

# Deutsche Medizinische Wochenschrift

Begründet von Dr. Paul Börner

HERAUSGEBER:

Geh. San.-Rat Prof. Dr. Schwalbe

Berlin-Charlottenburg, Schlüterstr. 53

VERLAG:

GEORG THIEME · LEIPZIG

Rabensteinplatz 2

Nr. 19

BERLIN, DEN 8. MAI 1913

39. JAHRGANG

## Ueber ein neues Diphtherieschutzmittel.<sup>1)</sup>

Von E. v. Behring in Marburg.

### I.

Auf dem diesjährigen Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden stand auf der Tagesordnung ein Vortrag von Dr. Hahn über aktive Immunisierung gegen Diphtherie, in dem aus der Medizinischen Abteilung des Krankenhauses in Magdeburg-Sudenburg über 41 mit meinem neuen Diphtherieschutzmittel behandelte Fälle berichtet wurde. An diesen Vortrag schloß sich eine Diskussion an, zu der Matthes (Marburg), ich, Weintraud (Wiesbaden), Petruschky (Danzig), Rumpel (Hamburg), Lennhoff (Berlin) das Wort ergriffen.

Die Abendausgabe der Vossischen Zeitung vom 18. April 1913 hat darüber Nachfolgendes mitgeteilt.

„Der letzte Tag des Kongresses für innere Medizin, an dem sonst das Interesse erheblich abflaut, zeigte diesmal einen Höhepunkt. Auf der Tagesordnung stand der Vortrag von Hahn (Magdeburg) über aktive Immunisierung gegen Diphtherie. Es ist ja bekannt, daß das Behring'sche Heilserum auch Gesunden zur Vorbeugung einer Ansteckung eingespritzt wurde, daß sich diese Methode aber nur recht wenig bewährt hat, weil der zweifelhafte Schutz nur ganz kurze Zeit anhält, und wegen der Gefahr der Anaphylaxie.<sup>2)</sup>

Bei den heutigen Beratungen trat nun Behring in alter Frische auf und berichtete von einem neuen Schutzmittel, bestehend aus einem Gemisch von Diphtheriegift und Gegengift. Mit diesem Mittel sind von Hahn gefährdete Personen prophylaktisch behandelt worden. Dabei zeigte sich erstens das Mittel als völlig unschädlich, zweitens das Auftreten eines wirklichen Schutzes, nachzuweisen durch die Bildung einer genügend großen Menge von Schutzstoffen im Blute der Geimpften, die alle diphtheriefrei blieben. Matthes, der Marburger Kliniker, hat gleiche Beobachtungen gemacht und hebt besonders einen Fall hervor, wo, nach einer etwas lebhafteren Reaktion allerdings, ein Antikörpergehalt von 600 000 Einheiten erzielt wurde, während schon 250 einen genügenden Schutz bieten würden. Ferner konnte Matthes von diesem Falle auf ein anderes Kind Serum übertragen und damit zum ersten Male eine passive Immunisierung mit Menschen-diphtherieserum erzeugen. (Das gewöhnliche ist meist Pferdeserum.) Es ergab sich, daß mit diesem ein weit länger anhaltender Schutz zu erzielen ist als mit Tierserum.

Aus der weiteren Diskussion ist zu bemerken, daß Weintraud (Wiesbaden) bei höchst gefährlichem Zustand das Serum in den Rückenmarkskanal einspritzte und damit lebensrettend wirkte. Petruschky (Danzig) betont die bisherigen geringen Erfolge der Diphtherievorbeugung und begrüßt daher die neue aktive Immunisierung, die er selbst auf anderem Wege anstrebte. Rumpel berichtete über eine schwere Epidemie in Hamburg, bei der die Sterblichkeit trotz Serum sehr hoch blieb. Dagegen teilte Lennhoff eine von ihm aufgestellte Statistik mit, nach der seit Einführung des Serums in Berlin zwar Krankheitsziffern und Sterblichkeitsziffern schwankten, das Verhältnis der Gestorbenen zu den Erkrankten aber auf die Hälfte gesunken und dann fast gleich geblieben ist. Es geht daraus hervor, daß also etwa die Hälfte der früher dem Tode Verfallenen jetzt gerettet wird, bei besonders schweren Epidemien, wie der in Hamburg, vielleicht noch nicht so viel. Deshalb rühmte gerade Rumpel, daß sich Behring

<sup>1)</sup> Nach einer Mitteilung auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden am 18. April 1913.

