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.

XXIX. Jahrgang.

Redaction: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. A. Eulenburg und Prof. Dr. J. Schwalbe, Berlin. — Verlag: Georg Thieme, Leipzig.
W., Lichtenstein-Allee 3. Rabensteinplatz 2.

INHALT.

I. Zur antitoxischen Tetanustherapie. Von Geh. Med.-Rath Prof. Dr. E. v. Behring in Marburg a. d. L. S. 617.

II. Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Heidelberg: Ueber angeborene bösartige Neubildungen. Von Dr. E. Joseph. S. 621.

III. Aus dem Allgemeinen Krankenhaus in Hamburg-St. Georg: Hydrops intermittens. Heilung durch Jodoformglycerininjektion. Von Oberarzt Dr. Wiesinger. S. 623.

IV. Ueber mechanische Behandlung der Blepharoptosis. Von Priv.-Doz. Dr. G. Abelsdorff in Berlin. S. 624.

V. Ueber eine neue Methode quantitativer Bestimmung von Zucker im Harn. Vorläufige Mittheilung von Dr. E. C. Behrendt in Berlin. S. 625.

Tropenkrankheiten und koloniale Medizin: Aus dem Seemanns-Krankenhaus und Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Ham-

burg: Ueber angebliche Ersatzmittel für Chinin bei der Malariaabhandlung. Von Marine-Oberassistentenarzt Dr. Mühlens. S. 626.

Aus der Praxis: Sind Hauskuren bei der Gicht zu empfehlen? Von Dr. L. Badt in Wiesbaden. S. 628.

Therapeutische Neuigkeiten: Versuche mit einigen neueren Arzneimitteln. Von Dr. Wateff in Sofia. S. 629.

Behandlung des Hautkrebses mit arseniger Säure. — Behandlung der Psoriasis. — Ichthargan bei Augenkrankheiten. — Agurin. S. 630.

Soziale Medizin und Hygiene: Zur Statistik der Häufigkeit der Sechstörungen bei Lehrerinnen. Von Physikus Dr. R. Wichmann in Harzburg. S. 630.

Zum 70. Geburtstag von Wilhelm Alexander Freund. Von Dr. R. Müllerheim in Berlin. S. 631.

Mittheilungen über Kongresse. S. 632.

Kleine Mittheilungen. S. 632.

I. Zur antitoxischen Tetanustherapie.

Von Prof. E. v. Behring in Marburg a. d. L.

In meinen Beiträgen zur experimentellen Therapie (Verlag von August Hirschwald) werde ich ausführlich berichten über die Ergebnisse langjähriger Arbeiten betreffend das Zustandekommen des infektiösen Tetanus, den Tetanusvergiftungsmodus, den serumtherapeutischen Entgiftungsmodus und die Konsequenzen meiner Vergiftungs- und Entgiftungstheorie für die antitoxische Tetanustherapie. An dieser Stelle soll die theoretische Seite der Tetanusfrage nur insoweit erörtert werden, als das zum Verständniss meiner Rathschläge für eine rationelle Heilserumbehandlung des Tetanus erforderlich ist.

Durch die experimentellen Arbeiten vieler Forscher ist die Entstehungsweise des infektiösen Tetanus nach den verschiedensten Richtungen hin aufgeklärt worden. Wir wissen, dass ein spezifisches Virus in Gestalt eines gut charakterisirten Bacillus den Tetanus des Menschen, der Pferde und anderer Thiere hervorruft; wir kennen sehr genau die Eigenschaften des von den Tetanusbazillen erzeugten löslichen Giftes, welches ohne Mitwirkung des belebten Virus genau dasselbe Krankheitsbild entstehen lässt, wie wir es beim epidemiologischen Tetanus beobachten; wir sind im Stande, im Thierexperiment willkürlich einen schnell und einen langsam zum Tode führenden Tetanus, sowie einen von selbst in Heilung übergehenden Tetanus entstehen zu lassen; wir kennen die Bedingungen, unter welchen sich die Selbstheilung vollzieht soweit, dass wir sie mit voller Sicherheit auf celluläre Reaktionsprodukte des infizierten Organismus zurückführen und mit Hilfe dieser ganz allgemein als Antikörper zu bezeichnenden Reaktionsprodukte nicht bloss in vitro, sondern auch im lebenden Organismus des Menschen und der Thiere das Tetanusvirus und sein Gift unwirksam machen können.

Alles das weiss man schon seit einer Reihe von Jahren. Neuere Datums sind dagegen die Forschungsergebnisse, welche uns einen intimeren Einblick verschafft haben in den Mechanismus des Zustandekommens der Vergiftung und Entgiftung beim Tetanus.¹⁾

¹⁾ Litteraturangaben und eine sachverständige Analyse der neueren experimentellen Arbeiten auf diesem Gebiete findet man mustergültig in der Arbeit von Hans Meyer und Ransom aus dem Marburger Pharmakologischen Institut im Archiv für experimentelle Pathologie und Therapie Bd. XLIX („Untersuchungen über den Tetanus“).

Spritzt man einem giftempfindlichen Individuum Tetanusgift unter die Haut, so gelangt es zum grössten Theil in die Lymphgefässe und von diesen aus in das Blut. Zum kleineren Theile wird es von den Nervenendigungen aufgenommen, die es dem Axencylinder zuführen. Die Giftmoleküle wandern im Axencylinder nur centripetal weiter und nur solange, als der Nerv noch intakte Axencylindersubstanz enthält. Im degenerierten Axencylinder, z. B. einige Zeit nach der Nervendurchschneidung, hört die Giftstoffwanderung vollständig auf. Solange, als nach der Nervendurchschneidung noch keine Degeneration eingetreten ist, findet man die Giftstoffwanderung bloss verlangsamt, aber nicht aufgehoben. Muskeltetanus tritt erst dann auf, wenn der Giftstoff zu den Rückenmarkscentren gelangt ist, vorausgesetzt, dass dabei der Schwellenwerth für die Reizwirkung in den giftempfindlichen Ganglienzellen überschritten ist. Ceteris paribus wird dieser Schwellenwerth nach einer um so kürzeren Zeitdauer überschritten werden, je mehr Giftmoleküle in einer gegebenen Flüssigkeitsmenge enthalten sind, wodurch die Abkürzung der Inkubation durch Vergrösserung der Giftdosis ohne weiteres erklärt wird. Ebenso leicht verständlich ist es, dass das Gift innerhalb der kürzeren intraneuralen Bahnen kleiner Thiere ceteris paribus zu den centralen Ganglienzellen schneller transportirt werden wird, als innerhalb der längeren intraneuralen Bahnen grosser Individuen, und es versteht sich endlich von selbst und wird durch das Experiment bestätigt, dass man willkürlich die Inkubationsdauer verkürzen kann durch direkte Einbringung des Giftes in die Nervencentren selbst oder in solche Nervenabschnitte, die den Nervencentren benachbart sind. Bei Katzen, die nach subkutaner Injektion auch der grössten Giftdosen nie ein kürzeres Inkubationsstadium zeigen, als 28–30 Stunden, kann man beispielsweise schon durch eine relativ kleine Giftdosis, wenn sie in das Rückenmark eingespritzt wird, die Muskelstarre nach drei Stunden auftreten sehen (H. Meyer und Ransom, l. c. S. 382).

