

(Aus der Kinderklinik [Vorstand: Prof. Dr. Fr. v. Gröer] und der Frauenklinik [prov. Leiter: Priv.-Doz. Dr. K. Bocheński] der Universität zu Lemberg.)

Über die Wirkung des Diphtherieheilserums im Organismus des Neugeborenen¹⁾.

Von

Prof. Dr. Fr. v. Gröer und Priv.-Doz. Dr. St. Progulski.

(Eingegangen am 6. September 1922.)

Es gibt kaum eine Infektionskrankheit, bei welcher die Ergebnisse theoretischer Immunitätsforschung so viel zur Aufklärung der Pathogenese und der Hygiogenese, wie zum Ausbau rationeller Therapie und Prophylaxe beigetragen hätten, als dies bei Diphtherie der Fall ist.

Der moderne Aufschwung der praktischen und theoretischen Diphtherieforschung steht und fällt jedoch mit folgenden *zwei* Annahmen, welche bisher als feststehende Tatsachen angesehen wurden:

1. Daß die Diphtherieerkrankung durch die Wirkung des vom *Löfflerschen* Bacillus produzierten Ektotoxins — kurz Diphtherietoxin genannt — ausgelöst wird;

2. daß das freie Toxin auch in vivo durch aktiv entstandenes bzw. passiv zugeführtes Diphtherieantitoxin unschädlich gemacht wird.

Sollte sich eine dieser Annahmen — sämtlichen bisherigen praktischen und theoretischen Erfahrungen zum Trotze — als irrig erweisen, so müßte damit auch das ganze Gebäude der so sorgfältig ausgebauten modernen Prophylaxe und Behandlung der Diphtherie zusammenstürzen.

Daher sind ernsthafte klinische und experimentelle Einwände gegen diese beiden fundamentalen Feststellungen stets einer sachlichen Kritik wert. Nicht um die Unfehlbarkeit der allseitig anerkannten Tatsachen zu verteidigen, sondern um dem wahren Fortschritt rücksichtslos die Bahn zu brechen, andererseits aber auch die Praxis vor Unsicherheit und schwerwiegenden Irrtümern zu bewahren.

Während nun die erste Annahme betreffend die ätiologische Bedeutung des *Löffler-Bacillus* und des von ihm produzierten Toxins nach den ursprünglichen Kämpfen um ihre Gültigkeit (vgl. *M. Kassowitz*) seit Jahren — stillschweigend — als eine unerschütterliche Tatsache betrachtet wird, sind in der letzten Zeit Beobachtungen mit-

¹⁾ Kurz vorgetragen in der Leipziger Vers. der Deutschen Gesellschaft f. Kinderheilk. am 15. Sept. 1922.

geteilt worden, welche nicht nur die therapeutische, sondern auch die prophylaktische Wirksamkeit des Diphtherieantitoxins zweifelhaft erscheinen lassen.

Nach der sensationellen Publikation *Bingels* über die therapeutische Gleichwertigkeit des normalen antitoxinlosen und des antitoxinhaltigen Pferdeserums, welche sowohl von theoretischer als von praktischer Seite eine energische Abwehr in der Literatur ausgelöst hat und dennoch — mit einem schüchternen Fragezeichen versehen — in die praktische Literatur und — was noch bedauerlicher ist — in die Praxis Eingang gefunden hat — ist in den letzten Jahren eine Reihe von Artikeln veröffentlicht worden, aus welchen es hervorzugehen scheint, daß sowohl das passiv zugeführte, als das autochton gebildete Diphtherieantitoxin, namentlich beim Neugeborenen, nicht befähigt ist, die Diphtherieerkrankung zu verhindern (*Rominger, Kirstein* u. a.).

Nach *Rominger* kann das Neugeborene nichts mit seinem Antitoxin anfangen. Während aber *Rominger* diesen Schluß nur aus dem klinischen Eindruck der therapeutischen Unwirksamkeit auch hoher Heilserumdosen bei der Diphtherieerkrankung des Neugeborenen gezogen hat, hat *Kirstein* eine Reihe von Fällen mitgeteilt, aus welchen hervorgeht, daß Neugeborene, welche mit beträchtlichen Antitoxinmengen (bis 1,0 A. E. in 1 ccm Serum, nach *Römer* im Meerschweinchenversuch bestimmt) auf die Welt kommen, dennoch an Diphtherie erkranken können. Er hat auch statistisch zeigen können, daß sowohl aktive Immunisierung des Neugeborenen, als namentlich die aktive Immunisierung der Mutter während der Gravidität, welche eine deutliche Titersteigerung des Neugeborenenantitoxins zur Folge hat — keinen Einfluß auf die Diphtheriemorbidität des Neugeborenen ausüben. Daher ist nach *Kirstein* „die passive Immunisierung des noch gesunden oder schon erkrankten Individuums zwecklos“.

