DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Einundzwanzigster Jahrgang.

Verantwortlicher Redacteur: Prof. Dr. A. Eulenburg, Berlin. — Verlag: Georg Thieme, Leipzig-Berlin.

Lichtensteinallee 3.

Postadresse: Leipzig, Seeburgstr. 31.

I. Aus dem Kinderkrankenhaus in Leipzig. Die Serumbehandlung der Diphtherie.¹⁾

Von Prof. O. Soltmann.

Nur ungern und gezwungen breche ich das Stillschweigen, das ich bisher deshalb in der brennenden Tagesfrage beobachtet habe, weil ich ausserstande bin, ein sicheres Urtheil über die Wirksamkeit und den Werth des Heilserums bei der menschlichen Diphtherie zu fällen, auch nicht glaube, dass ein solches nach dem Stande der Sache und wie die Versuche bisher angestellt sind, in der nächsten Zeit zu erwarten ist. Allein der Umstand, dass die Direktion des Kinderkrankenhauses vom Rath der Stadt Leipzig eine Unterstützung zu Heilserumszwecken erbeten und dieser daraufhin verfügt hatte, um den Petenten gegenüber in dieser Frage Stellung nehmen zu können, dass ich einen Bericht über die bisher im Kinderkrankenhaus von uns mit dem Heilserum bei der Diphtherie erzielten Resultate bis zum Jahresschluss 1894 abzuliefern hätte — wie denn auch meinerseits geschehen —, dieser Umstand musste mich nunmehr veranlassen, auch den Collegen gegenüber aus der von mir beobachteten Reserve herauszutreten und die Resultate meiner Beobachtungen mitzuthemen.

Ich beschränke mich im wesentlichen auf einen objectiven Bericht über die Krankbewegung und Mortalität der mit Serum behandelten Kinder nach den einzelnen Monaten, füge die Besonderheiten des Krankheitsverlaufs hinzu und gestatte mir zum Schluss einige Bemerkungen über das Heilserum selbst.

Wir haben ausschliesslich bei unseren Versuchen das von den Höchster Farbwerken producirte Präparat Behring's in Anwendung gebracht, wie es von Behring und Ehrlich auf seinen Gehalt an dem in Frage kommenden „Antitoxin“ geprüft und in drei Sorten zu 600, 1000, 1500 Immunitätseinheiten in den Handel kommt. Wir benutzten nur die beiden Sorten I und II und haben in einigen Fällen nach Vorschrift zwei Dosen No. I hintereinander eingespritzt.

Zu unserem Bedauern waren wir in der Mehrzahl der Fälle nicht in der Lage, wie es der Entdecker wünschte, damit das Heilserum voll und ganz seine „specifisch“ heilende Wirkung entfalte, die Kinder in den ersten drei Krankheitstagen der Serumbehandlung zu unterwerfen, glauben auch, dass dieser Wunsch ein pium desiderium bleiben wird und dass, wenn an diese Bedingung die Wirksamkeit des Heilserums geknüpft ist, der Werth desselben ein sehr beschränkter sein wird. Denn in der Mehrzahl der Fälle sind wir überhaupt garnicht in der Lage, den Krankheitsbeginn der Diphtherie mit Sicherheit zu bestimmen, ja wir erhalten die Kinder zumeist bereits in einem vorgedrungenen Stadium der Erkrankung, nachdem dieselbe schon mehrere Tage bestanden, einige in hoffnungslosem Zustand und sogar moribund ins Krankenhaus eingeliefert. Auch hatten wir in den vergangenen Monaten nicht immer Serum zur Verfügung, mussten zuweilen mehrmals telegraphiren und schreiben, ehe wir den kostbaren Stoff erhalten konnten, und endlich mussten wir doch in allen Fällen die Resultate der bacteriologischen Untersuchung mittels des Culturverfahrens abwarten, um nun wirklich auch nur solche Fälle der Serumbehandlung zu unterziehen, die sich durch die Anwesenheit des Loeffler'schen Bacillus als unzweifelhaft ächte Fälle genuiner Diphtherie kennzeichneten. Denn Behring sagt ja ausdrücklich, dass sein

