazillen im Rachen beherbergte, obgleich dauernd Bazillenträger im Saale waren und auch eine Diphtherieepidemie im Saale auftrat“.

IX.

M. H.! Sie werden mit mir darin übereinstimmen, daß ein Diphtheriemittel, das in ähnlicher Art wie die Vakzinelymphe Jenners nach ein- bis zweimaliger Anwendung einen lang-

dauernden Infektionsschutz ohne Gesundheitsschädigung des Impflings hinterläßt, keine überflüssige Erfindung oder Entdeckung ist, — trotz der Fortschritte in der kurativen Diphtherietherapie, die wir dem Heilserum verdanken, und trotz der unbestreitbaren Tatsache, daß wir mit dem Heilserum auch Schutzwirkung ausüben können. Wenn die Statistik lehrt, daß beispielsweise in Berlin seit dem Jahre 1906 die Diphtheriemorbiditätsziffer von 2997 auf 11 578 im Jahre 1911 gestiegen ist und seitdem scheinbar sich noch weiter im Steigen befindet; wenn man ferner weiß, daß aus mehr oder weniger berechtigten Gründen die allgemeine Anwendung von präventiven Heilseruminjektionen unterbleibt, wenn schließlich zugegeben werden muß, daß alle sanitätspolizeilich angeordneten Diphtheriebekämpfungsmaßnahmen (Schulenschluß; Raum- und Personendesinfektion; Isolierung der Patienten, Rekonvaleszenten und Bazillenträger; desinfizierende Behandlung und bakteriologische Kontrolle der bazillentragenden Rachenorgane usw.) trotz ihrer nicht geringen Inanspruchnahme ärztlicher und anderweitiger Hilfskräfte und trotz der Belästigung der von ihnen betroffenen Familien, bisher kaum einen merklichen, geschweige denn einen durchgreifenden Erfolg gehabt haben, dann wird leicht zu verstehen sein, wie ich meine in Tierversuchen gründlich erprobte Schutzimpfung mit aller Vorsicht, aber auch mit aller Energie und Konsequenz in die menschenärztliche Praxis einzuführen bemüht bin. Die hingebende und verständnisvolle Mitarbeit, die ich bei meinen Marburger Kollegen — Klinikern und Assistenten — gefunden habe, ist dazu auch weiterhin überall da erforderlich, wo zum Zweck der Sammlung ausgedehnterer Erfahrungen mein Mittel zukünftig außerhalb meines Wohnsitzes geprüft werden soll; und ich muß betonen, daß ich nur solchen Krankenhausdirektoren mein Mittel überlasse, die in der Lage sind, allen in dem oben abgedruckten Programm aufgezählten Bedingungen zu genügen, was durchaus nicht leicht ist.

Da muß zunächst ein in der Untersuchung des Blutes auf Antitoxingehalt gut geschulter Kollege zur Verfügung stehen. Jeder Fall ist vor der Behandlung nicht bloß auf Antitoxin genau zu prüfen, sondern auch daraufhin zu untersuchen, ob er Bazillenträger ist, und im bejahenden Fall ist durch fortlaufende Untersuchung festzustellen, ob die Behandlung mit meinem Mittel die Diphtheriebazillen zum Schwinden bringt. Nach dem Muster des oben in starker Verkleinerung reproduzierten Kurvenprotokolls in Tabelle 1 sind dann periodische Blutprüfungen vorzunehmen, um nach der immunisierenden Behandlung den Gang der Antitoxinproduktion und des Antitoxinschwundes mit genügender Genauigkeit zu erfahren. Es muß ferner eine sehr sorgfältige Protokollführung, in Gestalt meiner Kurventabellen, sowie die regelmäßige

Einlieferung von Duplikaten dieser Tabellen an mein Marburger Institut gewährleistet sein, und so noch manches andere. Nicht auf die große Zahl behandelter Fälle kommt es vorläufig an, sondern auf die genaue Erforschung der Bedingungen in jedem Einzelfall, von denen die Antitoxinproduktion und damit gleichzeitig die Größe des Immunisierungserfolges, die Schnelligkeit seines Eintritts und und seine Dauer abhängig ist. Wenn nach dieser Richtung nichts unterlassen wird, dann sind wir jetzt bei der Diphtherie besser daran als Jenner seinerzeit bei den Pocken. Jenner und seine Nachfolger konnten bei der Einführung der Vakzination nur auf Grund einer großen Statistik das erforderliche Beweismaterial für ihre praktische Brauchbarkeit liefern, während wir die Möglichkeit haben, wie in meinen Institutsexperimenten, durch wissenschaftlich begründete Immunitätsindikatoren uns nicht bloß über „ja" und „nein" der Schutzwirkung meines Mittels, sondern auch über seine quantitative Leistung zu vergewissern. Ein einziger Fall, wenn er so durchgearbeitet wird wie der oben zitierte Fall K., lehrt uns da mehr als 100 und 1000 Fälle, an denen der Immunisierungserfolg nur mit Hilfe einer epidemiologisch-therapeutischen Statistik beurteilt werden kann.

Den bis jetzt von mir betretenen wissenschaftlichen Boden für die Prüfung meines Mittels darf ich vorläufig noch nicht verlassen, wenn ich seine zweckmäßigste Zusammensetzung und richtige Dosierung ausfindig machen will, so daß mit möglichst geringer lokaler und, in der Temperaturkurve zum Ausdruck gelangender, allgemeiner Reaktion im gegebenen Falle eine ausgiebige Antitoxinproduktion erreicht wird.

Der Fall K. in der Medizinischen Klinik des Herrn Geh.-Rat Matthes, in dem durch die einmalige subkutane Injektion von $^1/_{16}$ ccm der Mischung MM I — auf welche Meerschweinchen selbst in der Dosis von 1—2 ccm nicht mit unzweideutigen Diphtherievergiftungssymptomen reagieren — eine Antitoxinproduktion von mehr als 600 000 Antitoxineinheiten bewirkt wurde, ist ein Rekordfall. Aber auch dieser Rekord wird voraussichtlich noch geschlagen werden, und wir werden dann in der Lage sein, die Studien über die passive Immunisierung von Kindern mit anthropogenem Diphtherieantitoxin zu wiederholen und zu erweitern. Inzwischen aber brauchen wir für die präventive Diphtheriebekämpfung in der Praxis so hohe Werte nicht. Wir können uns schon zufriedengeben, wenn durch einmalige oder zweimalige Injektion die Impflinge regelmäßig auch nur den Mindestwert von einem einfach-normalen Blut erreichen. Auch danach können wir nach dem, was ich bis jetzt darüber weiß, auf einen über Jahr und Tag andauernden Diphtherieschutz rechnen. Dieses Ziel ist aber schon in absehbarer Zeit erreichbar.

6.

Indikationen und Kontra-Indikationen für das neue Diphtherieschutzmittel „TA“[1]).

M. H.! Vor einem Jahre habe ich an dieser Stelle — im Anschluß an die klinischen Mitteilungen von Geh.-Rat Matthes und Dr. Hahn — über das aus einer Mischung von Diphtherietoxin und Antitoxin bestehende Schutzmittel berichtet und besonders betont, daß dieses neue Diphtheriemittel im Tierexperiment die Produktion von arteigenem Antitoxin bewirkt, welches im Gegensatz zum artfremden Antitoxin sehr lange im Blute zurückbleibt und infolgedessen einen über Jahr und Tag sich ausdehnenden Diphtherieschutz verleiht. Aus diesem Grunde und außerdem deswegen, weil in der zur aktiven Immunisierung erforderlichen Dosis die Toxin-Antitoxin-Mischung (= „TA“) gegenüber dem Diphtherieheilserum keine Überempfindlichkeit bewirkt, erklärte ich das neue Schutzmittel zur präventiven Diphtheriebekämpfung für besser geeignet, wie das Heilserum. Durch die klinische Prüfung am Menschen wurden meine tierexperimentellen Ergebnisse bezüglich der antitoxinproduzierenden Fähigkeit meines „TA“-Mittels bestätigt. Im Laufe des letzten Jahres sind nun an einigen von den auf dem vorjährigen Kongresse mitgeteilten Fällen, die nach der „TA“-Behandlung einen hohen Blutantitoxingehalt bekommen hatten, Antitoxinbestimmungen wiederholt ausgeführt worden, und dabei zeigte sich, dass nach anfänglich relativ starkem Schwund später die Abnahme des Blutantitoxingehaltes so langsam erfolgte, dass gegenwärtig noch ein Multiplum von derjenigen Menge im Blute kreist, welche nach meinen Erfahrungen dazu ausreicht, um die epidemiologische Diphtherieinfektion unschädlich zu machen.

Das vor einem Jahre von mir aufgestellte ausführliche Programm zur weiteren Erforschung des neuen Diphtherieschutzmittels ist nach fast allen Richtungen durchgeführt worden. Ca. 1000 Fälle sind an verschiedenen Orten, in Universitätskliniken und anderen Krankenanstalten, unter Zuhilfenahme von Blutprüfungen und Untersuchungen der Rachenorgane auf Diphtheriebazillen, sehr genau beobachtet worden und 2 bis 3000 Fälle sind inzwischen schutzgeimpft worden, bei welchen die sehr mühsame Blutkontrolle, die Temperaturmessungen und anderweitige klinische Studien nicht überall durchgeführt wurden. So liegt reichliches und sehr lehrreiches Material vor für die Urteilsbildung darüber, wie man am zweckmäßigsten vorzugehen hat, um die präventive Diphtheriebekämpfung mit ähnlichem Erfolge in die große Praxis zu übertragen, wie das bei Jenners vakzinatorischer Pockenbekämpfung

[1]) Vortrag auf dem Kongreß für Innere Medizin in Wiesbaden 1914.

geschehen ist. In der Tat, je mehr ich in die Lage versetzt bin, die Leistungsfähigkeit des neuen Mittels auf Grund von Massenimpfungen, insbesondere der Herren Kollegen Kissling und Hahn, einigermaßen zuverläßig abzuschätzen, um so mehr erscheint mir die Hoffnung berechtigt, daß bei richtiger und konsequenter Durchführung des „TA“-Verfahrens die Diphtherie ebenso vermieden werden kann, wie es seit Jenner mit den Pocken überall da gelungen ist, wo systematisch und sachverständig vakziniert wird. Wenn ich das hier ausspreche, so verhehle ich mir dabei freilich nicht, daß die wissenschaftliche Begründung und die praktische Bewährung noch nicht genügende Garantien bieten für Erfüllung dieser meiner Hoffnung in vollem Umfange schon bei meinen Lebzeiten. Ich habe an anderer Stelle es ausgesprochen, daß die Syphilisplage vielleicht leichter noch wie die Lepra durch strenge präventive Maßnahmen zu beseitigen wäre, wenn wir nicht im Quecksilber, Jod und neuerdings im Salvarsan gute Palliativmittel besäßen; und was die Diphtherie angeht, so befürchten Metschnikoff und Roux in ihrem zu meinem 60. Geburtstage geschriebenen Begrüßungsartikel, daß meinem neuen Diphtherieschutzmittel die kurative Wirksamkeit des Heilserums gleichfalls hindernd im Wege stehen könnte!

M. H. K.! Die kurze mir hier zur Verfügung stehende Zeit erlaubt es nicht, auf die zum Teil schon publizierten Erfahrungen mit der aktiven Diphtherieimmunisierung im einzelnen einzugehen. Ich muß mich vielmehr damit begnügen, kurz den gegenwärtigen Stand der Diphtherieschutzimpfungsfrage zu skizzieren, und dann ein neues Programm zu entwerfen, welches, im Gegensatz zu dem vorjährigen, nicht mehr die sorgfältige klinische Prüfung in den Vordergrund stellt, sondern die Ermittelung des praktischen Wertes meiner „TA“-Methode mit Hilfe der therapeutischen Statistik.

Meinen vielen klinischen Mitarbeitern auf dem Gebiete der präventiven „TA“-Anwendung habe ich jeden nur möglichen Spielraum gelassen für die Sammlung von eigenen Erfahrungen über die Dosierung; über die subkutane, intramuskulare und intrakutane Applikation; über die Wahl der Injektionsstellen; über die Auswahl der Impflinge unter jugendlichen und älteren, gesunden und kranken, diphtheriegefährdeten und möglicherweise schon im Inkubationsstadium der Diphtherieerkrankung befindlichen Personen, sowie solchen, welche vermutlich der Diphtherieinfektion nicht ausgesetzt sind. Ich habe ferner die im Laufe des Berichtsjahres nacheinander von mir hergestellten Operationsnummern MM I bis VIII, welche das Toxin und Antitoxin in verschiedenem Verhältnis enthielten, vergleichend prüfen lassen und durch Umfrage dann festzustellen gesucht, welchem von diesen Präparaten meine Mitarbeiter den Vorzug geben. Unzweideutige Unterschiede konnten dabei nicht

festgestellt werden. Die Zahl der Einzelinjektionen kann ich nicht genau angeben; sie wird aber kaum weniger als 7000 betragen, so daß die Sichtung und kritische Verarbeitung des ganzen Beobachtungsmateriales keine leichte Aufgabe war. Sie werden aus dem, was ich hier darüber zu sagen habe, entnehmen können, daß ich auf manche Fragen meines Programmes vom vorigen Jahre ganz unzweideutige Antworten bekommen habe, während andere noch nicht ganz gelöste Probleme in absehbarer Zukunft erledigt sein werden.

Mit großer Genugtuung kann ich die Tatsache konstatieren, daß keine von den ca. 7000 Einzelapplikationen einem Impfling geschadet hat. Dieses erfreuliche Ergebnis wäre sicherlich nicht erreichbar gewesen ohne die sorgfältigste Vorprüfung aller Operationsnummern. Diese erfolgt zunächst im Tierexperiment, von welchem ich erstens den einwandfreien Beweis dafür fordere, daß das zur Behandlung des Menschen dienende Präparat auch nicht die Spur von der paralysierenden Toxinquote besitzt, zweitens daß der toxische Effekt im Meerschweinversuche genau definiert wird und drittens daß speziell am Pferde die antitoxinproduzierende Fähigkeit einigermaßen zuverlässig ermittelt wird. Damit erachte ich die Vorprüfung noch nicht für beendigt, sondern verlange dann weiterhin die Einstellung jeder neuen Operationsnummer auf mein Standardpräparat MM I, welches seit nunmehr 15 Monaten seine toxischen und immunisierenden Eigenschaften unverändert beibehalten hat.

Die jetzt endgültig festgelegte Methode dieser Einstellung ist in der Marburger chirurgischen Klinik von Herrn Dr. Hagemann ausgearbeitet worden und wird demnächst in einer Spezialarbeit publiziert werden. Sie beruht darauf, daß an einem und demselben Individuum an einem Arm mit dem Präparat MM I, am anderen Arm mit der neuen Operationsnummer mehrere Intrakutan-Impfungen in einer durch entsprechende Verdünnungen abgestuften Dosierung ausgeführt werden. Die sehr charakteristischen Lokalreaktionen, von welchen Herr Hagemann sehr schöne kolorierte Abbildungen hat anfertigen lassen, geben dann zuverlässige Auskunft über die Toxizitätsverhältnisse.

Gelegentlich solcher vergleichender Untersuchungen, die schon früher vielfach, insbesondere auch von Herrn Stabsarzt Viereck vorgenommen worden sind, haben sich äußerst bemerkenswerte individuelle Eigentümlichkeiten herausgestellt, von welchen ich einige wegen ihrer praktischen Wichtigkeit und wissenschaftlichen Bedeutung hier erwähnen will.

Schon in meiner ersten Mitteilung konnte ich berichten, daß auf kleine Bruchteile von einer solchen Dosis meines Mittels, welche für Neugeborene in der Regel ganz indifferent ist, ältere Personen, namentlich Kinder in der schulpflichtigen Altersperiode, oft sehr

stark reagieren. Meine Interpretation dieser Tatsache durch die Annahme einer spezifischen Sensibilisierung durch voraufgegangenen Diphtheriebazillen-Import bei den „TA“-überempfindlichen Individuen darf für die übergroße Mehrzahl der Fälle als richtig angesehen werden. Daneben haben wir aber auch eine nichtspezifische Überempfindlichkeit gegenüber dem TA konstatiert. Sie war mehrere Male ganz außerordentlich groß bei den von Hagemann untersuchten tuberkulösen und skrofulösen Individuen, bei welchen außer der intensiven Lokalreaktion noch eine besonders große Neigung zu entzündlicher Drüsenanschwellung zutage trat; ferner wurden aus einer größeren Zahl von Neugeborenen und älteren Säuglingen, welche Viereck geprüft hat, einzelne herausgefunden, welche auf ebenso kleine Dosen, wie schulpflichtige Kinder positiv reagierten, bei denen dann später aber die Nachprüfung mit Karbolsäurelösung, mit Salzlösungen, mit erhitztem und dadurch seiner spezifischen Wirksamkeit beraubtem „TA“ gleichfalls positiv ausfiel. Mein bisheriges Studium solcher Fälle macht es mir wahrscheinlich, daß wir es hier mit einer individuellen Disposition zu tun haben, die in das wissenschaftlich schwer zu umgrenzende und noch immer ungeklärte, dabei aber praktisch so bedeutsame Gebiet der Diathesen gehört. Für die Diphtherieschutzimpfung verdienen solche Fälle von diathetischer Hautüberempfindlichkeit aus dem Grunde eine besondere Aufmerksamkeit, weil bei ihnen die positiv ausfallende Reaktion — entgegen der normalerweise geltenden Regel — durchaus nicht eine zum Diphtherieschutz ausreichende Antitoxinproduktion gewährleistet. Im Interesse einer Statistik, welche die Schutzwirkung des neuen Mittels beweisen soll, möchte ich bis auf weiteres die Knochen- und Drüsentuberkulose, die lymphatische Diathese und andere diathetische Zustände mit Hautüberempfindlichkeit gegenüber der intrakutanen Injektion von im allgemeinen indifferenten Lösungen — als Kontraindikation für meine Diphtherieschutzimpfung erklären. Auch atrophische Säuglinge scheinen schlechte Antitoxinproduzenten zu sein, und da überdies, trotz sehr zahlreicher Untersuchungen, für Säuglinge die zur Erzeugung einer unzweifelhaft spezifischen „TA“-Reaktion durchschnittlich ausreichende Dosierung noch immer nicht ausfindig gemacht worden ist, so schließe ich vorläufig auch Kinder bis zum Alter von 9 Monaten in die Kontraindikation mit ein.

Gelegentlich der vergleichenden Untersuchung verschiedener Operationsnummern mit Hilfe der intrakutanen Injektion und gelegentlich der probatorischen Intrakutaninjektion zur Ermittelung des Grades der individuellen „TA“-Empfindlichkeit ist die Beobachtung immer von neuem gemacht worden, daß die intrakutane Applikation zur Antitoxinproduktion und Immunisierung

durchaus geeignet ist und einer Ergänzung durch nachfolgende subkutane bzw. intramuskuläre Injektion in der Regel nicht bedarf. Diejenigen von meinen klinischen Mitarbeitern welche über Massenimpfungen die größte Erfahrung besitzen, empfehlen ausschließlich die Intrakutanmethode, sind aber noch nicht ganz einig darüber, ob am Rücken zwischen den Schulterblättern oder am Arm geimpft werden soll. Die Entscheidung hierüber ist jedoch nicht so wichtig, wie die Frage nach der Zahl der Injektionen und eventuell nach dem Zeitintervall. Hierzu möchte ich folgende Erklärung abgeben.

Es kann kein Zweifel darüber existieren, daß in vielen Fällen schon eine einmalige Injektion eine ausgiebige und zu langdauerndem Diphtherieschutz ausreichende Antitoxinproduktion bewirkt; soweit ich bis jetzt erkennen kann, handelt es sich dann aber in der Regel um solche Individuen, die durch Diphtheriebazillenimport schon sensibilisiert sind und nicht selten einen, wenn auch nur geringen Blutantitoxingehalt besitzen. Manche dieser Fälle sind an sich schon, auch ohne TA-Impfung, gegen die epidemiologische Diphtherieinfektion geschützt. Für die Fälle aber, auf die es hauptsächlich ankommt — für die nicht sensibilisierten Fälle, muß ich den Grundsatz aufstellen, daß mindestens eine zweimalige Impfung stattzufinden hat. Der erstmaligen Impfung fällt dann die Rolle der Sensibilisierung zu. Nun tritt erfahrungsgemäß die volle Sensibilisierung nicht früher als nach 10—14 Tagen ein, was konsequenterweise zu der Forderung führt, daß die Zweitimpfung nach einem Zeitintervall von nicht weniger als 10 Tagen auszuführen ist. Wenn nach diesem Grundsatz verfahren wird, dann habe ich dem, was ich in meiner ersten Mitteilung über die Dosierung gesagt habe, kaum etwas hinzuzufügen, während die Dosierungsvorschriften ganz andere sein müssen, falls man nach Hahn die Impfung nach viel kleineren Zeiträumen wiederholt.

Gegenwärtig und voraussichtlich noch für längere Zeit, auch wenn zum 1. Juli dieses Jahres die Freigabe des neuen Diphtherieschutzmittels und der geschäftliche Vertrieb von Bremen aus erfolgen sollte, beschränke ich mich auf die Abgabe der Präparate TA VI, VII und VIII, von welchen das letzte die geringste Toxizität besitzt und mit dem Standardpräparat MM I auf Grund der Prüfung von Hagemann als gleichwertig anzusehen ist, während TA VII eine 4mal und TA VI eine 20—40mal stärkere Toxizität für den Menschen besitzt.

Eine im vorigen Jahre noch problematische Angelegenheit — die Frage nämlich nach den quantitativen Beziehungen zwischen dem Blutantitoxingehalt und dem epidemiologischen Diphtherieschutz — ist inzwischen fast vollkommen aufgeklärt worden. Meine Voraussage, daß wir Individuen mit $^1/_{100}$—$^1/_{20}$fach normalem Blute genügend Diphtherie geschützt finden werden, hat sich durchaus

bewahrheitet. Es kommt freilich hier und da vor, daß auch bei einem Gehalt von mehr als $^1/_{20}$ Antitoxineinheit in 1 ccm Blut eine durch das Diphtherievirus bedingte Erkrankung der Halsorgane beobachtet wird; diese hat dann aber durchaus lokalen Charakter und verläuft abortiv ohne Anzeichen der Mitbeteiligung innerer Organe am diphtherischen Prozeß, was so zu erklären ist, daß nur solche Teile der Halsorgane, die vom Blutkreislauf mehr oder weniger vollständig ausgeschaltet sind, des Diphtherieschutzes entbehren.

Bei den überaus zahlreichen Blutantitoxinbestimmungen, die im Einverständnis mit mir auch an unbehandelten Fällen ausgeführt worden sind, konnte bei nicht weniger als 60—80 Proz. der Neugeborenen und bei fast ebensovielen erwachsenen Personen Antitoxin im Blute nachgewiesen werden. Diejenigen Altersklassen aber, welche den größten Prozentsatz zur Morbiditätsziffer liefern, geben viel seltener einen positiven Antitoxinbefund. Da wir nun, in Übereinstimmung mit anderweitig gewonnenen Ergebnissen, nach dem Überstehen einer diphtherischen Allgemeinerkrankung in der Regel das Blut antitoxinfrei gefunden haben, so ist einerseits anzunehmen, daß gerade der Diphtheriebazillenimport ohne klinisch nachweisbare Diphtherierkrankung die häufigste Ursache der Spontan-Immunisierung ist und andererseits, daß Infektionen mit insensibler Reaktion in einem diphtheriedurchseuchten Milieu überaus häufig vorkommen, was ja auch in der großen Zahl von gesunden Diphtheriebazillenträgern zum Ausdruck kommt. Die von einigen Autoren ausgesprochene Befürchtung, daß bei Personen, welche unter dem Einfluß des Diphtherievirus stehen, mein Schutzmittel kontraindiziert sei, ist durch die Erfahrungen der Praxis endgültig widerlegt worden. Kein einziger von den zahlreichen Bazillenträgern, welche mit dem „TA"-Mittel geimpft worden sind, erkrankte an Diphtherie. Die Frage, ob durch die aktive „TA"-Immuniserung die Diphtheriebazillen aus dem Körper ihrer Träger schneller beseitigt werden, ist von einigen meiner klinischen Mitarbeiter mit „Nein", von anderen mit „Ja" beantwortet worden. Die Entscheidung hierüber steht also noch sub judice. Auch der von Kissling gewonnene Eindruck, daß in seinen Fällen von diphtherischer Lähmung mein Schutzmittel den Heilungsprozeß günstig beeinflußt habe, wird durch weitere Beobachtungen noch zu verifizieren sein, fordert aber zur Untersuchung darüber auf, ob nicht überhaupt nach schwerer Diphtherie durch kleine „TA"-Dosen die Rekonvaleszenz beschleunigt wird.

Noch manche andere durch zuverlässige Beobachtungen gut begründete Indikationen, z. B. die Schutzimpfung des Ärzte- und Pflegepersonals auf Diphtheriestationen, wären erwähnenswert, aber die mir zugemessene Zeit ist überschritten und ich darf Ihre Geduld nicht länger in Anspruch nehmen.

Nur noch ein paar Worte zum Schluß.

Ich habe schon darauf hingewiesen, daß zukünftig durch die therapeutische Statistik über die zweckmäßigste Art der praktischen Verwertung meines Diphtherieschutzmittels entschieden werden soll. Ich denke mir die statistische Beweiskraft da am größten, wo innerhalb eines relativ kleinen Staatsgebietes die Schutzimpfung möglichst lückenlos an allen diphtheriebedrohten Staatsangehörigen durchzuführen ist. Wenn das geschieht, und wenn danach dann eine Reduktion der jährlichen Diphtheriemorbiditätsziffer auf einen Bruchteil der bisher beobachteten zu konstatieren ist, dann haben wir damit den denkbar kräftigsten Beweis für den Wert der neuen Diphtheriebekämpfungsmethode geliefert. In Deutschland möchte ich dafür unsere Hansastädte für am meisten geeignet halten.

Der Kongreßbericht („Verhandlungen des Deutschen Kongresses für innere Medizin"). Herausgegeben von Emil Pfeiffer. XXX. Kongreß (Verlag von F. F. Bergmann) 1914 enthält noch folgende Diskussionsbemerkungen.

Herr B. Hahn (Magdeburg):

Wenn ich zu dem Vortrag von Exz. v. Behring das Wort erbeten habe, so ist das hauptsächlich mit Rücksicht auf den Teil des Vortrages geschehen, der sich beschäftigt mit den Zeitintervallen zwischen den verschiedenen Impfungen und mit den angewandten Dosen.

Meine serologischen Erfahrungen stützen sich zunächst auf 140 klinisch nach jeder Richtung untersuchte Fälle, die mit dem v. Behringschen Schutzstoffe geimpft wurden. Die serologischen Auswertungen wurden gemeinsam von Herrn Dr. Sommer und mir ausgeführt. Ich habe mit den meisten bei Menschen zur Verwendung gelangten Gemischen geimpft und zwar anfangs subkutan und intramuskulär wie intrakutan, habe dann in den weiteren Untersuchungen ausschließlich die intrakutane Methodik bevorzugt, da sie den beiden ersteren in ihrem serologischen Impfeffekt nicht nachsteht, dagegen im Gegensatz zu jenen eine exakte Kontrolle zuläßt über die Höhe der von jedem Individuum ohne unangenehme Nebenerscheinungen ertragenen Dosis.

Durch die Absicht geleitet, durch serologische Untersuchungen bezüglich des Einflusses der Dosierung und des Zeitintervalls auf den antitoxinproduzierenden Wert der Schutzimpfung mir ein zuverlässiges Urteil zu bilden, habe ich mich wesentlich von den v. Behring in seiner ersten Mitteilung aufgestellten Forderungen entfernen müssen.

Mein Bestreben war es, möglichst frühzeitig eine deutliche Antikörperproduktion zu erzielen und außerdem einen möglichst hohen Blutantitoxingehalt zu erreichen. Ich habe infolgedessen in drei ausgedehnten Versuchsreihen verschiedene Immunisierungsmethoden miteinander verglichen.

Bei der ersten Methode wurde am 1. und 11. Tage je eine Injektion vorgenommen, und zwar am 1. Tage von $^1/_{10}$ ccm einer dreifachen Verdünnung des Präparates MM I bez. des diesem gleichwertigen Präparates MM VIII (TA VIII). Die zweite Dosis wurde nur dann verdoppelt oder verdreifacht, wenn auf die erste Impfung eine Reaktion nicht aufgetreten war. Wir bekamen hier bisweilen weder auf die erste noch auf die zweite Dosis eine lokale Reaktion.

Bei der zweiten hauptsächlich von mir, abweichend von anderen Untersuchern ausgeübten Methode, werden am 1., 3. und 5. Tage steigende Mengen des Gemisches injiziert bis zu einer deutlichen Lokalreaktion von mindestens 2 bis 3 cm Durchmesser des Infiltrates, was annähernd der Reaktion 2. Grades nach Kleinschmidt-Viereck entspricht. Es war hierzu in vielen Fällen eine Injektion von nicht weniger als $^1/_{10}$ ccm MM VI (TA VI) nötig, was 2 ccm des Gemisches MM I entsprechen würde.

Eine dritte Methode schließlich, nach der wir in letzter Zeit geimpft haben und weiter impfen werden, stellt eine Kombination der beiden ersten Methoden dar. Wenn nämlich nach der oben erwähnten zweiten (Magdeburger) Methode verfahren und

am 3. und 5. Tage die 1. Dosis bis zu der schon geschilderten Reaktion gesteigert war, so wurde am 11. Tage die Höchstdosis nochmals wiederholt. Ich hebe ausdrücklich hervor, daß die Reaktion hier meist schwächer oder gleich stark war, wie auf die Injektion des 5. Tages.

Impfschäden wurden in keiner Weise beobachtet. Als unangenehme Nebenwirkungen habe ich in wenigen Fällen Kopfschmerzen, nur in einem Falle eine leichte Temperatursteigerung beobachtet.

Die antitoxischen Blutprüfungen wurden vor der Immunisierung und dann am 11. und 21. Tage vorgenommen.

Die Resultate waren kurz folgende:

Am 11. Tage gab die 2. und 3. Methode schon gute Resultate. Wir fanden 5, 10 und 15 Einheiten im Kubikzentimeter Serum. Dagegen waren die Resultate der ersterwähnten Methode recht unregelmäßige: Neben einigen guten Impferfolgen war es in einzelnen Fällen überhaupt nicht zu einer Antikörpersteigerung gekommen.

Beide wurden bei weitem durch die 3. Methode (Kombinationsmethode) übertroffen, die gleichmäßige Resultate gab und sehr hohe Serumwerte zeitigte. Wir fanden hier Seren mit einem Antitoxingehalt bis zu 200 Einheiten im Kubikzentimeter. Solches Serum ist, wie Exz. v. Behring schon vor einem Jahre an dieser Stelle hervorhob, für die passive Immunisierung menschlicher Individuen von überaus großem Wert.

Ich muß hinzufügen, daß diese vergleichenden Impfungen fast ausschließlich bei Erwachsenen über 17 Jahren vorgenommen wurden.

Was die Dauer der serologisch kontrollierten Immunität angeht, so haben wir 3 Patienten, die vor nunmehr 10 Monaten von mir immunisiert wurden, und damals 15- bis 30fache Seren aufwiesen, dauernd serologisch weiter verfolgt. Sie besitzen jetzt noch 1 bis 3 Immunitätseinheiten im Kubikzentimeter Serum, also ein 100- und mehrfaches Multiplum des durchschnittlich zum Diphtherieschutz ausreichenden Blutantitoxingehaltes.

Vorsitzender:

Wir danken Ihnen, Exzellenz, auf das wärmste, daß Sie auch in diesem Jahre unseren Kongreß als die Stelle gewählt haben, an der Sie diese bedeutsame Mitteilung machen. Wir wollen mit Ihnen wünschen und hoffen, daß das neue Diphtherieschutzmittel sich im Kampfe gegen eine der verderblichsten Seuchen bewähren möge, und daß wir Ihnen nicht nur das wirksamste Bekämpfungsmittel der Krankheit, sondern auch das schützende Vorbeugemittel verdanken möchten.

Menzer (Bochum):

M. H.! Das hohe Verdienst, das sich Seine Exz. v. Behring zweifellos durch Einführung der Diphtherieheilserumtherapie erworben hat — ich will dabei aber bemerken, daß es noch heute eine ganze Anzahl allerschwerster Fälle von Diphtherie gibt, die wir nicht retten können —, kann uns nicht davon abhalten, die neuen Dinge, die er hier vorträgt, eingehend zu prüfen.

Ich will selbstverständlich nicht die Tatsache bezweifeln, daß der antitoxische Titer des Blutserums bei den nach v. Behring geimpften Kindern gesteigert werden kann. Die Frage ist nur, ob damit praktisch etwas erreicht wird.

Die bisher dafür erbrachten Beweise erscheinen mir nicht genügend. Zunächst wird angeführt, daß es in einer größeren Zahl von Fällen gelungen sei, auf Krankensälen, auf denen ein Fall von Diphtherie vorkam, die anderen durch rechtzeitige Schutzimpfung vor Ansteckung zu bewahren.

M. H.! Dies kann man auch ohne Schutzimpfung nicht selten beobachten. Jeder Krankenhausarzt wird es erlebt haben, daß ein Kind mit unklaren Krankheitserscheinungen auf einen gewöhnlichen Krankensaal eingeliefert wird. Die Diphtherie wird noch nicht gleich richtig erkannt, am nächsten Morgen sieht man, daß der Hals die verdächtigen Zeichen hat, die Untersuchung ergibt Diphtheriebazillen, und trotzdem die anderen Kinder nicht immunisiert werden, kommt auf dem Saale kein anderer Fall von Diphtherie vor. Das gleiche können wir auch bei Scharlach beobachten, wenn plötzlich ein Scharlachfall auf einem solchen Kindersaal auftritt. Es ist nicht immer gesagt, daß irgendwie eine Propagation der Infektion stattfinden muß. Wir müssen uns auf den Standpunkt stellen, daß Diphtherie und Scharlach unter den Krankenhausverhältnissen nicht so kontagiös sind, wie wir das im allgemeinen glauben.

Ganz anders liegt es natürlich in dem Milieu der Arbeiter und dergleichen, wo die Kinder im engsten Konnex miteinander sind. Da möchte ich natürlich die Frage

der Kontagion nicht ablehnen; aber in einem gut geleiteten Krankenhause ist die Infektionsgefahr nicht so erheblich, und alle Schlüsse, die man aus einer Schutzimpfung ziehen will, sind nicht so zwingend, wie es uns heute vorgeführt worden ist.

Die zweite Frage ist die: wie lange wird ein solcher Schutz, der eventuell gegeben ist, vorhalten? Die Diphtherie der Arbeiterkinder, wie wir sie in unsere Krankenhäuser bekommen, ist nicht allein ein Effekt des Diphtheriebazillus, sondern nicht selten der ganzen Schädigungen der Konstitution, die jahrelang bei solchen Kindern stattgefunden haben. Skrofulose, Anämie, Rachitis und dergleichen bieten solche Kinder oft dar, und daß die Diphtherie so schwer verläuft, ist eben schon eine Folge ihrer geschädigten Konstitution, und alle die Krankheiten, wie Diphtherie, Scharlach usw., sind in hohem Maße Krankheiten des sozialen Milieus, aus denen das Kind herauskommt, sie sind nicht eine Folge des Bazillus allein. Ich möchte Sie bloß erinnern an die Erfahrungen, die die Franzosen im letzten Winter mit ihrem Heer gemacht haben. Haben die Soldaten etwa den Scharlach soviel bekommen, weil die Erreger in den Kasernen plötzlich häufiger geworden sind, oder sind die Menschen durch das Milieu geschädigt worden, in dem sie die ganze Zeit gelebt haben?