Vorläufig werden diese schwerwiegenden Behauptungen von den Autoren als nur das Neugeborene betreffend betrachtet. Daher spricht *Kirstein* in diesem Zusammenhang geradezu von einer „auffallenden biologischen Eigentümlichkeit des Neugeborenen“.

Bei der prinzipiellen Tragweite dieses Problems war es nun geboten, die angebliche Unwirksamkeit des Diphtherieantitoxins im Neugeborenenorganismus exakt experimentell zu prüfen. Der methodische Weg war uns hierzu durch die klassischen Heilversuche *Schicks* am Menschen vorgezeichnet. Da wir aber bei der Heilserumwirkung nach *von Gröer* erstens die spezifische Antitoxinwirkung und zweitens die ergotrope Serumwirkung zu unterscheiden haben, so haben wir sowohl die *Schicks*schen, als die *von Gröer*schen Heilversuche am Neugeborenen wiederholt.

Methodik.

Als Versuchsobjekte wählten wir antitoxinlos zur Welt kommende Neugeborene, welche nach *Schick* deutlich positiv reagierten.

Unter der Gesamtzahl von 66 Neugeborenen fand sich dieses Vorkommnis nur 8 mal (12,1%). Bei den Lemberger Neugeborenen fand sich also ein etwas höherer Prozentsatz geschützter Individuen, als dies seinerzeit von *Fischl* und

Wunschheim in Prag und von Gröer und Kassowitz in Wien festgestellt wurde. Diese große Seltenheit antitoxinloser Neugeborener ist auch die Ursache für die geringe Anzahl unserer Fälle (7).

Zur Anstellung der Schickschen Reaktion benutzten wir das aus dem Wiener serotherapeutischen Institut bezogene Toxin Martha (D. l. m. 0,08) sowie das bekannte Marburger Gift Nr. 7, dessen D. l. m. 0,0015 betrug, jedoch in einer höheren Konzentration, als dies zur Anstellung der Schickschen Reaktion sonst üblich ist. — (1 : 40 bzw. 1 : 2000 statt 1 : 62 bzw. 1 : 3300, was dem vorgeschriebenen 1 : 50 der D. l. m. entsprechen würde.) Dies hatte den Zweck, erstens bei den träg reagierenden Neugeborenen kräftige Reaktionen hervorzurufen, zweitens aber auch diejenigen Neugeborenen zur Reaktion zu zwingen, welche nach den Angaben von Gröer und Kassowitz trotz Antitoxinmangels dennoch negativ reagieren. Tatsächlich ist es uns bei dieser Versuchsanordnung nie vorgekommen, ein Neugeborenes zu finden, welches sich im Meerschweinchenversuch als antitoxinlos erwiesen hätte und trotzdem nach Schick negativ reagieren würde.

24 Stunden nach der ersten probatorischen Diphtherietoxinapplikation wurden nun in bestimmten Zeitintervallen analoge Reaktionen in die Rückenhaut desselben Individuums gesetzt und zu einem bestimmten Zeitpunkt eine genau (pro 1 kg Körpergewicht in A. E.) berechnete Diphtherieheilserummengde intramuskulär eingespritzt. Auf diese Weise konnte dann an folgenden Tagen sowohl der retrospektive — auf die vor der Seruminjektion gesetzten Reaktion — als der gleichzeitige und prophylaktische Einfluß des Serums — auf die gleichzeitig mit der Seruminjektion oder nach derselben angestellten Reaktion — verfolgt werden. — Handelte es sich um die Feststellung des Einflusses ergotroper Wirkungen auf die Entwicklung der intracutanen Diphtherietoxinreaktion, so wurde statt antitoxinhaltigen Heilserums antitoxinfreies Serum oder ein anderes Ergotropicum (Caseosan) intramuskulär gespritzt.

Versuche.

Wir haben zuerst an 5 Kindern die Wirkung verschiedener Antitoxindosen untersucht. 1 Kind erhielt 500, 1 Kind 100, 2 50 und 1 ca. 20 Antitoxineinheiten pro Kilogramm Körpergewicht. Wie die folgenden Tabellen zeigen, waren die Ergebnisse ganz eindeutig.

Tabelle I.

