Ueber eine Methode, größere Mengen artfremden Serums bei überempfindlichen Individuen zu injizieren.¹⁾

Von E. Friedberger und S. Mita aus Tokio.

Seit der Ära der Lambluttransfusionen, vor allen Dingen aber auf Grund der theoretischen Studien von Landois wissen wir, daß Blut und Serum einer artfremden Spezies in größeren Dosen, besonders direkt in die Zirkulation eingebracht, giftig wirken können.

Obwohl bei der in dem Jahr 1894 einsetzenden spezifischen antitoxischen Diphtherieserumtherapie Dosen und dazu nur subkutan gegeben wurden, die hinter denen bei der Bluttransfusion vielhundertfach zurückstanden, so wurden doch auch hier wieder in manchen Fällen Erscheinungen beobachtet, die an jene älteren Befunde erinnerten und zu einem neuen intensiven Studium der Frage anregten.

Zunächst lag es ja nahe, die Erscheinungen dem Diphtherieserum als solchem zur Last zu legen, wie es auch Lublinski, der zuerst Störungen nach der Diphtherieheilseruminjektion beobachtete, und danach Scholz, Knyrim, Asch, Rembold und andere Autoren taten. Indessen sprachen schon damals (1894) Henbner und Bókay die Vermutung aus, daß die Serumexantheme nicht auf den Antitoxingehalt des Serums, sondern auf gewisse andere toxische Eigenschaften des tierischen Blutserums an sich zurückzuführen seien.

Den experimentellen Beweis dafür erbrachte ein Jahr später Johannessen. Er konnte zeigen, daß das krankmachende Agens das Pferdeserum bzw. das artfremde Serum an sich ist, indem er auch bei nicht diphtheriekranken Personen durch Injektion von reinem, sterilem Pferdeserum die gleichen Erscheinungen hervorzurufen vermochte.

Damit war ein wesentlicher Schritt in der Erkenntnis des Wesens jener störenden Erscheinungen getan, wie sie zuweilen infolge von Heilseruminjektionen auftreten. Doch lieferten erst die klassischen Arbeiten von v. Pirquet und Schick eine erschöpfende klinische Darstellung des Krankheitsbildes und zugleich die auch heute noch gültige Grundlage einer theoretischen Erklärung, die dann eine weitere Vertiefung und einen weiteren Ausbau durch die Ergebnisse der experimentellen Anaphylaxieforschung erfahren hat.

Wenn auch die Serumkrankheit sicher ätiologisch ein einheitliches Krankheitsbild darstellt, so können wir doch mehr v. Pirquet sozusagen drei Erscheinungsformen unterscheiden. Da ist zunächst die häufigste Form der Serumkrankheit, die nach den Untersuchungen von Pirquet und Schick etwa bei 10% aller Geimpften ungefähr am achten bis zehnten Tage nach der Seruminjektion auftritt und als deren hervorstechendste Symptome Fieber, Exantheme, Gelenkschwellungen, geringe Albuminurie, Oedeme zu verzeichnen sind.

Wesentlich anders ist das klinische Bild bei einer wiederholten Injektion von Heilserum, sofern das Serum von der gleichen Tierspezies stammt, von der auch zum erstenmal injiziert wurde. (Das ist jedoch in praxi so gut wie immer der Fall, da speziell für Diphtherie fast ausschließlich Sera vom Pferd Verwendung finden.) Hier kann das Inkubationsstadium ganz bedeutend verkürzt sein, ja vollkommen fehlen, aber die Erscheinungen können im übrigen denen bei der gewöhnlichen Serumkrankheit entsprechen. Sie sind jedoch meist bedeutend intensiver und verlaufen auch viel schneller.

In seltenen Fällen ist die Allgemeinreaktion bei der Reinjektion derartig intensiv, daß es zu kollapsartigen Zuständen kommt. Dieser intensiven Reaktion bei der Reinjektion entspricht die dritte Form der Serumkrankheit, die (allerdings nur sehr selten) auch bei der erstmaligen Injektion zur Beobachtung gelangen kann. Es sind nämlich in der Literatur eine Reihe von Fällen beschrieben, bei denen diese kollapsartigen Zustände, wie sie bei der Reinjektion schon nur in relativ seltenen Fällen eintreten, bei einer ersten Seruminjektion auch kleiner Dosen sich bemerkbar machen. Hier

¹⁾ Die Resultate wurden im Verein für Innere Medizin in Berlin, Sitzung vom 23. Januar 1911, kurz mitgeteilt. (Das Manuskript ist am 15. Dezember 1911 bei uns eingegangen. D. Redaktion.)

handelt es sich um eine Form jener eigentümlichen angeborenen Empfindlichkeit, die man als Idiosynkrasie oder besser nach Moro als konstitutionelle Ueberempfindlichkeit bezeichnet.