Jede Statistik, die sich daher auf eine Minderung von Diphtheriefällen in einem bestimmten Zeitraum stützen will, ist unvollständig, wenn sie nicht auch die sozialen Verhältnisse berücksichtigt. Mit der Besserung der Lebenshaltung in den Arbeiterfamilien, sowie auch ihrer Verschlechterung werden die Seuchen abnehmen oder zunehmen.

Ferner wissen wir, daß der durch aktive Immunisierung gegebene Schutz nicht lange vorhält, z. B. bei Tauroman etwa ein 1 Jahr, ebenso auch nicht viel länger bei der Typhusschutzimpfung. Ebenso werden auch die natürlichen Schutzkräfte der Menschen durch Entbehrungen, schlechte Ernährung, Pflege und dergleichen, unwirksam. Glaubt v. Behring, daß sein Diphtherieinfektionsschutz bei Kindern, die unter ungünstigen sozialen Verhältnissen leben, ein lange dauernder sein wird?

Auch hat v. Behring die skrofulösen, tuberkulösen usw. Kinder als überempfindlich gegen seine Impfung bezeichnet und will sie deshalb bei der Immunisierung ausschalten. Gerade diese Kinder sind aber nach meiner Erfahrung oft diejenigen, die an schwerster Diphtherie erkranken. Gerade für diese wäre, wenn überhaupt, ein erhöhter Diphtherieschutz erwünscht. Sollen etwa diese Kinder bei einer Statistik den anderen schutzgeimpften Kindern von besserer Konstitution gegenübergestellt werden?

Ich bin daher der Meinung, daß durch die bisherigen Erfahrungen nicht sicher bewiesen ist, daß wir darauf hoffen können, daß die Diphtherie auf diese Weise ausgerottet werden wird. Nur eine weitgehende Besserung der sozialen Verhältnisse kann da gründliche Abhilfe schaffen.

v. Behring (Marburg), Schlußwort:

Ich möchte an die Worte des Herrn Vorredners anknüpfen. Wenn ich ihn recht verstanden habe, hat er zwei Bedenken gegen das, was ich selbst, und gegen das, was Herr Dr. Hahn ausgeführt hat, vorgebracht, erstens die Bemängelung der Beweiskraft von denjenigen Momenten, die dafür sprechen sollen, daß das Mittel etwas nützt, und zweitens die Bemängelung der Behandlung mit spezifischen Mitteln — so habe ich ihn wenigstens verstanden — überhaupt. (Herr Menzer, Bochum: Nein!) Was den ersten Teil betrifft, so möchte ich dazu sagen, daß ich mich sehr ausführlich über die Beweiskraft für die Leistungsfähigkeit verschiedener therapeutischer Methoden im 7. Heft meiner Beiträge ausgesprochen habe Was der Herr Vorredner über die Mängel der therapeutischen Statistik gesagt hat, erkenne ich als durchaus richtig an. Ich habe aber nicht versäumt, in meinem Vortrage vorher schon zu erwähnen, was ich als beweiskräftig für die Schutzwirkung ansehen würde. Wenn in einem geschlossenen, relativ kleinen Staatsgebiet, sagen wir in Hamburg oder in Bremen oder in Hamburg und Bremen, alle diphtheriebedrohten Individuen geimpft werden, und wenn dann nach 2 Jahren die Erkrankungsziffer der gesamten Bevölkerung 10mal geringer ist als die letzten 10 Jahre, so würde ich das als einen sehr kräftigen Beweis für die Wirksamkeit der Methode ansehen.

Im übrigen: Bedenken, wie der Herr Vorredner sie vorgebracht hat, sind ja zu Hunderten und zu Tausenden auch bezüglich der Heilkraft des Diphtherieserums erhoben worden, aber es war eine durchschlagende Sache, als Heubner mitteilte, daß zu gleicher Zeit in Berlin, bei gleicher Rekrutierung von Diphtheriepatienten und ungefähr gleicher Belegung, die Charité, wo systematisch gespritzt wurde, 13 Proz., Bethanien aber, wo nicht gespritzt wurde, 47 Proz. Sterbefälle an Diphtherie hatte.

Überall, wo diese und ähnliche Tatsachen nicht absichtlich oder aus Unkenntnis unberücksichtigt gelassen wurden, war das von einer solchen Beweiskraft, daß Virchow, der ursprünglich einigermaßen skeptisch meiner Heilmethode gegenüberstand, von der brutalen Gewalt der Zahlen sprach, die auch ihm es ganz unzweifelhaft mache, daß wir das Mittel als wirksames Heilmittel betrachten müssen.

Über die Jennersche Pockenimpfung wird noch heute immer wieder diskutiert. Aber für die Statistik kann kein Zweifel sein, daß die Jennersche Schutzimpfung auch ohne Besserung der sozialen Verhältnisse wirksam ist, und diese Beweiskraft der statistischen Methode gedenke ich auch für mein Mittel in Anwendung zu bringen.

Was dann den zweiten Teil der Bemerkungen des Herrn Vorredners betrifft, so ist das, was er sagte, schon vor mehr als 50 Jahren von Virchow vorgebracht worden, als er über die Entstehung des Typhus in Oberschlesien sprach und ihn zum Hungertyphus gestempelt hat. Was an derartigen Erwägungen richtig ist, wenn wir nämlich die sozialen Bedingungen als nicht unwichtig für die Entstehung einer Krankheit ansehen, darf uns aber nicht hindern, auch mit spezifischen Krankheitsursachen zu rechnen, und das darf uns auch nicht hindern, auf die spezifische Krankheitsursache ätiologisch-therapeutisch einzuwirken.

Für mein neues Diphtherieschutzmittel trifft das ja aber alles nicht zu. Wenn ich durch mein Mittel imstande bin, die Diphtherie zu verhüten, kann für die Fälle, die gar nicht krank werden, das nicht in Betracht kommen, was der Herr Vorredner darüber geredet hat.

Noch ein Mißverständnis muß ich aufklären. Ich habe nicht gesagt, daß für skrofulöse und tuberkulöse Kinder mein Mittel nicht anwendbar ist, sondern ich habe seine Anwendung bis auf weiteres, nämlich solange, bis durch fortgesetzte Studien die geeignete Dosierung festgestellt sein wird, in der ärztlichen Praxis für kontraindiziert erklärt.

7.

Aufgaben und Leistungen meines neuen Diphtherieschutzmittels[1]).

I.

Das aus Antitoxin bestehende, in der Regel von immunisierten Pferden herstammende Diphtherieheilserum hat sich als Mittel zur kurativen Diphtheriebekämpfung gut bewährt. Wenn neuerdings von amtlicher Stelle aus mitgeteilt worden ist, daß vor der Anwendung des Heilserums im Deutschen Reiche etwa 60 000 Menschen jährlich an Diphtherie starben, gegenwärtig aber nur noch etwa 11 000 Diphtherietodesfälle in einem Jahre zu verzeichnen sind, und wenn überall in europäischen und außereuropäischen Ländern, in welchen das Heilserum sachverständig und einigermaßen konsequent angewendet wird, ungefähr der gleiche, zum Teil sogar ein noch stärkerer Rückgang der Diphtheriemortalität stattgefunden hat, so wird kaum noch irgendwo bestritten, daß dieses erfreuliche Ergebnis der therapeutischen Statistik der Heilwirkung des Diphtherieantitoxins zu verdanken ist. Nun ist aber das Antitoxin nicht bloß zur kurativen, sondern auch zur präventiven Diphtherietherapie befähigt, und ich hatte ursprünglich gehofft, daß es mit Hilfe des Heilserums gelingen würde, auch die Morbidi-

[1]) Aus Nr. 20 der Berl. klin. Woch. 1914.

tätsziffern wesentlich zu verkleinern. Diese Hoffnung hat sich jedoch nicht erfüllt. An vielen Orten ist sogar die Zahl der Diphtherieerkrankungen nicht unerheblich gestiegen, so z. B. in Berlin von etwa 3000 im Jahre 1906 auf jährlich mehr als 11 000 seit dem Jahre 1911; und soviel bis jetzt zu erkennen ist, hat weder die Verschärfung der sanitätspolizeilichen Maßnahmen zur Verminderung der Ansteckungsgefahr, noch die Belehrung des Publikums von seiten der Behörden und der Ärzte über die Schutzwirkung des Diphtherieheilserums, noch auch die unentgeltliche Abgabe des Heilserums für präventive Injektionen einen unzweideutigen Erfolg gehabt.

Ob und inwieweit durch zeitweisen Schulenschluß, durch Raum- und Personaldesinfektion, durch Isolierung der Diphtheriepatienten, der Rekonvaleszenten und der gesunden Bazillenträger, durch desinfizierende Behandlung und bakteriologische Kontrolle der bazillentragenden Rachenorgane usw. die Diphtherie wirksam bekämpft werden kann, will ich hier unerörtert lassen, möchte aber jeden Zweifel ausschließen an dem sofortigen Eintritt des Diphtherieschutzes mit dem Moment, wo wir dem noch nicht infizierten, aber diphtheriegefährdeten Individuum durch Heilseruminjektion einen $^1/_{100}$—$^1/_{20}$fach normalen Blutantitoxingehalt verschafft haben. Für einen 50 kg schweren Menschen ist dazu eine Heilserumdosis von etwa 250 Antitoxineinheiten erforderlich. Die in unzähligen Beobachtungen immer von neuem bestätigte Schutzwirkung des Antitoxins, welche außerdem durch das wissenschaftliche Experiment jederzeit verifiziert werden kann, würde zweifellos der präventiven Serumtherapie ohne jede Schwierigkeit zur allgemeinen Einführung in die ärztliche Praxis verholfen haben, wenn nicht die Erfahrung gezeigt hätte, daß der Wert dieser so glänzend demonstrierbaren Schutzkraft des Heilserums durch folgende Mängel beeinträchtigt wird.

Erstens nämlich schwindet das Antitoxin, wenn es aus heterogenem Serum, speziell aus Pferdeserum herstammt, im menschlichen Blute in so schnellem Tempo, daß es nach etwa 20 Tagen von $^1/_{20}$ Antitoxineinheit auf weniger als $^1/_{1000}$ Antitoxineinheit in 1 ccm gesunken ist und dann eine Schutzwirkung kaum ausüben kann.

Zweitens findet, wenn nach 20 Tagen die Infektionsgelegenheit fortbesteht, und wenn man nun von neuem Heilserum einspritzt, ein beschleunigter Antitoxinschwund statt, derart, daß nunmehr schon nach 5—8 Tagen kein Antitoxin im Blute mehr nachweisbar ist.

Drittens wird durch die erstmalige Seruminjektion eine individuelle Serumüberempfindlichkeit (Anaphylaxie) bewirkt, welche nicht selten sich durch unerwünschte Nebenwirkungen äußert, wenn später größere Serumdosen für Heilzwecke injiziert werden. Diese Überempfindlichkeit bleibt jahrelang zurück. Nach dem Urteil

kompetenter Kinderärzte werden ihre Gefahren vielfach sehr übertrieben, aber die Scheu vor der präventiven Heilserumanwendung wird einigermaßen verständlich, wenn zugegeben werden muß, daß sie nur einen sehr kurze Zeit anhaltenden Diphtherieschutz gewährt und außerdem zu unangenehmen Serumerkrankungen disponiert.

II.

Die Immunisierung durch Antitoxin hat Ehrlich passiv genannt im Gegensatz zur aktiven Immunisierung, bei welcher antikörperproduzierendes Antigen einverleibt wird; es soll damit zum Ausdruck gebracht werden, daß durch das Antigen die Immunität zustande kommt unter Mitwirkung vitaler Körperelemente, während sie durch das Antitoxin ohne zelluläre Reaktion bewirkt wird. Ursprünglich glaubte man, daß es zum Wesen der passiven Immunisierung gehöre, wenn sie eine nur kurze Immunitätsdauer zur Folge hat, während doch erfahrungsgemäß die aktive Immunisierung einen langdauernden, zuweilen einen jahrelang dauernden Krankheitsschutz zurückläßt. Aber bei meiner Auffasung des Immunzustandes, welcher zufolge der erworbene Krankheitsschutz immer, auch wenn er aktiv erzeugt wird, auf Antikörper zurückzuführen ist, lag es nahe, die Ursache des Unterschiedes in der Immunitätsdauer darin zu suchen, daß in den Fällen von schnell vorübergehendem Schutz nach passiver Immunisierung es sich um fremdartige Antikörper handelte, dagegen bei der aktiven Immunisierung um eigenartige Antikörper, und daß speziell die antitoxischen Antikörper, wenn sie heterogen sind, viel kürzere Zeit im Organismus zurückbleiben, wie die autogenen und homogenen. Diese Interpretation konnte in meinem Marburger Institut vor nunmehr 16 Jahren experimentell als richtig bewiesen werden, und sie ist seitdem auch anderweitig bestätigt worden. Im Laufe des vorigen Jahres habe ich dann noch an einer großen Zahl von Meerschweinchen mich davon überzeugt, daß das Diphtherieantitoxin aus dem Blute dieser Tiere, wenn es von Meerschweinchen herstammt, also homogen ist, nach passiver Immunisierung nicht schneller, sondern eher noch etwas langsamer verschwindet als nach aktiver Immunisierung. Die dieses beweisende Versuchsanordnung will ich in folgendem wegen ihrer Wichtigkeit etwas genauer beschreiben.

Bekanntlich gehörte es bis vor nicht langer Zeit zu den schwierigsten Aufgaben, Meerschweinchen gegenüber dem Diphtheriegift immun zu machen; aber mit Hilfe meines neuen Diphtheriemittels TA gelingt das leicht und sicher. Unter etwa 50 Tieren habe ich mehr als 80 Proz. sogar dazu gebracht, daß sie von meinem Diphtheriegift, von welchem 1 ccm 200 000 + M. enthält, d. h. 800 Meerschweinchen von je 250 g Gewicht nach 4—5 Tagen tötet, mehrere

Kubikzentimeter vertrugen. Solche immunisierte Meerschweinchen lieferten mir ein 4—8faches Diphtherieserum. Wenn ich nun beispielsweise von einem 5fachen Meerschweinserum (DAN⁵) einem Meerschweinchen von 200 g Gewicht 2 ccm subkutan injizierte, so war nach etwa 24 Stunden das Optimum seines Blutantitoxingehaltes erreicht mit etwa $^1/_2$ AE. in einem Kubikzentimeter Blut. Mehrere durch passive Immunisierung auf einen solchen Blutantitoxingehalt gebrachte Meerschweinchen beobachtete ich dann unter genau den gleichen Lebensbedingungen zusammen mit solchen Meerschweinchen, welche durch aktive Immunisierung $^1/_2$fach normales Blut bekommen hatten. Alle zeigten bei der innerhalb der ersten 14 Tage vorgenommenen Blutprüfung einen ziemlich beträchtlichen Antitoxinschwund, der dann aber weiterhin sich relativ langsam vollzog, bis nach Ablauf von 3—4 Monaten der Blutantitoxingehalt auf weniger als $^1/_{600}$fach gesunken war; und zwar bei den aktiv immunisierten Tieren etwas schneller wie bei den passiv immunisierten.

Bei einem Gehalt von $^1/_{600}$fach normalem Blut prüfte ich einige Tiere auf ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber der Infektion mit virulenten Diphtheriebazillen, von welchen $^1/_{50}$ ccm reichlich gewachsene, eintägige Bouillonkultur für 100 g Meerschweinchengewicht das Doppelte der tödlichen Minimaldosis repräsentiert. Während die Kontrolltiere bei dieser Dosierung nach 40—50 Stunden an Diphtherie starben, überstanden sowohl die aktiv wie die passiv auf $^1/_{600}$fach normalem Blutantitoxingehalt gebrachten Tiere diese Infektion — die aktiv immunisierten jedoch mit geringerer Lokalreaktion und schneller eintretender Rekonvaleszenz.

Daß auch beim Menschen das autogene und homogene Diphtherieantitoxin im Blut viel länger nachweisbar bleibt, wie das heterogene, konnte schon auf dem vorjährigen Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden, auf Grund von Beobachtungen in der Marburger medizinischen Klinik, berichtet werden. Die damals erwähnten Fälle Kumpf und Hartmann sind inzwischen weiter untersucht worden. Ihr Verhalten spricht dafür, daß menschliche Individuen gleichartiges Antitoxin mit noch größerer Hartnäckigkeit konservieren wie die Meerschweinchen, was übrigens auch für Pferde gilt. Auf dem diesjährigen Wiesbadener Kongreß hat dann Hahn über aktiv mit meinem Diphtherieschutzmittel immunisierte Menschen folgendes ausgesagt:

„Was die Dauer der serologisch kontrollierten Immunität angeht, so haben wir 3 Patienten, die vor nunmehr 10 Monaten immunisiert wurden, und welche damals 15—30fache Seren aufwiesen, dauernd serologisch weiter verfolgt. Sie besitzen jetzt noch 1 bis 3 Antitoxineinheiten in 1 ccm Serum, also ein 100faches und noch größeres Multiplum des durchschnittlich zum epidemiologischen Diphtherieschutz ausreichenden Blutantitoxingehaltes.“ Es ist zu

erwarten, daß in diesen Fällen von Hahn noch sehr lange Zeit vergehen wird, ehe der Blutantitoxingehalt auf $^1/_{20}$- bis $^1/_{100}$fach gesunken sein wird; bei diesen Grenzwerten aber ist nach unseren bisherigen Erfahrungen der Diphtherieschutz noch genügend groß, um in der Regel eine epidemiologische Diphtherieinfektion unschädlich zu machen. Bei geringerem ursprünglichen Antitoxingehalt werden naturgemäß diese Grenzwerte früher erreicht sein. Das Verhalten einer größeren Zahl von sorgfältig kontrollierten Fällen läßt jedoch darauf schließen, daß etwa ein Jahr vergeht, ehe der Antitoxingehalt von $^1/_2$fach bis auf $^1/_{20}$- bis $^1/_{100}$fach normal sinkt, wenn nicht ein abnorm starker Stoffwechsel den Antitoxinschwund beschleunigt.

III.

Nach den bis jetzt vorliegenden Erfahrungen wäre zur präventiven Bekämpfung der Diphtherie das sicherste, am schnellsten wirksame und dabei ganz unschädliche Verfahren die passive Immunisierung mit homogenem Antitoxin. Selbst wenn wir damit nur $^2/_5$fach normales Blut bei gesunden Kindern von 1 Jahr und darüber erreichen, glaube ich eine ausreichende Immunität für die Dauer von durchschnittlich 12 Monaten voraussagen zu können. Auf 100 kg Körpergewicht berechnet würden dazu etwa 200 AE. erforderlich sein, und dieses Antitoxinquantum ist in 1 ccm Serum erhältlich von einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz derjenigen Fälle, welche nach der später zu beschreibenden dritten Immunisierungsmethode von Hahn behandelt werden. Eine Sensibilisierung tritt nach der Injektion von homogenem Antitoxin nicht ein, so daß nötigenfalls die passive Immunität unbedenklich von Jahr zu Jahr wiederholt werden könnte. Aber das vom Menschen stammende Diphtherieantitoxin wird nur für eine sehr beschränkte Zahl von diphtheriegefährdeten Individuen zugänglich sein. Für die übergroße Mehrzahl werden wir angewiesen bleiben auf mein Schutzmittel TA, welches aus einer Mischung von Toxin (T) und Antitoxin (A) besteht und eine aktive Immunisierung bewirkt. Ich habe deswegen im Laufe des vergangenen Jahres das Studium dieses aktiven Immunisierungsmittels in erster Linie mir angelegen sein lassen und in meinem Vortrage auf dem diesjährigen Wiesbadener Kongreß vom 23. April darüber ausführlich berichtet.

Nachdem in vergleichenden klinischen Untersuchungen von den verschiedenen Methoden der Applikation des TA-Mittels die anfänglich nur probatorisch — zur Ermittelung der individuellen TA-Empfindlichkeit und der zur Immunisierung ausreichenden TA-Dosis — verwendete Intrakutanmethode sich auch zur ausreichenden Antitoxinproduktion beim Menschen als geeignet erwiesen hatte, habe ich nur noch diese Injektionsmethode für Massenimpfun-

gen empfohlen. Die detaillierte Analyse der dabei erreichten Resultate wird in Spezialarbeiten später erfolgen. Inzwischen muß aber darauf hingewiesen werden, daß ich die Behandlung mit TA nicht als ausreichend zur Immunisierung ansehe, wenn nicht mindestens zweimal mit einem Zeitintervall von 10—14 Tagen geimpft worden ist, und wenn nicht durch die Impfung unverkennbar spezifische Lokalreaktionen erzielte werden. Sehr starke Reaktionen sind jedoch nicht erforderlich, ja sie sind auch nicht erwünscht; zumal wenn sie mit schmerzhafter Schwellung benachbarter Lymphdrüsen einhergehen, kann durch zu starke Reaktionen die Antitoxinproduktion und Immunisierung sogar fehlschlagen.

Um die zur Erreichung einer erwünschten Reaktion erforderliche Dosis von einer meiner gegenwärtig für die Schutzimpfungen in der ärztlichen Praxis in Betracht kommenden Operationsnummern TA VI, VII und VIII im Einzelfall ausfindig zu machen, empfehle ich, erstmalig zwei intrakutane Injektionen, und zwar mit je 0,1 ccm von $\frac{\text{TA VIII}}{5}$ und $\frac{\text{TA VII}}{16}$, auszuführen. Wenn auf keine dieser Injektionen eine unzweideutige Reaktion eintritt, so ist 2—3 Tage später die Dosis zu verstärken ($\frac{\text{TA VII}}{4}$, wenn der Impfling gar nicht reagierte, oder $\frac{\text{TA VII}}{8}$, wenn die Reaktion zweifelhaft war). Diejenige Dosis, welche bei der erstmaligen bzw. zweitmaligen Impfung eine mäßige Reaktion verursachte, ist dann 10—14 Tage später zu wiederholen.

Nach der „dritten Methode" von Hahn, welche ihm die günstigsten Resultate lieferte, wird folgendermaßen verfahren: Erstmalig wird 0,1 ccm $\frac{\text{TA VIII}}{3}$ injiziert; beim Ausbleiben einer Reaktion wird am 3. Tage 0,1 ccm $\frac{\text{TA VII}}{5}$ und nötigenfalls am 5. Tage noch 0,1 ccm $\frac{\text{TA VII}}{2}$ (eventuell noch mehr) gegeben, am 11. Tage aber die Höchstdosis nochmals wiederholt.

Es müssen noch weitere Erfahrungen gesammelt werden, ehe ich zu einem abschließenden Urteil über die endgültigen Impfvorschriften kommen und dann mein Schutzmittel TA für den geschäftlichen Vertrieb freigeben kann. Inzwischen werden auch noch andere praktisch wichtige Probleme von mir sorgfältig geprüft, so z. B. die Frage, ob es sich unter Umständen empfiehlt, die TA-Behandlung mit der passiven Immunisierung zu kombinieren, auf welche Frage Kleinschmidt und Viereck im Einverständnis mit mir in Nr. 41 der D. med. Woch. 1913 mit folgenden Worten eingegangen sind:

„Während die passive Immunisierung einen sofortigen Schutz verleiht, vergeht bei der aktiven Immunisierung immer ein mehr oder weniger langer Zeitraum bis zum Eintritt des Diphtherieschutzes. Nach den ersten Angaben von Hahn beträgt dieses immunisatorische Inkubationsstadium etwa 3 Wochen, wir haben jedoch beobachtet, daß namentlich bei wiederholter Injektion oder bei schon vorhandenem Antitoxingehalt bereits am 8., 11., 14. und 16. Tage nach der vakzinierenden Injektion recht beträchtliche neu gebildete Antitoxinmengen im Blute nachweisbar sein können, und müssen annehmen, daß in solchen Fällen das erste Auftreten von Antitoxin im Blut bzw. seine Vermehrung, wenn darauf untersucht wird, sogar noch früher festgestellt werden kann. Immerhin vergehen einige Tage, bis wir auch im günstigsten Fall auf einen wirksamen Diphtherieschutz rechnen können. Unter Umständen wird demgemäß nach der Vakzination die epidemiologische Infektion noch zur Diphtherieerkrankung führen können, und es wird zu erwägen sein, ob in Zeiten und an Orten mit besonders bedrohlicher Infektionsgefahr die aktive Immunisierung mit der passiven zu kombinieren ist. In dem von Matthes bereits mitgeteilten Fall K. ist dies geschehen, wobei beobachtet wurde, daß die Einverleibung von antitoxischem Pferdeserum die aktive Antitoxinproduktion zum mindesten nicht gestört, womöglich sogar begünstigt hat. Auch Schick hat beobachtet, daß bei der Behandlung von menschlichen Diphtheriefällen mit Heilserum die aktive Antitoxinproduktion ungehindert vor sich gehen kann."

8.

Über v. Behrings neues Diphtherieschutzmittel[1]).

Von Privatdozent Dr. Richard Hagemann, I. Assistenzarzt der Klinik.

Der Zweck meiner Untersuchungen, über die unten berichtet wird, war — einem Wunsche Exzellenz v. Behrings folgend — die Einstellung verschiedener Operationsnummern des neuen Diphtherieschutzmittels auf das Standardpräparat MM I durch vergleichende Prüfung am Menschen. Gleichzeitig gaben sie aber auch Gelegenheit, einige Beobachtungen über das Auftreten der lokalen Reaktion bei den verschiedenen Individuen über die Antitoxinbildung, über unerwünschte Nebenwirkungen usw. zu machen.

Meine Voruntersuchungen begannen im Januar 1913. Sie dienten dazu, festzustellen, welche Applikationsart und welche Stelle für die Injektion zum Zweck der Einstellung der Präparate am geeignetsten sei. Es ergab sich, daß sowohl die intramuskuläre als auch die subkutane Injektion hierfür unbrauchbar sind, da bei völligem Fehlen von Allgemeinreaktionen lediglich auf die lokalen Erscheinungen Bezug genommen werden

[1]) Vgl. 1. v. Behring, D. med. Woch. 1913. Nr. 19. — 2. E. Schreiber, D. med. Woch. 1913. Nr. 20. — 3. Zangemeister und Viereck, D. med. Woch. 1913. Nr. 21. — 4. Kleinschmidt und Viereck, D. med. Woch. 1913. Nr. 41. — 5. Kissling, D. med. Woch. 1913. Nr. 51. — 6. Hahn und Sommer, D. med. Woch. 1914. Nr. 1. — 7. Bauer, D. med. Woch. 1914. Nr. 12. — 8. Schreiber, Therap. Monatsh. 1914.

konnte, welche bei diesen beiden Applikationsarten oft gar nicht oder nur sehr unsicher nachweisbar sind. Die bei der intrakutanen Impfung auftretenden lokalen Reaktionen dagegen boten in ihren verschiedenen Graden so typische Bilder, daß sie mit Leichtigkeit eine Vergleichung der Wirkungen der verschiedenen Präparate zuließen und damit auch einen gewissen Rückschluß auf die Allgemeinwirkung gestatteten.

Für die geeignetste Stelle zur Ausführung der intrakutanen Impfung halte ich in Übereinstimmung mit Kleinschmidt und Viereck die Haut an der Beugeseite des Unterarms, etwa 2 bis 3 Querfinger breit unterhalb der Ellenbeuge. Hier ist die Haut fast immer besonders zart und wenig pigmentiert; die Injektion macht hier meist keine technischen Schwierigkeiten, und die verschiedenen Reaktionsgrade lassen sich scharf unterscheiden. Außerdem ist hier die Beteiligung des Lymphapparates an der Reaktion besonders leicht zu kontrollieren, da die Kubital- und Achseldrüsen bei ihrer oberflächlichen Lage immer gut zu palpieren sind. Kratzschädigungen können durch einen geeigneten Verband vermieden werden, wohingegen ein Reiben und Scheuern der Kinder bei Ausführung der Impfung am Rücken sich nicht so leicht verhindern läßt. Ob die Impfung am Arm zu besonders heftigen und schmerzhaften Reaktionen führt, wie das Kissling für möglich hält, kann ich nicht beurteilen, weil ich dafür zu wenig Patienten auf dem Rücken gespritzt habe; jedenfalls gehören aber auch bei der Impfung auf dem Vorderarm auffallend starke und zu schmerzhafte Reaktionen zu den Ausnahmen, für welche in meinen Fällen überdies eine besondere Erklärung gegeben werden kann, worauf ich noch zurückkomme. Durch einen feuchten Verband werden übrigens die Schmerzen schnell gelindert.

Die Ausführung der vergleichenden intrakutanen Injektionen geschah nach folgendem Schema:

Am linken Vorderarm wurde die Testlösung MM I, am rechten die neu zu prüfende Lösung injiziert, beide immer nur in einer Menge von 0,1 ccm.

Auf eine durchaus gleichmäßige Ausführung der Injektion wurde mit größter Sorgfalt geachtet, und die Fälle, bei denen die durch den Akt der Injektion bedingte Quaddelbildung nicht einwandfrei gelang, wurden aus der Versuchsreihe ausgeschaltet. Auch ich möchte hier, wie das vorher schon von anderer Seite geschehen ist, ausdrücklich hervorheben, daß nur dann eine zuverlässige Beurteilung der Reaktion möglich ist, wenn wirklich die ganze injizierte Flüssigkeitsmenge in die Haut und nicht teilweise unter die Haut gelangt.

Das Ergebnis der Impfung wurde nach 24 bis 48 Stunden, dann nach 5 Tagen, mitunter auch in kürzeren Zeitintervallen, festgestellt und notiert. Geprüft wurden 5 verschiedene Präparate an 55 Patienten. Als Testlösung diente in einigen Fällen außer MM I in 4facher Verdünnung ($= \frac{\text{MM I}}{4}$) das der Operationsnummer MM I gleichwertige Präparat MM VIII in 4facher Verdünnung ($= \frac{\text{MM VIII}}{4}$).

Für die Dosierung neu einzustellender Operationsnummern waren für mich maßgebend die Angaben v. Behrings über die tierexperimentell ermittelte Toxizität. Das Ergebnis der klinischen Untersuchung am Menschen stimmte mit dem der tierexperimentellen in mehreren Fällen genau überein; einige Male fand ich jedoch eine geringere Giftigkeit, die dann meistens durch erneute tierexperimentelle Prüfung auf eine inzwischen eingetretene Abschwächung des Toxizitätsgrades zurückgeführt werden konnte.

Die Art und Weise meines Vorgehens im einzelnen soll durch das nachfolgende Beispiel demonstriert werden. Das Präparat M IIIa wurde mir Anfang November 1913 übergeben mit der Angabe, daß es etwa $2^1/_2$mal so stark sei wie MM I. Es sollte also eine zehnfache Verdünnung desselben einer vierfachen von MM I entsprechen. Demgemäß wurde am 6. November 1913 von der Lösung $\frac{\text{MM I}}{4}$ 0,1 ccm in den linken und von einer Lösung $\frac{\text{M IIIa}}{10}$ 0,1 ccm in den rechten Vorderarm zweier Patienten injiziert. In beiden Fällen war die Reaktion rechts geringer als links, weswegen am 10. November eine Lösung von $\frac{\text{M IIIa}}{5}$ in gleicher Weise am rechten Vorderarm zweier anderer Patienten injiziert wurde, und gleichzeitig auch wieder am linken Vorderarm 0,1 ccm von $\frac{\text{MM I}}{4}$. Jetzt zeigte sich rechts eine deutlich stärkere Reaktion als links, die Verdünnung von

M IIIa war also zu gering. Es wurde dann noch eine Lösung von $\frac{\text{M IIIa}}{7{,}5}$ ausprobiert. Auch diese gab noch eine stärkere Reaktion als $\frac{\text{MM I}}{4}$. Erst die Lösung $\frac{\text{M IIIa}}{9}$ gab gleich starke Reaktion wie $\frac{\text{MM I}}{4}$, was an 10 Patienten bestätigt wurde, so daß also die tierexperimentell begründete Angabe, M IIIa sei $2^1/_2$mal so stark wie MM I, fast ganz genau bei der Prüfung am Menschen zutraf.

Die Präparate MM II und M III fand ich 10mal, MM VIII ebenso stark wie MM I. Diese Werte entsprechen genau oder fast genau den mir mitgeteilten tierexperimentellen Werten, während bei den beiden zuletzt von mir am Menschen eingestellten Präparaten MM VI und MMVII ein wesentlicher Unterschied festgestellt wurde. MM VI zeigte sich 20—40mal, MM VII $2^1/_2$mal stärker wie MMI, während tierexperimentell vorher die Zahlenverhältnisse 100:10:1 festgestellt waren.

Die während dieser Untersuchungen bei den verschiedenen Patienten nach einmaliger Injektion der gleichen Dosis aufgetretenen lokalen Reaktionen waren recht verschieden. Keine oder nur eben angedeutete Erscheinungen stehen starken, über einen großen Teil des Vorderarmes ausgedehnten Reaktionen gegenüber, ein Befund, auf den auch schon in früheren Arbeiten aufmerksam gemacht worden ist. Unter meinen Patienten zeigten im Alter von 1 bis 4 Jahren 25%, im Alter von 5 bis 9 Jahren 33% und im Alter von 10 bis 13 Jahren 37% eine Reaktion zweiten oder höheren Grades, gemessen nach der Kleinschmidt-Viereckschen Vorschrift, nach intrakutaner Injektion von 0,1 ccm $\frac{\text{MM I}}{4}$.

Ob bei der differenten Empfindlichkeit der Kinder von verschiedenem Lebensalter, neben der spezifischen Beeinflussung durch das Diphtherievirus, die Hautbeschaffenheit oder andere durch das Alter bedingte anatomische und konstitutionelle Unterschiede als Erklärungsmomente zu berücksichtigen sind, will ich hier unentschieden lassen. Soviel aber glaube ich mit Sicherheit behaupten zu können, daß skrofulöse und tuberkulöse Kinder durchschnittlich stärker reagieren als nichttuberkulöse Kinder derselben Altersklasse. Von 18 tuberkulösen Kindern zeigten 7 (39%) Reaktionen ersten Grades, 11 (61%) zweiten und höheren Grades; von 37 nichttuberkulösen Kindern dagegen 29 (79%) ersten Grades, 8 (21%) zweiten und höheren Grades. Berücksichtigt man weiter noch, daß 3 Fälle, welche keinerlei Reaktion zeigten, zu den nichttuberkulösen gehörten, und daß mit Ausnahme eines Falles, welcher vorher Diphtherie gehabt hatte, die höchsten Grade der entzündlichen Lokalreaktionen, die einen Durchmesser von 7 bis 10 cm zeigten, nur bei Tuberkulösen beobachtet wurden, so kann man wohl mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß tuberkulöse Individuen durchschnittlich stärker auf das v. Behringsche Diphtherieschutzmittel reagieren als nichttuberkulöse.

Was die Beurteilung des Grades der Reaktion betrifft, so richtete ich mich nach den Angaben von Kleinschmidt und Viereck; nur habe ich außerdem noch die genauen Maße, in Zentimetern ausgedrückt, notiert, wobei ich nicht bloß den zentralen Hof, sondern auch noch die peripherische leichtere Rötung mitgemessen habe. Die peripherische Rötung um das Entzündungszentrum kommt deutlich meist nur bei den stärkeren Reaktionen vor, ist da aber mitunter sehr ausgedehnt und verbunden mit Druckempfindlichkeit. Um ein möglichst anschauliches Bild von dem Aussehen der Reaktionen zu geben, habe ich einige Aquarellbilder anfertigen lassen. Die Abbildungen Ia und b stellen Reaktionen ersten und zweiten, die Abbildungen IIa und b solche zweiten und dritten Grades dar.