<sup>2)</sup> Ich vermute, daß das hier zitierte Referat der Vossischen Zeitung von dem bekannten Sozialhygieniker Prof. Lennhoff herrührt. Dem Urteil über die unzulängliche Schutzwirkung des Diphtherieheilserums möchte ich meinerseits doch hinzufügen, daß dessen Verwertung als prophylaktisches Mittel mit größerem Erfolg geschehen könnte als bisher und daß die Anaphylaxiegefahr gegenwärtig stark übertrieben wird.

an seinen bisherigen Erfolgen nicht genügen läßt, sondern neben das Behandlungs- nun auch das Vorbeugungsmittel setzt.

Behring, der den Gang seiner neuesten Arbeiten näher darlegte, ist schon jetzt bereit, das Mittel Kliniken zur Verfügung zu stellen, knüpft aber daran Bedingungen bezüglich genauester Beobachtung und Registrierung. Fallen die weiteren Behandlungen ebenso günstig aus wie die ersten, dann würde wahrscheinlich eine Möglichkeit gegeben sein, viele Gesunde vor der Ansteckung in Diphtherieepidemiezeiten zu schützen.“

### II.

Abgesehen von den Fällen aus dem Magdeburg-Sudenburg-Krankenhaus und der Marburger Medizinischen Klinik liegen mir noch aus der Marburger Chirurgischen Klinik und aus der Marburger Frauenklinik die Protokolle von Kindern und erwachsenen Personen vor, die mit meinem Mittel behandelt worden sind. Spezialberichte über die dabei gesammelten Erfahrungen sollen in dieser Wochenschrift erstattet werden durch Herrn Oberarzt Dr. Schreiber (Magdeburg-Sudenburg) und die Herren Prof. Zangemeister, Dr. Kleinschmidt und Stabsarzt Viereck in Marburg.

In der Frauenklinik des Herrn Prof. Zangemeister gelangte mein Mittel im vorigen Jahre zuerst zur Anwendung, und zwar sowohl an Frauen wie an neugeborenen Kindern. Nachdem wir hier diejenige Dosierung ausfindig gemacht hatten, bei der gerade noch eine deutlich wahrnehmbare lokale und allgemeine Reaktion erreicht wird, erhielten in anderen Krankenhäusern gesunde und kranke Personen von verschiedenem Lebensalter (unter Berücksichtigung der Anamnese in bezug auf etwaige Diphtherieerkrankung in früherer Zeit) mein Mittel nach vorausgegangener Untersuchung des Blutes auf Diphtherieantitoxin und der Rachenorgane auf Diphtheriebazillen. Es wurde dabei die Dosierung variiert; es wurde subkutan und intrakutan injiziert; einmalig und mehrmalig, und in letzterem Fall mit gleichbleibender und mit steigender Dosierung; in kürzeren und längeren Zeitabständen etc. — um einerseits zu erfahren, welche Behandlungsart den, am Blutantitoxingehalt meßbaren, größten Immunisierungserfolg verspricht, und andererseits um festzustellen, wie man gegenüber der epidemiologischen Diphtherieinfektion einen ausreichenden Schutz erreichen kann mit einer eben so geringen oder noch geringeren Belästigung der Impflinge und ihrer Angehörigen, als das bei der Jenner'schen Vakzination der Fall ist.

Anfänglich wurde mein aus einer Mischung von Diphtheriegift mit Antitoxin bestehendes Mittel in solcher Gestalt benutzt (M I und M VI), daß die Mischlösung im Meerschweinerversuch noch einen Giftüberschuß enthielt. Herr Dr. Hahn hat ausschließlich mit der Mischung M I gearbeitet. Ich habe dann aber den Eindruck gewonnen, daß der Immunisierungserfolg noch günstiger gestaltet werden kann bei der Anwendung meines Mittels in Gestalt der Mischlösung MM I, die im Meerschweinerversuch ungiftig ist. In der Marburger Medizinischen und Chirurgischen Klinik ist ausschließlich MM I verwendet worden, und die folgende Gebrauchsanweisung bezieht sich gleichfalls nur auf MM I.

Es ist vielleicht nicht überflüssig, besonders zu betonen, daß nur die ausgiebigste Vorprüfung der verschiedenen Modifikationen meines Mittels im wissenschaftlichen Laboratoriumsexperiment an allen mir zugänglichen Tierarten es ermöglicht hat, daß niemals bei seiner Anwendung

zur Diphtherie-Immunisierung des Menschen eine Gesundheitschädigung der Impflinge eingetreten ist. Und auch das möchte ich noch hinzufügen, daß die hier abgedruckte provisorische Gebrauchsanweisung Vorschriften und Fragestellungen enthält, die sich nicht bloß stützen auf die bisher vorliegenden Erfahrungen an Menschen, sondern auch auf meine Tierversuche, deren Ergebnisse übrigens von neuem bestätigt haben, daß überall in wesentlichen Dingen die im Tierversuch gründlich erforschten biologischen Gesetze auch für den Menschen Gültigkeit besitzen.

