III. Geschichtliches und Allgemeines zur Krankheitsentstehung und Krankheitsbekämpfung.

20.

Therapeutische Standpunkte in geschichtlicher Beleuchtung[1]).

I.

Das Hippokratische Heilsystem.

(Physiatrie, Diätetik, Suggestion, Chirurgie, revulsorische Heilmethode, Alloeopathie.)

Nacheinander, nebeneinander und im Gegensatz zueinander sind in der medizinischen Wissenschaft und Praxis die verschiedensten Heilsysteme zur Geltung gekommen. Viele sind ganz der Vergessenheit anheimgefallen. Andere haben durch alle Zeiten hindurch sich erhalten und tauchen nach vorübergehender Vernachlässigung unter neuen Namen und in neuen Formen immer wieder auf. Das gilt namentlich von dem Hippokratischen Heilsystem, welches ich hier zunächst einer eingehenden Besprechung unterziehen muß, da aus demselben fast alle späteren Heilmethoden hervorgegangen sind. Im wesentlichen werde ich dabei der Hippokratischen Lehre Sydenhams folgen, den ich zu den größten Ärzten aller Zeiten rechne.

Der richtige Hippokratiker, welcher nach dem Satze „Natura sanat, medicus curat" handelt, muß an das Wirken einer Naturheilkraft glauben, welche ankämpft gegen die im lebenden Organismus auftretenden krankmachenden Kräfte. „Physis" (φυσις) ist der griechische Ausdruck für „natura" und die Hippokratische Heilmethode nennt man daher „Physiatrie". Die Naturheilkraft ist bestrebt, schädliche Stoffe unschädlich zu machen und zu diesem Zweck bedient sie sich des Intestinalapparates, in welchem ein Kochprozeß (πεψις, digestio) stattfindet, und der austreibenden Kräfte absondernder Organe. Aber nicht immer gelingt es der Naturheilkraft, die Schädlichkeiten rechtzeitig durch den Kochprozeß zur Ausscheidung reif zu machen. Dann tritt eine Säfteverderbnis ein, eine Dyskrasie, und nun muß die Heilkraft außerordentliche Anstrengungen machen, um schließlich doch noch im Streit mit den feindlichen Mächten zu siegen. Das kommt zum

[1]) Aus „Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten". 1912. Verlag von August Hirschwald, Berlin.

Ausdruck in erhöhter Tätigkeit des Herzens, der Lungen und anderer Organe, im Fieber und in dem Versuch, die materia peccans durch die natürlichen Ausscheidungswege, namentlich durch die Nieren, die Schweißdrüsen und den Darm, wegzuschaffen. Der Höhepunkt dieser ausscheidenden Tätigkeit, die Krisis, ist auch der Höhepunkt der Krankheit, welche als ein Kampf (naturae conamen) mit den säfteverderbenden schädlichen Kräften aufzufassen ist. Dem Arzte fällt hierbei die wichtige Aufgabe zu, namentlich in akuten Krankheiten mit typischem Verlauf alle äußeren Schädlichkeiten vom Patienten fernzuhalten und dabei ganz besonders auf die kritischen Tage zu achten. Fieber, Pulsbeschleunigung, angestrengte Atmung, Schweißabsonderung, Diarrhöe und andere Krankheitserscheinungen sind für Hippokrates nichts anderes als Kampfmittel der vis medicatrix naturae.

Zu den Physiatern können sich ebensogut die starren therapeutischen Nihilisten rechnen, welche als bloße Zuschauer exspektativ am Krankenbett stehen, wie Skeptiker, Eklektiker und therapeutische Optimisten, wenn sie nur in dem einen Punkt einig sind, daß schließlich immer eine besondere Naturheilkraft es ist, welche den Krankheitsprozeß zum guten Ende führt.

Der Satz „Natura sanat" ist aber nur der eine und negative Teil des ärztlichen Programms der Physiatrie. „Medicus curat" ist der andere und positive Teil. Die Krankenpflege, die Ernährungstherapie, die klimatische Therapie, die Balneo- und Hydrotherapie und die sonstigen Abarten der nicht medikamentösen Behandlung, alles das gehört zur Hippokratischen und physiatrischen Heilmethode. Der Arzt sorgt dabei mit diätetisch-hygienischen Maßregeln dafür, daß der Naturheilkraft ihre Arbeit erleichtert wird durch Fernhaltung aller Einflüsse, welche zu den bestehenden Schädlichkeiten neue hinzufügen. Auch die suggestive Therapie (Hypnose, Tempelschlaf) spielt eine nicht unwesentliche Rolle in der Heilkunst des Hippokrates.

Zur physiatrischen Heilmethode gehört dann weiterhin die operative, orthopädische und anderweitig mechanische Behandlung in den Fällen, wo es gilt, Fremdkörper, abgestorbene und kranke Teile zu entfernen und solche grobe Hindernisse für den günstigen Ablauf des Naturheilprozesses zu beseitigen, mit denen der lebende Organismus allein gar nicht, oder nur sehr schwer fertig werden kann.

Was endlich die medikamentöse Therapie betrifft, so lehrte Hippokrates, daß der Arzt berufen und verpflichtet ist, der Naturheilkraft nicht bloß nachzuhelfen, sondern unter Umständen sogar ihr entgegenzuwirken. Die Hauptaufgabe des Arztes, bei seiner kurativen Tätigkeit, ist zunächst allerdings die sorgfältige Beobachtung des Kranken; namentlich im Beginn einer Krankheit soll er sich ja hüten, störend und in schädlicher Weise einzugreifen.

„Nil nocere“ ist einer von den Hauptsätzen der Physiatrie. Schreitet aber der Krankheitsprozeß der Krisis entgegen, dann soll der Arzt, unter Zuhilfenahme seiner Erfahrungen über den regulären Verlauf ähnlicher Krankheitsfälle, darauf achten, ob die Materia peccans auch den richtigen Weg der Ausscheidung nimmt. „Wollen die Säfte,“ sagt Hippokrates, „nicht dahin gehen, wohin sie gehen sollen, so muß man sie einen Umweg machen lassen oder einen Seitenweg führen, gleichwie man das Wasser eines Baches in ein neues Bett leitet. Andere Male muß man sogar trachten, den Strom der Säfte zu wenden, indem man die nach unten zieht, welche nach oben streben, und nach oben diejenigen, welche nach unten streben.“

Damit wird dem Arzt eine sehr verantwortliche Tätigkeit auferlegt. Die Krankenpflege, die Diätetik, die Hygiene und die mechanotherapeutische Behandlung haben verhältnismäßig einfache Indikationen. Manuelle Geschicklichkeit, Übung und Geduld reichen für die meisten Fälle aus, um offenbare Schädlichkeiten fernzuhalten und hinwegzuräumen und auf diese Weise sich in den Dienst der Naturheilkraft zu stellen. Wer aber nicht bloß der Naturheilkraft dienen, sondern sie meistern will, wer nicht bloß Minister naturae, d. h. Heilgehilfe zu sein sich begnügt, sondern zum Magister naturae, zum Heilkünstler sich berufen glaubt, der muß ein vieles wissender und gleichzeitig ein der Grenzen seines Wissens und Könnens sich deutlich bewußter Mann, kurz gesagt, ein Philosoph im Sinne der alten Griechen sein.

Wenn wir nun zusehen, wie und in welchen Fällen Hippokrates selbst die Naturheilkraft zu dirigieren und zu beeinflussen suchte, so ist sehr bemerkenswert, daß er seinen die Jahrtausende überdauernden Ruf als größter Arzt erreicht hat, trotzdem ihm bloß eine außerordentlich kleine Zahl von Arzneimitteln zu Gebote stand. Die Arzneimittel waren ihm auch nicht die Hauptsache, sondern die Hauptsache war ihm die richtige Wahl der Zeit und der Umstände für die Verordnung des geeigneten Mittels.

Ich kann es mir nicht versagen, an dieser Stelle wörtlich zu zitieren, wie der Hippokratiker Sydenham über die Heilkunst und ihre Hilfswissenschaften in seinem Briefe an Cole (Übersetzung von J. Kraft. Ulm 1839, S. 82 ff.) sich ausspricht:

„Obgleich wir durch fleißiges Nachforschen die tatsächliche Wirkung und die Werkzeuge, deren sich die Natur bei ihren Unternehmungen bedient, ausfindig machen können, so wird uns doch die Art und Weise, wie sie solches bewirkt, wenn ich mich nicht täusche, immer verborgen bleiben . . . und ich begreife wahrlich nicht, wie es geschehen könne, daß ein Arzt seine Lebenszeit vergeude, um sowohl sich selbst, als auch andere zu hintergehen, indem er sich auf solche Erfindungen verlegt, die mit der Praxis durchaus nichts gemein haben. Denn sowie nur jener ein redlicher und guter Steuer-

mann ist, welcher mehr die nahen und unter dem Wasser verborgenen Felsen kennen und vermeiden zu lernen strebt, statt seinen Geist abmüht, um die Ursache der Ebbe und Flut auszuforschen (was zwar einem Philosophen sehr anständig, doch dem, der acht haben muß, daß das Schiff nicht scheitere, überflüssig ist), so wird auch derjenige Arzt, dessen Amt in nichts anderem, als in der Heilung der Krankheiten besteht, . . . in der Heilkunde gewiß geringe Fortschritte machen, wenn er nicht seine Geisteskräfte darauf richtet, zu erforschen, wie die Natur die Krankheit erzeugt und unterhält, und dementsprechend seine Heilmittel anwendet, statt sich mit eitlen Grübeleien abzumühen, die zur Rettung des Patienten nicht das geringste beitragen. Die Vernachlässigung dieses Gesichtspunktes bewirkt, . . . daß das was man Arzneiwissenschaft nennt, mehr eine Kunst zu fabeln und zu schwätzen ist, als zu heilen. So ist es dahin gekommen, daß das Heil der Kranken abhängig geworden ist von philosophischen Spekulationen."

Noch an einer anderen Stelle, in dem Kapitel „Über Wassersucht" (Kraft Bd. II, p. 246), da wo er zwei Gattungen von schädlich wirkenden Medizinern charakterisiert, kommt Sydenham auf dieses Thema zu sprechen; hier sagt er: „Die zweite Gattung ist diejenige, welche entweder aus Leichtsinn, oder um sich einen Anstrich von Einsicht und Gelehrsamkeit zu geben, mit ihren eingebildeten und mühsam ersonnenen Spekulationen, die zur Heilung der Krankheiten nicht das geringste beitragen, glänzen wollen. Diesen nun gab die Natur nur so viel Verstand, daß sie von ihr gelehrt sprechen können, allein Vernunft gab sie ihnen nicht, womit sie einsehen hätten können, daß man ihr nicht anders als durch Erfahrung, und soweit sie selber den Schleier hebt, auf die Spur kommen könne. Indem uns die Schwäche der menschlichen Natur nie bis zur innersten Einsicht kommen läßt, so müssen wir wohl innerhalb der engen Grenzen bleiben, in welche wir von unseren fünf Sinnen gezwungen werden."

Welche Nutzanwendung Sydenham von dieser Erkenntnis in konkreten Fällen macht, davon noch ein Beispiel. In demselben Kapitel erzählt er von vielen wassersüchtigen Kranken, die er von ihrem Leiden befreit und zu gesunden Menschen gemacht habe. Ausgehend von humoralpathologischen Anschauungen sieht er die Ursache der Wassersucht in einer fehlerhaften Blutmischung, nimmt jedoch hiervon diejenigen Fälle aus, in welchen Gefäßverstopfungen einen auf bestimmte Körpergebiete beschränkten Wasseraustritt bewirken, ferner die Wasseransammlung im Ovarium der Frauen (II, S. 217). Bei der Frage, wie nun dem Hydrops beizukommen ist, schildert er (S. 221—225) die Bedingungen, unter welchen derselbe durch Ableitung auf den Darm beseitigt werden kann, zählt die

einzelnen Mittel auf und fährt dann (S. 225—231) fort: „Daß es heimliche und verborgene Öffnungen gebe, durch welche das Wasser aus der Bauchhöhle in die Gedärme gebracht werden kann, ist in der Tat wahr, indem wir täglich beobachten, daß die wassertreibenden Abführmittel eine solche Menge von dem im Bauch eingeschlossenen Wasser durch den Stuhl mitabführen, als wenn es von allem Anfang her schon in den Gedärmen gewesen wäre. Wenn wir aber diese rätselhafte Erscheinung nicht so leicht erklären können, so fällt mir gerade jener weise Ausspruch des nach dem einstimmigen Urteil aller Jahrhunderte weisesten und geschicktesten Arztes Hippokrates ein, der in seinem Buche sagt: „Einige Ärzte und Sophisten behaupten, es sei unmöglich, daß derjenige die Arzneiwissenschaft kenne, der nicht wisse, was der Mensch und wie er entstanden und zusammengesetzt sei. Ich bin aber der Meinung, daß dasjenige, was einige Sophisten und Ärzte von der Natur gesagt und geschrieben haben, mehr auf die Malerei, als die medizinische Kunst Bezug habe.“ Um aber den gottbegnadeten Hippokrates keines Irrtums zu beschuldigen und vorzubeugen, daß die Empiriker ihre Unwissenheit bemänteln, so muß ich ganz frei behaupten, daß ich nach eifrigem Nachdenken, verbunden mit der Erfahrung, allerdings dafür halte, daß es unumgänglich notwendig ist, daß der Arzt den Bau des menschlichen Körpers genau kenne, damit er sich sowohl von der Natur als auch der Ursache der Krankheiten eine deutlichere Idee und eine reinere Anschauung machen kann. Denn es ist unmöglich, daß derjenige, welcher den Bau der Nieren nicht kennt und die Gänge, welche von hier aus in die Blase laufen, beurteilen könne, woher und wie die Symptome, welche ein in dem Becken oder in den Harngängen der Nieren festsitzender Stein hervorbringt, entstehen. Nicht weniger wichtig muß auch dem Wundarzte die Kenntnis der Struktur des menschlichen Körpers sein, damit er bei seinen Operationen die Gefäße und solche Teile nicht berühre, deren Verletzung dem Kranken tödlich sein könnte. Ebensowenig ist er auch imstande, die ausgerenkten Beine einzurichten und in die natürliche Lage zurückzuführen, wenn er sich nicht an dem Gefüge der Knochen, das man Skelett nennt, ganz genau geübt und alles tief dem Gedächtnisse eingeprägt hat. Eine genaue Kenntnis der menchlichen Körperkonstruktion ist also durchaus nötig, denn derjenige, der sie nicht hat, muß sozusagen wie ein blinder Fechter gegen die Krankheiten kämpfen, oder wie einer, der sich ohne Kompaß auf die hohe See wagt. Diese Kenntnis erwirbt man sich jedoch schnell und leicht, indem sie vor anderen schweren den Vorteil hat, daß man sie sich durch Anschauung sowohl der menschlichen als tierischen Kadaver erwerben kann, und dies zwar mit leichter Mühe, so daß sie auch von denjenigen, welche weniger Geistes- und Beurteilungskräfte besitzen,

erlernt werden kann. Man muß aber eingestehen, daß bei allen akuten Krankheiten, die mehr als zwei Drittelle der überhaupt herrschenden ausmachen, sowie auch bei den meisten chronischen, etwas Unbegreifliches und eine ganz besondere Eigenschaft vorhanden ist, welche durch die Zergliederung, man mag sie noch so genau anstellen und den Körper auf das sorgfältigste betrachten, nicht erforscht und ans Licht gebracht werden kann. Daher ist es nicht notwendig, daß man auf die Zergliederung des Körpers so viele Mühe verwendet in dem Glauben, daß dadurch die Heilkunde mehr gewinne, als durch die fleißige Beobachtung desjenigen, was den Kranken nützt oder schadet. Ich bin nun der Meinung, daß jener göttliche Mann nur in dieser Hinsicht die Kenntnis des menschlichen Körpers für einen Arzt entbehrlich hielt . . .

„Sowie nun Hippokrates diejenigen tadelt, welche die Zergliederung und genaue Durchforschung des menschlichen Körpers höher schätzen, als die praktische Erfahrung, mit dem gleichen Recht wird jeder vernünftige Mann unseres Jahrhunderts diejenigen tadeln müssen, welche glauben, daß die medizinische Wissenschaft auf keine Art mehr als durch Erfindungen der Chemie gehoben werden kann. Es wäre durchaus das Zeichen eines undankbaren Herzens, wenn man nicht mit Freuden den Vorteil anerkennen wollte, welchen wir der Chemie zu verdanken haben; denn sie verschafft uns manche Arzneimittel, welche, um unserer Heilanzeige zu genügen, trefflich passen, und die Chemie wird deshalb immer, solange sie innerhalb der Grenzen der Pharmakopoe bleibt, eine lobenswerte Kunst für den Arzt sein. Aber diejenigen, welche sich zu sehr damit abmühen und plagen, sind nicht von Irrtum und Fehlern freizusprechen... Demjenigen, welcher die Sache genauer überlegt, wird es wohl einleuchten, daß der Hauptmangel der praktischen Medizin nicht darin besteht, daß wir nicht wissen, auf welchem Wege wir dieser oder jener Heilabsicht Genüge leisten können, sondern darin, daß wir die Heilabsicht nicht hinlänglich genau erkennen, der wir Genüge leisten sollen. Denn der unerfahrenste Apothekerlehrling wird mir binnen einer halben Viertelstunde sagen können, durch welches Mittel ich Erbrechen, Abführen oder Schweiß hervorrufen, oder durch welche ich einen Erhitzten abkühlen kann; allein wer mir mit voller Gewißheit sagen kann, wo diese oder jene Art der Arzneimittel den ganzen Verlauf der Krankheit und Heilung hindurch in Gebrauch gezogen werden müsse, der muß notwendig schon mehr in die Medizin eingeweiht sein . . .

„Obschon nun die medizinische Praxis, ihrem Entwicklungsgange gemäß, aus Hypothesen entstanden zu sein scheint, so haben demungeachtet die Hypothesen ihrerseits, wenn sie einigermaßen begrün-

det sind, doch wiederum der Praxis eigentlich ihren Ursprung zu verdanken. Bei hysterischen Affektionen z. B. verordne ich Eisen und andere blutstärkende Mittel und enthalte mich der abführenden (außer in bestimmten Fällen), aber nicht aus der Ursache, weil ich für ausgemacht halte, daß diese Krankheit von geschwächten oder darniedergedrückten Lebenskräften abhänge, sondern weil mich langjährige Beobachtung des Verlaufs der Krankheitserscheinungen gelehrt hat, daß auf Abführmittel eine Verschlimmerung, auf entgegengesetzt wirkende Mittel eine Besserung eintrat. Aus dieser und anderen Beobachtungen entnahm ich mir nun meine Hypothese, so daß hier der Philosoph dem Empiriker nachhinkt. Denn, wenn ich mit der Hypothese angefangen hätte, so würde ich auf dieselbe Weise unsinnig gehandelt haben, wie derjenige, der den oberen Boden und die Balken eines Hauses eher herrichten wollte, als er den Grund gelegt hätte, was indessen nur solchen zu begegnen pflegt, welche sozusagen in die Luft Schlösser bauen wollen; denn diese allein haben das Privilegium, vom oberen Ende anzufangen."

Für die Hippokratische Medizin wird die Stellungnahme des Arztes bei der Behandlung innerer Krankheiten durch folgende Fragestellung gekennzeichnet: 1. In welchen Fällen ist überhaupt ein aktives Verfahren zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs indiziert? 2. Wo ist eine Nachhilfe auf dem Wege, den der natürliche Krankheitsprozeß eingeschlagen hat, erforderlich? 3. In welchen Fällen nützt der Arzt dadurch, daß er den Krankheitsprozeß in andere Bahnen einzulenken sucht, und mit welchen Mitteln soll das dann geschehen?

Da, wo der Arzt dem natürlichen Krankheitsprozeß einfach abwartend gegenübersteht und sich auf die kurative Behandlung beschränkt, und ebenso da, wo er den natürlichen Ablauf des Krankheitsprozesses bloß zu befördern, und zu beschleunigen sucht, steht er konsequent auf dem Boden der Physiatrie; da kommt im wahren Sinne des Wortes die Naturheilmethode zur Geltung. Anders wenn der Arzt sich genötigt glaubt, die natürlichen Krankheitsäußerungen und den spontanen Verlauf des Krankheitsprozesses zu bekämpfen. Man wird ohne weiteres verstehen, daß Hippokrates als überzeugter Anhänger des Glaubens an die zweckmäßig wirkende Naturheilkraft nur nach gewissenhafter Prüfung und reiflichster Überlegung sich zu solchem Unternehmen berechtigt hielt. Jeder Einzelfall bedarf da nach ihm der sorgfältigsten Prüfung, und wenn man einen allgemein geltenden Grundsatz aus seinen Krankengeschichten und Aphorismen deduzieren will, dann ist es vielleicht der Satz, daß

die schädlichen Säfte von lebenswichtigen Organen abgeleitet und nach weniger gefährlichen Stellen des Körpers hingeleitet, oder künstlich entleert werden sollen. Das ist die Heilabsicht, welche Hippokrates mit dem Aderlaß verbunden hat; in diesem Sinne wurden von ihm Abführmittel, Brechmittel und andere säfteentleerende Mittel bei Gehirnkrankheiten und Brustkrankheiten gegeben. In diesem Sinne auch führte er die hautreizenden Mittel, die sogenannten Derivantien und Exutorien, heiße Fußbäder, blasenziehende Mittel, Fontanellen, das Glüheisen u. a. in die Medizin ein. Diese aktive Heilmethode, welche den Namen der revulsorischen Heilmethode bekommen hat, ist zeitweise von der Schulmedizin späterer Jahrhunderte verlassen worden, hat aber stets eine große Popularität behalten und wird wohl auch nie ganz aus dem Arsenal der Heilkunde verdrängt werden können. Soweit es sich um medikamentöse Mittel handelt, soll in der Hippokratischen Medizin durch dieselben ein pathologischer Zustand an ganz anderer Stelle gesetzt werden als an derjenigen, auf welche man heilbringend wirken will. Die Hippokratischen Mittel haben mit der nachgewiesenen oder vermuteten Krankheitsursache gar nichts zu tun; sie sind mit dem krankheiterzeugenden Stoff weder identisch, noch auch sind sie ihm ähnlich, und ebensowenig sind sie in der Wirkung entgegengesetzt. Daher tragen diese Mittel in der Medizin den Namen der allöopathischen, was besagen will, daß sie ganz andersartig sind als die krankheitserzeugende Ursache.

II.

Allopathie, Homöopathie, symptomatische Therapie.

Die allöopathischen Heilfaktoren der Hippokratischen Medizin sind nicht zu verwechseln mit den allopathischen des Galen, welche Zustände im kranken Organismus herbeiführen sollen, die den Krankheiten, welche man bekämpfen will, direkt entgegengesetzt sind. Der Allopath steht auf ganz anderem theoretischen Standpunkt als der Allöopath. Dieser setzt einen krankmachenden Stoff in den Körpersäften voraus und will ihn mit seinen Medikamenten nach einer anderen Stelle hinleiten oder aus dem Körper entfernen; jener dagegen beabsichtigt, die Tätigkeit erkrankter Organe umzustimmen durch Mittel, die auf das kranke Organ selber in entgegengesetztem Sinne einwirken wie die krankmachende Ursache, oder aber er will durch antagonistische Organe ein Gegengewicht gegen eine krankhafte Organtätigkeit in die Wagschale werfen. Contraria contrariis, dieser Grundsatz der Galenischen Medizin, ist das Leitmotiv der Allopathie, welche in der sogenannten physiologischen Medizin ihre Hauptstütze findet. Muskel- und Nervenlähmungen sollen durch

Mittel bekämpft werden, welche nachgewiesenermaßen krampferregende Wirkung haben, und umgekehrt sollen Krampfzustände durch lähmende Mittel beseitigt werden. Kollapszustände sollen durch exzitierende, Exzitationszustände durch sedative und schlafmachende Mittel, Fieberzustände durch Antipyretika in ihr Gegenteil übergeführt werden.

Die allopathische Heilmethode ist — im Gegensatz zu der später zu besprechenden ätiologischen Therapie — eine symptomatische Therapie, welche auf den ersten Blick recht plausibel und rationell erscheint, aber in der Praxis so klägliche Ergebnisse gezeitigt hat, daß Paracelsus und Sydenham ebenso wie die berühmten Diagnostiker der Wiener Schule im Beginn des vorigen Jahrhunderts und die bahnbrechenden Vertreter der Naturwissenschaft in seiner zweiten Hälfte, nicht anders als mit Hohn und Spott oder mit Entrüstung von ihr sprechen konnten. Sie wird von L. Büchner, dem Verfasser von „Kraft und Stoff", folgendermaßen kritisiert:

„Die sogenannte rationelle Therapie (Virchows Arch. Bd. VI, S. 280) konnte nicht halten, was sie versprach . . . . Wie konnte auch eine Zusammenstellung von Grundsätzen, die, wenn wir ehrlich gegen uns selbst sein und die mit Floskeln ärmlich verbrämte Wahrheit ans Licht ziehen wollen, aus nichts anderem bestand, als aus der Ermahnung, kalt zu machen, wo es zu warm, und warm, wo es zu kalt sei, hinwegzunehmen, wo zuviel, und hinzuzutun, wo zu wenig, flüssig zu machen, wo etwas stockt, und wiederum zu verschließen, wo es fließt, aufzulösen, wo es zu fest, und zusammenzuziehen, wo es zu weich sei — wie konnte eine Zusammenstellung solcher Grundsätze, welche weit weniger aus Erfahrung, als aus theoretischer Abstraktion gezogen waren, welche allgemeine Eigenschaften der Arzneimittel voraussetzten, die diese oft gar nicht besitzen, und deren Ausführung endlich im einzelnen Falle auf ganz relativen Anschauungen beruhen mußte — wie konnte sie, sagen wir, Anspruch auf wissenschaftliche Geltung machen? Jeder Versuch, diesem alten Schlendrian einen neuen Frack anzuziehen, mußte mißlingen, und vorurteilsfreie Ärzte, deren Gewissen noch nicht durch jahrelange Routine verhärtet ist, mögen heutzutage kaum mehr ohne eine Art von innerer Beschämung ein Rezept nach diesen Begriffen verschreiben."

Auch Hahnemanns Homöopathie ist symptomatische Therapie, die aber nach dem Grundsatz „Similia similibus" verfährt. Sie will ein ὅμοιον, ein simile, d. h. eine ähnliche Krankheit bewirken wie die zu bekämpfende. Hahnemanns Grundsatz war nach unseren jetzigen Kenntnissen gar nicht so übel. Ausgehend von dem Pockenschutz durch die Vakzination, nahm er zu-

nächst an, daß ein krankheiterregender Stoff bei geeigneter Dosierung zum Heilmittel werden könne für die Krankheit, welche er hervorruft. Dann aber spielte bei Hahnemann noch die Vorstellung eine Rolle, daß der kranke Mensch anders auf Medikamente reagiert wie der gesunde, was empirisch durch Heilversuche am Menschen festgestellt werden müsse.

Wenn Hahnemann nichts weiter verbrochen hätte als seinen therapeutischen Grundsatz, dann brauchte es um seine Reputation gar nicht so schlecht zu stehen. Er hätte damit sogar die Mission Pasteurs schon im Beginne des 19. Jahrhunderts übernehmen können. Seine Sünden liegen ganz wo anders. Ihm fehlte das naturwissenschafltiche Gewissen Pasteurs, welches Hypothesen und Grundsätze zwar respektierte, aber doch nur insoweit, als die Tatsachen der Erfahrung damit übereinstimmen. „Nous avons une passion supérieure, c'est la vérité", war Pasteurs Geständnis und Wahlspruch. Hahnemann hat diese naturwissenschaftliche Denkungsweise nicht gehabt. Schon Bretonnau kennzeichnete die praktische Homöopathie, bei aller Anerkennung des ihr zugrundeliegenden gesunden Gedankenkeims, als Charlatanerie und konstatierte, daß für die Lehre von der homöo- und isotherapeutischen Wirkung krankheitserregender Stoffe es gut war, wenn sie von wissenschaftlich denkenden Medizinern ignoriert und vergessen wurde. „Dans l'intérêt de l'art médical mieux vaut qu'un fait majeur soit oublié que perverti", ist sein hierauf bezüglicher Ausspruch.

Übrigens finden sich schon bei Paracelsus Anklänge an die Lehren der Homöopathie.

Neben dem heuristischen Satz „similia similibus" sind noch andere Besonderheiten in der Homöopathie zu erwähnen. Sie arbeitet mit weitgehenden Verdünnungen der medikamentösen Stoffe (Potenzen) und knüpft daran allerlei mystische Vorstellungen und Verordnungen. Sie setzt ferner spezifische Beziehungen zwischen ihren Mitteln und der zu bekämpfenden Krankheit voraus; und das kann man ihr vielleicht zum Verdienst anrechnen in einer Zeit, wo die medizinische Wissenschaft mit Virchow „Spezifiker und alles Spezifische" in der Heilkunde in Acht und Bann tat.

21.

Geschichte der Toxine und Antitoxine[1]).

A. Toxine.

I.

Der historischen Darstellung der Lehre von den Toxinen soll im vorliegenden Abschnitt die Begriffsbestimmung des Wortes „Toxin"

[1]) Aus Handbuch der Immunitätsforschung und experimentellen Therapie Bd. I.

und ein Bericht über die Namengebung für die verschiedenen Toxinmodifikationen vorausgeschickt werden.

