Zur Frage der Serumtherapie der Cholera asiatica.

Von Dr. W. Kolle, Professor der Hygiene und Direktor des Instituts zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.

Die denkwürdige Entdeckung des Choleraerregers durch Robert Koch im Jahre 1883 hat nicht nur für die Lehre von der Cholera im besonderen, sondern auch für die gesamte Medizin die weittragendste Bedeutung gehabt. Erst seit der Auffindung des *Vibrio Kochii* gibt es eine sichere Cholera-diagnostik, ist das Dunkel, welches früher über der Cholera-epidemiologie lagerte, bis in die weitesten Seitenwege aufgehellt und konnte ein Bekämpfungssystem der Cholera von Robert Koch aufgebaut werden. Dies System ist für die Prophylaxis der Cholera vorbildlich geworden, von den meisten Staaten Europas, mit wenigen Ausnahmen, durchgeführt und hat sich in Deutschland in den Jahren 1892, 1893, 1894, 1905 und in diesem Jahre auf das glänzendste bewährt. Auf die große Tragweite aller durch die Entdeckung des Cholera-vibrio ermöglichten wissenschaftlichen Feststellungen für das Wesen und die Epidemiologie vieler anderer Infektionskrankheiten und deren rationelle Bekämpfung will ich hier nicht ausführlich eingehen. Ich verweise nur auf die Erfolge bei der Bekämpfung des Typhus, der Malaria und der Trypanosomenkrankheiten.

So weittragend also die Kochsche Entdeckung für die genannten Gebiete nach der theoretischen und praktischen Seite hin geworden ist, so wenig sind bisher Versuche in größerem Umfange unternommen, auch therapeutische Erfolge auf der ätiologischen Erkenntnis der Cholera aufzubauen. Erst die seit dem vorigen Jahre wieder in Rußland, besonders in St. Petersburg aufgetretene Choleraepidemie hat Veranlassung zu serumtherapeutischen Versuchen gegeben, die einige recht beachtenswerte Ergebnisse gezeigt haben.

Ehe ich auf diese Versuche des näheren eingehe, muß ich

die Gründe erörtern, warum die Serumtherapie der Cholera bisher so wenig versucht wurde.

Es ist bekanntlich das große Verdienst von R. Pfeiffer, durch Entdeckung der spezifischen Bakteriolyse zuerst in wissenschaftlicher Weise die Wirkung des Choleraserums geklärt zu haben. Aber die wichtige Entdeckung der Bakteriolyse, die von Pfeiffer als einer der wesentlichsten Bestandteile oder als der wesentlichste Bestandteil des Choleraserums angesehen wurden, hat viele Forscher davon abgehalten, ein hochwertig bakterizides Choleraserum beim Cholerakranken für Heilungszwecke zu verwenden. Denn in Verfolgung der Pfeifferschen Feststellungen mußte man befürchten, daß durch Einspritzung des Choleraserums eine neue Zufuhr der in den Cholera-vibrien enthaltenen Giftstoffe, der sogenannten Endotoxine, bedingt werden könnte, weil das Choleraserum die Vibrien auflöst und die Gifte frei macht. Meiner Ansicht nach ist diese Befürchtung immer zu sehr auf theoretische Spekulationen und auf die bei der Cholera-peritonitis der Meerschweinchen erhaltenen Resultate aufgebaut worden. Hier werden die durch ein bakterizides Serum frei gemachten Giftstoffe naturgemäß, weil das Peritoneum eine geschlossene Höhle darstellt, zur Resorption gebracht und führen den Tod der Tiere herbei. Ganz anders beim cholerakranken Menschen, wie wir später sehen werden.