Wenn auch die Erscheinungen der Serumkrankheit im allgemeinen geringfügig und nur selten bedrohlich sind, so hat es doch naturgemäß nicht an Versuchen prophylaktischer oder therapeutischer Beeinflussung gefehlt.

Die Bestrebungen treffen einmal das Serum selbst. Natürlich kann es sich hier nur um Verfahren handeln, die den antitoxischen, also den Heilwert des Serums, nicht beeinträchtigen.

Da man sehr frühzeitig erkannte, daß die Gefahr der Serumkrankheit und ihre Intensität mit der Dosis des injizierten Serums wächst, so war man bestrebt, möglichst hochwertige Sera zu erzielen, um mit möglichst kleinen Dosen auszukommen.

Nach den Untersuchungen von Buiwijd ist die Serumkrankheit seltener bei Verwendung abgelagerter Sera. Nach Spronck sowie Besredka nimmt Erhitzung des Serums auf 55 bis 59 Grad an mehreren Tagen hintereinander diesem einen Teil seiner giftigen Qualität, ohne doch den Antitoxingehalt zu beeinträchtigen.

Da bei Fällung von antitoxischen Sera mit Ammonsulfat die Antitoxine in den Niederschlag eingehen, empfahl Gibson, diese antitoxischen Globulinlösungen zur Injektion zu verwenden. Weil aber gerade die Globuline die biologisch wirksamen Eiweißkörper des Serums sind, so war es von vornherein zu erwarten, daß auch das Gibsonserum keinen besonderen Erfolg haben konnte. Tatsächlich wurde die Serumkrankheit danach kaum seltener beobachtet als in den Kontrollen mit anderem Serum.

Da, namentlich bei der Reinjektion, stürmische Erscheinungen nur dann auftreten, wenn das Serum der gleichen Tierart gegeben wird wie bei der früheren Injektion, so hat Ascoli in jüngster Zeit empfohlen, bei der Reinjektion Serum von Tieren zu verwenden, die von denen, welche das Serum für die erste Injektion geliefert haben, im zoologischen System weit entfernt sind. So schlägt er für prophylaktische Injektionen antitoxisches Serum vom Hammel vor, um dann unbedenklich bei eventuellem Ausbruch der Diphtherie das hochwertige Pferdeserum verabfolgen zu können.

Carnot und Selavu sahen, daß Serum, mit Normalsalzsäure 3:1000 versetzt, besser vertragen wird. Da bei dieser Säurekonzentration Antitoxin (Versuche mit Tetanus) nicht geschädigt wird, so empfehlen die Autoren derartige Sera auch für die Praxis.

Die pharmakologisch-therapeutische Beeinflussung der Serumkrankheit selbst hat seither zu keinerlei nennenswerten Erfolgen geführt.

Das von Netter empfohlene Chlorkalzium ist nach Rosenau und Anderson, Schippers, sowie Wentzel ohne Effekt. Die Wirkung des im Tierversuch am Hund erprobten Chlorbariums (Biedl und Kraus) und des Atropins (Auer und Lewis) ist derart unzuverlässig und unsicher, daß eine Verwendung für die menschliche Therapie wohl überhaupt nicht in Frage kommt. Die Injektion konzentrierter Salzlösungen (Friedberger & Hartoeh), die im Tierversuch erprobt ist, kommt für den Menschen kaum in Betracht.

Mehr Erfolg war zu erwarten und wurde auch tatsächlich erzielt bei einer Therapie, die die Aetiologie der Serumkrankheit berücksichtigt.