III.

Programm für die Prüfung von Behrings Diphtherieschutzmittel (Marke MM I), einschließlich einer provisorischen Gebrauchsanweisung.

I. Das aus einer Mischung von Diphtheriegift und Diphtherieantitoxin (DG + DA) bestehende Diphtherieschutzmittel MM I ist zu kontrollieren auf:

1. Keimfreiheit: a) aerob, b) anaerob,
2. Ungiftigkeit im Meerschweinchenversuch (Injektion subkutan 0,5 ml auf 100 g).

II. 1. Bei Versuchen am Menschen sind zu unterscheiden:

- a) Neugeborene,
- b) Säuglinge,
- c) Kinder von 1—4 Jahren,
- d) „ „ 5—10 „
- e) „ „ 11—16 „ etc.

2. Bis auf weiteres sollen a) und b)  $\frac{1}{10}$  ml, c) bis e)  $\frac{1}{20}$  ml erstmalig subkutan in je 1 ml Flüssigkeit erhalten.

3. Der Prüfung am Menschen hat vorauszu-gehen:

- a) Blutprüfung auf Antitoxingehalt,
- b) Abstrich von Tonsillen zur Untersuchung auf Diphtheriebazillen (Db):  $\alpha$ ) mikroskopisch,  $\beta$ ) kulturell.
- c) eventuell: Intrakutan (Itk)-Prüfung mit Diphtheriegift (DG) (nach Vereinbarung der Dosierung eines vom Unterzeichneten zu liefernden Testgiftes).

4. Die Fragen,

- a) ob einmalige oder mehrmalige Behandlung stattfinden soll;
- b) ob von der sub II. 2. angegebenen Dosierung abzuweichen ist;
- c) welches Zeitintervall bei mehrmaliger Behandlung zu wählen ist,

sollen im Einvernehmen des Impfarztes mit dem Unterzeichneten entschieden werden.

5. Drei Wochen nach der letzten Injektion ist das Blut auf Antitoxingehalt zu prüfen, später periodisch nach zu vereinbarem Zeitintervall.

III. Die in Frage kommenden Impflinge sind:

1. Diphtheriegefährdete Individuen

- a) in Krankenhäusern:
  - $\alpha$ ) Patienten,
  - $\beta$ ) Pflegepersonal (Schwestern, Schülerinnen, Krankenwärter).
- b) in Schulen,
- c) in Familienhäusern.

(Kontraindikationen: im Inkubationsstadium der Diphtherie befindliche Individuen, Herzschwäche und Pulsirregularitäten.)

2. Gesunde Individuen ohne Rücksicht auf augenblickliche Diphtheriegefahr in Waisenhäusern, Irrenanstalten, Gefängnissen, Gebäranstalten (Mütter und Neugeborene).

3. Diphtheriebazillenträger. (Zur Feststellung des Einflusses der Schutzimpfung auf Db-Gehalt.)

IV. Zweck der Schutzimpfung:

1. Erzeugung einer langdauernden Immunität.
2. Gewinnung von anthropogenem (homogenem) Diphtherieantitoxin von hochimmunisierten Impflingen zur passiven Immunisierung:
  - a) zur präventiven Behandlung,
  - b) zur kurativen „
3. Bazillenträgerbehandlung zum Zweck der schnelleren Beseitigung der Db aus dem Nasenrachenraum.

V. Unerläßliche Voraussetzung für die Abgabe des Schutzmittels an Impfarzte ist die technisch einwandfreie Ausführung der sub II. 3.

vorgeschriebenen Untersuchungen, die Protokollierung der Versuchsergebnisse nach dem Muster meiner Kurvenschemata und die Einhaltung sonstiger besonderer Vereinbarungen (Untersuchung des Blutes etc. vor und nach der Immunisierung, regelmäßige Zusendung von Duplikaten der ausgefüllten Kurvenschemata in zehntägigen Intervallen).

IV.

Indem ich auf die Kurvenschemata und Diagramme hinweise, die auf dem Wiesbadener Kongreß von Herrn Geh.-Rat Matthes und mir demonstriert worden sind, lasse ich nunmehr meine Kongreß-Mitteilung folgen, die über die Leistungen und Ziele der neuen Immunisierungsmethode sowie über ihre wissenschaftliche Begründung Auskunft gibt.