Datum	Kontrolle	4 Std. vor	2 Std. vor	Gleichzeitig	2 Std. nach	4 Std. nach
9. II. 9 ^h a. m.	Injektion	—	—	—	—	—
10. II. 9 ^h a. m.	8×7	Injektion	—	—	—	—
10. II. 11 ^h a. m.			Injektion	—	—	—
10. II. 1 ^h p. m.				Injektion	—	—
10. II. 3 ^h p. m.					Injektion	—
10. II. 5 ^h p. m.						Injektion
11. II. 9 ^h a. m.	12×10 Nekr.	8×7	8×5	0	0	0
12. II. 9 ^h a. m.	8×7 Nekr.	15×12	11×5	0	0	0
13. II. 9 ^h a. m.	8×7 Pigm.	10×12 Pigm.	9×5 Pigm.	0	0	0

Versuch 4. Chudziakiewicz ♂, geb. am 31. I. 1922. 10 Tage alt. Nabelschnurblut antitoxinlos. Körpergewicht am Versuchstage 3000 g. Toxin Marburg 1:2000.

Seruminjektion (1500 A. E. in 1,5 ccm Serum, entsprechend 500 A. E. pro Kilogramm Körpergewicht) am 10. II. 1922 1^h p. m.

Ergebnis: Sehr geringe Rückwirkung bis auf 2 Stunden vor der Seruminjektion. Vollkommene Hemmung von der gleichzeitigen an.

Tabelle II.

Datum	Kontrolle	4 Std. vor	2 Std. vor	Gleichzeitig	2 Std. nach	4 Std. nach
14. XII. 8 ^h 30'	Injektion	—	—	—	—	—
15. XII. 8 ^h 30'	$\overline{6 \times 8}$	Injektion	—	—	—	—
15. XII. 10 ^h 30'			Injektion	—	—	—
15. XII. 12 ^h 30'				Injektion	—	—
15. XII. 2 ^h 30'					Injektion	—
15. XII. 4 ^h 30'						Injektion
16. XII. 8 ^h 30'	$\overline{15 \times 10}$	$\overline{5 \times 5}$	$\overline{?}$	0	0	0
17. XII. 8 ^h 30'	$\overline{12 \times 10}$	$\overline{6 \times 6}$	$\overline{5 \times 5}$	0	0	0
18. XII. 8 ^h 30'	$\overline{12 \times 10}$ Pigm.	$\overline{6 \times 6}$	$\overline{5 \times 5}$	0	0	0

Versuch 1. Fikus ♂, geb. am 11. XII. 1921. 3 Tage alt. Nabelschnurblut enthält kein Antitoxin. Körpergewicht am Versuchstage 3000 g. Toxin Martha 1:40.

Seruminjektion (300 A. E. in 0,75 ccm, entsprechend 100 A. E. pro Kilogramm Körpergewicht) am 15. XII. 12^h 30'.

Ergebnis: Deutliche Abschwächung der Reaktion bis 4 Stunden vor der Seruminjektion, vollkommene Hemmung der Reaktionen von der gleichzeitigen an.

Tabelle III.

Datum	Kontrolle	4 Std. vor	2 Std. vor	Gleichzeitig	2 Std. nach	4 Std. nach
22. XII. 9 ^h 30'	Injektion	—	—	—	—	—
23. XII. 9 ^h 30'	$\overline{10 \times 12}$	Injektion	—	—	—	—
23. XII. 11 ^h 30'			Injektion	—	—	—
23. XII. 1 ^h 30'				Injektion	—	—
23. XII. 3 ^h 30'					Injektion	—
23. XII. 5 ^h 30'						Injektion
24. XII. 9 ^h 30'	$\overline{12 \times 12}$ Nekr.	$\overline{12 \times 10}$	$\overline{8 \times 7}$?	0	0
25. XII. 9 ^h 30'	$\overline{12 \times 12}$ Nekr.	$\overline{8 \times 8}$ Nekr.	$\overline{7 \times 5}$?	0	0
26. XII. 9 ^h 30'	$\overline{12 \times 12}$ Schuppt.	$\overline{8 \times 8}$ Schuppt.	$\overline{6 \times 5}$	$\overline{2 \times 3}$	0	0
27. XII. 9 ^h 30'	$\overline{12 \times 12}$ Pigm.	$\overline{8 \times 8}$ Pigm.	$\overline{6 \times 5}$ Pigm.	$\overline{3 \times 3}$ Pigm.	0	0
30. XII. 9 ^h 30'	$\overline{10 \times 10}$ Pigm.	$\overline{8 \times 8}$ Pigm.			0	0

Versuch 2. Opolski ♂, geb. am 20. XII. 1921. 3 Tage alt. Nabelschnurblut enthält kein Antitoxin. Körpergewicht am Versuchstage 4000 g. Toxin Martha 1:40. Seruminjektion (200 A. E. in 1 ccm Serum, entsprechend 50 A. E. pro Kilogramm Körpergewicht) am 23. XII. 1^h 30'.