Zum Verständnis der dahin gehenden Bestrebungen sei nunmehr das Wesen der Serumkrankheit kurz besprochen. Schon v. Pirquet und Schick haben zur Erklärung der beschleunigten oder sofortigen Reaktion bei der Reinjektion desselben Heilserums die Annahme gemacht, daß ein bei der ersten Injektion sich bildender Antikörper mit dem bei der zweiten Injektion in den Organismus gelangenden Eiweiß reagiert und daß durch diese Reaktion die stürmischen Erscheinungen ausgelöst werden. Die Arbeiten des einen von uns sowie die von Dörr und Russ haben dann weiterhin dargelegt, daß der dabei entstehende Antikörper nichts anderes ist als der unter der Form des komplementablenkenden Antikörpers oder des Präzipitins uns beim Vitrophänomen längst bekannte Antieiwkörper. Durch Reaktion dieses bei der ersten Injektion entstehenden Antikörpers mit dem Antigen

der zweiten Injektion bildet sich unter Hinzutritt von Komplement ein giftiges Spaltprodukt. Dieses Gift bezeichnen wir als „Anaphylatoxin“¹⁾ Auch die Spätsymptome bei der ersten Injektion von Serum beruhen nach v. Pirquet und Schick auf den gleichen Ursachen wie die akuten Symptome bei einer Reinjektion. Hier soll der während des Inkubationsstadiums von acht bis zehn Tagen gebildete Antikörper mit den im Organismus noch vorhandenen Antigenresten in Reaktion treten. Die Untersuchungen von Friedberger und Castelli über die primäre Giftigkeit des Serums von mit Eiweiß behandelten Kaninchen für Meerschweinchen haben Tatsachen beigebracht, die eine wesentliche Stütze für die Richtigkeit der Annahme von v. Pirquet und Schick darstellen.

Die dritte und seltenste Form der Serumkrankheit, d. h. die sofortigen stürmischen Symptome bei der ersten Injektion, wären so zu erklären, daß jene Antieiwkörper, die bei einem vorinjizierten Individuum in größeren Mengen erzeugt sind und bei der Reinjektion dann in Aktion treten, in höchst seltenen Fällen auch angeboren in größeren Mengen vorhanden sein können²⁾.

Auf die Erkenntnis von dem Wesen der Serumkrankheit bzw. der Ueberempfindlichkeit stützen sich nun weitere Bestrebungen zur Bekämpfung der Erscheinungen.

Wenn die Serumkrankheit entsteht durch das Aufeinanderwirken der drei vorerwähnten Komponenten, nämlich eines Antikörpers, des homologen Antigens und des Komplementes, so ist es klar, daß die Erscheinungen ausbleiben müssen, wenn die Wirkung einer der drei Komponenten ausgeschaltet wird.

Die Ausschaltung des Antigens ist natürlich von vornherein ausgeschlossen, weil dieses ja das zu therapeutischen Zwecken gegebene heilende Prinzip, eben das Heilserum darstellt.

Die Ausschaltung des Komplementes in vivo ist zwar für einige Zeit und für hinlänglich lange Zeit möglich, wie das

¹⁾ Vor kurzem haben Biedl und Kraus in dieser Wochenschrift über Versuche berichtet, nach denen das Anaphylatoxin nicht mit dem bei der aktiven und passiven Anaphylaxie entstehenden Gift identisch sein soll. Die Autoren stützen sich dabei auf vermeintliche anatomische und physiologische Differenzen. Was die ersteren anlangt, so habe ich bereits vor Jahresfrist darauf hingewiesen, daß sie nicht bestehen, wenn die selbstverständliche Forderung erfüllt ist, daß beide Arten der Vergiftung unter sonst identischen Bedingungen (gleich intensive Vergiftung, gleiches Flüssigkeitsvolum, gleiche Suspensionsflüssigkeit) erfolgen. Auch keiner der zahlreichen anderen Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben (Graetz, Cesa Bianchi, Neufeld, Moreschi, H. Sachs, H. Pfeiffer, Aronson), konnten unter den angegebenen Bedingungen die Befunde von Biedl und Kraus bestätigen. Was die physiologischen Differenzen anlangt, so sind auch hier bei Einhaltung der oben erwähnten Bedingungen, entgegen Biedl und Kraus, keine Differenzen in der Respirierbarkeit der Lungen zu verzeichnen. Ganz bedeutungslos aber für die vorliegende Frage (weil unter ungenügender Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse angestellt) sind die Versuche, in denen gezeigt werden soll, daß das Anaphylatoxin im Gegensatz zur aktiven und passiven Anaphylaxie beim Hund keine Blutdrucksenkung hervorruft. Das Meerschweinchen ist das empfänglichste Tier für Anaphylaxie, der Hund das unempfindlichste, und man braucht nach Biedl und Kraus eigenen Untersuchungen schon bei den gewöhnlichen Formen der Anaphylaxie relativ viel größere Dosen zur Erzeugung der Blutdrucksenkung beim Hund als für den Tod beim Meerschweinchen. Gleichwohl haben die Autoren dem Hund relativ viel kleinere Dosen des Anaphylatoxins gegeben, sodaß eine Beeinflussung des Blutdruckes von vornherein ausgeschlossen war. Das zeigt die folgende, nach den Versuchen von Biedl und Kraus zusammengestellte Tabelle.