M. H.! Im Anschluß an das Ihnen von Herrn Geh.-Rat Matthes erläuterte Kurvenprotokoll des Falles K. lasse ich zunächst ein Diagramm von ebendemselben Fall projizieren, in das die Ergebnisse von fortlaufenden Blutprüfungen eingetragen sind.

Tabelle 1. Fall K., aktiv immunisiert.

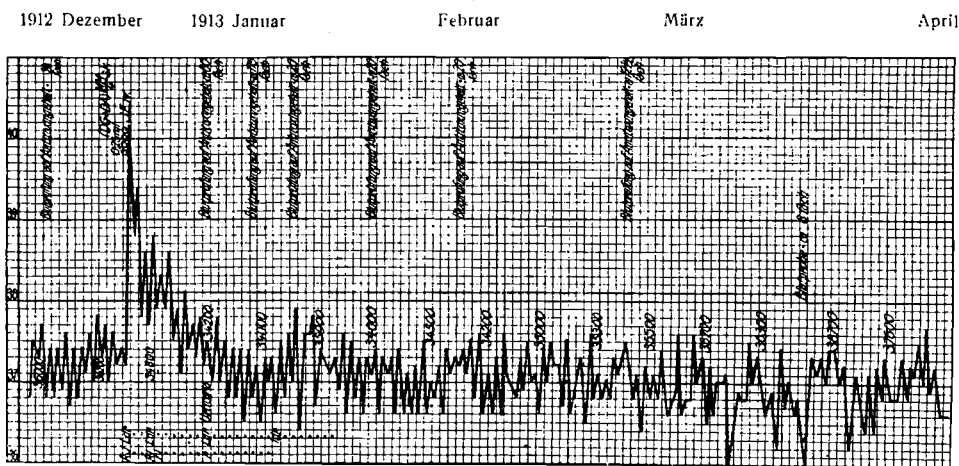
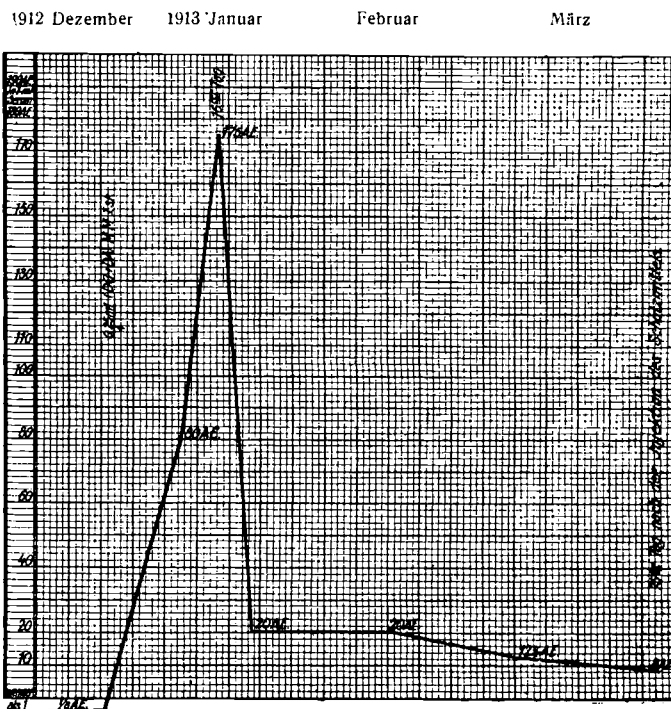


Tabelle 2. Fall K., aktiv immunisiert.



Sie sehen, wie nach einem steilen Abfall der Antitoxinkurve (in Tabelle 2) von 175 fach am 8. Januar 1913 auf 20 fach am 13. Januar 1913, die Kurve ganz flach verläuft. Gegen Ende des Monats März — nach etwa elf Wochen — ist das Blut noch etwa 8 fach normal, und ich habe ausgerechnet, daß ungefähr zwei Jahre vergehen werden, ehe der Antitoxingehalt auf  $\frac{1}{100}$  fach gesunken sein wird, wenn der Antitoxinschwund in gleichem Tempo sich weiter vollzieht. Ich kann hinzufügen, daß aktiv immunisierte Pferde