Unter einem „Toxin" verstehen wir einen giftigen Proteinkörper, welcher die Fähigkeit besitzt, im tierischen Organismus die Produktion von spezifischen Antikörpern auszulösen. Eine solche Fähigkeit kommt weder den anorganischen Giften, noch den giftigen Alkaloiden und anderen Derivaten von pflanzlicher und tierischer Herkunft zu. Bis zum Pepton denaturierte Proteinkörper produzieren gleichfalls keine Antikörper [1]).

Die genuinen Proteine (Albumine und Globuline), die Proteide, auch Albumosen, welche gleich den Globulinen in reinem neutralen Wasser unlöslich sind, besitzen nämlich die Fähigkeit zur Antikörperproduktion. Sie sind, wie wir uns nach dem Vorgang von Deutsch (Detre) ausdrücken, Antigene. Ursprünglich atoxische Antigene werden zu starker Giftwirkung befähigt, wenn sie einige Wochen nach voraufgegangener Erstinjektion von neuem parenteral einverleibt werden. Wir wissen, daß diese sekundäre Giftwirkung auf der Produktion eines sensibilisierenden (anaphylaktischen) Antikörpers beruht; wir wissen ferner, daß die so zustandekommende Sensibilisierung spezifisch ist; nur gegenüber einem Proteinkörper von der Art desjenigen, welcher die Antikörperproduktion bewirkt hat, tritt sie in Erscheinung.

In ihrer Eigenschaft als Giftkörper für ein spezifisch sensibilisiertes Individuum bezeichne ich die Proteine als Anatoxine. Das anatoxische Vergiftungsbild ist im wesentlichen immer das gleiche, unabhängig von der Natur und Herkunft der verschiedenen Anatoxine. Es wird am sichersten und bei verhältnismäßig geringer Dosierung nach intravaskulärer Anatoxininjektion hervorgerufen. Den am meisten charakteristischen Ausdruck findet die anatoxische Vergiftung im anaphylaktischen Shock der Meerschweinchen. Als Ursache des anaphylaktischen Shocks haben wir eine unter dem Einfluß der vereinigten Wirkung von Anatoxin und anaphylaktischen Antikörper entstehende Blutgiftigkeit anzusehen. Wenn das giftige Blut einen isolierbaren Giftkörper enthält, welcher bei normalen Meerschweinchen die Symptome des anaphylaktischen Shocks hervorzurufen vermag, so bezeichne ich nach dem Vorgang von Richet (1), dem Schöpfer des Namens „Anaphylaxie", diesen Giftkörper als „Apotoxin", wozu aber zu bemerken ist, daß die bisher unter diesem Namen studierten Körper

[1]) Gegen die Behauptung, daß nur Proteinkörper zur Produktion von spezifischen Antikörpern befähigt sind, ist geltend gemacht worden, daß man sogar mit einem anorganischen Gift, dem Arsen, Antikörperproduktion bekommen kann. Die experimentelle Analyse der Arsen-Immunisierung lehrt jedoch, daß erst nach voraufgegangener Arsenprotein-Bildung der Antikörper entsteht, und daß dieser dann seinerseits wiederum ein Proteinkörper ist.

— einschließlich des in vitro von Friedberger (2) dargestellten Anaphylatoxins — eine antigene Wirkung nicht zu haben scheinen und deswegen nur einen zweifelhaften Anspruch auf einen Platz unter den „Toxinen" besitzen. Man kann die Apotoxine als Übergangsprodukte von den Toxinen zu den übrigen organischen Giften betrachten, ähnlich wie „Peptone" als Übergangsprodukte von den genuinen Proteinkörpern zu ihren proteinfreien Derivaten aufzufassen sind.

Die am meisten studierten Repräsentanten der Anatoxine, die Blutsera, sind zum großen Teil für nicht sensibilisierte Individuen atoxisch; es gibt unter ihnen aber auch solche, welche gleich dem Aalserum eine primär-toxische Wirkung besitzen; andererseits kennen wir unzweifelhafte Toxine, welche — ähnlich wie das Diphtheriegift für Mäuse — auf manche Tierarten primär kaum eine Giftwirkung ausüben. Das unter dem Namen „Tuberkulin" so viel studierte Tuberkulosegift und das Rotzgift („Malleïn") bezeichne ich aus später zu erörternden Gründen als Anatoxoide; beide Gifte sind für die meisten Tierarten primär atoxisch.

II.

Das erste toxische Protein hat wohl Panum (3) entdeckt und im Jahre 1856 in dänischer Sprache beschrieben. 1874 teilte er in Virchows Archiv seine Untersuchungsergebnisse mit.

Panum gewann durch Extraktion eines Bakteriengemisches ein Gift, welches nach subkutaner und intravenöser Injektion Kaninchen unter einem ähnlichen Symptomenkomplex krank machte, wie das belebte Ausgangsmaterial. Vom Magen aus gegeben, war dieses Gift viel weniger wirksam als nach parenteraler Injektion; aber auch parenteral hörte die Giftwirkung auf, wenn die Reinigungsversuche so weit getrieben wurden, daß das danach entstandene Produkt keine Eiweißreaktion gab.

Wenn wir nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse das Panumsche Bakterientoxin klassifizieren wollen, so werden wir es in eine Reihe mit den Bakterienproteinen von Hans Buchner (4) stellen dürfen. Die Tatsache, daß Panum nicht mit Reinkulturen gearbeitet hat, kann seine Priorität in bezug auf die Toxinentdeckung ebensowenig beeinträchtigen, wie seine Unkenntnis in bezug auf die Existenz verschiedenartiger Infektionserreger unter den Bakterien.

Unter dem Einfluß der epochemachenden Publikation von Robert Koch (5) über die Ätiologie der Wundinfektion vom Jahre 1878 wurde die durch Panum angebahnte toxische Infektionstheorie zugunsten der parasitären vollständig in den Hinter-

grund gedrängt, bis 1887/88 Löffler (6) und 1888 Roux (in Gemeinschaft mit Yersin (7) das Diphtheriegift entdeckten. Insbesondere mit dem Namen von Roux ist der Beginn der neuen Ära in der Lehre von den Infektionskrankheiten verknüpft. Seitdem wir durch seine epochemachenden Arbeiten die Bedingungen kennen gelernt haben, unter welchen das Diphtheriegift aus Fleischpeptonbouillonkulturen in einfachster Art und Weise gewonnen werden kann, und seitdem wir durch ihn die Proteinnatur, die Thermolabilität, die Spezifizität und die sonstigen Eigenschaften dieses Giftes kennen gelernt haben, wurden bald noch verschiedene andere Infektionsgifte in Reinkulturen von bakteriellen Krankheitserregern gefunden, und mehr und mehr gewöhnte man sich daran, die Symptome einer Infektionskrankheit als Reaktion auf die Giftwirkung belebter Infektionsstoffe zu interpretieren, zumal nach der Entdeckung der Tatsache, daß manche Infektionskrankheiten verhütet und geheilt werden können, ohne jede Rücksichtnahme auf die lebenden Krankheitserreger, allein durch die Unschädlichmachung des von ihnen produzierten Giftes.

III.

Voraufgegangen war der Entdeckung des Diphtheriegiftes das Studium des Abrins, eines aus dem Samen der Papilionacee „Abrus precatorius" extrahierten Proteinkörpers, welchen im Jahre 1884 Bruylant und Vennemann (8) als Enzym, Warden und Waddel (9) aber als toxisches Protein proklamierten. Die beiden letzteren Autoren gewannen das Abrin durch Alkoholfällung des wässerigen Extraktes aus pulverisiertem Abrus-Samen nach vorausgegangener Entfettung desselben mit Hilfe von Chloroform und Alkohol. Sidney Martin (10) erklärte im Jahre 1887 das von ihm genauer analysierte Abrin für ein Mischprodukt von Globulin und Albumose, welches nach der Koagulation bei ca. 75° seine Giftigkeit verliert. Kaninchen werden nach subkutaner Injektion von $^1/_{300}$ Abrin auf 1000 g Körpergewicht (1:300000) schläfrig, appetitlos, bekommen profuse bluthaltige Durchfälle und zeigen bei der Sektion blutig gefärbte Exsudate in der Brust- und Bauchhöhle. Die Bauchorgane sind sehr blutreich. Auf der Außenfläche des Herzens sind zahlreiche Ekchymosen zu erkennen und das Blut zeigt nur geringe Tendenz zur Koagulation. Vom Magen aus gegeben ist das Abrin zwar nicht ungiftig, aber weniger wirksam als nach parenteraler Verabfolgung.

Bald nach der Abrinentdeckung wurde aus Ricinus communis, ein chemisch ganz ebenso zu beurteilendes Toxin, das Ricin, von Stillmark (11) dargestellt (1889), dem dann anfangs der 90er Jahre noch mehrere andere toxische Pflanzenproteine (Robin, Phallin, Crotin usw.) sich anschlossen.

IV.

Im Anschluß an die Diphtheriegiftgewinnung nach der Methode von Roux hat im Jahre 1889 Kitasato (12) aus der ihm zuerst gelungenen Reinkultur des Tetanuserregers das Tetanusgift gewonnen, nachdem kurz vorher im keimfreien Filtrat von Mischkulturen schon Knud Faber ein Gift mit der Fähigkeit zur Erzeugung von typischem Tetanus demonstriert hatte.

Das Tetanusgift kann leichter und in viel höherem Grade wie das Diphtheriegift durch atmosphärische Einflüsse (Licht, Temperatur, oxydierende Luftsauerstoffwirkung), durch chemische Agentien (Jodtrichlorid, Jod), durch Katalyse (Platin, Palladium, organische Fermente), durch elektrische Strahlung usw., entgiftet werden. An ihm sind zuerst die Giftabschwächungsphänomene von mir und meinen Mitarbeitern (Wernicke, Knorr, Ransom, v. Lingelsheim u. a.) genauer studiert und analysiert worden. Deswegen und auch aus dem Grunde, weil das Tetanusgift bei der Entdeckung der Antitoxine eine hervorragende Rolle gespielt hat, verdient es neben dem giftigen Bakterienprotein Panums, dem Abrin von Warden und Waddel, dem Diphtheriegift von Roux in der Geschichte der Toxine besonders aufgezählt zu werden.

V.

Auch dem für die Immunitätslehre von alters her so bedeutsamen Schlangengift (13) und einigen namentlich von Plinius uns überlieferten Pflanzengiften gebührt in der Geschichte der Toxine ein hervorragender Platz. In bezug auf das Schlangengift wurde — wie wir aus dem epischen Gedicht Pharsalia des Lucanus entnehmen können — zur Zeit der afrikanischen Feldzüge Catos das Wort „immunitas“ im Sinne eines Krankheitsschutzes von den Römern auf das Volk der Psyller angewendet. Der jüngere Plinius (14) spricht statt dessen von „repugnantia“ und berichtet von den Marsern, daß sie nicht bloß gegenüber dem Schlangengift, sondern auch gegenüber dem Skorpionen- und Bienengift Krankheitsschutz besaßen.

Neben dem Schlangengift und anderen Giften von animalischer Herkunft haben in alter Zeit insbesondere die am Schwarzen Meer wohnenden Völkerschaften viele Pflanzengifte gekannt, die wir deswegen den Toxinen zurechnen müssen, weil sie nach dem glaubwürdigen Bericht des Plinius die Fähigkeit besaßen, auf isopathischem Wege Immunität zu erzeugen, was für uns gleichbedeutend ist mit der Fähigkeit zur Antikörperproduktion. In dem Gedicht, welches die Fahrt der Argonauten nach Kolchis beschreibt (1200 v. Chr.) wird sogar erzählt, daß in diesem Lande in einem

botanischen Garten Pflanzen gezogen wurden, deren Gifte an Tieren und an zum Tode verurteilten Menschen geprüft und zur isopathischen Immunität benutzt wurden. Zu den aus pontischen Ländern herstammenden giftigen Pflanzen gehören nach Plinius Colchicum, Atropa Belladonna, Aconitum u. a. Die arzneikundige Kolchische Medea kann als Vorläuferin des pontischen Königs Mithridates auf demjenigen Forschungsgebiet angesehen werden, welches von französischen Autoren jetzt noch durch das Wort „Mithridatisme" gekennzeichnet wird. Wenn Medea durch Bluttransfusion der Sage nach verjüngende Heilwirkungen ausübte, und wenn Mithridates Enten mit Gift behandelte, um ihr Blut hinterher als Gegengift zu verwerten (Plinius l. c., Liber XXV), so muß sogar die Serumtherapie als eine nach Jahrtausenden erfolgte Wiederentdeckung uralter medizinischer Weisheit angesehen werden, die vollständig verloren gegangen war, als die staatlich legitimierten Pharmakopoen statt der genuinen organischen Gifte animalische und vegetabilische Dekokte und durch chemische Eingriffe denaturierte Gifte organischen Ursprungs in ihren Arzneimittelschatz aufnahmen. Die Schilderung der in der römischen Kaiserzeit durch Pilzextrakte (z. B. durch das Gift des Hutpilzes „Boletus" — mit welchem Claudius Tiberius durch Agrippina vergiftet wurde) hervorgerufenen Vergiftungsbilder, mit ihrem langen Inkubationsstadium und schleichenden Verlauf, spricht gleichfalls dafür, daß in alter Zeit vorwiegend genuine toxische Proteinkörper von Heilkünstlern und Giftmischern benutzt worden sind. Toxine von der Art des Ricins und Abrins mögen damals schon gut studiert worden sein, sind aber in Vergessenheit geraten, als im Mittelalter die mineralischen Gifte und Heilmittel das Interesse der medizinischen Alchymisten in erster Linie fesselten, und als dann hinterher auch die toxischen Proteine durch chemische Künste so umgewandelt wurden, daß sie ihren antigenen Toxincharakter dabei einbüßten.

Unter den schon in alter Zeit bekannten Toxinen beansprucht das Schlangengift nicht bloß deswegen unsere besondere Aufmerksamkeit, weil es mit der Immunitätslehre am innigsten verknüpft ist, sondern auch deswegen, weil die Aufklärung der chemischen Toxinnatur gerade am Schlangengift mit besonderem Eifer von verschiedenen Forschern versucht worden ist.

Der erste Forscher, welcher sich mit der chemischen Natur der Schlangengifte beschäftigte, war A. Gautier. Im Jahre 1881 veröffentlichte er eine Arbeit (15), in welcher er als „la najine" und „l'élaphine" zwei aus Schlangengiften gewonnene Alkaloide beschrieb. Gautier erkannte aber später, daß diese Alkaloide nicht das giftige Prinzip der Schlangengifte repräsentieren, daß vielmehr die Schlangengiftwirkung gebunden ist an eine stickstoffhaltige,

nicht kristallisierbare Substanz, die den Globulinen und Albumosen nahesteht.

Durch die Untersuchungen von Weir-Mitchell und Ed. T. Reichert (16), welche Autoren ca. 200 im Zoologischen Garten in Philadelphia lebend gehaltene Giftschlangen verschiedenster Art und außerdem noch eingetrocknetes Schlangengift von verschiedener Herkunft geprüft haben, ist festgestellt worden, daß nur die flüssigen Bestandteile des Drüsensekretes der Schlangen giftige Substanz enthalten. Die in der Flüssigkeit schwebenden festen Körper sind ungiftig. Die chemische Analyse erwies das Vorhandensein von Globulin und Albumose in der giftigen Flüssigkeit aller untersuchter Schlangen. Auch hier, wie beim Abrin, war die Albumose weniger energisch wirksam und machte mehr lokale Vergiftungserscheinungen, während das Toxoglobulin ohne nennenswerte Irritation an der Injektionsstelle giftige Allgemeinwirkung äußerte. Das spricht dafür, daß die Albumose ein durch Denaturierung des genuinen giftigen Proteinkörpers entstandener Körper ist, der durch den Akt der Denaturierung abgeschwächt wird. An einem proteolytischen Ferment, welches die Verwandlung von genuinem Protein in denaturiertes bewirken kann, dürfte es im Speichel der Schlangen kaum fehlen. Übrigens scheint die Denaturierung nach den Angaben der beiden genannten Forscher nicht bloß bis zur Albumosenbildung, sondern bis zu wirklichem Kühneschen Pepton erfolgen zu können. Die Lokalwirkung, welche durch das isolierte Protein des flüssigen Giftdrüsensekrets erzeugt wird, äußert sich zuerst in starker Schwellung mit Blutextravasation; später entsteht feuchte Gangrän.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Toxinen ist das Schlangentoxin gegenüber thermischen und chemischen Einflüssen relativ stabil. Auch dadurch nimmt es eine Sonderstellung ein, daß es zufolge meiner eigenen Untersuchungen vom Magen aus nicht viel weniger wirksam ist, wie nach parenteraler Verabreichung; wenigstens fand ich für ein von Herrn Calmette bezogenes Schlangengift, daß es für Meerschweinchen stomachal nur $7^1/_2$mal weniger giftig war wie subkutan; am giftigsten fand ich es nach intrazerebraler Applikation, wobei mit 1 g 9 Millionen Gramm Lebend-Meerschweinchengewicht tödlich vergiftet wurden, gegenüber $1^1/_2$ Millionen Gramm bei subkutaner und $^1/_5$ Millionen Gramm bei stomachaler Giftinjektion. Im Gegensatz zu der Giftigkeit des Schlangentoxins im Fütterungsversuch fand ich das stärkste Diphtheriegift und Tetanusgift stomachal fast unwirksam. Die Differenz zwischen subkutaner und intrazerebraler Toxizität bei diesen beiden Giften ist nur gering. Die größte Differenz zwischen der Toxizität bei subkutaner und intrazerebraler Injektion fand ich beim Rotzgift, von welchem eines meiner Präparate in 1 g subkutan nur für 2500 g

Meerschweinchengewicht, intrazerebral aber für 7 500 000 g die tödliche Minimaldosis enthielt. Beim Tuberkulosegift fand v. Lingelsheim (17) in meinem Institut das subkutane und intrazerebrale Toxizitätsverhältnis für normale Meerschweinchen 1:800, für tuberkulöse aber noch beträchtlich höher.

VI.

Als besonderen Toxintypus möchte ich hervorheben das von Richard Pfeiffer (18) als Endotoxin bezeichnete Gift der Choleravibrionen, welches er 1892 in Gestalt der durch Chloroformdämpfe abgetöteten Erreger der asiatischen Cholera studiert hat.

Auch die schonendsten chemischen Reagentien, ebenso wie das Erhitzen über 60°, längeres Eintrocknen usw. schädigen den toxischen Effekt der Choleravibrionen, und es bleiben danach sekundäre Giftstoffe zurück, die sich wie ein abgeschwächtes Toxin verhalten.

In Flügges Lehrbuch „Die Mikroorganismen" vom Jahre 1896 macht R. Pfeiffer (19) folgende Angaben über das genuine Choleragift:

„Das intrazelluläre Choleragift hat sehr merkwürdige physiologische Eigenschaften. Während die bisher genauer studierten Bakterientoxine, das Diphtherie- und Tetanusgift, eine ganz ausgesprochene Inkubation erkennen lassen, tritt die Aktion des Choleragiftes äußerst rapid ein, geht dafür aber, im Gegensatz zu dem heimtückischen protrahierten Verlauf der Tetanus- und Diphtherievergiftung, wenn die Dosis nicht tödlich war, sehr rasch wieder vorüber. Häufig findet man Tiere, welche am Abend schwer krank mit Temperaturen von 30° C dalagen, am nächsten Morgen schon wieder ganz munter mit fast normaler Körperwärme. Dabei hängt die Schwere der Intoxikation nicht allein von der Giftdosis ab, sondern auch sehr wesentlich von der Applikationsweise oder vielmehr von der Schnelligkeit der Resorption. Am raschesten und in den minimalsten Quantitäten wirkt das Toxin von der Blutbahn aus; erheblich größere Quantitäten braucht man zur tödlichen Vergiftung bei intraperitonealer Injektion, und noch um das Mehrfache höher ist die Dosis letalis vom Subkutangewebe aus. Vom Darm werden, solange das Epithel unverletzt ist, die Choleragiftstoffe überhaupt nicht resorbiert. Dagegen tritt tödliche Vergiftung ein, wenn das Darmepithel beispielsweise beim Meerschweinchen durch die intraperitonealen Einspritzungen größerer Mengen der spirituösen Opiumtinktur, wie bei dem Kochschen Versuche, geschädigt wird."

Das R. Pfeiffersche Choleragift erzeugt einen bakteriolytischen Antikörper von komplexer Natur. Er ist zusammen-

gesetzt aus einem thermostabilen spezifischen Immunkörper, welcher nur auf isopathischem Wege gewonnen werden kann und aus dem nichtspezifischen H. Buchnerschen Alexin.

Alles, was R. Pfeiffer vom Cholera-Bakteriolysin in bezug auf den Mechanismus seiner Wirksamkeit festgestellt hat, kann übertragen werden auf das spezifisch-proteolytische Ferment, welches im anaphylaktischen Organismus denjenigen Proteinkörper abbaut, gegenüber welchem dieser Organismus sensibilisiert worden ist. Ich habe für dieses aus einem spezifischen Antikörper und aus Alexin (Komplement) bestehende komplexe Ferment in meinem Buche „Einführung" (20) den Namen „Analexin" vorgeschlagen und das Cholera-Bakteriolysin entspricht gleichfalls meinem Analexinbegriff.

Meerschweinchen, welche mit dem Pfeifferschen Choleravibrionenprotein vorbehandelt sind, können ebensogut als „sensibilisiert", oder „anaphylaktisiert" angesehen werden wie die mit Blutserum vorbehandelten Meerschweinchen, und man darf behaupten, daß die im Laufe der letzten Jahre so viel studierten anaphylaktischen Phänomene Analoga sind der von R. Pfeiffer vor 22 Jahren entdeckten Choleravergiftungsphänomene nach erstmaliger und mehrmaliger Choleragiftzufuhr. Ob wir das Choleratoxin noch weiterhin „Endotoxin" nennen und die Toxine von der Art des Diphtheriegiftes und Tetanusgiftes dementsprechend als „Exotoxine" unterscheiden sollen, sehe ich als eine Streitfrage an, die nicht so wichtig ist wie die Frage, ob man nicht gut daran tut, das Choleratoxin dem Serumprotein und anderen an sich nur wenig giftigen Proteinen an die Seite zu stellen, welche bei wiederholter Anwendung eine verstärkte Giftwirkung entfalten. Die Tatsache, daß die Choleragift-Sensibilisierung von ihrem Entdecker vorwiegend unter dem Gesichtspunkt der Immunität betrachtet wurde, insofern als sensibilisierte Individuen den Import von einer relativ geringen Choleravibrionendosis mit bakteriolytischer Abtötung beantworten, hat eine solche Analogisierung lange Zeit verhindert. Aber für das richtige Verständnis des Antikörperproblems halte ich es für sehr wichtig, daß wir die prinzipielle Gleichheit im Entstehungs- und Wirkungsmechanismus der proteolytischen und bakteriolytischen Antikörper nicht aus dem Auge verlieren. Unter diesem Gesichtspunkt wird uns das Choleragift zu einem Toxin, welches im wesentlichen die Eigenschaften derjenigen Toxine teilt, die ich oben als Anatoxine bezeichnet habe.

VII.

In gewissem Sinne kann man auch das Kochsche Alttuberkulin (21) zu den Anatoxinen rechnen, insofern es nämlich in viel höherem Grade für spezifisch sensibilisierte Individuen giftig

ist, wie für normale; es entspricht aber meinem Anatoxinbegriff deswegen nicht ganz, weil normale Individuen nicht durch das Tuberkulin selbst, sondern durch die Tuberkulin produzierenden Tuberkelbazillen tuberkulinüberempfindlich werden.

Das Tuberkulin wurde von R. Koch im Jahre 1890 in Gestalt eines bei 80—100° eingeengten Extraktes aus Glyzerin-Bouillon-Tuberkelbazillenkulturen in den Handel gebracht. Wahrscheinlich ist das wirksame Prinzip ein dem Pepton nahestehendes Proteinderivat, welches den antigenen Charakter eingebüßt hat und demzufolge als „Toxin" im strengen Sinne dieses Wortes nicht anzusehen ist. Ich bezeichne es als „Anatoxoid" und bin geneigt, auch das unter dem Namen Malleïn im Handel befindliche Rotzgift als Anatoxoid aufzufassen. Die Tatsache, daß Proteinderivate, welche nicht zur Hervorrufung eines anaphylaktischen Zustandes befähigt sind, gleichwohl anaphylaktische Symptome provozieren können bei Individuen, die mit der antigenen Muttersubstanz der Derivate sensibilisiert sind, ist vielleicht so zu erklären, daß sie auf ein Gewebe einwirken, welches unter dem Einfluß des giftproduzierenden Virus einen durch das Derivat präzipitierbaren Antikörper gebildet hat.

In der Geschichte der Toxine darf die Toxoidlehre Ehrlichs, welche in hohem Grade anregend eingewirkt hat auf das medizinische Denken, nicht mit Stillschweigen übergangen werden. Sie kann aber erst nach der Bekanntschaft mit der Lehre von den Antitoxinen richtig verstanden werden.

B. Antitoxine.

VIII.

Am 4. Dezember 1890, in Nr. 49 der Deutschen medizinischen Wochenschrift, ist zum ersten Male über die Existenz eines vom lebenden Organismus produzierten giftneutralisierenden Immunitätsfaktors berichtet worden (22). Die Mitteilung dieser Entdeckung enthielt gleichzeitig die Angabe, daß bei zwei für den Menschen wichtigen Krankheiten, bei der Diphtherie und beim Tetanus, das Inkrafttreten der Wirkung des giftneutralisierenden Immunkörpers Krankheitsschutz gewährt gegenüber der Infektion mit dem lebenden Diphtherievirus und Tetanusvirus. Es wurde ferner die strenge Spezifizität der immunisierenden Leistungsfähigkeit betont, insofern als der Diphtheriegift neutralisierende Immunkörper nur sein Antigen unschädlich macht, aber alle anderen Gifte unbeeinflußt läßt.

In bezug auf das Vorkommen der antitoxischen Immunkörper wurde darauf hingewiesen, daß sie in der zellfreien Blutflüssigkeit sich nachweisen und mit dem Blutserum sich auf andere Individuen übertragen lassen. Bei der Mischung des Immunkörpers speziell mit dem Tetanusgift sei bei quantitativ durchgeführten Versuchen

die giftwidrige Kraft — für welche ich damals schon die Bezeichnung „antitoxisch" vorschlug — so groß gefunden worden, daß ein Vielhundertfaches der tödlichen Minimaldosis mit Hilfe des antitoxischen Serums für Mäuse vollkommen unschädlich gemacht werden könne.

IX.

Die Art der Antitoxingewinnung war in der am 4. Dezember 1890 von mir in Gemeinschaft mit Kitasato publizierten Arbeit nicht näher beschrieben worden. Acht Tage später aber veröffentlichte ich (23) 4 verschiedene Methoden, bei deren Anwendung Meerschweinchen diphtherieimmun wurden und gleichzeitig das Diphtherieantitoxin produzierten. Diese Methoden enthalten im wesentlichen alle Immunisierungsprinzipien, welche im Laufe der Zeit dann auf große Tiere, zum Zwecke der Heilserumgewinnung, Anwendung gefunden haben. Ich zitiere hier wörtlich, was ich vor nunmehr beinahe 25 Jahren über die Diphtherieimmunisierung gesagt habe.

„1. Eine der Immunisierungsmethoden, welche ich auf Grund eigener Versuche als sehr zuverlässig bezeichnen kann, ist von Prof. C. Fränkel in der Berliner klinischen Wochenschrift (24) genau beschrieben worden; sie beruht auf der Anwendung sterilisierter Kulturen; man ist mit Hilfe derselben imstande, in 10—14 Tagen Meerschweinchen für solche Impfungen unempfänglich zu machen, welche für normale Meerschweinchen sicher tödlich sind.

2. Ferner habe ich Meerschweinchen in folgender Weise immun gemacht: Ich setzte zu 4 Wochen alten Kulturen Jodtrichlorid in solcher Menge hinzu, daß dasselbe in der Kultur im Verhältnis von 1 : 500 enthalten war, und ließ das Jodtrichlorid 16 Stunden auf die Kultur einwirken. Dann spritzte ich zwei Meerschweinchen von der so behandelten Kultur 2 ccm in die Bauchhöhle.

Nach 3 Wochen infizierte ich nun die Meerschweinchen mit 0,2 ccm einer Diphtheriekultur, die 4 Tage lang in einer Bouillon mit Jodtrichloridzusatz 1 : 5500 gewachsen war. Das Kontrolltier starb nach 7 Tagen; die beiden vorbehandelten Tiere blieben am Leben.

Nach weiteren 14 Tagen vertrugen dann beide Tiere so viel von einer vollvirulenten Diphtheriekultur, als für normale Meerschweinchen genügte, um dieselben nach 36 Stunden zu töten.

Bei beiden ebengenannten Methoden sind es die Stoffwechselprodukte, die von den Diphtheriebazillen in Kulturen erzeugt werden, durch welche die Immunität zustande kommt.