Heilserum nur bei dieser seine, also „specifische“ Wirkung entfalte, indem es überall von der Blutbahn aus im Körper die krankmachenden Wirkungen der Diphtheriebacillen aufhebe und vernichte, ja sogar verhindere, ohne irgend wie schädigende Nebenwirkungen zu entfalten, dass es hingegen die Scharlachdiphtherie und die diphtheroiden Anginen völlig unbeeinflusst lasse. Andererseits mussten wir freilich auch solche Fälle in den Kreis unserer Behandlung ziehen, bei denen zwar ächte Diphtherie bestand, aber gleichzeitig eine Mischinfection vorlag; ich komme noch einmal darauf zurück.

Auf der umstehenden Tabelle habe ich der leichteren Uebersicht wegen die Zahl sämtlicher an Diphtherie in's Krankenhaus aufgenommenen Fälle vom 1. April bis 31. December aufgeführt und habe diese, sowie die mit Heilserum behandelten, nach ihrer Form, d. h. Localisation in besondere Columnen rubricirt.

Es geht hieraus zunächst in rein numerischer Beziehung hervor, dass in den neun Monaten (April bis 31. December) im ganzen 193 Kinder mit echter Diphtherie in Behandlung kamen, wovon 50, d. h. 27 % mit Tode abgingen. In den vier ersten Monaten — wo die Serumbehandlung überhaupt nicht Anwendung fand, — betrug die Sterblichkeit 39,8 % (von 71 Kindern † 28); in den fünf letzten Monaten, wo die Mehrzahl der Kinder mit Serum behandelt wurde, dagegen 18 % (von 122 K. † 22). Und zwar entfallen hier 27,2 % (von 33,9) auf solche, die nicht, und nur 14,6 % (von 89,13) auf solche Kinder, die seruminjicirt waren. Hier ist der Unterschied also ein sehr erheblicher.

Vergleichen wir die verschiedenen Formen der Diphtherie nach ihrer Localisation, so sehen wir, was für Leipzig ziemlich charakteristisch ist gegenüber der Diphtherie an anderen Orten, dass die combinirte Rachenkehlkopfdiphtherie in Bezug auf die Zahl der Erkrankungsfälle und Todesfälle am höchsten steht. In den ersten vier Monaten kamen 40 Fälle in Behandlung, davon starben 21, und unter den 40 behandelten Fällen waren 34 intubirt, die mit einer Mortalität von 21, d. h. 60 % verzeichnet waren. In den letzten fünf Monaten hatten wir unter 60 Rachencroupfällen hingegen nur 17 Todesfälle; unter 48 intubirten gingen 18, d. h. 37,5 % zugrunde. Mit Serum intubirt waren von diesen 48 zusammen 41 und starben 11, d. h. 27 %, ohne Serum intubirt waren 7 und starben 7, d. h. 100 %. Aus diesen scheinbar günstigen Differenzfiguren bei der Serumbehandlung einen Rückschluss auf die Wirksamkeit und den Heilwerth des Serums zu machen, ist aber ohne weiteres nicht gestattet. Einmal waren die 7 unter 7 ohne Serum intubirten Verstorbenen überhaupt als verloren zu betrachten gewesen, sie wurden zwar intubirt, um ihnen den qualvollen Tod zu ersparen, sie wurden aber nicht injicirt, weil wir bei der Aussichtslosigkeit das theure Serum ersparen wollten. Sie würden also im anderen Fall ebenso gut die Todeszahl des Serums mit sieben Fällen belastet haben, und es gestaltet sich, wenn wir sie mitrechnen wollen, das Verhältniss anders, wenn wir sämtliche neun Monate in Betracht ziehen. Von 82 überhaupt Intubirten starben 39, d. h. 47,6 %, von 41 mit Serum Intubirten starben 11, d. h. 27 % und von 41 ohne Serum Intubirten waren 28, d. h. 68 % verloren. Aber diese Zahlen dürfen überhaupt nicht ausschliesslich zu Gunsten der Serumbehandlung gedeutet werden, weil nach allen mir zugegangenen Mittheilungen der Charakter der Epidemie in den ersten vier Monaten ein ungleich bössartigerer war, als in den letzten fünf Monaten, wofür auch die hohen Mortalitätsfiguren in den ersten drei Monaten sprechen (60 %, 26 %, 38 %). In den letzten Monaten war die Epidemie verhält-

¹⁾ Nach einem in der medicinischen Gesellschaft zu Leipzig am 8. Januar gehaltenen Vortrage.

munisirt war, erkrankte drei Wochen nachher an echter, wenn auch leichter Diphtheria faucium.