Nummer der Tiere bei Biedl und Kraus	Tödliche Dosis des Anaphylatoxins pro Kilogramm Meerschweinchen	Gewicht der Hunde nach Biedl und Kraus	Der Hund mußte danach wenigstens von Anaphylatoxin erhalten	Der Hund hat tatsächlich nach Biedl und Kraus erhalten	Selbst unter der sicher falschen Annahme einer gleichen Empfindlichkeit fehlten also an der Dosis für Blutdrucksenkung
1	20,0	8 kg	160	42	75 %
2	20,0	3,5 "	70	17	75 %
3	> 20,0	7 "	140	20	> 85 %
4	20,0	5 "	100	25	75 %

²⁾ Vielleicht ist auch nur ein besonders reichlicher Gehalt des Serums an Komplement oder eine intensiv gesteigerte Reaktionsfähigkeit des Komplementes die Ursache. Daran muß man angesichts des von Mertens jüngst mitgeteilten Falles denken, in dem eine Ueberempfindlichkeit gegen die verschiedensten Substanzen bestand.

die Untersuchungen von Friedberger und Hartoch sowie Löffler jun. beweisen. Doch sind die dazu erforderlichen Eingriffe viel zu schwierig, als daß ein derartiges Verfahren wenigstens auf Grund unserer heutigen Kenntnisse für den Menschen praktisch in Frage käme.¹⁾

Bleibt nur die Entfernung des spezifischen Antikörpers, der infolge der erstmaligen Zufuhr des Serums sich bildet oder bei manchen Individuen, wie wir annehmen, normal schon in abnorm großen Mengen vorhanden ist.

Dieser Antikörper hat natürlich eine maximale spezifische Affinität zu jenem Serum, das zu seiner Erzeugung gedient hat, und es ist klar, daß er durch die Zufuhr des homologen Serums mehr oder weniger ganz außer Aktion gesetzt wird. Dabei bildet sich nun freilich das Anaphylatoxin, dessen Entstehung wir ja gerade vermeiden wollen.

Es ist aber verständlich, daß in denjenigen Fällen, in denen eine sehr geringe Menge von Serum eingeführt wird, dementsprechend sich nur wenig Gift bildet, Mengen, die keine oder nur geringfügige Symptome auslösen. Dabei findet aber doch ein partieller, mehr oder weniger großer Antikörperverbrauch statt. Bei einer später erfolgenden dritten Injektion ist dann nicht mehr genug Antikörper vorhanden, um mit dem neueingeführten Serum zusammen eine intensiver wirkende Giftdosis zu bilden. Und das Individuum trägt dann bei der dritten Injektion ein vielfaches Multiplum der krankmachenden, ja der tödlichen Dosis des betreffenden Serums. Man bezeichnet diese durch Vorspritzung kleiner Dosen von Eiweiß entstehende Unempfindlichkeit gegenüber größeren Dosen als Antianaphylaxie.²⁾

Auf Grund der bei der Antianaphylaxie im Tierversuch ermittelten Tatsache hat nun Besredka ein analoges Vorgehen bei therapeutischen Seruminjektionen am Menschen empfohlen. Es wird einige Zeit vor der Darreichung der relativ großen therapeutischen Heilserumdosis eine kleine Menge davon subkutan eingespritzt, um abnorm reichlich vorhandene Antipferdeeiweißkörper, die von einer früheren Injektion von Pferdeserum im Organismus des betreffenden Individuums vorhanden oder vermöge einer besonderen Konstitution schon normal in größeren Mengen da sind, teilweise außer Aktion zu setzen.

Bei der Injektion der eigentlichen größeren Heilserumdosis sind dann nicht mehr genug Antikörper zur Verfügung, um eine Dosis von Anaphylatoxin aus dem eingespritzten Serum frei zu machen, die groß genug wäre, um schwerere Krankheitssymptome hervorzurufen.