Der zweite Grund für den bisherigen Mißerfolg der Choleraserumtherapie ist wohl in dem Umstand zu suchen, daß man vermutete, nicht die Endotoxine verursachten, wie R. Pfeiffer annahm, das Vergiftungsbild der Cholera, sondern lösliche, sezernierte Toxine. In Konsequenz dieser rein hypothetischen Erwägungen, für welche exakte experimentelle Grundlagen bis jetzt fehlen, wurde die Forderung aufgestellt, daß man nur mit einem antitoxischen Serum den Cholerakranken heilen könne. Zur Gewinnung dieser Antitoxine schlug man mehrere Wege ein. Ich verweise hier auf die Arbeiten von v. Behring, der Choleraantitoxine gewinnen wollte durch Immunisierung von Tieren mit alten Bouillonkulturen der Cholera-vibrien. Die Giftwirkung derartiger alter Kulturen ist nun aber, wie wir jetzt mit Sicherheit wissen, zum Teil garnicht auf spezifische Toxine zurückzuführen, und deshalb können auch die alten Bouillonkulturen nicht als geeignete Antigene zur Gewinnung eines therapeutisch brauchbaren Choleraserums dienen. Auch Metschnikoff, Roux und Taurelli-Salimbeni hatten keine echten toxischen Antigene in Händen, als sie mit den in Kollodiumsäcken gewonnenen angeblich löslichen und sezernierten Toxinen der Cholera-vibrien Tiere immunisierten. Die von den genannten Autoren hergestellten Sera haben sich denn auch, soviel davon bekannt geworden ist, beim cholerakranken Menschen therapeutisch unwirksam erwiesen.

Für die Versuche, die im Berner Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten von Carrière und Tomarkin¹⁾ zur Gewinnung von Choleraserum auf meine Veranlassung seit mehreren Jahren durchgeführt wurden, sind anregend die Mitteilungen von Mac Fadyen gewesen. Dieser Forscher gab an, daß es ihm gelungen sei, aus den Cholera-vibrienleibern durch Zerkleinern derselben bei der Temperatur der flüssigen Luft ein lösliches Toxin zu erhalten, mit dem er durch Immunisierung von Tieren ein Antitoxin gewonnen habe. Es ist nun wohl zweifellos, daß Mac Fadyen durch seine Methode in den Besitz der freigewordenen Endotoxine der Cholera-vibrien gelangte, die nach Pfeiffer das Vergiftungsbild des Cholerakranken, besonders im Stadium algidum, bedingen. Die Versuche von Mac Fadyen, die hauptsächlich an Tieren angestellt wurden, sind im vollsten Umfange von Carrière und Tomarkin kritisch experimentell nachgeprüft und erweitert worden. Sie haben dazu geführt, die antiendotoxischen Eigenschaften der auf verschiedene Weise hergestellten Choleraseren genauer festzustellen und den Heilwert derselben zunächst bei der experimentellen Cholera-vergiftung, herbeigeführt durch Injektion von abgetöteten Vibrien oder Extrakten, und dann bei der mit lebenden Vibrien erzielten Cholera-peritonitis der Meerschweinchen zu untersuchen. Es kann auf Grund der Versuche

¹⁾ Veröffentlicht in der Zeitschrift für Immunitätsforschung 1909.