3. Es gelingt aber auch die Immunisierung durch diejenigen Stoffwechselprodukte, welche von den Diphtheriebazillen im lebenden tierischen Organismus erzeugt werden. Untersucht man an Diphtherie verendete Tiere, so läßt sich überaus häufig in der Pleurahöhle ein bernsteingelbes, zuweilen aber auch gar nicht gefärbtes und in anderen Fällen blutiges Transsudat nachweisen. Die Menge desselben ist sehr wechselnd. Meist beträgt es bei Meerschweinchen nicht mehr als 1—5 ccm; in nicht seltenen Fällen aber habe ich von einem einzigen Meerschweinchen bis zu 15 ccm gewinnen können.

Dieses Transsudat enthielt in mehr als 50 untersuchten Einzelfällen nie Diphtheriebazillen; aber es besitzt für Meerschweinchen toxische Eigenschaften. Der Grad der Toxizität ist nicht immer der gleiche, und ich habe den Eindruck gewonnen, daß die blutigen Transsudate giftiger sind als die hellgefärbten. Aber auch nach subkutaner und intraabdomineller Injektion von durchschnittlich 10—15 ccm nicht blutigen Transsudats starben die meisten Meerschweinchen nach mehreren (bis zu 10) Tagen; bei der Sektion findet man dann ausgedehntes hämorrhagisches Ödem an der Injektionsstelle; Transsudat in der Pleurahöhle ist meist nur spärlich vorhanden; jedoch ist ein anderer

Befund, der bei diphtherieverstorbenen Tieren fast regelmäßig zu konstatieren ist, auch hier vorhanden, nämlich Vergrößerung und Rotfärbung der Nebennieren.

Diejenigen Meerschweinchen, welche eine Transsudatinjektion in der oben bezeichneten Quantität überstehen, sind regelmäßig lange Zeit krank; sie sitzen mit gesträubtem Haar zusammengekauert da; vor allem aber zeigen sie ein Symptom, welches mir schon seit langer Zeit dazu dient, den Grad der Erkrankung festzustellen: legt man die Meerschweinchen auf den Rücken, so springen gesunde Tiere sofort nach dem Loslassen auf die Beine; die diphtheriekranken aber erheben sich nur träge, oder sind gar nicht imstande, sich umzudrehen.

Wenn ich nun bei denjenigen Tieren, die in ausgesprochener Weise die eben beschriebenen Krankheitserscheinungen erkennen ließen, abwartete, bis sie sich ebenso verhielten wie gesunde, so konnte ich bei denselben feststellen, daß sie solche Impfungen, die gesunde Tiere nach 3—4 Tagen töteten, ohne Schaden vertrugen.

Das Pleuratranssudat, mit welchem diese Wirkung erzielt wird, ist spontaner Gerinnung fähig; ich habe es bei meinen Versuchen in der Regel vor Eintritt der Gerinnung den Tieren eingespritzt.

4. Eine bis jetzt wohl noch nicht benutzte Immunisierungsmethode kann auch auf die Wirkung der Stoffwechselprodukte der Diphtheriebazillen zurückgeführt werden.

Sie besteht darin, daß man die Tiere zuerst infiziert und dann die deletäre Wirkung durch therapeutische Behandlung aufhebt.

Es erinnert diese Methode einigermaßen an das Zustandekommen der Immunität nach dem Überstehen mancher Infektionskrankheiten des Menschen.

Die in einer später mitzuteilenden gemeinschaftlich mit Herrn Hofarzt Dr. Boer ausgeführten Arbeit erzielten Versuchsresultate bei ca. 30 Mitteln beweisen, daß es nicht leicht ist, diphtherieinfizierte Tiere zu heilen. Sehr vorzügliche Desinfizientien, wie das Silbernitrat und das Quecksilber in seinen verschiedenen Verbindungen, das Goldkaliumzyanid usw. lassen da vollkommen im Stich. Aber es gibt einige wenige chemisch wirksame Desinfektionsmittel, welche Meerschweinchen, die nach subkutan erfolgter Infektion alsbald in Behandlung genommen werden, zu heilen vermögen. So besitzt Dr. Boer vereinzelte Meerschweinchen, die durch Goldnatriumchlorid, durch Naphtylamin, durch Trichloressigsäure, Karbolsäure geheilt sind.

Obenan in der Leistungsfähigkeit steht aber das Jodtrichlorid. Von 8 Meerschweinchen, die ich mit 0,3 ccm Kultur subkutan infizierte, starben 2 nicht behandelte Tiere nach 24 Stunden. 4 Tiere, welchen sofort nach der Infektion 2 ccm einer Jodtrichloridlösung (2 kleinere Tiere erhielten 1proz., 2 größere 2proz. Lösung) an die Stelle der Infektion subkutan eingespritzt wurden, blieben sämtlich am Leben; bei 2 Tieren wurde die Behandlung erst nach 6 Stunden begonnen; eines derselben starb nach 4 Tagen, das andere blieb am Leben; bei allen Tieren wurde an den 3 nächstfolgenden Tagen eine neue Jodtrichlorideinspritzung gemacht. Über 6 Stunden hinaus nach der Infektion habe ich bei Meerschweinchen einigermaßen sichere Resultate nicht mehr bekommen, auch dann nicht, wenn die Tiere so schwach geimpft wurden, daß dabei normale Tiere erst nach 4 Tagen starben.

Die überlebenden Meerschweinchen sind lange Zeit krank; ihre Heilung wird eingeleitet durch eine demarkierende Entzündung an der Injektionsstelle; später bildet sich ein trockener Schorf, der immer weniger festsitzend wird, bis man ihn schließlich abheben kann; unter diesem Schorf sind noch nach 3 Wochen lebende und virulente Diphtheriebazillen nachweisbar gegewesen.

Infiziert man nun solche Tiere, bei denen zwar das Allgemeinbefinden schon ganz gut geworden ist, bei denen aber noch eine offene Geschwürsfläche besteht, so zeigen sie eine erheblich größere Widerstandsfähigkeit gegen die Infektion als normale; jedoch erst nach vollkommener Verheilung und Narbenbildung habe ich mehrere jodtrichloridgeheilte Tiere, und hat Dr. Boer ein mit Goldnatriumchlorid geheiltes soweit immun gefunden, daß diese Meerschweinchen vollvirulente Diphtherieimpfung vertrugen, an der die Kontrolltiere in 36 Stunden starben."

Die jetzt fast ausschließlich angewendete Methode der Immunisierung von Pferden mit Diphtheriegift aus Bouillonkulturen des Diphtheriebazillus versagte in meinen Meerschweinchenversuchen.

Implicite ist sie aber enthalten in der sub 3) beschriebenen Methode, in welcher ich gifthaltige Transsudate von an Diphtherie verendeten Tieren mit Erfolg zur Immunisierung benutzte. Ich möchte jedoch die Möglichkeit nicht ausschließen, daß die Transsudate neben dem Gift auch eine zur Neutralisierung nicht ausreichende Antikörperquantität enthielten. Wenn das der Fall war, dann handelte es sich hier um die kombinierte Methode, die ich erst später zielbewußt anwendete und am 18. April 1913 auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden zur aktiven Diphtherieimmunisierung des Menschen empfohlen habe (25).

X.

Den Stand der Immunitätslehre zur Zeit der Antitoxinentdeckung und die prinzipielle Bedeutung dieser Entdeckung hat Bouchard (26), gelegentlich der Verteilung des Diphtheriepreises im Jahre 1896, in der Pariser Akademie der Wissenschaften meisterhaft geschildert. Die Wiedergabe der hier hauptsächlich in Betracht kommenden Ausführungen halte ich aus mehreren Gründen für indiziert. Zunächst deswegen, weil Bouchard unter den medizinischen Praktikern seiner Zeit am meisten berufen war, ein Urteil über die therapeutische Eigenart der antitoxischen Heilkörper abzugeben, und weil ihm dieses Urteil von einer so illustren Körperschaft, wie der Pariser Akademie der Wissenschaften, offiziell übertragen war; dann wegen der bemerkenswerten Unparteilichkeit, mit der er sein Referat verfaßt hatte zur Zeit, wo in Frankreich die medizinische und politische Presse zu der Anerkennung, daß ein Deutscher das Diphtherieheilserum entdeckt habe, sich nicht entschließen wollte; zuletzt und hauptsächlich aber, weil nach meiner Kenntnis niemand so scharfsinnig und zutreffend den Ideengang erkannt hat, der mich nach langjährigen Vorarbeiten zur Antitoxinentdeckung führte. Bouchards Akademiebericht ist nach alledem als ein historisch wichtiges Aktenstück anzusehen, welches in der Geschichte der Antitoxine eine ganz besonders eingehende Würdigung verdient. Ich habe daraus, wegen Raummangels, nur einige Bruchstücke im folgenden übersetzt.

„Die neue (antitoxische) Diphtherietherapie hat keinen Zusammenhang mit früheren wissenschaftlichen Errungenschaften. Sie beruht auf der Nutzanwendung der Erkenntnis, daß bei gewissen Infektionskrankheiten das von dem infizierenden Virus erzeugte Gift im Organismus des mit ihm behandelten Individuums ein Gegengift produziert.

Auf den ersten Blick könnte es scheinen, daß es sich hier nur um eine neue Interpretation schon bekannter Tatsachen handelt. Man wußte ja in der Tat von jeher, daß bei gewissen Infektionskrankheiten, die von ihnen genesenden Individuen immun werden, und seit 9 Jahren (seit 1887) weiß man, daß die immun gewordenen Individuen bakterizide Körperflüssigkeiten besitzen. Seit 6 Jahren ist für einige Infektionserreger diese anfänglich nicht richtig verstandene Tatsache von Charrin und Roger definitiv festgestellt worden. Seit 8 Jahren kennt man ferner die Tatsache, daß man nicht bloß mit dem lebenden Virus, sondern auch mit den chemisch wirksamen Sekretionsprodukten des Virus immunisieren kann, und vor 6 Jahren haben wir erfahren, daß ein bakteri-

zider Zustand, wenn er im Gefolge der Immunisierung gegenüber einem bakteriellen Mikroorganismus eintritt, in gleicher Weise auch bewirkt wird durch die Immunisierung mit dem von diesem Mikroorganismus produzierten Gift. Das alles ist unbestreitbar, allen Ableugnungen zum Trotz, vorausgesetzt, daß man die bei einzelnen Infektionskrankheiten gewonnenen Ergebnisse nicht kritiklos verallgemeinert, und vorausgesetzt, daß man unter einem bakteriziden Zustand der Körperflüssigkeiten nicht bloß versteht die bakterienabtötende oder bakterienauflösende Fähigkeit, sondern auch die Entwicklungshemmung und die Virulenzabschwächung[1]). Die humorale Abtötung eines infektiösen Mikroorganismus und seine Abschwächung sind nicht Funktionen von zwei prinzipiell verschiedenen, sondern nur von zwei graduell verschiedenen Zuständen.

Auf den antibakteriellen Zustand einerseits und auf die Phagozytose andererseits glaubte man die erworbene Immunität und die Heilung — eine Manifestation der Immunität — jedesmal zurückführen zu können, indem man immer nur mit diesen beiden Immunitätsfaktoren rechnete.

Und so — da das Blut die heilsamen Phagozyten, das Blutserum die wasserlöslichen antibakteriellen Heilfaktoren enthält — gedachte man durch Transfusion des Blutes von Tieren, welche eine Infektionskrankheit überstanden hatten, auf Menschen, welche an der gleichen Infektionskrankheit litten, die bei der Naturheilung in Frage kommenden Heilkörper mit Erfolg übertragen zu können. Ich bin mir nicht klar darüber, welchen von den oben genannten Heilfaktoren Richet und Hericourt — die zuerst eine Krankheit durch Immunblutübertragung günstig beeinflußten, indem sie den Ausbruch der Pyämie bei einem Hund dadurch verhinderten, daß sie ihm das Blut von einem anderen, mit dem Pyämieerreger vakzinierten Hunde in die Bauchhöhle einspritzten — im Auge hatten; Bertin aber machte für den kurativen und präventiven Einfluß die Leukozyten verantwortlich und bevorzugte deswegen die Injektion von Vollblut statt Serum. Indessen habe ich selbst gezeigt, daß das Serum, selbst wenn es durch Filterkerzen hindurch gegangen ist, eine viel größer Schutzwirkung ausübt, wie das Vollblut.

Die durch diese Auseinandersetzungen gekennzeichnete wissenschaftliche Sachlage in bezug auf das Problem der Heilung und der erworbenen Immunität war gegeben, als am 4. Dezember 1890 die Arbeit von Behring und Kitasato über die Diphtherie- und Tetanusimmunität erschien.

Diese Forscher immunisieren ein Kaninchen gegenüber dem Tetanus. Sie prüfen den Grad der erworbenen Immunität durch Injektion einer solchen Menge von einer lebenden Tetanusbouillonkultur, welche die für Kontrollkaninchen tödliche Minimaldosis um das 140fache übersteigt. Sie entnehmen dem immunisierten Kaninchen Blut aus einer Vene und injizieren davon wenige Tropfen einer Maus in die Bauchhöhle. Einer anderen Maus werden 4 Tropfen von dem aus diesem Blut ausgeschiedenen Serum intraperitoneal injiziert. Gleichzeitig mit diesen beiden vorbehandelten Mäusen werden dann Kontrollmäuse mit Tetanusvirus infiziert, und während danach die letzteren nach 30 Stunden an Tetanus verenden, bleiben die vorbehandelten Mäuse vollkommen gesund. Soweit verläuft alles wie in den hämotherapeutischen Versuchen von Richet und Hericourt und in meinen eigenen serumtherapeutischen Versuchen, in welchen ich bakterizides Serum verwendete. In Wirklichkeit ist aber die Ähnlichkeit nur eine scheinbare:

Eine keimfrei gemachte giftige Tetanusbouillon, von welcher $^1/_{100}$ mg eine Maus nach 6 Tagen, $^1/_{10}$ mg nach 2 Tagen tötete, war für Mäuse, die mit dem Immunblut oder Immunserum des Kaninchens vorbehandelt waren, vollkommen wirkungslos. Demgegenüber verhielten sich Tiere, welche man mit bakterizidem Immunserum behandelte, ganz anders. Wenn beispielsweise das in 8 ccm von einer keimfrei gemachten Pyozyaneuskultur enthaltene Gift die tödliche Minimaldosis für ein normales Kaninchen repräsentiert, so zeigte Charrin, daß für ein immunisiertes Kaninchen weniger als 8 ccm Pyocyaneusgift zur Herbeiführung des Todes genügen. Im bakteriziden Blut büßt das bakterielle Gift demnach von seiner Toxizität nichts ein, während Behring be-

---

[1]) Um Mißverständnisse zu verhindern, wäre es richtiger gewesen, wenn Bouchard bei dieser seiner Interpretation nicht von einem bakteriziden, sondern von einem antibakteriellen Zustand der Körperflüssigkeiten gesprochen hätte.

wiesen hat, daß das Blut seiner tetanusimmun gemachten Tiere das Tetanusgift unschädlich macht . . ."

„Dieser antitoxische Charakter der Blutflüssigkeit ist das Neue und macht — wie man wohl sagen darf — die Größe der Entdeckung aus, welche wir erlebt haben[1]). Nichts ließ sie voraussehen. Niemand hat sie geahnt, und niemand hat die Idee gehabt, Anspruch auf diese Entdeckung zu erheben. Sie gehört voll und ganz Behring an („elle appartient tout entière à M. Behring"). Ich füge noch hinzu, daß nur Behring imstande war, das Wesentliche in den experimentellen Daten, die er gesammelt hat, klar zu erfassen, und zwar deswegen, weil er früher schon andere Tatsachen studiert und interpretiert hat, deren Feststellung als Etappe auf dem Wege gelten kann, der schließlich zur Entdeckung der Antitoxine führen sollte. Ich spiele hier an auf seine Jodoformstudien, welche schon 13 Jahre zurückliegen, und in welchen er zeigte, daß die Heilwirkung des Jodoforms in der Wundbehandlung nicht auf einer bakteriziden, sondern auf einer giftneutralisierenden (antitoxischen) Wirkung beruht.

So sind wir durch Behring in den Besitz eines dritten Heilfaktors gegenüber den Infektionsstoffen gelangt. Zur Heilwirkung der Phagozyten des Blutes, der Lymphe und verschiedener Gewebe (mobile und sessile Phagozyten), und zur antibakteriellen Wirkung der Flüssigkeiten und Gewebe des Körpers gesellt sich jetzt die antitoxische Blutwirkung."

XI.

Im Laufe der seit der Entdeckung des Diphtherieantitoxins und Tetanusantitoxins jetzt vergangenen 25 Jahre sind viele Versuche unternommen worden zur Gewinnung von antitoxischen Heilkörpern auch für andere Infektionskrankheiten des Menschen und unserer wertvollen Haustiere, aber ohne rechten Erfolg. Am meisten hat sich noch bewährt das von Calmette (27) hergestellte antitoxische Schlangengiftserum.

Sehr viel ist theoretisiert worden in bezug auf die Entstehungsweise der Antitoxine im lebenden Organismus. Nach Ehrlich (28) ist das Antitoxin ein zelluläres Produkt, welches ursprünglich als integrierender Zellbestandteil eine spezifische Affinität zum Toxin hat und bei der Zufuhr des Toxins mit diesem eine Verbindung eingeht, infolge deren er unfähig wird zur Ausübung der ihm normalerweise zukommenden Funktionen. Das bedeutet dann einen physiologischen Defekt, welcher im Sinne der C. Weigertschen Defekt-Ersatz-Theorie (29) die Neuproduktion und Überproduktion des ausgefallenen Antikörpers zur Folge hat. Der überproduzierte Antikörper werde aber in die Körperflüssigkeit abgestoßen und gelange in das Blut, wo er nachträglich zugeführtes Gift von den gefährdeten vitalen Elementen ablenke und dadurch heilsam wirke, während er intrazellulär als Giftzuleiter und infolgedessen als Krankheitsbedingung fungiere. Diese Lehre Ehrlichs hat überaus anregend gewirkt auf das medizinische Denken, und die ihr zugrunde liegende geniale Idee kann man in ihrer epochemachenden Bedeutung gar nicht hoch genug einschätzen.

---

[1]) Ich habe in diesem Satz frei übersetzt, was Bouchard folgendermaßen ausgedrückt hat: „C'est le charactère antitoxique qui constitue la nouveauté et, l'on peut dire, la grande découverte de ces dernières années."

In hohem Grade fruchtbar ist auch Ehrlichs Versuch (30) geworden, durch partielle Antitoxinabsättigung die Giftkonstitution, speziell die Konstitution des Diphtheriegiftes zu ergründen. Durch seine Absättigungsstudien gelangte Ehrlich zu seiner Toxoidlehre, welcher zufolge eine und dieselbe Giftlösung neben dem originären Toxin noch vielerlei Toxinmodifikationen, die Toxoide, enthält. Insbesondere alte abgestandene Diphtheriegifte, welche dadurch ausgezeichnet sind, daß sie ihre Toxizität zum Teil verloren, ihre antitoxinbindende Kraft aber mehr oder weniger vollständig erhalten haben, sollen ein Gemisch von Giftmodifikationen darstellen, in welchen sich Protoxoide, Syntoxoide und Epitoxoide, Toxon, Proto-, Deutero- und Tritotoxin, Proto-, Deutero- und Tritotoxoide usw. nachweisen lassen. Diese Lehre, insofern sie von der Voraussetzung ausgeht, daß diese vielen Namen auch ebenso vielen materiellen Substraten mit besonderer giftiger Funktion entsprechen, habe ich an verschiedenen Stellen bekämpft (31). Ich leugne nicht, daß der ursprüngliche Charakter eines Toxins nicht bloß funktionell, sondern auch materiell modifiziert werden kann; ich bin vielmehr bei der Benutzung von physikalischen und chemischen Agentien schon vor mehr als 20 Jahren von der Voraussetzung ausgegangen, daß man eine chemische Alteration des originären Toxins mit dem Erfolg der Giftabschwächung und verbesserten immunisierenden Leistungsfähigkeit erzwingen kann; auch habe ich zusammen mit Knorr (31), der leider zu früh für unsere Wissenschaft gestorben ist, die Tatsache, daß die Toxizität bei Erhaltung der antitoxinbindenden Energie vermindert werden kann, unabhängig von Ehrlich, und in noch viel ausgesprochenerem Grade, für das Tetanustoxin demonstriert. Ich vertrete aber die Anschauung, daß eine abgeschwächte Toxinlösung, zumal wenn der Abschwächungsprozeß zur Ruhe gekommen ist, eine chemisch homogene Flüssigkeit ist, in welcher die toxischen Proteinmoleküle von gleicher Beschaffenheit sind.

Ehrlich hat, um seine Lehre von der Multiplizität der in einer gegebenen Giftlösung vorhandenen Arten von Giftbestandteilen plausibel zu machen, darauf hingewiesen (28), daß manche Nervengifte ihre neurotrope Giftwirkung einbüßen durch Substitution einer Schwefelsäuregruppe und Karbonsäuregruppe. Ich selbst habe gefunden, daß ein Diphtheriegift mit stark ausgesprochener paralysierender Wirkung durch Jodtrichloridbehandlung diese neurotrope Wirkung verliert. Damit wird die Möglichkeit von Toxinmodifikationen, für welche ich die Bezeichnung als „Toxoide" gern akzeptiere, zweifellos bewiesen. Eine solche chemisch bewirkte Toxoidbildung kann im Beginn des chemischen Prozesses partiell sein, wird schließlich aber alle Toxinmoleküle gleichmäßig betreffen, ebenso wir wir annehmen, daß die Oxydation des Ammo-

niaks, wenn die Einwirkung des Oxydationsmittels aufhört, schließlich auf der gleichen Oxydationsstufe für alle Ammoniakmoleküle stehen bleibt, auch wenn sie anfänglich, falls die Sauerstoffzufuhr von oben her erfolgt, in den oberen Flüssigkeitsschichten eine andere ist als in den unteren. Beim Toxin soll aber gerade umgekehrt nach langem Stehenlassen seiner Lösung die chemische Alteration am meisten ungleichmäßig die einzelnen Moleküle beeinflußt haben! Das erachte ich für wenig wahrscheinlich, und ich muß je länger, um so entschiedener Ehrlichs Toxoidlehre für unhaltbar erklären.

Von anderen Ereignissen auf dem Gebiete der Lehre von den Antitoxinen möchte ich in diesem historischen Bericht noch erwähnen die Ergebnisse der Studien betreffend die chemische Natur des Substrates für die antitoxische Funktion. Meine schon frühzeitig ausgesprochene Ansicht, daß das Antitoxin untrennbar an Proteinkörper gebunden ist, erfreut sich jetzt einer allgemeinen Anerkennung. Die weitere Forschung hat aber bewiesen, daß das Serumalbumin antitoxinfrei ist, und daß in den Globulinen wiederum nur ein Teil, nämlich die zwischen dem Alexander Schmidtschen Globulin (Euglobulin) und dem Hammarstenschen Albumin stehende Fraktion (Pseudoglobulin) sich antitoxisch wirksam zeigt. Innerhalb der Pseudoglobulinfraktion besitzt die stärkste antitoxische Energie der dem Albumin näherstehende Anteil (32), welchen ich Paralbumin genannt habe.

Diese Erkenntnis hat zu Heilserumreinigungsversuchen geführt, welche ich in meiner „Einführung" (13) S. 252—259 genauer beschrieben habe.

Literatur.

1a. Richet, Des poisons contenus dans les tentacules des actinies. Congestine et Thalassine. Bull. de la Soc. de Biol. 1903.

1b. Richet, De l'anaphylaxie ou sensibilité croissante des organismes à des doses successives de poison. Archivio di Fisiologia Bd. 1. 1904.

2. Friedberger und Vallardi, Über Anaphylaxie. VIII. Mitteilung. Die quantitativen Beziehungen bei der Anaphylatoxinbildung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 7. 1910. (Vgl. ausführliches Literaturverzeichnis in: v. Behring, „Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten".)

3. Panum, Über das putride Gift der Bakterien, die putride Infektion oder Intoxikation und die Septikämie. Virchows Arch. 1874.

4. Buchner, Weitere Untersuchungen über die bakterienfeindlichen und globuliziden Wirkungen des Blutserums. Arch f. Hyg. Bd. 17. S. 173.

5. Koch, R., Über die Ätiologie der Wundinfektion. 1878.

6. Löffler, Der gegenwärtige Stand der Frage nach der Entstehung der Diphtherie. D. med. Woch. 1890. Nr. 5/6. S. 109.

7. Roux und Yersin, Ann. Pasteur 1888. S. 629; 1889. S. 273.

8. Bruylant und Vennemann, Bull. de l'Acad. roy. de Méd. de Belg. 1884.

9. Warden und Waddel, Non-bacillar nature of Abrus poison. Calcutta 1884.

10. Sidney, Martin, The proteids of the Seeds of Abrus precatorius. Proc. of the Roy. Soc. Bd. 42. 1887.

11. Stillmarck, Dorpater Arbeiten. III. 1889.

12. Kitasato, Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 10. S. 267.

13. v. Behring, Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten. 4. Abschnitt im 3. Kapitel, S. 59 ff. Berlin 1912. Hirschwald.
14. C. Plinii secundi, Naturalis historiae. (Hamburg u. Gotha 1851. Julius Sillig.)
15. Gautier, A., Les alcaloïdes dérivés des matières protéiques sous l'influence de la vie des ferments et des tissus. Journ. d'Anat. et de Physiol. 1881.
16. Weir-Mitchell und Reichert, Researches upon the venoms of poisonous serpents. Washington 1886. Smithsonian Contributions.
17. v. Lingelsheim, Über die Wertbestimmung der Tuberkulosegiftpräparate. D. med. Woch. 1898. Nr. 37.
18. Pfeiffer, R., Untersuchungen über das Choleragift. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1892.
19. Pfeiffer, R., Flügges Lehrb. „Die Mikroorganismen" Bd. 2. S. 551. 1896.
20. v. Behring, „Einführung".
21. Koch, R., Erste Mitteilung und weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. D. med. Woch. 1890. Nr. 46a; 1891. Nr. 3.
22. v. Behring, Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanusimmunität bei Tieren. D. med. Woch. 1890. Nr. 49.
23. v. Behring, Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität bei Tieren. Ebenda 1890. Nr. 50.
24. Fränkel, C., Immunisierungsversuche bei Diphtherie. Berl. klin. Woch. 1890. Nr. 49.
25. v. Behring, Über ein neues Diphtherieschutzmittel. D. med. Woch. 1913. Nr. 19. — Semaine méd. 7. Mai 1913.
26. Bouchard, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences 1896.
27. Calmette, Le venin des serpents. Soc. d'Edit. scientif. Paris 1896.
28. Ehrlich, Die Wertbestimmung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen. Klin. Jahrb. Bd. 6. 1897.
29. Weigerts Abhandlungen Bd. 1. S. 19. 24. 514 (vgl. auch Mönckenberg, Beitr. z. pathol. Anat. Bd. 34. 1903).
30. Ehrlich, Außer der Arbeit, sub. 28: Ehrlich und Sachs, Über die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin und die Wege ihrer Erforschung. Leipzig 1905. Fock.
31. Knorr, A., Die Entstehung des Tetanusantitoxins im Tierkörper und seine Beziehung zum Tetanusgift. Fortschr. d. Med. 1897. Nr. 17.
32. Banzhaf, E. J., The preparation of antitoxin. From the Johns Hopkins Hosp. Bull. Bd. 22. Nr. 241. 1911.

22.

Allgemeines über antitoxische Immunität[1]).

A. Theoretisches.

I.

Wenn hier von Immunität die Rede ist, dann wird darunter immer der Schutz gegenüber einer Infektionskrankheit verstanden.

Die antitoxische Immunität ist humorale Immunität, im Gegensatz zu den solidaren Immunitätsarten, welche nicht durch unbelebte, wasserlösliche und in den flüssigen Bestandteilen enthaltene Immunkörper, sondern durch das Verhalten vitaler Körperelemente bedingt sind.

Die solidaren Immunitätsarten lassen sich auf zwei Haupttypen zurückführen, die wir als konstitutionellen und funktionellen Immu-

[1]) Aus Handbuch der Immunitätsforschung. 2. Auflage. III.

nitätstypus unterscheiden können. „Konstitutionell" nenne ich die histogene Immunität, welche darauf beruht, daß das infektiöse Agens keine Angriffspunkte in den vitalen Körperelementen vorfindet. Wenn wir beispielsweise weiße Mäuse gegenüber dem Diphtherievirus immun finden, dann ist diese Immunität so zu interpretieren, daß das von dem Virus produzierte Gift für diese Tierart unschädlich ist, und zwar deswegen unschädlich, weil denjenigen lebenswichtigen Zellen und Geweben, die bei diphtherieempfänglichen Tierarten giftempfindlich sind, bei weißen Mäusen die Empfindlichkeit abgeht. Die Diphtheriebazillen sind im Organismus der weißen Mäuse nicht weniger vermehrungsfähig, wie bei empfänglichen Tieren. Sie sind aber ihrer gefährlichen Angriffswaffe beraubt und fallen widerstandslos einem vitalen Kampfmittel von großer Leistungsfähigkeit, der Phagozytose, anheim. Mobile und sessile Zellen bemächtigen sich der eingedrungenen Mikrobien, zerkleinern und verdauen sie mit Hilfe von fermentativ wirksamen Proteinkörpern (Cytasen), wonach die Abbauprodukte durch die Ausführungsgänge der Sekretionsorgane oder durch den Prozeß der Eiterung zum Körper hinausgeschafft werden.

