

IV. Aus dem Institut für Infektionskrankheiten in Berlin. Ueber die Blutserumtherapie bei Diphtherie.¹⁾

Von Dr. H. Kossel, Assistenten am Institut.

M. H.! Herr Geheimrath Koch hat mich beauftragt, den von Ihnen gewünschten Vortrag über die Behandlung der Diphtherie mit Diphtherieheilserum zu halten. Ich möchte Ihnen zunächst über die Gewinnung des Serums nach Behring und Ehrlich kurz berichten und dann die von mir unter Leitung von Herrn Geheimrath Koch am Krankenbett gemachten Beobachtungen mittheilen, die sich bei den jetzt seit zwei Jahren auf der Krankenabtheilung des Instituts fortgesetzten Untersuchungen ergeben haben.

Die Blutserumtherapie Behring's ist, wie Sie wissen, aufgebaut auf der grundlegenden Thatsache, dass das Blut des gegen eine bestimmte Krankheit immunisirten Thieres instande ist, ein beliebiges Individuum derselben oder einer anderen Thierspecies gegen diese Krankheit unempfindlich zu machen.

Hat man z. B. ein Thier gegen Tetanus- oder Diphtheriebacillen immunisirt und injicirt eine geringe Menge seines Blutes einem anderen Thiere, so wird das letztere für eine bestimmte Zeit gegen eine Impfung mit dieser Bacterienart refractär sein.

Die Diphtheriebacillen gehören nun zu denjenigen Bacterien, welche in der ausgesprochensten Weise durch ihre giftigen Producte krankmachend auf den Organismus einwirken. Will man also ein Thier gegen die Wirkung der Diphtheriebacillen immunisiren, so muss man vor allen Dingen dafür sorgen, dass es widerstandsfähig gegen das Diphtheriegift wird. Man kann einem Thier eine hochgradige Immunität gegen ein Gift dadurch verleihen, dass man es fortgesetzt mit steigenden Dosen des Giftes injicirt, welche jedes mal ausreichen, um das Thier krank zu machen, ohne es zu tödten. Mit der Unempfindlichkeit des Thieres gegen das Gift steigt dann die immunisirende Fähigkeit seines Blutserums, wie Ehrlich für die giftigen Pflanzeneiweisse, Behring für die Bacteriengifte gezeigt haben.

Man verfährt nun nach Behring und Ehrlich und Wassermann bei der Immunisirung von Thieren gegen Diphtherie in der Weise, dass man ihnen erst kleine und dann immer grössere Dosen Diphtheriegift unter die Haut injicirt. Letzteres gewinnt man, wie Roux und Yersin gezeigt haben, indem man geeignete Diphtheriebacillenculturen in grosse Kolben mit Nährbouillon impft und nach circa vier Wochen durch Zusatz von 0,5 % Carbol oder 0,3 % Trikresol die Bacillen abtödtet. Die todtten Bacillenleiber fallen dann beim Stehen der Bouillon zu Boden und die darüber stehende klare Flüssigkeit enthält das Gift gelöst.

Die Thiere reagiren auf die Einspritzungen des Giftes mit Fieber, teigigen Anschwellungen an der Injectionsstelle und, was das wichtigste ist, mit der Production des specifischen Antitoxins. Nach jeder derartigen Reaction treten im Blute des betreffenden Thieres die Schutzkörper auf und zwar nach jeder Injection in grösserer Menge. Die Behandlung des Thieres mit Gift wird so lange fortgesetzt, bis das Blut die Heilkörper in genügender Menge enthält.

Dies controllirt man dadurch, dass man von Zeit zu Zeit dem Thier kleine Mengen Blut entzieht und auf seine Wirksamkeit prüft. Das Verfahren beruht auf der zuerst von Behring und Kitasato gemachten Beobachtung, dass Gift und specifisches Gegengift, im Reagensglase gemischt, sich neutralisiren. Der Prüfungsmodus, welcher jetzt beim Diphtherieserum angewendet wird, stammt von Ehrlich und ist folgender. Von einem Gift, dessen Wirkung auf Meerschweinchen genau bekannt ist, wird die zehnfache Menge der tödtlichen Minimaldosis, also z. B. 1,0 mit verschiedenen Mengen des zu untersuchenden Blutes, z. B. 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1, gemischt und die fünf Mischungen fünf verschiedenen Meerschweinchen injicirt. Dann wird, will ich annehmen, das Thier, welches 0,3 Blut + 1,0 Gift bekommen hat, ohne alle Krankheitserscheinungen bleiben, das zweite Thier (0,25 Blut + 1,0 Gift) wird eine kaum erbsengrosse Infiltration bekommen, das dritte (0,2 Blut + 1,0 Gift) wird ein grösseres Infiltrat haben, das sich nekrotisch abstösst. Das vierte (0,15 + 1,0 Gift) wird mit einer Necrose nach circa 14 Tagen zugrunde gehen, das fünfte (0,1 + 1,0 Gift) wird acut in zwei Tagen an

¹⁾ Nach einem vor Militärärzten am 11. October 1894 gehaltenen Vortrage.

Diphtherieintoxication sterben. Dann wissen wir, 0,3 Blut sind nothwendig, um die 10fach tödtliche Giftmenge vollständig zu paralysiren.