von Mac Fadyen, Carrière und Tomarkin keinem Zweifel unterliegen, daß Choleraserum, die in geeigneter Weise hergestellt sind, recht erhebliche antiendotoxische Effekte entfalten können. Man wird allerdings mit den bis jetzt bekannten Methoden niemals hochwertig antiendotoxische Sera erhalten, und namentlich nicht solche, welche dem Ehrlichschen Gesetze der Multipla wie die Antitoxine gehorchen, die mit echten löslichen Toxinen gewonnen wurden. Die im hiesigen Institute ausgeführten Tierversuche ergaben nun des weiteren, daß Choleraserum, die auf verschiedene Weise bei verschiedenen Tierarten, z. B. an Pferden und Ziegen, durch langdauernde Immunisierung gewonnen und dann miteinander gemischt bei der Choleraperitonitis der Meerschweinchen 1—2 Stunden nach der Infektion angewendet wurden, bei weitem stärker wirkten als z. B. rein bakterizide kornartige Sera, die an Kaninchen hergestellt wurden mittels weniger Injektionen von abgetöteten Cholera-vibrien, selbst wenn sie keinen hohen bakteriziden Titer aufweisen. Durch die langdauernde Immunisierung bilden sich offenbar, bei der einen Tierart vielleicht mehr als bei der anderen, neben den bakteriolysischen und agglutinierenden Stoffen auch bis zu einem gewissen Umfange Antiendotoxine, ferner komplementbindende Stoffe und Bakteriotropine. Es ist garnicht gesagt, daß die Stoffe, die vielleicht bei der Heilung der Cholera in Frage kommen können, hiermit erschöpft sind. Man darf nicht theoretisch ein Immunserum zergliedern und daraus theoretisch seine Wirksamkeit im Tierversuch und beim kranken Menschen konstruieren wollen. Gerade die obenerwähnten Mischungsversuche, bei welchen Sera mit niederem bakteriziden Titer z. B. bessere Wirkungen auch gegenüber der durch lebende Cholera-vibrien erzeugten Peritonitis der Meerschweinchen entfalteten als hochwertig bakteriolysische Sera allein, veranlaßten uns, für die Behandlung des cholerakranken Menschen Sera zu empfehlen, die auf Grund der Prüfung möglichst viele der bekannten Immunstoffe und Antikörper enthalten und welche durch langdauernde subkutane und intravenöse Vorbehandlung verschiedener Tierarten mit lebenden und abgetöteten Cholera-vibrien sowie mit den durch Aufschließung der Bakterienzellen erhaltenen intrazellulären Substanzen gewonnen waren.

Das im Berner Institut hergestellte Choleraserum, teils gewonnen von Pferden, teils von Ziegen und im Verhältnis von 2:1 gemischt, ist nun bei einer Anzahl von Cholerakranken angewendet worden. Die Versuche wurden ausgeführt von Prof. Zabolotny, welcher 8 Cholerakranke mit dem Serum behandelte, und ferner von Dr. Stühlern¹⁾ im Obuchow-Hospital in St. Petersburg, der im ganzen 14 Fälle, und zwar schwere Cholerafälle behandelte. Das Serum wurde zum Teil subkutan, zum Teil intravenös eingespritzt, und zwar in Dosen von 50—120 ccm und im Verein mit physiologischer Kochsalzlösung. Von den so behandelten 22 Kranken sind im ganzen 5 = 23,5 % gestorben. Sowohl Zabolotny wie Stühlern geben an, daß es sich ausnahmslos dabei um Fälle handelte, die ein schweres Bild von Cholera zeigten. Im Anschluß an die Injektion trat vielfach eine auffällige Besserung ein. Obgleich also die Mortalität nur 23 % betrug und es sich um schwere Fälle asiatischer Cholera handelte und obgleich die Aerzte, welche die Kranken behandelten, angeben, daß dem Serum eine ausgesprochene günstige Wirkung zuzuschreiben sei, möchte ich nicht zu optimistisch über die therapeutische Wirksamkeit des Choleraserums, das nach den oben mitgeteilten Prinzipien dargestellt ist, urteilen. Denn es ist nicht von der Hand zu weisen, daß die Infusion von großen Mengen Kochsalzlösung sowie die anderweitigen therapeutischen Maßnahmen, die in keinem Falle unterlassen wurden, sicher gleichfalls Faktoren sind, denen eine Bedeutung bei Beurteilung der Wirksamkeit des Serums zuzuschreiben ist.

Die Frage der Wirksamkeit der Choleraserum in der Therapie ist in ziemlich großem Umfange 1908 und 1909 in Rußland studiert worden. Wie dem außerordentlich vollständigen Referat von Dr. L. Berthenson (in der St. Petersburger medizinischen Wochenschrift 1909 veröffentlicht) zu entnehmen ist, sind im ganzen 636 Kranke mit 332 Todes-