Die Phagozytose ist ein funktioneller oder dynamischer Immunitätsfaktor. Ihr ist es in erster Linie zu verdanken, daß die Mehrzahl der Mikroorganismen zur Erzeugung von Infektionskrankheiten nicht befähigt ist. Andererseits kann sie aber auch die Infektion begünstigen, wenn beispielsweise Tuberkelbazillen durch phagozytäre Wanderzellen im Organismus propagiert werden; denn ihre antibakterielle Leistungsfähigkeit versagt, wenn ein Infektionserreger durch den Aufbau seiner Leibessubstanz oder durch Giftproduktion sich der intrazellulären Digestion zu entziehen vermag und über die Phagozyten die Oberhand behält. Außer der Qualität spielt auch die Quantität der in den animalischen Organismus eindringenden Mikrobien eine entscheidende Rolle in ihrem Kampf mit den Phagozyten. Wir dürfen eben nie die Relativität des Immunitätsbegriffs aus dem Auge verlieren.

Außer der dynamisch wirksamen Phagozytose und der konstitutionell bedingten Giftunempfindlichkeit haben wir noch einen Immunitätsfaktor von humoraler Art zu berücksichtigen, welcher repräsentiert wird durch eine antiinfektiöse Beschaffenheit der Körperflüssigkeiten. So besitzt die Blutflüsigkeit der Ratten gegenüber dem Milzbrandvirus abtötende Kraft, und diese Tiere sind deswegen in ziemlich hohem Grade milzbrandgeschützt.

Die vorerwähnten antibakteriellen Kampfmittel der weißen Mäuse gegenüber den Diphtheriebazillen und der Ratten gegenüber den Milzbrandbazillen sind angeboren und werden phylogenetisch vererbt.

Nun gibt es aber nicht bloß eine angeborene, sondern auch eine erworbene antibakterielle Immunität. Sie kann erworben sein durch epidemiologische Infektion, die nicht immer zur klinisch diagnostizierbaren typischen Erkrankung führen muß, sondern auch abortiv verlaufen kann. Im Gegensatz zu dieser gewissermaßen spontan erworbenen Immunität kann die Immunität auch erzeugt werden durch eine kunstgemäße Behandlung mit dem Infektionsstoff. Sowohl die spontan erworbene wie die künstlich erzeugte Immunität ist zurückzuführen auf die Produktion von Antikörpern. Durch Antikörperübertragung kann bei einer Reihe von Infektionskrankheiten die Immunität hergestellt werden, ohne daß dabei vitale Kräfte mitwirken; und ohne unser Zutun kann diese sogenannte passive Immunität bei Säuglingen entstehen durch die Aufnahme der Milch von einer immungewordenen Mutter oder Amme; ja die Immunisierung kann schon vor dem Beginn des Individuallebens, im Mutterleibe, stattfinden, wenn der Antikörperübergang perplazentar erfolgt.

Wie gegenüber den infektiösen Bakterien, so sind auch gegenüber andersartigen Parasiten die Immunitätsverhältnisse zu beurteilen.

Der antiparasitären steht nun die antitoxische Immunität gegenüber.

Als antitoxische Immunität könnte man die auf Giftunempfindlichkeit zurückzuführende Diphtherieimmunität der Mäuse auffassen. Aber wir schließen die histogene Giftimmunität vom Begriff der antitoxischen Immunität aus und verstehen darunter nur die humorale (statische) Giftimmunität, welche auf einen Antitoxingehalt der Blutflüssigkeit beruht.

Ich habe mich bis jetzt noch nicht davon überzeugen können, daß es eine phylogenetisch vererbte humoral-antitoxische Immunität gibt. Das steht freilich außer Zweifel, daß auch neugeborene Individuen sie besitzen können. Wenn das der Fall ist, so müßte aber erst ausgeschlossen werden, daß sie nicht im intrauterinen Leben durch erworbene Antikörper des mütterlichen Blutes entstanden ist, ehe ihr phylogenetisches, oder — wie man sich auch ausdrückt — natürliches Vorkommen als unwiderleglich bewiesen angesehen wird.

II.

Nach meiner Kenntnis der Sachlage ist also die antitoxische Immunität immer ontogenetisch erworben. Ich setze zwar mit Ehrlich voraus, daß normalerweise, durch phylogenetische Vererbung, im animalischen Organismus toxinbindende Körper enthalten sind, welche intrazellulär liegen. Diese sind aber nicht

immunisierend wirksam, sondern sie bedingen die spezifische Vergiftung, indem sie giftzuleitend statt giftablenkend wirken. Außerdem nehme ich an, daß die giftbindenden Zellbestandteile an anderweitige Proteinkörper gebunden in der Zelle enthalten sind und mit den Blutantitoxinen nicht identifiziert werden dürfen. Vermutlich entstehen die Antitoxine der Heilsera erst durch Aufspaltung einer antitoxinogenen Gruppe in der Zelle („Seitenkette" Ehrlichs) unter dem Einfluß des Toxins. Nach Ehrlich findet in der vom Toxin angegriffenen Zelle ein Ausfall von toxinbindender Substanz statt, und dieser Ausfall hat nach allgemein gültigen biologischen Gesetzen (Weigert) eine Regeneration der ausgefallenen Gruppe, ihre Produktion im Überschuß und ihre Abstoßung in die Blutflüssigkeit, in welcher sie als „Antitoxin" sich betätigt, zur Folge. Den antitoxischen Entgiftungsmechanismus stelle ich mir so vor, daß das Toxin von dem Antitoxin sowohl in vitro wie in vivo physikalisch gebunden (adsorbiert) wird, daß aber diese Bindung in vitro reversibel bleibt. Die definitive Unschädlichmachung des Toxins erfolgt erst unter Mitwirkung eines komplementären Körpers in vivo. Dieser komplementäre Körper ist jedoch nicht identisch mit dem H. Buchnerschen Blutserum-Alexin; vielmehr nehme ich an, daß er von denjenigen Zellen bezogen wird, zu welchen das Toxin eine spezifische Affinität besitzt. Durch Antikörper plus Komplement wird das chemische Substrat der Toxinwirkung schließlich proteolytisch abgebaut.

Mit dem ersten Teil dieser meiner Entgiftungshypothese, welche ich seit dem Jahre 1905 im Anschluß an die in meinem Marburger Privatinstitut von Biltz, Much und Siebert (4) ausgeführten Arbeiten vertrete, dürfte jetzt wohl die Mehrzahl der Forscher auf dem Spezialgebiet der antitoxischen Entgiftungsstudien (Bordet [5], Grassberger und Schattenfroh [9], Zangger [20], Morgenroth [14], Mentz von Kroch [13] u. a.) einverstanden sein; dagegen scheint mir, daß ich mit dem zweiten Teil meiner Hypothese, welche die Entgiftung durch Giftzerstörung — ein Ausdruck, den ich schon vor 25 Jahren in meiner Publikation mit Kitasato angewendet habe — voraussetzt, noch ziemlich isoliert dastehe. Nur Nicolle (17) hat im Jahre 1908 eine Hypothese aufgestellt, die sich mit der meinigen fast vollständig deckt, wenn er sagt:

„Voici, par analogie avec les cytolysines bien connues, comment on peut se représenter a priori cette nouvelle espèce d'anticorps? In vitro, les toxinolysines se fixent sur les toxines brutes correspondantes (même altérées) et, grace au pouvoir activant des compléments qu'on leur associe, les „dissolvent" et en libérent des poisons vrais (dont la quantité doit être très faible dans ces conditions). In vivo, elles se fixent sur les mêmes antigènes et les attaquent plus

énergiquement. L'intoxication résultante se trouve liée, quant à son intensité, d'une part à la concentration de l'anticorps au sein de l'organisme, d'autre part à la masse et au degré d'intégrité de la toxine; une toxine coagulée est donc susceptible de consommer beaucoup de lysine sans dommage pour l'économie où s'opère sa destruction. — Rappelons ici, que, pour nous, l'action lytique est toujours précédée d'une coagulation."

Ungefähr dasselbe besagen die im Jahre 1905 im 10. Heft meiner „Beiträge zur experimentellen Therapie" S. 53 veröffentlichten Sätze:

„Eine ungezwungene und zugleich der Vielseitigkeit der Erscheinung Rechnung tragende, weit gefaßte Deutung ergibt sich, wenn man die „Neutralisierungsvorgänge" in zwei Prozesse zerlegt. Im ersten Stadium wird toxisches Material von dem Antikörper (Antitoxin) durch Adsorption gebunden. Dieser Vorgang verläuft nach den allgemeinen Erfahrungen der Kolloidchemie in Abhängigkeit von der Beschaffenheit und der Konzentration der Reagentien. Im zweiten Stadium zerfällt der adsorbierte organische Stoff."

Durch diese Interpretation wird der Mechanismus der antitoxischen Entgiftung in eine Reihe gestellt mit der anaphylaktischen Proteolyse, der spezifischen Bakteriolyse, Hämolyse und den sonstigen Abbauprozessen unter Mitwirkung von spezifischen Antikörpern.

III.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß mit jedem wasserlöslichen Toxin das zugehörige Antitoxin erzeugt werden kann. Dem Diphtherieantitoxin und Tetanusantitoxin sind aber nur wenige therapeutisch brauchbare Antitoxine zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten des Menschen und seiner wertvollen Haustiere im Laufe der letzten 25 Jahre hinzugefügt worden. Außer dem Schlangengiftantitoxin könnte man allenfalls noch das Antibotulin nennen. Man hat zwar bei der Cholera, der Pest, der bakteriellen Dysenterie, dem Rauschbrand, der Staphylokokken- und Pyozyaneusinfektion die Existenz von antitoxischen Antikörpern nachgewiesen; soweit aber bei diesen Infektionskrankheiten eine Antikörpertherapie überhaupt von einem praktischen Erfolg begleitet ist, ist er in den Heilseris mehr den antiparasitären Antikörpern zuzuschreiben. Theoretische Bedeutung haben durch Ehrlichs (7, 8) Untersuchungen das Antiricin und Antiabrin gewonnen.

Die Methoden zur Gewinnung von Antitoxinen lassen sich alle auf das isopathische Prinzip zurückführen, welchem zufolge die Produktion eines spezifischen Antikörpers im lebenden Organismus nur durch dasjenige krankmachende Agens veranlaßt wird, welches

von dem in Frage stehenden Antikörper spezifisch beeinflußt wird. Dieser Hauptsatz ist noch dahin zu erweitern, daß speziell die antitoxischen Antikörper nicht bloß durch das zugehörige Toxin, sondern auch mit Hilfe der toxinproduzierenden Lebewesen und mit Hilfe von abgeschwächten Modifikationen des Toxins erzeugt werden können.

Die Antitoxinproduktion unter Zuhilfenahme von abgeschwächtem Toxin ist ein Analogon zu Pasteurs Erzeugung einer antiinfektiösen Immunität durch die Benutzung von abgeschwächtem Virus. Die Abfchwächungsmittel sind im Prinzip die gleichen für die verschiedenen Toxine. Hauptsächlich kommen da in Frage Oxydationsmittel von verschiedener Art. Unter dem Einfluß erhöhter Temperatur und der Belichtung, besonders aber auch durch die Gegenwart autooxydabler Körper in der abzuschwächenden Toxinlösung, wird der Luftsauerstoff aktiviert und zur Einleitung oxydativer Prozesse befähigt. Sicherer noch fand ich die Wirkung von Jodpräparaten, von welchen das Jodtrichlorid mir dazu gedient hat, um mit Hilfe seiner giftabschwächenden Wirkung von Meerschweinchen und Kaninchen Diphtherieantitoxin und Tetanusantitoxin zu gewinnen, nachdem ich mit den genuinen Infektionsstoffen nicht zum Ziele gekommen war. Noch wirksamer hat sich mir schließlich die Giftabschwächung durch Zusatz von Antitoxin in solchem Verhältnis erwiesen, daß für das zu immunisierende Individuum in der Toxin-Antitoxinmischung noch ein Giftüberschuß enthalten ist. Diese letztere Art der Abschwächungsmethode, welche gegenwärtig zur Diphtherieimmunisierung in der menschenärztlichen Praxis erprobt wird, bezeichne ich als kombinierte Methode im Gegensatz zu der Jod-Abschwächungsmethode, zur Belichtungs- und Erhitzungsmethode, sowie zu der gewissermaßen spontanen Abschwächung bei längerem Stehen der Giftlösung.

In der Diphtherieheilserum- und Tetanusheilserum-Gewinnungspraxis kommt man bei der Benutzung von Pferden als Antitoxinproduzenten auch ohne Giftabschwächung aus, indem man die Verdünnungsmethode anwendet, bei welcher im Beginn der Behandlung die zur Erreichung der Reaktionsschwelle erforderliche Verminderung der Giftigkeit durch Zusatz von Wasser zum genuinen Toxin bewirkt wird.

Bei der Benutzung von abgeschwächtem Toxin schränke ich den Gebrauch desselben auf die Herstellung der sogenannten Grundimmunität ein. In der Tat wird ja nach erfolgter Antitoxinproduktion während des Eintritts der Grundimmunität späterhin auch das genuine Toxin sich verhalten wie ein abgeschwächtes, insofern als es im lebenden Organismus auf Antitoxin stößt und bei

Gegenwart desselben wie bei der kombinierten Methode in Aktion tritt.

Das Wesen der Giftabschwächung erblicke ich in einer chemischen Modifikation des Toxinmoleküls, welche einhergeht mit einer Molekülvergrößerung, die eine verlangsamte Einwirkung auf die giftempfindlichen vitalen Körperelemente zur Folge hat. Nun können wir aber auch die Verlangsamung der toxischen Wirkung auf rein mechanischem Wege erreichen, z. B. durch Einhüllung der toxischen Substanz in Kollodium (Roux). In jüngster Zeit habe ich auch noch einen anderen Weg eingeschlagen, indem ich beispielsweise das Diphtheriegift mit abgetöteten Diphtheriebazillen verrieben und dann die toxinhaltigen Bazillen mit wässerigen oder kolloidalen Flüssigkeiten emulsioniert habe. Auch diese anscheinend recht wirksame Methode läßt sich auf das allgemeine Prinzip der verbesserten immunisierenden Leistungsfähigkeit durch verlangsamte Toxinwirung zurückführen, wobei freilich die Giftwirkung nicht durch Molekülvergrößerung in die Länge gezogen wird, sondern durch Anlegung eines die wirksame Substanz allmählich abgebenden Depots, ähnlich wie man die Quecksilberwirkung in die Länge zieht, wenn man statt der Quecksilberchloridbehandlung der Syphilis ein Kalomeldepot anlegt. Dieser Vergleich kann auch dazu dienen, um es verständlich zu machen, daß Kollodiumtoxin und Bazillentoxin zweckmäßig in längerem Zeitintervall bei fortgesetzter Behandlung verwendet wird.

Eine theoretisch bedeutsame Frage betrifft die Antitoxinqualität. Wir berechnen quantitativ in einem Heilserum die in 1 ccm enthaltene Zahl von Antitoxineinheiten auf Grund einer Titration mit dem entsprechenden Toxin. Ob nun aber immer eine Tetanus- oder Diphtherie-Antitoxineinheit nach jeder Richtung dieselbe Größe bedeutet, gleichgültig, ob sie vom Pferde, vom Rinde, vom Schaf oder einer anderen Tierart herstammt, und gleichgültig auch, ob sie entnommen wird einem hochwertigen oder minderwertigen Serum, das wird durch die im Tierversuch erfolgte Festlegung der antitoxischen Energie nicht garantiert. Soweit meine Kenntnisse nach dieser Richtung gehen, werden für die therapeutische Praxis ohne nennenswerte Fehlerquelle unsere Antitoxineinheiten als identisch betrachtet werden können. Aber schon vor vielen Jahren, auf Grund der Versuche, welche Knorr (10) an tetanusimmun gemachten Hühnern in meinem Institut ausführte, bin ich zu der Überzeugung gekommen, daß im Beginn der antitoxischen Immunisierung das Antitoxin sich verhält wie eine Toxin-Antitoxinverbindung, in welcher das Antitoxin sich im Überschuß befindet.

B. Praktisches.

IV.

Bei der Beurteilung des praktischen Wertes der antitoxischen Heilserumtherapie, die ich hier nur im Anschluß an die beim Tetanus und der Diphtherie gemachten Erfahrungen besprechen will, muß man einen Unterschied machen zwischen präventiver und kurativer Therapie.

Beim Tetanus des Menschen ist der kurative Antitoxinwert noch immer bestritten, während die präventive Tetanustherapie sich einer ziemlich allgemeinen Anerkennung erfreut. Noch mehr gesichert als beim Menschen ist die antitoxische Präventivtherapie zur Bekämpfung des Tetanus der Pferde. Das hängt damit zusammen, daß das vom Pferde herstammende Tetanusheilserum für Pferde ein homogenes Antitoxin enthält, welches im Organismus dieser Tiere auch bei passiver Immunisierung sehr lange verweilt, während es schon nach ca. 3 Wochen aus dem menschlichen Organismus verschwunden ist, womit die Immunität aufhört. Ein mit der Milch von dem aktiv immunisierten Mutterpferde Nr. 6 passiv immunisiertes Fohlen Nr. 6a brauchte $4^1/_2$ Monate, um seinen Blutantitoxingehalt bis auf 20 Proz. des anfänglichen Höchstwertes zu reduzieren, un ich weiß aus anderweitigen Versuchen, daß nach einmaliger Injektion von homogenem Heilserum noch nach Jahr und Tag ein Antitoxingehalt des Blutes nachweisbar sein kann.

Bei der Diphtherie ist umgekehrt der Nutzen der kurativen Heilserumbehandlung allgemein anerkannt, während die präventive Behandlung mit dem vom Pferde stammenden Antitoxin von vielen Autoren skeptisch beurteilt wird.

V.

Die Urteilsbildung betreffend den kurativen Wert einer medikamentösen Behandlung überhaupt, und der Heilserumbehandlung im besonderen, kann auf sehr verschiedene Art erfolgen.

Nicht zu unterschätzen ist der subjektive ärztliche Eindruck. Ein Arzt mit reicher Erfahrung über den typischen Ablauf des Krankheitsprozesses sowie über den Einfluß, welchen der Genius epidemicus, die Konstitution der Patienten und ihr derzeitiger Gesundheitszustand, das Lebensalter, das Milieu und anderweitige Faktoren auf den typischen Krankheitsverlauf ausüben, kann mit großer Wahrscheinlichkeit prognostizieren, wie im konkreten Fall die Krankheit endigen wird bei der gewohnten Art der Behandlung; und schon eine mäßige Zahl von Beobachtungen wird ihm dann die Überzeugung von dem Wert der neuen, auf spezifische Wirkung Anspruch erhebenden Heilmethode verschaffen können. In Krankenhäusern kann diesem subjektiven Urteil noch größere Bedeutung verliehen werden, wenn möglichst gleichartige Fälle mit dem zu prüfenden Mittel zum Teil behandelt werden und zum anderen Teil unbehandelt bleiben oder die bisher üblichen Mittel bekommen. Sehr lehrreich ist eine statistische Tabelle, welche Kossel 1894 aus mehreren Hundert Diphtheriefällen in der Barackenabteilung des Kochschen Instituts in Berlin konstruiert hat, um nicht bloß die Überlegenheit meines Diphtherieheilserums über die sonstigen Diphtheriemittel zu demonstrieren, sondern um gleichzeitig auch zu zeigen, daß diese Überlegenheit am eklatantesten zutage tritt bei frühzeitig eingeleiteter Serumbehandlung. Bei gleich-

bleibender, subkutan verabfolgter Serumdosis von 600 AE. starben, wenn die Behandlung, nachdem die ersten Krankheitssymptome erkennbar waren,

spätestens nach	24 St.	begann:	0%	gegenüber	30%	bei	anderweitiger	Behandlung
nach 2mal	24 „	„	3%	„	35%	„	„	„
„ 3 „	24 „	„	12,5%	„	38%	„	„	„
„ 4 „	24 „	„	23%	„	46%	„	„	„
„ 5 „	24 „	„	40%	„	50%	„	„	„
„ 6 „	24 „	„	47%	„	63%	„	„	„
„ 7 „	24 „	„	40%	„	69%	„	„	„

Es handelt sich hier um Krankenhausfälle, die am gleichen Ort von einem und demselben Beobachter zusammengestellt sind, was dieser Tabelle ihren bsonderen Wert verleiht.

Weniger einwandfrei sind Sammelstatistiken von der Art, wie ich sie tabellarisch zusammengestellt habe (14) für einen Vortrag auf der 67. Naturforscherversammlung vom Jahre 1895 in Lübeck. Immerhin wird, wenn die Zahlen groß genug, zuverlässig und vollständig sind, wenn außerdem die Fragestellung bei der Sammlung der Fälle unzweideutig war, auch die Sammelforschung brauchbare Ergebnisse liefern können. Das war der Fall für die Zahlen in der hierunter reproduzierten Tabelle.

Tabelle I.

	1891	1892	1893	1894	1895 7 Mon.
Diphtherie-Erkrankungen in ganz Berlin . . .	3502	3772	4206	5249	3111
Diphtherie-Todesfälle in ganz Berlin	1144	1376	1577	1496	495
Es starben demgemäß von 100 Diphtheriekranken in Berlin (Letalität)	31,8	36,5	36,7	26,8	15,9
Diphtheriefälle in den Berliner Krankenhäusern	1727	2120	2403	2900	1666
Todesfälle an Diphtherie in den Berliner Krankenhäusern	613	867	931	611	258
Es starben demgemäß in den Krankenhäusern von 100 Diphtheriekranken (Letalität)	35,5	40,0	38,9	21,1	14,9

Die Sammelstelle für die in vorstehender Tabelle enthaltenen Diphtheriefälle war das Kaiserliche Gesundheitsamt, der Sammelbezirk beschränkte sich auf die Stadt Berlin. Da Meldepflicht bestand, können die Zahlen als vollständig und zuverlässig gelten. Die Meldekarten der Berliner Krankenhäuser wurden einerseits zusammen mit den übrigen Meldekarten und andererseits noch gesondert verarbeitet. Die Fragestellung ging einfach dahin, wie viel Erkrankungen und wie viel Sterbefälle an Diphtherie sich während der Jahre 1891—1895 ereignet haben. Aus den gemeldeten Morbiditäts- und Mortalitätszahlen ergab sich dann die Letalität für die einzelnen Berichtsjahre, indem die Zahl der Sterbefälle prozentisch auf die Erkrankungsfälle berechnet wurde. Wenn wir nun sehen, daß die Letalität vom Jahre 1891—1893 in ganz Berlin zwischen 31,8 Proz. bis 36,7 Proz. liegt, und daß sie mit steigender Morbidität immer größer wird — eine Relation, die auch an anderen Orten und in anderen Jahrgängen sich ganz gesetzmäßig wiederholt — wenn dann trotz steigender Morbidität und bösartiger werdendem Genius epidemicus die Letalität in ganz Berlin 1894 um mehr als $^1/_4$, 1895 sogar um mehr als die Hälfte sinkt, wenn ferner in den Krankenhäusern die Letalität von 40 Proz. des Jahres 1892 schon 1893 mäßiger wird, um 1894 auf ca. die Hälfte und 1895 noch mehr zu sinken, dann wird die Schlußfolgerung unabweislich, daß ein besonderes Moment die Letalitätsziffer beeinflußt haben muß. Nun wissen wir, daß im Jahre 1893 die Serumbehandlung in einzelnen Berliner Krankenhäusern begann und 1894 in den meisten konsequent durchgeführt wurde, daß dagegen außerhalb der Krankenhäuser das Diphtherieserum 1893 gar nicht und 1894 nur in beschränktem Maße verwendet wurde, während 1895 das wachsende Vertrauen in die serumtherapeutische Diphtheriebehandlung auch privatärztlich zur allgemeinen Heilserumanwendung geführt hatte. Die Koinzidenz zwischen steigender Serumanwendung und abnehmender Letalität ist danach eine so vollständige, daß die Tabelle I als ein schönes Beispiel für die Beweiskraft einer sachgemäßen therapeutischen Statistik dienen kann.

Die aus dieser Tabelle zu entnehmende Heilkraft der Antitoxinbehandlung tritt für das Jahr 1894 noch in ganz besonders eindringlicher Weise zutage bei einem ver-

gleichenden Studium der Letalität in der Charité, wo die Serumbehandlung der Diphtheriefälle ziemlich regelmäßig erfolgte, und im Krankenhaus Bethanien zu Berlin, wo sie konsequent abgelehnt wurde. Im gleichen Zeitraum der Beobachtung, in derselben Stadt, bei gleichartigem Krankenmaterial war der Unterschied ein ganz enormer, denn im Jahre 1894 hatte die Charité 16,7 Proz., Bethanien 43,1 Proz. Letalität!

Tabelle II enthält die Zahl der Diphtheriefälle in der Charité und in Bethanien, verteilt auf die Altersklassen.

Tabelle II,
betreffend die Letalität der in die Charité und in das Krankenhaus Bethanien zu Berlin während des Jahres 1894 aufgenommenen Diphtheriefälle.

	Charité			Bethanien		
	Diphtheriefälle		Gestorben	Diphtheriefälle		Gestorben
	unter 1 Jahr	über 1 Jahr		unter 1 Jahr	über 1 Jahr	
Für das ganze Jahr 1894	18	299	53	11	249	112
Letalität		16,7%			43,1%	
Für das IV. Quartal 1894 . . .	7	155	13	—	58	19
Letalität		8%			32,7%	

Heubner, dem ich diese Tabelle verdanke, hat dazu folgende Erklärung abgegeben: „Sämtliche Direktoren der hier in Betracht kommenden Abteilungen gaben mir mit größter Liebenswürdigkeit genaue Auskunft darüber, ob und wann das Heilserum in ihren Anstalten zur Anwendung kam. Die Krankenaufnahmen und Todesfälle konnte ich mir aus den amtlichen Unterlagen im Kaiserlichen Gesundheitsamt zusammenstellen, dessen Direktor, Herr Dr. Köhler, mir diese und sämtliche anderen Quellen mit größter Zuvorkommenheit zur Verfügung stellte."

In Lübeck sagte ich zur Erläuterung: „Das Ergebnis der Vergleichung ist so frappant, daß ich es etwas genauer betrachten will. Die Diphtherieletalität in Bethanien für das ganze Jahr 1894 beträgt 43,1 Proz. und hat somit die Höhe, welche ungefähr derjenigen entspricht, die in den Vorjahren in den Berliner Krankenhäusern mit vornehmlicher Aufnahme von diphtheriekranken Kindern beobachtet wurde. In der Charité dagegen beträgt die Mortalität für das ganze Jahr nur 16,7 Proz. Man wird wohl kaum behaupten wollen, daß die der Charité zugehenden Kranken im allgemeinen leichtere Fälle repräsentieren. Auch der Einwand, daß der Genius epidemicus die so sehr viel höheren Zahlen der Todesfälle in Bethanien verschulde, dürfte hier kaum geltend gemacht werden, wo es sich um denselben Ort und dieselbe Zeit handelt. In der Diphtherieletalität des Krankenhauses Bethanien haben wir auch einen guten Anhaltspunkt für die Beurteilung des Berliner Genius epidemicus im Jahre 1894, und im Interesse der Statistik ist es mit Freude zu begrüßen, daß ein Berliner Krankenhaus mit starker Aufnahme von Diphtheriekranken konsequent der Serumtherapie sich verschlossen hat; ob auch im Interesse der Patienten, das ist freilich eine andere Frage. Aber wir können noch mehr aus dieser Tabelle lernen. Wir sehen aus der Berechnung der Aufnahmen und Sterbefälle im vierten Quartal, wo schon das Heilserum sich Anerkennung verschafft hatte und in genügender Menge mit ausreichender Wirksamkeit zu bekommen war, wie in der Charité die Zahl der Kranken so hoch ist, daß sie mehr beträgt als die für die drei ersten Quartale zusammen. In Bethanien dagegen wird, trotz der kolossalen Zunahme von Diphtherieerkrankungen in Berlin, die Zahl der Aufnahmen im vierten Quartal geringer als dem Durchschnitt des ganzen Jahres entspricht; und was gleichfalls bemerkenswert ist, bei einer relativ hohen Zahl von Erwachsenen ist auch nicht ein einziges Kind unter einem Jahr unter den Aufgenommenen, während die Charité sieben Kinder unter einem Jahr im letzten Quartal zählt. Trotzdem aber ist die Zahl der Heilungen in der Charité im vierten Quartal viermal größer als in Bethanien. Ich weiß nicht, ob auch jetzt noch immer im Krankenhaus Bethanien vom Diphtherieserum kein Gebrauch gemacht wird, würde es dann aber verstehen, wenn die Eltern ihre diphtheriekranken Kinder noch weniger dort unterbringen und sie lieber nach solchen

Krankenhäusern schicken, in welchen die Wahrscheinlichkeit, geheilt zu werden, um das Vierfache größer ist. Ich halte die Beweiskraft der ebengenannten Zahlen für den Nutzen des Heilserums für so stark, daß sie fast noch mehr Eindruck machen muß als die im Kaiser- und Kaiserin-Friedrich-Krankenhaus beobachtete Tatsache, daß mit der Anwendung des Heilserums die Diphtherieletalität um mehr als die Hälfte fiel, um sofort wieder die alte Höhe zu erreichen, wenn es ausgesetzt wurde, eine Tatsache, die wiederholentlich beobachtet wurde und welche Virchow zu dem Ausspruch veranlaßte, daß sie selbst dem Ungläubigsten die brutale Überzeugungskraft der Zahlen beweisen müsse."