Ergebnis: Leichte Abschwächung der Reaktion bis 2 Stunden vor der Seruminjektion, starke Hemmung des gleichzeitigen und vollkommene Hemmung der nach der Seruminjektion ausgeführten Reaktionen.

Tabelle IV.

Datum	Kontrolle	6 Std. vor	3 Std. vor	Gleichzeitig	3 Std. nach	6 Std. nach
1. I. 1922 9 ^h a. m.	Injektion	—	—	—	—	—
2. I. 1922 9 ^h a. m.	5 × 7	Injektion	—	—	—	—
2. I. 1922 12 ^h m.			Injektion	—	—	—
2. I. 1922 3 ^h p. m.				Injektion	—	—
2. I. 1922 6 ^h p. m.					Injektion	—
2. I. 1922 9 ^h p. m.						Injektion
3. I. 1922 9 ^h a. m.	15 × 11 Nekr.	10 × 10 Nekr.	8 × 8	8 × 4	0	0
4. I. 1922 9 ^h a. m.	14 × 11 Nekr.	11 × 10 Nekr.	12 × 10 Nekr.	6 × 5	0	0
5. I. 1922 9 ^h a. m.	12 × 10 Nekr.	9 × 8 Nekr.	7 × 6 Nekr.	9 × 6	0	0
6. I. 1922 9 ^h a. m.	12 × 8 Schuppt.	6 × 5 Nekr.	6 × 4 Nekr.	Pigm.	0	0
7. I. 1922 9 ^h a. m.	8 × 8 Pigm.	6 × 5 Pigm.	6 × 4 Pigm.	Pigm.	0	0

Versuch 3. Pirozek ♀, geb. am 18. XII. 1921. 25 Tage alt. Nabelschnurblut enthält kein Antitoxin. Körpergewicht am Versuchstage 3400 g. Toxin Martha 1:40. Brustkind. Mutter antitoxinlos.

Seruminjektion 170 A. E. in 0,85 ccm Serum, entsprechend 50 A. E. pro Kilogramm Körpergewicht) am 2. I. 1922. 3^h p. m.

Ergebnis: Geringe Beeinflussung der gleichzeitigen Reaktion, vollkommene Hemmung der Reaktionen nach der Seruminjektion, keine Rückwirkung.

Versuch 5. Wojcik ♀, geb. am 1. III. 1922. 4 Tage alt. Nabelschnurblut enthält kein Antitoxin. Körpergewicht am Versuchstage 3000 g. Toxin Marburg 1:2000.

Seruminjektion (Antipestserum Inst. Pasteur 8 ccm ca. 60 A. E., entsprechend 20 A. E. pro Kilogramm Körpergewicht) am 6. III. 1^h 45' p. m.

Ergebnis: Sehr geringe Hemmung der gleichzeitigen Reaktion, starke Hemmung der Reaktion nach der Serumreaktion, f. keine Rückwirkung. (Tabelle hierzu siehe S. 190.)

Bei einer Serumgabe zwischen 50 und 500 Antitoxineinheiten pro Kilogramm Körpergewicht fanden wir also *ausnahmslos eine vollkommene Unterdrückung* der nach der Seruminjektion gesetzten Reaktionen.

Die nach der intramuskulären Heilseruminjektion intracutan injizierten Toxinmengen konnten ihre Wirkung überhaupt nicht entfalten. Dies stimmt vollkommen mit den Ergebnissen *Schicks* bei älteren Kindern überein. Diese Wirkung des Heilserums ist unbedingt spezifisch und läßt sich — wie wir gleich sehen werden — durch kein anderes Substrat nachahmen. Wir sehen somit, daß das Heilserum — id est Diphtherie-antitoxin — auch im Neugeborenenorganismus seine volle prophylaktische Wirkung dem Diphtherietoxin gegenüber entfaltet.

Antitoxinmengen, welche wesentlich unter 50 Antitoxineinheiten pro Kilogramm Körpergewicht liegen, sind — wie es aus der Tabelle V zu ersehen ist — immer noch imstande, eine zwar nicht vollkommene, dennoch sehr deutliche prophylaktische Wirkung zu entfalten. In

Tabelle V.