In einzelnen Fällen wurde die Injektion mit der gleichen Dosis wiederholt und es konnte dabei festgestellt werden, daß nach 2 Tagen eine gleiche Reaktion entsteht wie das erste Mal, das aber nach Verlauf von 14 Tagen oder später die Reaktion mehr oder weniger verstärkt auftritt, was darauf hindeutet, daß nach 14 Tagen eine Sensibilisierung eingetreten ist, nach 2 Tagen aber noch nicht.

Eine eingehende Prüfung der Frage, ob, wie stark und innerhalb welcher Zeit eine Antitoxinbildung auftritt, war nicht beabsichtigt. Es wurden jedoch bei 19 Patienten wiederholte Blutuntersuchungen[1]) vorgenommen, aus denen hervorgeht, daß normalerweise

[1]) Diese Blutuntersuchungen wurden teilweise im Institut für experimentelle Therapie von Herrn Stabsarzt Viereck, teilweise im Behringwerk von Herrn Dr. Siebert ausgeführt.

die einmalige Injektion einer Dosis von der Stärke $\frac{\text{MM I}}{4}$ nicht genügt, um nach weniger als 20 Tagen einen Antitoxingehalt bis zu $^1/_{100}$ AE. in 1 ccm Serum zu produzieren. In 2 Fällen, denen vorher eine prophylaktische Dosis von 200 Antitoxineinheiten (AE.) Heilserum gegeben wurde, war 24 Tage nachher das Blut noch $^1/_{100}$fach normal; als jetzt mit 0,1 ccm von dem unverdünnten Präparat MM I intrakutan geimpft wurde, stieg bereits nach 5 Tagen der Antitoxingehalt auf $^1/_{10}$—1fach. Einer dieser Fälle konnte nach 5 Monaten noch einmal untersucht werden, wobei das Blutserum noch $^1/_5$fach normal gefunden wurde. Das Diphtherieheilserum scheint demnach die Bildung von Antitoxin zu begünstigen. Eine besonders starke lokale Reaktion war übrigens in diesen Fällen mit schneller und beträchtlicher Antitoxinproduktion nicht bemerkbar.

Überhaupt ist der Grad der lokalen Reaktion kein sicherer Indikator für den Grad der Antitoxinbildung. So hatte der tuberkulöse Patient V, der nach 0,1 ccm MM I (unverdünnt) die stärkste lokale Reaktion zeigte, die ich überhaupt beobachtete, nach einem Monat noch nicht $^1/_{100}$ Antitoxineinheit in 1 ccm Serum. Die Entzündung und Infiltration der Haut hatte eine Ausdehnung von 10 cm im Durchmesser und die Injektionsstelle war sehr schmerzhaft. Es kann diese starke Reaktion nicht auf andere Ursachen, etwa auf akzidentelle Infektion, zurückgeführt, sondern muß als spezifisch angesehen werden, denn sie trat an beiden Armen in gleicher Weise auf, obgleich verschiedene Operationsnummern und frisches Instrumentarium für die beiden Injektionen benutzt war, und außerdem zeigte sie sich in der gleichen Weise bei der Wiederholung der Impfung nach einem Monat. Der Patient litt an Coxitis tuberculosa, ohne Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Es ist dies übrigens der einzige Patient, bei welchem auch schwerere Allgemeinerscheinungen beobachtet wurden und zwar bei beiden Impfungen. Das erste Mal trat am folgenden Tage eine Temperatursteigerung bis 38,6, Erbrechen und Kopfschmerzen, das zweite Mal eine Temperatursteigerung bis 39,7 unter leichten Frosterscheinungen, allgemeines Unbehagen und Appetitlosigkeit auf. Diese Erscheinungen waren jedoch schon nach 2 Tagen vollständig geschwunden.

9.

Über individuelle TA-Empfindlichkeit und Diphtherie-Empfänglichkeit[1]).

Wenn in früherer Zeit große individuelle Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit von der oben berichteten Art gegenüber einem medikamentösen Agens festgestellt wurden, dann sind sie als Tatsachen einfach registriert oder mit dem wenig sagenden Fremdwort Idiosynkrasie erklärt worden. Man setzte fast als selbstverständlich voraus, daß mehr oder weniger große individuelle Unterschiede in der Reaktion auf toxische und therapeutische Mittel vorkommen, ohne daß man imstande sei, sie auf bestimmte Ursachen zurückzuführen. Das ist nun anders geworden, seitdem wir in unzähligen Laboratoriumsversuchen die fast mathematisch-gleichmäßige Giftempfindlichkeit bei normalen Tieren von derselben Art kennen gelernt haben. Gegenüber dem Tetanusgift sind beispielsweise alle weißen Mäuse so gleichmäßig empfindlich, daß wir, bei Berücksichtigung des Körpergewichtes für die Dosierung, bis auf wenige Prozente Fehlerquelle voraussagen können, ob sie nach einer be-

[1]) Anhang zu Zangemeisters Publikation in Nr. 21 der D. med. Woch. 1913.

stimmten Dosis leicht oder schwer erkranken oder ob sie nach zehn, sechs, vier und noch weniger Tagen sterben werden. Ähnlich verhält es sich mit den Meerschweinchen gegenüber dem Diphtheriegift. Wir können auch voraussagen, daß geschwulsttragende und hochgravide Tiere, wegen der Vermehrung ihres Gewichtes durch eine Masse, die für die Giftverteilung nicht in Betracht kommt, stärker empfindlich sein werden, als ihrem Gesamtgewicht entspricht. Wir wissen ferner, warum tuberkulöse Individuen mit generalisierter Erkrankung des Lymphgefäßsystems weniger empfindlich sind bei subkutaner, aber nicht bei intravaskulärer Giftprüfung; es wird nämlich bei solchen Tieren die Giftresorption vom Unterhautgewebe aus sehr verlangsamt. Wir können willkürlich die Giftempfindlichkeit erhöhen und verringern, und durch das sorgfältige Studium der experimentellen Giftempfindlichkeitsbeeinflussung ist die Zahl der Fälle, in denen wir eine von der Norm abweichende Tetanusgiftempfindlichkeit der weißen Mäuse und der Diphtheriegiftempfindlichkeit der Meerschweinchen zufällig finden, ohne einen ausreichenden Grund dafür ausfindig machen zu können, auf ein Minimum gesunken.

Sehr viel weniger unterrichtet sind wir über die normalen Giftempfindlichkeitsverhältnisse bei wertvolleren Tieren, die wir nicht zu Tausenden, wie Meerschweinchen und Mäuse, zum Studium ihrer normalen Empfindlichkeit und der Ursachen für die Abweichung von der Norm heranziehen können; und am wenigsten wissen wir vom Menschen, den wir dem bloß wissenschaftlichen Experiment überhaupt nicht unterwerfen dürfen. Aber ich hege nicht den geringsten Zweifel daran, daß eine Normalempfindlichkeit, wie sie an kleinen Tieren festgestellt worden ist, auch für unsere wertvollen Haustiere und für den Menschen existiert, derart, daß Abweichungen von dieser Normalempfindlichkeit sich auf ihre Ursachen zurückführen und schließlich quantitativ voraussagen lassen.

Die abnorme Empfindlichkeit kann sich äußern in Überempfindlichkeit und Unterempfindlichkeit.

Was die Überempfindlichkeit angeht, so ist zum mindesten wahrscheinlich, daß ein großer Teil der Überempfindlichkeitsfälle im Individualleben entstanden und durch spezifische Sensibilisierung auf isopathischem Wege erworben ist. Zuweilen läßt sich im Blute des überempfindlichen Individuums ein Antikörper nachweisen, mit dem man bei normalempfindlichen Individuen die spezifische Überempfindlichkeit sofort willkürlich erzeugen kann. Auch eine ererbte Überempfindlichkeit kann vorkommen. Findet man auch bei ererbter Überempfindlichkeit einen anaphylaktischen Antikörper, so ist anzunehmen, daß dieser im intrauterinen Leben oder nach der Geburt mit der Muttermilch über-

tragen worden ist (kongenitale und postgenitale Vererbung). Daß die Giftüberempfindlichkeit auch durch germinative Vererbung übertragen werden kann, ähnlich wie körperliche Abnormitäten und andere funktionelle Abnormitäten, z. B. die der Sinnesorgane, germinativ übertragen werden, dafür haben wir noch keine unzweideutigen Beweise.

Gegenüber dem Diphtheriegift existiert kein überempfindlich machender Antikörper, und man darf deswegen annehmen, daß neugeborene Individuen von der an vielen Einzelfällen festgestellten Normalempfindlichkeit im Sinne der Überempfindlichkeit nicht abweichen werden. Sollte also durchschnittlich die Reaktionsschwelle gegenüber MI für Neugeborene bei 100 mg liegen, dann würde anzunehmen sein, daß auf eine nennenswert kleinere Dosis als 100 mg positive Reaktionen überhaupt nicht zu bekommen sein werden.

Anders steht es mit der Diphtheriegift-Unterempfindlichkeit. Diese kann mit dem antitoxischen Antikörper von der Mutter schon intrauterin auf perplazentarem Wege übertragen werden. Rechnen wir zur Altersklasse der Neugeborenen noch die 2—3 Wochen alten Kinder, dann überträgt eine Mutter, die antitoxinhaltiges Blut besitzt, ganz sicher das Antitoxin auch mit der Milch. Nun ist das Vorkommen von Antitoxin im Blut erwachsener Personen durchaus kein seltenes Ereignis, und vielleicht hängt es mit der Immunisierung durch Milchantitoxin — das freilich dem Kinde nur ausnahmsweise einen $^1/_{100}$fach betragenden Blutantitoxingehalt überliefern und in der Regel bald immunisatorisch unwirksam werden wird — zusammen, daß erfahrungsgemäß Neugeborene selten an Diphtherie erkranken.

Im weiteren Verlauf des ersten Lebensjahres ist nach dem Ausweis der Statistik die Diphtherieerkrankungshäufigkeit durchaus nicht gering. Ich gehe bei dieser Behauptung aus von der auf S. 78 des von der Medizinalabteilung des preußischen Ministeriums des Inneren herausgegebenen Buches „Gesundheitswesen des preußischen Staates im Jahre 1911“ enthaltenen und hierunter abgedruckten Tabelle.

Dies ist freilich keine Morbiditäts-, sondern eine Mortalitäts-Tabelle; wir können aber annähernd richtig aus ihr die Morbidität berechnen, wenn wir die angegebenen Zahlen für die Altersklasse bis zu 10 Jahren (unter Zugrundelegung einer Letalität von etwa 15 Proz.) mit 6, in den späteren Lebensjahren (wegen der geringeren Letalität) mit 9—12 multiplizieren.

Wie lassen sich nun die aus der vorstehenden Tabelle zu entnehmenden Erkrankungsziffern in den verschiedenen Lebensjahren vereinbaren mit den von uns — allerdings nur an einer relativ geringen Zahl von Fällen — gefundenen Empfindlichkeitsverhält-

Übersicht der Sterbefälle an Diphtherie und Krupp im Staate Preußen nach Geschlecht und Lebensalter im Jahre 1911.

Altersklassen der Gestorbenen	An Diphtherie und Krupp starben			Von 100 Gestorbenen der Altersklassen starben an Diphtherie und Krupp			Von 10000 Lebenden der Altersklassen starben an Diphtherie und Krupp		
	männl.	weibl.	überh.	männl.	weibl.	überh.	männl.	weibl.	überh.
Von 0 bis 1 Jahr	631	474	1105	0,51	0,47	0,50	11,83	9,5	10,51
„ 1 „ 2 Jahre	983	823	1806	5,08	4,52	4,81	19,70	16,80	18,26
„ 2 „ 3 „	790	620	1410	11,65	9,96	10,84	15,41	12,32	13,88
„ 3 „ 5 „	1183	1148	2331	16,55	16,75	16,65	11,89	11,73	11,81
„ 5 „ 10 „	1241	1221	2462	15,32	15,60	15,45	5,29	5,27	5,28
„ 10 „ 15 „	347	345	692	6,83	6,76	6,79	1,59	1,59	1,59
„ 15 „ 20 „	100	116	216	1,29	1,75	1,50	0,50	0,59	0,54
„ 20 „ 25 „	58	36	94	0,66	0,47	0,57	0,33	0,20	0,27
„ 25 „ 30 „	28	28	56	0,36	0,34	0,35	0,18	0,18	0,18
„ 30 „ 40 „	27	35	62	0,16	0,20	0,18	0,10	0,13	0,11
„ 40 „ 50 „	5	19	24	0,02	0,11	0,06	0,02	0,09	0,06
„ 50 „ 60 „	4	8	12	0,01	0,03	0,02	0,03	0,05	0,04
„ 60 „ 70 „	5	7	12	0,01	0,02	0,02	0,06	0,06	0,06
„ 70 „ 80 „	6	3	9	0,02	0,01	0,01	0,15	0,06	0,10
über 80 Jahre . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—
unbekannt	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Zusammen	5408	4883	10291	1,50	1,46	1,48	2,70	2,38	2,54

nissen, und wie sind die von der, gewissermaßen phylogenetischen oder natürlichen, Diphtheriegiftempfindlichkeit des Neugeborenen abweichenden Überempfindlichkeitsverhältnisse der späteren Lebenszeit zu erklären?

Was das Tatsächliche angeht, so ist aus dem von Herrn Prof. Zangemeister publizierten Bericht zu entnehmen, daß unter Berücksichtigung des Körpergewichts, Erwachsene etwa 100mal empfindlicher sind als Neugeborene.

Eine noch viel größere Differenz fanden wir bei Kindern im schulpflichtigen Alter. Der Fall K. beispielsweise reagierte recht intensiv schon auf $^1/_{16}$ ccm von MM I, was einer Dosis von etwa $\frac{1}{15 \text{ mal } 16}$ ccm = 4 mg von M I entspricht[1]).

Nach meinen obigen Ausführungen wird man es verstehen, daß ich einer besonderen Ursache die Überempfindlichkeit zuschreibe, und als solche kommt nach meiner Kenntnis nur die Infektion mit dem Diphtherievirus in Betracht. Daß dieser Infektion, ebenso wie der mit dem Tuberkulosevirus, unter den bei uns gegebenen Infektionsgelegenheiten nur sehr wenige Menschen entgehen, darf uns nicht verwundern; und daß nicht jede Infektion zur Diphtherie-

[1]) Ich möchte nicht unterlassen, ausdrücklich zu betonen, daß, wenn hier in meinen Auseinandersetzungen von „Giftempfindlichkeit und Überempfindlichkeit" gesprochen wird, immer das Gift in der Mischung mit Antitoxin gemeint ist, das sich in mehrfacher Beziehung anders verhält als reines Gift. So fand ich aktiv immunisierte Meerschweine mit nachweisbarem Blutantitoxin zwar gegenüber M I und MM I überempfindlich, aber nicht gegenüber D. G. 7.

erkrankung führt, kann uns nach den Erfahrungen bei der Tuberkulose, bei der Cholera, beim Typhus und anderen Infektionskrankheiten auch nicht überraschen. Wie verträgt sich aber die Tatsache, daß die Giftüberempfindlichkeit in den späteren Lebensjahren einhergeht mit einer so starken Verminderung der Erkrankungshäufigkeit? Um das verständlich zu machen, erinnere ich an das, was ich schon vor 13 Jahren gesagt und in meiner „Einführung" S. 343 ff. zum Teil rekapituliert habe. An dieser Stelle will ich nur folgende Sätze zitieren: „Der experimentell festgestellten Tatsache eines Antagonismus zwischen Diphtheriegiftempfindlichkeit und bazillärer Empfindlichkeit kommt eine erheblichere und allgemeinere Bedeutung zu. Man kann sich vielleicht vorstellen, daß bei gesteigerter Giftempfindlichkeit auf die Einführung der das Gift produzierenden lebenden Infektionserreger von den vitalen Körperelementen mit einer lebhafteren Reaktion an der Invasionsstelle geantwortet wird zu einer Zeit, wo ihre Zahl noch klein ist, und daß infolge der frühzeitig eintretenden Lokalreaktion der Vermehrung des Virus besser Einhalt getan wird, als wenn die Giftempfindlichkeit eine geringere ist."

Daß die erhöhte Giftempfindlichkeit (gegenüber M I und MM I) mit einem zuweilen gar nicht geringen Blutantitoxingehalt verbunden sein kann, ist eine Tatsache, auf die ich schon längst aufmerksam gemacht habe gelegentlich der Besprechung von der Diphtheriegiftempfindlichkeit der zum Zweck der Heilserumgewinnung immunisierten Pferde. Wir bewegen uns also bei der Analyse der bisher erörterten, auf den ersten Blick sehr auffallenden und anscheinend sich widersprechenden Tatsachen auf ganz bekanntem Boden. Von experimentell erforschten Tatsachen gehe ich auch aus, wenn ich schließlich noch den Einfluß der bazillären Infektion auf die zu- und abnehmende Giftüberempfindlichkeit zu analysieren versuche.

Danach haben wir die höchsten Grade der Überempfindlichkeit zu erwarten in demjenigen Stadium der Infektion, wo die Antitoxinproduktion gerade beginnt. Ich bezeichne dieses Stadium nach dem Vorgange von Ehrlich als das der „Grundimmunität"-Herstellung und habe die hierbei zu beobachtende Überempfindlichkeit als histogene interpretiert, im Gegensatz zu der humoralen Überempfindlichkeit, die wir beispielsweise bei den mit Serum präparierten und anaphylaktisierten Meerschweinchen studieren können. Diese Überempfindlichkeit wird im Laufe der ersten Lebensjahre sich mit der zunehmenden Zahl von infizierten Fällen immer mehr vergrößern; sie wird aber eine beträchtlichere Diphtherieimmunität nur bedingen können, wenn es dabei zur Abstoßung von Antikörpern in das Blut kommt, was durchaus nicht bei allen Bazillenträgern der Fall ist. Aber die Zahl der Personen mit antitoxinhaltigem

Blut wird immer größer werden müssen nach fortgesetzter und gesteigerter bazillärer Invasion, die naturgemäß dann zu erwarten ist, wenn eine Altersklasse der Infektion besonders stark exponiert ist, vermutlich also bei den schulpflichtigen Kindern. Hinterher haben wir dann Altersklassen, die mehr oder weniger diphtherieimmun sind, was in dem starken Abfall der Mortalitäts- und Morbiditätskurve nach dem zehnten Lebensjahre zum Ausdruck kommt.

Ich bin mir vollkommen bewußt, daß sehr viel Problematisches in meinen Auseinandersetzungen enthalten ist, glaube aber, daß gerade jetzt, und von dieser Stelle aus, an der für die klinische Nachprüfung meines Mittels wichtigere Gesichtspunkte hervorgehoben werden sollen, die hier berührten Probleme nicht ohne Nutzen zur Diskussion gestellt werden.

B. Prospekte und Gebrauchsanweisungen der Behringwerke Bremen—Marburg.

10.

v. Behrings neues Diphtherieschutzmittel „TA".

I.

v. Behrings Diphtherieschutzmittel „TA" besteht aus eigenartig hergestellten Mischungen von Diphtherietoxin (T) und Antitoxin (A). Im Laufe der beiden letzten Jahre sind tierexperimentell und an Menschen sehr viele Konzentrations- und Michungsverhältnisse von „T und A" studiert worden. Diejenigen Operationsnummern, welche bei nachgewiesener Unschädlichkeit, insbesondere auch in bezug auf die Vergiftungsmöglichkeit durch die paralysierende Toxinquote, zur Diphtherieimmunisierung am besten geeignet waren, sind dann zu zwei Präparaten, TA VI und TA VII, vereinigt worden, welche bis auf weiteres ausschließlich zur Anwendung in der ärztlichen Praxis ausgegeben werden.

Die Sterilität der Präparate TA VI und TA VII, sowie ihre Unfähigkeit zur Erzeugung diphtherischer Lähmungen[1]) kann von jedem Sachverständigen im Laboratoriumsversuch leicht kontrolliert werden. Die Frage jedoch, ob und eventuell in welcher Dosierung, bei welcher Applikationsweise und in welchem Zeitintervall bei wiederholter Applikation mit diesen Präparaten ein wirksamer und langdauernder Diphtherieschutz erreicht werden kann, mußte vorerst durch die Behandlung zahlreicher menschlicher Individuen erprobt werden. Schon auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden, am 22. April 1914, konnte berichtet werden, daß in den Händen mehrerer klinisch geschulter und mit v. Behrings Impfvorschriften gut vertrauter Beobachter TA VI und TA VII zur Antitoxinproduktion im menschlichen Organismus, und damit zur Erzeugung eines epidemiologischen Diphtherieschutzes, sich vortrefflich bewährt hätten. Die diesbezüglichen Beobachtungen erstreckten sich aber zum größten Teil nur auf schulpflichtige Kinder und auf er-

[1]) Nachdem neuerdings eine sehr genaue Prüfung auf paralysierende Wirkung angestellt worden ist, möchte ich für das Präparat TA VI, welches einen ziemlich beträchtlichen Giftüberschuß enthält, in bezug auf Meerschweinchen diese Behauptung nicht mehr so unbedingt aufrecht erhalten.

wachsene Personen. Für kleinere Kinder und zumal für Säuglinge war die zweckentsprechende Dosierung noch nicht ausfindig gemacht worden. Nachdem diese Aufgabe für die 4 bis 8 Monate alten Kinder gelöst ist, hält Exzellenz v. Behring den Zeitpunkt zur Übergabe von TA VI und VII an die Behringwerke zum geschäftlichen Vertriebe für gekommen. Der Vorrat an diesen beiden Präparaten reicht für mehrere hunderttausend Impflinge aus, so daß längere Zeit keine anderen Operationsnummern erforderlich sein werden. Das ist deswegen von großer Bedeutung, weil mindestens 6 Monate vergehen, ehe der Immunisierungswert eines TA-Präparates zuerst im Tierversuch und dann für menschliche Individuen von verschiedenem Alter und verschiedener Konstitution mit genügender Genauigkeit festgestellt ist. Daß die Brauchbarkeit von TA zur immunisatorischen Diphtheriebekämpfung und seine Dosierung mehrere Jahre unverändert fortbesteht, haben die mit dem älteren TA-Präparat „MM I“ gemachten Erfahrungen bewiesen.

II.

Bekanntlich besitzen wir schon im antitoxischen Diphtherieserum, welches in der Regel von Pferden gewonnen wird, ein gutes Diphtherieschutzmittel. Einem noch nicht mit den Löfflerschen Diphtheriebazillen infizierten Menschen braucht man nur soviel Antitoxin zu geben, daß er in 1 ccm Blut danach $^1/_{40}$ AE. (Antitoxineinheit) bekommt, um ihn mit großer Sicherheit gegen die epidemiologische Diphtheriegefahr zu schützen. Um eine solche Antitoxinkonzentration im zirkulierenden Blut herzustellen, genügt die subkutane Injektion von ca. 30 AE. auf 10 kg Körpergewicht. Das damit erreichbare Maximum der Antitoxinkonzentration von $^1/_{40}$-fachem Blute vermindert sich aber von einem Tage zum anderen, und nach 20 Tagen sind kaum noch Spuren von Antitoxin nachweisbar. Durch stärkere Dosierung kann nun zwar bewirkt werden, daß das Sinken des Blutantitoxingehalts unter $^1/_{40}$fach auf einen späteren Tag verlegt wird; über 3 Wochen hinaus kann aber auch durch die größten Gaben der Diphtherieschutz mit dem von Pferden und anderen Tieren herstammenden Antitoxin nicht verlängert werden. Das hängt zusammen mit dem fermentativen Zerfall des an Serumprotein gebundenen heterogenen Antitoxins. Ganz anders verhält sich das homogene Antitoxin. Im Einvernehmen mit v. Behring hat beispielsweise Geheimrat Matthes Mitte März 1913 einem Säugling 350 AE. injiziert, die von einem anderen Kinde herstammten, dessen Blut durch TA-Behandlung auf 175fach gebracht war. In diesem Falle war noch nach mehreren Monaten das Blut des immunisierten Kindes mehr als $^1/_{40}$fach. Das mit TA aktiv immunisierte, serumliefernde Kind hatte nach 7 Monaten ein noch

mehr als 1fach normales Blut, und der Antitoxinschwund vollzog sich dann bei ihm in so langsamer Progression, daß hier mit einem mehrjährigen Diphtherieschutz gerechnet werden darf. Das durch TA (MMI) aktiv immunisierte Kind besaß in seinem Blute autogenes Antitoxin, und man weiß, daß das durch aktive Immunisierung erzeugte Antitoxin bei Pferden, wenn auch in stetig abnehmender Konzentration, sogar noch nach 7 Jahren nachweisbar bleiben kann.

Die aktive Immunisierung von Pferden zum Zweck der Heilserumgewinnung erfolgt in der Regel mit Hilfe von Diphtherietoxin, welches zuerst in sehr kleiner und dann in einer während vieler Wochen allmählich gesteigerten Dosierung subkutan injiziert wird. Dieses Verfahren ist langwierig und auch nicht gefahrlos. Der Versuch, es auf den Menschen anzuwenden, wäre vielleicht trotzdem nicht unterblieben, wenn nicht die passive Immunisierung mit dem Antitoxin einen weniger bedenklichen Weg gewiesen und wenn nicht die gute Heilserumwirkung die Schrecken der Diphtherie sehr vermindert hätte. Immerhin blieb das Bedürfnis nach einer Schutzimpfung mit langdauerndem Immunisierungserfolg auch weiterhin bestehen und machte sich um so mehr fühlbar, als im Laufe der letzten Jahre die Anaphylaxieforschung zeigte, daß bei wiederholter Injektion von heterogenem Serum nicht bloß der Antitoxinschwund noch stark beschleunigt wird, sondern daß auch die Gefahr des Eintritts der sogenannten „Serumkrankheit" vermehrt wird, wenn man bei erneuter Infektionsgefahr die prophylaktische Seruminjektion wiederholt oder bei diphtherischer Erkrankung zur Reinjektion des Heilserums sich gezwungen sieht. Die Einführung anderer Tiersera aber zur Vermeidung der anaphylaktischen Vergiftung wird solange keinen rechten Erfolg haben, als bei ihrem niedrigen Antitoxingehalt durch die Injektion relativ großer Proteinmengen die Gefahr einer primärtoxischen Serumwirkung in den Vordergrund tritt.

Unter diesen Umständen wird es leicht verständlich, daß v. Behring mit allen ihm zu Gebote stehenden Mitteln die Einführung seines Schutzmittels TA in die ärztliche Praxis betrieb, nachdem er im Beginn des Jahres 1913 sich davon überzeugt hatte, daß dieses Mittel bei menschlichen Individuen zu einer beschleunigten, gefahrlosen und zur Erzeugung eines langdauernden Diphtherieschutzes ausreichenden Antitoxinproduktion befähigt ist.

III.

Am 18. April 1913, auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden, empfahl v. Behring sein Mittel in erster Linie zur Anwendung bei diphtheriegefährdeten Individuen in Krankenhäusern, und zwar sowohl bei Patienten, wie beim Pflegepersonal,

in zweiter Linie bei Schulkindern. Nachdem inzwischen an ca. 2000 Fällen dieser Art Erfahrungen über die zweckmäßigste Art der Applikation des TA-Mittels und seiner Dosierung gesammelt waren, hat v. Behring eine Anwendungsweise empfohlen, die wir im Einvernehmen mit ihm nachfolgend in erweiterter Form wiedergeben:

Gebrauchsanweisung.

Das Diphtherieschutzmittel „TA" soll intrakutan auf der Beugeseite des Vorderarms in der Menge von 0,1 bis höchstens 0,2 ccm eingespritzt werden. In der Nr. 20 der Berliner klinischen Wochenschrift 1914 sagt darüber Hagemann folgendes:

„Für die geeignetste Stelle zur Ausführung der intrakutanen Impfung halte ich in Übereinstimmung mit Kleinschmidt und Viereck die Haut an der Beugeseite des Unterarms, etwa 2 bis 3 Querfinger breit unterhalb der Ellenbeuge. Hier ist die Haut fast immer besonders zart und wenig pigmentiert; die Injektion macht hier meist keine technischen Schwierigkeiten, und die verschiedenen Reaktionsgrade lassen sich scharf unterscheiden. Außerdem ist hier die Beteiligung des Lymphapparates an der Reaktion besonders leicht zu kontrollieren, da die Kubital- und Achseldrüsen bei ihrer oberflächlichen Lage immer gut zu palpieren sind. Kratzschädigungen können durch einen geeigneten Verband vermieden werden, wohingegen ein Reiben und Scheuern der Kinder bei Ausführung der Impfung am Rücken sich nicht so leicht verhindern läßt. Ob die Impfung am Arm zu besonders heftigen und schmerzhaften Reaktionen führt, wie das Kissling eher für möglich hält, kann ich nicht beurteilen, weil ich dafür zu wenig Patienten auf dem Rücken gespritzt habe; jedenfalls gehören aber auch bei der Impfung auf dem Vorderarm auffallend starke und zu schmerzhafte Reaktionen zu den Ausnahmen. Durch einen feuchten Verband werden übrigens die Schmerzen schnell gelindert."

Wegen der sehr verschiedenen individuellen TA-Empfindlichkeit menschlicher Individuen verschiedenen Alters, verschiedener Konstitution und verschiedenartiger Beeinflussung durch voraufgegangene Infektionserreger, insbesondere auch durch das Diphtherievirus, läßt sich nicht voraussehen, welche Dosierung zur Erreichung eines guten Immunisierungserfolges im Einzelfall die zweckmäßigste ist. Die erste Injektion gilt daher als probatorisch und wird so gewählt, daß in der Regel danach eine Reaktion gar nicht, oder nur in zweifelhaftem Grade eintritt, während doch erfahrungsgemäß zur Erreichung des Diphtherieschutzes eine spezifische Reaktion II. Grades erforderlich ist. Für über 9 Monate alte Kinder beträgt diese probatorische Dosis $^1/_{120}$ ccm von TA VII = 0,1 ccm von einer 12fachen Verdünnung dieses Präparates. Für Kinder von 4—9 Monaten soll dagegen $^1/_{120}$ ccm von dem Präparat

TA VI als probatorische Injektion gewählt werden. Kinder im Alter von weniger als 4 Monaten sollen von der Schutzimpfung ausgeschlossen bleiben.

Bewirkt wider Erwarten schon diese erste Injektion eine unzweifelhafte Reaktion, dann wartet man 10—14 Tage und injiziert danach die gleiche Dosis. Die Erstimpfung hat dann gleichzeitig als probatorische und sensibilisierende TA-Behandlung gedient, während die 10—14 Tage später erfolgte Impfung die Aufgabe der antitoxinproduzierenden TA-Wirkung zu erfüllen hat.

War die erstmalige Dosis von $^1/_{120}$ ccm TA VII bzw. TA VI ohne deutliche Reaktion geblieben, was durch Nachschau 48 Stunden nach der Impfung festzustellen ist, dann soll am Nachschau-Termin $^1/_{40}$ und wenn auch dieses Mal die Reaktion ausblieb — wiederum 48 Stunden später — nochmals $^1/_{10}$ ccm (= 0,1 ccm vom unverdünnten Präparat) gegeben werden. Auch diese zweitmalige bezüglich dritte intrakutane Injektion soll nach 10—14 Tagen zur Sicherung des Immunisierungserfolges wiederholt werden.

Die hier mitgeteilte Impfmethode hat zuerst Dr. Hahn (Magdeburg) als wirksamste erprobt und am 23. April 1914 auf dem Wiesbadener Kongreß für innere Medizin bekannt gegeben.

IV.

Obgleich auf experimentellem Wege an sehr vielen Tieren von verschiedener Art (Meerschweinchen, Kaninchen, Schafen, Ziegen, Pferden, Eseln) die Fähigkeit des Schutzmittels TA zur schnellen, gefahrlosen und ausgiebigen Antitoxinproduktion wissenschaftlich festgestellt ist, und obwohl an mehr als 2000 Menschen von zuverlässigen und sachverständigen Beobachtern seine praktische Brauchbarkeit bestätigt wurde, so sind doch noch große und schwere Aufgaben zu erfüllen, ehe das Ziel, mit Hilfe des neuen Schutzmittels die Diphtherie in ähnlicher Weise präventiv zu bekämpfen, wie das bei den Pocken mit Hilfe der Vakzinationsmethode gelungen ist, erreicht werden kann.

In der Wiener „Neuen Freien Presse“ vom 31. Mai 1914 hat v. Behring diese Aufgaben verglichen mit der organisatorischen Tätigkeit, welche er vor 20 Jahren gelegentlich der Einführung seines Heilserums in die ärztliche Praxis aufbieten mußte. Er wies darauf hin, daß viele wissenschaftliche Mitarbeiter, praktische Ärzte, die Anteilnahme des Publikums, namentlich der Familienmütter, Vertreter der Staatsregierung und eine leistungsfähige Industrie der neuen therapeutischen Methode dienstbar zu machen waren. Unter Berücksichtigung der damals gemachten Erfahrungen hat Exzellenz v. Behring uns zur Pflicht gemacht, daß das Schutzmittel TA zunächst nicht jedem Beliebigen in die Hand gegeben werden soll, sondern nur solchen klinisch geschulten und beamteten

Ärzten, welche sich vorher mit der wissenschaftlichen Begründung, mit den praktischen Erfolgen und mit der Technik der neuen Methode genügend bekannt gemacht haben. Als bestes Vorbild für die Einführung des TA-Mittels in die Praxis habe die Schutzpockenimpfung zu dienen, bei welcher durch berufene Impfärzte an einem Impftermin eine größere Zahl von Impflingen behandelt wird. Womöglich soll die Übergabe des Impfstoffes für eine bestimmte Zahl von Impflingen an Krankenhaus-Direktionen, Gemeindevertretungen, Regierungsvertreter und ähnliche Instanzen erfolgen, welche nicht nach der Quantität des Impfstoffes, sondern nach der Zahl der Impflinge den Preis mit den Behringwerken zu vereinbaren haben würden. Weiterhin hält v. Behring es für sehr wichtig, daß, wiederum ähnlich wie bei der Pockenimpfung, eine sorgfältige Listenführung verlangt wird, die eine unerläßliche Voraussetzung ist für eine spätere therapeutische Statistik.

V.

Für diejenigen Kliniker und Ärzte, welche sich durch eigene Untersuchungen von dem Grade der durch die Schutzimpfungen erreichten Diphtherie-Immunität überzeugen wollen, empfehlen wir zwei Methoden: Erstens die Untersuchung des Blutantitoxingehaltes 10 Tage, 50 Tage und eventuell noch später nach der letzten Impfung und zweitens die Intrakutanprüfung mit reinem Diphtheriegift nach der von Dr. Schick in Nr. 47 der Münchener med. Wochenschrift 1913 beschriebenen Methode.

Zur Ausführung der Antitoxinbestimmung dient unser Diphtherietestgift (TL), welches in Abfüllungen von je 10 ccm abgegeben wird. Dasselbe kann gleichzeitig auch für die Schicksche Immunitätsbestimmung benutzt werden. Die Anwendungsart dieses Testgiftes ist in unserem Prospekt Nr. 3 genau beschrieben. Auf Verlangen geben wir Diphtherietestgift auch in der von Schick empfohlenen Verdünnung ab.

11.

Marke MMI von TA.