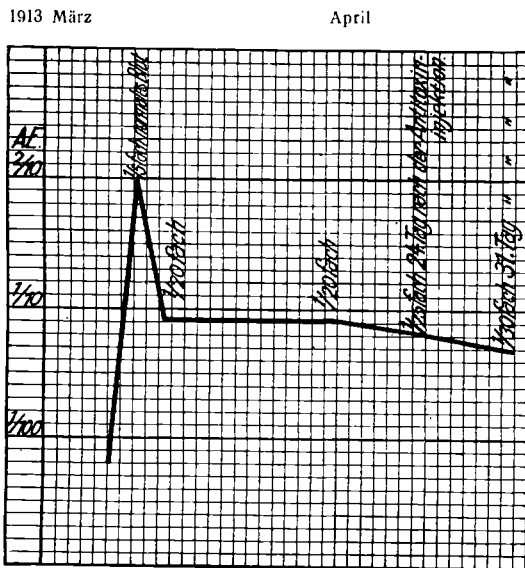
nachdem ich sie fünf Jahre lang unbehandelt gelassen und während dieser Zeit im landwirtschaftlichen Betrieb verwertet hatte, noch immer einen merklichen Antitoxingehalt in ihrem Blut besitzen.

Daß menschliche Individuen mit  $\frac{1}{100}$  A. E. in 1 ccm Blut noch Diphtherieschutz gegenüber einer epidemiologischen Infektion von mäßiger Stärke besitzen, dürfen wir aus den Erfahrungen schließen, die man bei der passiven Immunisierung mit dem vom Pferde stammenden Diphtherieheilserum gemacht hat. Spritzen wir nämlich einem Kinde von 25 kg Gewicht 100 A. E. unter die Haut, dann wird der optimale Antitoxingehalt etwa  $\frac{1}{40}$  normal, sinkt aber nach zehn Tagen weit unter  $\frac{1}{100}$  fach, ohne daß deswegen die Immunität schon nach zehn Tagen aufhört. Nach 20 Tagen ist sie freilich verschwunden; dann können wir aber auch mit der intrakutanen Prüfungsmethode, die uns noch weniger als  $\frac{1}{1000}$  A. E. anzeigt, kein Antitoxin mehr nachweisen.

## V.

Dem ca 4 kg schweren Kinde H., von dem Herr Geh.-Rat Matthes berichtet hat, haben wir 350 A. E. anthropogenes (also nicht heterogenes, sondern homogenes) Antitoxin subkutan eingespritzt, und danach war der von uns festgestellte maximale Blutantitoxingehalt  $\frac{1}{6}$  fach normal.

Tabelle 3. Fall H., passiv immunisiert.



Auch das Diagramm des Falles H. in Tabelle 3 zeigt zunächst einen steilen Abfall der Antitoxinkurve von  $\frac{1}{6}$  fach am 17. März 1913 auf  $\frac{1}{20}$  fach am 19. März 1913. Bis zum 8. April 1913 blieb dann aber dieser Gehalt nahezu unverändert, und am 15. April 1913 — 31 Tage nach der Antitoxininjektion, also zu einer Zeit, wo Pferdeantitoxin aus dem Blute längst verschwunden ist —, war das Blut noch  $\frac{1}{25}$  fach normal.<sup>1)</sup> Prozentualisch berechnet ist hier, bei der passiven Immunisierung, die Progression des Antitoxinschwundes annähernd die gleiche wie bei dem aktiv immunisierten Fall K.

Damit habe ich die Gewißheit bekommen, daß beim passiv immunisierten Menschen ein homogenes Antitoxin bezüglich seines Verschwindens aus dem Blut im wesentlichen sich nicht anders verhält als das im aktiven Immunisierungsprozeß erworbene autogene Antitoxin. Für wahrscheinlich konnte ich schon vor 15 Jahren die lange Dauer einer mit anthropogenem Antitoxin passiv erzeugten Immunität des Menschen erklären, nachdem ich nämlich im Jahre 1898

<sup>1)</sup> Zur Zeit meiner Kongreß-Mitteilung war die Prüfung des am 15. April d. J. dem Fall H. entnommenen Blutes noch nicht zu Ende geführt, und wir wußten nur, daß es mindestens  $\frac{1}{30}$  fach normal war, welcher Wert von mir in das hier reproduzierte Diagramm eingetragen worden ist. Die genaue Blutprüfung hat aber den höheren Wert „ $\frac{1}{25}$  fach“ ergeben. Die sehr zahlreichen Blutprüfungen für die Marburger Kliniken hat in meinem Institut Herr Stabsarzt Viereck ausgeführt.

gefunden hatte, daß homogenes und autogenes Antitoxin im Organismus der Pferde, Rinder und Ziegen sich durchaus gleichmäßig verhalten in bezug auf das Tempo des Verschwindens aus der Blutflüssigkeit.