Der lokal von den intramuskulären Nervenendigungen aufgenommene Giftantheil, welcher zum Nervenstamm und zu den Ganglienzellen des Rückenmarkes in ähnlicher Weise fortwandert, wie gelöste Stoffe im Erdboden durch die Wurzeln in den Baumstamm und von da zu den Zellen der Endorgane des Baumes (Marie und Morax), bedingt die primäre Uebertragung des Ganglienreizes auf einzelne Muskelpartien (lokalisirter Tetanus); erst hinterher, wenn das Gift im Rückenmark weiter wandert und immer neue Ganglienzellen befällt, tritt allgemeiner Tetanus auf.

Der auf dem Wege der Lymphbahnen in das Blut gelangte Giftantheil kann seinerseits auch nur von den Nervenendigungen aus zu den nervösen Centralorganen gelangen. Er führt bei kleinen Thieren von vornherein zu allgemeinem Tetanus, was man experimentell demonstrieren kann durch intravenöse Giftinjektion. Bei grossen Individuen bedingen die Längenunterschiede der intraneuralen Bahnen, beispielsweise wenn einerseits der Weg von dem unteren Theile einer Extremität aus, andererseits der Weg von einer Kopfparte aus bis zu dem zugehörigen Rückenmarkscentrum zurückgelegt werden soll, beträchtliche Differenzen in der Transportdauer, was in dem primären Auftreten tetanischer Erscheinungen an den Kinnbacken- und Augenlidmuskeln der Pferde auch nach intravenöser Vergiftung zum Ausdruck kommt.

Welche Theile in den giftempfindlichen Zellen es sind, die vom Tetanusgiftmolekül angegriffen werden, entzieht sich vorläufig noch unserer Kenntniss. Ich glaube aber genügenden Grund zu der Annahme zu haben, dass diese Theile nicht im Kern, sondern im Cytoplasma zu suchen sind. Nach der mit grossem Beifall in der gelehrten Welt aufgenommenen Conzeption Ehrlich's werden die sich vermehrenden Substrate des Tetanusangriffes als antitoxisch wirkende Bestandtheile in das Blut abgestossen, wo sie in der Blutflüssigkeit gelöst, also extracellulär, cirkuliren und bei der Blutgerinnung in das Serum übertreten.

Es entsteht nun naturgemäss die Frage, ob die das Tetanusgift attrahirenden Zellbestandtheile noch in anderen Zellen, als bloss in den Ganglienzellen oder gar, wie manche Autoren angenommen haben, bloss in motorischen Ganglienzellen, normaler Weise existiren.

Für die Beantwortung dieser Frage haben wir mancherlei Anhaltspunkte.

Ganz ausser Frage gestellt ist ihre Existenz in sensiblen Ganglienzellen des Rückenmarkes, wo aber naturgemäss die auf sie vom Tetanusgift ausgeübte Reizwirkung nicht zum Muskelkrampf führen kann. Statt dessen tritt eine Gesundheitsstörung ein, welche ihr Entdecker Hans Meyer mit dem Namen „Dolores Tetanus“ bezeichnet hat. Es ist eine einfache logische Folgerung, wenn ich annehme, dass auch die nutritive und generative Reizwirkung, welche vom Tetanusgift auf seine Angriffssubstrate in den sensiblen Zellen ausgeübt wird, zu einer Abstossung von antitoxischer Substanz in das Blut führen kann und um so eher führen wird, wenn bei einer relativ starken Vergiftung die Reizwirkung in den motorischen Ganglienzellen zu ihrer Degeneration führt, während die sensiblen Ganglienzellen noch genug Gift abbekommen zur Erreichung des Schwellenwerthes für die generative, nicht aber für die degenerative Reizung.

Dass ausser den im centralen Nervensysteme gelegenen Ganglienzellen auch noch andere Zellkörper Gegenstand der Reizung durch das Tetanusgift sein können, scheint mir eine ganz nothwendige Hypothese zu sein, wenn man die Thatsache berücksichtigt, dass das Tetanusgift in relativ hoher Dosirung ein exsudaterzeugendes Mittel ist. Man beobachtet die Entstehung grosser subkutaner, zuweilen auch in den serösen Höhlen gelegener Exsudate besonders dann, wenn zum centralen Nervensystem dem Gift durch cirkulirendes Antitoxin der Weg abgesperrt ist, und wenn man dann krankmachende, aber nicht tödtliche Giftdosen dem Versuchsthier einverleibt. Ich schliesse daraus, dass das Tetanusgift sympathische Ganglienzellen angreift und betrachte demgemäss auch diese als Antitoxinproduzenten.

Viel weniger gesichert scheint mir die Annahme, dass neben den Ganglienzellen noch andere Zellkörper Träger der Angriffssubstrate für das Tetanusgift sind. Verschiedenartig angeordnete Versuche bei meinen dem Säugethiertypus angehörigen Laboratoriumsthieren liessen von einem Angriff des Tetanusgiftes auf Zellen nicht nervösen Ursprungs nichts erkennen. Dagegen schienen mir einige Beobachtungen an Hühnern in dem Sinne gedeutet werden zu können, dass das bei dieser Vogelart nach dem Tetanusgiftimport im Blute auftretende Antitoxin, zum Theil wenigstens, von nichtnervösen Zellelementen seinen Ursprung ableiten könnte.