Mit der frühzeitigen Injection hatten wir kein Glück. Unter den 13 Serumtodesfällen gehören sechs, d. h. 46 %, solchen Kindern an, die mit annähernder Sicherheit in den ersten vier Krankheitstagen injicirt waren. Andererseits hatten wir auch mit der Spät-injection günstige Resultate zu verzeichnen; so haben wir eine Reihe von Kindern am Leben erhalten, die am sechsten, achten, sogar vielleicht erst am zehnten Krankheitstage mit Serum behandelt wurden.

Schädliche Nebenwirkungen mit Sicherheit auf das Serum zu beziehen, waren wir nicht in der Lage, allein wir müssen mit unserem Urtheil aus mancherlei Erscheinungen intra vitam und an der Leiche zurückhalten, ob solche ganz auszuschliessen sind. Nur das eine muss ich hier hervorheben, dass ich so hochgradige und eigenartige Degenerationen von Herz, Niere und Leber, und zwar in nicht vereinzelter Fällen, sonst nicht bei Diphtheritis zu Gesicht bekam.

Ein Urtheil über die Wirksamkeit und den Heilwerth für das Serum abzugeben, scheint mir bislang ganz unmöglich. Die Zahl der beobachteten Fälle ist viel zu klein, die Zeit der klinischen Beobachtungen viel zu gering. Jeder einzelne Fall, jede Epidemie, die Oertlichkeit bietet soviel eigenartiges an sich, dass nur eine umfangreiche Sammelforschung aus den verschiedensten Orten, bei zahlreichen Epidemien, die sich über eine grosse Zeitepoche erstreckt und ein grosses Zahlenmaterial aufzuweisen hat, einen annähernden Werth in dieser Frage beanspruchen darf. Allein selbst wenn diese Bedingung erfüllt wäre, ist damit noch nichts gewonnen, solange wir keine sichere Erklärung über die Art der Einwirkung des Heilserums auf den Zellorganismus des Menschen haben, bei einem Mittel, dessen Existenz im Blute überhaupt noch nicht erwiesen ist. Denn dass die supponirte „Antitoxin“-wirkung zum mindesten sehr fraglich ist, dafür sprechen schon die hochgradigen Degenerationen der Organe, trotz frühzeitiger Injection, und dafür sprechen vor allem die postdiphtheritischen Lähmungen. Auch geht das zum Theil aus den Mittheilungen von Roux hervor, wonach neutrale Gemische von Diphtherietoxin und Antitoxin den noch Thiere „specifisch“ krank machen, wenn dieselben vorher geschwächt waren, was sich mit der angenommenen „Antitoxinwirkung“ nicht vereinbaren lässt. Auch wird sich die Heilserumtherapie mit den Physiologen abzufinden haben, die bisher in dieser Frage überhaupt noch nicht das Wort ergriffen haben.

Aber, da wir das Antitoxin als solches noch nicht kennen, über seinen pharmakodynamischen Werth auch garnicht urtheilen können, müssen wir auch bezüglich der Dosierungsfrage verlangen, dass dieselbe in anderer Weise fixirt wird, wie bisher. Dieselbe einfach nach den Zahlenwerthen vom Körpergewicht des Meerschweinchens aus arithmetischer Progression in Immunitätseinheiten auf das Kilo Mensch zu übertragen, das scheint mir nicht statthaft. Die Species Mensch verlangt doch eine andere Berücksichtigung.