fällen = 51,2 % mit den verschiedensten Serumpräparaten behandelt worden. Zur Anwendung kamen die Sera von Kraus (Wien), von Salimbeni (Institut Pasteur), von Schurupoff (St. Petersburg) und das Berner Choleraserum. Wenn ich von den Sera Salimbeni und Kraus, die bei 100 bzw. 133 Kranken in vier bzw. drei verschiedenen Hospitälern angewandt wurden, absehe, weil von allen Klinikern, welche diese Präparate benutzten, therapeutische Effekte nicht festgestellt wurden, so sind auch die mit dem Serum Schurupoff bei 381 Kranken erhaltenen Resultate keineswegs immer günstig. In einzelnen Fällen ist die Herabsetzung der Mortalität recht erheblich, in anderen Fällen jedoch ist von den Aerzten jeder Einfluß der Serumtherapie auf Verlauf und Mortalität geleugnet worden. Einige Mißerfolge scheiden aus, weil wenig wirksames Serum benutzt wurde, oder weil die Dosen zu niedrig oder die Fälle schon zu weit vorgeschritten waren. Mit dem Berner Serum sind zwar nur günstige Resultate erhalten worden, doch muß man bedenken, daß die Zahl der damit behandelten Kranken nicht groß genug war, um bindende Schlüsse daraus zu ziehen.

Ehe ich auf die allgemeinen Gesichtspunkte, die sich aus den Berichten der zum Studium der Frage des Choleraserums von dem russischen Reichsmedizinalrate bestellten Kommission der Professoren Podwyssozki, W. Sirotin, M. Janowsky, eingehe, muß kurz die Herstellung der Sera Salimbeni, Kraus und Schurupoff besprochen werden. Das Serum, das von Salimbeni im Institut Pasteur gewonnen wird, soll ein antitoxisches sein. Es gehört zur Gruppe der Sera, die gegen das angeblich von den Cholera-vibrien sezernierte Toxin gerichtet sind, wie es mit der bekannten Kollodiumsackmethode oder durch Züchtung auf besonderen Nährböden in älteren Kulturen entsteht. Diese sezernierten Toxine sind nun aber sehr problematisch und außer von Salimbeni und seinen Mitarbeitern von zahlreichen Forschern auf diesem Gebiete, auch von Pfeiffer, M. Hahn, Mac Fadyen, Friedberger, Carrière, Tomarkin und mir u. a. nicht aufzufinden gewesen. Ueber ein nach demselben Prinzip, wie es von Salimbeni angewendet wird, hergestelltes antitoxisches Serum von Denier berichtet Strong aus Manila, daß es nicht günstig, sondern direkt ungünstig beim cholerakranken Menschen wirkt. Natürlich enthalten diese angeblich antiendotoxischen Sera von Brau und Denier und von Salimbeni spezifische Choleraantikörper wie Bakteriolyse, Agglutinine etc., wenn auch nur in geringer Menge.

Eine besondere Stellung nimmt das von Kraus hergestellte Serum ein. Dasselbe wird gewonnen mit Toxinen, geliefert von den sogenannten El-Torvibrien. Diese El-Torvibrien sind auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften als echte Cholera-vibrien aufzufassen. Die Mehrzahl der kompetentesten Forscher vertritt diesen Standpunkt, ich nenne nur Gaffky und Pfeiffer. Ich selbst halte sie für einen durch Mutation veränderten Cholera-vibrio, der Giftstoffe in allerdings nicht sehr großer Menge an flüssige Nährmedien abgibt. Das von Kraus hergestellte, angeblich antitoxische Serum enthält auch in geringer Menge die anderen Antikörper, welche im Choleraserum enthalten sind.

Das von Schurupoff hergestellte Serum wird im wesentlichen nach folgenden Prinzipien gewonnen.