Das Verfahren hat sich vor allem nach den Untersuchungen Besredkas und auch zahlreicher anderer Autoren, sowohl in der menschlichen Therapie als auch bei der Immunisierung von Tieren, wo ja anaphylaktische Erscheinungen infolge der häufigen Zufuhr des artfremden Eiweißes nicht selten sind, aufs beste bewährt. Ein gewisser Nachteil der Methode beruht darin, daß die Injektion des Heilserums in zwei zeitlich getrennten Sitzungen vorgenommen werden muß, wodurch die Darreichung der eigentlichen therapeutischen Dosis unter Umständen unliebsam verzögert wird. Dann weiß man natürlich auch nicht, ob bei besonders hoher Empfindlichkeit nicht schon die prä-

ventiv gegebene Dosis Erscheinungen auszulösen vermag, und andererseits ist man im unklaren darüber, inwieweit zu einer gewissen Zeit die Antianaphylaxie ausgebildet ist und ob nicht die Darreichung einer beträchtlichen Serumdosis immerhin noch Störungen bedingt. Wir haben deshalb, gleichfalls von der Tatsache der Antianaphylaxie ausgehend, ein etwas abweichendes Verfahren zunächst im Tierversuch ausgearbeitet und erprobt.

Dieses Verfahren, das eine Reihe von Vorzügen zu besitzen scheint und eine theoretische Begründung in einer älteren Versuchsanordnung Bordets hat, dürfte auch für die menschliche Therapie anwendbar sein.

Bordet hat beobachtet, daß eine gewisse Menge von Blutkörperchen um so mehr Ambozeptor aus einem Immunsorum absorbiert, je allmählicher die Blutkörperchen zugesetzt werden. Wir übertrugen dieses Experiment auf die Verhältnisse im Organismus und speziell bei der Eiweißüberempfindlichkeit bzw. Serumkrankheit. Es müßte danach von den im Blut zirkulierenden Antieiwweißkörpern bei Antigenzusatz um so mehr verbraucht werden, und durch eine um so kleinere Menge des zur Giftbildung geeigneten Eiweißes, je allmählicher der Zusatz erfolgt. Bei genügend langsamer Zufuhr des Heilserums könnte unter diesen Bedingungen schon eine recht bedeutende Menge der Antieiwweißkörper des Individuums verbraucht sein, ehe die zu diesem Zweck eingeführte Antigenmenge zur Abspaltung einer auch nur die leichtesten Symptome hervorrufenden Anaphylatoxindosis ausreicht, sodaß die nachher folgenden Heilserumquoten unbedenklich auch von dem empfindlichsten Individuum getragen werden. Auf diese Weise wäre die Injektion von Heilserum auch bei empfindlichen Personen gänzlich ungefährlich, und es ließen sich zugleich Dosen von Serum dazu noch intravenös einführen, die weit diejenigen übertreffen, die man seither auch nur subkutan zu geben wagte.

Zur Prüfung dieser Methode auf ihre Brauchbarkeit haben wir entsprechende Versuche an Meerschweinchen angestellt, die 14 Tage bis vier Wochen zuvor mit kleinen Dosen von Hammelserum präpariert waren und die sich nun außerordentlich überempfindlich gegenüber diesem Hammelserum bei intravenöser Reinjektion zeigten.

Zunächst wurde bei einer Reihe derart präparierter Tiere die tödliche Dosis bei einer gewöhnlichen intravenösen Reinjektion bestimmt. Dann wurde bei entsprechend vorbehandelten Tieren ein Vielfaches der tödlichen Dosen ganz langsam in die Vene injiziert. Es war natürlich dabei erwünscht, die Injektion unter möglichst konstantem Druck vorzunehmen und die in die Vene eintretende Flüssigkeitsmenge auf das feinste regulieren zu können. Wir benutzten anfangs und mit leidlich gutem Erfolg eine gewöhnliche Burette, an die ein Gummischlauch mit Schraubenguetschhahn armiert war, an dessen distalem Ende sich die Kanüle befand. Zweckmäßiger aber und weit feiner regulierbar ist eine von Herrn Dr. Gröber konstruierte und uns für diese Versuche in lebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellte Apparatur.¹⁾