Marke MMI von meinem Diphtherieschutzmittel („TA") ist ein durch die Vereinigung mehrerer in Tierversuchen genau geprüfter Mischungen von Diphtheriegift und Antitoxin entstandenes Präparat, welches durch 0,4 Proz. Karbolsäuregehalt gegen Verunreinigung durch Mikroorganismen geschützt ist. Die Prüfung von MMI in Ehrlichs Frankfurter Institut hat laut Mitteilung vom 14. Mai 1913 folgendes ergeben:

„Das Präparat erwies sich als steril. Die subkutane Injektion von 0,5 ccm bei der Maus verursachte nur geringes Zittern und war

im übrigen ohne schädlichen Einfluß. Die Prüfung am Meerschweinchen (0,5 ccm subkutan auf 100 g Meerschweinchen) bewirkte eine sehr geringe lokale Reaktion, die am dritten Tage nicht mehr nachzuweisen war. Dabei geringe Gewichtsabnahme (20 g), heute am vierten Tage bereits eine Gewichtszunahme um 10 g. Bei der Injektion von 1,0 pro 100 g Meerschweinchen trat eine stärkere lokale Reaktion ein."

Am 13. Juni 1913 bekam ich dann die Nachricht, „daß die Prüfungstiere nach nunmehr 5 Wochen langer Beobachtung keinerlei Krankheits- und besonders auch keine Lähmungserscheinungen bekommen haben".

In Nr. 19 der Deutschen medizinischen Wochenschrift vom Jahre 1913 habe ich empfohlen, erstmalig Neugeborenen, Säuglingen und erwachsenen Menschen $^1/_{10}$ ml[1]), dagegen Kindern von 1 bis 16 Jahren $^1/_{20}$ ml von MM I subkutan (sk) zu injizieren. Unsere erweiterten Erfahrungen in Marburger Kliniken haben bestätigt, daß insbesondere die Kinder im schulpflichtigen Alter gegenüber meinem Mittel in der Regel stärker empfindlich sind, als Personen der früheren und späteren Altersklassen. Während nämlich 6 bis 14jährige Kinder zum Teil schon auf die subkutane Injektion von $^1/_{20}$ ml = 50 mg des MM I-Präparates mit geringer Rötung und Schwellung („r" und „i"), zuweilen auch stärker („R" und „I") unter Temperatursteigerung reagierten, blieb bei Neugeborenen ausnahmslos und bei Kindern bis zu 5 Jahren, sowie bei Erwachsenen in der Regel jede Reaktion aus („0"). Häufiger trat aber eine deutliche Reaktion ein, wenn MM I nicht subkutan, sondern intrakutan („itk") injiziert wurde. Sogar nach $^1/_{50}$ ml (= 20 mg) in 0,1 ml itk gegeben, haben wir öfter bei graviden Frauen und einmal auch bei einem drei Tage alten Kinde eine Reaktion (ri) beobachtet. Das hängt mit der bemerkenswerten Tatsache zusammen, daß beim Menschen ebenso wie beim Meerschweinchen die intrakutane Lokalreaktion durch kleinere Giftmengen erzeugt wird, wie die subkutane Lokalreaktion. Ähnlich verhält sich bekanntlich auch das Tuberkulosegift. Ich interpretiere diese Tatsache so, daß intrakutan das Gift länger in loco zurückgehalten wird wie subkutan, lasse aber daneben die Möglichkeit offen, daß intrakutan giftempfindlichere vitale Elemente getroffen werden wie subkutan, wobei ich namentlich an die nervösen Endapparate denke.

Eine MM I-Dosis, die intrakutan keine Entzündungsreaktion erkennen läßt, übt nach meiner Erfahrung auch keine antitoxinproduzierende Wirkung aus; auf eine erheblichere Antitoxinproduktion dürfen wir erst dann rechnen, wenn die Dosis bei subkutaner Injektion zur Erzeugung einer Reaktion ausreicht. Ist intrakutan

[1]) Ich schreibe „ml" (Milliliter) statt „ccm" (Kubikzentimeter).

bei einem Individuum die Reaktion nur wenig ausgesprochen und schnell vorübergehend, dann muß hinterher das fünf- bis zehnfache Multiplum subkutan injiziert werden, ehe es zu einer Reaktion mit mäßiger Temperatursteigerung kommt.

Man erkennt leicht, daß wir in der Intrakutan-Injektion eine wertvolle Methode zur unschädlichen Ermittelung der individuellen Empfindlichkeit gegenüber meinem Diphtherieschutzmittel besitzen. Wir haben auch die v. Pirquetsche Kutanmethode („k") und die Jennersche perkutane Impfung („pk") nach dieser Richtung vergleichend geprüft; aber die Intrakutanmethode hat sich am meisten bewährt.

Die probatorische Intrakutanmethode zur Ermittelung der individuellen Empfindlichkeit führt beim Eintritt einer intensiveren Reaktion mit Temperatursteigerung ebensogut zur Antitoxinproduktion wie die Subkutanmethode. Bei sonst schwer zu immunisierenden Tierarten, speziell bei Meerschweinchen, bevorzuge ich die intrakutane Immunisierungsmethode vor allen anderen Arten der Antigen-Applikation.

12.

Gebrauchsanweisung

für die vom Marburger Behringwerk erhältliche Diphtherie-Testgiftlösung „TL" bei ihrer Anwendung zur Prüfung des Blutes von schutzgeimpften Menschen auf seinen Antitoxingehalt.

Die nachfolgende Prüfungsvorschrift setzt das, was in meiner „Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten" 1912 (Aug. Hirschwald) über die von Professor Römer angegebene Intrakutanmethode[1]) abgedruckt ist, als bekannt voraus. Sie bezieht sich nur auf diejenige Modifikation dieser Methode, welche für die mit meinem Diphtherieschutzmittel behandelten Impflinge ausgearbeitet worden ist.

Um das zur Blutprüfung erforderliche Testgift auch auswärtigen Interessenten zugänglich zu machen, habe ich das Marburger Behringwerk veranlaßt, aus D. G. 7 eine Giftlösung „TL" herzustellen, welche in 1 ml[2]) 1600 + M und 3200 Ln[3])-Dosen enthält, und von welcher nach der Frankfurter Subkutanmethode 3,75 ml durch 1 AE bis zu Lo neutralisiert werden. Die aus dem unten abgebildeten Etikett ersichtliche Kennzeichnung des Testgiftpräparates er-

---

[1]) Zu dem in meiner „Einführung" S. 139 enthaltenen Prüfungsschema V des Herrn Prof. Römer habe ich zu bemerken, daß dasselbe einen Druckfehler enthält; es muß in diesem Schema statt „1,0 ml Prüfungs-Serum" „0,1 ml Prüfungs-Serum" heißen.

[2]) Ich sage statt „Kubikzentimeter" (= ccm) Milliliter (= ml).

[3]) Die Erklärung der Zeichen „+ M" und „Ln" findet sich in meiner „Einführung" auf S. 119. (Vgl. auch die Zeichenerklärung auf S. 498 ff.).

möglicht ohne Schwierigkeit das Herausfinden der von Herrn Dr. Siebert, dem Leiter des Marburger Behringwerks, aufbewahrten Prüfungsprotokolle, welche über die Ergebnisse der von 10 zu 10 Tagen wiederholten Testgift-Kontrolle Auskunft geben. Für wie lange die einwandfreie Beschaffenheit des Testgiftes beim Transport nach auswärts garantiert werden kann, läßt sich erst auf Grund langdauernder Erfahrung feststellen. Was die auf dem Etikett angegebenen Zahlenwerte angeht, so will ich bei ihrer Erläuterung ausgehen von der Blutserumprüfung auf $^1/_{100}$fach normal, bei welcher die in der Injektionsflüssigkeit enthaltene Testgiftmenge („Prüfungsdosis") $^1/_{160}$ ml beträgt.

Die intrakutane Prüfungsdosis von $^1/_{160}$ ml TL mit 20 Ln- und 10 + M-Dosen wird durch den Zusatz von $^1/_{2000}$ AE. (Antitoxin-Einheit) bis zu 1 Ln-Dosis neutralisiert. Auf Grund dieses Neutralisierungsverhältnisses und unter der Voraussetzung, daß immer 0,1 ml von der Toxin-Antitoxinmischung intrakutan injiziert wird, ist leicht zu berechnen, daß man eine 8fache Verdünnung von TL $\left(=\frac{TL}{8}\right)$ mit einem Serum (S), welches auf $^1/_{100}$fach zu prüfen ist, zu gleichen Teilen mischen muß. Für die Ausführung des Mischungsversuches gehe man in folgender Weise vor:

Man stelle sich zunächst $\frac{TL}{8}$ her, indem man 0,5 ml TL hinzufügt zu 3,5 ml 0,85 Proz. Kochsalzlösung (NaCl-L.). Von dieser 8fachen TL-Verdünnung wird mit der Pipette 1 ml entnommen und in einem kleinen Fläschchen mit 1 ml des darin vorgelegten (auf $^1/_{100}$fach zu prüfenden) Serums gemischt.

Danach entsteht in der Mischlösung $\frac{TL}{16}$ und $\frac{S}{2}$. 0,1 ml von dieser Mischlösung (welche nach einstündigem Stehen in einem auf 37° eingestellten Brutraum intrakutan einzuspritzen ist), enthält demgemäß $^1/_{160}$ ml TL und $^1/_{20}$ ml S.

Das Serum ist vor der Mischung mit dem Testgift durch einstündiges Erhitzen auf 58° zu inaktivieren.

Ist ein Serum höher zu prüfen, z. B. auf $^1/_{10}$fach, so wird an der Giftdosierung nicht geändert; das Serum aber muß man um soviel verdünnen, als dem zu prüfenden Multiplum von $^1/_{100}$fach entspricht. Bei der Prüfung auf $^1/_{10}$fach ist also $\frac{S}{10}$, bei der Prüfung auf 1fach $\frac{S}{100}$, auf 2fach $\frac{S}{200}$ usw. zu gleichen Teilen mit $\frac{TL}{8}$ zu mischen.

Das Testgift darf kein Glyzerin oder andere Zusätze enthalten, welche an sich schon kutane Reizungserscheinungen hervorrufen.

Falls bei der Kontrolle im Marburger Behringwerk ein TL-Präparat sich als minderwertig oder aus anderen Gründen als nicht einwandfrei erweist, dann wird die Operations-Nummer (Op.-Nr.), aus

welcher der Inhalt der zum Versand bestimmten Fläschchen entnommen ist, beseitigt und eine neue Op.-Nr. hergestellt.

Man kann das Testgift „TL“ auch für eine höhere Prüfungsdosis benutzen, indem man beispielsweise nicht $\frac{TL}{8}$, sondern unverdünntes TL mit dem zu prüfenden Serum zu gleichen Teilen mischt. Für diesen Fall ist jedoch der Antitoxinbedarf zur Neutralisierung nicht — wie man nach dem sogenannten Gesetz der Multipla erwarten sollte — 8mal, sondern 20mal größer, so daß die in 0,1 ml Injektionsflüssigkeit enthaltene Prüfungsdosis von $^1/_{20}$ ml TL erst durch $^1/_{100}$ AE. bis zu 1 Ln neutralisiert wird.

Will man ein Serum auf kleinere Antitoxinwerte prüfen, dann sind stärkere TL-Verdünnungen herzustellen. So habe ich beispielsweise das TL-Testgift auf eine $^1/_{600}$fache Antitoxinlösung eingestellt, die durch 600fache Verdünnung des 10fach normalen Testantitoxins aus Ehrlichs Frankfurter Institut gewonnen wurde, und ich fand dabei, daß diese $^1/_{600}$ Normalantitoxinlösung (DAN $^1/_{600}$) mit $\frac{TL}{40}$ zu gleichen Teilen gemischt werden muß, um bei intrakutaner Injektion von 0,1 ml Ln zu geben. 0,1 ml von einer solchen Mischung enthält den 20. Teil von $^1/_{600} = {}^1/_{12000}$ AE. neben $^1/_{800}$ ml TL. Diese TL-Dosis ist also für $^1/_{12000}$ AE. die Prüfungsdosis, deren 20faches Multiplum $\left(= 1 \text{ ml } \frac{TL}{40}\right)$ mit einem auf $^1/_{600}$fach zu prüfenden Serum zum Zweck der intrakutanen Injektion zu gleichen Teilen gemischt werden muß [1]).

Die Abfüllungen zu je 10 ml bekommen eine laufende Nummer und einen Vermerk über das Datum der Abfüllung dieser Nummer, sowie auch über das Datum der Herstellung der Op.-Nr., aus welcher sie entnommen sind.

Jeder Abfüllung geht eine genaue Prüfung der Op.-Nr. voraus; die Prüfung wird dann später periodisch wiederholt.

Fläschchen mit 10 ml Testgift sind vom Marburger Behringwerk für 2 Mark erhältlich.

Behringwerk Marburg **Diphtherie-Testgift** **TL** Op. Nr ..... Lfde. Nr. ..... Preis 2 Mark	Prüfungsdosen von TL sk für L_0 mit 1 AE: 4,0 ml „ „ L+ „ 1 AE: 5,0 ml itk „ $^1/_{100}$ AE: $^1/_{20}$ ml „ „ $^1/_{2000}$ AE: $^1/_{160}$ ml „ „ $^1/_{12000}$ AE: $^1/_{800}$ ml in 1 ml {3200 Ln / 1600 + M}

[1]) Man vergleiche mit dieser Vorschrift die von Viereck genauer ausgeführte auf S. 94—96.

Arbeiten meiner klinischen Mitarbeiter über TA.

13.

Die Anwendung des neuen Diphtherieschutzmittels in der Marburger Frauenklinik[1]).

Von W. Zangemeister.

Die Immunisierung gegen Diphtherie ist in ein neues Stadium getreten, seitdem es v. Behring gelungen ist, das Diphtherietoxin dem menschlichen Organismus in ungefährlicher Form einzuverleiben und eine Schutzwirkung von verhältnismäßig langer Dauer zu erzielen. Das rasche Absinken der Immunität und die Giftigkeit artfremden Eiweißes, namentlich bei wiederholter Darreichung, haben sich bei der Anwendung der passiven Immunisierung mit Tierserum häufig genug fühlbar gemacht, insbesondere, wenn es in größeren Anstalten und bei Epidemien darauf ankam, die Schutzwirkung auf einen größeren Zeitraum auszudehnen oder wiederholt zur Geltung zu bringen.

Die außerordentliche Verbreitung der Diphtherie und ihre hohen Gefahren verleihen dem neuen Mittel v. Behrings eine Bedeutung, die sich heute noch kaum abschätzen läßt.

Da nun die Morbidität an Diphtherie bereits im ersten Lebensjahr recht bedeutend ist[2]), lag es nahe, den Versuch zu machen, die Immunisierung schon so frühzeitig als möglich d. h. beim Neugeborenen vorzunehmen, um einerseits der Erkrankung rechtzeitig vorzubeugen und andererseits Überempfindlichkeitserscheinungen zu vermeiden, die bei älteren Kindern dann zu erwarten waren — und wie die Erfahrung gezeigt hat, tatsächlich vorkommen —, wenn sie bereits eine Erkrankung an Diphtherie durchgemacht haben.

Außerdem liegt nunmehr die Möglichkeit vor, in vielleicht noch schonenderer Form dem Neugeborenen dadurch einen längerdauernden Schutz zu verschaffen, daß die Mutter bereits in der Gravitität immunisiert wird. Wissen wir doch aus zahlreichen Untersuchungen[3]), daß das Antitoxin von der Mutter auf das Kind sowohl intrauterin übergeht, als auch durch die Milch übertragen wird.

Ferner hat v. Behring nachgewiesen, daß die von der homologen Gattung stammenden Schutzkörper bei ihrer Übertragung auf andere Inidividuen die gleiche Schutzdauer bedingen, wie sie sonst nur bei aktiver Immunisierung möglich ist.

---

[1]) Aus D. med. Woch. 1913. Nr. 21.

[2]) Nach dem statistischen Material des Kgl. preußischen statistischen Landesamts (Das Gesundheitswesen des Preußischen Staates im Jahre 1911 — Berlin 1912 — S. 1, 10, 78) starben an Diphtherie (Krupp) 0,105 Proz. der im ersten Lebensjahr befindlichen Kinder (d. s. 1286) = 0,58 Proz. der Todesfälle dieses Lebensjahres. Die Morbididät an Diphtherie beträgt etwa das 9fache davon, also etwa 1 Proz.

[3]) Ehrlich, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. — Fischl und v. Wunschheim, Zeitschr. f. Heilk. 1895, Bd. 16. — Römer, Berl. klin. Woch. 1901. — Zeitschr. f. diät. u physik. Ther. 1904/1905, Bd. 8. — Kreidl und Mandl, Wien. klin. Woch. 1904, Nr. 22. — Lustig, Zentralbl. f. allg. Path. 1904, S. 756. — Schenk, Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 19, S. 159, 344, 568. — Polano. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 20. S. 1039. — Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 53, S. 456. — Schütz, Berl. klin. Woch. 1905, Nr. 40. — Kayser, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56, S. 17.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, wurden an meiner Klinik, einem Wunsche v. Behrings folgend, Untersuchungen unternommen, über deren Ergebnis wir hier kurz berichten wollen.

A. Schwangere:

Die Injektionen wurden subkutan gemacht. Es wurde zunächst eine 40fache Verdünnung einer Diphtherietoxinantitoxinmischung „M I" verwandt und mit einer Dosis begonnen, die voraussichtlich ohne Reaktion blieb. Es bestand die Absicht, die Dosen täglich bis zum Auftreten einer Reaktion zu verdoppeln.

Fall 1. Gravida mens. IX. (La.), 24 Jahre alt, I-para, 58,2 kg, keine Diphtherie bisher. Am 28., 29., 30. Oktober 1912 wurden 0,2, bzw. 0,4, bzw. 0,8 ccm der oben angegebenen Verdünnung injiziert [1]), ohne daß eine Reaktion eintrat.

Auf eine Injektion von 1,5 ccm am 31. Oktober 1912 kam es zu leichten Reaktionserscheinungen (Drüsenschwellung, Temperatursteigerung), die nach einigen Tagen wieder verschwanden.

Die Gravida hatte also erst auf eine Dosis von 37,5 mg reagiert.

Eine am 5. November 1912, also nach 5 bzw. 8 Tagen, entnommene Blutprobe ergab einen Antitoxingehalt von $^1/_2$ AE. im Kubikzentimeter Blut.

Fall 2. Gravida mens. X. (Li.), 19 Jahre alt, II-para, 75,5 kg, als Kind Diphtherie, bekam am 28. Oktober 1912 0,2 ccm $^1/_{40}$ M I. Die Patentin reagierte wahrscheinlich infolge von Überempfindlichkeit nach früher überstandener Diphtherie auf diese kleine Dosis (5 mg). Die Erscheinungen gingen auch hier in wenigen Tagen zurück. Eine am 7. November 1912, also nach 10 Tagen, entnommene Blutprobe ergab einen Antitoxingehalt von 2 AE. im Kubikzentimeter Blut. Dieser auffallend hohe Titer ist im Sinne der Interpretation v. Behrings zu deuten, nach der eine starke Antitoxinproduktion bei solchen Individuen auftritt, die früher Bazillenträger gewesen sind [2]). Im allgemeinen dauert das Inkubationsstadium für die Antitoxinproduktion nach der Injektion von M I etwa 3 Wochen; wenn in diesem Fall und dem Fall 1 das Blut schon nach viel kürzerer Zeit antitoxinhaltig gefunden wurde, so erinnert das an den Fall K. v. Behrings, bei dem gleichfalls schon frühzeitig Antitoxin produziert wurde. Der hohe Titer dieses Falles K., der später auftrat, läßt die Annahme zu, daß auch in unseren beiden Fällen nach einiger Zeit noch eine erhebliche Steigerung des Antitoxingehalts zu beobachten gewesen wäre; leider konnte das Blut aus äußeren Gründen nicht weiter geprüft werden.

Fall 3. Gravide mens. X. (Schn.), 23 Jahre alt, II-para, 58,3 kg, hatte als Kind Diphtherie; sie erhält am 12. Oktober 1912 1 mg M I, ohne Reaktion, und am 13. Oktober 1912 5 mg. Die daraufhin eingetretene Reaktion verschwand nach einigen Tagen; sie ist ebenso wie im Fall 2 infolge Überempfindlichkeit nach überstandener Diphtherie nach einer verhältnismäßig kleinen Dosis eingetreten. Eine am 1. November 1912, also nach 19 Tagen, entnommene Blutprobe ergab einen Antitoxingehalt von nur $^1/_{40}$ AE. im Kubikzentimeter Blut

Fall 4. Gravida mens. X. (Schr.), 24 Jahre alt, I-para, 70,0 kg, keine Diphtherie überstanden; erhielt am 12. November 1912 10 mg M I, ohne deutliche Reaktion. Von weiteren Injektionen wurde aus äußeren Gründen abgesehen. In der bei der Entbindung am 20. November 1912, also nach 8 Tagen, gewonnenen Blutprobe fand sich ein Antitoxingehalt von mehr als $^1/_{10}$ AE. [3]) im Kubikzentimeter Blut; das aus der Nabelvene entnommene und genau geprüfte kindliche Blut war $^3/_4$fach normal ($^3/_4$ AE. im Kubikzentimeter Blut).

Es ergibt sich aus diesen Versuchen, die natürlich im Laufe der Zeit noch vermehrt werden müssen, daß die Reaktionsschwelle für das Antitoxingemisch v. Behrings (nach erstmaliger Injekton) bei Schwangeren, die keine Diphtherie gehabt haben, etwa bei einer Dosis von 30 mg liegt, während im letzteren Falle (überstandene Diphtherie) schon wesentlich kleinere Mengen eine Reaktion auslösten.

Auffallend ist die Schnelligkeit, mit der die Immunkörperproduktion eintrat, und zwar bei verhältnismäßig geringen Reaktionserscheinungen.

---

[1]) 1 ccm M I/40 enthält 25 mg M I. — Fall 1 hat demnach 5, 10, 20, dann 37,5 mg bekommen.

[2]) v. Behring, D. med. Woch. 1913, S. 876.

[3]) Eine genauere Prüfung war infolge der geringen Blutmenge nicht möglich.

B. Neugeborene:

Bei ihnen wurde mit sehr kleinen Dosen begonnen. Die Feststellung der Reaktionsschwelle war hier von besonderem Wert, da man annehmen darf, daß beim Neugeborenen die Beeinflussung der eine Reaktion hervorrufenden Dosis durch erworbene Überempfindlichkeit in der Regel auszuschließen ist.

1. Schn.	5 Tage,	3440 g,	erhält	0,2 mg	M I	ohne Reaktion.
2. S.	6 „	2960 g,	„	0,4 mg	„	
3. Z.	3 „	2900 g,	„	1,0 mg	„	
4. Ho.	4 „	2160 g,	„	2,0 mg	„	
5. M.	4 „	2780 g,	„	5,0 mg	„	
6. B.	3 „	2930 g,	„	5,0 mg	„	
7. Th.	2 „	4450 g,	„	10,0 mg	„	
8. Bö.	3 „	3130 g,	„	15,0 mg	„	
9. R.	5 „	3190 g,	„	20,0 mg	„	
10. V.	3 „	2400 g,	„	10,0 mg[1]	„	
11. F.	5 „	2280 g,	„	20,0 mg	„	
12. We.	3 „	3180 g,	„	30,0 mg	„	
13. Hö.	2 „	2800 g,	„	50,0 mg	„	
14. Schu.	2 „	3920 g,	„	100,0 mg	„	worauf eine mäßige Reaktion eintrat.

Wir führen die Versuche deshalb einzeln auf, um zu zeigen, wie langsam und vorsichtig mit der Dosis gestiegen wurde und wie tolerant die Neugeborenen gegenüber dem v. Behringschen Gemisch bis zu Dosen von 30 mg waren.

Erst eine Dosis von 100 mg M I vermochte also eine Reaktion auszulösen, während bei den behandelten Erwachsenen (Schwangeren) eine erheblich kleinere Menge wirksam war.

Diese Tatsache findet eine gewisse Bestätigung in einer Mitteilung von Magyar und Schick. Bei Prüfung mittels intrakutaner Injektion von $^1/_{10}$—$^1/_5$ mg einer Diphtheriegiftlösung (D.-G.-L.), die im intrakutanen Meerschweinversuch[2]) bei $^1/_{10}$ mg noch Nekrose erzeugt hatte, fanden die genannten Autoren bei 434 Kindern

im ersten Lebensjahr	(24)	positive	Reaktion	12 mal
		negative	„	12 „
„ 2.—5. „	(146)	positive	„	91 „
		negative	„	55 „
„ 5.—15. „	(264)	positive	„	131 „
		negative	„	133 „

Was die Neugeborenen betrifft, so wird deren starke Resistenz gegenüber dem Diphtheriegift unter Berufung auf Bondy noch besonders hervorgehoben mit den Worten: „Neugeborene reagieren auf nicht eingeengtes Diphtheritoxin negativ."

Über den Antitoxingehalt des Blutes unserer mit M I behandelten Neugeborenen ließen sich deshalb keine Aufschlüsse gewinnen, weil wir von Blutentnahmen, wie sie diesbezügliche Untersuchungen erfordert hätten, Abstand nehmen mußten. Um trotzdem einen gewissen Aufschluß zu gewinnen, besteht die Absicht, die Immunisierungen fortzusetzen und die Erkrankungshäufigkeit dieser Kinder im Laufe der nächsten Jahre zu verfolgen.

Schluß. Die bisherigen Beobachtungen lassen natürlich noch viele Fragen offen oder noch nicht genügend geklärt. Immerhin können sie doch als Grundlage für weitere Untersuchungen dienen. Sie haben soviel schon ergeben, daß die Anwendung des v. Behringschen Toxinantitoxingemisches beim Neugeborenen nicht bloß möglich ist, sondern wegen der bei ihnen noch fehlenden Überempfindlichkeit aus dem Grunde ganz besonders geeignet erscheint, weil voraussichtlich die Reaktionsschwelle bei allen Neugeborenen sehr gleichmäßig sein wird.

Unsere Beobachtungen zeigen ferner, daß sich beim Erwachsenen relativ leicht und gefahrlos eine Giftimmunität erzeugen läßt, die nicht nur das betreffende Individuum erfolgreich zu schützen imstande ist, sondern die oft auch genügt, um andere Individuen passiv zu immunisieren. In dieser Hinsicht kommt einmal das Neugeborene

[1]) Die Dosis wurde deshalb wieder herabgesetzt, weil eine neue Verdünnung des M I zur Verwendung kam.

[2]) Verh. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Bd. 29, S. 9.

in Betracht; außerdem aber besteht auch die Möglichkeit, das bei der Entbindung physiologischerweise durch Lösung der Plazenta abgehende Blut für Immunisierungs- und Heilzwecke auszunutzen, was von um so größerem Wert ist, als es sich dabei um artgleiches Serum handelt, dessen Schutzkraft eine längere ist und dessen präventive oder kurative Anwendung die üblen Nebenwirkungen des artfremden Serums nicht befürchten läßt.

14.

Technische und theoretische Bemerkungen zur Anwendung des neuen Diphtherieschutzmittels[1]).

Von Stabsarzt Dr. Viereck, kommandiert zum Institut für Hygiene und Experimentelle Therapie in Marburg.

I.

In Nr. 19 der D. med. Woch. ist von Exz. v. Behring eine Gebrauchsanweisung für das Diphtherieschutzmittel Op.-Nr. MM I enthalten. Diese Operations-Nr., die dem Frankfurter Institut von Exz. Ehrlich zur Prüfung übergeben ist, wurde in der Medizinischen und Chirurgischen Klinik in Marburg benutzt. In Magdeburg-Sudenburg ist von Schreiber-Hahn eine Operations-Nr. M I zur Anwendung gelangt. Beide Präparate sind Mischlösungen von Diphtheriegift und Diphtherieantitoxin, enthalten diese beiden Bestandteile aber in einem verschiedenen Mischungsverhältnis. Während nämlich MM I im Meerschweinchenversuch einen krankmachenden Giftüberschuß kaum noch erkennen läßt, bewirkt die intrakutane Injektion von M I deutliche Vergiftungserscheinungen. M I ist hergestellt am 18. Juli 1912 und enthielt damals die für etwa 200 g Meerschweinchengewicht tödliche Minimaldosis in 1 ccm (1 ccm = etwa 200 + M).

Im Juli und August 1912 wurden auf Veranlassung von Exz. v. Behring von Römer und Viereck Immunisierungsversuche mit positivem Erfolg ausgeführt am Meerschweinchen, Hund, Schaf, Pferd. Dagegen starben zwei Affen an interkurrenten Krankheiten (Eingeweidewürmer und Tuberkulose), bevor eine Antitoxinproduktion nachweisbar wurde.

Auf Grund der bei diesen Tierversuchen gewonnenen Erfahrungen wurden im November 1912 die ersten Versuche in der Marburger Frauenklinik begonnen zu dem Zweck, diejenige Dosierung ausfindig zu machen, die beim Menschen ohne bedenkliche Nebenwirkungen eine antitoxinproduzierende Reaktion auslöst.

Von der intrakutanen Applikation wurde dabei abgesehen, nachdem sich gezeigt hatte, daß sie recht schmerzhaft sein kann, wenn das Mittel in stärkerer Konzentration gegeben wird. Und das ist unvermeidlich, weil man nur eine geringe Flüssigkeitsmenge (0,1—0,2 ccm) intrakutan einspritzen kann.

Zum Zweck der Konservierung wurde sowohl der Stammlösung wie den Verdünnungen Karbolsäure (bis zu 0,4 Proz.) hinzugesetzt. Der spezifische Giftwert und Immunisierungswert von M I blieb auffallend gut während der Beobachtungsdauer von 10 Monaten erhalten, obwohl das Mittel bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden ist.

Die Injektion wurde bei den Frauen in der Frauenklinik am Unterarm, und zwar bei mehreren Wiederholungen abwechselnd rechts und links, vorgenommen. Es wurde so ermöglicht, das die lokalen Wirkungen des Mittels der Feststellung leicht zugänglich waren. Als solche kamen in Betracht: Rötung, Schwellung, Schmerzhaftigkeit, Drüsenschwellung. Um die Allgemeinwirkung zu verfolgen, wurde die Temperatur mehrmals täglich gemessen, die Pulsbeschaffenheit kontrolliert und das subjektive Befinden notiert[2]). Bei den Neugeborenen wurden die Injektionen auf der rechten Brustseite gemacht. Es wurde diese Stelle, die freilich wegen des dickeren Unterhautbindegewebes weniger gut zur Feststellung der reaktiven Schwellungen und

---

[1]) Aus D. med. Woch. 1913. Nr. 21.

[2]) Das makroskopische Blutbild (Zahl und Art der Leukozyten), Viskosität, Gerinnungsenergie des Blutes usw. konnten aus äußeren Gründen nicht kontrolliert werden.

Rötung sich eignet, vorgezogen, da sie durch die Wickel vor störenden Insulten geschützt ist. Die kleine Stichöffnung der Nadel wurde mit Watte und Kollodium verschlossen. Die Injektionen wurden in meiner Gegenwart von der Schwester gemacht. Von intramuskulären Injektionen wurde Abstand genommen, weil dabei die Stärke und Dauer der lokalen Reaktionen sich nicht gut erkennen lassen.

Um krankmachende Nebenwirkungen nach Möglichkeit zu vermeiden, wurde mit einer solchen Dosierung begonnen, von der auf Grund anderweitiger Beobachtungen anzunehmen war, daß sie reaktionslos vertragen werden würde. Dann wurde bei demselben Individuum die Dosis gesteigert, bis die Reaktionsschwelle erreicht war. Andere Personen des gleichen Lebensalters erhielten hinterher von M I annähernd diejenige Menge erstmalig, die bei dem Vorversuch schließlich eine Reaktion ausgelöst hatte. Bei den Neugeborenen wurde die mehrmalige Injektion vermieden.

II.

In der Gebrauchsanweisung auf S. 874 in Nr. 19 der D. med. Woch. hat v. Behring denjenigen Krankenhausdirektoren, denen er sein Diphtherieschutzmittel zur Prüfung übergibt, die Untersuchung des Blutes der Impflinge vor und nach der immunisierenden Behandlung auf Antitoxingehalt zur Pflicht gemacht. Es existiert nun zwar eine sehr genaue Anweisung zur antitoxischen Wertbestimmung von Römer, die in v. Behrings „Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten" aufgenommen ist. Zur Erleichterung der Ausführung von einwandfreien antitoxischen Blutprüfungen soll jedoch in folgendem speziell diejenige Modifikation von Römers Intrakutanmethode genau beschrieben werden, die für den vorliegenden Zweck am leichtesten ausführbar ist.

Es soll hier zunächst angenommen werden, daß das aus dem auf Antitoxingehalt zu prüfenden Blut eines Impflings ausgeschiedene Serum — das bekanntlich etwa 30 Proz. mehr Antitoxin enthält als das serumliefernde Blut — daraufhin untersucht werden soll, ob es mehr oder weniger als $^1/_{100}$ Antitoxin-Einheit in 1 ccm enthält. Um das zu entscheiden, mischen wir das Serum mit dem Diphtherietestgift, das als D. G. 7 bezeichnet wird. Dieses Gift wird schon seit mehr als 10 Jahren im Institut aufbewahrt und hat während dieser Zeit seinen antitoxinbindenden (indirekten) Giftwert unverändert beibehalten. Früher ebenso wie jetzt ist es $13^1/_3$fach normal, d. h. daß unter genau festgelegten Bedingungen eine Antitoxin-Einheit (1AE.) erforderlich ist, um 0,075 ccm D. G. 7 bis zum Limesglattwert (Lo) bei subkutaner Injektion zu neutralisieren.

Mit Hilfe von Römers Intrakutanmethode erhalten wir sehr verschiedene antitoxinbindende Werte, je nachdem wir größere oder kleinere Prüfungsdosen von D. G. 7 verwenden. Für unsere Blutprüfungen wählen wir stets $^1/_{8000}$ ccm D. G. 7 als Prüfungsdosis, und diese Dosis wird durch $^1/_{2000}$ AE. bis zum Nekrosegrenzwert (Ln) neutralisiert.

Setzt man zu $^1/_{2000}$ AE. weniger als $^1/_{8000}$ ccm D. G. 7 hinzu, so bleibt die Nekrose aus; bei einem stärkeren Giftzusatz aber wird sie umfangreicher und tritt schneller ein. Wir injizieren intrakutan immer 0,1 ccm von der Toxin-Antitoxin-Mischung und stellen uns die Mischlösung auf die Art her, daß wir von einer 400fachen Verdünnung unseres Testgiftes 1 ccm vermischen mit 1ccm von einer $^1/_{100}$fach normalen Diphtherie-Antitoxinlösung. Wir erhalten dann 2 ccm Mischlösung, von der 0,1 ccm enthält:

$$\left\{\begin{array}{l} {}^1/_{8000} \text{ ccm D. G. 7} \\ {}^1/_{2000} \text{ A. E.} \end{array}\right.$$

Haben wir nun beispielsweise das Blut eines menschlichen Individuums daraufhin zu prüfen, ob es mehr oder weniger als $^1/_{100}$ AE. in 1 ccm des aus seinem Blut ausgeschiedenen Serums enthält, dann mischen wir

$$\left\{\begin{array}{l} 1 \text{ ccm Serum} \\ 1 \text{ ccm } {}^1/_{400} \text{ D. G. 7} \end{array}\right.$$

und spritzen einem Meerschweinchen von 250 g Gewicht (= $\mathfrak{M}^{250}$) von dieser Mischlösung 0,1 ccm intrakutan ein. In dieser Injektionsdosis ist vom Diphtheriegift die Prüfungsdosis $^1/_{8000}$ ccm enthalten, zusammen mit $^1/_{20}$ ccm Serum. Bekommt das Meerschweinchen an der Injektionsstelle keine Nekrose, dann enthält $^1/_{20}$ ccm Serum mindestens $^1/_{2000}$ AE., und 1 ccm Serum ist mindestens $^1/_{100}$fach normal; durch Verminderung des Serumzusatzes bei gleichbleibender Prüfungsdosis vom Gift müssen wir dann ein nekroseerzeugendes Gemisch uns herstellen.