Schurupoff unterzieht 1½—2tägige Cholera-Kulturen „der Wirkung von Laugen mit nachfolgender Behandlung“ (genauere Angaben über die Art der Präparation sind in der betreffenden Arbeit nicht enthalten) und gewinnt dabei, wie er sagt, ein Endotoxin, das für Meerschweinchen bei intraperitonealer Einverleibung sehr giftig war. Mit steigenden Dosen dieses Giftes wurden Pferde auf intravenösem Wege in Intervallen von 6—7—10 Tagen behandelt. Die Injektionen riefen bei den Tieren stürmische Reaktion hervor; hie und da verendeten auch die Tiere unter dem Bilde einer akuten Vergiftung. Hierzu bemerke ich, daß ein so hergestelltes Serum nicht alle diejenigen Antikörper enthalten kann, die bei kombinierter Immunisierung mit vollvirulenten, form erhaltenen Bakterien einerseits und ihren durch chemische und physikalische Eingriffe erhaltenen Derivaten andererseits gewonnen werden.

Wenn wir nun die mit den verschiedenen Serumpräparaten erhaltenen Resultate überblicken, so fällt zunächst auf, daß in einzelnen Fällen die Ergebnisse sehr unbefriedigend sind. Einzelne Aerzte sprechen tatsächlich den zum Teil in großen Dosen (bis 300 ccm) an-

1) Medizinische Klinik 1909, No. 38 u. 39.

gewendeten spezifischen Präparaten jede therapeutische Beeinflussung ab. In anderen Fällen ist nicht nur die Mortalität herabgesetzt, sondern auch eine deutliche Besserung und ein abgekürzter Verlauf, bei dem häufig das typhoide Stadium ausbleibt, beobachtet worden. Namentlich Dr. Stühlern, dann aber Dr. Tuschinski, welcher gleichfalls im Obuchow-Krankenhaus wirkte, und endlich Schurupoff selbst sprechen dem Choleraserum direkt unbestreitbare therapeutische Effekte zu. Am wirksamsten haben sich nach Stühlern die von Schurupoff in Kronstadt und von Carrière und Tomarkin im Berner Institute hergestellten Sera erwiesen. Die Zahl der mit dem letzten Präparate behandelten Fälle ist allerdings verhältnismäßig klein. Dr. W. Stühlern äußert sich über die Serumtherapie der Cholera auf Grund seiner mit den letztgenannten Präparaten erzielten Erfolge: „Auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen müssen wir bis auf weiteres die kombinierte intravenöse und subkutane Applikation der antiendotoxischen Cholerasera in Verbindung mit reichlichen Kochsalzinfusionen als die rationellste Therapie der Cholera indica ansehen.“ Ich möchte hierzu nur bemerken, daß weder das Berner-Serum noch das Kronstadter-Serum als rein-endotoxisch aufzufassen sind. Beide enthalten auch alle anderen Immunkörper des Choleraserums. Ueber die Einzelheiten gibt nachfolgende Tabelle, welche die Angaben von Stühlern erläutert, Auskunft.

Menge des injizierten Choleraserums in ccm	Zahl der behandelten Kranken	Geheilt	Gestorben	Mortalitätsprozent
60—90	25	14	11	
200—400 (390)	79	56	23	
400—600 (590)	27	27	—	
600—800 (790)	26	18	8	
800—1000	19	10	9	
1040—1390	11	6	5	
Summa . . .	187	131	56	29,9

Nach der Schwere des Choleraanfalles lassen sich die 187 Fälle folgendermaßen qualifizieren:

1. 149 hatten einen sehr schweren Choleraanfall mit exquisitem Stadium algidum; geheilt 93, gestorben 56; Mortalitätsprozent 37,5.

2. 25 Fälle imponierten als mittelschwere Cholera, jedoch mit deutlich ausgesprochenem Stadium algidum; geheilt alle 25; Mortalitätsprozent 0.

3. Bei 13 Kranken wurde die Serumtherapie bei ausgesprochenem Choleraanfall eingeleitet, jedoch ohne Symptome des Stadium algidum. (Keine subnormale Temperatur, leichte Kollapserscheinungen mit Zyanose, Krämpfen, Erbrechen und vermindertem Blutdruck); geheilt alle 13 Fälle; Mortalitätsprozent 0.

Die Mortalität dieser 187 Fälle war also 22,9 %. Bei 228 Fällen, die intravenöse Kochsalzinfusion erhielten, betrug die Mortalität 42 %, und 142 Fälle, die mit subkutanen Kochsalzinjektionen behandelt worden sind, hatten 54,9 % Todesfälle.