Nach einem bemerkenswerten Ausspruch von Bouchard erfindet die Statistik nichts, aber sie übt ein Richteramt aus, und dieses Richteramt erstreckt sich auf alles, was auf Heilenwollen Anspruch erhebt. Eine beweiskräftige Statistik erfordert die Mitwirkung vieler, die erst dann zu erlangen ist, wenn auf anderem Wege die therapeutische Wichtigkeit der neuen Heilmethode schon erwiesen oder wenigstens in hohem Grade wahrscheinlich gemacht worden ist. Demgegenüber ist die Beweiskraft des therapeutischen Tierexperiments, auch ohne große Zahlen absolut sicher, wenn das neue Mittel solchen Tieren das Leben rettet, die mit einer für Kontrolltiere tödlichen Dosis infiziert sind; und meine eigene Überzeugung von der Leistungsfähigkeit der antitoxischen Serumtherapie wurde schon vor der Statistik durch das Tierexperiment fest begründet. Auch die Fragen nach der zweckmäßigsten Applikationsweise und Dosierung, dem Einfluß der frühzeitigen serumtherapeutischen Behandlung usw. sind prinzipiell durch das Tierexperiment beantwortet worden. Die Statistik konnte nur für den Menschen bestätigen, was auf Grund experimenteller Forschung wissenschaftlich erkannt worden war. In früherer Zeit, vor der Entdeckung dosierbarer Infektionsstoffe, war (um mit Körösi, dem verstorbenen ungarischen Statistiker, zu reden) die Medizin bei der Beurteilung des therapeutischen Wertes eines Heilmittels auf die regressive Methode angewiesen, bei welcher aus einer vergleichenden Zusammenstellung der Morbiditäts-, Mortalitäts- und Letalitätsziffern in ähnlicher Art, wie das in Tabelle I und II geschehen ist, auf die heilsame Wirkung geschlossen wird. Seitdem wir aber willkürlich Krankheiten und Krankheitsgrade herstellen können, bedienen wir uns im Tierexperiment der progressiven Methode, indem wir vorerst das ursächliche Moment, sei es als krankmachende oder als krankheitverhütende Ursache, induzieren und dann fortschreiten zur Beobachtung des Effekts. Jenners Vakzinationserfolg konnte nur regressiv erschlossen werden; aber Pasteurs Milzbrand- und Hundswutschutzimpfung, sowie meine Heilserumtherapie ist durch die progressive Methode begründet worden. Zuletzt freilich wird man, um für die ärztliche Praxis die therapeutische Wirksamkeit außer Zweifel zu setzen, immer zu der regressiven Methode der Statistik zurückgreifen müssen.

VI.

Ich betrachte es nicht als meine Aufgabe, an dieser Stelle auf Einzelheiten der antitoxischen Therapie einzugehen, aber möchte doch nicht unterlassen, auf einige mehr oder minder berechtigte Bemängelungen derselben von seiten der ärztlichen Praktiker kurz einzugehen. Nur von dem wichtigsten Antitoxinpräparat, vom Diphtherieheilserum, will ich hier reden, aber meine kritischen Bemerkungen so fassen, daß sie auch auf andere Heilsera Anwendung finden können.

Die u. a. neuerdings von Rumpel (18) in Hamburg geleugnete Heilwirkung des Diphtherieserums wird schon durch die im vorigen Abschnitt angeführten Letalitätsziffern genügend dargetan. Wo aber bei einem besonders bösartigen Charakter einer Epidemie tatsächlich die Letalität trotz Serumbehandlung hoch bleibt, da muß alles beachtet werden, was ihre Wirksamkeit verbessern kann. Es muß die Behandlung alsbald nach der Erkennung der ersten Krankheitssymptome einsetzen und nicht erst die bakteriologische Bestätigung der Diagnose abgewartet werden. Die Seruminjektion soll intravaskulär erfolgen, um den Kontakt des Antitoxins mit dem Infektionsstoff zu beschleunigen. Die Serumdosis soll groß genug sein und nicht weniger als 2000—3000 Antitoxineinheiten enthalten. Werden diese Forderungen erfüllt, dann mag immer noch die Sterblichkeitsziffer relativ hoch sein, aber bei der Vergleichung mit der Sterbeziffer der von der Serumbehandlung ausgeschlossenen Fälle am gleichen Ort und zu gleicher Zeit wird man dann zweifellos ähnliche Unterschiede finden, wie im Jahre 1894 bei der Vergleichung der Diphtherieletalität der Charité und des Krankenhauses Bethanien in Berlin.

Um auch bei hoher Dosierung die üblen Nebenwirkungen des Pferdeserums zu verhüten, ist hochwertiges, womöglich nicht weniger als 1000faches Serum zu verwenden, da sowohl die primäre wie die anaphylaktische Serumgiftigkeit entsprechend der in ihr enthaltenen Proteinquantität zunimmt. Ich hoffe übrigens zukünftig eine wesentliche Herabsetzung der Serumgiftigkeit zu erreichen durch ein gereinigtes Heilserum, von welchem ich in meiner „Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten“ ausführlich gesprochen habe. Einen noch größeren Fortschritt in dieser Richtung verspricht das vom aktiv immunisierten Menschen (cf. Abschnitt IX) zu gewinnende „homogene“ Antitoxin, das freilich nur in beschränktem Maße erhältlich sein wird.

VII.

Für die Zwecke der serumtherapeutischen Praxis wählen wir große Tiere und mit Vorliebe das Pferd als Antitoxinproduzenten.

Die im Handel befindlichen Heilsera sind fast ausschließlich Pferdesera.

Zur Gewinnung des Diphtherieheilserums und Tetanusheilserums immunisieren wir die Pferde mit Kulturfiltraten des Diphtheriebazillus bzw. Tetanusbazillus. Maßgebend für die antitoxinproduzierende Energie der auf diese Weise erhaltenen Giftlösungen ist die Höhe ihres Giftwertes, und der Besitz eines starken Giftes ist die wesentlichste Bedingung für die Produktion von hochwertigem antitoxischen Heilserum. Dabei kommt es aber nicht so sehr auf die Toxizität, als vielmehr auf die antitoxinbindende Kraft an. Diese beiden Giftfunktionen, von welchen ich die erstere als direkten, die zweite als indirekten Giftwert bezeichne, gehen freilich in den frisch gewonnenen (genuinen) Giftlösungen parallel nebeneinander, und wir können zu einem Toxin mit hohem indirekten Giftwert nicht gelangen, ohne daß es ursprünglich auch einen hohen direkten Giftwert besaß. Beim Stehenlassen vermindert sich aber die Toxizität, insbesondere beim Tetanusgift, beträchtlich, ohne daß die antitoxinbindende Kraft eine nennenswerte Einbuße zu erleiden braucht; und durch viele chemische Mittel, sowie durch physikalische Einflüsse (Licht, Wärme, adsorbierende Kolloide) können wir willkürlich den direkten Giftwert einseitig herabsetzen. Solche Toxine, welche viel weniger giftig geworden sind, als sie es ursprünglich waren, dabei aber ihre antitoxinbindende Kraft annähernd in der ursprünglichen Höhe konserviert haben, nenne ich abgeschwächte Gifte.

Wegen der für die Immunisierung ausschlaggebenden Bedeutung des indirekten Giftwertes gehe ich bei der quantitativen Giftbewertung von diesem aus und bezeichne als Normalgift ein solches Toxin, welches in 1 g die zur Neutralisierung von einer Einheit des zugehörigen Antitoxins erforderliche Energie unter denjenigen Voraussetzungen besitzt, welche vor längerer Zeit zwischen Ehrlich und mir vereinbart sind. Die zur Bewertung des Diphtheriegiftes und des Tetanusgiftes notwendigen Normalantitoxine sind aus dem Frankfurter Prüfungsinstitut von Exzellenz Ehrlich erhältlich.

Zur Bewertung des Diphtheriegiftes benutzten wir Meerschweinchen von ca. 250 g Gewicht, während uns zur Tetanusgiftwertbestimmung weiße Mäuse dienen.

Ich habe zum Zweck einer leichteren und unzweideutigen Verständigung eine Anzahl von Abkürzungen und Zeichen eingeführt, die ich im folgenden für die quantitativen Wertbestimmungen beim Tetanus erläutern will.

Die Maus als Individuum bezeichne ich mit den deutschen Buchstaben „Ms"; 1 g Lebendmäusegewicht schreibe ich „1 Ms" (lateinisch) und die für 1 Ms tödliche Minimaldosis 1 + Ms, oder auch

1 + Ms, wenn ich die leichtkrank machende Minimaldosis (= 1 + $\underline{\text{Ms}}$), die mäßigkrank machende (= 1 + $\underline{\underline{\text{Ms}}}$) und die schwerkrank machende (= 1 + $\underline{\underline{\underline{\text{Ms}}}}$) von der tödlichen unterscheiden will. Bouillonkulturfiltrat wird abgekürzt in „BCF"; das Mäusegewicht wird in kleiner Zahl hoch oben neben Mṡ geschrieben. Ferner führe ich hier noch an: eine Antitoxineinheit = 1 AE.; eine Gifteinheit = 1 GE.; 10fach normales Tetanusheilserum = TetAN^{10}; $^1/_{10}$fach normales Tetanustoxin = $\text{TetTN}^{1/10}$. Außer der großen Tetanusantitoxineinheit (= 1 TetAE) unterscheide ich noch kleine Antitoxineinheiten (= 1 — Ms), und zwar setze ich 1 TetAE = 40 Mill. — Ms. Die zur Neutralisierung von 1 — Ms ausreichende Giftmenge bekommt das Zeichen „1 + ms". „+ Ms" ist demnach das Zeichen für den direkten, „+ ms" für den indirekten Giftwert. Die subkutane Injektion wird mit „sk." bezeichnet; „r.h." bedeutet „rechts hinten", L_0, $L\underline{\ }$, $L\underline{\underline{\ }}$, $L\underline{\underline{\underline{\ }}}$ und L+ sind Zeichen für die krankmachenden und für den tödlichen Grenzwert. Der Verdünnungsgrad von Gift und Antitoxin wird durch die entsprechende Zahl im Nenner zum Ausdruck gebracht.

Nach diesen Erläuterungen werden die nachfolgenden Protokolle, welche die Prüfung des direkten und indirekten Giftwertes einer Tetanusgiftlösung vom 30. Dezember 1912 betreffen, ohne Schwierigkeit zu verstehen sein.

1) Mṡ^{10}. 2. I. 11, 2 Uhr nachm. $\frac{\text{TetBCF}}{25\,000}$ 30. XII. 10. Davon 0,25 ml sk. r.h.

3. I. 11 1 ml geprüft auf 1 Mill. † Ms. $\underline{\ }$
4. I. 11 . . . . . $\underline{\underline{\ }}$
5. I. 11 . . . . . $\underline{\underline{\underline{\ }}}$
6. I. 11 . . . . . $\underline{\underline{\underline{\underline{\ }}}}$ † 7 Uhr nachm. nach 101 Std.

2) Mṡ^{12}. 3. I. 11, 4 Uhr nachm. $^1/_{1000}$ TetAE. (= 40 000 + ms) } in 1 ml Flüssigkeit.
0,05 ml TetBCF 30. XII. 10. Davon 0,4 ml sk. l.h.

4. I. 11 1 ml geprüft auf 800 000 + ms = $\text{TetAN}^{1}/_{50}$ 0
5. I. 11 . . . . . $\underline{\ }$
6. I. 11 . . . . . $\underline{\underline{\ }}$
7. I. 11 . . . . . $\underline{\underline{\underline{\ }}}$
8. I. 11 . . . . . † gefunden (nach ca. $4^1/_2$ Tagen).

In ganz analoger Weise ist meine Terminologie für die quantitativen Angaben bei der Diphtherie beschaffen. Statt „Mṡ" und „Ms" ist aber immer zu setzen „M" und „M"; 1 D.A.E. enthält 25 000 — M und dementsprechend 1 DGE 25 000 + m.

Zur direkten und indirekten Diphtherie-Giftwertbestimmung ist an Stelle der bisher benutzten Subkutanmethode die von Römer ausgearbeitete Intrakutanmethode vorzuziehen, deren ausführliche Erläuterung und Beschreibung in meiner „Einführung"[17] (S. 119 ff.) enthalten ist. Speziell für die Bestimmung des Antitoxingehaltes im Blute der mit meinem neuen Diphtherieschutzmittel behandelten

Fälle habe ich die Intrakutanmethode (= Itk-Methode), wie sie jetzt in meinem Institut gehandhabt wird, am Schluß des Abschnittes IX genau beschrieben.

VIII.

Die im Mittelpunkt jeder Heilserumgewinnungsstätte stehende Giftproduktion beginnt mit der Züchtung hochvirulenter Bakterienkulturen in kleinen Brütschränken. Hat man sich dann den besten Kulturstamm ausgewählt und sich davon überzeugt, daß die von den Bakterien befreite Kulturflüssigkeit ein starkes Gift liefert, dann werden von diesem Stamm Massenkulturen in Nährbouillon gezüchtet, die uns nach ihrer Filtration das Rohgift liefern, welches durch Einengen im Vakuum oder durch partielle Fällung konzentriert werden kann. Die Tetanusbazillenkultur gedeiht nur bei Sauerstoffabschluß gut, wenn nicht sauerstoffzehrende Mikroorganismen, z. B. der Bacillus subtilis, in die Kulturflüssigkeit mit dem Tetanusbazillus zusammen eingebracht werden; während die Diphtheriebazillen reichlichen Sauerstoffzutritt haben müssen. Nachdem der Giftwert zuerst in der genuinen Giftlösung und dann vor ihrem Gebrauch zur Pferdeimmunisierung — eventuell nach voraufgegangener spontaner oder willkürlicher Abschwächung — nochmals genau festgestellt ist, wird die Immunisierung durch Injektion allmählich immer höher werdender Giftdosen ausgeführt. Ich halte dabei streng darauf, daß jedes Pferd vom Beginn bis zum Ende der immunisierenden Behandlung stets die gleiche Giftlösung bekommt. Im Verlauf des Immunisierungsprozesses wird von Zeit zu Zeit der Blutantitoxingehalt bestimmt. Die Blutentnahme geschieht durch Einstechen eines Troikarts in eine Halsvene. Das in hohen Standgefäßen aufgefangene Blut scheidet innerhalb von 24—48 Stunden den größten Teil seines Serums spontan aus. Nachdem das spontan ausgeschiedene Serum abgegossen ist, werden schließlich die Blutkuchen vereinigt und zentrifugiert, um auch die darin zurückgebliebenen Serumreste zu sammeln. Zum Zweck der Konservierung wird das in Flaschen bis zum Halse gefüllte Serum mit Karbolsäure bis zu einem Gehalt von 0,45 Proz. versetzt und solange stehen gelassen, bis es keine Nachgerinnsel mehr absetzt. Dann wird das klare Serum dekantiert, der Bodensatz zentrifugiert und das Zentrifugat mit dem Dekantat vereinigt zu einer Operationsnummer von 5—10 Liter. Nach Entnahme von Heilserumproben zum Zweck der Einsendung an das Frankfurter Prüfungsinstitut erfolgt die Plombierung in Gegenwart eines vereidigten Kontrollbeamten. Die Lösung der Plombe und die Abfüllung in kleine Fläschchen für den geschäftlichen Vertrieb geschieht erst, nachdem das Prüfungsattest aus Frankfurt eingelaufen ist.

IX.

Ich habe schon erwähnt, daß ich im allgemeinen zur Heilserumgewinnung Pferde mit Hilfe der Verdünnungsmethode immunisiere. Zeitweise habe ich aber auch die kombinierte Methode angewendet. So ist vor 16 Jahren ein Pferd in der Weise behandelt worden, daß ich ihm vorerst 2500 DAE subkutan injizieren und zwei Tage später dann 10 DGE geben ließ, welche Giftdosis ca. 50000mal größer ist als diejenige, mit welcher ich bei der Verdünnungsmethode die Behandlung beginne. Schon nach acht weiteren Giftinjektionen lieferte dieses Pferd ein 250fach normales Diphtherieheilserum. Abgesehen davon, daß man bei dieser Art der Kombination von Antitoxin und Gift mit einer geringeren Zahl von Giftinjektionen bei höheren Antitoxinwerten anlangt, konnte ich jedoch eine Überlegenheit über die Verdünnungsmethode nicht feststellen. Auch die Injektion einer Mischung von Antitoxin und Gift mit Giftüberschuß zum Beginn der Immunisierung hat in früherer Zeit nichts Besseres geleistet. Aber ich hatte mich doch davon überzeugt, daß man mittels der kombinierten Methode den langen Zeitraum für die Herstellung der Grundimmunität durch zuerst minimale und dann immer größer werdende Giftdosen ganz überspringen und vollkommen gefahrlos gestalten kann. Als nun im Laufe der letzten Jahre sich immer dringender das Bedürfnis nach einer präventiven Diphtheriebekämpfung geltend machte, deren Anwendung seitens der Ärzte und des Publikums weniger Widerstand erwarten läßt als die passive Immunisierung mit Pferdeantitoxin, nahm ich das Studium der kombinierten Methode von neuem auf unter Einführung eines neuen Prinzips, welches im wesentlichen darin besteht, daß die Toxinantitoxinmischung das Gift in sehr starker Konzentration, aber mit so viel Antitoxin versetzt erhält, daß die Mischung im Meerschweinchenversuch kaum noch krankmachende Wirkung besitzt.

Bei der Anwendung solcher Gemische auf andere Tierarten und schließlich auf den Menschen zeigte sich dann freilich, daß die Ungiftigkeit für Meerschweinchen durchaus nichts präjidiziert in bezug auf den Grad der Giftwirkung für Individuen von anderer Art, und daß die Annahme einer in vitro erfolgenden irreversiblen Bindung des Toxins durch Antitoxin irrig ist.

Die verschiedenen Operationsnummern meines neuen Diphtherieschutzmittels, welches gegenüber der epidemiologischen Infektion des Menschen nach 1—2maliger Injektion voraussichtlich einen über Jahr und Tag dauernden Schutz gewähren wird, werden im Frankfurter Prüfungsinstitut kontrolliert und in einer Reihe großer Krankenhäuser am Menschen geprüft von Klinikern, die zum Teil in meinem Marburger Institut in der Handhabung des Mittels, in

der Gift- und Antitoxintitration und anderen technischen Einzelheiten geschult sind. Bezüglich der bisherigen klinischen Beobachtungsergebnisse und meiner Vorschriften für die Anwendung des Mittels und die Kontrolle seiner Wirksamkeit verweise ich auf die in der Deutschen medizinischen Wochenschrift erfolgten Veröffentlichungen[1]). Hier soll nur noch die Bestimmung des Blutantitoxingehalts bei den Impflingen nach Römers Intrakutanmethode, die in Nr. 21 der Deutschen medizinischen Wochenschrift vom Jahre 1913 durch Viereck empfohlen worden ist, genauer beschrieben werden.

Das notwendigste Erfordernis für eine exakte Antitoxinbestimmung ist ein zuverlässiges Testgift.

Um das zur Blutprüfung erforderliche Testgift auch auswärtigen Interessenten zugänglich zu machen, habe ich das Marburger Behringwerk veranlaßt, aus DG 7 eine Giftlösung „TA" 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 L_0 neutralisiert werden. Die aus dem unten abgebildeten Etikett ersichtliche Kennzeichnung des Testgiftpräparates ermöglicht ohne Schwierigkeit das Herausfinden der von Herrn Dr. Siebert, dem Leiter des Marburger Behringwerkes, 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 0,85proz. 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 2stündigem 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 nichts 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.

---

[1]) Diese Veröffentlichungen sind im Abschnitt II dieses Buches abgedruckt worden.

[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. 169/70 dieses Buches.

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 Gesez 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 Zwecke der intrakutanen Injektion zu gleichen Teilen gemischt werden muß.

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: $^1/_{20}$ „ „ „ $^1/_{2000}$ AE: $^1/_{160}$ „ „ „ $^1/_{12000}$ AE: $^1/_{800}$ „ in 1 ml {3200 Ln / 1600 + M}

Literatur.

1. v. Behring, Leistungen und Ziele der Serumtherapie. D. med. Woch. 1895. Nr. 38.
2. v. Behring, Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Berlin 1912. Hirschwald. S. 119 ff.
3. v. Behring, Über ein neues Diphtherieschutzmittel. D. med. Woch. 1913. Nr. 19.
4. Biltz, Much und Siebert, Experimentelle Beiträge zu einer Adsorptionstheorie der Toxinneutralisierung und verwandter Vorgänge. Behrings Beitr. z. exper. Ther. 1905. H. 10.
5. Bordet, Ann. de l'Inst. Pasteur 1903.
6. Ehrlich, Die Wertbestimmung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen. Klin. Jahrb. Bd. 6. 1897.
7. Ehrlich, Experimentelle Untersuchungen über Immunität. I. Über Ricin. D. med. Woch. 1891. Nr. 32.

8. Ehrlich, Experimentelle Untersuchungen über Immunität. II. Über Abrin. D med. Woch. 1891. Nr. 44.
9. Graßberger und Schattenfroh, Über die Beziehungen von Toxin und Antitoxin. Leipzig und Wien 1904.
10. Knorr, Die Entstehung des Tetanusantitoxins im Tierkörper und seine Beziehung zum Tetanusgift. Fortschr. d. Med. 1897. Nr. 17.
11. Kossel, Über die Behandlung der Diphtherie des Menschen mit Diphtherieheilserum. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1894.
12. Körösi, Neue Beiträge zur Frage des Impfschutzes. Ref. 10. intern. med. Kongreß, Berlin 1890. Berlin 1891. Puttkammer & Mühlbrecht.
13. Mentz v. Krogh, Ist die Bindung von Diphtherietoxin und Antitoxin eine Adsorptionsbindung. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 48. 1911.
14. Morgenroth, Untersuchungen über die Bindung von Diphtherietoxin und Antitoxin, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Konstitution des Diphtheriegiftes. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 48. 1904.
15. Nicolle, M., et Pozerski, Une conception générale des anticorps et de leurs effets. 1° Les anticorps des toxines solubles. Ann. de l'Inst. Pasteur 1908. S. 26.
16. Nicolle, M., et G. Art, Une conception générale des anticorps et de leurs effets. 2° Les anticorps des albuminoides et des cellules. Ann. de l'Inst. Pasteur 1908. S. 132.
17. Nicolle, M., Une conception générale des anticorps et de leurs effets. 3° Les anticorps normaux. Ann. de l'Inst. Pasteur 1908. S. 237.
18. Rumpel, Sitzungsberichte des Ärztlichen Vereins Hamburg 1912 und Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1913.
19. Weigerts Abhandlungen Bd. 1. S. 19, 24 u. 514 (vgl. auch Mönckeberg, Beitr. z. pathol. Anat. Bd. 34. 1903).
20. Zangger, Deutungsversuch der Eigenschaften und Wirkungsweise der Immunkörper. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 34. 1903.

23.

Über Idiosynkrasie, Anaphylaxie, Toxin-Überempfindlichkeit, Disposition und Diathese[1]).

Die in der Überschrift enthaltenen Wortbildungen bedeuten alle eine abnorme individuelle Geneigtheit zu krankhaften Lebensäußerungen; sie sind aber keine Synonyma, sondern jede von ihnen hat Nebenbedeutungen, welche zu sehr voneinander abweichen, um den Ersatz der einen durch die andere zu gestatten.

I. Idiosynkrasie.

Obwohl die Etymologie des Wortes „Idiosynkrasie" den Zusammenhang mit den humoralen Traditionen der alten Krasenlehre verrät, hat man bis in die neueste Zeit dabei meistenteils als ihre Ursache eine neuropathologische Veranlagung angenommen, freilich ohne jeden Versuch einer wissenschaftlichen Begründung dieser Annahme.

Abgesehen von der Neigung und Fähigkeit, mit heftigen und ungewöhnlichen Krankheitssymptomen auf gewisse in der Regel ganz harmlose Agentien zu reagieren, brauchen solche Individuen,

---

[1]) Sonderabdruck aus „Schmidts Jahrbücher" der gesamten Medizin Bd. 319. S. 113. 1914.

welche mit einer Idiosynkrasie behaftet sind, keinerlei Anzeichen eines abnormen Verhaltens zu zeigen.

Der Ausdruck „Idiosynkrasie“ ist nur für die spezifische Überempfindlichkeit menschlicher Individuen üblich. Auf Tiere ist er, bisher wenigstens, kaum angewendet worden.

Ein bemerkenswertes Beispiel von Geruchs-Idiosynkrasie finde ich in Eckermanns „Gesprächen mit Goethe“ (Leipzig, Max Hesses Verlag) S. 524 erwähnt, wo Goethe von sich folgendes mitteilt:

„Wir (Schiller und Goethe) waren, bei aller Gleichheit unserer Richtungen, Naturen sehr verschiedener Art, und zwar nicht bloß in geistigen Dingen, sondern auch in physischen. Eine Luft, die Schillern wohltätig war, wirkte auf mich wie Gift. Ich besuchte ihn eines Tages, und da ich ihn nicht zu Hause fand und seine Frau mir sagte, daß er bald zurückkommen würde, so setzte ich mich an seinen Arbeitstisch, um mir dieses und jenes zu notieren. Ich hatte aber nicht lange gesessen, als ich von einem heimlichen Übelbefinden mich überschlichen fühlte, welches sich nach und nach steigerte, so daß ich endlich einer Ohnmacht nahe war. Ich wußte anfänglich nicht, welcher Ursache ich diesen elenden, mir ganz ungewöhnlichen Zustand zuschreiben sollte, bis ich endlich bemerkte, daß aus einer Schieblade neben mir ein sehr fataler Geruch strömte. Als ich sie öffnete, fand ich zu meinem Erstaunen, daß sie voll fauler Äpfel war. Ich trat sogleich an ein Fenster und schöpfte frische Luft, worauf ich mich dann augenblicklich wiederhergestellt fühlte. Indes war seine Frau wieder hereingetreten, die mir sagte, daß die Schieblade immer mit faulen Äpfeln gefüllt sein müsse, indem dieser Geruch Schillern wohltue und er ohne ihn nicht leben und arbeiten könne.“

Goethes Antipathie gegen den Geruch fauler Äpfel wird gewiß von vielen Personen geteilt. Aber seine Reaktion mit derartig krankhaften Symptomen dürfte doch recht ungewöhnlich sein und unter den Begriff der Idiosynkrasie fallen. Fast noch mehr pathologisch ist freilich Schillers sympathische Neigung für diesen Geruch; niemand wird aber, trotz ihrer Abnormität, hier von „Idiosynkrasie“ sprechen wollen, da dieser Abnormität das Kriterium der unangenehmen Empfindung und des Krankheitsgefühls fehlt.

Wie in medizinischen Kreisen vor 15 Jahren über die Idiosynkrasie geurteilt wurde, mögen folgende Sätze von Samuel (im Lehrbuch der allgemeinen Therapie von Eulenburg und Samuel, Bd. I, S. 195. Wien und Leipzig 1898. Urban & Schwarzenberg) zeigen:

„Es ist zu berücksichtigen, daß einzelne, sonst durchaus kräftige Personen Idiosynkrasien gegen bestimmte Mittel haben. Der-

artige Idiosynkrasien sind schon bei einzelnen diätetischen Mitteln wohl bekannt; viele bekommen beim Genuß von Krebsen, Erdbeeren, Spargeln und Morcheln nicht bloß ein Nesselfeuer, sondern auch Bauchgrimmen, Erbrechen und Durchfall, einzelne nach Alkohol fleckige Röte und Schwellungen des Antlitzes und der Extremitäten, manche nach Kakao Magenkrampf und Pyrosis. Manche Erwachsene vertragen Morphium so schlecht, daß sie selbst in Dosen von 0,0005 g bereits psychisch beeinträchtigt werden. Auch Belladonna bewirkt oft schon in kleinen Dosen einen Hautausschlag mit Erhöhung der Temperatur und Halluzinationen; auch Harnverhaltungen und Fieber sind beobachtet."

In der Folgezeit sind insbesondere von den Dermatologen die Erfahrungen über idiosynkrasische Erkrankungen sehr vermehrt worden.

Zu den wenigen oben erwähnten Objekten der Idiosynkrasie kommen hinzu: Brennesseln, Primeln, Jodoform, Chloralhydrat, Chinin, Salizylsäure, Phenazetin, Thallin usw.; ferner das Tuberkulin und die Serumexantheme. Durch Vaselin, Schweinefett, ja durch einfache hydropathische Verbände wurden zuweilen heftige Dermatosen erzeugt. Die Hände der Chirurgen werden nicht selten gegenüber dem Sublimatwasser in hohem Grade überempfindlich und anderes.

Idiosynkrasien gegenüber der Kuhmilch und rohen Eiern sind hauptsächlich bei kleinen Kindern und jungen Leuten vor Eintritt der Pubertät beobachtet worden.

In der Literatur finden sich ferner Angaben über idiosynkrasische Vergiftungen durch verschiedene, aus dem Meere stammende Tiere (Fische, Krustazeen, Muscheltiere).

Die Symptomatologie der Idiosynkrasien deutet fast überall auf Alterationen des Blutgefäßsystems hin.