Ich nehme an, daß wir jetzt dasselbe Serum bei einem zweiten Meerschweinchen auf $^1/_{10}$fach, statt auf $^1/_{100}$fach, prüfen wollen; dann müssen wir uns die Mischung:

$$\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ ccm } ^1/_{10} \text{ Serum} \\ 1 \text{ ccm } ^1/_{400} \text{ D. G. 7} \end{array} \right.$$

herstellen. Macht diese Mischung bei der Intrakutaninjektion von 0,1 ccm Nekrose, so läßt sich aus der Schnelligkeit ihres Eintrittes und aus ihrem Umfang oft schon schließen, ob wir dem Grenzwert mehr oder weniger nahe sind. Eine sehr genaue Wertbestimmung können wir aber nunmehr dadurch herbeiführen, daß wir an einem einzigen Meerschweinchen mehrere Intrakutaninjektionen machen, durch die wir das fragliche Serum z. B. auf $^1/_{20}$fach, $^1/_{40}$fach, $^1/_{80}$fach prüfen, indem wir zu 1 ccm $\frac{\text{D. G. 7}}{400}$ hinzusetzen: 0,2 0,4 und 0,8 ccm Serum auf 1 ccm aufgefüllt.

War es bei der Prüfung auf $^1/_{100}$fach (1 ccm Serum + 1 ccm $\frac{\text{D. G. 7}}{400}$ zur Nekrose gekommen, so läßt sich aus dem Grade ihrer Intensität darauf schließen, ob der Grenzwert annähernd erreicht ist, oder ob in 1 ccm Serum erheblich weniger als $^1/_{100}$ AE. enthalten war.

Das auf seinen Antitoxingehalt zu prüfende Blut inaktivieren wir durch einstündiges Erhitzen auf 58°, da wir die Beobachtung gemacht haben, daß nicht-inaktiviertes Serum an sich schon Nekrose machen kann.

Die zur antitoxischen Blutprüfung dienenden Meerschweinchen sollen annähernd 250 g wiegen, müssen gesund sein und im After eine Temperatur von weniger als 39° haben. Gravide Tiere sind auszuschalten, ebenso alle Tiere, die zu anderweitigen, insbesondere zu Diphtherieversuchen schon vorher benutzt worden sind. Um die dunkelbräunliche Färbung der nekrotisierten Hautstelle besser zu erkennen, bevorzugen wir hellhaarige Meerschweinchen, deren Haut weniger pigmentiert ist als die der dunkelhaarigen. Die Haare müssen vor der Injektion entfernt sein, was wir mit Hilfe von Kalziumhydrosulfid-Bepinselung 24 Stunden vor der Injektion am schonendsten bewirken.

Zum Zweck einer genauen Dosierung muß verhindert werden, daß beim Herausziehen der Nadel nach erfolgter intrakutaner Injektion Flüssigkeit zurückfließt, man drückt deswegen für kurze Zeit hinterher einen Finger auf die Einstichstelle. Bei richtig ausgeführter Injektion entsteht eine Hautauftreibung (Quaddel), die nach einigen Minuten wieder verschwindet.

An einem einzigen Meerschweinchen kann man bis zu sechs Blutprüfungen vornehmen, auf jeder Seite drei. Um jedoch die Exaktheit des Prüfungsergebnisses nicht durch Giftüberschuß und namentlich nicht durch Antitoxinüberschuß zu beeinträchtigen, darf das nur dann geschehen, wenn man weiß, daß die zu prüfenden Flüssigkeiten ein solches Mischungsverhältnis haben, bei dem nahezu der Nekrosegrenzwert (L_n) erreicht wird. Prüfen wir beispielsweise ein Serum auf $^1/_{100}$fach, während es tatsächlich $^1/_{10}$fach normal oder noch höher ist, so hat das Meerschweinchen einen Antitoxinüberschuß bekommen, der nach seiner Resorption auf das in den anderen Gemischen enthaltene Gift neutralisierend einwirkt, was dann zu fehlerhaften Schlußfolgerungen führt. Diese Fehlerquelle ist viel weniger groß, wenn man statt $^1/_{8000}$ ccm — unter Zugrundelegung der in v. Behrings Buch „Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten" auf S. 119—125 enthaltenen genauen Vorschrift des Herrn Prof. Römer — größere Prüfungsdosen von unsrem Testgift, z. B. $^1/_{800}$ ccm oder $^1/_{118}$ ccm wählt. Dann ist aber der Tierverbrauch viel größer, weil Gemische mit einem Giftüberschuß bei der Wahl von größeren Prüfungsdosen viel eher die Tiere krank machen und töten, zumal bei gleichzeitiger Prüfung von mehreren Gemischen.

Die Erkennung der Nekrosen und die Unterscheidung großer und mit stärkerer Hautblutung einhergehenden Nekrosen (N) von kleinen (n) ist bei einiger Übung nicht schwierig. Die spezifischen Diphtherienekrosen hinterlassen eine deutliche Narbe oder machen sich später durch Hautschilferung und Enthaarung bemerkbar. Der Haarmangel an den Injektionsstellen im Verein mit einer eigenartigen bräunlichen Färbung und Abschilferung der Haut kann als charakteristisch für die Wirkung eines Diphtheriegiftüberschusses in der Mischlösung gelten.

III.

In v. Behrings Institut wird großer Wert gelegt auf eine unzweideutige und nach einheitlichem Schema durchzuführende Protokollierung der Behandlungsart und der Beobachtungsergebnisse unter Benutzung von Abkürzungen für häufig wiederkehrende Daten und Begriffe.

Für die Intrakutanprüfung eines Serums dient uns ein Schema, das an dem hier reproduzierten Meerschweinchenprotokoll erläutert werden soll.

♂ 290 Nr. 10513	3. V. 13	vorm. 10 Uhr	38,7°					
		„ 11 „	1 ccm $\frac{\text{D. G. 7}}{400}$ 1 ccm L-Serum	2. V. 13				
			Davon 0,1 ccm itk l. v. (geprüft auf $^1/_{100}$ fach)					
				nachm. 6 Uhr	38,9°			
290	4. V. 13	vorm. 10 Uhr	39,2°	„ 6 „	39,4°	r. i.		
290	5. V. 13	„ 10 „	39,6°	„ 6 „	39,7°	R. J.		
290	6. V. 13	„ 10 „	39,5°	„ 6 „	39,6°	R. J.		
290	7. V. 13	„ 10 „	39,3°	„ 6 „	39,4°	n		
290	8. V. 13	„ 10 „	39,0°	„ 6 „	39,1°	N		
290	9. V. 13	„ 10 „	38,7°	„ 6 „	38,8°	N		

Dieses Protokoll ist zu lesen: „Normales Meerschweinchen von 290 g Gewicht (Nr. 10 513), mit normaler Körpertemperatur vor der Injektion, erhält am 3. Mai 1913 um 11 Uhr vormittags auf der linken Körperseite vorne intrakutan eingespritzt 0,1 ccm von einer Mischlösung, die in 2 ccm $^1/_{400}$ ccm Diphtherietestgift Nr. 7 und 1 ccm Serum aus dem Blut von Fall L. enthält. Die Blutentnahme war erfolgt am 2. Mai 1913. Da 0,1 ccm von der Mischlösung $^1/_{20}$ ccm Serum enthält mit der Prüfungsdosis von dem Testgift ($^1/_{8000}$ ccm), die zur Neutralisierung bis zu L_n $^1/_{2000}$ Diphtherieantitoxineinheit gebraucht, so ist das Serum geprüft auf $^1/_{100}$ AE. in 1 ccm (= $^1/_{100}$fach). An der Injektionsstelle war nach 24 Stunden geringe Rötung und Schwellung, nach zweimal 24 Stunden und dreimal 24 Stunden starke Rötung und starke Schwellung, nach viermal 24 Stunden eine kleine und nach fünfmal 24 Stunden eine große Nekrose zu erkennen. Danach ist anzunehmen, daß das Serum erheblich weniger als $^1/_{100}$fach normal ist, was auch daraus entnommen werden kann, daß bis zur Ausbildung der Nekrose eine nicht unbeträchtliche Temperatursteigerung sich bemerkbar machte. Das Körpergewicht blieb während der Beobachtungsdauer unverändert."

Zur Eintragung der Beobachtungsergebnisse an menschlichen Individuen dient uns ein von dem Lithographen Meder in Marburg zu beziehendes Temperaturkurvenschema.

IV.

Eine erst durch vermehrte Beobachtungen am Menschen zu beantwortende Frage betrifft die Dosierung von MM I bei der erstmaligen Injektion im Einzelfall.

Wenn erreicht werden soll, daß schon die einmalige, höchstens zweimalige Anwendung des Mittels einen für längere Zeit ausreichenden Infektionsschutz gewähren soll, dann muß die Injektionsdosis eine antitoxinproduzierende Reaktion hervorrufen, die zwar nicht immer von einer erheblichen Temperatursteigerung begleitet zu sein braucht, aber — soweit wir bis jetzt erkennen können — an der Einspritzungsstelle eine merkliche Entzündung bewirkt. Diese kann so gering sein, daß sie nur bei genauer Beobachtung diagnostiziert werden kann als schnell vorübergehende Infiltration, die wir durch das Zeichen $L_{\supset}$ vermerken, und erst deutlicher zum Ausdruck kommt, wenn eine gleich große Dosis nach 8—14 Tagen von neuem subkutan eingespritzt wird. Wenn aber die lokale Reaktion vollkommen ausbleibt, dann nehmen wir bis auf weiteres auf Grund der bisher von uns in Marburg gemachten Beobachtungen an, daß auch eine Antitoxinproduktion, und damit ein Immunisierungserfolg, fehlen wird.

Nun haben schon die Injektionen an Neugeborenen und erwachsenen Personen in der hiesigen Frauenklinik uns gezeigt, daß man nicht etwa, nachdem für eine Reihe von Individuen die Reaktionsschwelle ausfindig gemacht ist, entsprechend dem Körpergewicht größere oder kleinere Quantitäten schematisch von dem Mittel vorschreiben darf. Wir haben gesehen, daß von M I für Neugeborene die Reaktionsschwelle bei

100 mg, für Frauen aber schon bei etwa 40 mg zuweilen nicht unbeträchtlich überschritten wird. Nehmen wir danach 20 mg (= $^1/_{50}$ ccm) als durchschnittlich zur Lokalreaktion beim Menschen von 70 kg Gewicht ausreichend an, für Neugeborene von etwa $3^1/_2$ kg aber 100 mg, dann ist auszurechnen, daß erwachsene Menschen — auf das Körpergewicht berechnet — nicht weniger als 100mal stärker empfindlich sind gegenüber M I als Neugeborene. Der Giftüberschuß in M I ist etwa 15mal größer als in MM I. Dieselben Individuen in der Frauenklinik würden demgemäß voraussichtlich erst auf eine 15mal größere Dosis von MM I reagiert haben, also Erwachsene auf durchschnittlich 300 mg = 0,3 ccm und Neugeborene gar erst auf 1500 mg = 1,5 ccm. In der Gebrauchsanweisung auf S. 874 in Nr. 19 der D. med. Woch. ist als erstmalige Dosis $^1/_{10}$ (0,1) bis $^1/_{20}$ (0,05) ccm vorgeschrieben. Das geschah deswegen, weil demnächst wohl hauptsächlich an schulpflichtigen Kindern das neue Mittel angewendet werden wird, und diese sind durchschnittlich nach unseren Erfahrungen empfindlicher als erwachsene Menschen. Sollte an Neugeborenen sich bestätigen, daß sie $^1/_{10}$ ccm von MM I immer reaktionslos vertragen, dann wird für diese auf ein Schutzmittel von der Zusammensetzung von M I oder auf ein solches mit noch stärkerem Giftüberschuß zurückgegriffen werden müssen.

Sowohl die Tierversuche, wie die bisherigen Beobachtungen am Menschen lassen darauf schließen, daß die Differenz zwischen der Dosis des neuen Diphtherieschutzmittels, die eine eben noch erkennbare Reaktion auslöst, und derjenigen, die etwas stürmischere, aber noch ungefährliche Reaktionssymptome bewirkt, recht bedeutend ist. Auch das 10- bis 20fache des Quantums, mit dem $L_{\bigcirc}$ erreicht wird, würde bei demselben Individuum voraussichtlich noch keine bedenklichen Folgeerscheinungen haben.

15.

Vierte Mitteilung über v. Behrings Diphtherievakzin[1]).

Von Priv.-Doz. Dr. Kleinschmidt und Stabsarzt Dr. Viereck.

I.

Die Verwendung des v. Behringschen Diphtherievakzins in Gestalt der Marken M I und MM I bestätigte schon in den ersten Versuchen beim Menschen die tierexperimentellen Ergebnisse, nach denen es ohne Schwierigkeit gelingt, mit dem Vakzin ausgiebige Antitoxinproduktion zu bewirken. Über klinische Erfahrungen ist von Hahn[2]), Matthes[2]), Schreiber[3]) und Zangemeister[4]) kurz berichtet worden. Vor der Freigabe des neuen Diphtherieschutzmittels zu allgemeinem ärztlichen Gebrauch mußten jedoch die zweckmäßigste Applikationsart und die Dosierung des Vakzins in verschiedenen Altersklassen und Gesundheitszuständen noch genauer studiert werden. Auch über die Zeit des Eintritts der Immunität sollten umfangreichere Erfahrungen gesammelt werden.

Wir haben uns bemüht, durch Untersuchungen an der Kinderabteilung der Medizinischen Klinik die obengenannten Untersuchungen zu ergänzen, und möchten im folgenden über das Ergebnis unserer klinischen Studien berichten.

II.

Folgende Applikationsformen für den Vakzin sind bisher auf ihre Brauchbarkeit untersucht worden:

1. die kutane Anwendung nach Art der v. Pirquetschen Tuberkulinimpfung,
2. die intrakutane Injektion,
3. die subkutane Injektion,
4. die intramuskuläre Injektion.

Die kutane Anwendung geschah mittels des v. Pirquetschen Impfbohrers an der Beugeseite des Unterarmes. Als Applikationsort für die intrakutane In-

---

[1]) Aus D. med. Woch. 1913. Nr. 41.
[2]) Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden 1913.
[3]) D. med. Woch. 1913, Nr. 20.
[4]) Ebenda 1913, Nr. 21.

jektion diente ebenfalls der Arm oder die Rückenhaut zwischen den Schulterblättern. Wir möchten für Bettlägerige die Injektion am Arm vorziehen, da bei stärkerer Reaktion am Rücken das Liegen Beschwerden machen kann. Die Intrakutaninjektion erfordert größte Sorgfalt, wenn Fehlerquellen vermieden werden sollen.

Wir gebrauchten ebenso wie Römer bei seiner intrakutanen Diphtherieantitoxinbestimmung eine mit Zwanzigstel-Einteilung versehene, 1 ccm fassende Glasstempelspritze (Marke Lieberg) oder Rekordspritze, armiert mit einer feinen, aber widerstandsfähigen Kanüle. Zur Einspritzung wird zwischen Daumen und Zeigefinger eine kleine Hautfalte erhoben und die Kanüle in paralleler Richtung zur Oberfläche möglichst dicht unter diese eingeführt. Die ovale Öffnung der Kanüle hält man zweckmäßigerweise dem Auge zugekehrt, um zu erkennen, wann die Kanülenöffnung eben unter der Hautoberfläche verschwunden ist; hierauf schiebt man die Kanüle noch 1—2 mm weiter, um dann langsam die Flüssigkeit zu injizieren. Nach dem Herausziehen der Kanüle muß man die Einspritzungsstelle mit Daumen und Zeigefinger komprimieren, um das Herausfließen eines Teiles der Flüssigkeit zu verhindern. Wenn die Flüssigkeit in die Haut gelangt, entsteht eine vollständig blasse Quaddel, die nur langsam verschwindet. Die Injektion in die Haut ist mit einem gewissen Schmerz verbunden, sie ließ sich jedoch bei älteren Kindern gewöhnlich ausführen, ohne daß eine Träne floß.

Die subkutane und intramuskuläre Injektion sind so allgemein gebräuchlich, daß sie einer technischen Erörterung nicht bedürfen. Die subkutane Injektion geschah an der lateralen Fläche des Oberschenkels, bei Neugeborenen an der rechten Brustseite. Über intramuskuläre Anwendung besitzen wir keine ausreichenden Erfahrungen und verweisen in bezug auf diese Art der Vakzineinjektion auf die Publikation von B. Hahn[1]).

Bei kutaner Impfung wurde ein Tropfen des Präparates auf die Haut gebracht und dann die Bohrung ausgeführt. Nach den mit dem Tuberkulin gemachten Erfahrungen darf man annehmen, daß hierbei nur Spuren zur Resorption gelangen. Bei intrakutaner Applikation war die Menge der injizierten Flüssigkeit in der Regel 0,1 ccm. Als höchste Dosis haben wir 0,25 ccm angewandt. Bei subkutaner und intramuskulärer Injektion können größere Mengen injiziert werden. Wir sind bei subkutaner Injektion nicht über 2 ccm hinausgegangen.

III.

Nach kutaner Applikation des Präparates MM I, selbst in unverdünntem Zustande, sahen wir keine Lokalreaktion. Wir haben sie aus diesem Grunde und außerdem wegen der Unmöglichkeit, bei ihr eine genaue Dosierung vorzunehmen, nicht weiter angewandt. Bei intrakutaner Applikation erzeugten auch Verdünnungen des Präparates eine wahrnehmbare Lokalreaktion, und zwar bemerkenswerterweise in wesentlich geringerer Dosierung als bei subkutaner Anwendung.

Eine ähnliche Erfahrung hat man bekanntlich bei der Anwendung des Tuberkulins gemacht. Diese Tatsache hängt einmal wohl damit zusammen, daß bei intrakutaner Injektion der entstehende Lokaleffekt für uns deutlicher erkennbar ist, doch ist auch zu berücksichtigen, daß intrakutan das Gift länger in loco zurückgehalten wird als subkutan. v. Behring läßt daneben die Möglichkeit offen, daß intrakutan giftempfindlichere vitale Elemente getroffen werden als subkutan, und denkt hierbei namentlich an die nervösen Endapparate.

Es liegt auf der Hand, daß die Möglichkeit, bei intrakutaner Applikation schon durch sehr geringe Mengen des Schutzmittels eine erkennbare Reaktion auszulösen, uns zu einem brauchbaren Verfahren verhilft, um in durchaus unschädlicher Weise die individuelle Empfindlichkeit gegenüber dem Vakzin zu ermitteln.

Daß bei verschiedenen Menschen eine verschiedenartige Empfindlichkeit gegenüber dem Diphtherievakzin besteht, ist in den früheren Mitteilungen bereits erörtert worden. Es ergab sich hieraus die Notwendigkeit, vor der Immunisierung jedesmal eine probatorische Injektion vorzunehmen. Zunächst geschah dies subkutan mit 50 mg des Präparates MM I, wonach in der Regel keine oder eine nur sehr schwache Reaktion sichtbar wird. Intrakutan markiert sich dagegen die verschiedene Empfindlichkeit auch bei geringerer Dosierung noch in deutlicher Weise. 20—25 mg MM I genügten in allen bisher untersuchten Fällen vollständig, um eine merkliche Lokal-

[1]) l. c.

reaktion hervorzurufen, und führten bei größerer Empfindlichkeit zu einer quantitativ meßbar stärkeren lokalen Entzündung.

IV.

Die nach Applikation des Mittels auftretenden Erscheinungen können in folgender Weise klassifiziert werden:

1. Rötung und Infiltration (ri), 2. ausgedehnte Rötung und Infiltration verbunden mit Schmerzhaftigkeit auf Druck oder spontan (bei subkutaner Anwendung), Schilferung bei intrakutaner Anwendung (RJ; s), 3. Lymphdrüsen-Schwellung und -Schmerzhaftigkeit, 4. Fieber, eventuell allgemeine Beschwerden wie Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Mattigkeit.

Die Reaktion ersten Grades (ri) ist charakterisiert durch Rötung und Infiltration von etwa 1—2 cm Durchmesser und klingt nach 2—3 Tagen ab, um nur noch an einer längere Zeit bestehenbleibenden Verfärbung kenntlich zu sein. Als Reaktion zweiten Grades bezeichnen wir ausgedehntere Rötung und Infiltration (über 2 cm Durchmesser) von entsprechend längerer Dauer und ausgesprochener Schmerzhaftigkeit auf Druck oder spontan. Rötung von mehr als 9 cm Durchmesser kam bei den von uns angewandten Verdünnungen des Vakzins nicht vor. Nach intrakutaner Injektion beobachteten wir bei irgend stärkerer Reaktion regelmäßig nach 3 bis 4 Tagen Schilferung der oberflächlichen Hornhautschichten. Schwellung der inguinalen, kubitalen oder axillaren Lymphdrüsen zeigt an, daß der durch den Vakzin hervorgerufene Entzündungsprozeß den lymphatischen Apparat in größerer Ausdehnung mitergriffen hat und rechtfertigt die Bezeichnung einer Reaktion dritten Grades. Kommt es schließlich zu Temperatursteigerung, also einer Allgemeinreaktion, die womöglich — in seltenen Fällen — auch mit allgemeinen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Mattigkeit verbunden ist, so sprechen wir von einer Reaktion vierten Grades. Die Temperatursteigerung tritt in den ersten 24 Stunden nach der Einverleibung des Vakzins ein, erreicht gewöhnlich eine Höhe von 38,1—38,7° C — in einem Ausnahmefall betrug sie 40,1° — und sinkt entweder alsbald ab oder erreicht erst nach einigen Tagen wieder die Norm, indem die Kurve stufenweise abfällt.

Unsere Kurvenprotokolle geben einerseits ein Bild von der Art der Temperaturreaktion und zeigen andererseits, wie wir die Art der Lokalreaktion und das Resultat der Blutprüfung im Protokoll angeben.

RJ bedeutet ausgedehnte Rötung und Infiltration,
Ldr „ Lymphdrüsenschwellung,
ri „ geringe Rötung und Infiltration,
Blutprobe $^1/_8$fach bedeutet $^1/_8$ AE. in 1 ccm Serum,

Ist $^1/_{100}$fach = s angegeben, so ist damit gemeint, daß bei der Prüfung auf $^1/_{100}$fach noch Schilferung der Haut eingetreten ist, daß also etwas weniger als $^1/_{100}$ AE. in 1 ccm Serum war,

1 fach = n bedeutend dementsprechend, daß bei der Prüfung auf 1 fach geringe Hautnekrose eingetreten ist, also wesentlich weniger als 1 AE. in 1 ccm Serum vorhanden war,

5 fach = O besagt, daß bei Prüfung auf 5 fach keine Hautveränderung eingetreten ist, also mehr als 5 AE. in 1 ccm Serum vorhanden waren.

In dem Falle Marie St. sei besonders auf die ungestörte Gewichtszunahme während der Behandlung hingewiesen, wie sie gewöhnlich bei älteren Kindern beobachtet wurde.

Das Protokoll des Falles K. ist in der ersten Mitteilung schon wiedergegeben. Nachzutragen ist, daß die letzte Blutprüfung am 21. Juli noch einen Antitoxingehalt von $^1/_5$—1 AE. in 1 ccm Serum ergab.

V.

Als Kriterium für den Immunisierungserfolg dient uns der Gehalt des Blutes an Diphtherieantitoxin, wie er sich in exakter und zugleich bequemer Weise mit Hilfe der Römerschen Methode im Meerschweinchenversuch feststellen läßt. Technische Einzelheiten, die bei der Anwendung dieser Methode Beachtung verdienen, sind bereits in der dritten Mitteilung erörtert worden. An dieser Stelle möchten wir jedoch darauf aufmerksam machen, daß man daran denken kann, auch noch in anderer Weise den Immunisierungserfolg nachzuweisen. Schick hat nämlich eine Methode beim Menschen verwertet, die es gestattet, ohne Heranziehung des Tierexperiments den Antitoxingehalt des Blutes zu erkennen. Sie besteht in der intrakutanen Einverleibung von Diphtherietoxin, das — in bestimmter Dosis — zu einer der Tuberkulinreaktion ähnlichen Reaktion führt, wenn kein Antitoxin vorhanden ist, dagegen reaktionslos vertragen wird, wenn sich Antitoxin im Blute findet. Die zu verwendende Dosis des

Diphtheriegiftes muß je nach der Stärke des betreffenden Präparates variiert werden. Für das im Marburger Institut für experimentelle Therapie meist gebrauchte Gift Ballon 7 konnten wir in einigen Fällen, die weniger als 0,01 AE. in 1 ccm Blut besaßen, feststellen, daß $^1/_{20000}$ bzw. $^1/_{10000}$ ccm Gift 7 (entsprechend 3,25 bzw. 7,5 + M) die von Schick beschriebene Reaktion (Rötung, Infiltration von 10—12 mm Durchmesser, später Pigmentierung) auslöste, während geringere Dosen wirkungslos blieben. $^1/_{10}$ AE. in 1 ccm, was wir als Mindestwert für einen zur Diphtherieprophylaxis ausreichenden langdauernden Immunisierungserfolg annehmen möchten, wurde dagegen angezeigt, wenn erst $^1/_{1000}$ ccm Gift 7 (entsprechend 75 + M) imstande war, eine Reaktion zu erzeugen. Wieweit diese Zahlen verallgemeinert werden dürfen, muß dahingestellt bleiben. Aus tierexperimentellen Untersuchungen v. Behrings, über die dieser an anderer Stelle berichten wird, geht hervor, daß allerlei Unregelmäßigkeiten bei dieser indirekten Antitoxinbestimmung vorkommen können. Immerhin ist eine grob quantitative Prüfung mit dieser Methode möglich.

VI.

Das in v. Behrings Diphtherievakzin enthaltene Diphtheriegift ist in seiner lokalen Wirkung nicht wie das genuine Gift vom Antitoxingehalte des Blutes abhängig. Die Erfahrung hat gezeigt, daß vielfach Menschen mit antitoxinhaltigem Blut gegenüber dem Vakzin nicht weniger empfindlich, sondern stärker empfindlich sind als solche mit antitoxinfreiem Blut. Diese „paradoxe" Tatsache wird unserem Verständnis näher gebracht, wenn wir berücksichtigen, daß der Diphtherieantitoxingehalt, den wir bei gesunden menschlichen Individuen finden, auf eine frühere diphtherische Infektion mit immunisierendem Erfolg hinweist. Viele Bazillenträger ohne irgendwelche klinisch nachweisbare Erkrankung produzieren Antitoxin, und die in der Medizinischen Klinik und anderweitig nach der Vorschrift von v. Behring ausgeführten Blutprüfungen haben für Kinder über fünf Jahren in mehr als der Hälfte der untersuchten Fälle einen positiven Antitoxingehalt ergeben, der freilich bisweilen $^1/_{100}$ AE. in 1 ccm Blut noch nicht erreicht.

Nun wissen wir durch v. Behrings tierexperimentelle Untersuchungen, daß der aktive Immunisierungsprozeß zur Überempfindlichkeit führt gegenüber demjenigen toxischen Agens, durch das er eingeleitet wird. Diese Überempfindlichkeit kann bei der Prüfung mit genuinem Gift durch vorhandenes Blutantitoxin verdeckt werden, tritt aber bei der Prüfung mit stark abgeschwächtem Gift nicht selten zutage und kann in der Regel deutlich nachgewiesen werden bei der vergleichenden Prüfung mit Toxin-Antitoxingemischen.

Kretz hat in seiner Arbeit „Die paradoxe Reaktion"[1]) im Jahre 1902 gezeigt, daß selbst bei hohem Blutantitoxingehalt Pferde mit Fieber und ausgiebiger Antitoxinproduktion auf die Injektion solcher Toxin-Antitoxingemische reagieren, die für normale Kontrollpferde unschädlich und zu einer nennenswerten Antitoxinproduktion unfähig sind. Im Anschluß an einen von v. Behring mitgeteilten Spezialfall von histogener Giftüberempfindlichkeit akzeptiert Kretz v. Behrings Ausdruck „paradoxe Reaktion" und versteht darunter die von ihm im Sinne der Ehrlichschen Seitenkettentheorie gedeutete Tatsache, daß ein für normale Kontrolltiere neutrales Toxin-Antitoxingemisch toxische Eigenschaften zeigt bei aktiv immunisierten Individuen der gleichen Art.

Nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse kommt für die Deutung dieses paradoxen Phänomens in erster Linie in Betracht, daß Toxin und Antitoxin in vitro nach den Gesetzen der Kolloidalchemie eine Adsorptionsverbindung eingehen, die unter Umständen wieder gesprengt werden kann. Ob nun im Immunisierungsprozeß ein gelöstes Ferment entsteht, das in vivo das Diphtheriegift wieder frei macht, oder ob die Spaltung durch Zellen mit erhöhter Giftaffinität bewirkt wird, oder was man sonst zur Erklärung heranziehen mag, die Tatsache, daß v. Behrings Diphtherievakzin für menschliche Individuen mit antitoxinhaltigem Blut sehr oft eine stärkere Toxizität besitzt als für Menschen mit antitoxinfreiem Blut, ist von uns und an anderen Orten in über hundert Einzeluntersuchungen immer von neuem bestätigt worden.

VII.

Die schon in früheren Arbeiten in dieser Wochenschrift mitgeteilten großen Differenzen in der individuellen Vakzinempfindlichkeit sind im wesentlichen festgestellt

[1]) Zeitschrift für Heilkunde, Abteilung für pathologische Anatomie, Bd. 23. Neue Folge 3. S. 400 ff.

worden bei Benutzung der Operationsnummern M I und MM I. Es war nun von größter Wichtigkeit zu untersuchen, wie neue Operationsnummern sich nach dieser Richtung verhalten. Die Operationsnummer M I ist jetzt (im Winter 1913/14) 15 Monate, MM I 10 Monate alt, und man kann nicht ohne weiteres annehmen, daß solche Marken, die viel kürzere Zeit aufbewahrt sind, qualitativ die gleichen Eigenschaften besitzen wie die älteren Mischungen. Des weiteren war aber auch der Ersatz von M I und MM I durch neue Marken sorgfältig vorzubereiten durch genaue vergleichende Voruntersuchungen über den Grad ihrer Toxizität für den Menschen. In der Medizinischen Klinik sind im Laufe der letzten Monate die Marken M II und M III zur Anwendung gekommen unter der Voraussetzung, daß M II 6—8mal, M III 10—12mal stärker wirksam ist als MM I. Diese Voraussetzung stützte sich auf tierexperimentell begründete Angaben von Exzellenz v. Behring. Zum Zweck der Untersuchung, ob diese Verhältniszahlen auch für den Menschen Gültigkeit besitzen, gingen wir so vor, daß wir bei einem und demselben Individuum gleichzeitig die Präparate MM I, M II und M III intrakutan injizierten, beispielsweise in einem Fall je 0,1 ccm von $\frac{\text{MM I}}{4}$ und $\frac{\text{M III}}{44}$, in einem anderen Fall je 0,1 ccm $\frac{\text{MM I}}{4}$ und $\frac{\text{M III}}{40}$ usw. Aus dem Intensitätsgrad der danach beobachteten Reaktionen konnte dann geschlossen werden, daß $\frac{\text{MM I}}{4}$ und $\frac{\text{M III}}{40}$ als gleichwertig zu betrachten sind, was durch die Beobachtungen in anderen Fällen und an anderen Orten annähernd bestätigt worden ist. Ebenso stimmt die klinische Wertbestimmung von M II mit der tierexperimentellen ziemlich überein. M II hat sich nämlich in unseren Untersuchungen als 8mal stärker erwiesen als MM I. Die beigefügten Abbildungen sind gelegentlich dieser Untersuchungsreihen angefertigt. Es ist deutlich zu erkennen, daß im ersten Fall noch ein Unterschied in der Reaktionsstärke besteht, während im zweiten Übereinstimmung erzielt wurde. Die Abbildungen geben zugleich einen gewissen Eindruck von der Art der Reaktion, wie sie gewöhnlich auf die Injektion des Diphtherievakzins in dieser Konzentration $\frac{(\text{MM I})}{4}$ eintritt. Fall II zeigt den ersten Grad, Fall I den zweiten Grad der Reaktionsstärke an. In dem einen Fall haben wir nur eine geringfügige Rötung und Infiltration, in dem anderen nimmt diese größeren Umfang an und ist von ausgesprochener Schilferung der Haut gefolgt.

VIII.

Die v. Behringsche Schutzimpfung geht von der Voraussetzung aus, daß durch das Vorhandensein von einem genügenden Blutantitoxingehalt Erkrankungen an Diphtherie mit Sicherheit ausgeschlossen werden können. Diese Voraussetzung hat eine feste wissenschaftliche Unterlage in zahllosen tierexperimentellen Beobachtungen, und für den Menschen wird sie durch die Erfolge der präventiven Diphtheriebekämpfung mit Pferdeheilserum genügend gestützt.

Der Grad der Diphtherieimmunität ist abhängig von der Menge des Blutantitoxins. Bei der Immunitätsbeurteilung ist jedoch eine Verstärkung der krankmachenden Energie der Diphtheriebazillen durch andere Infektionserreger in Betracht zu ziehen, wie das von den Streptokokken durch zuverlässige Autoren Roux, Escherisch usw.) behauptet worden ist. Übrigens pflegen diphtherische Erkrankungen nach voraufgegangener aktiver Antitoxinproduktion, auch wenn ein Antitoxingehalt kaum mehr nachweisbar ist, leichter zu verlaufen und schneller abzuklingen, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß Individuen, die eine mit Antitoxinproduktion einhergehende bazilläre oder toxische Infektion überstanden haben, bei erneuter Infektion zu schnellerer und reichlicherer Antitoxinbildung befähigt sind.

IX.

Wir verfügen bisher in der Medizinischen Klinik über 27 mit dem Vakzin behandelte, überwiegend ältere Kinder, die längere Zeit beobachtet werden konnten, und haben bei diesen Kindern insgesamt 121 Blutprüfungen ausgeführt. 14 Kinder sind subkutan, 13 intrakutan behandelt. Im ganzen scheint die intrakutane Injektion intensivere

---

[1]) Wir haben bei mit dem Vakzin behandelten Kindern, auch wenn der Antitoxingehalt noch weniger als $^1/_{20}$ AE. in 1 ccm Blut betrug, bisher nie eine Diphtherieerkrankung auftreten sehen, obwohl durch Zufall zeitweise ausreichende Gelegenheit zur Infektion gegeben war.

Antitoxinproduktion zur Folge zu haben als die subkutane Injektion gleicher Dosen des Vakzins. Die Stärke und Schnelligkeit der Antitoxinproduktion zeigte sich bei gleicher Dosierung und Applikationsweise in hohem Grade abhängig von der Stärke der Reaktion. Schwache Reaktionen (ersten Grades) sind nicht selten ohne Effekt. Reaktionen zweiten Grades scheinen in der Regel wirksam zu sein, zumal, wenn sie bei wiederholter Einspritzung eintreten. Erfolgt schon bei erstmaliger Injektion eine sehr starke Reaktion, beispielsweise von der Stärke wie in dem bereits mehrfach erwähnten Falle K., so wird man sich auf diese eine Injektion beschränken, auch wenn die auslösende Vakzindosis sehr klein war. Gewöhnlich wird jedoch voraussichtlich die zweimalige Vakzininjektion zu fordern sein, wenn wir auf eine ausreichende Immunisierung gegenüber der epidemiologischen Infektion mit einiger Sicherheit rechnen wollen.

Schlußsätze. Die früheren Mitteilungen in Nr. 19, 20 und 21 der D. med. Wochenschrift über Behrings Vakzin zur präventiven Diphtheriebekämpfung werden in mehrfacher Beziehung ergänzt und erweitert auf Grund von Beobachtungen während der Zeitdauer von neun Monaten in der Marburger Medizinischen Klinik.

