Ueber Pneumococcenheilserum.

Von **Gustav Landmann** in Darmstadt.

Die Bemühungen, ein brauchbares Pneumococcenserum herzustellen, beginnen kurz nach der Entdeckung des Diphtherieheilserums, denn schon im Jahre 1891 berichteten verschiedene Autoren über solche Versuche, sprachen aber zum Teil noch ihre Präparate als „Antitoxin“ an. Nachdem sich diese Auffassung als irrig herausgestellt und man eingesehen hatte, daß der Pneumococcus kein Toxin bildet und daß daher zu seiner Bekämpfung auch nur ein antibakterielles Serum in Betracht kommen kann, wurde zwar vielfach ein solches Serum in kleinem Maßstab hergestellt, konnte sich aber keine Geltung verschaffen, da die Wirksamkeit aller dieser Präparate viel zu schwach war.

So gebrauchte Emmerich im Jahre 1894 noch 2 ccm Serum, um eine weiße Maus gegen eine starke Infektion zu schützen, und auch Mennes, der schon mit Pferdeserum arbeitete, hatte 1897 noch 1 ccm nötig, um das Gleiche zu erreichen. Da diese Autoren außerdem die Wirksamkeit ihres Serums nur gegen den Stamm prüften, den sie auch zur Vorbehandlung ihrer serumliefernden Tiere verwendet hatten, mußte es noch zweifelhaft bleiben, ob das Serum in gleicher Dose auch gegen fremde Stämme geschützt hätte.

Die Aussichten, ein stark wirksames Präparat zur Behandlung des Menschen herzustellen, waren daher recht trübe, als ich auf Veranlassung Römers anfang mich mit der Herstellung eines Pneumococcenserums zu beschäftigen, das zunächst zur Behandlung des Ulcus serpens corneae dienen sollte. Von vornherein legte ich großen Wert darauf, zur Behandlung der serumliefernden Tiere möglichst viele verschiedene Stämme zu verwenden, und ich wurde in diesem Bestreben noch bestärkt, als Kindborg in dem Institut von C. Fränkel nachwies, daß das mit einem einzigen Stamm hergestellte und gegen diesen stark schützende Serum andern Stämmen gegenüber völlig wirkungslos sein kann.

Ferner habe ich nach einem Vorschlag Römers, der auf der Anschauung Ehrlichs von der qualitativen Verschiedenheit und Vielheit der haptophoren Gruppen der Bakterienzelle fußte, anfangs nicht nur Pferde, sondern auch Schafe und Rinder zur Serumgewinnung benützt und diese drei Serumsorten gemischt. Das so gewonnene Serum hat nun nicht nur in der Hand Römers bei der Behandlung des Ulcus serpens corneae gute Erfolge ergeben, sondern auch zahlreichen anderen, wenn auch nicht allen Autoren sowohl bei Ulcus serpens als auch bei Pneumonie gute Dienste geleistet.

Gleichwohl wurde es seither als erheblicher Mißstand empfunden, daß das von mir hergestellte Pneumococcenserum nicht im Tierversuch prüfbar war. Dieser Umstand erklärt sich daraus, daß ich anfangs vorwiegend Kulturen verwandte, die

aus *Ulcus serpens* stammten und für Versuchstiere selten hochvirulent waren. Als ich später dazu übergang, ausschließlich hochvirulente Stämme zu benützen, war es zwar zuweilen möglich, die Wirksamkeit des Serums auch im Mäuseversuch nachzuweisen, doch wollte es lange Zeit nicht gelingen, regelmäßig glatte Versuchsreihen zu erhalten und den Wert des Serums immer ziffernmäßig auszudrücken, sodaß es zeitweise aussichtslos erschien, zu dem erstrebten Ziel zu kommen. Schließlich gelang es aber doch, einerseits das Serum durch eine besonders sorgfältige Auswahl der Pneumococcenstämme und Verbesserung der Züchtungsmethoden wesentlich zu verstärken; allerdings erwies es sich zu dem Zweck auch als notwendig, den Pferden erheblich mehr zuzumuten, als ich es anfangs getan hatte. Daß bei dieser forcierten Behandlung auch der Pferdeverlust ein sehr großer ist, ist selbstverständlich, ich erwähne es aber hier ausdrücklich, weil von manchen Autoren über den Preis des Serums geklagt wird, der aber nur die natürliche Folge dieser Verhältnisse ist. Ich gebe aber die Hoffnung nicht auf, daß sich mit der Zeit die Pferdeverluste und damit auch der Preis des Pneumococcenserums vermindern lassen wird. Andererseits konnten neuerdings auch die Unzuverlässigkeiten der Prüfungsmethode ausgeschaltet werden, sodaß es jetzt nicht nur gelingt, das Pneumococcenserum auf einen bestimmten Wirkungswert einzustellen, sondern auch möglich war, für das Präparat eine staatliche Prüfung in dem unter Leitung des Herrn Geheimrat Ehrlich stehenden Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt einzuführen.