Das in der Flasche A unter Paraffin befindliche Quecksilber fließt je nach der Stellung der den Schlauch S¹ umgebenden Schraubenklemme K mehr oder weniger schnell in die Flasche B, aus der es dann das übergeschichtete Paraffin durch das Glasrohr r und die Schlauchleitung S₂ in die Flasche C hinüberdrückt, aus der dementsprechend wieder das unter dem Paraffin geschichtete verdünnte Serum durch das Rohr R₂ und den Schlauch S₃ in die Kanüle und von da in die Vene

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Neuerdings konnte der eine von uns (F.) in Gemeinschaft mit Kumagai zeigen, daß überempfindlich gemachte Meerschweinchen, bei denen durch Eintauchen in kaltes Wasser die Körpertemperatur auf unter 30° gesunken ist, die mehrfach tödliche Dosis von Serum tragen. Als Ursache kann eine Änderung der Serumqualität durch die Kälte in Frage kommen, dann aber auch der Umstand, daß bei niedrigeren Temperaturen die Reaktionen, die zur Anaphylatoxinbildung führen, langsamer verlaufen. Jedenfalls dürfte auch dieses Verfahren in der menschlichen Therapie anwendbar sein.

²⁾ Die Antianaphylaxie, nicht zu verwechseln mit einer durch Pepton, Anaphylatoxin und andere Substanzen zu erzeugenden geringfügigen Resistenz, ist streng spezifisch, wie sich im Gegensatz zu den jüngsten Befunden von Bessau aus älteren Untersuchungen von Szymanowski ergibt, die demnächst an anderer Stelle erscheinen. Der Mangel an Spezifität ist nur scheinbar bei Nichteinhaltung quantitativer Verhältnisse.

¹⁾ Neuerdings hat Herr Dr. Gröber den Apparat noch wesentlich vervollkommen. Er wird darüber an anderer Stelle berichten.

gelangt. In dem Maße, als das Serum austritt, sinkt das Paraffin in der in der Flasche A eingefügten Bürette b und gestattet so eine direkte Ablesung der ausgetretenen Menge der Serumverdünnung. Da bei entsprechender Stellung des Quetschhahnes K das Quecksilber nur ganz allmählich tropfenweise in die Flasche B hinübergeht, so findet dementsprechend nur ganz allmählich die Austreibung des Serums in die Blutbahn statt.

Im Nachstehenden bringen wir eine Anzahl von Versuchsreihen, bei denen zumeist die Injektion mit dem eben beschriebenen Apparat vorgenommen wurde, während bei den Kontrolltieren die intravenöse Injektion des Serums in der gewöhnlichen üblichen Weise mit der Spritze erfolgte.

Versuch I.

Vorbehandlung: 0,02 Rinderserum subkutan.
Zeit nach Vorbehandlung: 26 Tage.

Nummer des Tieres	Körpergewicht	Dosis pro 100 g Tier	Volumen der injiz. Flüssigkeit ccm	Zeitdauer der Injektion	Multipla der tödlichen Dosis	Resultat
M 95	200	0,018	2,0	< 1'	> 1	in 8' tot
M 96	200	0,020	5,0	do.	do.	in 1½' tot
M 97	240	0,010	5,0	do.	< 1	lebt
M 101	300	0,015	5,0	do.	= 1	in 4' tot
M 103	250	0,090	11,0	10'	6	lebt
M 107	210	0,070	6,0	24'	4	lebt

Versuch II.

Vorbehandlung: 0,02 Hammelserum subkutan.
Zeit nach Vorbehandlung: 20 Tage.

Nummer des Tieres	Körpergewicht	Dosis pro 100 g Tier	Volumen der injiz. Flüssigkeit ccm	Zeitdauer der Injektion	Multipla der tödlichen Dosis	Resultat
M 173	250	0,07	1,0	< 1'	< 1	lebt
M 166	270	0,08	1,0	do.	do.	do.
M 178	230	0,10	1,0	do.	= 1	in 30' tot
M 164	280	0,10	5,0	do.	do.	in 4' tot
M 180	270	0,10	5,0	do.	do.	in 5' tot
M 165	300	0,30	5,0	9'	3	lebt
M 167	320	1,6	8,2	20'	5	do.
M 171	300	1,6	8,2	18'	5	do.
M 181	280	1,5	7,5	19'	5	do.

Versuch III.

Vorbehandlung: 0,02 Hammelserum subkutan.
Zeit nach Vorbehandlung: 23 Tage.