Datum	Kontrolle	4 Std. vor	2 Std. vor	Gleichzeitig	2 Std. nach	4 Std. nach
5. III. 9 ^h 45' a. m.	Injektion	—	—	—	—	—
6. III. 9 ^h 45' a. m.	8×8	Injektion	—	—	—	—
6. III. 11 ^h 45' a. m.			Injektion	—	—	—
6. III. 1 ^h 45' p. m.				Injektion	—	—
6. III. 3 ^h 45' p. m.					Injektion	—
6. III. 5 ^h 45' p. m.						Injektion
7. III. 9 ^h 45' a. m.	10×10	4×4	4×4	7×7	4×6	6×4
8. III. 9 ^h 45' a. m.	10×10	12×15	6×9	6×4	3×5	5×4
9. III. 9 ^h 45' a. m.	8×8	8×8	6×9	5×6	fast 0	fast 0
	Pigm.					
10. III. 9 ^h 45' a. m.	Pigm.	Pigm.	Pigm.	Pigm.	0	0

dem Versuch V haben wir statt Diphtherieheilserum Antipestserum aus dem Pariser Institut *Pasteur* in großer Menge (8 ccm) gespritzt, um die Wirkung eines antitoxinfreien Serums zu studieren. Aus dem Ausfall des Versuchs haben wir jedoch gleich gesehen, daß das Serum Antitoxin enthalten müsse. Tatsächlich ergab nachträgliche Prüfung desselben Serums (nach *Römer*) einen Antitoxingehalt von ca. 7,5 Antitoxineinheiten im Kubikzentimeter. Somit injizierten wir in unserem Falle ca. 20 Antitoxineinheiten pro Kilogramm Körpergewicht in einer Serummengende von 8 ccm. Daher auch die starke Hemmung der nach der Seruminjektion gesetzten Reaktionen. Das zeigt uns am deutlichsten, daß die prophylaktische Serumwirkung nicht den ergotropen Wirkungen zuzuschreiben ist: einerseits waren 8 ccm Serum weniger wirksam als 0,75, 0,85, 1,0 und 1,5 ccm; offenbar nur darum, weil sie viel weniger Antitoxin enthielten, andererseits aber konnten sie eine starke Hemmung der nachträglichen Reaktionen bewirken, was in

dem Maße bei Anwendung wirklich antitoxinfreier Substrate, wie wir gleich sehen werden, nie vorkommt.

Dieses Beispiel zeigt uns noch einmal, wie vorsichtig man bei der Applikation „antitoxinfreier“ Sera sein muß. Ähnlich wie das Antipestserum waren auch Scharlach-, Streptokokken- und Meningokokkenserum beträchtlich antitoxisch wirksam.

Die Unterdrückung der mit der Seruminjektion *gleichzeitig* applizierten Diphtherietoxinreaktion ist bereits im höheren Maße von der Serumdosis abhängig. Eine vollkommene Unterdrückung der gleichzeitigen Reaktion erhielten wir erst von 100 Antitoxineinheiten per Kilogramm Körpergewicht an. Bei 50 Antitoxineinheiten pro Kilogramm Körpergewicht und darunter kam die gleichzeitige Reaktion zur abgeschwächten, aber noch sehr deutlichen Entwicklung.

Die *retrospektive*, therapeutische Antitoxinwirkung war in unseren Versuchen viel weniger deutlich und schien nur bis zu einem gewissen Grade von der Antitoxindosis abhängig zu sein. Sie war bei 50 Antitoxineinheiten pro Kilogramm Körpergewicht viel weniger deutlich als bei 100 und 500 Antitoxineinheiten pro Kilogramm Körpergewicht, jedoch am deutlichsten bei 100 Antitoxineinheiten. Wir haben es hier — worauf sowohl *Schick* als *von Gröer* bereits hingewiesen haben — mit einer komplexen Erscheinung zu tun, welche weniger von der Antitoxin-, als von der Serumdosis, wie von individuellen Eigentümlichkeiten des Probanden sowie Resorptionsverhältnissen abhängig ist. Das Heilserum wirkt eben in erster Linie prophylaktisch.

Das Gesamtergebnis dieser 5 Versuche zeigt uns eine eindeutige, rückhaltlose Bestätigung der von *Schick*, *Kassowitz* und *Busacchi* bei älteren Kindern festgestellten Regeln der Antitoxinwirkung. Das Neugeborene verhält sich somit in dieser Beziehung genau so wie die älteren Kinder.

Nach diesen Feststellungen haben wir nun noch den Einfluß reiner ergotroper Eingriffe auf die Diphtherietoxinreaktion bei Neugeborenen studiert.

Wir benutzen hierzu *Caseosan* und *inaktiviertes Hammelserum*, als das einzige antitoxinlose Serum, welches uns zur Verfügung stand.

Die Ergebnisse dieser zwei Versuche zeigen uns die Tabellen VI u. VII

Versuch 6. Szarko ♂, geb. am 12. IV. 1922. 2 Tage alt. Nabelschnurblut antitoxinlos. Körpergewicht am Versuchstage 3050 g. Toxin Marburg 1 : 2000.
Injektion von 1 ccm Caseosan intramuskulär am 15. IV. 1^h p. m.