Ich habe den Antikörper, welcher im Blutserum tetanusgeheilter Individuen nachweisbar und gegenüber der Tetanusinfektion therapeutisch wirksam ist, Antitoxin genannt, um zum Ausdruck zu bringen, dass seine Wirksamkeit nicht gerichtet ist gegen die Tetanusbazillen, sondern ausschliesslich gegen das von den Tetanusbazillen produzierte Gift. Es ist mir da gegangen wie

Saul in der Bibel, welcher einen Esel suchte und ein Königreich fand. Was ich zu suchen ausging in meinen Immunitätsstudien der achtziger Jahre, das waren antibakterielle Antikörper nach Art derjenigen, die ich im Rattenblute für die Milzbrandbazillen, im Blute von Meerschweinchen, welche gegen den Vibrio Metschnikovi (einen vom echten Cholera vibrio morphologisch und kulturell nicht zu unterscheidenden Mikroorganismus) und gegen die A. Fraenkel'schen Pneumoniediplococcen immunisirt waren, für die choleraähnlichen Vibrionen, bezw. für die Pneumonediplococcen in Gemeinschaft mit Nissen gefunden hatte. Es giebt nun zwar in der That auch gegenüber dem Tetanusvirus agglutinirende und antibakterielle Antikörper; man kann mit ihnen therapeutisch aber ebensowenig ausrichten, wie mit den meisten anderen antibakteriellen Antikörpern, und ich würde mich wahrscheinlich Ende der achtziger Jahre einer lohnenderen Thätigkeit, als dem Suchen nach Antikörpern, zugewendet haben, wenn nicht die in gemeinschaftlicher Arbeit mit dem Japaner Kitasato gemachte Entdeckung eines Heilserums für den Tetanus der schon sinkende Glaube an praktisch brauchbare Desinfektionsmittel, welche vom Blute aus eine Heilwirkung ausüben, neue Nahrung bekommen hätte.

Das zunächst von Kaninchen gewonnene Tetanusheilserum betrachtete ich anfänglich als ein antibakteriell wirkendes Mittel; ich musste aber beim weiteren Experimentiren sehr bald diese Betrachtungsweise verlassen, als ich sah, dass die Tetanusbazillen sich im Heilserum ungehindert vermehren; und schon in meiner ersten Mittheilung über das Tetanusheilserum und seine Wirkungsweise (diese Wochenschrift 1890, No. 49) konnte ich einwandfrei beweisen, dass wir es hier nicht mit einer antibakteriellen, sondern mit einer antitoxischen Heilwirkung zu thun haben, derart, dass im lebenden Thierkörper Gift und Antitoxin — je nach dem Mengenverhältniss der mit einander in Berührung gelangenden giftigen und antitoxischen Substrate — unwirksam werden.

Ueber das „Wie“ des Unwirksamwerdens, mit anderen Worten „über den Mechanismus des Zustandekommens der gegenseitigen Inaktivirung“, können wir nur Vermuthungen aussprechen.

Wenn Ehrlich eine chemische Bindung zwischen Giftmolekül und Antitoxinmolekül seiner Analyse der im Thierexperiment zu beobachtenden Neutralisirungsverhältnisse zu Grunde legt, so ist das keine Beobachtungsthatsache, sondern eine Vermuthung, und zwar eine Vermuthung, die als erster ich selbst lancirt habe gelegentlich meiner Polemik mit H. Buchner (1893—94), um die Lehre dieses Forschers zurück zu weisen, nach welcher die schützende und heilende Antitoxinwirkung zu Stande kommen sollte durch die Beeinflussung lebender Körperzellen durch das Antitoxin. Ich halte nach wie vor daran fest, dass das nicht der Fall ist, dass vielmehr das Antitoxin seine therapeutische Leistungsfähigkeit einzig und allein der Entgiftung des Giftträgers verdankt. Ehrlich hatte wohl ursprünglich mehr an einen Abbau des Giftmoleküls als Ursache der Entgiftung gedacht, als an eine Neutralisirung durch Bindung im Sinne der Chemiker. Wenigstens spricht dafür der von ihm eingeführte Ausdruck „Giftzerstörung“, welcher Ausdruck, so viel ich weiss, zum ersten Male vorkommt in Ehrlich's Abrinarbeit aus dem Jahre 1891 (diese Wochenschrift). Meiner eigenen Betrachtungsweise lag aber Anfangs der neunziger Jahre näher die Annahme einer Entgiftung nach dem Typus der Säureneutralisirung durch Alkali, und in diesem Sinne habe ich mich in meinem Buche „Infektion und Desinfektion“, 1894, S. 240 ff., ausführlich geäussert.

Meine seitdem unablässig fortgesetzten Studien haben mich aber mehr und mehr zu einer Auffassung geführt, welche die Inaktivirung des Tetanusgiftes durch das Heilserum den fernestativen Umwandlungen der Proteine an die Seite stellt. Nach dieser Auffassung genügt es nicht, dass der antitoxische Antikörper A in vitro oder in vivo zusammen mit dem toxischen Körper t in der gleichen Flüssigkeit gelöst werden, um eine Inaktivirung herbeizuführen; es muss vielmehr noch ein dritter Körper hinzukommen, welcher zwischen A und t den Contact herstellt; diesen Körper bezeichne ich mit dem Buchstaben C (Conduktor), und ich bin geneigt, ihn zu identifiziren mit der Substanz des Axencylinders, bezw. mit einem Bestandtheile der Axencylindersubstanz. In Bezug auf seine chemische Charakterisirung ist der Körper C noch ebenso hypothetisch, wie die bekanntesten unter den Fermenten, welche im Thierleben und Pflanzenleben eine so wichtige Rolle spielen. In gemeinschaft-