## VI.

Das heterogene antitoxische Protein verfällt, wie wir wissen, einer in vivo nachweisbaren fermentativen Proteolyse; es produziert dabei einen präzipitierenden und anaphylaktisierenden Antikörper, dessen Auftreten im Blut bekanntlich nicht selten mit dem Ausbruch eines Serumexanthems bei den mit größeren Pferdeheilserumdosen behandelten Diphtheriepatienten zusammenfällt.

Etwas derartiges kann nach der Injektion von homogenem antitoxischen Protein nicht passieren. Trotzdem beobachten wir einen Antitoxinschwund. Der hängt aber hauptsächlich zusammen mit einer Antikörperausscheidung durch die Sekretionsorgane. Am genauesten ist der Uebergang in die Milch studiert worden. Aber auch die Nieren scheiden Antitoxin aus, und zwar geschieht das in reichlichem Maße, wenn man mit den üblichen klinischen Methoden einen Eiweißgehalt des Harns nachweisen kann. Durch chemischen Abbau im normalen Stoffwechsel wird nur ein relativ geringer Antitoxinschwund bedingt. Er kann aber verstärkt und beschleunigt werden durch interkurrentes Fieber, wie ich an einem tuberkulinempfindlichen Rinde feststellen konnte, das ich durch wiederholte Tuberkulininjektionen in einen andauernden Fieberzustand versetzte.

Mit dieser Aufzählung von verschiedenen Faktoren, die den Antitoxinschwund normalerweise bedingen und unter pathologischen Verhältnissen beschleunigen, will ich mich hier begnügen, um noch ein paar Worte zu sagen über die Beschaffenheit und die Dosierung meines neuen Diphtherieschutzmittels.

## VII.

Mein neues Mittel ist eine Mischung von sehr starkem Diphtheriegift mit Antitoxin in solchem Verhältnis, daß die Mischlösung im Meerschweinerversuch nur einen geringen oder gar keinen Toxinüberschuß aufweist.

Die Methode der Immunisierung mit Hilfe einer Kombination von Antitoxin und Gift habe ich schon vor vielen Jahren publiziert, und auch von anderen Autoren — in Amerika, in Rußland, in Frankreich und auch bei uns in Deutschland — ist sie ausgeführt worden. Die jetzt von mir angewendete Methode bedeutet aber etwas ganz Neues. Sie ist erst dadurch möglich geworden, daß ich in überaus zahlreichen Versuchen an verschiedenartigen Tieren die fast allgemein verbreitete Annahme einer definitiven und irreversiblen Diphtheriegiftneutralisierung in vitro als irrig erkannte. Sie wissen ja, daß die Beziehungen des Diphtheriegiftes zu seinem Antitoxin bisher zum größten Teil an Meerschweinchen studiert worden sind. Auf Grund von Meerschweinerversuchen sind die Begriffe der Antitoxineinheit und Gifteinheit geschaffen worden, und man hat dann bewußt oder unbewußt vorausgesetzt, daß eine Antitoxineinheit (1 A. E.) in vitro eine Gifteinheit (1 G. E.) nicht bloß für Meerschweine, sondern auch für jede andere Tierart und auch für den Menschen atoxisch macht. Nun beobachtete ich aber in einem Eselversuch, daß ein für Meerschweine neutrales Toxin-Antitoxingemisch lebhaftere Fieberreaktion mit nachfolgender bedeutender Antitoxinproduktion bewirkte. Als ich daraufhin im Laufe der Zeit alle mir zugänglichen Tierarten durchprüfte, fand ich schließlich in den Affen (Makaken) ein Reagens, das unwiderleglich den Beweis liefert, daß die definitive Entgiftung in vitro überhaupt nicht eintritt.<sup>1)</sup> Gebe ich nämlich meinen Affen ein Gemisch, das auf 1 G. E. sogar 20 bis 40 A. E. enthält, zwei- bis dreimal hintereinander, so sterben sie subakut an Diphtherievergiftung. Erst nach Zusatz von

<sup>1)</sup> Die Annahme einer in vitro irreversibel werdenden Verbindung zwischen Diphtheriegift und Diphtherieantitoxin ist übrigens schon durch Morgenroth, der durch Salzsäurebehandlung das Gift aus einer neutralen Mischlösung von Gift und Antitoxin regenerieren konnte, bekämpft worden.

noch mehr Antitoxin — bei einem Mischungsverhältnis von 80 bis 100 A. E. auf 1 G. E. — hört das Toxin-Antitoxin-gemisch auf, für Affen giftig zu sein.