Die schon erwähnte, unter dem Vorsitz von L. Berthenson im Dezember 1908 tagende Kommission¹⁾ hat ihr Urteil dahin zusammengefaßt, daß die kurative Wirkung des Choleraserums bisher nicht unbestreitbar wäre, erkennt aber die günstigen Ergebnisse, die namentlich in ziemlich zahlreichen Fällen im Obuchow-Krankenhaus beobachtet wurden, an und empfiehlt auf Grund dieser Beobachtungen die Herstellung einer größeren Menge Choleraserums durch das Institut für experimentelle Medizin in St. Petersburg.

Soviel steht, wenn man die Ergebnisse des Jahres 1909 in Rechnung zieht, jedenfalls fest, daß durch die in Rußland bisher ausgeführten serumtherapeutischen Versuche am cholera-kranken Menschen die Frage der Serumtherapie der Cholera asiatica bis zu einem gewissen Grade geklärt ist. Man muß sie zunächst nach der praktischen Seite und im Anschluß daran nach der wissenschaftlichen kritisch untersuchen und beurteilen. Alle Kliniker und Aerzte, die Cholera-kranken mit Choleraserum behandelten, sind sich darin einig, daß die Einfuhr sehr großer Mengen des Serums selbst bei den Schwer-

kranken niemals schädlich gewirkt hat. Das ist klinisch recht interessant und wichtig. Das Serum wurde in der Mehrzahl der Fälle intravenös und gleichzeitig subkutan verabreicht und war, wie z. B. das Berner Serum, mit 0,5 % Phenol versetzt. Der schwer vergiftete und zyanotische Cholera-kranke, dessen Nierenfunktionen vollkommen darniederliegen, wird also durch die Ueberschwemmung seines Körpers mit dem artfremden Eiweiß nicht geschädigt. Das wirft Streiflichter auf die sogenannte Serumkrankheit, deren Bedeutung unbedingt vielfach weit überschätzt und bezüglich der Schädlichkeit falsch beurteilt wird. Bis jetzt sind noch nie Todesfälle bei erstmalig Injizierten als direkte oder einzige Folge der Seruminjektion nachweislich bedingt worden. Das ist wichtig, denn die Zahl der Seruminjektionen, die jährlich bei den verschiedensten Krankheiten (Diphtherie, Tetanus, Meningitis, Streptokokkenkrankheiten) ausgeführt wird, zählt in Deutschland allein nach hunderttausenden. Die Nebenwirkungen der Serumkrankheit muß man eben wie die vieler anderer Medikamente in den Kauf nehmen und kann das auch, denn sie sind zwar unangenehm und zum Teil sogar beschwerlich, aber harmlos. Die Schädigung der Nieren durch das Serum, welche v. Pirquet so sehr in den Vordergrund der sogenannten Serumkrankheit gestellt hat, kann doch nicht so groß sein, wenn dies Organ bei den Cholera-kranken im Stadium algidum, wo die Niere stets toxisch schwer verändert ist, tatsächlich auf Grund zahlreicher Beobachtungen selbst durch die großen Serummengen nicht nachweislich geschädigt wird.

Bezüglich der therapeutischen Effekte, die von den verschiedenen Beobachtern registriert sind, muß man sicher stets der Wirkung gedenken, welche die Einfuhr großer Mengen physiologischer Kochsalzlösung unter gleichzeitiger Darreichung von Herztonicis etc. entfaltet. Bei der Behandlung des Stadium algidum stellt die Zufuhr größerer Mengen, auf Körperwärme gebrachter Kochsalzlösung unter allen Umständen ein therapeutisch wirksames Agens dar. Besonders wichtig sind deshalb die Kontrollfälle, welche Stühlern, der wohl am gewissenhaftesten und sorgfältigsten die Behandlung der Cholera-kranken durchgeführt hat, mit physiologischer Kochsalzlösung allein behandelte, und endlich die Kranken, welche weder Serum noch NaCl-Lösung erhielten. Von 742 Kranken, die weder Serum noch systematische intravenöse Injektionen von Kochsalzlösung erhalten hatten, starben 407 = 54,9 %. Von 193 Patienten, welche zwar systematische Kochsalzinfusionen, aber kein Serum erhalten hatten, starben 64 Personen oder 33,2 %. Von 153 Kranken endlich, an denen sowohl Infusionen als auch Serum angewandt waren, starben 46 Personen oder 30 %. M. Tuschinski, der gleichfalls im Obuchow-Krankenhaus seine Beobachtungen anstellte, bemerkt hierzu:

