Aus dem Bakteriologischen und Antirabischen Institut
in Nisch (Serbien).

Die Schutzimpfung gegen Lyssa durch das mit Aether behandelte Virus fixe.

Von Dr. G. P. Alivisatos.

Daß die Tollwut eine der seltensten Infektionskrankheiten geworden ist, ist, wie bekannt, nicht nur auf die Schutzimpfung zurückzuführen, sondern auch auf die prophylaktischen Maßnahmen, die gegen die Hunde und das kranke Tier gerichtet sind. Wie wahr das ist, hatte ich oft und so auch vor zwei Jahren zu konstatieren Gelegenheit, als ich bei Gebissenen wiederholt während oder kurze Zeit (bis 15 Tage) nach beendeter Schutzimpfung durch eine verstärkte Högyessche Methode Mißerfolge der Behandlung auftreten sah. Das Studium dieser Fälle, der lokalen Verhältnisse in Serbien und das Experimentieren mit dem Straßenvirus (Mark der wutkranken Tiere) überzeugte mich, daß eine schwere Epizootie von Wut bei den Hunden, aber auch den übrigen Haustieren, sich im Lande ausgebreitet hatte, daß das Straßenvirus bei dieser Epizootie hochvirulent war und daß der gebissene Mensch unter ganz anderen Verhältnissen als gewöhnlich infiziert wurde. Das Vorhandensein einer Epizootie konnte auf Grund folgender Erwägungen als erwiesen betrachtet werden: 1. Disproportion zwischen der Einwohnerzahl und der Zahl der Gebissenen (1500—2000 Gebissene jährlich auf zirka 4 Millionen Einwohner). 2. Das häufige Auftreten der Wut bei den Haustieren. 3. Der nicht gerade seltene Ausbruch der Wut bei Leuten, die sich zwar der Schutzimpfung nicht unterzogen, welche aber sehr leicht gebissen waren (11 Selbstbeobachtungen). 4. Das Resultat unserer Experimente, die bewiesen haben, daß das besonders von den nördlichen Provinzen stammende Straßenvirus, mit dem Kaninchen gleichen Gewichts unter denselben Bedingungen infiziert wurden, die Wut in sehr kurzer Zeit (hochvirulentes Straßenvirus) überträgt (z. B. von 35 im Jahre 1920 untersuchten Marksubstanzen gaben 33 ein positives Resultat und davon 14 nach nur 9—14 Tagen Inkubation). Es seien nebenbei die ungemein schweren Bisse, besonders am Gesicht, angeführt, die bei uns sehr oft (bis 40%) vorkommen und sich durch die Tatsache erklären, daß der Hund in seinem Wutparoxysmus den Menschen überfällt.

Es war nun sehr erklärlich, daß die gewöhnliche Schutzimpfung unter solchen Verhältnissen nicht ausreichend war, um den Organismus in kurzer Zeit gegen die Krankheit immun zu machen.

Obwohl nun alle diese Mißerfolge in die Zeit fielen, wo man sie als „scheinbare“ zu nennen pflegt, war ich der Meinung, daß der Fatalismus, der alle diese Wutfälle als fast natürlich hinstellen möchte, gar nicht gerechtfertigt wäre, daß hingegen mit allem Eifer nach einer Methode gesucht werden sollte, die den Organismus rascher zu immunisieren imstande wäre. Es wurde nach dieser Methode gesucht, weil prophylaktische Maßnahmen gegen Hunde der lokalen Verhältnisse wegen (verstreute Dörfer mit sehr weit voneinander gelegenen Häusern, große Liebe der Bauern für den Hund, von denen er mehrere ernährt, Mangel an Sanitätspolizei usw.) schwer durchführbar waren und man auf ihren Erfolg nicht hätte warten können.

Leider schien weder die von A. Marie ausgearbeitete, theoretisch sehr interessante — nach dem Vorbild der Toxin-Antitoxinmischung ausgedachte — Methode die richtige zu sein, da die nach Einführung dieser Methode publizierten Statistiken des Institutes, wo sie ausgeführt wurde, keine große Besserung der Resultate aufwiesen, noch die Babèsche Methode, welche sehr kompliziert ist und bei hoher Zahl von Gebissenen schwer durchführbar würde. Dagegen schien es mir, nach Studieren der meisten Methoden und Statistiken, daß die besten Resultate jene Methoden aufzuweisen pflegen, welche mit hohen Dosen Impfstoffes arbeiten.