Ergebnis: Deutliche Steigerung der Reaktionen vor der Caseosaninjektion, anfängliche Steigerung, sodann leichte, aber deutliche Hemmung der Reaktionen von der gleichzeitigen an. Wirkung mit der des Antitoxins nicht vergleichbar.

Tabelle VI.

Datum	Kontrolle	5 Std. vor	3 Std. vor	Gleichzeitig	2 Std. nach	5 Std. nach
14. IV. 8 ^h a. m.	Injektion	—	—	—	—	—
15. IV. 8 ^h a. m.	14×8	Injektion	—	—	—	—
15. IV. 10 ^h a. m.			Injektion	—	—	—
15. IV. 1 ^h m.				Injektion	—	—
15. IV. 3 ^h p. m.					Injektion	—
15. IV. 6 ^h p. m.						Injektion
16. IV. 8 ^h a. m.	17×11 Nekr.	12×11	12×11	8×5	8×6	6×6
17. IV. 8 ^h a. m.	11×7 Nekr.	25×22	25×22	22×18	26×15	22×16
18. IV. 8 ^h a. m.	10×10 Pigm.	17×13 Nekr.	13×11 Nekr.	10×9 Nekr.	16×7	16×8
19. IV. 8 ^h a. m.	10×8 Pigm.	15×11 Pigm.	11×9 Nekr.	9×7 Nekr.	10×7	12×7
21. IV. 8 ^h a. m.	Pigm.	10×10 Pigm.	10×5 Pigm.	7×7 Pigm.	6×4 Pigm.	10×4 Pigm.

Versuch 7. Staszko ♀, geb. am 3. V. 1922. 5 Tage alt. Nabelschnurblut antitoxinlos. Körpergewicht am Versuchstage 2950 g. Toxin Marburg 1 : 2000.

Injektion von 1,5 ccm inakt. Hammelserum (antitoxinfrei) intramuskulär, am 9. V. 1^h 30' p. m.

Ergebnis: Reaktion 6 Stunden vor, unbeeinflusst, Reaktion 3 Stunden vor, und die gleichzeitige leicht gehemmt. Reaktion nach den Seruminjektionen anfänglich stark gesteigert. Wirkung mit der des Antitoxins nicht vergleichbar.

Tabelle VII.

Datum	Kontrolle	6 Std. vor	3 Std. vor	Gleichzeitig	2 Std. nach	5 Std. nach
8. V. 8 ^h a. m.	Injektion	—	—	—	—	—
9. V. 8 ^h a. m.	10×10	Injektion	—	—	—	—
9. V. 11 ^h a. m.			Injektion	—	—	—
9. V. 2 ^h p. m.				Injektion	—	—
9. V. 4 ^h p. m.					Injektion	—
9. V. 7 ^h p. m.						Injektion
10. V. 8 ^h a. m.	9×9	9×7	8×6	10×8	18×10	25×25
11. V. 8 ^h a. m.	9×8	10×6	6×6	7×6	8×5	12×7

Man sieht zuerst, daß in beiden Fällen sämtliche Diphtherietoxinreaktionen zur vollen Ausbildung gelangen. Die ergotrope Wirkung ist somit mit der Antitoxinwirkung sogar in den kleinsten Dosen (vgl. hierzu Tabelle V) nicht zu vergleichen. Antitoxinfreie Substrate sind

auch beim Neugeborenen nicht imstande, die spezifische Diphtheriewirkung aufzuheben.

Sie beeinflussen nur die Entzündungsvorgänge, und zwar sowohl in verstärkendem, als hemmenden Sinne (negative und positive Phase der Entzündungsbeeinflussung). Die Caseosanwirkung war deutlicher als die Serumwirkung. Besonders auffallend war hier die vorübergehende Steigerung der Reaktionen der schließlich gehemmten Reaktionen nach der Caseosaninjektion.

Somit konnten ebenfalls die prinzipiellen Feststellungen von Gröers über die ergotrope Serumwirkung auf den Verlauf der Schickschen Reaktion auch bei Neugeborenen bestätigt werden, mit dem einzigen Unterschied, daß die negative Phase der ergotropen Entzündungsbeeinflussung beim Neugeborenen viel stärker und ausgedehnter als bei älteren Kindern hervortritt.

Diskussion der Resultate.

Die Ergebnisse unserer Versuche, welche einwandfrei gezeigt haben, daß das Neugeborene genau so das Diphtherieantitoxin im Kampfe mit der schädlichen Wirkung des Diphtherietoxins verwerten kann wie das ältere Kind, stehen also in krassem Widerspruch mit der Feststellung Kirsteins, daß Neugeborene, welche Antitoxin in ihrem Blute enthalten, es nicht verwerten können und daher dennoch an Diphtherie erkranken.