Auch in der Darstellung des Mittels müssen wir eine Aenderung verlangen. Wenn das Heilserum vom Entdecker als ein sonst „indifferentes“, aber mit specifischer Heilwirkung versehenes Mittel bezeichnet wird, dann muss vor allen Dingen alles aus demselben fortbleiben, was nicht indifferent und nicht zur Sache gehört. Das Heilserum Behring's aber ist ein Carbol-Heilserum, das unter einem Zusatz von 0,5 % Carbolsäure in den Handel kommt. Nun, das bedeutet pro Injection von 10,0 oder bei zwei Injectionen von 20,0 pro dosi einen Gehalt von 0,05—0,1 Carbolsäure, also die Maximaldosis bei einem Erwachsenen! Kinder aber, und noch dazu in dem Alter, in welchem die Mehrzahl zur Serumbehandlung kommen, sind bekanntlich enorm empfindlich gegen Carbolsäure, und die zahlreichen leichteren wie schweren Vergiftungen, die sowohl bei innerer, als äusserer Anwendung der Carbolsäure und hier selbst bei sehr verdünnten Lösungen beobachtet und von Abelin, Kottmeyer, Zit, Zillner, Billroth, Gense, Küster u. a. mitgetheilt sind, müssen uns doch zu denken geben, ob bei verhältnissmässig so grossen Dosen, wie hier in subcutaner Injection, nicht gewisse Erscheinungen von Seiten des Pulses, der Temperatur, die Albuminurie u. s. w. darauf bezogen werden könnten. Wir wollen das nicht behaupten, allein selbst wenn das ganz auszuschliessen wäre, dürfen wir doch nicht vergessen, dass gerade die Carbolsäure bei der Behandlung der Diphtherie sowohl intern als extern stets eine grosse Rolle gespielt hat und warm empfohlen wurde. Dies wird um so schwerer in die Waagschale fallen, wenn sich die von Abel und Wassermann mitgetheilten experimentellen Untersuchungen bestätigen, wonach das Blutserum von Erwachsenen, die niemals an Diphtherie gelitten oder künstlich immunisirt waren, an sich eine schützende Kraft gegen Diphtherie besitzt, ein Umstand, der es begreiflich machte, warum Erwachsene überhaupt so selten von Diphtherie befallen werden — ganz abgesehen

von der grösseren lokalen Vulnerabilität der Rachen- und Kehlkopfschleimhaut im Kindesalter überhaupt. Die Carbolsäure muss aus dem Heilserum entfernt werden!¹⁾

Und endlich, daran müssen wir doch festhalten, dass die artificielle, bei Thieren im Laboratorium erzeugte Injectionsdiphtherie nicht identisch ist mit der Infectionsdiphtherie, wie sie sich von einem lokalen Infectionsheerd aus als Krankheitsprocess am Krankenbett des Kindes abspielt. Wir müssen hier besonderen Nachdruck darauf legen, dass es sich, trotz der ätiologischen Bedeutung des Loeffler'schen Bacillus für beide, bei der menschlichen Diphtherie um die combinirte Wirkung einer Mikrobenassociation handelt, gegen welche die Heilserumtherapie allein nichts ausrichten wird. Und selbst wenn das Heilserum, was wir alle hoffen möchten, das hält, was es verspricht, so wird sein Heilwerth immer nur ein bedingter sein, und wir werden vom praktischen und theoretischen Standpunkt aus die Anwendung desselben nur in Verbindung mit der Lokalbehandlung der Schleimhaut am Ansiedlungsheerd im Rachen, Kehlkopf und Nasenrachenraum befürworten müssen. Mit dieser combinirten Behandlung sind wir vielleicht in der Lage, dem Feinde gewappneter gegenüberzutreten und die Allgemeinfection sicherer hintanzuhalten, als wir dies bisher imstande sind.

Jedenfalls haben wir die Verpflichtung, weitere Versuche mit dem Heilserum anzustellen, allein die Entscheidung über den Werth desselben liegt nicht allein in der klinischen Beobachtung am Krankenbett und im Thierexperiment, sondern sie muss sich auch in den Räumen der physiologischen, pharmakologischen und pathologischen Institute — namentlich auch bezüglich der Organveränderungen — abspielen und sie wird sich zum Theil in den von uns angegebenen Bahnen bewegen müssen.