Nun wollte ich irgendeine chemische Substanz versuchen, welche womöglich die Virulenz des „Virus fixe“ abzuschwächen imstande wäre, ohne seine immunisatorische Kraft zu schädigen; so hätte man hohe Dosen solchen Impfstoffes von Beginn an einverleiben können. Fermi hat dieses Ziel durch Ac. carbolic. erreichen wollen, doch war das Bedenken, mit wiederholtem Einspritzen des Impfstoffes ein hohes Quantum dieser nicht gerade harmlosen Substanz einzuführen, groß genug und gerechtfertigt.

Ich dachte nach den Arbeiten von Vincent und Fornet an Aether, welcher bei der Verarbeitung der Aufschwemmung vollständig entfernt werden könnte. Ich habe mich nun durch reichliche Experimente von folgenden Punkten überzeugt: 1. Daß das Virus fixe enthaltende Hirn des Kaninchens in ziemlich hohen Verdünnungen fast denselben Gehalt an Virus besitzt, wie das Mark (wegen der Düntheit des Markes nämlich hätte bei dieser Methode dieses nicht angewandt werden können, da das Virus durch Aether im Mark in wenigen Stunden ganz abgetötet würde). 2. Daß der Aether je nach der Zeit seiner Einwirkung das Virus fixe gar nicht schädigt, oder nur abschwächt, oder ganz abtötet. So blieb ein 24—36stündiges Eintauchen des Hirnes in Aether fast wirkungslos, ein 48—96stündiges verlängerte die Inkubation bei Kaninchen auf 10—18 Tage. Nach 120stündiger Einwirkung des Aethers war das Hirn nicht immer virulent, und endlich war das Virus nach 140stündigem Eintauchen sicher vernichtet. 3. Daß hohe Dosen solchen

mit Aether behandelten Virus fixe, aber auch Straßenvirus, Schafen subkutan injiziert, ganz unschädlich waren (1½ Jahr langes Beobachten). Es bekamen Schafe in 21—25 Tagen 14 g Hirnsubstanz Virus fixe, das 96—48 Stunden in Aether getaucht war, schädlos. Andere Schafe bekamen subkutan in die Bauchgegend in 66 Tagen 44 g oder etwas mehr Straßenvirus (von Hunden oder Katzen usw. herkommend, nach einer oder zwei Passagen durch Kaninchen), welches 126—48 Stunden in Aether verblieben ist, und sind nicht nur ganz gesund geblieben, sondern haben sogar an Gewicht zugenommen. (Es sei hier bemerkt, daß während der ganzen Högyess-Behandlung höchstens bis 0,75 g Rückenmarksubstanz einverleibt wurde.)

Die während der Abwartung der Resultate dieser Experimente veröffentlichte Arbeit von Remlinger bewies, daß das mit Aether behandelte „Virus fixe“ Ziegen vor schwerer Infektion zu schützen vermochte. Bevor ich aber diese Methode auf den Menschen zu übertragen wagte, wollte ich Experimente unter denselben Bedingungen ausführen, unter welchen die bei uns vorkommenden Bisse stattgefunden haben, d. h. schwere Infektion durch Straßenvirus, später Beginn der Behandlung, hochvirulentes Straßenvirus usw. Außerdem wollte ich die Einverleibung des Impfstoffes nicht auf einmal bewirken, wie es Remlinger bei Ziegen tat, was beim Menschen schädlich und sehr schmerzhaft sein könnte, sondern fraktioniert.

Ich habe durch starkes Straßenvirus (bevorzugt wegen seiner besonderen Affinität zum peripherischen Nervensystem), welches die Wut an Kaninchen nach 12—16 Tagen Inkubation ausbrechen ließ, Schafe durch Injektion von je 20 ccm einer Emulsion 1:25 subkutan in die Lippengegend und intraglandulär in die Parotisgegend infiziert und dann erst den 3., 4. bzw. 6. Tag nach Infektion die Immunisierung begonnen. Die folgende Tabelle zeigt nun klar, daß, sobald die Immunisierung mit hohen Dosen in 10—18 Tagen beendet war, die Tiere fest wurden gegen die Infektion, sobald aber der Immunisierungsakt mit derselben Dosis des Impfstoffes sich über 30 Tage ausdehnte, die Krankheit so ausbrach, wie bei den Kontrolltieren.

Tabelle I.