licher Arbeit mit Römer ist mir aber der Nachweis gelungen, dass dieser nicht in seiner Existenz, wohl aber in seiner materiellen Natur hypothetische Körper viel häufiger ist, als der Antikörper A. Er ist in dem ganz frischen Blutserum tetanus-immunisierter Pferde viel reichlicher vorhanden, als in einem Blutserum, welches schon längere Zeit gestanden hat. In karbolsäurehaltigem Tetanusheilserum, welches wir seit mehreren Jahren aufbewahren, ist so wenig aktives C vorhanden, dass dieses Heilserum in vitro überhaupt nicht das Tetanusgift unschädlich macht, wie man durch solche Versuche beweisen kann, in welchen einseitig das A, oder einseitig das t durch geeignete Mittel aus der Mischlösung entfernt wird. In frischem Serum kann man die einseitige Inaktivierung des C beschleunigen durch mehrtägiges Erwärmen bei einer Temperatur zwischen 40—50°. Altem Tetanusheilserum wird durch Zusatz von frischem Tetanusheilserum neues C zugeführt und damit seine giftinaktivierende Wirkung schon in vitro zum Theil wieder hergestellt, was in einer Zunahme des Mischungswerthes zum Ausdruck kommt, sodass, wenn man 1 ccm abgeschwächtes Heilserum mit $4\frac{1}{2}$ A.-E. (Antitoxin-einheiten) hinzufügt zu 1 ccm ganz frischem Heilserum mit $3\frac{1}{2}$ A.-E., daraus nicht ein Serum mit 4, sondern mit circa 5 A.-E. resultirt.

Wegen der fundamentalen theoretischen Bedeutung der Frage nach dem antitoxischen Entgiftungsmodus setze ich die experimentelle Bestimmung der Funktionen von C noch weiter zusammen mit Dr. Römer fort, und wir werden wahrscheinlich erst nach einigen Monaten zum Abschluss unserer Arbeiten und zu ihrer Mittheilung in meinen „Beiträgen“ kommen.

Inzwischen will ich an dieser Stelle auf einige Konsequenzen hinweisen, welche unsere Versuchsergebnisse für die therapeutische Praxis haben.

Die bisherige Annahme, dass Tetanusgift und Tetanusantitoxin in vitro nach bestimmten Verhältnisszahlen zu einer chemischen Verbindung vereinigt werden, welche toxisch neutral ist, hat zu der Antitoxinbewerthung im Mischungsversuch geführt. Dabei wird ein Tetanusheilserum nach A.-E. (Antitoxin-Einheiten) derart bewerthet, dass man experimentell feststellt, wieviel Serum gerade noch ausreicht, um eine Gifteinheit (1 G.-E.) unschädlich zu machen, wenn die Mischung von Antitoxin und Gift einer Maus unter die Haut gespritzt wird. Ich arbeite beispielsweise gegenwärtig mit einem Testgift, von welchem 20 ccm eine Gifteinheit ausmachen. Genügt dann 1 ccm Serum, um die Mischlösung für Mäuse unschädlich zu machen, wenn man ihnen davon 0,4 ccm subkutan injiziert, so sagen wir, dass das Serum einfach normal ist, d. h., dass es in 1 ccm 1 A.-E. enthält. Kann ich aber schon mit 0,1 ccm Serum 1 G.-E. für Mäuse unschädlich machen, dann nennen wir das Serum zehnfach normal. In meiner Zeichensprache drücke ich das Prüfungsergebniss folgendermaassen protokollarisch aus:

$$\begin{array}{l|l} \text{M} \{ 10 & \text{M (Mischlösung)} \left\{ \begin{array}{l} 20 \text{ ccm Testgift} = 1 \text{ G.-E.} \\ 0,1 \text{ ccm Heilserum} \\ \text{davon } 0,4 \text{ ccm sk} = \text{LO} \end{array} \right. \end{array}$$

Unter den serumtherapeutischen Sachverständigen wurde fast durchweg angenommen, dass bei dieser Art der Antitoxinbewerthung im Mischungsversuch die Entgiftung in vitro erfolgt, obwohl ein einwandfreier Beweis für diese Annahme nie geliefert worden ist. Gegenwärtig nun kann ich den definitiven Beweis dafür liefern, dass es Fälle giebt, welche mit einer antitoxischen Entgiftung in vitro absolut unvereinbar sind. Ich will hier nur denjenigen Fall herausgreifen, welcher für meine Lehre, dass eine Mischlösung in vitro den antitoxischen Antikörper und das Tetanusgift in voller Wirksamkeit neben einander enthalten könne, grundlegende Bedeutung gewonnen hat. Dieser Fall lässt sich willkürlich construieren, wenn man ein durch jahrelange Aufbewahrung abgeschwächtes, nach meiner Auffassung also den Conduktor C garnicht oder in unzureichender Menge enthaltendes Tetanusheilserum für den Mischungsversuch wählt, und nun zunächst feststellt, wieviel A.-E. bei der oben beschriebenen Versuchsanordnung 1 ccm des abgeschwächten Tetanusheilserums enthält. Für ein sehr altes Tetanusheilserum bekomme ich, da 4,5 A.-E. pro 1 ccm auf Grund des folgenden protokollarisch wiedergegebenen Versuchsergebnisses:

$$\begin{array}{l|l} \text{M} \{ 10 & \text{M} \left\{ \begin{array}{l} 20 \text{ ccm Tet. G.} = 1 \text{ G.-E.} \\ \frac{2}{3} \text{ Tetanusheilserum (Tet. H. S.)} \\ \text{davon } 0,4 \text{ ccm sk} = \text{LO} \end{array} \right. \end{array}$$

Wähle ich die folgende Versuchsanordnung:

$$\text{M} \{ 10 \quad \text{M} \left\{ \begin{array}{l} 21 \text{ ccm Tet. G.} = 1\frac{1}{2} \text{ G.-E.} \\ \frac{2}{3} \text{ Tet. H. S.} \end{array} \right. \quad \left| \right.$$

so wird die Maus nach subkutaner Injektion von 0,4 ccm dieser Mischlösung noch leicht tetanisch (L—); vermindere ich die Injektionsmenge auf 0,1 ccm, so erreiche ich wiederum den Grenzwert LO; wer aber den Grenzwert LO dadurch zu erreichen suchen wollte, dass er in 0,4 ccm Flüssigkeitsmenge 0,1 ccm, 0,01 ccm, 0,001 ccm u.s.w. von der Mischlösung einer Maus einspritzt, der würde ein ganz anderes Resultat bekommen. Denn in Wirklichkeit nimmt nach der Verdünnung mit Wasser der tetanuserzeugende Werth unserer concentrirten Mischlösung mit dem (L—) Werth zu, sodass nach subkutaner Injektion beispielsweise von 0,01 ccm M in 0,4 ccm Flüssigkeit die Mäuse sehr viel mehr krank werden (L=), als die, welche 0,4 ccm in der unverdünnten Mischlösung bekommen.