Wie vielgestaltig die idiosynkrasischen Symptome sein können, welche durch ein und dasselbe Mittel hervorgerufen werden, mag folgendes Zitat aus dem Kapitel „Die Toxikodermien" von Jadassohn in v. Leyden-Klemperers „Deutscher Klinik" vom Jahre 1905 (Bd. X, 2, S. 137), betreffend das Antipyrin, zeigen:

„Die Idiosynkrasie gegen Antipyrin ist keineswegs sehr selten. Es ist auch wiederholt vorgekommen, daß ein Patient zu oft wiederholten Malen das Präparat vertrug und dann plötzlich eine sich steigernde Empfindlichkeit dagegen aufwies. Viel interessanter als die universell disseminierten, masernähnlichen, urtikariellen usw. Exantheme sind die mehr oder weniger streng lokalisierten Eruptionen, bei denen nach jeder Darreichung dieselben Hautstellen — oder aber jedesmal eine oder einige mehr — reagieren, und zwar

in Form eines roten, meist erhabenen, oft vesikulös werdenden und besonders gern mit starker Pigmentierung abheilenden Fleckes; zu ihnen gehören auch die blasenbildenden Affektionen der Mundschleimhaut und der Genitalorgane, welche oft ein recht schweres Krankheitsbild bedingen. Gerade bei der lokalisierten Antipyrinidiosynkrasie ist der Beweis erbracht worden, daß die idiosynkrasischen Stellen auch auf die lokale Einreibung von Antipyrinsalben reagieren."

In ähnlicher Mannigfaltigkeit schildert Jadassohn (l. c. S. 140 und 141) die Serumexantheme mit folgenden Worten:

„Die an den Injektionsstellen lokalisierten Exantheme stellen Rötungen und Schwellungen, gelegentlich auch hämorrhagische Verfärbungen und sehr harte Infiltrationen in mehr oder weniger großem Umfang mit meist recht scharfen Grenzen dar.

Sehr viel mannigfaltiger sind die generalisierten und disseminierten Formen: ich sehe von dem bloßen Pruritus, sehe von Herpes, Zoster und Miliaria vollständig ab. Außer diesen kommen vor: einfache hellrote Erytheme, die, wie manche Arzneiexantheme, zentral abheilen, peripherisch fortschreiten, zentral rezidivieren und so zirzinäre, gyrierte Irisformen, ähnlich dem Erythema exsudativum multiforme, aber auch tiefe Knoten, wie das Erythema nodosum, bilden können; Urtikaria in sehr verschiedener In- und Extensität bis zu Riesenurtikaria und zirkumskripten Ödemen (z. B. der ganzen Nasenhaut) papulöse, vesikulöse Effloreszenzen, ausgebreitete hämorrhagische Eruptionen, die der Purpura, dem Morbus maculosus oder selbst einem Pemphigus haemorrhagicus gleichen; ferner masernähnliche Exantheme — auch mit buntscheckiger Rötung und leichter Infiltration an den Wangen — endlich aber und ganz vor allem skarlatiniforme, in starke Desquamation übergehende Ausschläge, welche sogar wiederholt für Scharlach gehalten worden sind.

Je schwerer und ausgebreiteter die Hauterscheinungen der Serumexantheme sind — wie besonders bei den spät auftretenden —, um so mehr werden sie auch von anderen Symptomen begleitet; außer einem manchmal heftigen Pruritus beträchtliche, auch prodromale Temperatursteigerungen mit allen Fiebersymptomen, Delirien, Somnolenz, Herzschwäche, Albuminurie, Diarrhöe oder auch Obstipation, Schwellungen und Rötungen der Nasen-, Mund- und Rachenschleimhaut (mit Schluckbeschwerden) und der Konjunktivae, Lymphdrüsen- und Milzschwellungen, Neuralgien und Myalgien, vor allem aber Gelenkschmerzen und -schwellungen, speziell in Knien und Füßen."

II. Anaphylaxie.

Zur Zeit, als Jadassohn in Übereinstimmung mit den übrigen Vertretern der Medizin die Serumexantheme unter den Begriff der Idiosynkrasie subsumierte (1905), erschien die Monographie „Die Serumkrankheit" von v. Pirquet und Schick. Von da ab werden die nach wiederholter Injektion zu beobachtenden Serumexantheme nicht mehr dem Idiosynkrasiegebiet zugezählt, sondern in dem Kapitel von der Anaphylaxie behandelt; nur die zuweilen bei erstmalig injizierten Personen auftretende Serumkrankheit lassen wir mit v. Pirquet als Idiosynkrasie gelten, falls sie sich alsbald nach der Serumbehandlung als „sofortige" und „Früh"-Reaktion einstellt.

Für diese Unterscheidung ist die Tatsache maßgebend, daß die Serumkrankheit nach Reinjektionen, sowie die bei erstmaliger Injektion nach einem Inkubationsstadium von 8—12 Tagen auftretende Spätreaktion, nachweislich in kausalem Zusammenhang stehen mit einem isopathisch erzeugten Antikörper, welcher beim Zusammentreffen mit dem Antigen in der Blutbahn anaphylaktische Vergiftungssymptome auslöst. Ich will an dieser Stelle es dahingestellt sein lassen, ob die Giftwirkung, entsprechend der Lehre Friedbergers, durch Anaphylatoxin (Apotoxin)-Entstehung aus Antigen-Antikörperverbindung, unter Mitwirkung von Komplement, zu erklären ist, oder ob wir mit Bordet u. a. annehmen sollen, daß die Antigen-Antikörperverbindung durch Adsorption lebenswichtiger Blutbestandteile toxisch wirkt. Wie dem auch sei, man kann nicht die anaphylaktische Serumkrankheit den idiosynkrasischen Krankheitssymptomen an die Seite stellen, wenn an der Definition festgehalten wird, daß die letzteren, mögen sie durch Kontakt oder durch alimentäre und parenterale Resorption hervorgerufen sein, in bezug auf den Mechanismus ihres Zustandekommens gänzlich für uns im Dunkeln liegen.

Noch manche andere von den früher idiosynkrasisch interpretierten Fällen mit gesteigerter oder qualitativ veränderter Reaktion auf gewisse Stoffe müssen wir jetzt der Anaphylaxie hinzurechnen. Außer dem Serumprotein wird beispielsweise das Kuhmilchprotein dadurch für manche Kinder zu einem heftigen Gift, daß sie zu einer Zeit, wo der Digestionsapparat es unverändert in das Blut übertreten läßt — was während der ersten Lebenswochen regelmäßig und später nicht selten dann geschieht, wenn durch irgendwelche interkurrente Krankheiten das Epithel lädiert oder desquamiert ist —, spezifisch sensibilisiert werden und den anaphylaktischen Antikörper produzieren. Das gleiche gilt vom Vogeleiprotein.

In hohem Grade bemerkenswert ist, daß für gewisse Arzneiexantheme, die durch Medikamente hervorgerufen werden, welche

nach unseren bisherigen Kenntnissen die antikörperproduzierende Fähigkeit der Antigene nicht besitzen dürften, experimentell der Beweis ihrer anaphylaktischen Natur geliefert worden ist.

Von großem Interesse sind in dieser Beziehung die Versuche Brucks, der das Serum von Menschen, die gegen Jodoform idiosynkrasisch waren, auf Meerschweinchen übertrug und bei den letzteren dadurch Jodoform-Überempfindlichkeit erzeugen konnte. Die Symptome, welche die so vorbehandelten Meerschweinchen nach der Injektion von Jodoform zeigten, glichen vollständig dem Bilde der Anaphylaxie. Bruck nimmt an, daß bei der Einführung des Jodoforms in den menschlichen Körper eine Jodeiweißverbindung entsteht, die als artfremdes Eiweiß Anaphylaxie hervorruft. Spritzt man nun das Serum eines gegen Jodoform anaphylaktischen Menschen in den Körper des Meerschweinchens, so gelangt der Jodeiweiß-Antikörper in den Organismus, und die nachfolgende Injektion von Jodoform schafft durch Bildung von Jodeiweiß die Bedingungen zum Auftreten der anaphylaktischen Reaktion.

E. Klausner (Arzneiexantheme und Überempfindlichkeit, Münchn. med. Woch. 1910. Nr. 38) wiederholte die Versuche Brucks und erzielte die gleichen Resultate. Er dehnte nun seine Experimente weiter aus, indem er das Jodkalium zur Prüfung heranzog. Das Serum von Menschen, die auf Jodkalium abnorm reagierten, wurde auf 6 Meerschweinchen übertragen, denen man 48 Stunden später je 0,5 g Jodkalium injizierte. Darauf trat bei allen Versuchstieren der gleiche Symptomenkomplex auf. Alsbald nach der Injektion blieben die Tiere regungslos liegen und verendeten entweder sofort oder im Verlauf der ersten Stunde, während die Kontrolltiere in dieser Zeit keine Krankheitssymptome zeigten. Auch hier entsprachen die Krankheitserscheinungen dem Bilde des anaphylaktischen Shocks. Die hier zitierte Anaphylaxieerzeugung durch Jodoform und Jodkalium ist den Fällen an die Seite zu stellen, in welchen ein an sich nicht antigener Giftkörper von organischer Herkunft, z. B. das von Faust aus Kobragift und Krotalusgift dargestellte stickstoffreie Sapotoxin, als Antigen wirksam wird durch Adsorption an kolloidales Protein.

Daß eine Anaphylaxie durch Vererbung entstehen kann, indem ein anaphylaktischer Antikörper perplazentar oder mit der Muttermilch übertragen wird, daß ferner mit der Ammenmilch ein anaphylaktischer Zustand hergestellt werden kann, ist experimentell bewiesen, und diese Tatsache berechtigt uns, auch manche primäre Idiosynkrasie in das Anaphylaxiegebiet zu verweisen.

Diese Beispiele lassen voraussehen, daß noch viele andere Fälle von alimentärer Idiosynkrasie und von scheinbar idiosynkrasischen Arzneiexanthemen im Sinne der Anaphylaxielehre werden auf-

geklärt werden können, wonach dann das Idiosynkrasiegebiet sehr eingeengt sein wird[1]).

III. Toxin-Überempfindlichkeit.

Im Jahre 1893 veranlaßte ich A. Wladimiroff, in seine unter meiner Leitung ausgeführte Arbeit „Über die antitoxinerzeugende und immunisierende Wirkung des Tetanusgiftes bei Tieren" (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 15) einige Angaben über meine Beobachtungen betreffend die Giftüberempfindlichkeit mit aufzunehmen. Es heißt daselbst (l. c. S. 417—419):

„Ich mache an dieser Stelle von der freundlichen Erlaubnis des Herrn Prof. Behring Gebrauch, einiges aus dem Kapitel über die „Überempfindlichkeit", welches er selbst seiner Zeit einer eingehenden Diskussion unterwerfen wird, in gedrängter Kürze zu besprechen.

Bei der Analyse des Protokolles über die Behandlung der Ziege Nr. 2 war festgestellt worden, daß das Tier nach 5wöchentlicher Behandlung auf eine Dosis von Tetanusgift, welche ca. 10mal geringer war als die Anfangsdosis, eine stärkere Reaktion gezeigt hatte, als nach der ersten Einspritzung. Mithin ist die Ziege empfindlicher gegen das Tetanusgift geworden, als sie in normalem Zustande gewesen war. Wollten wir den Grad dieser Überempfindlichkeit durch die Zahl 10 bezeichnen, so wäre das nicht zutreffend. Wie wir gleich sehen werden, drückt diese Zahl nicht die ganze Überempfindlichkeit aus, vielmehr muß dieselbe bedeutend höher beziffert werden.

Vergegenwärtigen wir uns das Resultat der Milch- und Serumprüfungen, so muß es auf den ersten Blick paradox erscheinen, daß ein Tier, welches in seinem Blute und sogar in den Sekreten beträchtliche Mengen von Tetanusantitoxin enthält, weniger Widerstandsfähigkeit dem Tetanusgifte gegenüber besitzen soll, als es besessen hat zu einer Zeit, da noch kein Antitoxin in seinem Organismus vorhanden gewesen ist. Dieser scheinbare Widerspruch wird aber aufgeklärt, wenn man die Vorgänge berücksichtigt, welche sich während der Giftbehandlung im tierischen Organismus abspielen.

Das unter dem Einfluß der Giftwirkung produzierte Antitoxin zirkuliert eine Zeitlang im Organismus und ist während dieser Zeit imstande, denjenigen Grad der Giftwiderständigkeit, welchen dieses Tier ohnehin besitzt, zu erhöhen. Aber früher oder später wird das Antitoxin nach übereinstimmender Angabe aller, welche sich mit

---

[1]) Es empfiehlt sich vielleicht, um den Übergang von der Terminologie der älteren Autoren zum gegenwärtigen Sprachgebrauch zu erleichtern, primäre oder idiopathische und anaphylaktische Idiosynkrasien zu unterscheiden.

dieser Frage beschäftigt haben, vollständig ausgeschieden und verschwindet spurlos aus den Gewebssäften und dem Blute. Die durch gelöstes Antitoxin bedingte Giftwiderständigkeit ist demnach eine transitorische im Gegensatze zu der dauernden Unempfindlichkeit, welche ein Organismus von Natur besitzt.

Diese letztere erklärt Prof. Behring nicht im Sinne der Humoralpathologie, sondern im Sinne der solidaren Auffassung der Krankheitslehre, welche die Reaktionsfähigkeit auf Gifte und die Krankheitsdisposition nicht von einer eigenartigen Mischung der Körperflüssigkeiten abhängig macht, sondern von dem Verhalten belebter Teile des Organismus. Um seine Auffassung dieser Art Giftwiderständigkeit auch in der Bezeichnung zum Ausdruck zu bringen, spricht Behring von „Empfindlichkeit" (als einer Eigenschaft, welche ausschließlich belebten Teilen des Organismus zukommt, nicht aber den Flüssigkeiten).

Das einer Tierspezies von Natur zukommende Verhalten gegenüber dem Tetanusgift würde als normale Empfindlichkeit zu bezeichnen sein. Unterempfindlich würde dann ein Individuum derselben Tierspezies sein, wenn seine Giftwiderständigkeit erhöht, dagegen überempfindlich, wenn dieselbe herabgesetzt ist.

Aus den Ziegenversuchen nun hat sich in Übereinstimmung mit früheren Resultaten Behrings ergeben, daß ein Individuum willkürlich überempfindlich gemacht werden kann, so daß es weniger Gift verträgt als in normalem Zustande, und daß trotzdem ebendasselbe Individuum noch eine transitorisch erhöhte Giftwiderständigkeit besitzt, die in dem Verhalten der Körperflüssigkeiten ihre Ursache hat. Nach Abzug der durch das Antitoxin bedingten Giftwiderständigkeit würde das in Frage kommende Tier noch mehr überempfindlich sein.

Nur bei oberflächlicher Betrachtung erscheint es unvereinbar, daß ein Individuum, welches selbst nicht nur nicht immun, sondern sogar weniger giftwiderständig geworden ist, als vor der Behandlung, trotzdem ein Blut besitzen kann, welches andere Individuen immunisiert. In Wirklichkeit wird der hierin scheinbar zu findende Widerspruch dadurch gelöst, daß das Individuum durch die Vorbehandlung überempfindlich geworden ist, also eine viel geringere toxische Minimaldosis hat, als nicht behandelte Individuen derselben Gattung. Durch das Experiment ist es festgestellt, daß die toxisch wirkende Minimaldosis bei der Ziege Nr. 2 etwa 10mal kleiner geworden ist. Das ist aber noch nicht die ganze Überempfindlichkeit; ein Teil derselben wird dadurch verdeckt, daß im Blute dieser Ziege noch Antitoxin kreist. Könnten wir dieses Antitoxin aus dem Zirkulationssystem künstlich entfernen, so würden wir finden, daß nicht der zehnte, sondern viel-

leicht schon der hundertste Teil derjenigen Giftdosis toxische Wirkung hervorruft, welche bei normalen Ziegen hierzu erforderlich ist.

Die experimentell festzustellende Widerstandsfähigkeit bzw. Empfänglichkeit gegenüber dem Tetanusgift ist nach alledem bei Tieren, die mit Tetanusgift vorbehandelt sind, von zwei Faktoren abhängig; einmal von dem Verhalten der lebenden Gewebe und außerdem von der Menge der infolge der Behandlung im Blute auftretenden gelösten Antitoxine. Die letzteren erhöhen unter allen Umständen die Giftwiderständigkeit auch dann, wenn durch den Akt der Vorbehandlung die Empfindlichkeit gegen das Gift gesteigert wird.

Jedenfalls wird durch meine Ziegenversuche für den Tetanus die Tatsache bestätigt, welche Behring durch anderweitige Versuche eruiert, aber bisher noch nicht publiziert hat, daß ein Individuum, ohne selbst Giftimmunität erlangt zu haben, ein Blut liefern kann, mit welchem man imstande ist, andere Individuen gegen das Gift zu schützen."

Ich stehe auch jetzt noch auf dem hier vor mehr als 20 Jahren gekennzeichneten Standpunkt, daß die isopathische Tetanusgiftüberempfindlichkeit der Ziegen, ebenso wie die 7 Jahre später von mir in Gemeinschaft mit Kitashima in der Berl. klin. Wochenschrift beschriebene Diphtheriegiftüberempfindlichkeit der Meerschweinchen und Affen, nicht von der Gegenwart eines anaphylaktischen Antikörpers abhängig, sondern als eine unter dem Einfluß der mithridatisierenden Giftbehandlung entstandene histogene Alteration aufzufassen ist. Trotz immer von neuem wiederholten und vielfach modifizierten Versuchsanordnungen ist es mir nicht gelungen, die Tetanusgift- und Diphtheriegiftüberempfindlichkeit auf frische Tiere zu übertragen, so daß dieses wesentliche Kriterium der Anaphylaxie — im heutigen Sinne des Wortes [1]) — auf die von mir untersuchten Überempfindlichkeitsfälle nicht zutrifft. Bei dem Versuch einer über die Behauptung ihrer histogenen bzw. zytogenen Natur hinausgehenden Charakterisierung schien mir früher einigermaßen plausibel die Hypothese, daß in dem ersten Stadium der allmählich ansteigenden Giftinjektionen die giftempfindlichen Zellen, welche nach Ehrlich ihre spezifische Empfindlichkeit einem Antikörpergehalt verdanken sollen, zur Mehrproduktion des intrazellulären Antikörpers irritiert werden, wonach dann die Empfindlichkeit gesteigert werde. Es könnte aber auch sein, und das halte ich jetzt für wahrscheinlicher, daß die spezifisch empfindlichen Zellen der nervösen Leitungs- und Zentralorgane durch die Giftbehandlung krank gemacht und die Zellen im kranken Zustand durch die gleiche

[1]) Was Richet, der Schöpfer des Wortes „Anaphylaxie" experimentell demonstriert hat, entspricht im wesentlichen meiner Giftüberempfindlichkeit. Erst v. Pirquet und Otto haben der Anaphylaxie ihren heutigen Begriffsinhalt gegeben.

Giftdosis schwerer geschädigt werden als im gesunden. Gegenwärtig neige ich mich deswegen mehr zu der letzteren Vorstellung, weil ich die Überzeugung gewonnen habe, daß nicht sowohl die spezifisch giftempfindlichen Zellen des Nervensystems, welche unter dem Gifteinfluß nachweislich die Krankheitssymptome auslösen, sondern anderweitige Zellen als wesentlich in Betracht kommende Quellen für das Blutantitoxin anzusehen sind.

Jedenfalls erachte ich es für angebracht, die von mir studierten Toxinüberempfindlichkeitsfälle vom Anaphylaxiebegriff zu trennen, ebenso aber auch sie abzusondern vom Idiosynkrasiebegriff, dessen Geltungsbereich nach meinem Sprachgefühl da aufhört, wo die abnorme Reaktionsfähigkeit nicht eine angeborene und in bezug auf ihr Zustandekommen uns gänzlich unbekannte individuelle Eigentümlichkeit ist, sondern willürlich durch isopathische Behandlung hergestellt wird.

IV. Disposition.

Die Idiosynkrasie wie die Anaphylaxie und isopathische Toxin-Überempfindlichkeit kann man in gleicher Weise definieren als individuelle Disposition zu einer vom Arttypus abweichenden (qualitativ verschiedenen und quantitativ gesteigerten) Reaktion auf gewisse Stoffe. Aber wir sprechen von Idiosynkrasie nur, wenn wir annehmen, daß diese Disposition in der angeborenen Körperkonstitution begründet ist, was nicht ausschließt, daß die Manifestation durch den Eintritt krankhafter Reaktion nicht von Kindheit an bis ans Lebensende, sondern nur in bestimmten Lebensperioden erfolgt; während wir beim Gebrauch der Bezeichnungen Anaphylaxie und Toxin-Überempfindlichkeit die isopathische Erwerbung der vom Arttypus abweichenden Disposition voraussetzen — mit dem Unterschied jedoch, daß bei der Anaphylaxie die krankhafte Reaktion humoral zu interpretieren ist und durch den anaphylaktischen Antikörper auf normale Individuen übertragen werden kann, während da, wo das nicht der Fall ist und wo wir glauben, die abnorme Disposition auf histogene Besonderheiten zurückführen zu müssen, „Überempfindlichkeit" vorliegt, welcher Ausdruck also die Hypothese der solidaren, und speziell der neuropathologischen Interpretation in sich einschließen soll.

Jede durch äußere Ursachen bedingte Erkrankung hat zur Voraussetzung die Empfänglichkeit für das von außen stammende krankmachende Agens. Wenn wir beispielsweise von „Erkältungskrankheiten" reden, dann nehmen wir bewußt oder unbewußt an, daß bei den von ihnen betroffenen Individuen naßkalte Witterung, insbesondere bei starkem Winde, auf gewisse Organe einwirkt, und wir wissen, daß nicht alle Individuen derselben Art auf Kältereiz in

gleicher Weise reagieren, daß ferner ein und dasselbe Individuum zu verschiedenen Zeiten eine verschiedene Reaktionsfähigkeit haben und daß durch geeignete Vorbehandlung eine Abhärtung und auch eine Überempfindlichkeit bewirkt werden kann.

Manche Krankheiten, welche in früherer Zeit auf Erkältung zurückgeführt wurden, wie z. B. die kruppöse Pneumonie, fassen wir jetzt als Infektionskrankheiten auf, ohne damit leugnen zu wollen, daß der Kältereiz bei ihrer Entstehung gleichfalls ein ursächliches Moment ist. Zum Zustandekommen der Pneumonie ist aber nach der jetzigen Auffassung ein Virus unerläßlich, während der Kältereiz durch andere Hilfsursachen ersetzt werden kann. Nun wissen wir, daß viele Menschen bei voller Gesundheit Pneumonievirus in ihrer Mundhöhle beherbergen, und wenn wir es trotzdem als wesentliche Krankheitsursache anerkennen, so müssen wir annehmen, daß entweder solche Virusträger pneumonieimmun sind, oder daß zum Zustandekommen der Pneumonie in dem, was man Erkältung nennt, ein Hilfsfaktor hinzutritt, der auch durch Trauma, anderweitige Erkrankung usw. repräsentiert werden kann. Es gehört also zur Pneumonieentstehung eine Mehrheit von ursächlichen Faktoren, die wir als endogene und exogene Krankheitsbedingungen unterscheiden, und von welchen die endogene Krankheitsbedingung oder Disposition durch verschiedene von Ort und Zeit, von Lebensalter, von physiologischen und pathologischen Zuständen abhängige Momente erhöht und vermindert werden kann.

Weder die Disposition allein, noch auch das Virus allein genügt zur Krankheitsentstehung. Der disponierte Organismus muß dem Virus exponiert sein; Disposition und Exposition zusammengenommen machen erst die volle Krankheitsursache aus.

Ich vertrete mit Entschiedenheit die Lehre, daß von Natur normalerweise die endogene Disposition bei allen Individuen derselben Art und Rasse so gleichmäßig ist, daß das, was wir individuelle Disposition nennen in dem Sinne einer wesentlichen Verschiedenheit von der phylogenetisch angeborenen Reaktionsfähigkeit, abhängig ist von akzidentellen Beeinflussungen der ursprünglichen Disposition. Zu dieser Überzeugung bin ich gelangt auf Grund sorgfältiger und zahlreicher Tierexperimente. Gegenüber dem Tetanusgift sind beispielsweise alle weißen Mäuse so gleichmäßig empfindlich, daß wir, bei Berücksichtigung des Körpergewichtes für die Dosierung, bis auf wenige Prozente Fehlerquellen voraussagen können, ob sie nach einer bestimmten 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 nicht bloß gegenüber dem Tetanusgift, sondern auch gegenüber dem

Diphtheriegift. Wir können auch voraussagen, daß geschwulsttragende Tiere, deren Gewicht durch eine Masse vermehrt wird, 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 unterempfindlich erscheinen bei subkutaner, aber nicht bei intravaskulärer Giftprüfung; es wird nämlich bei solchen Tieren die Giftresorption vom Unterhautgewebe aus verlangsamt und infolgedessen der Vergiftungseffekt abgeschwächt.

Sehr viel weniger unterrichtet sind wir über die normalen Giftempfindlichkeitsverhältnisse und über die Empfänglichkeit für virulente Infektionsstoffe bei wertvolleren Tieren, die wir nicht zu Tausenden, wie Meerschweinchen und Mäuse, zum Studium ihrer normalen Disposition 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.

In dem Beispiel von der Pneumonie ist die Ursache dafür, daß bei gleichgestalteter Infektionsgelegenheit von vielen Individuen nur einzelne erkranken, sehr durchsichtig; es muß, wie wir gesehen haben, zu derjenigen Disposition, welche von Natur und bedingt durch die Zugehörigkeit zur gleichen Art, vorhanden ist, noch eine örtlich und zeitlich bedingte Disposition hinzukommen, welche nicht alle Individuen in gleicher Weise betrifft. Ich schlage vor, diese verschiedenen Dispositionen als essentielle und akzidentelle zu unterscheiden, so daß wir mit dreierlei Faktoren für das Zustandekommen einer toxischen oder parasitären Infektion zu rechnen haben, nämlich:

1. mit dem Infektionsstoff,
2. mit der essentiellen Disposition,
3. mit der akzidentellen Disposition.

Der Infektionserfolg ist oft in hohem Grade abhängig von der Art der Einverleibung des Infektionsstoffes. Wir kennen infektiöse Gifte, welche parenteral appliziert von höchster Toxizität sind, dagegen nach intestinaler Applikation wie harmlose Proteinkörper sich verhalten, wenn nicht durch Läsion und Desquamation die intestinalen Schleimhäute abnorm durchgängig werden und deswegen

de facto zur parenteralen Vergiftung Gelegenheit geben, was dann als akzidentelle Disposition anzusehen ist. Umgekehrt gibt es auch Infektionsstoffe, die vom Magen aus ihre stärkste infektiöse Energie entfalten (das Virus der Cholera, des Abdominaltyphus, der Dysenterie). Bei der Cholera scheint ein indisponierter Magen akzidentell die Disposition zu verstärken, so daß man den paradoxen Satz aufstellen kann: Indisposition schafft Disposition; sie disponiert zu infektiöser Erkrankung. Bei dieser Gelegenheit sei auch daran erinnert, daß R. Koch im Meerschweinchenexperiment das Opium als zur Choleraerkrankung disponierendes Mittel demonstriert hat, während man beim Menschen damit die Cholera kurativ zu bekämpfen versucht.

Außer der Applikationsart, von welcher es abhängt, daß bei gleichgestalteter essentieller Disposition ein und derselbe Infektionsstoff zuweilen ganz verschieden wirksam ist, wird der Infektionserfolg auch in hohem Grade beeinflußt durch die Dosierung. Für toxische Infektionsstoffe wird das wohl allgemein ohne weiteres zugestanden; für einen Parasiten aber soll nach dem Urteil älterer Autoren es nicht viel ausmachen, ob man ihn in größerer oder kleinerer Menge in den disponierten Organismus bringt; und es gibt in der Tat experimentelle Beobachtungen, welche ein solches Urteil zu bestätigen scheinen. So genügt ein einziger vollvirulenter Milzbrandvirus, um vom Unterhautgewebe aus Meerschweinchen an Milzbrand sterben zu lassen; und in neueren Versuchen konnte ich mit Dr. Willemer zeigen, daß das tuberkulöse Krankheitsbild bei Meerschweinchen nicht wesentlich verschieden ist nach der Infektion mit dem tausendsten, millionsten und tausend-millionsten Teil eines Gramms von der Kultur, welche in meinem Institut als „Tb 10 061“ bezeichnet wird. Demgegenüber verhalten sich Diphtheriebazillen in bezug auf den Einfluß der Dosierung genau so wie das Gift, und zwar nicht bloß solche Kulturen, welche schon fertiges Gift enthalten, sondern auch solche, welche ganz giftfrei sind, z. B. eintägige Diphtheriebouillonkulturen.

Bedeutsamer als die Dsierung ist der Virulenzgrad eines parasitären Infektionsstoffes. Ebenso wie von der Virulenz der Milzbrandbazillen und der Tuberkelbazillen es abhängt, ob mit ihnen beispielsweise Rinder milzbrandkrank und perlsüchtig gemacht werden können, ebenso spielt die Virulenz eines Krankheitserregers für seine Infektiosität auch gegenüber dem Menschen sicherlich eine entscheidende Rolle.