Infektion durch Injektion 20 ccm einer Emulsion 1:25 starken Straßenvirus	Beginn der Schutzimpfung nach Infektion	Dauer des Schutzimpfungsaktes	Dosis des Impfstoffes (durch Aether behandeltes Hirn v. f.)	Dauer des Eintauchens in Aether	Resultat
1. Gruppe 3 Schafe Schutzimpfung vom Beginn an mit hohen Dosen 1 Kontrolltier infiziert wie oben	den 3. Tag	7 Tage	im ganzen 8,50 g, in Dosen von 0,50—1,75 g	am längsten 77 Std., am kürzesten 72 Std.	gesund (1½-jähriges Beobachten) wutkrank den 22. Tag (Passage positiv)
2. Gruppe 3 Schafe Schutzimpfung wie bei 1. Gruppe 1 Kontrolltier infiziert wie oben	den 4. Tag	9 Tage	im ganzen 8,25 g, in Dosen von 0,75—1,50 g	wie 1. Gruppe	gesund wie Gruppe 1 wutkrank nach 43 Tagen (Passage positiv)
3. Gruppe 2 Schafe Schutzimpfung zuerst mit kleineren Dosen, die größeren folgen unmittelbar danach 1 Schaf infiziert wie oben. Schutzimpfung vorerst mit kleineren Dosen, die größeren folgen sehr langsam 1 Kontrolltier infiziert wie oben	den 6. Tag den 6. Tag	12 Tage 24 Tage	im ganzen 8,50 g, in Dosen von 0,50—1,50 g im ganzen 8,50 g, in mehreren Dosen von 0,50, dann 1 g, zuletzt 2 g	am längsten 76 Std., am kürzesten 72 Std. 72 Std.	gesund wie Gruppe 1 wutkrank den 31. Tag (Passage positiv) wutkrank den 36. Tag (Passage positiv)

Ich habe mich nun entschlossen, die Methode auf den Menschen zu übertragen, aber vorerst sehr vorsichtig und nur mit der Högyessschen Methode vereint. Das Verfahren bestand in der Einverleibung in die Bauchgegend von — je nach dem Sitze, Schwere des Bisses und anderen Faktoren — bis 4 g in Aether 108—72 Stunden verbliebenen Virus fixe (Hirn), welches 1:20 in Kochsalzlösung aufgeschwemmt war. Die größeren Dosen wurden gegen Ende der Behandlung eingespritzt. Nun, wie die Tabellen 2 und 3 zeigen, besserten sich die Resultate, es gab aber immerhin Mißerfolge, und nur dann waren die Erfolge trotz gleicher oder sogar ungünstiger Verhältnisse unübertroffen, als neben der Högyessschen Methode noch sehr hohe Dosen (bis zu 10 g Hirnsubstanz Virus fixe) 82—72 Stunden in Aether eingetauchten Hirns (Virus fixe) in den ersten 13—15 Tagen der Behandlung den schwer Gebissenen einverleibt wurden. Myelitiden oder andere schädigende Effekte waren niemals beobachtet, und die hier angeführten 509 Fälle sind

ein Jahr nach Abschluß der Behandlung von Bezirksärzten untersucht und in jeder Hinsicht gesund befunden worden.

Die Resultate weiterer 600 Fälle schwer Gebissener sind ebenso günstig, nur werden sie vorläufig noch nicht veröffentlicht, da die erforderliche Beobachtungszeit noch nicht vorüber ist.

Tabelle II.

Behandlungsart	Zahl der Gebissenen	Davon schwer Gebissene	Die Wut brach während oder bis 15 Tagen nach Beendigung der Behandlung aus	Die Krankheit brach später aus
A. Högyessche Methode verstärkt	424	89	7	
B. Högyessche Methode plus für die schwer Gebissenen je nach dem Sitz des Bisses usw. bis zu 4 g Virus fixe, welches in Aether 108—72 Stunden verblieben ist. Die höheren Dosen werden gegen Ende der Behandlung einverleibt .	621	198, davon 3 von Wölfen	4, davon 1 vom Wolf	
C. wie oben mit dem Unterschiede, daß man den schwer Gebissenen in den ersten Behandlungstagen 8—10 g Hirnsubstanz Virus fixe, welches nicht länger als 84 Stunden und nicht kürzer als 72 Stunden in Aether verblieben war, einverleibt	989	315, davon 8 von Wölfen	—	

Tabelle III.

	Zahl der schwer Gebissenen	Davon multiple schwere Bisse an Gesicht und Kopf	Erkrankten an Wut	Multiple schwere Bisse an den oberen Extremitäten	Erkrankten an Wut	Multiple schwere Bisse an den unteren Extremitäten	Erkrankten an Wut	Multiple schwere Bisse an mehreren Körperteilen	Erkrankten an Wut
Methode A der vorigen Tabelle	89	8	—	50	5	24	—	7	2
Methode B der vorigen Tabelle	198	22, dav. 1 v. Wolf	2, dav. 1 v. Wolf	87	1	63	—	26, dav. 2 v. Wölfen	1
Methode C der vorigen Tabelle	315, dav. 8 v. Wölfen	33, dav. 3 v. Wölfen	—	154, dav. 1 v. Wolf	—	105	—	23, dav. 4 v. Wölfen	—

Die Wut ist am Tier, bei einer großen Zahl dieser Fälle, von Veterinären oder im Institut konstatiert.