Wir haben hiermit einen wissenschaftlich festgestellten Fall, wo der Wirkungswert einer Flüssigkeit mit abnehmender Dosierung vergrößert wird, was in Uebereinstimmung mit meinen früheren Auseinandersetzungen sich in sehr einfacher Weise aufklärt, wenn man die Voraussetzung macht, dass in der concentrirten Mischlösung M die Körper A und t nebeneinander existiren, weil zur vollständigen Entgiftung in vitro nicht genügend aktives C vorhanden ist; dass aber in vivo das C in ausreichender Menge existirt, um in bestimmtem Zahlenverhältniss die aktiven A- und t-Moleküle auf einander einwirken zu lassen und dadurch inaktiv zu machen.

Unter dieser Voraussetzung verliert die zunehmende Giftigkeit von M bei abnehmender Dosierung alles Auffallende, wenn man berücksichtigt, dass im Serum die antitoxische Wirkung gebunden ist an Proteine, welche bei der Verdünnung mehr oder weniger unlöslich werden. Spritzt man dann gelöstes Gift und ungelöstes Antitoxin unter die Haut, so kann das Gift sofort resorbirt werden, während der antitoxische Körper, bevor er in Wirksamkeit tritt, erst gelöst werden muss, was zur Folge hat, dass nunmehr für die antitoxische Giftinaktivierung nicht die für Mischlösungen geltenden Neutralisierungsverhältnisse, sondern die von mir früher in meinen „Beiträgen“ mitgetheilten Neutralisierungsverhältnisse für den Fall, dass Antitoxin und Gift getrennt eingespritzt werden, beobachtet werden.

Man begreift danach mit Leichtigkeit, dass bei der Antitoxinbewerthung eines und desselben Tetanusheilserums, selbst wenn man immer ein und dasselbe Testgift zur Bewertung wählt, ganz verschiedene Prüfungsergebnisse herauskommen müssen, je nach der Concentration der Mischlösungen, je nach den Resorptionsverhältnissen und anderweitigen Eigenthümlichkeiten der uns zum Reagens dienenden lebenden Thiere. Die hierin liegenden Schwierigkeiten der Antitoxinbewerthung können aber überwunden werden, und sie sind thatsächlich von Ehrlich und mir überwunden worden, seitdem Ehrlich meine in Marburg ausgearbeitete Technik der Antitoxinbewerthung im Mischungsversuch auch für sein Frankfurter Institut acceptirt hat. Unsere unabhängig von einander in Marburg und Frankfurt ausgeführten Werthbestimmungen geben in der That so gut übereinstimmende Ergebnisse, dass wir vielleicht mit grösserer Genauigkeit und mit geringeren Fehlerquellen arbeiten können, als wie das bei quantitativen Werthbestimmungen der Physiker und Chemiker der Fall ist.

Ganz anders liegt aber die Sache, wenn man nun weiter fragt, ob denn durch noch so genaue und technische einwandfreie Antitoxinbewerthungen im Mischungsversuch eine sichere Auskunft darüber erhalten wird, was beispielsweise ein Tetanusheilserum mit 10 A.-E. pro 1 ccm im Schutzversuch und im Heilversuch leisten wird.

Bei der alleinigen Bestimmung des Mischungswerthes konnten wir uns so lange beruhigen, als die Voraussetzung ohne weitere Kritik als richtig hingenommen wurde, dass Antitoxinlösungen genügend charakterisirt werden durch ihren Gehalt an A.-E., derart, dass zwei Antitoxinlösungen von verschiedener Herkunft, von verschiedenem Alter, nach verschiedener Art der Aufbewahrung, bei verschiedenem Gehalt an Protein-, Salz- und anderen Bestandtheilen, wenn sie in 1 ccm genau die gleiche Zahl von A.-E. bei einer gut determinirten Versuchsanordnung erkennen lassen, auch in Bezug auf die therapeutischen Funktionen zuverlässig genau den gleichen Werth haben.

Auf die Ueberzeugung von der Richtigkeit dieser Hypothese ist die in Preussen gesetzlich geregelte Art der Werthbestimmung

der Tetanusheilsera im staatlichen Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. aufgebaut, und man begreift die praktische Wichtigkeit der Frage, ob denn in der That diese Hypothese allgemeine Gültigkeit hat, oder ob es Fälle giebt, in welchen beispielsweise ein von Frankfurt aus als zehnfach bezeichnetes Tetanusheilserum (Tet. A N¹⁰) nicht mehr oder sogar weniger therapeutische Leistungsfähigkeit besitzt, wie ein gleichfalls in Frankfurt als achtfach abgestempeltes Tetanusheilserum (Tet. A N⁸).

Was wir durch die Werthbestimmung eines Heilserums erfahren wollen, ist ja im letzten Grunde nicht der Mischungswert in vitro, d. h. das an Mäusen nach subkutaner Injektion festzustellende Unschädlichwerden eines gelösten Giftes durch Antitoxinzusatz im Reagensglase, sondern der Heilwerth, welchen man bekommt, wenn zuerst das krankmachende und hinterher das antitoxische Agens einem Individuum einverleibt wird, oder der Schutzwert, welcher berechnet wird aus dem Prüfungsergebniss an einem Individuum, das zuerst Antitoxin und hinterher Gift oder Virus bekommen hat.

Darüber hege ich auch jetzt noch keinen Zweifel, dass ich aus dem experimentell an Mäusen festgestellten Mischungswert eines Tetanusheilserums zuverlässige Schlüsse ziehen kann auf den Schutzwert und Heilwerth nicht bloss an Mäusen, sondern auch an Meerschweinchen, Kaninchen, Ziegen, Rindern, Pferden u. s. w. für ebendasselbe Heilserum, falls dieses Serum unter gleichen Bedingungen gewonnen und aufbewahrt worden ist, wie mein Testserum, an welchem ich vor mehreren Jahren die quantitativen Beziehungen zwischen Mischungswert, Schutzwert und Heilwerth eingehend studirt und in den beiden ersten Heften meiner „Beiträge“ mitgetheilt habe. Wenn ich aber ein Antitoxinpräparat in die Hände bekomme, von dessen Vorgeschichte ich gar nichts weiss, und von dem ich nun auf Grund der Feststellung seines Mischungswertes genau angeben soll, welchen Schutz- und Heilwerth es haben wird, dann darf ich mich auf den Mischungswert nicht mehr verlassen.