Die Abhängigkeit des Infektionserfolges von der Toxizität bzw. Virulenz und von der Dosierung eines Infektionsstoffes stellt einen komplizierenden Faktor dar, welcher auch dann, wenn alle Menschen genau die gleiche angeborene (essentielle) Disposition besitzen, im konkreten Fall es mit sich bringen kann, daß während einer Epi-

demie in einem gegebenen Bezirk nur ein größerer oder kleinerer Prozentsatz der Bevölkerung erkrankt; denn über die aggressive Energie des in den Organismus verschiedener Individuen hineingelangenden Infektionsstoffes können wir bei den epidemiologischen Infektionen ebensowenig eine sichere Aussage machen, wie über die Bedeutung akzidenteller Dispositionsverhältnisse.

Dazu kommt nun noch, daß eine zur klinisch-manifesten Erkrankung nicht ausreichende Virulenz und Dosierung den Infektionsstoff zur Bildung von Antikörpern befähigen kann, was insbesondere für Diphtherie- und Cholerainfektionen bewiesen ist. Die ursprüngliche Disposition kann danach temporär vermindert oder gänzlich aufgehoben sein. Bei anderen Krankheiten können voraufgegangene latent verlaufene Infektionen einen andersartigen Einfluß auf die Disposition ausüben. So nehme ich für die Tuberkulose an, daß die Disposition zur Lungenschwindsucht mit einer relativ schwachen tuberkulösen Infektion im frühen Kindesalter zusammenhängt. Man nimmt ferner an, daß die Entstehung erysipelatöser Erkrankungen durch voraufgegangenes Erysipel sogar begünstigt wird.

Das Wort „Disposition" ist eine genaue Übersetzung von „Diathese". Diese beiden Worte haben aber einen verschiedenen Sinn in unserem Sprachgebrauch. Man spricht von einer Disposition, aber nicht von einer Diathese für die Tuberkulose, Lungenschwindsucht, Cholera, Pnumonie usw., und man sagt lymphatische, arthritische, exsudative Diathese, wendet aber auf diese Krankheitsanlagen den Ausdruck „Disposition" nicht an, obwohl ich das für durchaus zulässig erachte, da nach meinem Sprachgefühl „Diathese" ein Unterbegriff zum Oberbegriff „Disposition" ist.

Der Diathesebegriff scheint mir übrigens eine humorale Nebenbedeutung zu haben, ebenso wie der neuzeitliche Begriff „Aggressibilität" — im Gegensatz zur solidarpathologischen „Irritabilität" — vorwiegend humoralpathologisch zu verstehen ist.

Darin besteht wohl ziemlich allgemeine Übereinstimmung, daß unter Diathese zu verstehen ist eine angeborene Überempfindlichkeit, welche sich dadurch äußert, daß normalerweise unschädliche Agentien den Symptomenkomplex auszulösen imstande sind, welcher in der medizinischen Literatur als Ausdruck der „entzündlichen" (White-Virchow), der „arthritischen" (Comby), der „exsudativen" (Czerny), der „thymiko-lymphatischen" (Escherich-Paltauf) Diathese gilt.

In älterer Zeit näherte sich der Diathesebegriff dem der „Dyskrasie", und was man früher als Dyskrasien beschrieben hat, erwies sich im Laufe der Zeit zum größten Teil als zugehörig zu den Infektionskrankheiten, zumal zu solchen mit chronischem Verlauf.

Die Annahme einer begrifflichen Verwandtschaft zwischen Dyskrasie und Infektionkrankheit ist nicht meine Erfindung. Sie stammt von Rud. Virchow her, welcher in seinem Aufsatz „Embolie und Infektion" (Ges. Abh. S. 636 ff.) S. 642 ff. sagt: „Alle Beobachter stimmen darin überein, daß es gewisse krankhafte Verhältnisse gibt, unter denen eine große Neigung zur Bildung von Eiter an vielen Punkten des Körpers auftritt. Die älteren Chirurgen, selbst noch Phil. von Walther und Rust, nannten diesen Zustand „Eiterdiathese"[1]), oder, wenn sie ihn humoral zu begründen suchten, „Eiterdyskrasie". Unter den neueren ist es fast nur Tessier gewesen, der den weniger verfänglichen Ausdruck der purulenten Diathese zu retten gesucht hat, während für die Eiterdyskrasie der durch Piorry vorgeschlagene Name Pyämie immer mehr Boden gewonnen hat. Nun kann wohl kein Zweifel existieren, daß in dieser Frage die humorale Auffassung den Vorzug verdient, da wir eine zu große Menge von Fällen kennen, in denen die Einbringung gewisser Substanzen in das Blut jene Diathese zu vielfacher örtlicher Eiterung bedingt, während wir keinen Fall kennen, wo das Nervensystem primär so verändert würde, daß daraus direkt eine solche Diathese hervorginge. Da wir aber keine anderen allgemein verbreiteten und zugleich kontinuierlicher Leitung zugänglichen Gewebe im Körper kennen, als die Säfte (oder speziell das Blut) und die Nerven, so halte ich es allerdings für unverfänglich, die Dyskrasie hier zuzulassen und eine Verunreinigung (Infektion, Miasis) des Blutes als den Mittelpunkt zu betrachten."

Die Begründung sowohl der Humoralpathologie wie der Solidarpathologie erfolgte zum Teil unter Aufwendung einer sehr scharfsinnigen Argumentation, und man kann jetzt noch vielfach großen Vorteil von weit zurückliegenden begrifflichen Unterscheidungen ziehen, so z. B., wie mir scheint, wenn man bei der Analyse der Krankheitsentstehung die drei alten ätiologischen Faktoren der Solidarpathologie im Auge behält, die Irritabilität, das Irritament und die Irritation. In modern-humoraler Sprache können wir in ähnlicher Art bei der ätiologischen Krankheitsanalyse unterscheiden:

1. den Grad der essentiellen und akzidentellen Aggressibilität (Disposition),
2. die krankmachende Energie des aggressiven Mittels (Toxizität und Virulenz),
3. die Art der Aggression (Infektionsweg),

[1]) Soweit ich aus der älteren Literatur erkennen kann, unterscheidet sich der Begriffsinhalt des Wortes „Diathese" von dem der „Dyskrasie" nicht sowohl durch die solidare und humorale Nebenbedeutung, als vielmehr dadurch, daß die Diathese der Krankheitsanlage, die Dyskrasie der Krankheit selbst näher steht.

wobei jedoch das in unserer heutigen medizinischen Sprache gebräuchliche Wort „Aggressin“ nicht zu identifizieren ist mit dem „aggressiven Mittel“ dieser Einteilung. Gegenwärtig wird nämlich unter „Aggressin“ ein die aggressive Energie des Infektionsstoffes verstärkendes Sekretionsprodukt verstanden, welches ungefähr dem gleichkommt, was Bouchard vor einem Vierteljahrhundert „secretion nuisible“ genannt hat.

V. Analyse und Klassifizierung der Heufieberdisposition.

Zur Demonstration der Wandlungen in der Definition des Dispositionsbegriffs ist das Heufieber besonders gut geeignet.

Im 4. Bande der „Deutschen Klinik“ (1907), in dem Kapitel „Über Bronchialasthma“, erwähnt A. Fraenkel das Heufieberasthma als idiosynkrasische Erkrankungsform, die vor 100 Jahren zum erstenmal von dem englischen Arzt Bostock beschrieben wurde und deswegen auch als „Bostockscher Sommerkatarrh“ bezeichnet worden ist. Nachdem schon 1837 Elliotson das Heufieber mit dem Pollengehalt der Luft in Zusammenhang gebracht hatte, ist doch erst 1873 durch die schönen Experimente von Blackley, welcher in ähnlicher Art, wie später Dunbar, reingewonnene Pollen an Heufieberpatienten prüfte, die Hypothese Elliotsons wissenschaftlich begründet worden.

Helmholtz, der selbst unter dem Heufieber stark gelitten hat, glaubte als Ursache einen lebenden Erreger annehmen zu müssen. Die Ergebnisse seiner Untersuchungen sind enthalten in einem Brief an den verstorbenen Bonner Pharmakologen C. Binz, welcher diesen Brief im Jahre 1869 in Virchows Archiv (Bd. 46, S. 100—102) veröffentlicht hat. Das Interesse für alles, was ein Mann wie Helmholtz untersucht und beschrieben hat, außerdem aber der Umstand, daß es sich um seine eigene Krankheitsgeschichte handelt, rechtfertigt es sicherlich, wenn ich diesen Brief von neuem in Erinnerung bringe und hierunter wiedergebe.

„Ich leide,“ sagt Helmholtz, „soweit ich mich darauf besinnen kann, seit dem Jahre 1847 an dem eigentümlichen von den Engländern als Hay-fever bezeichneten Katarrh, dessen Besonderheit bekanntlich darin besteht, daß er den Befallenen regelmäßig in der Zeit der Heuernte ergreift (mich zwischen dem 20. Mai und letzten Juni); daß er bei kühlerem Wetter pausiert, dagegen schnell eine große Intensität erreicht, wenn die Befallenen sich der Hitze und dem Sonnenschein aussetzen. Dann tritt außerordentlich heftiges Niesen ein, starke ätzende dünne Absonderung, mit der viel Flimmerepithel fortgespült wird. Dies steigert sich nach wenigen Stunden schon zu schmerzhafter Entzündung der Schleimhaut und der äußeren Nase, erregt Fieber mit heftigem Kopfschmerz und starker Abmattung, wenn die Patienten sich nicht aus der Hitze und

dem Sonnenschein zurückziehen können. In einem kühlen Raum dagegen verschwinden diese Symptome ebenso schnell, wie sie gekommen sind, und es bleibt dann für einige Tage nur eine schwächere Absonderung und Empfindlichkeit zurück, wie sie durch den Verlust des Epithels bedingt wird. Ich bemerke dabei, daß ich in allen anderen Jahren sehr wenig Neigung zu Katarrhen oder Erkältungen habe, während das Heufieber nun seit 21 Jahren in der genannten Jahreszeit nie ausgeblieben ist, und weder früher noch später im Jahre jemals bei mir vorkam. Der Zustand ist äußerst lästig und steigert sich, wenn man gezwungen ist, sich viel der Sonne auszusetzen, zu äußerst heftigem Unwohlsein.

Die wunderliche Abhängigkeit der Krankheit von der Jahreszeit brachte mich auf den Gedanken, daß Organismen daran schuld sein könnten. Bei der Untersuchung des Sekretes fand ich in den letzten fünf Jahren regelmäßig gewisse vibrionenartige Körperchen in demselben, die ich zu anderen Zeiten in meinem Nasensekret nicht beobachtete. Sie sind sehr fein und nur mit der Immersionslinse eines sehr guten Hartnackschen Mikroskopes zu erkennen. Charakterisitsch für die gewöhnlich isolierten einzelnen Glieder ist, daß sie je vier Körnchen in einer Reihe enthalten, von denen je zwei paarweise miteinander wieder enger verbunden sind. Die Länge der Glieder ist 0,004 mm. Auf dem erwärmten Objekttisch bewegen sie sich mit mäßiger Lebhaftigkeit, teils vor- und rückwärts schießend in der Richtung ihrer Längsachse; bei kühlerer Temperatur sind sie sehr träge. Zuweilen findet man sie reihenweise aneinander gelagert, auch wohl in verästelten Reihen. In der feuchten Kammer einige Tage aufbewahrt, vegetieren sie weiter und schienen etwas größer und deutlicher zu werden, als unmittelbar nach der Entleerung. Zu bemerken ist, daß nur dasjenige Sekret sie enthält, was durch heftiges Niesen entleert ist, nicht das langsam austropfende. Sie sitzen also wohl in den verborgenen Nebenhöhlen und Rezessen der Nase ziemlich fest.

Als ich Ihre erste Notiz über die giftige Einwirkung des Chinins auf Infusorien las, beschloß ich sogleich einen Versuch damit zu machen, in der Voraussetzung, daß die beschriebenen Vibrionen, wenn sie nicht schuld an der ganzen Krankheit seien, dieselbe doch durch ihre Bewegungen und die von ihnen gebildeten Zersetzungsprodukte sehr viel unangenehmer machen könnten. Zu dem Ende machte ich mir eine gesättigte neutrale Auflösung von schwefelsaurem Chinin, welche zwar nicht viel von dem Salz enthält (1:740), aber hinreichend wirksam ist und mäßiges Brennen in der Nasenschleimhaut erregt. Ich ließ 4 ccm von der Lösung mit einer Pipette in jedes Nasenloch einfließen, nachdem ich mich auf den Rücken gelegt und die Nasenlöcher in die Höhe gekehrt hatte. Dann wandte ich den Kopf hin und her, um die Flüssigkeit nach allen Richtungen

herumfließen zu lassen. Beim Aufstehen fließt dann der Rest über das Gaumensegel in den Schlund.

Der gewünschte Erfolg war sogleich da und hielt zunächst für einige Stunden an; ich konnte mich, ohne Anfälle von Niesen und anderen unangenehmen Symptomen zu bekommen, der Sonnenhitze aussetzen. Eine dreimalige tägliche Wiederholung der Einträufelungen genügte unter den ungünstigsten äußeren Bedingungen, um mich frei zu halten. Die Vibrionen fehlten alsdann im Sekret. Wenn ich nur abends ausgehe, genügt eine Einträufelung vor dem Ausgehen. Nach einigen Tagen der Anwendung schwinden die Symptome ganz und gar, wenn ich aber dann die Einträufelungen aussetze, kommen die Symptome wieder, bis das Ende des Juni sich nähert.

Die ersten Versuche machte ich mit dem Chinin im Sommer 1867; in diesem Jahre (1868) habe ich es von Anfang an gebraucht, sowie sich die ersten Symptome des Übels im Mai zeigten, und es gelang dadurch, sogleich seine Entwicklung zu unterdrücken.

Ich hatte mich bisher noch gescheut, die Sache zu veröffentlichen, weil ich keinen anderen Patienten gefunden habe, an dem ich Versuche hätte anstellen können. Doch, glaube ich, läßt die ganz außerordentliche Regelmäßigkeit in der jährlichen Wiederkehr und dem jährlichen Verlauf dieser Krankheit darüber wohl keinen Zweifel, daß wir es hier wirklich mit einer ganz bestimmten und schnellen Einwirkung des Chinin auf den Verlauf derselben zu tun haben; und dies scheint mir wiederum meine Hypothese sehr wahrscheinlich zu machen, daß die im Nasensekret lebenden Vibrionen, selbst wenn es durchaus keine für die Krankheit spezifische Form sein sollte, sondern eine auch sonst häufig vorkommende, doch mindestens die Ursache der schnellen Steigerung der Erscheinungen durch warme Luft sind, indem sie von der Wärme zu lebhafter Tätigkeit angeregt werden."

Helmholtz scheint die Pollenhypothese von Elliotson nicht gekannt zu haben. Seine „Vibrionen" möchte ich nach der mitgegebenen Abbildung in der Hauptsache für Streptokokken halten, neben denen er aber wohl noch andere Mikroorganismen fand, die er, ähnlich wie zu jener Zeit Billroth, für Entwicklungsstadien einer polymorphen Bakterienart (Coccobacteria septica) gehalten hat. Übrigens läßt noch im Jahre 1907 A. Fraenkel die Frage nach der Ätiologie des Heufiebers offen, wenn er (l. c. S. 40) sagt: „Sticker äußert sich dahin, daß der Bostocksche Katarrh eine Infektionskrankheit sei, deren Pathogenese nur aus dem Zusammentreffen eines lebendigen spezifischen Krankheitserregers mit einer besonderen Disposition befriedigend zu erklären sei. Danach stünden also gewisse äußere Reize nur in indirekter Beziehung zur Entstehung der Krankheit. Ohne deren Ursache zu sein, bewirken

sie bei den einmal befallenen Individuen die auf- und abschwankenden Verschlimmerungen. Unter diesen Reizen darf auch nach Sticker dem Blütenstaub ein gewisser Vorrang eingeräumt werden. Schon Helmholtz, welcher ebenfalls an Heufieber litt, hielt dasselbe vermutungsweise für eine Infektionskrankheit, indem er in seinem Nasensekret bei der mikroskopischen Untersuchung lebhaft sich bewegende, vibrionenartige Körperchen fand. Vieles spricht allerdings für die Richtigkeit dieser Annahme, aber bis jetzt fehlt uns noch jede genaue Kenntnis des wirklichen Erregers."

Inzwischen hatten die im Jahre 1902 von Dunbar mit seinen Mitarbeitern (Weichardt, Kattein, Prausnitz und Kammann) begonnenen und seit 1903 publizierten Heufieberarbeiten schon den einwandsfreien Beweis für die Richtigkeit der Pollenätiologie geliefert.

Meinen nachfolgenden Auseinandersetzungen lege ich hauptsächlich die Ergebnisse dieser Arbeiten in der vorzüglichen Darstellung von Prausnitz (Kolle-Wassermann, 2. Aufl., 1913, Bd. II) zugrunde. Danach sind die Pollen von fast sämtlichen Gramineen und Cyperaceen, außerdem die von Maiglöckchen, Polygonatum, Rübsaat, Wolfsmilch und eine Reihe von Kompositen (Chrysanthemum, Astern), nicht aber die vielfach angeschuldigten Pollen von Goldregen, Rosen, Veilchen und Linden zur Erregung des Heufiebers befähigt. In Amerika spielen die in Europa seltenen Kompositen Ambrosia und Solidago eine große Rolle und speziell Ambrosia ist als Ursache des sogenannten „Herbstkatarrhs" anzusehen.

Bekanntlich entwickeln sich die Pollen in den männlichen Blüten aus dem Staubbeutel (Anthere), in welchem Pollensäcke abgeteilt sind, die einen Komplex von Pollenmutterzellen enthalten. Diese liefern den pollenhaltigen Staub. Nach eingetretener Reife gelangt dieser Staub aus den Antheren nach außen, um durch Bestäubung auf die Fruchtknotennarbe (Stigma) und als Sperma in die Eizelle des Fruchtknotens (Embryosack) zu gelangen.

Für experimentelle Arbeiten werden von den blühenden Pflanzen die Staubblätter, welche meistens aus einem Stiel (Filament) bestehen, an dem ein Konnektiv den Staubbeutel trägt, von den Halmen, aus welchen sie hervorsprießen, durch leichtes Klopfen in sterilisierte Schalen befördert, in welchen sich dann der Blütenstaub auf dem Boden ansammelt. Dieser kann nun als solcher zur Prüfung auf seine Wirksamkeit in der heufieberfreien Zeit bei Heufieberpatienten geprüft werden, oder man stellt aus ihm durch Extraktion das Pollengift dar, welches von Dunbar als Albuminsubstanz erkannt worden ist. Das ausgefällte Pollentoxin ist so stark wirksam,

daß bei den zur Heufiebererkrankung disponierten Personen durch die konjunktivale oder nasale Applikation eines Tropfens von einer 1:2000-Aufschwemmung in wenigen Minuten die subjektiven und objektiven Symptome des Heufiebers mit Sicherheit hervorgerufen werden, bei besonders stark disponierten Individuen sogar durch millionenfache Verdünnung.

Daß das Pollengift nicht bloß bei lokaler Applikation auf die empfindlichen Schleimhäute, sondern auch vom Blute aus wirksam ist, hat Prausnitz, selbst ein Heufieberpatient, an sich durch subkutane Injektion erprobt. Personen ohne Heufieberdisposition verhalten sich refraktär gegenüber dem Pollengift.

Dunbar hat von Pferden, die er mit dem Pollengift behandelte, ein Serum (Pollantin) gewonnen, welches er zur Heufiebertherapie empfiehlt. Der Antikörper scheint von den meisten Pollenarten in gleicher Qualität gebildet zu werden; jedoch machen die Pollen von den Kompositen Ambrosia, Liguster u. a. eine Ausnahme; der durch sie produzierte Antikörper ist nämlich unwirksam gegenüber den Pollen von Gramineen und Cyperaceen.

Die spezifische Wirkung des Pollengiftes bei Heufieberpatienten läßt keinen Zweifel an seiner ätiologischen Bedeutung. Damit ist aber noch nichts entschieden über die Frage, ob wir die Heufieberdisposition als Idiosynkrasie, als Toxin-Überempfindlichkeit, Diathese oder als Anaphylaxie zu charakterisieren haben.

Einige Anhaltspunkte für den Ausfall dieser Entscheidung liefern folgende Sätze von Prausnitz (l. c. S. 1488 und 1489):

„Die das Polleneiweiß abbauenden Körper sollen nach der Auffassung von Weichardt und Schittenhelm in den Epithelzellen des Respirationstraktus vorhanden sein, weshalb sie von einer zellulären, epithelialen Anaphylaxie als Grundlage der Heufieberdisposition sprechen. In diesem Sinne wäre vielleicht der oben beschriebene Versuch zu verwerten, wo nach der subkutanen Injektion des Pollenextraktes bei einem Heufieberpatienten die typischen Symptome von seiten des Respirationsapparates eintraten, während ein normaler Mensch keine entsprechenden Erscheinungen zeigte.

So hat Freeman beim Versuch der aktiven Immunisierung von Heufieberpatienten gegen Gräserpollen wiederholt nach subkutaner Injektion von Pollenextrakten das Auftreten typischer Heufieberanfälle beobachtet[1]).

Die Betrachtung des Heufiebers als eines anaphylaktischen Zustandes würde auch für die Entstehung der Heufieberdisposition eine

[1]) Ähnlich könnte man auch die interessante Beobachtung von Benjamin und Witzinger deuten, wo bei einem pollenempfindlichen und mit Pferdeserum vorbehandeltem Menschen die Reinjektion von Pferdeserum außerhalb der Heufieberzeit alle Erscheinungen des Heufieberanfalls auslöste. Die Beobachtung harrt allerdings noch der Bestätigung, würde aber eventuell sehr im Sinne der obigen Hypothese sprechen.

einigermaßen befriedigende Erklärung bieten, während die älteren Hypothesen (neuropathische Veranlagung, gichtische Diathese, nasale Anomalien usw.) sich schon seit langem als unzulänglich erwiesen hatten.

Über die Entstehung dieser Überempfindlichkeit kann man sich nach Wolff-Eisner folgende Vorstellung machen. Vorher nicht disponierte Personen könnten durch einen zufälligen Kontakt mit ungewöhnlich großen Pollenmengen, z. B. als Kinder durch Spielen im blühenden Grase, sensibilisiert werden. In der Tat wird von manchen Patienten die Krankheit auf eine derartige Gelegenheitsursache zurückgeführt. Im folgenden Jahre kommt dann das Heufieber bei den nunmehr überempfindlichen Personen in typischer Weise zum Ausbruch. Im Sinne dieser Auffassung verwertbar wären die Fälle von Kammann und Wolff-Eisner, die beide im Verlaufe ihrer Heufieberuntersuchungen gegen Ambrosia-, bzw. Roggenpollen überempfindlich geworden sind. Gegen dieselbe scheint aber ein von Dunbar beobachteter Fall zu sprechen, wo eine mit der Gewinnung von Ambrosiapollen beschäftigte Dame bereits am zweiten Tage an typischen Heufieberanfällen erkrankte, obwohl sie nie in Amerika gewesen war und daher kaum gegen diese Pollen hatte sensibilisiert werden können. Diese Beobachtung wäre im Sinne der obigen Hypothese nur zu erklären, wenn man die etwas gezwungene Annahme machen wollte, daß eine solche Sensibilisierung auch durch die Pollen einheimischer Kompositen, wie von Chrysanthemum, erfolgen könnte.

Daß es möglich ist, Tiere gegen Pflanzenextrakte künstlich anaphylaktisch zu machen, zeigten Karasawa, sowie Wendelstadt und Fellmer, welche diese Methode zur Differenzierung von Mehlen, Fruchtauszügen usw. verwendeten. Ähnliche Versuche sind von Dunbar mit den für das Heufieber in Betracht kommenden Pollen ausgeführt worden. Er konnte durch Injektion von Roggenpolleneiweiß Meerschweinchen gegen die nachfolgende intravenöse Injektion des gleichen Eiweißes sensibilisieren. In etwa zwei Dritteln der Fälle kam es zu typischem Anaphylaxietod der so behandelten Tiere.

Auch die passive Übertragung der Anaphylaxie scheint ihm beim Tier gelungen zu sein. Ein normales Meerschweinchen erhielt zunächst das Serum eines mit Pollen vorbehandelten Meerschweinchens und 24 Stunden später das homologe Polleneiweiß injiziert. Es reagierte mit deutlichen Krämpfen, erholte sich jedoch wieder.

Hierzu ist zu bemerken, daß ich auch normale Meerschweinchen mit relativ großen Mengen des reinen Roggenpollenproteins akut unter dem Bilde der Anaphylaxie zu töten vermochte. Sofort nach der intravenösen Injektion des Extraktes von $^1/_4$—$^1/_2$ g Pollen traten Schrei- und Springkrämpfe auf, die Tiere zeigten hochgradige Ortho-

pnöe, fielen auf die Seite und starben in etwa 4—5 Minuten. Bei der Sektion zeigte sich starke Lungenblähung, das Herz schlug noch einige Minuten nach dem Tode, die Blutgerinnung war verzögert."

Unter Zugrundelegung meiner Unterscheidungen zwischen Idiosynkrasie, isopathischer Überempfindlichkeit und Anaphylaxie innerhalb des Begriffs der Disposition bin ich geneigt, die Heufieberdisposition zur Toxin-Überempfindlichkeit zu rechnen, aber die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß auch Heufieber-Idiosynkrasie-Fälle vorkommen.

Die Weichardt-Schittenhelmsche Hypothese, daß die Disposition zur Heufiebererkrankung unter dem Einfluß des Pollengiftes auf einer spezifischen Empfindlichkeit der Epithelzellen des Respirationstraktus beruhe, ist mit der Möglichkeit einer Erzeugung der Heufieberdisposition durch Übertragung des Serums von Heufieberpatienten auf heufieberfreie Individuen und damit auch mit der Annahme einer Pollen-Anaphylaxie, so wie ich dieselbe definiere, nicht vereinbar, und die Beweiskraft des Dunbarschen Meerschweinchenexperiments scheint mir durch den Versuch von Prausnitz, in welchem Meerschweinchen auch ohne vorherige Behandlung mit dem Serum pollenbehandelter Tiere unter dem Bilde des anaphylaktischen Shocks erkrankten, aufgehoben zu werden.

Andererseits beweisen die Fälle Kammann und Wolff-Eisner, daß die Heufieberdisposition isopathisch erworben werden kann, womit mir ihre Zugehörigkeit zum Begriff der isopathischen Toxin-Überempfindlichkeit erwiesen zu sein scheint. Ebenso aber, wie wir zurzeit annehmen müssen, daß es eine primäre idiosynkrasische Disposition zur Serumkrankheit sowohl beim Menschen wie bei Tieren gibt, werden wir bis auf weiteres auch von Natur vorkommende Pollengift-Idiosynkrasiefälle nicht ableugnen dürfen.

Wer mit mir das reinliche Auseinanderhalten der durch die Ausdrücke „Idiosynkrasie", „Toxin-Überempfindlichkeit", „Anaphylaxie" und „Diathese" gekennzeichneten Dispositionsarten für eine berechtigte Forderung hält, der wird ebenso wie ich es unliebsam empfinden, daß von verschiedenen Autoren jene Ausdrücke in verschiedenem Sinne gebraucht werden, und wird eine andere Terminologie für wünschenswert halten. Ich möchte nun vorschlagen, diese vier Überempfindlichkeitsbegriffe (Hypersensibilität der Franzosen) zunächst als „idiopathische" und „toxopathische" Dispositionen in zwei Gruppen einzuteilen und innerhalb dieser Gruppen dann zu unterscheiden:

I. 1. Idiosynkrasie und 2. Diathese.

II. 1. Anaphylaxie und 2. nichtanaphylaktische Toxinüberempfindlichkeit.

Zu diesen 4 Dispositionsarten kommen noch manche andere. Außer der örtlichen und zeitlichen Disposition zur Erkrankung an Abdominaltyphus, Cholera usw. im Sinne v. Pettenkofers nenne ich hier die anatomisch begründete Disposition, z. B. die Brustkorbanomalie, insofern sie zur Lungenschwindsuchtentstehung disponiert; ferner die chemisch begründete Disposition, z. B. wenn der Zuckergehalt des Blutes zur Furunkulose disponiert, und wenn der Phloridzindiabetes (nach Leo) weiße Mäuse rotzempfänglich macht.

24.

Experimentelle Analyse und Theorie der anaphylaktischen und apotoxischen Vergiftung[1]).

I.

Zur anaphylaktischen Vergiftung rechne ich alle diejenigen Krankheitsprozesse, welche bei spezifisch-sensibilisierten Individuen durch das sensibilisierende Agens hervorgerufen werden. Dahin gehören der anaphylaktische Shock sowie die subakut eintretenden Entzündungsphänomene, welche durch v. Pirquet unter dem Namen „Serumkrankheit" zusammengefaßt worden sind. Das sensibilisierende Agens des Blutserums ist gebunden an Proteinsubstanz. Auch alle sonst in der Natur vorkommenden Proteine, soweit sie nicht bis zu Pepton und noch weitergehenden Zerfallsprodukten abgebaut werden, sind zur spezifischen Sensibilisierung befähigt, und bei der Nachbehandlung erzeugen sie genau dieselben Krankheitssymptome wie die Serumproteine.