Menschliche Individuen sind gegenüber einem für Meerschweine neutralen Gemisch von Antitoxin und Gift viel weniger empfindlich als Affen, vorausgesetzt, daß sie nicht unter dem Einfluß der Diphtheriebazillen überempfindlich geworden sind. Kinder in der Altersperiode von 4—15 Jahren sind fast durchweg viel empfindlicher als Neugeborene. So hat beispielsweise der oben erwähnte Fall K. auf einen Bruchteil derjenigen Dosis eines Gemisches ( $\frac{1}{16}$  cem von MM I: cf. Kurventabelle), das für neugeborene Kinder fast indifferent ist, eine sehr starke und antitoxinproduzierende Fieberreaktion bekommen. Mir kam das nicht unerwartet, da ich Ähnliches vorher schon an überempfindlich gemachten Meerschweinchen beobachtet hatte.

### VIII.

Praktisch bedeutsam ist die Tatsache, daß Bazillenträger und solche Individuen, die durch einen spontan entstandenen Blutantitoxingehalt anzeigen, daß sie früher einmal Bazillenträger gewesen sind, gegenüber meinem Mittel ziemlich regelmäßig eine beträchtliche Überempfindlichkeit zeigen und dann leicht zu starker Antitoxinproduktion zu bringen sind.

Diese und manche anderen Beobachtungen sind die Grundlage geworden für die Vorschriften, nach welchen sich diejenigen Krankenhausärzte zu richten haben, denen ich mein Diphtherieschutzmittel zur Prüfung übergebe. Daß bei Befolgung dieser Vorschriften Gesundheitsschädigungen der Impflinge vermieden werden können, mag die Tatsache beweisen, daß die sehr zahlreichen Injektionen bei etwa 80 Einzelfällen niemals für die Impflinge zu gefährlichen Reaktionen geführt haben.

Besondere Erwähnung verdient noch die aus der Kinderabteilung der Marburger Chirurgischen Klinik mir durch Herrn Dr. Hagemann am 2. April 1913 zugegangene Mitteilung, daß keines der mit meinem Mittel behandelten Kinder „an Diphtherie erkrankt ist oder Diphtheriebazillen im Rachen beherbergte, obgleich dauernd Bazillenträger im Saale waren und auch eine Diphtherieepidemie im Saale auftrat.“

### IX.

M. H.! Sie werden mit mir darin übereinstimmen, daß ein Diphtheriemittel, das in ähnlicher Art wie die Vakzinclymphe Jenners nach ein- bis zweimaliger Anwendung einen langdauernden Infektionsschutz ohne Gesundheitsschädigung des Impflings hinterläßt, keine überflüssige Erfindung oder Entdeckung ist, — trotz der Fortschritte in der kurativen Diphtherietherapie, die wir dem Heilserum verdanken, und trotz der unbestreitbaren Tatsache, daß wir mit dem Heilserum auch Schutzwirkung ausüben können. Wenn die Statistik lehrt, daß beispielsweise in Berlin seit dem Jahre 1906 die Diphtheriemorbiditätsziffer von 2997 auf 11 578 im Jahre 1911 gestiegen ist und seitdem scheinbar sich noch weiter im Steigen befindet; wenn man ferner weiß, daß aus mehr oder weniger berechtigten Gründen die allgemeine Anwendung von präventiven Heilseruminjektionen unterbleibt, wenn schließlich zugegeben werden muß, daß alle sanitäts-polizeilich angeordneten, Diphtheriebekämpfungsmaßnahmen (Schulenschluß; Raum- und Personaldesinfektion; Isolierung der Patienten, Rekonvaleszenten und Bazillenträger; desinfizierende Behandlung und bakteriologische Kontrolle der bazillenträgenden Rachenorgane etc.) trotz ihrer nicht geringen Inanspruchnahme ärztlicher und anderweitiger Hilfskräfte und trotz der Belästigung der von ihnen betroffenen Familien, bisher kaum einen merklichen, geschweige denn einen durchgreifenden Erfolg gehabt haben, dann wird leicht zu verstehen sein, wie ich meine in Tierversuchen gründlich erprobte Schutzimpfung mit aller Vorsicht, aber auch mit aller Energie und Konsequenz in die menschenärztliche Praxis einzuführen bemüht bin. Die hingebende und verständnisvolle Mitarbeit, die ich bei meinen Marburger Kollegen — Klinikern

und Assistenten — gefunden habe, ist dazu auch weiterhin überall da erforderlich, wo zum Zweck der Sammlung ausgedehnterer Erfahrungen mein Mittel zukünftig außerhalb meines Wohnsitzes geprüft werden soll; und ich muß betonen, daß ich nur solchen Krankenhausdirektoren mein Mittel überlasse, die in der Lage sind, allen in dem oben abgedruckten Programm aufgezählten Bedingungen zu genügen, was durchaus nicht leicht ist.