Ich hoffe, in gemeinsamer Arbeit mit Ehrlich auch die in der ungenügenden Zuverlässigkeit des Mischungswertes für die Beurtheilung der therapeutischen Leistungsfähigkeit eines Tetanusheilserums liegenden Schwierigkeiten beseitigen zu können, und die Ausarbeitung eines vervollkommenen Prüfungsverfahrens für Tetanusheilsera wird dann zweifellos auch einer vollkommeneren Bewerthung der Diphtherieheilsera zu gute kommen. Inzwischen prüfe ich meine Tetanusheilsera nicht bloss auf ihren Mischungswert, sondern auch auf den Schutzwert und Heilwerth im Thierexperiment.

Das ist eine sehr mühsame und grösstes Sachverständniss erfordernde Arbeit, welche in den Höchster Farbwerken nicht geleistet werden kann. Ich habe daher die Produktion meiner Tetanusheilsera ganz nach Marburg verlegt und ihren geschäftlichen Vertrieb der Marburger Firma Dr. Siebert und Dr. Ziegenbein übergeben. Am 15. August 1903 ist diese Firma zur Bekanntgebung der nachfolgenden Gebrauchsanweisung von mir ermächtigt worden:

„Behring's Tetanusheilserum.“

Gebrauchsanweisung für Marburger Tetanusheilserum.
(Dargestellt von Prof. v. Behring, staatlich geprüft von Prof. Ehrlich im Frankfurter Institut für Experimentelle Therapie.)

Das Marburger Tetanusheilserum, dessen alleiniger geschäftlicher Vertrieb uns von Prof. v. Behring übergeben ist, wird von uns in den Handel erst dann gebracht, nachdem seine Wirksamkeit und Unschädlichkeit im Auftrage des Preussischen Kultusministeriums von Prof. Ehrlich kontrollirt worden ist.

Wir geben das Heilserum in zwei Abfüllungen ab, nämlich zu je 100 Antitoxineinheiten = A.-E. à 15 Mark, und zu 20 A.-E. à 3 Mark.

100 A.-E. repräsentiren bei subkutaner Einspritzung die einfache Heildosis für Menschen und Pferde, wenn die Einspritzung alsbald nach der festgestellten Tetanusdiagnose vorgenommen wird.

20 A.-E. sind subkutan einzuspritzen, wenn eine Verletzung stattgefunden hat, von welcher man vermuthet, dass dabei eine Infektion mit Tetanusvirus erfolgt ist, z. B. Verletzungen durch Holzsplitter, rostige Nägel, Glasscherben u. s. w.; Quetschwunden, Hautverletzungen, bei welchen Erdbartikel oder Kleiderfetzen in die Gewebe gelangt sind; Operationswunden, erzeugt durch unreine Instrumente — Nabelschnurdurchschneidungen, Kastrationen, Operationen auf Schlachtfeldern, Plazentaentfernungen — überhaupt solche Läsionen, welche erfahrungsgemäss besonders häufig zur Entstehung des Tetanus Veranlassung geben.

Die subkutane Einspritzung ist in allen Fällen, in welchen man die Infektionsstelle kennt, so auszuführen, dass das Heilserum in möglichst innigen Kontakt kommt mit den infizierten Geweben. Andernfalls spritzt man es in die Subclaviculargegend ein, von wo es sehr schnell in die Blutbahn aufgenommen wird. Wo in der infizierten Wunde Fremdkörper vorhanden sind, ist nach deren Entfernung das infizierte Gewebe mit parenchymatösen Heilseruminjektionen zu behandeln.

Durch die neueren Untersuchungen im Marburger Pharmakologischen Institut ist mit absoluter Sicherheit festgestellt, einerseits, dass der Tetanusinfektionsstoff von der Axencylindersubstanz der peripherischen Nerven aufgenommen und zum centralen Nervensystem fortgeführt wird, andererseits, dass das Tetanusantitoxin nicht im Stande ist, auf

dem Nervenwege den Infektionsstoff zu erreichen. Weiterhin ist durch ad hoc angestellte Experimente bewiesen worden, dass man durch Antitoxininjektion in das giftresorbirende Nervenparenchym den sehr langsam erfolgenden Gifttransport zum Rückenmark künstlich unterbrechen und dadurch die deletäre Wirkung der tetanischen Infektion verhüten, beziehungsweise nach schon eingetretenem Tetanus vermindern kann. Beim Menschen ist eine derartige Nerveninjektion in der Marburger Chirurgischen Klinik thatsächlich in einem sehr akut verlaufenden Tetanusfall mit Erfolg ausgeführt worden. Wo Tetanusfälle sich in chirurgischer Behandlung befinden, ist neben der subkutanen Heilserumbehandlung der Versuch, den schon von dem Nervensystem aufgenommenen Giftantheil durch neurale Injektionen unschädlich zu machen, dringend anzurathen. Die experimentelle Begründung dieser Indikation ist ausführlich dargelegt in der Arbeit von Hans Meyer und Fred Ransom: „Untersuchungen über den Tetanus“ (Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. XLIX). Im übrigen verweisen wir auf Behring's Publicationen: „Experimentelle und statistische Beweismittel für therapeutische Leistungen“ im März-Heft der Therapie der Gegenwart (G. Klemperer) 1900.

Von besonderer Wichtigkeit ist noch, zu wissen, dass das Tetanusantitoxin aus dem Blute des Menschen ziemlich schnell wieder verschwindet, und dass man deswegen die Heilserumeinspritzung wiederholen muss, falls am Infektionsheerd sich noch Tetanusvirus befindet, welches immer neues Gift abscheiden kann.