Es gibt nur 4 Möglichkeiten, welche uns diesen Widerspruch erklären könnten.

1. Das Diphtherietoxin spiele in der Pathogenese der klinischen Diphtherie keine oder eine nur untergeordnete Rolle. Dann könnte die Diphtherieerkrankung auch bei sämtlichen prophylaktisch geschützten Individuen auftreten.

2. Das durch Kirstein im Nabelschnurblut festgestellte Antitoxin wäre bereits zur Zeit der Erkrankung (einige Tage später) eliminiert worden.

3. Es wären viel höhere Antitoxinkonzentrationen im Blute notwendig als die, welche maximal im Neugeborenenblute vorkommen, um eine Schutzwirkung auszuüben.

4. Die von Kirstein bei antitoxinhaltigen Neugeborenen beobachteten Erkrankungen wären keine Diphtherieprozesse, sondern Mischinfektionen bei Diphtheriebacillenträgern.

ad 1. Die Annahme, daß Diphtherietoxin nicht das auslösende Agens der Diphtherieerkrankung sei, ist, nach allem, was wir bis heute über Diphtherie wissen, sehr unwahrscheinlich. Um diese Annahme zu stützen, müßten wir zur Diskussion aus der Zeit von M. Kassowitz zurückgreifen, welcher doch eine ungeheure klinische und experimentelle Erfahrung der letzten Dezennien entgegenzustellen wäre.

ad 2. Daß normales passiv zugeführtes Antitoxin des Neugeborenen sehr rasch aus dem Kreislauf verschwinden kann, ist bekannt. Immerhin ist eine derartig rasche Eliminierung desselben, wie sie in den Fällen Kirsteins anzunehmen wäre, recht unwahrscheinlich.

ad 3. Antitoxinmengen um 1 A. E. in 1 cem Serum galten bisher als sehr hoch. Die Mehrzahl der normalen immunen menschlichen Individuen, wie die Untersuchungen von v. Gröer und Kassowitz gezeigt haben, besitzt bei weitem geringere Antitoxinmengen in ihrem Blute. Die innerhalb der ersten 24—48 Stunden nach intramuskulärer Seruminjektion erreichbaren Antitoxinkonzentrationen bei Applikation von 50—100 A. E. pro Kilogramm Körpergewicht schwanken nach

unseren Erfahrungen (vgl. auch *Schick*) meist zwischen 0,1—0,8 A. E. in 1 ccm Serum, selten erreichen sie 1,0 und darüber. Die nach einer intramuskulären Seruminjektion erreichbare Antitoxinkonzentration im Blute des Probanden ist von vielen Faktoren abhängig und keinesfalls nur durch die angewandte Serumdosis bestimmbar. Tatsache ist, daß bereits bei einer innerhalb der ersten 24 Stunden — passiv erreichten — Konzentration von 0,1 A. E. in 1 ccm Serum die *Schickschen* Reaktionen nach der Seruminjektion bereits negativ ausfallen. Somit können wir vorderhand daran festhalten, daß die von uns künstlich durch Injektion von Heilserum erzeugten Antitoxinkonzentrationen im Blute unserer Neugeborenen denjenigen entsprechen, welche normalerweise bei geschützten Individuen vorkommen. Übrigens wird diese Frage in einer der folgenden Mitteilungen dadurch entschieden, daß wir bei natürlich immunen Neugeborenen bekannten Antitoxinserumtiters diejenigen Toxinmengen bestimmen werden, welche noch eine deutliche positive Intracutanreaktion erzeugen können. Hervorzuheben ist, daß wir in unseren vorläufigen Versuchen bereits sehr hohe Toxindosen angewandt haben, ohne eine Spur von Reaktion zu erhalten. Somit ist auch diese Annahme unwahrscheinlich.

ad 4. Daß bei Neugeborenen und jungen Kindern Rhinitiden, Conjunctivitiden und Omphalitiden vorkommen, welche klinisch einer Diphtherie täuschend ähnlich aussehen — ist eine dem Pädiater geläufige Tatsache. Finden sich nun zufälligerweise noch Löffler-Bacillen in solchen Entzündungsherden vor, dann ist die Fehldiagnose unvermeidlich. Es ist somit nicht verwunderlich, wenn solche Affektionen als Diphtherie betrachtet werden. Kommen sie bei antitoxinlosen Individuen zustande, dann können sie schließlich zu einer wirklichen Diphtherieerkrankung führen. Bei normal geschützten Kindern heilen sie jedoch ohne spezifische Behandlung, wie das auch in der Mehrzahl der *Kirsteinschen* Fälle der Fall war. *Wir haben ja bisher die Anwesenheit genügender Mengen normalen Antitoxins im Blute bei diphtherieverdächtigen Individuen differentialdiagnostisch verwertet und solche Fälle — trotz des diphtherieähnlichen Bildes — für keine Diphtherie gehalten.*

Solange wir über keine anderen Beweise der prophylaktischen Unwirksamkeit des Diphtherieantitoxins als die Tatsache diphtherieähnlicher Affektionen bei natürlich geschützten Neugeborenen verfügen, werden wir diese letztere Annahme für die wahrscheinlichste halten müssen.