„Vergleicht man diese Daten, so fällt der Unterschied in der Mortalität bei der Behandlung mit Serum und Infusionen einerseits und bei Abwesenheit dieser Behandlung andererseits stark in die Augen. . .“ „Der Umstand, daß beim Vergleich der Behandlung mit Kochsalzinfusionen allein und derjenigen mit Infusionen und Serum gleichzeitig sich ein, wenn auch geringer Unterschied der Mortalität zugunsten der letzteren Behandlungsweise ergibt, ferner die Abhängigkeit der Sterblichkeit von den Mengen des eingeführten Serums, die Beobachtung, daß die Prognose um so besser ist, je früher das Serum zur Anwendung kam, sowie daß algide Cholera-kranken, mit Serum behandelt, nicht in das typhöse Stadium gelangen, und endlich, daß diejenigen, welche gleich zu Anfang der Erkrankung in Behandlung kamen und Serum erhielten, alle gesund geworden sind: — das alles“, bemerkt weiter Tuschinski, „scheint mir dafür zu sprechen, daß das Serum eine Heilkraft besitzt und auch fernerhin angewandt zu werden verdient.“

Gerade die Zahlen von Stühlern sprechen zugunsten der Annahme, daß dem Choleraserum, welches in richtiger Weise hergestellt ist, therapeutische Effekte zuzuschreiben sind. Die gleichzeitige Verabreichung von physiologischer Kochsalzlösung erhöht diese Wirkung.

Ein Heilmittel der Cholera, wie wir es im Diphtherieserum für die Diphtherie besitzen, haben wir im Choleraserum sicher nicht. Man darf allerdings auf die statistischen Belege, wie das leider in der Medizin und besonders bei therapeutischen Problemen so häufig der Fall ist, nicht allzu viel geben. Selbst bei der Diphtherie, bei deren Behandlung der Heilwert des

¹⁾ St. Petersburg medizinische Wochenschrift 1909, No. 33.

Diphtherieserums doch allgemein anerkannt ist, lassen die statistischen Erfolge häufig zu wünschen übrig.

Von großer Wichtigkeit sind bei der Beurteilung von therapeutischen Erfolgen die sorgfältigen Beobachtungen von Aerzten und Klinikern selbst. In dieser Beziehung sind die Angaben der Aerzte Berdnikow, Stühlern, Taranuchin, Netschajeff, Tuschinski, welche die Cholera-kranken behandelten, von besonderer Bedeutung und sollten jedenfalls veranlassen, die Serumtherapie der Cholera asiatica in großem Umfange weiter zu verfolgen. Bei der Beurteilung der Verfahren zur Herstellung des Serums dürften vor allem die mit dem Berner Serum im Obuchow-Krankenhaus erhaltenen Resultate, die zu den besten überhaupt erzielten gehören, maßgebend sein. Es sollten möglichst große Mengen von hochwertigem, sorgfältig geprüftem Serum zur Verfügung stehen, damit man nicht gezwungen ist, minderwertiges Serum abzugeben, wie es in Rußland mehrfach geschehen ist. Die serumliefernden Tiere müssen mindestens ein Jahr lang systematisch immunisiert werden, indem man mit der Injektion kleiner Dosen beginnt und schließlich zu ganz großen Dosen der Antigene gelangt. Das Serum muß verdünnt mit NaCl-Lösung den Kranken intravenös und kombiniert mit subkutanen Injektionen gegeben werden, und zwar möglichst frühzeitig. Um vergleichende statistische Resultate zu erhalten, sollte man alle Cholera-kranken, selbst die mit leichter Diarrhoe behafteten, mit Choleraserum behandeln. Wissenschaftlich recht interessant ist die Tatsache, daß die angeblich rein antitoxischen Sera, wie sie von Kraus, Denier und Salimbeni hergestellt sind, vollkommen versagt haben. Ich verweise hier im besonderen auf die Versuche im Magdalenenhospital, die von N. Ketscher angestellt sind, sowie auf die in der Frauenabteilung von W. Kernig erhaltenen Resultate. Eine größere Anzahl von Aerzten hat das Serum von R. Kraus bei 41 Kranken angewendet und weist darauf hin, daß ein deutlich günstiger Einfluß auf den Verlauf der Krankheit und auf die Sterblichkeit nicht zu bemerken gewesen ist. Ähnlich ungünstig lauten die Angaben von Strong über das in Manila versuchte Denier'sche und von Tsistowitsch über das Salimbenische Präparat.