Aus dem Pasteur-Institut in Paris ist der Vorschlag gemacht worden, pulverisirtes Trockenantitoxin in tetanusinfizierte Wunden zu streuen. Dieser Vorschlag ist experimentell gut begründet, und wir geben deswegen auch kleine Fläschchen zum Preise von 3 Mark mit je 20 A.-E. Trocken-Antitoxin ab, welches zum Einstreuen in infizierte Wunden besonders geeignet ist.

Dieses Trockenpräparat kann aber auch in 10 ccm sterilisirtem 1%igem Kochsalzwasser gelöst, zur parenchymatösen Injektion in infizierte Gewebe mit Vortheil verwendet werden. Wegen seiner grossen Haltbarkeit und seines mässigen Preises ist dieses Trockenpräparat sehr geeignet, um nicht bloss in Apotheken und Krankenhäusern, sondern auch von jedem praktischen Arzte vorrätig gehalten zu werden, sodass im Nothfall immer sofort eine Heilserumbehandlung eingeleitet werden kann.

Zur Neutralisirung des im Blute beim Beginn des Tetanus circulirenden Tetanusgiftes reicht in der Regel auch schon die kleine Serum-Quantität mit 20 A.-E. aus, und wenn dann hinterher der Kranke zur energischeren Heilserumbehandlung in eine chirurgische Krankenhausabtheilung gebracht wird, so sind die Aussichten für ein glückliches Ueberstehen der tetanischen Erkrankung günstiger, als wenn selbst ein Multipolum von 100 A.-E. erst dann eingespritzt wird, wenn die Erkrankung schon weiter vorgeschritten ist und tagelang gedauert hat.

Prof. v. Behring hat in seinen Publikationen wiederholt die grosse Wichtigkeit der sofortigen Heilserumbehandlung nach festgestellter Tetanusdiagnose betont und darauf aufmerksam gemacht, dass ein Zeitverlust in der Heilserumbehandlung von 24 bis 36 Stunden schon über Leben und Tod tetanuskranker Individuen entscheiden kann.

Im Auftrage des Herrn Geheimrath v. Behring fügen wir dieser Gebrauchsanweisung noch die Bitte hinzu, nach dem Ablauf der ärztlichen Beobachtung des behandelten Falles das anliegende statistische Schema unter der Adresse:

An
die Experimentelle Abtheilung des Hygienischen Instituts
Marburg a. d. Lahn

mit den entsprechenden Daten ausgefüllt einsenden zu wollen.

Marburg a. d. Lahn, den 15. August 1903.

Dr. Siebert und Dr. Ziegenbein.“

Behring's statistisches Schema für die mit Marburger Tetanusheilserum behandelten Tetanusfälle.

I.	Behandelnder Arzt	
II.	Behandlung im Privathaus	
III.	Behandlung im Krankenhaus	a) Innere Abtheilung
		b) Chirurgische Abtheilung
IV.	Nationale des Patienten	a) Name, Geschlecht und Wohnort
		b) Alter
V.	Infektionsmodus	a) Tag und Art der Verletzung
		b) Infektionsstelle
		c) Träger des Infektionsstoffes (Fremdkörper)
VI.	Prognose nach dem Urtheil des behandelnden Arztes und Begründung der Prognose.	
VII.	Ausbruch der ersten Tetanussymptome, wann und an welchem Körpertheil?	
VIII.	Heilserumbehandlung	a) Beginn der Behandlung 1. an welchem Tag?
		2. welche Applikationsart? (Injektionsmethode, Körpergegend)
		3. mit wieviel Antitoxineinheiten und von welcher Controllnummer der Fläschchen?
		b) Weitere Serumbehandlung
IX.	Anderweitige Behandlung	a) vor der Heilserumbehandlung
		b) nach der Heilserumbehandlung
X.	Ausgang	a) Heilung am ? Tage nach Ausbruch des Tetanus
		b) Tod am ? Tage nach Ausbruch des Tetanus
XI.	Besondere Bemerkungen	

Wenn die Vorschriften dieser Gebrauchsanweisung gewissenhaft innegehalten werden, wenn insbesondere dafür gesorgt wird, dass das Tetanusheilserum überall in den Apotheken und in Krankenhäusern vorrätig ist, sodass der unwiederbringliche Zeit-

verlust durch die Bestellung und Absendung aus der Produktionsstätte vermieden werden kann, dann erst wird die Heilwirkung meines Tetanusmittels richtig ausgenutzt werden.

Bis zur Einführung des Tetanusheilsers in die therapeutische Praxis betrug die Tetanussterblichkeit ohne Unterschied der verschiedenen Behandlungsmethoden in aller Welt circa 88 %.

Edm. Rose sagt darüber in seiner grossen Monographie S. 479:

„Heute, wo wir im Besitz grösserer statistischer Zusammenstellungen aus den Spitälern sind, lässt sich das Verhältniss der Todesfälle wohl mit grösserer Sicherheit ermitteln.

Darnach starben in:

Guy's Hospital von 63 Fällen	84,2 %	(nach Poland)
Glasgow „ 48 „	87,5 %	
Secessionskrieg „ 505 „	89,3 %	
Bethanien „ 100 „	86,0 %	

Im ganzen also starben von 716 Fällen 631 oder 88 % an Wundstarrkrampf.

Für Bethanien sehen wir von den Fällen dabei ab, bei denen keine Wundfläche und auch keine Verletzung constatirt ist. Bei diesen, im ganzen 24 Fälle, ist die Mortalität 75 %, sodass die Gesamtmortalität aller in diesen 50 Jahren bei uns vorgekommenen Starrkrampffälle (124) 83,87 % beträgt.¹⁾

Man sieht daraus, wie gering die Schwankungen der Mortalität in so verschiedenen Ländern und unter so verschiedenen Spitalverhältnissen (Egypten, England, Amerika, Berlin, Krieges- und Friedenspraxis) sich doch gestalten.“

Auf S. 530 (l. c.) schreibt Rose in Bezug auf den Erfolg der Behandlung des Tetanus: „Dass die Erfolge bis jetzt nicht gross gewesen, hat ja leider, wie wir sehen, die Statistik im grossen gezeigt; die Mortalität des Wundstarrkrampfes beträgt eben 88 %.