Bestätigt wird einerseits die Unschädlichkeit, anderseits die immunisierende Wirksamkeit des Diphtherievakzins bei geeigneter Dosierung und Applikationsweise. In vergleichenden Untersuchungen hat sich für die Immunisierung die Intrakutanmethode der Subkutanmethode als mindestens gleichwertig erwiesen. Dabei dient uns die erste intrakutane Vakzininjektion gleichzeitig zur unschädlichen Ermittlung der individuellen Empfindlichkeit (probatorische Injektion).

Es werden vier Grade der zur Antitoxinproduktion führenden Vakzinreaktionen unterschieden, und es wird gezeigt, wie man durch gleichzeitige intrakutane Injektion verschiedene Operationsnummern des Vakzins aufeinander einstellen kann durch Vergleichung der danach eintretenden Reaktionsgrade.

Das sicherste Kriterium für den Immunisierungserfolg ist der Blutantitoxingehalt, welcher durch Blutprüfung ermittelt wird. Bis auf weiteres nehmen wir an, daß ein Gehalt von $^1/_{20}$ AE. in 1 ccm Blut auch gegenüber schwereren Infektionen ausreichenden Schutz gewährt.

Zur Erreichung eines solchen Antitoxingehaltes wird voraussichtlich eine zweimalige Vakzininjektion, wenn die zweite Injektion eine Reaktion zweiten Grades bewirkt hat, für die übergroße Mehrzahl aller behandelten Fälle ausreichend sein.

16.

Über v. Behrings Diphtherie-Vakzin[1]).

Von Dr. K. Kissling.

Seit Ende Juni d. J. habe ich mit dem mir von Exzellenz v. Behring zur Verfügung gestellten Diphtherieschutzmittel bei 310 Menschen, meistens Kindern, Immunisierungsversuche ausgeführt.

In erster Linie wollte ich praktisch den Nutzen der aktiven Immunisierung mit dem v. Behringschen Vakzin erproben, und so habe ich zunächst nur bei diphtheriegefährdeten Personen Immunisierungsversuche vorgenommen, wozu sich mir reichliche Gelegenheit bot.

Die zurzeit hier herrschende, verhältnismäßig ausgedehnte Diphtherieepidemie macht es verständlich, daß wiederholt in verschiedenen Krankensälen, namentlich der Infektionsabteilungen, Diphtheriefälle vorkamen oder eingeschleppt wurden. Dadurch war ich in der Lage, auf ganzen Krankenabteilungen, die diphtheriegefährdet waren, sämtliche Kranke zu immunisieren. Insbesondere hat Herr Schottmüller mit großem Entgegenkommen seine Scharlachabteilung zur Verfügung gestellt; auf dieser war wiederholt Diphtherie eingeschleppt worden und hatte zu Hausinfektionen Veranlassung gegeben.

Außerdem wurden Immunisierungen vorgenommen auf der Masern-, Keuchhusten-, einer Säuglingsabteilung, auf einem Pavillon, der mit innerlich-kranken Knaben belegt war, und weiter auf einer Baracke mit innerlich-kranken Männern; auf allen Abteilungen nur, nachdem dort Diphtherieerkrankungen vorgekommen waren.

Zur Verwendung gelangte ausschließlich die Marke MMI des Schutzmittels in fünffacher Verdünnung.

---

[1]) Aus D. med. Woch. 1913. Nr. 51.

Die eingespritzten Mengen schwanken zwischen 0,1 und 0,3 ml; mehr als 0,3 ist niemals gegeben. Bei den ersten 199 Fällen wurde nur eine einmalige Einspritzung gemacht, während bei den übrigen, zuletzt immunisierten Fällen eine zweimalige Injektion vorgenommen worden ist, nachdem es sich, wie weiter unten noch ausgeführt werden soll, gezeigt hatte, daß eine einmalige Einspritzung mitunter noch keinen vollkommenen Schutz gewährt.

Im Anfange haben wir den Vakzin teils subkutan, teils intrakutan verabfolgt, später nur noch intrakutan. Von einer probatorischen Injektion zur Feststellung der Empfindlichkeit der einzelnen zu immunisierenden Menschen gegenüber dem Diphtherievakzin habe ich abgesehen, da es uns bei der Art unserer Versuche ja darauf ankam, immer möglichst rasch die Immunisierung herbeizuführen.

Als Injektionsstelle wurde sowohl für subkutane wie für intrakutane Impfung fast in allen Fällen die Haut des Rückens zwischen Schulterblatt und Wirbelsäule gewählt; ich glaube, daß diese Körperstelle, die wir ja auch für die Tuberkulinjektionen bevorzugen, sich für die Impfung am meisten eignet. Tritt hier wirklich einmal eine stärkere Lokalreaktion auf, so belästigt sie die Geimpften kaum, auch scheint es, als ob es an dieser Stelle nicht zu so starken Reaktionen kommt wie z. B. bei der Impfung am Arm. Jedenfalls löste bei drei Fällen, die am Oberarm gespritzt wurden (2 Ärzte und 1 Pflegerin) die intrakutane Injektion von 0,2 $\frac{\text{MM I}}{5}$ so starke Lokal- und Allgemeinerscheinungen aus, wie wir sie bei keinem anderen Fall gesehen haben. (Große schmerzhafte Infiltrate, die in einer Ausdehnung von 6 zu 8 cm eine intensive Rötung aufwiesen. Temperatursteigerung bis zu 38,4°, schmerzhafte Drüsenschwellungen in der Axilla, Behinderung in der Beweglichkeit des Armes.) Bei dem einen der beiden Ärzte war der Antitoxingehalt des Blutes vor der Injektion weniger als $^1/_{200}$fach; bei der Pflegerin betrug er mehr als $^1/_{10}$, weniger als einfach; am fünften und achten Tag nach der Injektion jedesmal erheblich mehr als vierfach.

Weiter beobachtete ich gerade in den letzten Tagen bei einer Schwester auf die intrakutane Injektion von 0,1 ml, der mir erst kürzlich zugegangenen Marke M III a, fünffach verdünnt, am Oberarm ebenfalls eine schwere Lokal- und Allgemeinreaktion, mit Erbrechen, Temperaturanstieg bis 38,8° und Bildung einer kleinen Nekrose an der Injektionsstelle. Der Antitoxingehalt des Blutes war vor der Injektion etwa $^1/_{10}$fach, jetzt acht Tage nach der Injektion beträgt er etwa 20fach! (s. Kurve 9.)

Bei den Impfungen am Rücken bekamen wir ausschließlich Reaktionen des ersten und zweiten Grades nach der Kleinschmidt-Viereckschen Klassifizierung[1]). Lymphdrüsenschwellungen haben wir nur bei den oben erwähnten Fällen von Reaktion vierten Grades, in denen am Oberarm geimpft worden war, beobachtet, bei allen anderen, am Rücken geimpften, kamen sie, wie leicht erklärlich ist, nicht vor, ein weiterer Grund, die Injektionen an der Rückenhaut vorzunehmen.

Bei einer ganzen Reihe von Kindern wurden im Anschluß an die Impfung Temperatursteigerungen festgestellt, ohne sonstige Allgemeinerscheinungen (Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Mattigkeit) und ohne stärkere Lokalreaktionen als bei dem ersten und zweiten Grad der Kleinschmidt-Viereckschen Einteilung. Da es sich aber um Kinder der Infektionsabteilungen handelte, war es oft schwer zu entscheiden, ob die Temperaturen auf die Vakzination oder eine andere Ursache zurückzuführen waren. Die Art der zu immunisierenden Personen brachte es mit sich, daß auch Fiebernde und schwerer Kranke geimpft wurden; ein besonderes Verhalten dieser Kranken gegenüber der Impfung, ein Einfluß auf die Fieberkurve oder die Reaktionen ließ sich dabei aber nicht erkennen.

Auch wir haben durchweg die bereits in den früheren Mitteilungen niedergelegte Erfahrung bestätigt gefunden, daß die Empfindlichkeit gegen das Schutzmittel mit zunehmendem Alter steigt und bei ganz kleinen Kindern, besonders bei Säuglingen am geringsten ist, dagegen am stärksten im dritten Dezennium, nachher wieder abfällt.

Reaktionen des ersten und zweiten Grades belästigen die Geimpften kaum, und man kann deshalb ohne weiteres sagen, daß durch sie keinerlei Schädigung des Organismus verursacht wird. Reaktionen des dritten und vierten Grades lassen sich bei vorsichtiger Dosierung wohl mit Sicherheit vermeiden, kommen sie aber wirklich einmal zustande, so sind die durch sie gesetzten Störungen und Belästigungen der Impflinge eben so gering oder noch geringer, als das bei der Schutzpockenimpfung der Fall ist. Das hat v. Behring bereits in der ersten Mitteilung ausgeführt.

[1]) Siehe Nr. 41 der D. med. Woch. 1913.

Ich gehe nun zunächst auf die einzelnen Gruppen der Immunisierten ein:

1. Am 20. Juni war in einem Saal mit Knaben (unter 14 Jahren) der Medizinischen Abteilung (Prof. Brauer) ein Diphtheriefall vorgekommen. Die Untersuchung sämtlicher an verschiedenen inneren Krankheiten leidenden Knaben ergab, daß alle frei von Diphtheriebazillen waren, mit Ausnahme eines achtjährigen Knaben, der an einer schweren Nephritis litt, die wahrscheinlich im Anschluß an eine Diphtherie entstanden war. Dieser Bazillenträger hatte wohl die Veranlassung zu der im Saale vorgekommenen Diphtherieerkrankung gegeben. Sämtliche Knaben wurden noch am selben Tage immunisiert, die eine Hälfte intrakutan, die andere subkutan, und nur einmal. Auch die Hochfiebernden vertrugen die Injektion gut. Eine weitere Diphtherieerkrankung kam in dem Saale nicht vor; ich möchte aber doch erwähnen, daß mir am 11. Juli gemeldet wurde, daß einer der Knaben eine Angina mit Diphtheriebazillen habe. Nach den mir gezeigten Präparaten und der Kultur schienen auch wirklich Diphtheriebazillen anwesend zu sein; aber der von Herrn Prof. Fränkel vorgenommene Tierversuch fiel negativ aus. Bei einem zweiten, sechsjährigen Knaben dieser Gruppe, der am 20. Juni 0,3 $\frac{\text{MM I}}{5}$ intrakutan eingespritzt erhalten hatte, wurde am 20. Oktober eine katarrhalische Angina mit spärlichen Diphtheriebazillen festgestellt, die Temperatur stieg nicht über 37,8°, keine Drüsenschwellung.

2. Auf der mir unterstellten Masernabteilung wurde am 27. Juni und am 9. Juli Diphtherie eingeschleppt. Sämtliche Kinder und drei erwachsene Kranke, im ganzen 32 Fälle, wurden immunisiert, 29 mit 0,1, 3 mit 0,2 ml, teils subkutan, teils intrakutan. Eine weitere Diphtherieerkrankung kam auf der Abteilung nicht zustande.

3. Nachdem auf der Scharlachabteilung (Dr. Schottmüller), namentlich in einem Saale, wiederholt Diphtheriefälle vorgekommen waren, wurde seit Anfang Juli bei allen dort untergebrachten und neu aufgenommenen Kranken (in der Mehrzahl Kinder) das Schutzmittel verabfolgt, und zwar in Mengen von 0,1 bis 0,3 ml $\frac{\text{MM I}}{5}$. Im ganzen sind auf der Scharlachabteilung 197 Kranke immunisiert, von diesen 89 einmal gespritzt, die übrigen zweimal. Von den letzteren ist kein Fall an Diphtherie erkrankt, während wir unter den nur einmal Gespritzten folgende Fälle beobachten konnten:

Fall 1. Eine 32jährige Patientin wurde am 12. Juli mit einem sicheren Scharlach hier eingeliefert, der Rachenabstrich ergab damals nur Streptokokken. Am 16. Juli erhielt sie $\frac{\text{MM I}}{5}$ 0,3 sk. Am 4. August (also 19 Tage später) leichter Temperaturanstieg, am 5. August 39,3, Angina, keine Membranen, aber sichere Diphtheriebazillen. Sie hatte ebenso wie die vier folgenden Kinder auf dem Saal der Scharlachabteilung gelegen, in dem wiederholt Diphtherieerkrankungen vorgekommen waren. Die Antitoxinbestimmung am 16. Juli war etwa $^1/_{100}$fach. Am 14. August etwa $^1/_{100}$fach (s. Kurve 1).

Fall 2. Der zweite Fall betrifft das fünfjährige Mädchen Sch., das ebenfalls mit Scharlach am 15. Juni hier aufgenommen wurde; damals im Rachenabstrich nur Streptokokken. Am 30. Juni Immunisierung $\frac{\text{MM I}}{5}$ 0,2 sk. Vom 18. bis 24. Juli Otitis, am 7. August (37. Tag nach der Immunisierung) Temperaturanstieg bis 39,5, klinische Diphtherie. Diphtheriebazillen in Reinkultur; am nächsten Tage fieberfrei, leichtester Verlauf. 14. August Antitoxingehalt mehr als $^1/_{10}$fach (s. Kurve 2).

Fall 3. Ein zehnjähriges Mädchen W., das am 23. Juli mit leichtem Scharlach aufgenommen war und im Rachenabstrich nur Streptokokken hatte, wurde am 2. August immunisiert (0,2 sk.). Am 4. August (also schon zwei Tage später) bzw. 5. August ganz leichte Diphtherie mit sicherem bakteriologischen Befund (s. Kurve 3).

Fall 4. Ein neunjähriger Junge Oh., aufgenommen am 12. Juni mit ganz leichtem Scharlach, Rachenabstrich Streptokokken. Am 3. Juli immunisiert (0,2 itk.). Am 4. Juli beginnt leichte Nephritis, am 9. August (also fünf Wochen nach Immunisierung) waren bei allgemeiner Abimpfung im Saale bei dem Knaben Diphtheriebazilien gewachsen. Die genauere Untersuchung des Rachens ergab zwei kleine membranöse Beläge; Diphtheriebazillen in Reinkultur. Keine Störung des Befindens, keine Halsschmerzen. Die Beläge waren am nächsten Tag abgestoßen (s. Kurve 4).

Fall 5. Ein neunjähriges Mädchen L., aufgenommen am 1. September mit Scharlach. Am 15. September 0,2 $\frac{\text{MM I}}{5}$ itk. Am 20. September fieberhafte Angina mit Diphtheriebazillen, die aber ganz leichten Verlauf nimmt (s. Kurve 5).

Ich komme weiter unten auf diese Fälle zurück.

4. Auf einer Männerbaracke der Inneren Abteilung mit gemischt inneren Krankheiten wurde am 21. Juli ein Kranker mit Angina aufgenommen, die sich als sichere Diphtherie erwies. Sämtliche 17 Kranke der Baracke bekamen eine einmalige Injektion von 0,3 $\frac{\text{MM I}}{5}$ intrakutan, worauf meist kräftige Reaktionen an der Injektionsstelle erfolgten; keiner erkrankte an Diphtherie.

5. Am 10. August erkrankte ein Kind in der mir unterstellten Keuchhustenabteilung, auf der 16 Kinder im Alter bis zu 1 Jahr, 7 im Alter von 1—7 Jahren in Behandlung waren, an Diphtherie. Es wurde festgestellt, daß ein $^3/_4$ Jahre altes Kind, das an einer Rhinitis litt, eine Reinkultur von Diphtheriebazillen in der Nase beherbergte. Außerdem fand sich bei der Gelegenheit, daß eine Pflegerin des Saales Bazillenträgerin war. Am Tage, nachdem das erste Kind an Diphtherie erkrankt war, erkrankten noch zwei weitere Kinder im Alter von ein und zwei Jahren an Diphtherie. Man sieht also, daß es sich um eine sehr virulente Infektion gehandelt haben muß. Sämtliche Kinder, mit Ausnahme des zuerst erkrankten, also auch die beiden am 11. August erkrankten, bekamen am 10. August $\frac{\text{MM I}}{5}$ 0,2 itk. Daß bei den am 11. erkrankten von der am 10. erfolgten Einspritzung ein Erfolg noch nicht zu erwarten war, liegt auf der Hand, eine weitere Erkrankung kam aber in der Folgezeit nicht vor.

6. Von den eben erwähnten Kindern blieben auch diejenigen diphtheriefrei, die im September noch auf der Abteilung lagen, als von neuem ein sehr schwerer Diphtheriefall eingeschleppt wurde. Es wurden 14 weitere Kinder mit 0,2 $\frac{\text{MM I}}{5}$ itk. gespritzt. Von dieser letzten Serie erkrankten späterhin drei an Diphtherie, die ich deshalb zunächst noch im Auszug folgen lasse:

Fall 6. Ein $^1/_2$jähriger Knabe, der am 15. September mit starker Bronchitis bei Keuchhusten aufgenommen war, erhielt bereits am ersten Tage 0,2 $\frac{\text{MM I}}{5}$ itk. Er hatte noch weitere drei Tage hohes Fieber, das wohl durch broncho-pneumonische Prozesse bedingt war. Am zehnten Tag nach der einmaligen Einspritzung des Schutzmittels Fieber, Krupphusten, Einziehungen; am folgenden Tag Exitus. Der Obduktionsbefund ergab: Laryngitis pseudomembranacea. Pneumoniae peribronchialis. Bronchiectases pulm. utriusque (s. Kurve 6).

Fall 7. Dreijähriges Mädchen P. mit Pertussis und Bronchitis, aufgenommen am 9. September. Am 15. September 0,2 $\frac{\text{MM I}}{5}$ itk. Am 27. September (also elf Tage später) unter jähem Temperaturanstieg Auftreten einer nekrotisierenden Angina mit Streptokokken, keine Diphtheriebazillen. Am nächsten Tag scharlachverdächtiges Exanthem. Am 30. September klinische Diphtherie, jetzt auch in Nasen- und Rachenkultur Diphtheriebazillen, schwere Nephritis, Heilung (s. Kurve 7).

Fall 8. $^1/_2$jähriges Mädchen S., aufgenommen mit Pertussis am 8. September. Am 14. September 0,2 $\frac{\text{MM I}}{5}$ itk. Acht Tage später Scharlach mit schwerer Angina, profuse Durchfälle. Am achten Tag der Scharlacherkrankung hoher Fieberanstieg, Rachendiphtherie. Am neunten Tag Tracheotomie, Exitus (s. Kurve 8).

Obduktionsbefund: Tonsillitis necroticans. Status post tracheotomiam. Necrosis circumscripta mucosae pharyngis et epiglottidis. Tracheitis pseudomembranacea. Intumescentia lymphoglandul. colli et mesenter. Atelectasis circumscripta lob. inf. pulm. utriusque.

Auf diese drei Fälle werde ich ihrer Wichtigkeit wegen nachher ebenfalls noch genauer eingehen.

7. Schließlich wurde noch eine Serie von 9 Säuglingen am 12. August gespritzt, und zwar mit 0,1 itk. Am 11. August war eine Amme dieser Abteilung an Diphtherie erkrankt. Ihr eigenes Kind, das sie noch gestillt hatte, bekam eine Rhinitis, die späterhin eitrig wurde, wobei die Untersuchung Diphtheriebazillen in Reinkultur ergab. Von den im selben Zimmer liegenden und einmal gespritzten Säuglingen ist keiner erkrankt.

Die soeben ausgeführten Berichte bestätigen zunächst die in den früheren Mitteilungen, zuletzt besonders von Kleinschmidt und Viereck[1]), festgestellte Unschädlichkeit des Behringschen Diphtherie-Vakzins bei geeigneter Dosierung und Applikationsweise.

[1]) Siehe Nr. 41 der D. med. Woch. 1913.

Wollen wir nun weiter aus dem von mir bearbeiteten Materiale ein Urteil über den praktischen Nutzen und den Erfolg der vorgenommenen Immunisierungen gewinnen, so ist zunächst noch einmal hervorzuheben, daß sämtliche 310 von uns mit dem Schutzmittel behandelten Personen diphtheriegefährdet waren. Besonders von den Kranken der Scharlach-, Masern- und Keuchhustenabteilung dürfen wir ohne weiteres annehmen, daß sie in sehr hohem Maße der Gefahr einer Diphtherie ausgesetzt waren, nachdem auf diesen Abteilungen wiederholt Diphtherie eingeschleppt worden war, Diphtherie, die nach dem Charakter der beobachteten Fälle und unter Berücksichtigung der Bösartigkeit der zurzeit hier herrschenden Epidemie für hochgradig virulent und infektiös gehalten werden muß. Zur Erhärtung dieser Auffassung möchte ich folgendes anführen:

Seit 1. Januar 1913 bis 15. November sind im Hause an Diphtherie erkrankt

1. Ärzte	6
2. Schwestern	10
3. Pflegerinnen	4
4. Wärter	1
5. Stationsmädchen	11
zusammen	32

Sämtliche erkrankten Ärzte waren mit den Diphteriekranken in Berührung gekommen. Von den 10 Schwestern sind 9 erkrankt, kurz nachdem sie auf die Diphtherieabteilung versetzt waren, während von den erkrankten Stationsmädchen 6 auf der Diphtherieabteilung beschäftigt waren.

Daraus sieht man, wie zahlreich schon ganz gesunde Erwachsene bei dieser Epidemie von Diphtherie befallen werden, wenn sie mit Diphtheriekranken zusammenkommen; wie viel mehr mußten dann unsere Kranken mit besonders zu Diphtherie disponierenden Infektionskrankheiten der Gefahr einer Diphtherieinfektion ausgesetzt sein. In der Tat sind auch auf der Scharlach-, auf der Masern- und auf der Keuchhustenabteilung unmittelbar nach Einschleppung der Diphtherie einzelne Kinder an Diphtherie erkrankt, bevor sie hatten geimpft werden können. Von den 310 gefährdeten Personen sind, wie ich oben erwähnt habe, 199 nur einmal geimpft, während bei den übrigen zuletzt immunisierten Fällen eine zweimalige Injektion vorgenommen ist. Von den letzten zweimal Geimpften ist bis jetzt in keinem Falle, trotz der Infektionsgefahr, eine Diphtherie aufgetreten. Unter den nur einmal Geimpften kam es nun bei acht Fallen, die oben einzeln beschrieben sind, trotz der Injektion des Schutzmittels noch zu einer Erkrankung an Diphtherie.

Betrachten wir zunächst die erste Gruppe von fünf Fällen der Scharlachabteilung genauer, so sehen wir, daß in einem Fall am vierten Tag, in einem zweiten Fall am fünften Tage nach der Injektion von 0,2 $\frac{\text{MM I}}{5}$ Diphtherie aufgetreten ist. Nun ist in den früheren Mitteilungen schon darauf hingewiesen worden, daß bei der aktiven Immunisierung immer ein etwas längerer Zeitraum bis zum Eintritt des Diphtherieschutzes vergeht. Hahn hat dieses Stadium auf drei Wochen berechnet, während Kleinschmidt und Viereck beobachtet haben, daß namentlich bei wiederholter Injektion oder bei schon vorhandenem Antitoxingehalt bereits am 8., 11., 14. Tage nach der Impfung recht beträchtliche Antitoxinmengen im Blute nachweisbar sein können. Immerhin nehmen auch diese Autoren an, daß stets erst einige Tage vergehen werden, bis ein wirksamer Diphtherieschutz erwartet werden kann. Aus diesem Grunde dürfen wir uns nicht wundern, wenn es in den beiden oben erwähnten Fällen (3 und 5) drei bzw. vier Tage nach der Injektion des Schutzmittels noch zu einer Diphtherieerkrankung gekommen ist.

Von den 3 weiteren Fällen der Scharlachabteilung erkrankte der eine am 19. Tage, der zweite am 37. Tage nach der Injektion an Diphtherie, während beim 5. Falle 5 Wochen nach der Injektion zufällig zwei kleine Membranen auf der linken Tonsille entdeckt wurden, die eine Reinkultur von Diphtheriebazillen ergaben, ohne daß aber irgendwelche Krankheitserscheinungen bei dem Kinde bestanden. Diese letztere Beobachtung können wir nur so deuten, daß die gegebene Infektionsgelegenheit wohl noch eine minimale Erkrankung einer Tonsille zustande gebracht hat, daß aber infolge des durch die Impfung hervorgerufenen Schutzes es gar nicht zum Auftreten von Krankheitserscheinungen gekommen ist. Leider war hier gerade zu dieser Zeit keine Antitoxinbestimmung vorgenommen worden. Sechs Tage später war der Antitoxingehalt 2 fach!

Bei dem Falle, in dem es am 19. Tage nach der Injektion zu einer Erkrankung kam, konnte nur eine Angina mit Diphteriebazillen festgestellt werden, die einen außerordent-

lich kurzen und günstigen Verlauf nahm und klinisch nicht als Diphtherie angesprochen werden konnte. Wenn hier wirklich die bei der bakteriologischen Untersuchung gefundenen Diphtheriebazillen die Erkrankung hervorgerufen haben, dann liegt es doch sehr nahe anzunehmen, daß durch die voraufgegangene Impfung immerhin ein Schutz erzielt worden ist, der das Zustandekommen ausgesprochen diphtherischer Erscheinungen verhindert hat. Außerdem haben bei dieser Kranken die Antitoxinbestimmungen ergeben, daß sie sehr wenig Antitoxin vor der Impfung hatte und daß selbst nach dem Überstehen der Angina der Antitoxingehalt nur etwa $^1/_{100}$ fach war.

Bei dem letzten Fall dieser Gruppe endlich trat am 37. Tage nach der Injektion eine ganz leichte Diphtherie auf, die spielend überwunden wurde. Zwischen der Impfung und dieser Erkrankung lag bei der Kranken aber eine Periode von einem sechstägigen, durch eine Otitis und Drüsenschwellungen hervorgerufenen Fieber. v. Behring hat bereits festgestellt, daß durch interkurrentes Fieber der durch chemischen Abbau im Stoffwechsel bedingte Antitoxinschwund verstärkt und beschleunigt wird. Es ist demnach auch im letzterwähnten Falle zunächst damit zu rechnen, daß durch die sechstägige interkurrente Fieberperiode der durch die Impfung erzeugte Schutz der Patientin herabgesetzt worden ist. Der außerordentlich leichte Verlauf der Diphtherieerkrankung läßt aber anderseits auch wieder erkennen, daß doch noch ein gewisser Schutz vorhanden war.

Besonderes Interesse beansprucht nun noch die zweite Gruppe von drei Fällen, die auf meiner Keuchhustenabteilung zur Beobachtung kamen (siehe oben, Fall 6, 7 und 8) und von denen zwei leider einen unglücklichen Ausgang genommen haben.

Bei einem dreijährigen Mädchen mit schwerem Keuchhusten stellte sich am zwölften Tage nach einer einmaligen Einspritzung unter Temperaturanstieg eine nekrotisierende Angina ein; es wurde auch vorübergehend ein scharlachähnliches Exanthem beobachtet; in der Rachenkultur waren Streptokokken, aber keine Diphtheriebazillen. Am vierten Fiebertage zeigte die Angina diphtherische Beläge, und sowohl Nasen- wie Rachenkultur ergaben Diphtheriebazillen. Trotzdem das Kind nun auch noch eine schwere Nephritis bekam mit Eiweißmengen bis zu 10 Proz., spielte sich die Diphtherie verhältnismäßig leicht ab. Es war allerdings sofort auch Heilserum gegeben worden.

Daß es in diesem Falle trotz der einmaligen Einspritzung des Schutzmittels zu der Diphtherieerkrankung kam, läßt sich aus der schwer nekrotisierenden Angina und dem durch das Fieber bedingten Antitoxinschwund erklären. Auffallend ist doch immerhin, daß das Kind, das in einem infizierten Saale lag, zuerst eine nekrotisierende Angina mit Streptokokken bekommt und daß sich dann nach vier Tagen die Diphtherie zugesellt.

Ähnlich liegt es bei einem anderthalbjährigen Kinde aus demselben Saale, das am neunten Tage nach einer einmaligen Injektion an Scharlach erkrankte und bei dem am achten Scharlachtage eine Diphtherie festgestellt wurde, die nach den klinischen Erscheinungen am siebenten Scharlachtag begonnen hat.

Auch hier wird man der Scharlacherkrankung, die außerdem mit profusen Durchfällen einherging, die Schuld zuschreiben müssen, wenn es trotz der Immunisierung zu einer Diphtherieerkrankung gekommen ist. Auch bei dem letzten Falle, einem halbjährigen Knaben, bei dem eine rasch zum Tode führende Diphtherie am zehnten Tage nach der Einspritzung auftrat, läßt sich das Versagen der Impfung einmal mit dem zu kurzen Zeitraum erklären und damit, daß das an Keuchhusten und schwerer Bronchitis mit broncho-pneumonischen Herden leidende Kind zur Zeit der Impfung und auch noch an den drei folgenden Tagen hoch fieberte. Es handelte sich außerdem um ein sehr elendes Kind. Wie ich noch besonders hervorheben möchte, sind die drei eben erwähnten Kinder im selben Saal gelegen, beim letzten war die Diphtherie am 25. September, bei den beiden anderen am 29. bzw. 30. September aufgetreten.

Aus diesen Betrachtungen ergibt sich, daß bei Kindern eine einmalige Impfung keinen vollkommenen Schutz gewährt, daß aber, wenn nicht ganz besondere Verhältnisse vorliegen, eine trotz der Impfung auftretende Diphtherie einen außerordentlich leichten und günstigen Verlauf nimmt. Weiter geht aus unseren Beobachtungen hervor, daß der Schutz einer einmaligen Impfung versagt, wenn durch interkurrentes Fieber oder Infektionskrankheiten, die an sich schon eine Disposition zur Diphtherieerkrankung schaffen, ein Antitoxinschwund eintritt.

Da im günstigsten Falle immer einige Tage vergehen, bis wir auf einen wirksamen Schutz durch die Impfung rechnen können, so wird man in Zeiten und an Orten mit besonders bedrohlicher Infektionsgefahr zweckmäßigerweise die aktive Immunisierung mit der passiven zu kombinieren haben, wie dies von Kleinschmidt und Viereck bereits vorgeschlagen worden ist.

Tabelle I. Personal der Diphtherieabteilung.

Nr.	Name	Früher Di.	Wie lange auf Di.-Abtl.	Rachenabstrich		Antitoxingehalt des Blutes
				Datum	Di.-B.	
1.	Oberschwester Voll	nein	10 Monate	7. VIII.	—	am 7. VIII. $^1/_2$- bis 1fach
2.	Schwester Ahlbeck	nein	5 „	7. VIII.	—	„ 7. VIII. etwa 1fach
3.	„ Paetau	nein	18 „	9. VIII.	+	„ 9. VIII. „ 2fach
4.	„ Thiele	nein	8 „	9. VIII.	—	„ 9. VIII. mehr als 4fach
5.	„ Scharf	nein	1 Jahr	9. VIII.	—	„ 9. VIII. etwa 2fach
6.	„ Wollhöfer	nein	$2^1/_2$ Monate	12. VIII.	—	„ 12. VIII. etwas weniger als $^1/_{10}$fach
7.	„ Schlewe	nein	4 Tage	12. VIII.	—	„ 12. VIII. weniger als $^1/_{10}$fach
8.	„ Moritz	nein	$4^1/_2$ Monate	12. VIII.	—	„ 12. VIII. mehr als 1fach
9.	Oberschwester Schier	mit 8 Jahren	$1^1/_2$ Monate	27. X.	+	„ 27. X. etwa 3fach
10.	Schwester Knispel	? als Kind	6 Tage	27. X.	—	„ 27. X. „ 1fach
11.	„ Grulich	am 12. X. an Di. erkrankt	4 Wochen	7. XI.	—	„ 7. XI. „ $^1/_{10}$fach
12.	„ Raith	nein	7. XI. Di.-Abt. eingetreten (am 8. XI. 01 $\frac{\text{M IIIa}}{5}$ sk.)	8. XI.	—	„ 8. XI. „ $^1/_{10}$fach „ 17. XI. „ 20fach
13.	„ Grellmann	nein	1. X.	8. XI.	—	„ 8. XI. wesentlich mehr als 1fach, etwas weniger als 3fach
14.	Pflg. Czegor	vor $2^1/_2$ Jahren Di. vor $1^1/_2$ Jahren Scharlach	$1^1/_2$ Jahr	14. VIII.	—	„ 14. VIII. mehr als 1fach
15.	Stat. Mäd. Levermann	nein	$^1/_2$ Jahr	14. VIII.	—	„ 14. VIII. mehr als $^1/_{10}$fach
16.	„ „ Schröder	nein	5 Monate	14. VIII.	—	„ 14. VIII. mehr als $^1/_{10}$fach, weniger als 1fach

Tabelle II.

Nr.	Name	Früher Diphtherie	Rachenabstrich		Antitoxingehalt des Blutes	Bemerkungen
			Datum	Di.-B.		
1.	Dr. Brandtner	nein	28. X.	—	am 26. Juli weniger als $^1/_{200}$fach „ 23. Sept. „ „ $^1/_{100}$ „ „ 30. „ aktiv immunisiert	1 mal 0,2 $\frac{\text{MM I}}{5}$
				—	„ 24. Okt. noch etwa $^1/_{50}$fach „ 6. Nov. $^1/_{20}$fach	seit 1. Okt. auf Di.-Abt.
2.	Dr. Reid	nein	28. X.	+	am 24. Okt. mehr als 2fach „ 30. Sept. aktiv immunisiert „ 22. Sept. etwa $^1/_{100}$fach	1 mal 0,2 $\frac{\text{MM I}}{5}$ seit 1. Okt. auf Di.-Abt.
3.	Dr. Sitzler	nein	28. X.	—	am 27. Okt. zwischen $^1/_{10}$- und 1fach	
4.	Dr. Haeffner	nein	28. X.	—	am 27. Okt. etwas weniger als 1fach	
5.	Dr. Müller	nein	28. X.	—	am 28. Okt. weniger als $^1/_{100}$fach	
6.	Dr. Hanauer	nein	30. X.	—	am 30. Okt. etwa 1fach	seit 15. Mai viel mit Di. in Berührung
7.	Dr. Becker	im Januar 13 Di. mit Scharlach	30. X.	—	am 30. Okt. etwa $^1/_2$fach	seit $1^1/_2$ Jahren viel mit Di. in Berührung
8.	Dr. Lindenstruth	vor 16 Jahren Di.	28. X.	—	am 28. Okt. etwas weniger als 1fach	vor 8 Monaten 1500 I. E. sk.
9.	Dr. Wevr	im Februar 13 Di.	29. X.	—	am 29. Okt. weniger als $^1/_2$fach	Februar 13 3000 AE. Juli 12 bis August 13 viel mit Di. in Berührung
10.	Dr. Reichel	im Oktober 13 Di.	6. XI.	—	am 6. Nov. etwa $^1/_{10}$fach	seit $3^1/_2$ Monat. viel mit Di. in Berührung
11.	Dr. Kissling	nein	27. X.	—	am 24. Okt. etwa $^1/_{50}$fach Anfang Juli d. J. weniger als $^1/_{100}$fach	seit 1. Oktober auf Di.-Abt.

Zum Schlusse möchte ich noch ganz kurz über die Befunde berichten, die ich bei der Prüfung des Diphtherieantitoxingehalts im Blute von mehreren Ärzten und von Pflegepersonen der Diphtherieabteilung erhoben habe. Ich hatte zuerst bei den Schwestern die Blutprüfungen vorgenommen, um sie dann aktiv zu immunisieren, da wir ja gerade, wie aus den abgedruckten Tabellen ersichtlich ist, unter dem Pflegepersonal der Diphtherieabteilung eine so große Zahl von Hausinfektionen an Diphtherie erleben; allerdings waren fast immer nur ganz junge Schwestern erkrankt, während Schwestern, die längere Zeit schon im Krankenhaus tätig waren, in der Regel nicht erkrankten, wenn sie zur Diphtherieabteilung versetzt wurden, und ganz ähnliche Beobachtungen ließen sich auch bei den Ärzten machen. Diejenigen von ihnen, die in den letzten Jahren an Diphtherie erkrankt sind, waren meist ganz junge Herren, die erst kurze Zeit im Krankenhaus arbeiteten; dabei fiel wieder ganz besonders die Tatsache auf, daß die Mehrzahl der Erkrankten Süddeutsche waren.