Allem Zweifel an der Bedeutung der natürlichen antitoxischen Diphtherieimmunität des Neugeborenen zum Trotz steht die Tatsache der großen Seltenheit der Neugeborenenendiphtherie fest. Sogar in manchen Frauenkliniken, in welchen Diphtheriebacillenträger unter den Neugeborenen geradezu enorm verbreitet sind (bis 84,8% s. bei *Kirstein*), übersteigt die Diphtheriemorbidität nie 46—20% der infizierten Fälle, d. h. die theoretische Zahl der ungeschützten, erkrankungsfähigen Individuen. Meistens ist sie sogar noch viel geringer. Das ist doch auffallend. Sicherlich würde es Niemandem einfallen, diese Resistenz der Neugeborenen Diphtherie gegenüber lediglich nur einem einzigen Faktor zuzuschreiben, daß aber hierbei die Serumimmunität eine hervorstechende Rolle spielen muß, ist für den Unvoreingenommenen mehr wahrscheinlich.

Eine andere Frage ist es, daß, wie *Kirstein* hervorhebt, die künstliche mittelbar oder unmittelbar aktive Immunisierung der Neugeborenen außerstande ist die Morbiditätsziffer herabzudrücken. Wir stimmen mit ihm darin überein, denn nach unseren Erfahrungen gelingt es äußerst schwer, ein Individuum, welches kein Antitoxin autochton zu bilden vermag, zur Antitoxinproduktion zu zwingen. Bei Erwachsenen und Neugeborenen wird die aktive Diphtherieimmunisierung nur den Immunitätstitern der bereits Immunen in die Höhe treiben, aber kaum die Nichtimmunen zur Antitoxinproduktion anregen. Anders im Kindesalter.

Hier haben wir drei Kategorien von Individuen: solche, welche dauernd Antitoxin besitzen, solche, welche zwar vorübergehend kein Antitoxin bilden, daher auch erkrankungsfähig sind, jedoch infolge ihrer Antitoxinbildungsbereitschaft als fakultativ immun aufzufassen sind, und schließlich die nicht immunen, schlechten Antitoxinbildner. Hier kann also die aktive Immunisierung die fakultativ immunen Kinder zur beschleunigten Antitoxinbildung anregen und daher auch die Morbiditätsziffer beeinflussen.

Die vorstehenden Bemerkungen sollen die Frage der prophylaktischen Wirksamkeit des natürlichen und passiv zugeführten Diphtherieantitoxins keinesfalls unter allen Umständen erschöpfen. Ihr Zweck war nur, zu zeigen, daß wir vorderhand noch gar nicht an ihr zu zweifeln brauchen und ruhig die weitere Beweisführung erwarten können.

Zusammenfassung.

1. *Das passiv zugeführte Diphtherieantitoxin wirkt im Neugeborenenorganismus nach genau denselben Gesetzen, welche für das ältere Kind festgestellt worden sind (Schick). Von einer von dieser Regel abweichenden „biologischen Eigentümlichkeit des Neugeborenen“ (Kirstein) ist daher gar keine Rede.*

2. *Die von Kirstein beobachteten Fälle angeblich zweifelloser Diphtherieerkrankung bei natürlich geschützten Individuen sind daher jedenfalls nicht dahin zu deuten, daß das serumimmune Neugeborene nichts mit seinem Antitoxin anzufangen weiß.*

3. *Die nur ergotrop und nicht antitoxisch wirksamen Substrate können auch im Neugeborenenorganismus die spezifische Antitoxinwirkung nicht ersetzen. Auch sie wirken hier prinzipiell ebenso wie im älteren Organismus (v. Gröer).*

Literaturverzeichnis.

¹⁾ von Gröer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **7**. 1918. — ²⁾ von, Gröer, Zeitschr. f. Kinderheilk. **25**. 1920. — ³⁾ von Gröer und Kassowitz, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **23**, 1914 und **28**. 1919. — ⁴⁾ Kirstein, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 46; Arch. f. Gynäkol. **115**. 1921. — ⁵⁾ Rominger, Zeitschr. f. Kinderheilk. **23**. 1919. — ⁶⁾ Schick, Kassowitz und Busacchi, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **4**. 1915.

Lemberg, Senatorska 5.