Nummer des Tieres	Körpergewicht	Dosis pro 100 g Tier	Volumen der injiz. Flüssigkeit	Zeitdauer der Injektion	Multipla der tödlichen Dosis	Resultat
M 142	170	0,03	1,0	< 1'	> 1	in 5' tot
M 159	170	0,03	1,0	do.	do.	do.
M 145	180	0,02	1,0	do.	do.	in 4' tot
M 153	170	0,01	1,0	do.	= 1	in 5' tot
M 149	290	0,01	1,0	do.	do.	do.
M 148	180	0,007	1,0	do.	< 1	lebt
M 154	200	0,01	1,0	do.	= 1	in 4' tot
M 143	220	0,15	6,6	125'	15	i. 125' tot
M 156	270	0,02	5,4	116'	2	lebt
Ohne No.	230	0,04	2,8	100'	4	do.
M 146	240	0,10	4,8	100'	10	do.

Versuch IV.

Vorbehandlung: 0,02 Hammelserum subkutan.
Zeit nach Vorbehandlung: 15 Tage.

No. des Tieres	Körpergewicht	Dosis pro 100 g Tier	Volumen der injizierten Flüssigkeit	Zeitdauer der Injektion	Multipla der tödlichen Dosis	Resultat
M 192	280	0,02	—	< 1'	> 1	in 3' tot
M 190	300	0,01	—	do.	do.	do.
M 194	310	0,005	—	do.	do.	in 4' tot
M 183	300	0,005	—	do.	do.	in 3' tot
M 189	310	0,003	—	do.	= 1	in 4' tot
M 184	300	0,001	—	do.	< 1	lebt
M 193	290	0,003	—	do.	= 1	in 5' tot
M 195	310	0,003	—	do.	= 1	sehr krank
M 197	360	0,030	10,8	58'	10	lebt
M 196	370	0,021	7,8	60'	7	lebt
M 187	370	0,030	11,0	55'	10	lebt
M 185	370	0,021	7,8	50'	7	lebt

Aus diesen Versuchen, die eines weiteren Kommentares nicht bedürfen, ergibt sich vollkommen übereinstimmend die Tatsache, daß entsprechend unserer Voraussetzung bei der allmählichen intravenösen Injektion vielfache tödliche Dosen ohne Symptome glatt vertragen werden. Wenn wir dabei über die immerhin beträchtliche Menge von zehn tödlichen Dosen nicht hinausgekommen sind, so möchten wir das im wesentlichen

darauf zurückführen, daß die Tiere durch die lange Aufspannung, obwohl natürlich gegen eine übermäßige Abkühlung Vorsorge getroffen war, schon an sich recht beträchtlich geschädigt werden.

Wir glauben auf Grund der Tierversuche, daß unsere Methode der langsamen Injektion auch für die menschliche Therapie anwendbar ist, speziell bei der Reinjektion von Diphtherieheilserum und für solche Fälle erstmaliger Injektion, bei denen eine besonders hohe Empfindlichkeit vermutet wird. Bei einer Fixierung der Extremität, in die die Injektion vorgenommen wird, etwa des Armes bei Injektion in die Kubitalvene, dürfte sich auch bei Kindern technisch der Eingriff relativ leicht durchführen lassen.

Welchen Einfluß die Injektion derartig großer Serum-mengen auf die gewöhnliche Form der Serumkrankheit, die ja bekanntlich erst mit einem Inkubationsstadium von acht bis zehn Tagen eintritt, ausübt, darüber können erst die Erfahrungen am Krankenbett ein endgültiges Urteil gestatten.

Jedenfalls aber möchten wir auf Grund der günstigen Resultate bei den Tierversuchen die Methode auch dem Kliniker empfehlen¹⁾, zumal es ja keinem Zweifel unterliegt, daß die intravenöse Injektion unserer Heilsera die therapeutisch wirksamste ist. Sie unterblieb nur seither in der Regel mit Recht wegen der großen Gefahr, die speziell die intravenöse Zufuhr artfremden Serums im Gefolge haben kann.

Zusammenfassung. Es wird gezeigt, daß bei gegen Serum überempfindlich gemachten Meerschweinchen bei langsamer Injektion des betreffenden Serums in die Blutbahn Dosen vertragen werden, die die sonst tödliche ganz bedeutend übersteigen. Die Methode der langsamen intravenösen Injektion des Serums wird deshalb auch für die Heilserumtherapie empfohlen.