Da muß zunächst ein in der Untersuchung des Blutes auf Antitoxingehalt gut geschulter Kollege zur Verfügung stehen. Jeder Fall ist vor der Behandlung nicht bloß auf Antitoxin genau zu prüfen, sondern auch daraufhin zu untersuchen, ob er Bazillenträger ist, und im bejahenden Fall ist durch fortlaufende Untersuchung festzustellen, ob die Behandlung mit meinem Mittel die Diphtheriebazillen zum Schwinden bringt. Nach dem Muster des oben in starker Verkleinerung reproduzierten Kurvenprotokolls in Tabelle I sind dann periodische Blutprüfungen vorzunehmen, um nach der immunisierenden Behandlung den Gang der Antitoxinproduktion und des Antitoxinschwundes mit genügender Genauigkeit zu erfahren. Es muß ferner eine sehr sorgfältige Protokollführung, in Gestalt meiner Kurventabellen, sowie die regelmäßige Einlieferung von Duplikaten dieser Tabellen an mein Marburger Institut gewährleistet sein, und so noch manches andere. Nicht auf die große Zahl behandelter Fälle kommt es vorläufig an, sondern auf die genaue Erforschung der Bedingungen in jedem Einzelfall, von denen die Antitoxinproduktion und damit gleichzeitig die Größe des Immunisierungserfolges, die Schnelligkeit seines Eintritts und seine Dauer abhängig ist. Wenn nach dieser Richtung nichts unterlassen wird, dann sind wir jetzt besser daran als Jenner. Jenner und seine Nachfolger konnten bei der Einführung der Vakzination nur auf Grund einer großen Statistik das erforderliche Beweismaterial für ihre praktische Brauchbarkeit liefern, während wir die Möglichkeit haben, wie in meinen Institutsexperimenten, durch wissenschaftlich begründete Immunitätsindikatoren uns nicht bloß über „ja“ und „nein“ der Schutzwirkung meines Mittels, sondern auch über seine quantitative Leistung zu vergewissern. Ein einziger Fall, wenn er so durchgearbeitet wird wie der oben zitierte Fall K., lehrt uns da mehr als 100 und 1000 Fälle, an denen der Immunisierungserfolg nur mit Hilfe einer epidemiologisch-therapeutischen Statistik beurteilt werden kann.

Den bis jetzt von mir betretenen wissenschaftlichen Boden für die Prüfung meines Mittels darf ich vorläufig noch nicht verlassen, wenn ich die zweckmäßigste Zusammensetzung und die richtige Dosierung ausfindig machen will, sodaß mit möglichst geringer lokaler und, in der Temperaturkurve zum Ausdruck gelangender, allgemeiner Reaktion im gegebenen Fall eine ausgiebige Antitoxinproduktion erreicht wird.

Der Fall K. in der Medizinischen Klinik des Herrn Geh.-Rat Matthes, in dem durch die einmalige subkutane Injektion von  $\frac{1}{16}$  cem der Mischung MM I — auf welche Meerschweinchen selbst in der Dosis von 1—2 cem nicht mit unzweideutigen Diphtherievergiftungssymptomen reagieren — eine Antitoxinproduktion von mehr als 600 000 Antitoxineinheiten bewirkt wurde, ist ein Rekordfall. Aber auch dieser Rekord wird voraussichtlich noch geschlagen werden, und wir werden denn in der Lage sein, die Studien über die passive Immunisierung von Kindern mit anthropogenem Diphtherieantitoxin zu wiederholen und zu erweitern. Inzwischen aber brauchen wir für die präventive Diphtheriebekämpfung in der Praxis so hohe Werte nicht. Wir können uns schon zufriedengeben, wenn durch einmalige oder zweimalige Injektion die Impflinge regelmäßig auch nur den Mindestwert von einem einfach-normalen Blut erreichen. Auch danach können wir nach dem, was ich bis jetzt darüber weiß, auf einen über Jahr und Tag andauernden Diphtherieschutz rechnen. Dieses Ziel ist aber schon in abschbarer Zeit erreichbar.