Bei den Antitoxinbestimmungen zeigte sich nun, daß die Schwestern und Pflegepersonen, die längere Zeit auf der Diphtherieabteilung arbeiteten, einen ziemlich hohen Antitoxingehalt haben, auch ohne daß sie einmal an Diphtherie erkrankt waren und ohne daß bei ihnen zur Zeit der Blutbestimmung Diphtheriebazillen im Rachen gefunden wurden. Bei den beiden Schwestern, die bei der Untersuchung Diphtheriebazillen aufwiesen, war der Antitoxingehalt etwa 2fach, resp. etwa 3fach.

Da alle Schwestern, die wenigstens einige Wochen auf der Diphtherieabteilung gearbeitet haben, einen Antitoxingehalt von mindestens $^1/_{10}$fach aufwiesen, habe ich von einer aktiven Immunisierung vorerst abgesehen. Wenn die Annahme von Kleinschmidt und Viereck, daß ein Gehalt von $^1/_{20}$ AE. in 1 ccm Blut auch gegenüber schwereren Infektionen ausreichenden Schutz gewährt, zutrifft, dann darf bei diesen Schwestern eine Erkrankung an Diphtherie nicht zur Beobachtung kommen. Dagegen werden in Zukunft diejenigen Schwestern, die der Diphtherieabteilung zugewiesen werden, noch vor ihrem Eintritt auf die Diphtherieabteilung aktiv zu immunisieren sein, und ich werde sie erst dann zum Dienst auf der Abteilung zulassen, wenn ihr Antitoxingehalt wenigstens $^1/_{10}$fach ist.

Wie der hohe Antitoxingehalt, der längere Zeit auf der Diphtherieabteilung beschäftigten Schwestern und Pflegepersonen zu erklären ist, läßt sich noch nicht ohne weiteres entscheiden. Die Vermutung liegt natürlich nahe, daß sie vorübergehend Bazillenträger waren und dadurch Antitoxin gebildet haben. Es wäre dann nur nicht recht einzusehen, warum bei der großen Zahl der Untersuchten (16) nur 2 Bazillenträger gefunden wurden. Wenn man bedenkt, wie häufig die pflegenden Schwestern von diphtheriekranken Kindern angehustet werden, wie auf einer Diphtherieabteilung überall an der Wäsche, Gebrauchsgegenständen usw. Diphtheriebazillen haften, dann kann man sich immerhin ohne Zwang vorstellen, daß Diphtheriebazillen in die Nase oder auf die Mundschleimhaut gelangen, sich dort zwar nicht ansiedeln können, aber durch Abgabe minimalster Toxinmengen die Antitoxinproduktion anregen. Für diese Auffassung sprechen doch sehr die Beobachtungen, die wir an einem meiner Herren Assistenzärzte, dem jetzt seit dem 1. Oktober die Diphtherieabteilung untersteht, gemacht haben. Im Juli betrug der Antitoxingehalt bei ihm weniger als $^1/_{200}$fach, er war bis dahin mit Diphtherie nicht in Berührung gekommen. Ende September, nachdem er einzelne Diphtheriefälle behandelt hatte, war der Antitoxingehalt etwas weniger wie $^1/_{100}$fach; am 30. September bekam er $0{,}2\,\frac{\text{MM I}}{5}$ itk.; am 24. Oktober Antitoxingehalt noch etwa $^1/_{50}$fach. Ohne daß in der ganzen Zeit Diphtheriebazillen bei ihm nachgewiesen wurden, ist er inzwischen, wo er täglich mit vielen schweren Diphtheriefällen in Berührung kommt, bis zum 6. d. M. auf $^1/_{20}$fach in die Höhe gegangen. Bemerkenswert ist nun, daß er weder Bazillenträger geworden ist, noch Diphtherie bekommen hat, obwohl sein Antitoxingehalt bisher weniger als $^1/_{20}$fach betrug und obwohl er auf der Diphtherieabteilung wohnt und dauernd mit den schwersten Diphtheriefällen in Berührung kommt. Ich selbst hatte im Juli d. J. weniger als $^1/_{100}$fach Antitoxin; die Blutprüfung am 24. Oktober, nachdem ich seit 1. Oktober die Diphtherieabteilung übernommen habe, ergab immer noch weniger als $^1/_{50}$fach; dabei ist aber zu berücksichtigen, daß ich täglich nur eine Visite auf der Abteilung mache, wobei die Berührung mit den Di-Kranken natürlich nicht so intensiv ist wie bei einem die Abteilung behandelnden Assistenzarzt. Ich war bisher also auch mit weniger als $^1/_{50}$fach Antitoxin geschützt. Die Herren Nr. 3, 4 und 8 der Liste sind in letzter Zeit etwas häufiger mit Diphtherie in Berührung gekommen, worin ich die Er-

klärung dafür erblicke, daß ihr Antitoxingehalt verhältnismäßig hoch ist. Bei den anderen Fällen ergibt sich die Erklärung aus den in die Tabelle eingetragenen Bemerkungen.

Schlußsätze. 1. Von 310 der Diphtheriegefahr besonders stark ausgesetzten Kranken, welche während einer Zeitdauer von fünf Monaten mit v. Behrings Diphtherie-Vakzin geimpft worden sind, erkrankten an Diphtherie

von 111 zweimalig geimpften Fällen = 0,
„ 199 einmalig „ „ = 8.

Darunter innerhalb der ersten 9 Tage nach der Impfung 3. Mit klinisch zweifelhaften Symptomen 3. Kompliziert durch Scharlach und anderweitig akzidentelle Erkrankungen 3.

2. Von den klinisch bzw. bakteriologisch diagnostizierten Diphtherieerkrankungen ließen 5, die sämtlich Scharlachrekonvaleszenten betrafen, einen so auffallend leichten Krankheitsverlauf erkennen, daß mit großer Wahrscheinlichkeit ein günstiger Einfluß der Impfung angenommen werden muß.

3. a) Im Gegensatz zu Kleinschmidt und Viereck ist nach unseren Erfahrungen die Interskapularregion als Impfstelle zweckmäßiger als der Oberarm.

b) In Übereinstimmung mit den genannten Autoren scheint die intrakutane Injektion des Vakzins der subkutanen vorzuziehen zu sein. Eine besondere probatorische Injektion ist dabei nicht erforderlich.

c) Auch in unseren Fällen hat sich der Vakzin vollkommen unschädlich erwiesen.

d) Für die Massenimpfung in der Vakzinationspraxis können Blutuntersuchungen auf Antitoxingehalt entbehrt werden, sie behalten aber, wo sie ausführbar sind, einen großen wissenschaftlichen Wert.

e) Ähnlich zu beurteilen ist die Durchführung von Temperaturmessungen.

4. a) auch in unseren Hamburger Fällen ist oft schon nach einmaliger Impfung eine bedeutende Antitoxinproduktion nachweisbar gewesen. (Bis zu 20fach normalem Blut.)

b) Die Annahme von Kleinschmidt und Viereck, daß bei einem $^1/_{20}$fach normalen Blut Diphtherieerkrankungen kaum vorkommen werden, wird durch unsere Beobachtungen bestätigt oder wenigstens nicht widerlegt.

c) Zur Erreichung des für einen ausreichenden Diphtherieschutz erforderlichen Blutantitoxingehaltes scheint eine zweimalige Impfung empfehlenswert und in der Regel genügend zu sein, wenn danach eine deutlich wahrnehmbare Lokalreaktion eingetreten ist.

5. Wenn einerseits während der ersten Tage nach der erstmaligen Impfung ein genügender Diphtherieschutz nicht in Aussicht gestellt werden kann, so haben wir anderseits auch keine Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß infolge der Impfung zunächst eine verstärkte Diphterieempfänglichkeit (sogenannte negative Phase) eintritt; es scheint im Gegenteil, wenn keine sonstigen Komplikationen vorliegen, eine nach der Impfung erfolgende Diphtherieinfektion einen außerordentlich leichten Verlauf zu nehmen. Danach wäre bei besonders diphtheriegefährdeten Individuen die Impfung durchaus nicht kontraindiziert.

6. Anderweitige Erkrankungen, auch solche mit fieberhaftem Verlauf, sind keine Kontraindikation für die Impfung.

7. Während des Zeitraums zwischen der Impfung und einer Diphtherieinfektion auftretende fieberhafte Erkrankungen scheinen den Vakzinationserfolg (vermutlich wegen gesteigerten Antitoxinverbrauchs) zu beeinträchtigen.

8. Entsprechend der starken Infektionsgelegenheit bei der schweren Diphtherieepidemie, in der wir stehen, beobachteten wir eine beträchtliche Zahl von Diphtherieerkrankungen bei jungen Ärzten und Pflegepersonal. Die Disposition zur Erkrankung schwindet aber nach längerem Arbeiten auf der Diphtheriestation infolge einer insensiblen Immunisierung mit antitoxinproduzierendem Erfolg.

9. Es wird bestätigt, daß im Säuglingsalter die Empfindlichkeit gegen den Vakzin in der Regel erheblich geringer gefunden wird als im späteren Kindesalter und daß die stärkste Empfindlichkeit bei Erwachsenen beobachtet wird.

17.

Praktische Erfahrungen mit dem v. Behringschen Schutzmittel gegen Diphtherie[1]).

Von Sekundärarzt Dr. Benno Hahn und Abteilungsarzt Dr. Fritz Sommer.

Auf dem vorjährigen Kongreß für Innere Medizin in Wiesbaden berichtete der eine von uns über die Ergebnisse seiner Versuche mit dem neuen Behringschen Schutzmittel gegen Diphtherie. Es war ihm gelungen, durch zwei- oder mehrmalige subkutane oder intramuskuläre Injektionen des Impfstoffes nach ungefähr 20 Tagen eine Produktion von Diphtherieantikörpern zu erzielen.

Wir haben in den folgenden Monaten gemeinsam in weiteren Versuchen durch Änderung der Technik und der Dosierung schon nach zehn Tagen eine genügende Antikörperbildung erreichen können (bis 15 AE. in einem Kubikzentimeter Serum). Dann haben wir nach dem Vorgang von Kleinschmidt und Viereck uns auch mit der intrakutanen Applikation (itk.) beschäftigt und haben auch hier bei völliger Unschädlickeit für den Organismus schon am zehnten Tage nach der Erstinjektion einen Antikörperzuwachs gefunden. Die ständige serologische Kontrolle bewies, daß wir bei einem sehr hohen Prozentsatz unserer Impflinge durch subkutane intramuskuläre oder intrakutane Injektion des Impfstoffes eine für die Praxis genügende serologische Immunität erzielen können.

Wir hielten uns deshalb für berechtigt, bei Epidemien das neue Verfahren auch ohne serologische Kontrolle anzuwenden. Die Berechtigung sahen wir in der völligen Unschädlichkeit des Verfahrens und der Sicherheit, mit der in dem größten Prozentsatz der Fälle ein Schutzkörpergehalt von mindestens $^1/_{10}$fach normal ($^1/_{10}$ Antitoxineinheiten in 1 ccm Serum) bei genügender Impfung zu erreichen war, der auch bei prophylaktischer passiver Immunisierung durch Heilserum als ausreichend erachtet wird.

Wir haben deshalb bei einigen in unserem Regierungsbezirk herrschenden, leichteren und schwereren Epidemien das neue Verfahren praktisch verwertet. Dabei haben wir auch eine Reihe theoretischer und praktischer Fragen studieren können, für deren Erledigung uns das Krankenhaus nicht geeignet erschien.

Zuerst bot sich uns dazu Gelegenheit bei der Aufforderung des Herrn Direktor Alt in Uchtspringe, in einem geschlossenen Haus der Heilanstalt, in dem am 4. und 7. September zwei Fälle von Diphtherie vorgekommen waren, die Schutzimpfung anzuwenden. Es wurden in dem geschlossenen Frauenpavillon 34 Patientinnen und 11 Pflegerinnen im Alter von 15 bis 54 Jahren) an drei aufeinanderfolgenden Tagen vom 11. bis 13. September v. J. mit einer subkutanen und zwei intramuskulären Injektionen behandelt. Benutzt wurde das Gemisch M I, über dessen Anwendung und Erfolge Hahn in Wiesbaden berichtet hatte. Das Gemisch besitzt im Gegensatz zu den späteren von uns und anderen Autoren benutzten Impfstoffen einen relativ großen Toxinüberschuß, infolgedessen bei höherer Dosierung wegen der Reaktionserscheinungen nach subkutaner Anwendung zur intramuskulären Applikation übergegangen werden muß.

Es wurde absichtlich für alle Impflinge die gleiche Dosis gewählt (Erstinjektion $^1/_{200}$ ml M I subkutan, zweite Injektion $^1/_{20}$ ml intramuskulär, dritte Injektion $^1/_{10}$ ml intramuskulär in je 1 ccm Flüssigkeit). Zur subkutanen Injektion wurde die Radialseite des Unterarmes, zur intramuskulären die Glutäen oder die Interskapularmuskulatur gewählt. Die Reaktion auf die Erstinjektion bestand in der Mehrzahl der Fälle in einer größeren oder kleineren Rötung und Infiltration der Impfstelle. Nur in wenigen Fällen war keine Reaktion zu erzielen. Als Reaktionserscheinungen auf die zweite und dritte Injektion beobachteten wir Schmerzen an der Injektionsstelle, in vier Fällen eine geringe Temperatursteigerung bis 38,4° am nächsten Tage. Sonstige Nebenerscheinungen wurden nicht festgestellt.

Wenn auch kein weiterer Fall von Diphtherie vorgekommen ist, so möchten wir dieser Tatsache keine Beweiskraft zumessen, da zugleich bie beiden Diphtheriefälle isoliert wurden. Der Beweis für den Erfolg der Schutzimpfung ist schwerlich in einer Krankenanstalt zu erbringen, da eine sofortige Isolierung der Erkrankten und Des-

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

infektion der Umgebung allein schon der Weiterübertragung der Löfflerbazillen ein Ziel setzen kann: Er ist unseres Erachtens nur durch Impfungen zu Epidemiezeiten in der Praxis zu führen, wenn in der übrigen Bevölkerung die Epidemie weiterhin ihre Opfer fordert, während vom zehnten Tage nach dem Impftermin an bei genügend oft Geimpften keine weiteren Erkrankungen oder höchstens leichte abortive Fälle vorkommen, wie wir dies auch bei der Pockenimpfung sehen, die auch sonst viele Analogien mit der Behringschen Schutzimpfung aufweist. Die Immunisierungen in Uchtspringe waren uns aber aus anderen Gründen sehr wertvoll: Wir hatten in elf Fällen Gelegenheit, das Blut vorher und nach zehn Tagen auf ihren Gehalt an Antitoxinen zu prüfen. Während das hochwertigste Serum vor der Impfung $^1/_8$fach normal war, besaßen nach zehn Tagen 7 Fälle (63 %) einen einfach bis zehnfach normalen Schutzkörpergehalt. Ein Serum war nur $^1/_{25}$fach (vorher 0), drei Patienten hatten überhaupt keine Antitoxine gebildet. Dabei ließen sich jedoch Beziehungen zwischen Schutzkörpergehalt und Lokal- (Hautrötung und Infiltration) und Allgemeinreaktion (Fieber, Kopfschmerzen, Mattigkeit) nicht feststellen, wie dies auch schon aus den in Wiesbaden von Hahn demonstrierten Tabellen hervorgeht. Den Grund für einen der Antikörperproduktion so wenig entsprechenden Ausfall der lokalen Reaktion glauben wir vor allem in individuellen Verschiedenheiten der Haut und der Dicke und Beschaffenheit des Unterhautfettgewebes suchen zu müssen.

Wir können also bei der intramuskulären resp. subkutanen Injektionsmethode weder durch eine bestimmte schematische Dosierung auf eine regelmäßig eintretende Antikörperbildung rechnen, noch auf Grund der Allgemein- und Lokalreaktion die für normale Fälle ausreichende Dosis erhöhen oder verringern.

Wir mußten also vorläufig die Brauchbarkeit einer solchen Methode für die Praxis bezweifeln und haben uns deshalb der Ausbildung der intrakutanen Methodik zugewandt. Über unsere klinischen Erfahrungen mit ihr werden wir an anderer Stelle ausführlicher berichten. Sie ist jedenfalls vorläufig die einzige Methode für die Praxis und wurde daher von uns bei den weiteren Epidemien ausschließlich verwendet.

Bei solchen Massenimpfungen in der Praxis konnte natürlich von Temperaturmessungen und serologischen Blutprüfungen aus naheliegenden Gründen keine Rede sein. Wir hielten uns hier in erster Linie an die lokale Reaktion, die bei der intrakutanen Methodik nach den bisher vorliegenden Untersuchungen ein Indikator für eine zu erwartende oder ausbleibende Antitoxinproduktion zu sein scheint. Vorbedingung ist hierbei allerdings eine vollkommen gleichmäßige Technik, da natürlich bei einmal tieferer, einmal oberflächlicherer Injektion dieselben Fehlerquellen wie bei der Subkutanmethode zutage treten.

Wir konnten bisher in jedem Falle von genügend starker Lokalreaktion nach Itk.-Impfung eine ausreichende Schutzkörperproduktion nachweisen.

Daß trotz fehlender lokaler oder allgemeiner Reaktion in einzelnen Fällen bei genügender Zufuhr von Impfstoff doch eine Schutzkörperbildung stattfindet, möchten wir glauben, wenn uns auch vorläufig eine Erklärung dafür fehlt. Diese Tatsache wird aber keinesfalls den Wert der Schutzimfung verringern.

Reaktionen haben wir in jeder Stärke beobachtet, aus rein praktischen Gründen behielten wir jedoch die von Kleinschmidt und Viereck angegebenen Reaktionstypen nicht bei.

Als Reaktionsgrad 0 bezeichnen wir auch die kleinsten Rötungen und Infiltrationen bis zum Durchmesser von 0,5 cm (die zweifellos hier und da durch kleine Sekundärinfektionen verursacht sein können),

als Reaktionsgrad I Rötung und Infiltration von 0,5 bis 1,5 cm Durchmesser (klein R, klein J),

als Reaktionsgrad II (mittel R, mittel J) von 1,5 bis 2,5 cm Durchmesser.

Jenseits dieser Grenze notieren wir alle rein lokalen Reaktionen mit groß R, groß I (Reaktionsform III), wenn möglich mit Angabe des Durchmessers. In nicht seltenen Fällen fanden wir bei starken Lokalreaktionen einen zart rosa Hof angedeutet, der sich sowohl gegen die starke Innenrötung, wie gegen das Normale scharf absetzte.

Schwellungen der Nackendrüsen haben wir nur selten konstatiert, haben indessen auch nicht in jedem Fall darauf geachtet. Eine stärkere Beteiligung des Lymphapparates sahen wir nie.

Über eventuelle Temperatursteigerungen können wir nicht berichten, weil sich Messungen leider nicht durchführen ließen, immerhin waren uns für das Auftreten einer Allgemeinreaktion die subjektiven Angaben der Kinder oder auch die der

Eltern von Wert. Während die Kinder spontan oft über Mattigkeit und Kopfschmerzen klagten, wurden wir von Müttern öfters darauf aufmerksam gemacht, daß ihre Kinder am Tage nach der Injektion mürrisch, verdrießlich und matt gewesen seien und schlecht gegessen hätten. Wir möchten das ganze Bild am ehesten mit einer leichten Tuberkulinreaktion vergleichen, die trotz fehlender Temperaturerhöhung dieselben Erscheinungen darbieten kann.

Als für die Praxis geeignetste Injektionsstelle wählten wir die Rückenhaut zwischen den Schulterblättern, weil wir bei der Vorliebe der Kinder, sich an den Impfstellen zu kratzen, eine artifizielle Beeinflussung der Impfstelle bzw. Kratzinfektionen befürchteten. Wir machten dabei die Beobachtung, daß eine zu tiefe Injektionsstelle leichter zu Schmerzen in der Schultermuskulatur führte, eine zu hohe leicht durch den Druck der Kleidung ungünstig beeinflußt wurde, und raten, eine Hautstelle in Höhe der Spina scapulae zur Impfung zu wählen. Die Stelle der Wahl wurde durch einen im Äther-Alkohol getränkten Tupfer gereinigt. Als Injektionsspritzen benutzten wir eine 1 ccm Rekordspritze mit 20. Einteilung mit stumpf angeschliffenen Platin-Iridiumkanülen (Stärke 12—15), die jedesmal durch Ausglühen sterilisiert wurden. Wir haben, um keine toxischen Eiweiß-Abbauprodukte mit einzuspritzen, nach dem Erkalten das noch in der Nadel befindliche Gemisch jedesmal herausgespritzt. In der Technik richteten wir uns ganz nach den von Römer für das Meerschweinchen angegebenen Vorschriften.

Wir haben in jedem Falle darauf gesehen, eine einwandfreie Quaddel bei der Injektion zu erhalten, die ungefähr zwei Minuten stehen blieb. Nur in vereinzelten Fällen, wo wir mehr als 0,2 ccm Flüssigkeit injizieren mußten, haben wir die Nadel, nachdem wir 0,2 ccm injiziert hatten, während des Spritzens tiefer geschoben wie bei der Infiltrationsanästhesie nach Schleich. Bei Säuglingen war eine gute Quaddelbildung kaum zu erreichen; trotz einwandfreier Methodik war die Quaddel fast sofort verschwunden und die Flüssigkeit von dem umgebenden Gewebe aufgesogen.

Von der anfangs vorgeschlagenen Injektion in zehntägigen Zwischenräumen sind wir schon bei den ersten Versuchen abgewichen: Uns leitete dabei vor allem der Beweggrund, eine Immunität in möglichst kurzer Zeit zu schaffen, und das erreichen wir zweifellos am besten durch Einverleibung einer möglichst großen Menge des Gemisches innerhalb kurzer Zeit. Da außerdem eine Nachschau der Impfstellen am zweiten Tage nach der jeweiligen Injektion stattfinden mußte, da an diesem Tage die Lokalreaktion im allgemeinen am ausgesprochensten ist, so haben wir an die Nachschau gleich die nächste Impfung angeschlossen und so am ersten, dritten und fünften Tage die Injektionen vorgenommen. Nachteile durch diese Schnellimmunisierungen infolge von Kumulation haben wir in keinem Falle gesehen.

Als Impfgemisch wurden von uns in der ersten Ortschaft (Niegripp) zwei Präparate benutzt: MM I und M III. In allen übrigen Dörfern haben wir mit dem Impfstoff MM II geimpft. Alle drei Gemische besitzen einen Überschuß an Toxin, unterscheiden sich aber wesentlich durch den Grad ihrer Giftigkeit.

Wie schon unsere klinischen Erfahrungen uns gelehrt hatten, bestehen ganz enorme individuelle Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit gegen das Toxin-Antitoxingemisch. Wenn wir vom Säugling absehen, der eine auffallende Toleranz gegen den Impfstoff besitzt und das 50fache der Dosis reaktionslos verträgt, die beim Kind und Erwachsenen zu einer recht erheblichen lokalen und Allgemeinreaktion führen kann, so finden wir doch vom 2. bis zu dem 30. Lebensjahre auf gleiche Dosen Verschiedenheiten der Reaktion, die sich vorläufig weder durch Alter und Geschlecht, noch durch überstandene Diphtherien erklären lassen. Nur eine gewisse familiäre Disposition konnten wir feststellen. Während das eine Kind schon auf die Erstimpfung mit stärkster Lokal- und leichter Allgemeinreaktion antwortet, reagiert ein anderes, gleichalteriges auf die 50fache Dosis nur mit einer kleinen Rötung und Infiltration.

Wir wählten deshalb eine Dosis bei der Erstinjektion, die nur beim allerempfindlichsten Impfling noch gerade eine starke Reaktion (groß R, groß I mit leichten Allgemeinerscheinungen) auslösen konnte. Je nach der Reaktion injizierten wir am dritten Tage dann das Doppelte bis Zehnfache der ersten Dosis. War auch hierauf noch keine Reaktion zu verzeichnen, so wurde am fünften Tage das 5fache der Zweitdosis, also das 50fache der Erstdosis verabfolgt. Hierbei erzielten wir außer bei den Säuglingen, in jedem Falle eine genügende Reaktion, die nach unseren und anderer Autoren Erfahrungen zur genügenden Antikörperproduktion führt.

Es sei die genaue Dosierung an ein paar Beispielen erörtert:

Vom Gemisch MM II wurde bei der Erstimpfung jedem Kinde itk. $\frac{0,1}{10}$ linksseitig injiziert. Trat eine enorm große Infiltration und Rötung ein, vielleicht sogar mit Hofbildung, Lymphdrüsenschwellung und Allgemeinerscheinungen, so wurde von einer Zweitimpfung abgesehen. In diesem Falle wurde auf Grund unserer serologischen Erfahrungen die probatorische Erstimpfung als genügend immunisatorisch wirksam angesehen; war nur eine große Rötung und Infiltration (groß R, groß I, mindestens 3 ccm) vorhanden, so wurde als nächste Dosis $\frac{0,1}{5}$ gewählt; die hiernach auftretende starke Reaktion wurde dann als genügend angesehen. Auf die Reaktion II (mittel R, mittel I) hin wurde $\frac{0,1}{2}$ injiziert, also die 5fache Dosis; auch hiernach erfolgte dann meist eine genügende Reaktion, so daß von einer Drittimpfung abgesehen wurde. War die Reaktion 0 bis klein R klein I, so wurde als nächste Dosis 0,1 des konzentrierten Gemisches gewählt und eine mittlere Rötung und Infiltration als genügende Reaktion aufgefaßt. Im negativen Fall wurden je nach der Reaktion 0,3—0,5 des konzentrierten Impfstoffes injiziert, und zwar in der oben angegebenen Weise, halb intrakutan, halb subkutan. Hier durfte natürlich weniger die Rötung als die Infiltration für den Effekt maßgebend sein, und es wurde eine kleine Rötung und mittlere Infiltration als positiver Impfeffekt verzeichnet.

Wie es bei einer freiwilligen und so neuartigen Impfung nicht anders zu erwarten war, hatten wir natürlich gegen einen gewissen Widerstand, gegen Mißtrauen und Gleichgültigkeit der Bevölkerung zu kämpfen. Es sind schon zur ersten Nachschau eine Anzahl Kinder nicht wieder erschienen, ebenso haben nach der Zweitimpfung eine große Anzahl Impflinge sich nicht zur Nachschau gestellt. Während wir jene als absolut „ungenügend immunisiert" ansehen müssen, können wir für die Impflinge, die wohl auf die Erstimpfung mäßig reagiert, zur Nachschau auf die Zweitimpfung nicht wieder erschienen sind, nicht garantieren, da uns jede Kontrolle darüber fehlt. Wenn auch zweifellos eine ganze Anzahl dieser Kategorie auf die Zweitinjektion mit einer vollkommen genügenden Reaktion geantwortet haben wird, so sind uns doch nicht wenige Fälle bekannt, wo trotz leichter Erstreaktion die Zweitimpfung vollkommen versagte; wir müssen deshalb diese Kinder als „zweifelhaft immunisiert" bezeichnen.

Es ist deshalb von uns eine Sonderung der Impflinge nach diesen Gesichtspunkten in die drei Kategorien der

1. vollkommen Immunisierten,
2. zweifelhaft Immunisierten,
3. ungenügend Immunisierten

vorgenommen wurden.

Bevor wir nun kurz auf die einzelnen Epidemien eingehen, sei noch vorausgeschickt, daß es natürlich ohne Fehler, die bei späteren Epidemien ohne weiteres vermieden werden können und von uns in der Folge auch vermieden wurden, nicht abgegangen ist. Es lag dies einerseits in der ungenügenden Dosierung des Impfstoffes, anderseits in der anfangs fehlerhaften Organisation bei den Impfterminen.

1. Dorf Niegripp.

Etwa 1100 Einwohner.

Erkrankungen vom 1. Juli bis 1. Oktober	21 Fälle	7 % Todesfälle.
Erster Impftermin am 1. Oktober		
Erkrankungen vom 1. Oktober bis 13. Dezember	9 Fälle	

Zahl der		davon erkrankten nach dem 1. Oktober
Nicht geimpften Kinder		4
Innerhalb der ersten zehn Tage erkrankten Impflinge		3
Ungenügend Immunisierten	44	1
Zweifelhaft Immunisierten	29	1
Voll Immunisierten	40	0

In dem einen Fall von klinischer Diphtherie bei dem ungenügend immunisierten Kinde konnten allerdings bakteriologisch weder im Ausstrich noch im Kulturverfahren Löfflerbazillen nachgewiesen werden. Das zweifelhaft immunisierte, erkrankte Kind wies bei positivem bakteriologischen Befunde eine klinisch sichere Diphtherie auf.

Bei einem der Kinder, das am siebenten Tage nach der Impfung Diphtherie akquirierte, verlief die Erkrankung abortiv ohne Fieber und mit kaum sichtbarem Belag; wir entschlossen uns nur deshalb zur Heilseruminjektion, weil eine Kontrolle in den nächsten Tagen aus äußeren Gründen unmöglich war. Bei einem anderen, am ersten Tage nach der Impfung erkrankten Kinde verlief die Diphtherie mittelschwer. Über den dritten Fall liegen uns keine Notizen vor.

Die auffallend geringe Zahl der voll Immunisierten im Verhältnis zu den zur Erstimpfung überhaupt erschienenen Kindern lag zum Teil in unserer damals noch nicht ganz ausgebildeten Organisation. Bei allen späteren Impfungen stellte sich die Prozentzahl der Vollimmunisierten bedeutend günstiger. Anderseits wurde die zweite Impfung vorgenommen mit einem Gemisch (M III), das sich wider Erwarten innerhalb kurzer Zeit ganz bedeutend abgeschwächt hatte. Wir haben infolgedessen in vielen Fällen überhaupt keine genügende Reaktion erhalten. Zu nochmaligen Impfungen glaubten wir die Impflinge nicht veranlassen zu sollen. Diese Fehlerquelle hat sich schon bei den nächsten Impfterminen mit Sicherheit vollkommen vermeiden lassen. Wohl scheint vorläufig bei jedem Gemisch die Möglichkeit einer Abschwächung vorhanden zu sein. Doch läßt sich im Tierversuch jede Abschwächung, sowie deren Grad mit Sicherheit nachweisen. Deshalb kann eine sich infolgedessen als notwendig erweisende Erhöhung der Dosis rechtzeitig bekannt gegeben oder der Impfstoff, ähnlich wie auch das Heilserum, eingezogen werden. Die Erkrankungszahlen zeigen, daß vom Augenblick der Impfung an die Epidemie nicht zufällig spontan erloschen war.

2. Stadt Bismarck.

Etwa 3000 Einwohner.

Erkrankungen vom 7. September bis 25. Oktober	23 Fälle	6% Todesfälle.
Erster Impftermin am 25. Oktober		
Erkrankungen vom 25. Oktober bis 13. Dezember	10 Fälle	

Zahl der		davon erkrankten nach dem 25. Oktober
Nicht geimpften Kinder		10
Innerhalb der ersten zehn Tage erkrankten Impflinge . . .		0
Ungenügend Immunisierten	33	0
Zweifelhaft Immunisierten	54	0
Voll Immunisierten	89	0

Auch hier zeigen die nach der Schutzimpfung aufgetretenen Erkrankungen in der Bevölkerung, daß ein Abklingen oder Erlöschen der Epidemie nicht durch Zufall mit dem Impftermin zusammenfiel.

3. Stadt Egeln.

Etwa 5300 Einwohner.

Erkrankungen vom 12. Januar bis 11. November . . .	72 Fälle	7,5% Todesfälle.
Erster Impftermin am 11. November 1913		
Erkrankungen vom 11. November bis 18. Dezember . .	27 Fälle	

Zahl der		davon erkrankten nach dem 11. November
Nicht geimpften Kinder	1089	21
Innerhalb der ersten zehn Tage erkrankten Impflinge .		4
Ungenügend Immunisierten	89	0
Zweifelhaft Immunisierten	130	1
Voll Immunisierten	304	1

Bei den innerhalb der ersten zehn Tage erkrankten Kindern verlief in einem Falle die Infektion sehr leicht, so daß von einer Heilserumbehandlung abgesehen wurde. Über den Charakter der anderen drei Erkrankungen liegen uns keine Notizen vor.

Ein voll immunisiertes Kind erkrankte am 12. Dezember an einem fraglichen Halsbelag. Vom behandelnden Arzte wurde vorsichtshalber Heilserum injiziert. Im Ausstrich und Kulturverfahren wurden jedoch keine Diphtheriebazillen gefunden.

Am 16. Dezember erkrankte schließlich ein vollimmunisiertes Kind an einer Halsentzündung, die klinisch als Diphtherie angesehen werden mußte. Nähere Angaben über den Charakter der Erkrankung liegen uns noch nicht vor, doch konnten auch hier bakteriologisch keine Löfflerbazillen nachgewiesen werden.

Das zweifelhaft immunisierte und erkrankte Kind hatte auf die Erstimpfung kaum reagiert und war zur Nachschau nach der Zweitimpfung nicht wieder erschienen; diese Erkrankung war schwer, geht aber in Heilung aus.

Wir haben hier leider trotz vorzüglicher Organisation nur ungefähr 20% aller Kinder der Stadt voll immunisieren können. Auffallend war hier die durchschnittlich geringe Empfindlichkeit der Kinder gegen das Gemisch im Vergleich mit anderen Ortschaften, besonders mit Bismarck. Wir hatten den Eindruck, als ob die Reaktionsfähigkeit bei bezüglich Lebensalter und Kräftezustand gleichartigem Kindermaterial in den Ortschaften wechsele und ein gewisser „genius loci" nicht zu verkennen sei.

4. Dorf Niederndodeleben.

Etwa 2200 Einwohner.

Erkrankungen vom 5. Januar bis 12. November	33 Fälle	7,5% Todesfälle.
Erster Impftermin am 12. November		
Erkrankungen vom 12. November bis 13. Dezember . . .	9 Fälle	

Zahl der		davon erkrankten nach dem 12. November
Nicht geimpften Kinder		6
Innerhalb der ersten zehn Tage erkrankten Impflinge . .	2	2
Ungenügend Immunisierten	11	0
Zweifelhaft Immunisierten	8	0
Voll Immunisierten	57	1

Die beiden innerhalb der ersten zehn Tage erkrankten Kinder akquirierten eine außerordentlich leichte Diphtherie, so daß von dem behandelnden Arzt in dem ersten Fall von der Heilseruminjektion ganz abgesehen wurde, in dem zweiten Fall wurde eine sehr geringe Heilserumdosis injiziert. Die Erkrankung des voll immunisierten Kindes verlief so leicht und abortiv, daß von jeder Heilserumbehandlung abgesehen werden konnte. Die Beläge waren bereits am dritten Krankheitstage wieder verschwunden. Eine bakteriologische Sicherung der Diagnose wurde leider nicht vorgenommen.

Auch hier sind also in den der Schutzimpfung folgenden Wochen bei Nichtgeimpften weitere Erkrankungen vorgekommen.

5. Dorf Colbitz.

Etwa 2200 Einwohner.