Zum Schlusse möchte ich noch auf die wissenschaftlich recht interessante Tatsache hinweisen, daß durch die Einverleibung des Choleraserums mit seinem hohen Gehalt an Bakteriolytinen keine Ueberschwemmung des Organismus mit Endotoxinen beim cholera-kranken Menschen beobachtet wurde. Zum Teil ist das Ausbleiben der erwarteten Giftzufuhr sicher auf den Gehalt der Sera an Anti-Endotoxinen zurückzuführen. Andererseits muß man eine Erklärung für das Phänomen gerade in der Wirkung der Bakteriolytine suchen. Diese verhindern das Weiterschreiten des Infektionsprozesses. Die Kochschen Vibrionen können, sobald das Serum im Körper kreist, nicht weiter in die Tiefe der Schleimhaut eindringen. Das Serum bringt also den Infektionsprozeß des Darmepithels — als solchen müssen wir ja mit Koch und Pfeiffer die Cholera auffassen — zum Stillstand und schneidet damit die weitere Giftzufuhr ab. Damit stimmt es überein, daß bei leichten Cholerafällen, bei denen Durchfälle bestehen, eine rasche Besserung durch das Choleraserum ohne jede Vergiftung erzielt werden kann.

Schluß. Wie man sieht, sind nach den bisherigen Erfahrungen die Aussichten für die therapeutische Beeinflussung der Cholera asiatica mit Hilfe des Choleraserums selbst dann, wenn es schon zum Stadium algidum gekommen ist, namentlich in Kombination mit körperwarmer Kochsalzlösung, keineswegs schlecht. Von einem sicheren Heileffekt der Serumtherapie beim Stadium algidum der Cholera läßt sich bis jetzt allerdings nicht sprechen. Denn die mit dem Berner Serum erzielten Erfolge, welche man am ersten mit den serotherapeutischen Erfolgen bei der Diphtherie vergleichen könnte, beziehen sich auf zu kleine Versuchsreihen. Aber diese Resultate sowie die während der letzten Jahre in Rußland auch mit dem Schurupoffschen Serum gewonnenen Erfahrungen fordern zu weiteren Versuchen an Tieren auf, um durch veränderte Versuchsbedingungen vielleicht ein sicher wirksames Serum zu erhalten, und lassen die Herstellung von Choleraserum sowie die Verwendung der als wirksam bezeichneten Sera bei einer größeren Zahl Cholera-kranker notwendig erscheinen. Es bedarf großer Beobachtungsreihen und es

wäre unter allen Umständen verfrüht, die Frage der Serumtherapie der Cholera für erledigt zu betrachten und sie dahin zu beantworten, daß die Entdeckung des Choleraerregers durch Robert Koch für die Therapie dieser Krankheit von keiner Bedeutung gewesen ist. Denn es sind therapeutische Wirkungen des Choleraserums bei mittelschweren und leichten Fällen zweifellos vorhanden.