Indem ich bezüglich der Einzelheiten der Prüfungsmethode und der experimentell festzustellenden Wirkung des Serums, die im wesentlichen eine bakteriotrope ist, auf eine ausführlichere Arbeit verweise, die ich gemeinschaftlich mit meinem Mitarbeiter, Herrn Dr. Schupp, an anderer Stelle veröffentlichen werde, will ich hier nur kurz bemerken, daß ich mich bezüglich der Prüfungsmethode und Nomenklatur an die seither schon staatlich geprüften Sera für Schweinerotlauf und Streptococcen angeschlossen habe. Es wird also ein Serum, von dem 0,01 ccm eine Maus gegen die 24 Stunden später eingespritzte 10–100fach tödliche Dosis lebender Kultur schützt, als ein einfaches oder normales Serum bezeichnet, welches in 1 ccm eine Immunisierungs-Einheit (I. E.) enthält. Die in der letzten Zeit gewonnenen Sera waren 20–40 fach, die erste staatlich geprüfte Kontrollnummer stellt ein 40 faches Serum dar, sie enthält also 400 I. E. in 10 ccm, und 0,00025 ccm genügen, um eine Maus gegen die 100fach tödliche Dosis Kultur zu schützen. Da die meisten Pferde aber nur ein 20 faches Serum liefern, so werden gewöhnlich 10 ccm nötig sein, um einem Kranken 200 Immunisierungs-Einheiten zu verabfolgen.

Das von mir hergestellte Pneumococcenserum wirkt aber im Tierversuch nicht nur vorbeugend, sondern auch heilend, denn es gelingt, die Versuchstiere noch zu retten, wenn sie 6–8 Stunden nach einer Infektion mit der vielfach tödlichen Dosis lebender Kultur eine relativ kleine Serumdosis erhalten. Mit Rücksicht auf den sehr schnellen Verlauf der Krankheit bei den Kontrolltieren, die schon innerhalb 24–48 Stunden eingehen, darf dies als ein sehr bemerkenswerter Erfolg bezeichnet werden. Ferner ist es sehr wichtig, daß das Serum nicht nur gegen diejenigen Stämme schützt, die zur Vorbehandlung der Pferde gedient haben, sondern auch gegen fremde Stämme, und zwar habe ich bis jetzt noch keinen Stamm gefunden, gegen den das Serum nicht geschützt hätte, sodaß ich es nicht für unwahrscheinlich halte, daß mein Serum gegen alle Pneumococcenstämme wirksam ist.

Welche Aussichten nun das neue stärkere und im Tierversuch auf gleichmäßige Wirkung eingestellte Pneumococcenserum für die Behandlung der verschiedenen Erkrankungen bietet, läßt sich natürlich nicht genau sagen, doch ist man wohl ohne Zweifel berechtigt, im allgemeinen von ihm auch einen besseren therapeutischen Erfolg zu erwarten als von dem seitherigen Serum. Wenn es aber schon bei einem antitoxischen und experimentell so gut gestützten Präparat wie dem Diphtherieserum nötig war, die Ansprüche auf ein vernünftiges Maß zu beschränken und nicht zu verlangen, daß das neue spezifische Mittel nun auch alle verschleppten Fälle

heilen müsse, so ist dies bei antibakteriellen Seris in noch höherem Maße erforderlich. Vor allem muß man sich stets gegenwärtig halten, daß Heilsera nur dann heilen, wenn sie im Beginn der Krankheit angewandt werden, und daß man sich also über den Wert eines Serums nur dann unterrichten kann, wenn man eine Anzahl beginnender Fälle teils mit, teils ohne Serum behandelt. Auch würde es sich meiner Ansicht nach sehr empfehlen, eine größere Anzahl unilobulärer Pneumonien teils mit, teils ohne Serum zu behandeln und festzustellen, in wieviel Prozent beider Arten die Krankheit auf einen zweiten Lappen übergreift. Wenn man ferner berücksichtigt, daß Pneumococcenserum nach den seitherigen Erfahrungen nie geschadet hat, wird man sich unschwer entschließen, es als Prophylacticum bei drohenden hypostatischen und Alterspneumonien anzuwenden, namentlich auch nach Narkosen. Die gleichen Erwägungen gelten natürlich auch für das Pneumococcenserum als Vorbeugungs- und Heilmittel bei *Ulcus serpens corneae*.

Was die Dosierung betrifft, so empfiehlt es sich, als Heildosis täglich 400 I. E. anzuwenden, während man zu prophylaktischen Zwecken mit einer ein- bis zweimaligen Dosis von 200 I. E. wohl meist auskommen wird.