Von neun Fällen kommt einer durch! Kann auch manchmal bei kleinen Zahlen ein oder der andere Beobachter mehr als gewöhnlich in seinen Resultaten begünstigt erscheinen, so fragt sich dabei doch stets, wieviel dabei etwa auf die zufällige Häufung leichter Formen kommt.“

Rose kennt sehr gut auch ziemlich grosse Statistiken, welche viel kleinere Sterblichkeitsziffern ausrechnen, z. B. die Statistik von Friederich aus dem Jahre 1837. In dieser Statistik handelt es sich aber um aus der Litteratur zusammengesuchte Einzelfälle, und wenn Friederich²⁾ bloss 53 % Sterbefälle hat unter 252 Fällen, so sagt Rose mit Recht dazu (S. 478): „Solche Zusammenstellungen aus der in der Litteratur vorliegenden Kasuistik, wie sie zuerst Friederich gemacht, haben geringen Werth, weil ja meist nur die seltenen Vorkommnisse mitgeteilt werden, und das ist ja beim Tetanus schon eine Heilung.“

Ebenso ist zu beurtheilen die von Carl Theodor Curschmann über 912 Fälle sich erstreckende Statistik mit sogar bloss 44,6 % Letalität. Diese Statistik ist in einer 1889 erschienenen Erlanger Dissertation enthalten, welche auch heute noch recht lesenswerth ist. Der Verfasser, welcher seine Dissertation unter der Leitung von Heine und Graser angefertigt hat, kennt augenscheinlich die grösseren Statistiken mit ununterbrochenen und deswegen statistisch gut verwertbaren Zahlenreihen aus den Originalarbeiten.³⁾

Er selbst hat seine Fälle aus kasuistischen Publikationen zusammengesucht, und sagt über das Letalitätsergebniss (l. c. S. 17): „Ich finde bei 912 von mir aus der Litteratur zusammengestellten Erkrankungen nur 407 Fälle mit letalem Ausgang oder 44,6 %. Die von Friederich und von mir gefundenen Resultate sind jedenfalls viel zu günstig, da in der Litteratur Heilungen fast durchweg, letal verlaufene Fälle jedoch oft nur dann veröffentlicht werden, wenn sich irgend welche interessante Nebenerscheinungen darbieten. Jedenfalls beweist die statistische Zusammenstellung aus Spitälern, dass unter 100 Erkrankungen an Tetanus ungefähr 85 ihren Ausgang in Tod nehmen.“

Wo das Tetanusheilsersum zur Anwendung gelangt, findet man überall bei der Aneinanderreihung vieler Fälle zu einer an-

sehnlichen Statistik die Tetanussterblichkeit ungefähr um die Hälfte (40—45 %) vermindert. Das ist aber noch eine viel zu hohe Sterblichkeitsziffer, welche erheblich heruntergedrückt werden wird, wenn gleich dem Diphtherieheilsersum auch das Tetanusheilsersum überall in Stadt und Land beim Bedarfsfall sofort zur Hand ist. Auch bei der Diphtherie würde die Heilsersumbehandlung auf die Herabsetzung der Sterblichkeitszahl in der Statistik nicht den grossen, jetzt überall anerkannten Einfluss ausüben, wenn man in jedem Einzelfall das Heilmittel erst auf grosse Entfernungen mit einem Zeitverlust von mindestens 36 Stunden von der Produktionsstätte kommen lassen müsste!

Man darf nicht einwenden, dass bei der Analyse serumtherapeutischer Tetanusstatistiken die alsbald nach dem Auftreten tetanischer Symptome behandelten Fälle zuweilen eine höhere Sterblichkeitsziffer zeigen, wie diejenigen, bei welchen erst 24, 48 Stunden und noch längere Zeit nach dem Tetanusausbruch mit der Serumbehandlung begonnen wurde. Wer angesichts eines solchen statistischen Ergebnisses schliessen wollte, dass eine frühzeitige Serumbehandlung weniger leistet, wie eine spät einsetzende, der würde einem groben Denkfehler zum Opfer fallen. Bei einer solchen Argumentation wird nämlich die Thatsache nicht berücksichtigt, dass die Prognose der einzelnen Tetanusfälle von vielen Faktoren abhängig ist: ausser von der individuellen Empfänglichkeit, wobei Alter und derzeitiger physiologischer Zustand eine wichtige Rolle spielen, insbesondere von der Virulenz des Infektionsstoffes, von der Menge des importirten Virus, von dem Infektionsort und von der Art der die Infektion ermöglichenden Läsion. Je bösartiger die Infektion ist, um so kürzer pflegt die Inkubationsdauer zu sein, um so rapider schreitet die tetanische Erkrankung vorwärts, um so mehr charakteristisch sind gleich die ersten Krankheitssymptome, um so eher wird man sich entschliessen, das Tetanusheilsersum anzuwenden. Nun ist aber der serumtherapeutische Erfolg nicht bloss abhängig von der Frühzeitigkeit der Behandlung und von der Zahl der angewendeten Antitoxineinheiten, sondern auch von der Bösartigkeit der Infektion. Wer unter Berücksichtigung aller dieser experimentell sicher gestellten Thatsachen die serumtherapeutischen Ergebnisse in genau beobachteten Einzelfällen analysirt, der wird zweifellos gleich mir zu der Schlussfolgerung gelangen, dass nicht bloss durch einen Zeitverlust von Tagen, sondern schon von Stunden die Heilungschance verringert wird, — eine Schlussfolgerung, welche aus einwandsfrei angestellten Thierexperimenten sich mit apodiktischer Gewissheit ergibt.

Im willkürlich angestellten Thierexperiment kann man beweisen, dass das Zeitmoment in der antitoxischen Therapie beim Tetanus für den Heilerfolg noch mehr ausschlaggebend ist, wie bei der Diphtherie.

¹⁾ An anderer Stelle macht Rose darauf aufmerksam, dass in Bethanien Fälle von puerperalem Tetanus und von Tetanus neonatorum gänzlich fehlen.

²⁾ Friederich, „De Tetano traumatico.“ Diss. inaug. Berlin 1837.

³⁾ Curschmann zitiert insbesondere Larrey, „Mémoires sur le Tetanos traumatique“, Paris 1812—1817. — Poland, „Guy's Hosp. Rep.“, 3. Ser., Vol. III. — E. Richter, „Chirurgie der Schussverletzungen“, Breslau 1877 (717 Fälle mit 88 % Letalität, von Rose nicht erwähnt).