Das sensibilisierende Protein erzeugt im lebenden Organismus einen Überempfindlichkeitszustand, der seine Entstehung einem Antikörper, dem anaphylaktischen Antikörper, verdankt. Als antikörpererzeugendes Agens wird das Protein „Antigen" genannt; in seiner Eigenschaft als Produzent der anaphylaktischen Vergiftung bei einem sensibilisierten Individuum nenne ich es „Anatoxin". Das anatomische Protein ruft aber nicht direkt den anaphylaktischen Vergiftungsprozeß hervor, sondern indirekt, indem es nämlich beim Zusammentreffen mit seinem Antikörper zur Quelle eines fermentähnlichen Zerfallsprozesses (Proteolyse) wird, der in verschiedenen Stadien abläuft. Nach der Lehre von Friedberger entsteht das direkt wirksame anaphylaktische Gift (Anaphylatoxin), das ich — nach dem Vorgange von Richet — als „Apotoxin" bezeichne, innerhalb des zur Peptonisierung führenden Zerfallstadiums.

---

[1]) Aus D. med. Woch. 1914. Nr. 42.

Friedberger hat gezeigt, wie man in vitro aus dem Antigen und Antikörper einen apotoxisch wirksamen Körper herstellen kann, der die gleichen Vergiftungssymptome bei nicht-sensibilisierten Individuen erzeugt, wie das Anatoxin bei sensibilisierten Individuen; dieses Ergebnis der grundlegenden Arbeiten Friedbergers ist die stärkste Stütze geworden für die Lehre, daß die anatoxische Vergiftung in vivo gleichfalls auf ein Apotoxin zurückzuführen ist.

Viele Experimente sprechen dafür, daß die aus Serumprotein und anderweitigen Proteinsubstanzen entstehende apotoxisch wirksame Substanz ein den Proteosen (Peptonen) nahestehendes Abbauprodukt des antigenen Proteins ist. Man kennt aber auch andere Körper, welche anaphylaxieähnliche Krankheitssymptome erzeugen können, trotzdem sie nichts mit den Proteinen zu tun haben. Man weiß ferner, daß aus Proteinsubstanzen auch ohne spezifische (anaphylaktische) Antikörper Apotoxin entstehen kann. Speziell das frische Blutserum kann durch Behandlung mit Kaolin, Agar, Stärke und anderen kolloidalen Adsorptionsmitteln dieselbe apotoxische Wirksamkeit erlangen, wie das von Friedberger aus Antigen und Antikörper hergestellte Anaphylatoxin.

Diejenigen Krankheitsprozesse, welche zwar symptomatisch mit der anaphylaktischen (anatoxischen) Vergiftung übereinstimmen, ihrem Ursprung nach aber insofern wesentlich verschieden sind, als sie nicht im Organismus überempfindlicher (sensibilisierter) Individuen sich vollziehen, nenne ich anaphylaktoid. In das Gebiet der Anaphylaxie gehören sie nicht eigentlich hinein. Wohl aber handelt es sich um richtige Anaphylaxie, wenn ein nicht mit reinem Antigen, sondern mit dem Serum von sensibilisierten Tieren behandeltes Individuum anatoxisch vergiftet wird [1]).

Diese terminologischen Vorbemerkungen mußten voraufgeschickt werden, um im folgenden für einen mit der Anaphylaxieforschung nicht genau bekannten Leserkreis meine eigenen Untersuchungsergebnisse, betreffend das Zustandekommen der anaphylaktischen und der apotoxischen Vergiftung, in verständlicher Form vortragen zu können.

II.

Auf Grund meiner Untersuchungen bin ich zu der Überzeugung gelangt, daß erst mit der Erkenntnis von der wesentlichen Bedeutung des sogenannten dritten Formelements im Blute (der Blutplätt-

[1]) Ich lasse es hier dahingestellt sein, ob in letzerem Falle es sich um eine aktive oder passive Anaphylaktisierung handelt, und will nur erwähnen, daß meine eigenen Untersuchungen auf eine beschleunigte aktive Anaphylaktisierung, unter dem Einfluß der kombinierten Wirkung von Antigen und Antikörper, hindeuten.

chen oder Thrombozyten) für die Entstehung des anaphylaktischen und apotoxischen Vergiftungsbildes eine unserem Kausalitätsbedürfnis Genüge leistende Anaphylaxietheorie geschaffen werden kann.

Es bedurfte für mich des mit intensiver Arbeit ausgefüllten Zeitraumes von vier Jahren, um zu dieser Erkenntnis zu gelangen. An meinen Anaphylaxiestudien haben die Herren Römer (jetzt in Greifswald), Joseph (jetzt in den Höchster Farbwerken), Zeissler (jetzt in Altona), Schereschewsky (jetzt in Moskau) im Laufe der Zeit sich beteiligt. Die entscheidenden Experimente aber sind in Gemeinschaft mit Schlossberger, der seit dem Beginn des Krieges in Frankreich vor dem Feinde steht, ausgeführt worden. Insbesondere hat Schlossberger mit unermüdlichem Eifer und größtem Sachverständnis die Gewinnung der Blutplättchen, ihre Sichtbarmachung — unter Miwirkung von Schereschewsky — im Dunkelfeld (ohne jeden färberischen Eingriff), den Nachweis ihrer intimen Beziehungen zum Prozeß der anaphylaktischen Vergiftung, ihre Konservierung, ihre Zerlegung in verschiedene chemische Körper und ihre Verarbeitung zum Zytozym und Styptin, sowie die Wertbemessung des letzteren im Gerinnungsversuch (mit den drei anderen rein dargestellten Gerinnungsfaktoren — Fibrinogen, Serozym und Kalziumionen —) mit Erfolg studiert. Ihm ist auch der wichtige Nachweis gelungen, daß die zur Apotoxinbildung im frischen Serum geeigneten Kolloide nur das Zytozym, nicht das Serozym und Komplement adsorbiern.

III.

Zu der noch viel diskutierten Existenz, morphologischen Natur, Entwicklungsgeschichte der Blutplättchen und ihrer Anteilnahme an der Blutgerinnung will ich hier nur einiges mitteilen, was ich als gesichertes Ergebnis historischer Kritik und eigener Nachforschung ansehe.

Die Blutplättchen sind zuerst als besondere Formelemente, welche zur Blutgerinnung in Beziehung stehen, im Jahre 1848 von Zimmermann erkannt worden, dessen mit Unrecht in Vergessenheit geratene Blutarbeiten ich in meiner „Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten" ausführlich gewürdigt habe. Seine erste Mitteilung findet sich in „Rusts Magazin für die gesamte Heilkunde". Im 18. Bd. von Virchows Arch. (1860) S. 228 sagt er von den Plättchen: „Die kleinen Körperchen blieben bei der Gerinnung für sich bestehen, sie wurden von dem Faserstoff eingeschlossen und oft zum Ausgangspunkt von zwei bis drei und mehr Fibrinfasern, die radienförmig zu anderen ebensolchen Körperchen oder zu farblosen Zellen usw. verliefen." Als bahnbrechender Plättchenforscher ist dann Bizozzero zu nennen, von dem der Name „Blutplättchen"[1]) herstammt. Er hat als Erster die Plättchen in vivo im strömenden Blut gesehen und ihnen die Rolle als Formelement mit selbständiger Entwicklung vindiziert. Nach vielfachen Irrungen und Wirrungen bekannten sich dann zur Plättchenlehre Bizozzeros in bezug auf die selbständige Existenz — im Gegensatz zur irrigen Lehre Hayems (1880) von ihrer entwicklungsgeschichtlichen Beziehung zu den Erythrozyten — Deetjen[2]), Dekhuyzen, Kopsch[3]), welche Autoren für die Plättchen den Namen „Thrombozyten" akzeptierten; ferner Aynaud[4]), James Homer Wright[5]) u. a.

In seinem im 89. Bd. des Anatomischen Anzeigers veröffentlichten Aufsatz „Die Thrombozyten (Bluttplätchen) des Menschenblutes und ihre Veränderungen bei der Blutgerinnung. (Eine Bestätigung der Befunde Deetjens und Dekhuyzens)" sagt Fr. Kopsch:

---

[1]) Virchows Arch. 1882.
[2]) Virchows Arch. 1901.
[3]) Anat. Anz. 89.
[4]) Pasteur Ann. 1911.
[5]) Publ. of the Massaschusetts General Hospital. Boston 1911.

„Deetjen zeigte in einer vor kurzem erschienenen Arbeit, daß die von Bizozzero als Blutplättchen bezeichneten Elemente aus Kern und Protoplasma bestehen und lebhafter amöboider Bewegung fähig sind."

Von der Richtigkeit dieser Feststellungen habe ich mich durch eigene Untersuchung überzeugt und fühle mich im Hinblick auf die Tragweite dieser neuen Tatsachen verpflichtet, meine Erfahrungen über diesen Gegenstand zu veröffentlichen.

Die direkte Veranlassung zu meiner Nachuntersuchung war der Vortrag von Dekhuyzen auf der Versammlung der Anatomischen Gesellschaft in Bonn, in welchem dieser Autor mitteilte, daß er schon früher zu demselben Resultate wie Deetjen gelangt wäre, und ferner die in der Diskussion von Graf Spee abgegebene Erklärung, daß kein Zweifel mehr an dem Vorhandensein des Kernes der Blutplättchen bestehen könnte.

Die von Deetjen und Dekhuyzen festgestellten Eigenschaften der Thrombozyten sind in verschiedener Hinsicht von großer Bedeutung:

Erstens, weil es nunmehr möglich ist, aus dem Chaos von Dingen, welche die verschiedenen Autoren als Blutplättchen bezeichnet haben, mit Bestimmtheit diejenigen Elemente auszuscheiden, welche Bizozzero in seiner klassischen Untersuchung als Blutplättchen bezeichnet hat, denn nur diese Elemente des Blutes bestehen aus Kern und Protoplasma, sind amöboider Bewegung fähig (Deetjen) und zeigen bei der Blutgerinnung eigenartige, charakteristische Veränderungen (Dekhuyzen), während die aus den roten und farblosen Blutkörpern entstehenden Zerfallsprodukte diese Eigenschaften nicht besitzen.

Zweitens werden die Untersuchungen über Blutgerinnung einen kräftigen Anstoß erfahren durch den Nachweis der charakteristischen Veränderungen der Thrombozyten vor und während der Fibrinbildung.

Drittens wird durch den Nachweis, daß auch die Thrombozyten der Säugetiere einen Kern besitzen, und daß ihr Protoplasma amöboider Bewegung fähig ist, die morphologische Gleichheit der Thrombozyten aller Wirbeltierklassen sehr wahrscheinlich gemacht, während bisher nur die Gleichheit ihrer Funktion angenommen war."

Nachdem ich selbst in Gemeinschaft mit Schlossberger mich davon überzeugt hatte, daß die Thrombozyten — wie ich fortan das dritte Formelement nennen will — im strömenden Blut, speziell in den Blutgefäßen des Meerschweinchenmesenteriums, ohne Schwierigkeit zu sehen sind, richtete ich meine Aufmerksamkeit hauptsächlich auf ihre Gestaltungsverhältnisse im Organismus normaler, sensibilisierter, und im Zustand der anatoxischen Vergiftung befindlicher Tiere — mit dem Ergebnis, daß das Primum movens im anaphylaktischen Vergiftungsprozeß die Agglutination der Thrombozyten ist. Ich glaube auch nachweisen zu können, daß diese Agglutination, bzw. das der Agglutination voraufgehende Klebrigwerden, in dem berühmten Entzündungsexperiment von Cohnheim das primäre Phänomen ist, dem die Randdarstellung der Leukozyten erst als sekundäres Phänomen folgt.

Die Agglutination endigt schließlich mit Thrombozytolyse, welche nach quantitativen Versuchen am Aderlaßblut großer Tiere (Pferde, Rinder, Ziegen, Schafe), die ich in den Zustand starker anaphylaktischer Vergiftung versetzt habe, um ein Vielfaches die ursprüngliche Thrombozytenzahl vermindert.

Meine Vermutung, daß unter dem Einfluß der aktiven Sensibilisierung eine Thrombozytengeneration entsteht, die mit der Bildung des anaphylaktischen Antikörpers eng zusammenhängt, und daß bei passiver Sensibilisierung der fertige Antikörper mehr oder

weniger ausgiebig von den Thromobozyten sensibilisierter Individuen gebunden wird, konnte bisher auf experimentellem Wege in einwandfreier Form nicht bestätigt werden, sie wird aber wahrscheinlich gemacht durch die Beobachtung, daß die Thrombozyten von Meerschweinchen, welche mit Pferdeserum oder mit sogénanntem Immunserum sensibilisiert sind, in viel höherem Grade durch Pferdeserum alteriert werden als die Thrombozyten normaler Meerschweinchen. Wie dem aber auch sei: die experimentelle Feststellung einer zur Agglutination führenden Alteration der Thrombozyten unter dem Einfluß der anaphylaktischen Vergiftung rückt mit einem Schlage viele bisher schwer zu deutende Phänomene auf dem Gebiet der Anaphylaxieforschung in ganz andere Beleuchtung. Das trifft ganz besonders zu auf den anaphylaktischen Shock der Meerschweinchen.

IV.

Der Shocktod kann schon $1^1/_2$—2 Minuten nach intravaskulärer Injektion von anatoxischem Serum bei einem sensibilisierten Meerschweinchen eintreten, und die prodromalen Vergiftungssymptome sind dann schon nach weniger als einer Minute erkennbar. Ist da die Annahme, daß das zur Herbeiführung der so schnell eintretenden Vergiftung befähigte Serum (mit nicht mehr als etwa 2 mg Trockensubstanz) vorerst der Proteolyse anheimfallen muß, ehe es diejenigen materiellen Veränderungen im Organismus einleitet, welche zur Vergiftung führen, — nicht sehr unwahrscheinlich?

Von der Voraussetzung ausgehend, daß die Vergiftungssymptome im anaphylaktischen Shock auf zerebrale Funktionsstörungen hindeuten und, zumal bei dem von mir an Rindern beobachteten Shock, apoplektiformen Charakter tragen, wurde mir zunächst der Gedanke an embolische Prozesse in Gehirngefäßen nahegelegt, wonach dann, im Gefolge meiner Studien an Thrombozyten, der Gedanke auftauchte, daß ein Gefäßverschluß durch diese so leicht alterierbaren Gebilde Ursache des anaphylaktischen Shocks sein könnte.

Bizozzero hat die wesentliche Anteilnahme der Thrombozyten an der Bildung von Thromben schon 1882 nachgewiesen, und auf S. 292 des 90. Bd. von Virchows Arch. beschreibt er Meerschweinchenversuche, die mich in meinem eigenen Gedankengange sehr bestärkt haben.

Er sagt daselbst: „Nachdem das Gekröse ausgebreitet worden (nach einer von Bizozzero genau beschriebenen Methode), besieht man dasselbe erst bei schwacher Vergrößerung, um eine kleine Arterie zu wählen, die auf einer gewissen Strecke frei und recht sichtbar verläuft. Nachdem man eine solche gefunden und dieselbe in die Mitte des Gesichtsfeldes des Mikroskopes gebracht hat, übt man mittels einer feinen Nadel einen leichten Druck auf einen beschränkten Punkt der Arterienwand aus, Nach wenigen Augenblicken sieht man einen Thrombus entstehen. Die vom Blutstrome fortgerissenen Blutplättchen werden, sobald sie an die lädierte Stelle der Arterienwand

gelangt sind, angehalten; zuerst sieht man deren nur 2—4—6; sehr bald steigt ihre Zahl auf Hunderte. Gewöhnlich bleibt darunter auch manches weiße Blutkörperchen stehen. Nach und nach an Volumen zunehmend, erfüllt der Thrombus bald das Gefäßlumen und behindert immer mehr den Blutstrom. Ist dieser stark, so kommt ein Augenblick, wo er das Hindernis überwindet und den ganzen Thrombus oder einen Teil desselben fortreißt (Blutplättchenembolus). Doch damit ist der Prozeß nicht beendigt. An derselben verletzten Stelle sieht man von neuem die Blutplättchen stehen bleiben und sich anhäufen; es entsteht wieder ein Thrombus, der abermals durch den Blutstrom fortgerissen wird. Innerhalb einer Viertelstunde kann man dieses Spiel sich drei- bis viermal wiederholen sehen; und das kann so stundenlang dauern, bis endlich die Zirkulation aufhört und damit der Versuch ein Ende hat.

Es ist auch nicht notwendig, ein Gefäß direkt zu verletzen, um die Bildung eines Thrombus zu veranlassen. Es kommt oft vor, daß die Gefäße auf dem Objektträger eine Zerrung erfahren, infolge deren die Wände beschädigt werden und der Strom sich verlangsamt; dadurch entstehen bald wandständige, bald vollkommen obstruierende Thromben und Emboli, welche aus bloßen Blutplättchen nebst wenigen farblosen Blutkörperchen bestehen. . . ."

Diesen Versuch von Bizozzero hat Schlossberger — zum Teil unter Mitwirkung von dem Marburger Pharmakologen Prof. Gürber — wiederholt, und ich konnte mich davon überzeugen, daß die Schilderung durchaus naturgetreu ist.

Man braucht hiervon nur die Nutzanwendung zu machen für analoge Vorgänge in Gehirngefäßen (unter dem Einfluß eines die Thrombozyten alterierenden, intravaskulär applizierten Medikaments), um nicht bloß die perakute Entstehung der Shocksymptome, sondern auch die Tatsache der schnellen Restitutio ad integrum, bei subletaler Dosierung, ohne Schwierigkeit zu verstehen.

Noch größere Solidität aber gewann meine Thrombozytenhypothese, als ich in Gemeinschaft mit Schlossberger bei Meerschweinchen, welche am Shock verendet waren, nach der sofort ausgeführten Gehirnobduktion in Kapillaren und kleinsten Arterien der Pia und des Plexus choroideus, zumal am Scheitelpunkt von Verzweigungen, wandständige und obstruierende Thrombozytenanhäufung feststellen konnte. Es verdient noch hervorgehoben zu werden, daß ich den Eindruck gewonnen habe, als ob die agglutinierten Thrombozyten niemals wieder in den normalen Zustand zurückkehren können, sondern einer regressiven Metamorphose anheimfallen und schließlich aufgelöst werden.

Sehr bemerkenswert ist nun das Faktum, daß alle Mittel, welche nach intravaskulärer Injektion bei normalen, nichtsensibilisierten Meerschweinchen anaphylaktoiden Shock bewirken, in die Reihe derjenigen Agentien gehören, welche in vivo und in vitro die Thrombozyten energisch angreifen. Neuerdings hat übrigens Bordet mitgeteilt, daß auch die zur Apotoxinproduktion in frischem Serum von ihm benutzte Agarlösung die Thrombozyten alteriert:

„Il agglutine" — sagt er — „fortement les plaquettes sanguines" [1]).

[1]) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 23. S. 42.

V.

Gesetzt den Fall, daß die vorstehenden Beobachtungen von anderen Autoren bestätigt und in dem Sinne gedeutet werden, daß der anaphylaktische Shock sensibilisierter Meerschweinchen, ebenso wie die anaphylaktoiden Shocksymptome normaler Tiere, am letzten Ende immer auf thrombozytäre Verstopfung der kleinsten Gehirngefäße zurückzuführen sind, so entsteht die Frage, ob die shockerzeugende anatoxische Serumwirkung auch anders gedeutet werden kann und vielleicht anders gedeutet werden muß, als durch die Annahme eines in vivo erfolgenden Proteinabbaus bis zu einem proteolytischen Produkte von der Natur des in vitro von Friedberger hergestellten Anaphylatoxins.

Läßt man die quantitativen und zeitlichen Verhältnisse außer acht, dann könnte man zu der Meinung kommen, daß alle einwandfreien experimentellen Forschungsergebnisse bisher im wesentlichen die Lehre Friedbergers von der einheitlichen Entstehung aller anaphylaktischen Vergiftungsformen durch sein Anaphylatoxin bestätigen. Auch die im Gegensatz zu dieser Lehre aufgestellte physikalische Hypothese, insbesondere die von Bordet, welche auf die durch Agar, Pararabin, Stärke, Kaolin und andere Kolloide zu bewirkende Apotoxizität des frischen Meerschweinchenserums aufgebaut wurde, hat durch die Untersuchungen von Jobling und Petersen, sowie von Bordet und Zunz[1]) eine Beleuchtung bekommen, welche Friedberger sicherlich zugunsten seiner Lehre verwerten kann. Die beiden ersten Autoren nämlich haben gefunden, daß durch die Adsorption der Serumlipoide (Zytozym) das frische Serum einen Schutzkörper verliert, welcher die Proteolyse (Autolyse) verhindert, so daß in dem zytozymfrei gewordenen Serum die Bahn frei geworden ist für die Entstehung des Friedbergerschen Anaphylatoxins. Unabhängig von Jobling und Petersen sind Bordet und Zunz zu dem gleichen Ergebnis gelangt, wenn sie den experimentellen Nachweis liefern, daß durch Agar- und Pararabinadsorption das frische Meerschweinchenserum schon nach zwei- bis dreistündigem Verbleiben bei 38° proteolytische Produkte enthält.

„Gleichzeitig mit der Entstehung des anaphylatoxischen Vermögens des Meerschweinchenserums nach zwei- bis dreistündigem Verbleiben bei 38° mit Agar oder mit Pararabin beobachtet man eine Zunahme des Spaltungsgrades des Serums für seine eigenen Proteine oder deren erste Spaltungsprodukte," sagen Bordet und Zunz.

VI.

Ich selbst habe vor mehreren Jahren, zuerst in Gemeinschaft mit Joseph, dann mit Zeissler, die Beschleunigung des proteolytischen Abbaus von antitoxischem Protein aus anatoxischem Serum

[1]) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 23. l. c. S. 60. 1914.

im sensibilisierten Meerschweinchenorganismus dadurch experimentell festgestellt, daß ich nachwies, wie der Antitoxinschwund bei sensibilisierten Tieren schon nach etwa fünf Tagen soweit vorgeschritten ist, wie bei normalen Tieren erst nach etwa 15—20 Tagen. Als ich dann aber mit Zeissler angenommen habe, daß — falls der perakute anaphylaktische Shock seine Entstehung einem proteolytisch produzierten Anaphylatoxin verdankt — bei den am Shock verendeten Tieren gleichfalls deutlicher Antitoxinschwund zu konstatieren sein müßte, da zeigte sich, daß diese Voraussetzung in Wirklichkeit durchaus nicht zutrifft; selbst solche Meerschweinchen, welche den Shock überlebten und deren Blutantitoxin 45—60 Minuten nach der intravaskulären Injektion von antitoxischem Pferdeserum austitriert wurde, hatten ebensoviel Antitoxineinheiten in 1 ccm Aderlaßblut wie normale Kontrolltiere, welche auf die gleiche Weise vorbehandelt waren. Ich habe an anderer Stelle [1]) die hierher gehörigen Versuche folgendermaßen beschrieben:

„In der Voraussetzung, daß zu der Zeit, wo nach intravaskulärer Tetanusheilseruminjektion bei einem sensibilisierten Meerschweinchen die Symptome des anaphylaktischen Shocks sich einstellen, ein deutlicher Antitoxinschwund nachweisbar sein müßte, wenn die anaphylaktische Vergiftung die Folge von proteolytischen Zerfallsprodukten sein soll, führte ich nach mannigfachen Vorversuchen, welche niemals dieser Schlußfolgerung entsprachen, schließlich zusammen mit Dr. Zeissler am 20. März 1913 einen großen Versuch aus, in dem, zusammen mit normalen Kontrolltieren von gleichem Gewicht, drei sensibilisierten Meerschweinchen die nach unseren Vorversuchen zur Shockerzeugung ausreichende Dosis von 0,5 ccm einer 36fachen Verdünnung meines elffach normalen Tetanusserums in das Herz injiziert wurde. Alle sensibilisierten Tiere zeigten danach die unzweideutigen Symptome des anaphylaktischen Shocks. Zwei von ihnen starben nach drei, bzw. sechs Minuten, das dritte überlebte den Shock. Die Antitoxinbestimmung in dem Blut der verendeten Tiere ergab sowohl kurz vor dem Tode, als auch bei der Blutentnahme aus dem Herzen sofort nach dem Todeseintritt den gleichen Gehalt an Antitoxin, wie in dem Blut der nichtsensibilisierten Meerschweinchen wenige Minuten nach der Antitoxininjektion. $^1/_7$ Antitoxineinheit war eingespritzt worden, und annähernd $^1/_{140}$ Antitoxineinheit wurde wiedergefunden in 1 ccm Blut

[1]) In einem für die Festschrift zum 70jährigen Geburtstag von Metschnikoff bestimmten Artikel, der jetzt wegen der Kriegsverhältnisse nicht abgedruckt werden kann und dessen Inhalt zum Teil hier mitverarbeitet worden ist.

Nachträgliche Bemerkung. Die vorstehende Anmerkung ist vielfach so gedeutet worden, als ob ich infolge der Kriegsverhältnisse freiwillig meine persönlichen und freundschaftlichen Beziehungen zu Metschnikoff abgebrochen hätte. Um jeden Zweifel an der Unrichtigkeit einer solchen Interpretation auszuschließen, habe ich in der D. med. Woch. eine unzweideutige „Berichtigung“ publiziert.

der Meerschweinchen, welche sämtlich 250 g wogen. Bei dem überlebenden Tier ergab die Prüfung der während des anaphylaktischen Shocks entnommenen Blutprobe den Wert von $^1/_{140}$ Antitoxineinheit in 1 ccm Blut, während sechs Stunden später 1 ccm Blut höchstens noch $^1/_{200}$ Antitoxineinheit enthielt. Der Antitoxinschwund bei einem Kontrolltier wurde aber sechs Stunden nach der Antitoxininjektion ebensogroß gefunden."

Der Ausfall dieser Versuchsreihe kann als zwingender Beweis dafür, daß das Friedbergersche Anaphylatoxin für die perakute anaphylaktische Serumvergiftung nicht verantwortlich gemacht werden darf, nur dann gelten, wenn meine Annahme richtig ist, daß die Kurve der Denaturation von antitoxischem Protein im Meerschweinchenorganismus einen brauchbaren Index abgibt auch für die nichtantitoxischen Serumproteine. Diese Annahme wird nun mindestens wahrscheinlich gemacht durch Versuche, welche ich auf folgende Art angestellt habe.

Ich entfernte aus frischem antitoxinhaltigen Aderlaßblut möglichst vollständig das Zytozym und die zytozymliefernden Blutkörperchen, wonach dann durch meine Methode der genauen Antitoxinbestimmung bei Brüttemperatur ein Proteinabbau ebenso durch Antitoxinschwund nachweisbar ist, wie durch die von Bordet angewandte Methode des Proteinzerfallsnachweises durch Bestimmung der Zunahme von Aminstickstoff im agarbehandelten Meerschweinchenserum, und wie durch die mikrochemische Methode Folins in den Versuchen von Jobling und Petersen. Und ebenso wie Bordet kam ich zu dem Resultat, daß durch einstündiges Erhitzen auf 58° der autolytische Zerfall von zytozymfrei gemachtem Serum verhindert wird. In meinen Versuchen wurde nämlich der Antitoxinschwund durch die Inaktivierung des Serums verhütet [1]).

Weitere Untersuchungen werden uns darüber belehren, ob meine nach alledem gewonnene Überzeugung zu Recht besteht, daß der anaphylaktische Shock nach der intravaskulären Seruminjektion bei sensibilisierten Meerschweinchen auf proteolytisch entstandenes Apotoxin, von der Natur des Friedbergerschen Anaphylatoxins, nicht zurückgeführt werden kann, daß man vielmehr den Mechanismus der perakuten anaphylaktischen Serumvergiftung in physikalischen Vorgängen zu suchen hat — und zwar, daß entweder nach dem Zusammentreffen von Antigen und Anti-

[1]) Die hierhergehörigen Experimente werden gegenwärtig wegen ihrer Wichtigkeit wiederholt von Dr. Siebert, wobei namentlich der in meinen Vorversuchen in nicht ganz eindeutiger Weise zutage getretene Einfluß der Erhitzung von zytozymfrei gemachtem Pferdeheilserum einer sorgfältigen Nachprüfung unterzogen wird.

körper die zirkulierende Blutflüssigkeit in einer mit der Integrität der Thrombozyten nicht vereinbaren Art und Weise verändert wird, oder daß die Thrombozyten im sensibilisierten Meerschweinchenorganismus durch das antigene Serum direkt alteriert werden.

VII.

Gelegentlich der für die Untersuchung der vorstehend erörterten theoretischen Probleme ausgeführten Experimente hat Schlossberger ganz besonders die Zytozymstudien sehr vertieft und ist dabei zu einem praktisch wichtigen Ergebnis gekommen, indem er gereinigtes Zytozym von einer derartigen gerinnungserzeugenden Energie gewann, daß 1 g Trockensubstanz nicht weniger als 40 Millionen Kubikzentimeter einer Fibrinogen, Serozym und Ca-Ionen enthaltenden Mischlösung koagulierte, während 1 g des Kocher-Fonioschen Trockenpräparates „Coagulen", dessen blutstillende Wirkung bekanntlich auf seinem Zytozymgehalt beruht, 2000mal geringere Wirkung bei vergleichender Untersuchung zeigte. Die vergleichende Prüfung in der wundärztlichen Praxis ergab in der hiesigen Chirurgischen Klinik (Magnus) und im Pharmakologischen Institut (Gürber) das gleiche Wirksamkeitsverhältnis.