Erkrankungen vom 1. Januar bis 26. November	118 Fälle	4,5% Todesfälle.
Erster Impftermin am 26. November		
Erkrankungen vom 26. Novembor bis 13. Dezember . . .	10 Fälle	

Zahl der		davon erkrankten nach dem 26. November
Nicht geimpften Kinder		9
Innerhalb der ersten zehn Tage erkrankten Impflinge . .		1
Ungenügend Immunisierten	23	0
Zweifelhaft Immunisierten	15	0
Voll Immunisierten	58	0

Auch hier fordert die Epidemie noch täglich weitere Opfer.

In Berkau schließlich, einem Dorf von etwa 700 Einwohnern, war im Jahre 1911 eine Epidemie von 40 Erkrankungen aufgetreten, die sich noch bis ins erste Quartal 1912 mit 10 Erkrankungen hineinzog. Seitdem sind dort immer noch vereinzelte Fälle aufgetreten, in diesem Jahr bisher 10, so daß man wohl von endemischer Diphterie zu sprechen berechtigt ist. Seit der am 10. November vorgenommenen Impfung ist nur eine Neuerkrankung bei einem Nichtgeimpften aufgetreten, man wird sich daher ein Urteil über den Wert der Schutzimpfung erst nach Jahr und Tag bilden können. Besonders günstig fällt dabei ins Gewicht, daß fast 12% der Einwohnerschaft, darunter der größte Teil aller schulpflichtigen Kinder, voll immunisiert wurden. Wir können hier 85 Kinder den Vollimmunisierten, 19 den zweifelhaften und 9 den ungenügend Immunisierten zurechnen.

Wir haben also bei 5 Epidemien und 1 Endemie insgesamt 633 Kinder „voll immunisiert", 255 Kinder sind als „zweifelhaft immunisiert", weitere 209 Kinder aus oben erwähnten Gründen als „ungenügend geimpft" zu bezeichnen.

Von diesen 633 voll immunisierten Kindern sind bisher 2 Impflinge, davon 1 Kind ganz abortiv, das andere mit negativem Bazillenbefund erkrankt, bei den zweifelhaft Immunisierten sind 2 und unter den ungenügend Immunisierten 1 diphtherische Erkrankung vorgekommen. Innerhalb der ersten zehn Tage, wo bekanntlich ein genügender Schutz noch nicht vorhanden ist, sind bei 10 Impflingen Diphtherieerkrankungen festgestellt worden, unter der übrigen Einwohnerschaft 51 vorgekommen. Ob die von uns wohl im allgemeinen erreichte und in der Praxis im allgemeinen als genügend angesehene Immunität von $^1/_{10}$ Einheiten im Kubikzentimeter Serum ausreicht, oder ob eine Hochimmunisierung erforderlich ist — ich erinnere daran, daß der Begriff der Immunität bei der Diphtherie wie ja auch bei den Pocken nur ein relativer ist und Schutz gegen eine Masseninfektion nur eine besonders hohe serologische Immunität gewährleistet — das werden uns die Erfahrungen lehren, die wir in den nächsten Wochen und Monaten machen werden. Weder Tierexperiment noch klinischer Versuch, sondern nur die Praxis kann hierauf eine Antwort geben.

Ein Erlöschen der Epidemie konnte selbstverständlich bei dem Bruchteil, den die Vollgeimpften im Vergleich zur Gesamtzahl der Kinder (in Egeln etwa 1 : 5) oder der Einwohnerzahl (in Egeln etwa 1 : 18) bildeten, nicht erwartet werden.

Einige Tatsachen und Erfahrungen, die wir im Verlauf dieser Impfperiode sammelten, mögen hier noch kurz besprochen werden.

Verschiedentlich wurde ärztlicherseits die Möglichkeit der Sensibilisierung durch das Gemisch und die Gefahr der Anaphylaxie bei einer später wiederholten Schutzimpfung oder Heilseruminjektion diskutiert. Wir möchten an dieser Stelle nochmals ausdrücklich betonen, daß bei der in einer Injektion enthaltenen verschwindend kleinen Menge Eiweiß eine Sensibilisierung vollkommen ausgeschlossen ist. Dasselbe haben unsere darauf gerichteten klinischen und experimentellen Versuche gezeigt. Auch die Frage der negativen Phase innerhalb der ersten zehn Tage konnte von uns an der Hand mehrerer Fälle eindeutig verneint werden. Bei zehn Impflingen war ja, wie wir oben gesehen haben, in dieser Zeit eine Diphtherie zum Ausbruch gekommen. Bei diesen Kindern verlief eine Erkrankung mittelschwer, die bei vier Kindern abortiv. Über die übrigen Fälle liegen uns Notizen nicht vor. Es liegt bei den abortiven Erkrankungen wohl zweifellos eine günstige Beeinflussung der Infektion durch die Schutzimpfung vor.

Die Frage, ob eine gleichzeitige oder kurz darauf folgende Heilseruminjektion den immunisatorischen Effekt der Schutzimpfung zuschanden machen könnte, wurde von Hahn bereits auf dem Wiesbadener Kongreß erörtert. Damals konnte Matthes aus seiner Klinik berichten, daß trotz einer kurz nach dem Schutzmittel applizierten Heilseruminjektion der betreffende Patient nach 16 Tagen 175fach normales Serum gebildet hatte.

Es hat sich bei unseren Impfperioden, um eine möglichst große Anzahl Kinder zur freiwilligen Schutzimpfung zu veranlassen, ungefähr folgendes Verfahren am besten bewährt.

Es wurde zunächst wiederholt amtlich bekannt gemacht, daß zu bestimmter Stunde, meist im Schul- oder Rathaus, eine kostenlose Schutzimpfung stattfinden würde. Es wurde dabei darauf hingewiesen, daß der Schutz im allgemeinen erst nach zehn Tagen eintreten würde und nur durch eine zwei- oder dreimalige Impfung zu erreichen wäre. Die Impfung ziehe keine nennenswerten Nebenerscheinungen, jedenfalls keine Gesundheitsschädigungen nach sich und sei am ehesten mit der Pockenschutzimpfung zu vergleichen. In demselben Sinne wurde von den Herren Kreisärzten, Schulärzten und den ortsansässigen praktizierenden Kollegen in der liebenswürdigsten Weise Belehrung erteilt. Auch die Herren Lehrer und Gemeindeschwestern haben in dankenswerter Weise ihren oft recht beträchtlichen Einfluß in unserem Sinne geltend gemacht.

Als schweren Nachteil haben wir bei allen diesen Impfungen empfunden, daß an den angesetzten Terminen die Impflinge, unter denen sich sicher nicht wenige Bazillenträger und schon diphtherisch Infizierte befanden, in dichten Gruppen auf der Straße oder in den Warteräumen sich zusammendrängten und so die Gefahr der Weiterverbreitung natürlich recht groß war. Wir schlagen vor, in ähnlichen Fällen die Schutzimpfung nach Möglichkeit gruppenweise vorzunehmen.

Wir glauben weiterhin, mit drei Gemischen bzw. Lösungen eines Impfstoffes auskommen zu können, von denen das Gemisch I in 0,1 ccm Flüssigkeit die probatorische Dosis enthält. Das Gemisch II enthält die zehnfache, das Gemisch III die

fünfzigfache Menge der probatorischen Dosis in 0,1 ml. Durch Verdoppelung (0,2) oder Halbierung der Dosen (0,05) ist eine genügende Variierung in der Dosierung möglich.

Schlußsätze. 1. Die subkutane und intramuskuläre Applikation des v. Behringschen Toxin-Antitoxingemisches führt zwar in der größten Zahl der Fälle zu einer genügenden Schutzkörperproduktion, ist jedoch vorläufig für die Praxis nicht brauchbar, da weder Lokal- noch Allgemeinreaktion einen Schluß auf die zu erwartende oder ausbleibende Antikörperproduktion zuläßt.

2. Dagegen geht bei intrakutaner Anwendung des Schutzmittels eine genügend starke Lokalreaktion (eventuell begleitet von leichten Allgemeinerscheinungen) im allgemeinen mit einer entsprechenden Schutzkörpervermehrung einher.

3. Bei 5 Epidemien und 1 Endemie in der Praxis wurden im ganzen 633 Kinder auf diese Weise voll immunisiert. Erhebliche Nebenwirkungen wurden dabei nicht beobachtet.

4. Während die Epidemien bei der übrigen Bevölkerung andauerten, kamen bei den voll immunisierten Kindern bisher 2 Erkrankungen, davon 1 ganz abortive, 1 mit negativem Bazillenbefund vor.

5. Diphtherische Erkrankungen, die bei Impflingen während der ersten zehn Tage nach der Schutzimpfung zum Ausbruch kamen, während welcher Zeit bekanntlich serologisch eine Antikörpersteigerung noch nicht nachweisbar ist, verliefen in einigen Fällen abortiv. Die Erkrankungen wurden also schon während der ersten zehn Tage durch die Schutzimpfung günstig beeinflußt.

6. Eine negative Phase und die Gefahr der Anaphylaxie besteht nicht.

Literatur: 1. E. v. Behring, D. med. Woch. 1913. Nr. 19. — 2. Hahn, Verhandlungen des Kongresses für Innere Medizin, Wiesbaden 1913. — 3. Kleinschmidt und Viereck, D. med. Woch. 1913. Nr. 41. — 4. E. Schreiber, D. med. Woch. 1913. Nr. 20. — 5. Zangemeister und Viereck, D. med. Woch. 1913. Nr. 21.

18.

Über die Prophylaxe der Diphtherie nach v. Behring[1]).

Von Doz. Dr. J. Bauer, Oberarzt der Klinik.

Das Diphtherieheilserum beherrscht die kurative Therapie der Diphtherie in Klinik und Praxis. Vor knapp $^3/_4$ Jahren etwa hatte ich Gelegenheit, an dieser Stelle unsere günstigen Erfahrungen mit dem Heilserum in der Klinik der Diphtherie in das rechte Licht zu rücken. Kurze Zeit darauf, auf dem Wiesbadener Kongreß für Innere Medizin im April 1913, überraschte v. Behring die medizinische Welt mit der Botschaft, daß es ihm gelungen sei, ein neues Mittel zur Prophylaxe der Diphtherie zu finden[2]).

Wer wollte leugnen, daß ein solches Mittel wünschenswert wäre? Hat doch das Heilserum als Vorbeugungsmittel der Diphtherie uns infolge seiner kurzfristigen Schutzwirkung im Stiche gelassen. Auch der Entdecker des Heilserums hat sich in dieser Einsicht, unermüdlich den Kampf gegen diese Seuche wieder aufnehmend, bemüht, einen neuen Weg zwecks Verhütung der Diphtherie einzuschlagen. Er hat zu diesem Behufe ein Schutzmittel hergestellt, das aus Diphtheriegift und zugehörigem Antitoxin besteht. Die Anwendung dieser Simultanmethode stützt sich auf die Tatsache, daß ein Toxin-Antitoxingemisch nicht, wie man ursprünglich annahm, eine feste, irreversible Verbindung darstellt, sondern u. a. auch im Organismus spaltbar ist. Das lehrte die Erfahrung, daß ein im Meerschweinchenversuch neutrales Gemisch für eine andere Tierart, z. B. den Affen, hochgiftig sein kann. Ferner konnte Morgenroth auch im Reagenzglase eine Toxin-Antitoxinmischung trennen.

v. Behring wählte eine Gift-Gegengiftmischung als Vakzin, die für Meerschweinchen ungiftig, für Menschen wenig oder ebenfalls nicht giftig ist. Das uns von Exzellenz

---

[1]) Vortrag, gehalten i. d. Rhein.-Westf. Ges. f. innere Med., Nerv-. u. Kinderheilk. am 16. November 1913.

[2]) D. med. Woch. 1913. Nr. 19.

v. Behring gütigst überlassene Schutzmittel, MM I, ist für den Menschen relativ ungiftig.

Das Mittel soll ein- oder zweimal subkutan injiziert werden und dann dem Impfling für lange Zeit einen Schutz gegen die Diphtherieerkrankung gewähren. Der Schutz kommt dadurch zustande, daß ein ausreichender Antitoxingehalt im Blute des Impflings hervorgerufen oder ein bereits vorhandener gesteigert wird.

Voraussetzung für dieses Vorgehen ist also, daß ein Mensch, der ausreichenden Antikörpergehalt seines Blutes — als solcher wird $^1/_{10}$ IE. in 1 ccm des Serums angesehen — besitzt, frei von diphtherischer Erkrankung bleibt. Diese Annahme ist theoretisch gut fundiert, wird aber endgültig erst erwiesen sein, wenn wir genügend Erfahrungen über den Antitoxingehalt von Diphtherie-Patienten, -Rekonvaleszenten und -Gefährdeten gemacht haben. Zu diesen Erfahrungen bildet auch meine Arbeit einen Beitrag.

Zwei Fragen habe ich mir nun auf Grund meiner bisherigen Erfahrungen mit v. Behrings Schutzmittel zur Beantwortung vorgelegt.

1. Gelingt es mittels des Vakzins, den Antitoxingehalt der Menschen in allen Fällen zu steigern?

Der Zweck des prophylaktischen Schutzes gegen Diphtherie kann in erster Linie nur der sein, gefährdete Personen (Ärzte, Schwestern, Insassen eines Säuglingsheims oder Waisenhauses usw.) vor der Diphtherie (d. h. der diphtherischen Intoxikation) zu behüten. Es muß daher in allen Fällen gelingen, ausreichende Schutzkörpermengen zu erzielen.

2. Mein Hauptaugenmerk habe ich aber darauf gerichtet, ob wir Diphtheriebazillenträger durch die Verwendung von v. Behrings Vakzin gegen Diphtherie schützen oder sie sogar von ihren Bazillen befreien können.

Zur Beantwortung der ersten Frage liegt schon einiges Material vor, zu der der zweiten keines.

Bisher[1]) sind Resultate über Behandlung mit v. Behrings Vakzin nur aus den Marburger Kliniken und dem Krankenhaus Magdeburg-Sudenburg bekannt geworden.

Ende Mai 1913 hatte ich durch die Liebenswürdigkeit und das Entgegenkommen von Exzellenz v. Behring Gelegenheit, mich in Marburg mit der neuen Schutzimpfung und der dort geübten Antitoxinbestimmung am Meerschweinchen, der Römerschen Intrakutanmethode, die unbestreitbare Vorzüge vor den früheren Antitoxinbestimmungsmethoden besitzt, vertraut zu machen. Bisher habe ich 80 Serumproben von 30 verschiedenen Individuen quantitativ genau auf ihren Antitoxingehalt bestimmt. 14 Patienten, Kinder von 1 bis 6 Jahren, habe ich mit v. Behrings neuem Schutzmittel teils einmal, teils mehrmals behandelt und vor und nach der Behandlung den Antitoxingehalt ihres Blutes festgestellt. Ich richtete mich bei meinem Vorgehen nach v. Behrings Vorschriften[2]). Meistens injizierte ich $^1/_{10}$ ml MM I subkutan, in einigen Fällen mehrmals hintereinander, in anderen stieg ich mit der Dosis auf $^1/_5$ ml. Alles dieses geht aus den aufgehängten Kurven hervor[3]).

Sie ersehen aus diesen, daß der Titer des Antitoxingehaltes bei den meisten Impflingen anstieg, einerlei, ob sie schon von vornhinein im Besitze einer gewissen Antitoxinmenge waren oder nicht[4]). Bei manchen steigt die Antitoxinkurve steil in die Höhe, bei anderen langsam.

Sie erkennen aber auch, daß in einigen Fällen die Antitoxinkurve nicht oder nur um ein Unbedeutendes anwächst. Handelt es sich in diesen Fällen um ein Versagen des Schutzmittels? Meines Erachtens handelt es sich nicht darum. Es reicht in diesen Fällen die angegebene und angewandte Dosis des Vakzins wahrscheinlich nicht aus.

Gibt es ein Kriterium dafür, ob die Dosis des Schutzmittels genügend ist? Wenn Sie die Kurven genauer betrachten, so erkennen Sie, daß überall da, wo eine stärkere lokale oder allgemeine Reaktion auf die Einverleibung des Vakzins erfolgte, auch ein Zunehmen des Antitoxingehaltes zu verzeichnen ist. Die Stärke der Reaktion sehen Sie durch die Höhe der gezeichneten schwarzen Säulen kenntlich gemacht. In den meisten Fällen sinkt der nach der Impfung angestiegene Antitoxintiter im Laufe von Wochen etwas, bleibt aber monatelang höher, als er anfänglich war. Nur in zwei Fällen sinkt er in drei Monaten etwa auf den anfänglichen Stand

[1]) D. med. Woch. 1913. Nr. 19. 20. 21 u. 41.
[2]) Ebenda Nr. 19. S. 874.
[3]) Nur zwei dieser Kurven konnten hier aufgenommen werden.
[4]) Weniger als (>) $^1/_{200}$- oder $^1/_{500}$fach normal ist als Antitoxinmangel aufzufassen.

zurück. In diesen beiden Fällen aber war der ursprüngliche Stand des Schutzkörpergehaltes schon ausreichend.

Die Möglichkeit, durch die Vakzinbehandlung den Antitoxingehalt zu steigern, gilt sowohl für Individuen, die Diphtherie überstanden haben, die Diphtheriebazillenträger sind, als auch für solche, die nach anamnestischen Angaben niemals Diphtherie gehabt haben. Ein Ansteigen des Titers ist ferner bei denjenigen zu beobachten, die keinen nachweisbaren Antitoxingehalt des Blutes ursprünglich aufweisen, als auch bei denjenigen, die von vornherein im Besitze von größeren oder kleineren Antitoxinmengen sind. Warum das eine Kind reichlich Antitoxin besitzt, das andere weniger oder gar keins, läßt sich nicht genauer festlegen. Sehr dekrepide Kinder waren frei von Antitoxin. Aber auch besser entwickelte zeigten aus unbekannten Gründen sich bar des Antitoxins.

Erwachsene, die ich prüfte, besaßen einen verschiedenen Gehalt an Antitoxin, meist aber einen nicht unbeträchtlichen. Einige Gebärende hatten mit ihren Neugeborenen ungefähr gleichen Antitoxingehalt. Einmal fand ich im Kolostrum einer Frau positiven Antitoxingehalt, in der Milch in mehreren Fällen keinen.

Es ist schon längere Zeit bekannt, daß der Neugeborene mit Antitoxin im Blute als Erbteil der Mutter auf die Welt kommt. Diese Schutzkörper schwinden aber nach Karasawa und Schick[1]) etwa innerhalb sechs Wochen. Ältere Säuglinge hingegen besitzen oft Antitoxin, ältere Kinder sogar zum größten Teile. Nach Untersuchungen von Kleinschmidt[2]), die vor kurzer Zeit erschienen sind, haben die Keimträger unter den älteren Säuglingen öfter Diphtherieantitoxin im Blute als die Nichtbazillentragenden, die Menge des bei Bezazillenträgern gefundenen Antitoxins ist im allgemeinen höher als bei Nichtbazillenträgern. Von 6 von mir untersuchten älteren bazillentragenden Säuglingen waren 5 antitoxinfrei, 1 besaß ausreichenden Antikörpergehalt. Von 4 Bazillenträgern von 1—3 Jahren hatten 2 keinen, 2 ausreichenden Blutantitoxingehalt. In 2 anderen Fällen konnte ich mich von der von B. Hahn festgestellten Tatsache überzeugen, daß Kinder, die richtige Diphtherie überstanden hatten, frei von Antitoxin waren und blieben. Diese Kinder wurden nicht etwa Bazillenträger.

Welchen Einfluß hatte die Vakzinbehandlung auf die zehn von mir behandelten Bazillenträger? Keiner von ihnen bekam während fünfmonatiger Beobachtung eine echte Diphtherie, obgleich sie alle während der ganzen Zeit auf der Diphtherieabteilung stationiert waren. Nur 2 Kinder, von denen eines mit reichlichem Antitoxingehalt, erwarben eine akute fieberhafte Rhinitis, und es fanden sich im Nasenabstrich Diphtheriebazillen[3]). Es handelte sich jedoch um Kinder mit exsudativer Diathese, die öfter Fieberzacken und Schnupfen und Bronchitis aufwiesen. Ein Knabe, der wegen nicht diphtherischer Angina ins Krankenhaus kam, wurde von mir prophylaktisch behandelt und lag vier Monate lang zwischen Diphtheriepatienten, ohne Diphtherie zu erwerben.

Diese Befunde können nur einen Beitrag für die Schutzwirkung der Vakzinbehandlung bilden. Den endgültigen Beweis werden erst lange fortgeführte Untersuchungsreihen bringen können.

Von ihren Bazillen wurden die Bazillenträger durch die Impfung in keinem Falle befreit, auch nicht in den Fällen, in denen der Antitoxingehalt des Blutes ganz beträchtlich wurde.

Die zehn von mir untersuchten Bazillenträger, die natürlich lokal unbehandelt blieben, behielten ihre Bazillen monatelang. Sieben davon konnte ich fünf Monate lang beobachten.

Schluß. Wenn ich also meine bisherigen Resultate mit der Prophylaxe der Diphtherie zusammenfasse, so bin ich der Überzeugung, daß uns das v. Behringsche Schutzmittel gute Dienste leisten kann da, wo es sich darum handelt, diphtheriegefährdete Personen gegen eine Infektion zu schützen. Auch Diphtheriekeimträger werden nach meinen Erfahrungen durch Anwendung dieses Vakzins vor der Gefahr einer Diphtherieerkrankung geschützt. Sie verlieren aber durch die ausschließliche Vakzinbehandlung ihre Bazillen nicht.

---

[1]) Jahrb. f. Kinderheilk. Nr. 72.

[2]) Jahrb. f. Kinderheilk. Nr. 78. S. 442. (8. Okt. 1913).

[3]) Die Untersuchung auf Diphtheriebazillen geschah im Bakteriologischen Institut der Akademischen Krankenanstalten (Stabsarzt Dr. Fromme).

19.

Über die Diphtherieschutzimpfung von Säuglingen nach v. Behring[1]).

Von Dr. P. Rohmer, Privatdozent für Kinderheilkunde.

In seinem auf dem diesjährigen Kongreß für innere Medizin gehaltenen Vortrag hat v. Behring u. a. die Säuglinge vorläufig von der Behandlung mit seinem Diphtherieschutzmittel ausgeschlossen, und zwar deshalb, weil über deren Fähigkeit zur Antitoxinbildung sowie über die bei ihnen zur Erzielung einer hinreichenden Antitoxinproduktion nötige Dosierung des Schutzmittels noch nichts Sicheres feststand. Diese Frage bedurfte also einer gesonderten Bearbeitung, die aber nach den Intentionen v. Behrings um so nötiger war, als es äußerst wichtig wäre, wenn man die Kinder, ähnlich wie es bei der Jennerschen Pockenschutzimpfung geschieht, bereits in diesem Alter gegen Diphtherie immunisieren könnte. Ich habe mich daher, einer Anregung Exz. v. Behrings folgend, gerne der Aufgabe unterzogen, die speziellen Verhältnisse des Säuglingsalters gegenüber der Diphtherieschutzimpfung einer weiteren Prüfung zu unterziehen. Obwohl nun meine diesbezüglichen Untersuchungen von ihrem Abschluß noch weit entfernt sind, so möchte ich doch die bisher abgeschlossenen Fälle veröffentlichen, und zwar deshalb, weil sich aus ihnen bereits jetzt einige wichtige neue Tatsachen und Fragestellungen ergeben haben, welche auch anderen Untersuchern gewisse Anhaltspunkte für ihr Vorgehen liefern können.

Ausgehend von der bekannten geringen Empfindlichkeit der Säuglinge für das Diphtherieschutzmittel verwandte ich fast ausschließlich das stärkste der zurzeit im Gebrauch befindlichen Präparate, TA VI. Injiziert wurde nur intrakutan, und zwar immer 0,1 ccm, an der Beugeseite des Vorderarms in der Nähe der Ellbeuge. Das Vorgehen gestaltete sich ganz schematisch so, daß zuerst $\frac{\text{TA VI}}{20}$, dann in zweitägigen Abständen je nach der Reaktion $\frac{\text{TA VI}}{10}$ oder $\frac{\text{TA VI}}{5}$, bis zuletzt in den meisten Fällen unverdünntes TA VI gegeben wurde. Die auf diese Weise erreichte Reaktion wurde vorläufig als hinreichend stark „sensibilisierend" angenommen und die zuletzt gegebene Dosis etwa 14 Tage später wiederholt („antitoxinproduzierende Injektion"). Bei sämtlichen Kindern wurde der Nasen- und Rachenabstrich auf Diphtheriebazillen untersucht, und der Diphtherieantitoxingehalt des Blutes vor und etwa 5—8 Tage nach Abschluß der Behandlung untersucht[2]).

Um eine allgemeine Übersicht zu gewinnen, wurden zunächst 20 Säuglinge behandelt, welche ich nach Alter, Konstitution und Ernährungszustand möglichst verschieden auswählte. 4 von diesen Kindern scheiden aus, weil sie vor Abschluß der Behandlung entweder zur Entlassung kamen oder an interkurrenten Erkrankungen starben. Es bleiben somit noch 16 fertig behandelte Fälle übrig, über welche hier kurz berichtet werden soll.

Nachstehende Tabelle gibt eine knappe Übersicht über die Fälle, wobei zu bemerken ist, daß ich mit Reaktionen I. Grades mit Hagemann, Kleinschmidt und Viereck[3]) solche bezeichne, deren größter Durchmesser weniger als 2 cm, mit Reaktion II. Grades solche, bei welchen wenigstens ein Durchmesser mehr als 2 cm beträgt. Unter Reaktion III. Grades fasse ich alle diejenigen zusammen, bei welchen es zu einer Allgemeinreaktion, entweder in Form von wenn auch eventuell minimalen, aber mit Sicherheit auf die Injektion zurückzuführendeu Temperatursteigerungen oder Schwellung und Schmerzhaftigkeit der regionären Lymphdrüsen, oder beider zusammen kam; hierbei trat bisher in sämtlichen Fällen auch eine stärkere Hautreaktion auf.

In der Tabelle ist ferner nur die letzte, antitoxinproduzierende Reaktion angeführt; sie war manchmal ebenso stark als die 14 Tage vorausgehende sensibilisierende Reaktion, häufig etwas stärker, in einzelnen Fällen schwächer, so daß sich vorläufig hieraus keine sicheren Beziehungen zwischen beiden Reaktionen erkennen lassen.

Betrachtet man die Fälle von dem Gesichtspunkte der Antitoxinproduktion aus, so zerfallen sie zwanglos in 2 Gruppen, von denen die eine alle jüngeren, die andere alle

---

[1]) Berl. klin. Woch. 1914. Nr. 29.

[2]) Letztere Bestimmungen hat in dankenswerter Weise der Leiter der „Behringwerke", Herr Dr. C. Siebert, übernommen.

[3]) Die bisherige Literatur ist zusammengestellt in: E. v. Behring und R. Hagemann, Über das Diphtherieschutzmittel „TA", D. m. Woch. 1914. Nr. 20.

älteren Kinder umfaßt. Die Grenze liegt bei den von mir behandelten Kindern zwischen dem 4. und 5. Monat. Unterhalb dieser Altersgrenze ließ sich mit den angewandten Dosen des Mittels in keinem Falle eine Vermehrung des Antitoxingehaltes erzielen, während jenseits derselben sämtliche Kinder ebenso ausnahmslos eine zum Teil recht beträchtliche Erhöhung desselben zeigen. Beide Gruppen umfassen gesunde, konstitutionell minderwertige und atrophische Kinder, speziell haben einige der jüngeren Kinder der I. Gruppe ein bedeutend höheres Körpergewicht als mehrere Atrophiker der II. Gruppe, ohne daß sich ein Einfluß eines dieser Faktoren erkennen ließe. Ausschlagsebend ist nur das Alter.

Nr.	Alter	Gesundheitszustand Gewicht	Antitoxingehalt des Blutes vor der Behandlung	Zuletzt verwandte Dosis	Reaktionsgrad	Antitoxingehalt des Blutes etwa 8 Tage nach Abschluß der Behandlung
1	$2^1/_2$ Mon.	Gesund. Ammenkind. 4910 g. Di.-Baz. 0.	$^1/_{10}$ bis $^1/_{50}$fach	0,1 TA VI intrakut.	II	$< {}^1/_{50}$fach
2	2 „	Atrophie, dünne Haut 3330 g. Di.-Baz. 0.	$^1/_{50}$fach	do.	II	$^1/_{50}$fach
3	$3^1/_2$ „	Gesund. 4650 g. Di.-Baz. 0.	ca. $^1/_{100}$fach	do.	II	$< {}^1/_{50}$fach
4	$3^1/_2$ „	Mäßige Atrophie. 3550 g. Di.-Baz. +.	$> {}^1/_{50}$fach	do.	II	$< {}^1/_{20}$fach
5	4 „	Atrophie, exsudative Diathese. 3590 g. Di.-Baz. 0.	$^1/_{100}$fach	do.	II	$^1/_{100}$fach
6	5 „	Atrophie, exsudative Diathese. 4159 g. Di.-Baz. +.	$^1/_{600}$ bis $^1/_{1500}$fach	$0{,}1 \frac{\text{TA VI}}{5}$ intrakut.	II	$> {}^1/_{50}$fach
7	6 „	Atrophie, Rachitis, Ekzem. 4350 g. Di.-Baz. +.	$^1/_{600}$ bis $^1/_{1500}$fach	0,1 TA VI intrakut.	II	$> {}^1/_{10}$fach
8	$6^1/_2$ „	Atrophie, dünne Haut, Neuropathie, Rachitis 3700 g. Di.-Baz. +.	$^1/_{600}$ bis $^1/_{1500}$fach	do.	I	$^1/_{100}$ bis $^1/_{300}$fach
9	$6^1/_2$ „	Atrophie, Rachit., exsudative Diathese. 3500 g. Di.-Baz. +.	$^1/_{600}$fach	do.	I	$^1/_{10}$ bis $^1/_{100}$fach
10	7 „	Pastös. exsudative Diathese, Rachitis. 5800 g. Di.-Baz. +.	$^1/_{50}$fach	do.	II	$^1/_{10}$fach
11	8 „	Rachitis, rauhe Haut. 5100 g. Di.-Baz. 0.	$^1/_{50}$fach	do.	II	$> {}^1/_2$fach
12	9 „	Atrophie, Spasmophilie. 5190 g. Di.-Baz. 0.	$^1/_{1500}$fach	do.	III	ca. $^1/_{600}$fach
13	11 „	Rachitis. 5710 g. Di.-Bac. 0.	$^1/_{600}$fach	do.	III	$^1/_{10}$ bis $^1/_{100}$fach
14	1 Jahr	Atrophie. 4950 g. Di.-Baz. 0.	$^1/_{1500}$fach	do.	III	$^1/_{10}$ bis $^1/_{100}$fach
15	$1^1/_2$ „	Atrophie, dünne Haut, exsudative Diathese. Di.-Baz. 0.	$^1/_{600}$ bis $^1/_{1500}$fach	do.	III	$^1/_{100}$fach
16	$2^1/_2$ „	Bronchialdrüsentuberkulose, guter Ernährungszustand. Di.-Baz. 0.	$^1/_{600}$fach	$0{,}1 \frac{\text{TA VI}}{5}$ intrakut.	III	$^1/_{10}$—1fach

Nun hatten aber meine sämtlichen 5 Kinder der 1. Gruppe schon vor der Behandlung einen nicht unbeträchtlichen Antitoxingehalt des Blutes, welcher nach den bisherigen Erfahrungen zum Diphtherieschutz in der Regel ausreicht, und es bleibt abzuwarten, wie sich gleichalterige Säuglinge ohne Antitoxingehalt verhalten werden. Weitere Erfahrungen werden uns vielleicht in nächster Zeit hierüber Aufschluß geben: vorläufig müßte daran festgehalten werden, daß Säuglinge unter 5 Monaten von der Diphtherieschutzimpfung einstweilen noch auszuschließen sind.

Weiterhin wäre zu prüfen, ob in den Fällen, in welchen keine Antitoxinbildung stattgefunden hat, auch tatsächlich eine spezifische Reaktion auf die Einspritzung des Schutzmittels erfolgt war oder nicht. Denn daß die intrakutane Injektion des artfremden

Eiweißes des Mittels sowie der in ihm enthaltenen Karbolsäure beim Säugling an und für sich eine lokale Entzündung hervorrufen kann, die mit der spezifischen Wirkung nichts zu tun hat, ist bekannt. Zur Entscheidung dieser Frage bin ich so vorgegangen, daß ich sämtliche Injektionen in genau der gleichen Menge und Verdünnung doppelt vornahm, und zwar am rechten Arm mit aktivem, am linken mit stark aufgekochtem TA. Es ergab sich, daß tatsächlich auch mit gekochtem, also sicher nicht mehr spezifisch wirksamem TA lokale Reaktionen sowohl I. als auch II. Grades erhalten werden, welche sich von den durch ungekochtes TA hervorgerufenen in ihrem Aussehen in keiner Weise unterscheiden. Reaktionen III. Grades (Lymphdrüsenschwellung) wurden dagegen mit gekochtem TA auch dann nicht erzielt, wenn eine solche an dem gleichzeitig mit ungekochtem TA behandelten anderen Arm recht deutlich ausgesprochen auftrat. Reaktionen III. Grades sind daher unter allen Umständen spezifisch, während dies bei solchen I. und II. Grades zweifelhaft ist. Allerdings bleibt in den einzelnen Fällen, sobald die Reaktionen stärker werden, die mit gekochtem TA hervorgerufene hinter der mit aktivem TA hervorgerufenen meistens, wenn auch durchaus nicht immer, zurück, zuweilen sogar recht merklich, so daß hier auch bei Reaktionen II. Grades, ja selbst I. Grades, eine spezifische Reaktion sicher vorliegt, wie ja auch die Antitoxinbildung beweist.

In bezug auf die Intensität der lokalen Reaktion verhalten sich die Säuglinge im Alter von 5 bis inklusive 8 Monaten wie diejenigen von 2 bis 4 Monaten: 0,1 unverdünntes TA ruft nur Reaktionen II., zum Teil I. Grades hervor. Die Kinder von 5 bis 8 Monaten antworten hierauf mit Antitoxinbildung, die jüngeren Kinder nicht. Auf die gleiche Dosis erfolgen vom 9. Monat ab Reaktionen III. Grades, aber mit nur geringer Allgemeinreaktion: Die Antitoxinbildung ist hier also nicht größer als bei den fünf- bis achtmonatigen Säuglingen mit schwächerer Lokalreaktion.

Auf eine thoretische Erörterung der Ursachen dieses verschiedenen Verhaltens von Reaktion und Antitoxinbildung in den einzelnen Abschnitten des ersten Lebensjahres möchte ich in dieser kurzen Mitteilung nicht eingehen. Betreffs des weiter zu befolgenden praktischen Vorgehens dürfte es sich empfehlen, die Dosierung so zu wählen, daß Reaktionen III. Grades eben noch vermieden werden. Um diese Grenzdosis auch bei Kindern unter 5 Monaten festzustellen, wird es zunächst nötig sein, die Dosis zu bestimmen, welche in diesem Alter eine Reaktion III. Grades mit schwacher, eben noch unzweifelhaft nachweisbarer Allgemeinreaktion (Temperaturerhöhung, Drüsenschwellung) hervorruft.

An einem größeren Material werden auch weitere Fragen zu entscheiden sein, wie z. B. die Beziehungen zwischen intrakutaner und subkutaner Applikation des Mittels beim Säugling, sowie der Einfluß des Gesundheitszustandes, des Zustandes der Haut (Atrophie!), von Konstitutionsanomalien usw. auf Dosierung, Reaktion und Antitoxinproduktion. Hier sollte vorläufig nur der Nachweis geführt werden, daß es auch beim Säugling möglich ist, eine wirksame Diphtherieschutzimpfung mit dem v. Behringschen Mittel vorzunehmen.