Nun möchte ich noch einiges über die bei uns vorkommenden Bisse und die Art der Bereitung des Impfstoffes hinzusetzen. Von den 315 Fällen der Kategorie C waren 56 am Gesicht, Kopf oder Kopf und anderen Körperteilen gebissen. 11 davon hatten schwere Bisse an den Lippen (bei 6 waren die Lippen in Fetzen), sodaß der Wutausbruch als unvermeidlich erschien. Zweimal haben wir neben anderen Bissen Luxation je zweier Zähne beobachtet. 9mal konstatierten wir schwere Bisse an der Augen- und Lidgend, 4mal Bisse in die Speicheldrüsendgend, 13mal schwere Bisse, die die Wangen- und Nasenggend betrafen. Mehrere von diesen Gebissenen wurden von demselben Tiere überfallen und gebissen und kamen in Gruppen im Institut an.

Die Art der Bereitung des Impfstoffes ist einfach. Man befreit das Hirn (Virus fixe) von seinen Häuten, man wiegt es genau ab und taucht es in sterilisierten (Histologie-) Gläsern in Aether ein. Darin verbleibt es, je nach der gewünschten Wirkung, 84 bis zu 72 Stunden, dann wird es herausgenommen, auf sterilisierten Platten zerkleinert und zur Verdünnung des Aethers eine Stunde lang unter Glocke gelassen. Nun wird es in Porzellanschalen mit Mörser gut verarbeitet, wobei der Aether ganz entfernt wird, und in Kochsalzlösung bis zur Verdünnung 1:20 des ursprünglichen Gewichtes aufgeschwemmt. Die Gebissenen werden unter die Bauchhaut gespritzt und können ohne weiteres, außer gelinden Schmerzen, 1 g bis 1,5 g Hirnsubstanz vertragen. Abszesse kommen bei ganz aseptischer Verarbeitung des Hirnes niemals vor. Ein Schema der Behandlung möchte ich hier nicht angeben, denn es wird jedesmal streng individuell, je nach den oben erwähnten Faktoren gehandelt. Es sei nur hier ein Beispiel bei einer in die Lippenggend Gebissenen angegeben. (Beginn der Behandlung den 6. Tag nach dem Bisse.)

1. Tag des Ankommens	1,50 g	84 St. in Aether
2. " "	1,50 g	84 " " "
5. " "	1,50 g	72 " " "
7. " "	1, — g	72 " " "
9. " "	1, — g	72 " " "
12. " "	1, — g	72 " " "
14. " "	0,50 g	72 " " "
15. " "	0,50 g	72 " " "

Zusammenfassung. Die gewöhnlichen, für normale Verhältnisse ausreichenden Schutzimpfungsmethoden gegen Lyssa, sind oftmals unfähig, die unter schweren Bedingungen erfolgte Infektion hintanzuhalten und den Organismus fest und rasch gegen die Krankheit zu immunisieren. Hingegen ist das durch Aether behandelte Virus fixe (Hirn) in hohen Dosen für den Menschen in jeder Hinsicht unschädlich¹⁾ und immunisiert fest gegen die Krankheit, wenn die Einwirkung des Aethers nicht länger als 72—84 Stunden dauert und von Beginn der Behandlung in hohen Dosen einverleibt wird.

Krauß und Kreißl, Zbl. f. Bakt. 32 1902. — Marx, Zur Theorie der Pasteurschen Schutzimpfungen gegen Tollwut, D. m. W. 1900 S. 1161. — Fornet, Die Reinkultur des Pockenerregers, B. kl. W. 1913 Nr. 40. — Remlinger, Annales de l'Institut Pasteur, September 1919. — Babés, Traité de la Rage 1912. — Remlinger, Traitement antirabique (in Medicam. mikrob. 1912).

¹⁾ Was die von Joannovics (W. m. W. 1920 Nr. 30) ausgesprochene Meinung anbetrifft, daß die während und nach der Behandlung gegen Tollwut vorkommenden Myelitiden auf gegen die Nervensubstanz gerichtete Fermente zurückzuführen seien, möchte ich vorläufig, bevor meine in dieser Richtung geführten Experimente nicht abgeschlossen sind, nur erklären, daß wir keine solche Myelitiden bis jetzt bei unseren Behandelten konstatierten, daß unsere Experimentiere gesunde blieben, ja sogar Kaninchen, welche für andere Zwecke mit Virus fixe (artgleiche Substanz) in hohen Dosen infiziert wurden, manchmal die Wut (weiter durch Passage übertragbar) bekamen, niemals aber die Erscheinungen, von denen Joannovics spricht, zeigten. Allerdings fehlten die prädisponierenden Momente.