Um die Verständigung über den Werth eines Serums zu erleichtern, bezeichnen Behring und Ehrlich ein bestimmtes Serum als Normalserum, nämlich ein solches, von dem 0,1 genügen, um die 10fach tödtliche Giftmenge unschädlich zu machen, und sagen: 1 ccm Normalserum enthält 1 Immunisirungseinheit. Also ein Serum, von dem 0,01 zur Giftneutralisirung ausreichen, stellt ein 10faches Normalserum dar, resp. 1 ccm desselben enthält 10 Immunisirungseinheiten.

Durch die Versuche von Ehrlich und mir ist nun festgestellt, dass zur Heilung der Diphtherie bei Kindern mindestens 500 Immunisirungseinheiten injicirt werden müssen, d. h. 10 ccm eines 50fachen resp. 5 ccm eines 100fachen Normalserums. Ist durch die vorläufige Blutprüfung nachgewiesen, dass das Blut eines zur Serumgewinnung immunisirten Thieres diesen Werth besitzt, so wird dem Thier eine grössere Blutentziehung gemacht, das Blut in sterilisirten Gefässen aufgefangen und in den Eisschrank gestellt, bis es geronnen ist. Das ausgeschiedene klare Serum wird abgeschöpft, mit 0,5% Carbol versetzt, um es haltbar zu machen, und das Diphtherieheilmittel ist fertig.

Zweckmässig wählt man zur Immunisirung grosse Thiere, besonders Pferde, schon weil die Blutentziehung bei diesen viel ergiebiger ist.

Gehen wir jetzt zu der Anwendung des Serums am Menschen über, so muss ich einige Bemerkungen über den diphtherischen Krankheitsprocess vorausschicken.

Jeder Arzt weiss aus Erfahrung, dass die Diphtherie in derselben Familie bei den verschiedenen Mitgliedern verschieden auftreten kann. Bei einem Kinde sehen Sie das gewöhnliche Bild einer folliculären Angina. Am nächsten Tage hat sich wohl ein geringer Belag von weisslicher Farbe von den folliculären Pfropfen auf die benachbarten Theile fortgesetzt, die Veränderungen gehen aber schnell zurück, und das Kind ist anscheinend genesen. Ein zweites Kind macht vielleicht eine Erkrankung des Rachens mit Bildung von stärkeren fibrinösen Pseudomembranen durch, bekommt aber in der anscheinend schon beginnenden Reconvalescenz eine Erkrankung des Larynx, die zur Tracheotomie führt. Bei einem dritten Kinde endlich sehen Sie bald die ganzen Rachenorgane und die Schleimhaut der Nase sich mit dicken Pseudomembranen bedecken und nach wenigen Tagen unter Hinzutreten schwerster Allgemeinerscheinungen den Tod eintreten.

Wollten Sie diese drei Erkrankungen vom rein anatomischen Standpunkt auffassen, so würden Sie niemals auf den Gedanken kommen, dass drei so verschiedene Krankheitsformen durch ein und dasselbe Mittel beeinflusst werden könnten. Forschen Sie aber nach der Ursache der Veränderungen, so finden Sie, dass alle drei Formen auf dieselbe Ursache zurückzuführen sind, nämlich auf eine Infection mit Diphtheriebacillen. Diese Infection hat nur infolge von Factoren, die wir nicht genau kennen, die wir aber unter dem Namen individuelle Disposition zusammenfassen, so verschiedenartige lokale Erscheinungen gemacht.

Aber wenn Sie von den letzteren absehen, so bieten die drei Krankheitsbilder in ihrem Verlauf doch etwas Gemeinsames. Sie sehen, dass das anscheinend an folliculärer Angina erkrankte Kind nach einigen Wochen eine Schlundlähmung bekommt, dass das tracheotomirte Kind plötzlich an Herzlähmung zugrunde geht. Sie erkennen auch an dieser specifischen Wirkung des Diphtheriegiftes, dass die drei Krankheitsformen zumgehören, und können sich jetzt vorstellen, dass es für sie ein gemeinsames Heilmittel giebt.

Aus diesen Gründen wird die Diagnose für uns durch den Nachweis der Diphtheriebacillen und nicht durch den lokalen Krankheitsprocess allein entschieden.¹⁾

Wann können wir nun ein Kind durch Antitoxin mit Erfolg behandeln? Natürlich giebt es auch für das Serum eine Grenze der Wirksamkeit.

Wenn der diphtherische Process schon tief in die Bronchen und Lungen herabgestiegen ist, so dass selbst die Tracheotomie keine Erleichterung mehr verschafft, kommt auch die Serumbehandlung zu spät. Wenn ferner zum diphtherischen Process Complicationen hinzutreten sind, indem andere Bakterien, speciell Streptococcen, sich im Rachen ansiedeln und von dort in die Drüsen und die Blutbahn dringen, kann ein Diphtherieantitoxin wohl nützen, aber nicht mehr mit Sicherheit heilen. Hat endlich der Körper schon tagelang unter der Einwirkung des Giftes gestanden, so schafft die Behandlung mit Serum dem Körper wohl augenblicklich Erleichterung, aber die Prognose bleibt zweifelhaft, weil

¹⁾ Zur Stellung der Diagnose genügt im Nothfall die mikroskopische Untersuchung. Ich wende zur Diagnose das Culturverfahren an, indem ich ein Stückchen Membran auf der Oberfläche des in Petri'sche Schälchen ausgegossenen und erstarrten Agars verreihe.

man nicht weiss, welche Veränderungen schon an Nerven, Herzmuskeln und Nieren vor sich gegangen sind.

In solchen Fällen, die spät in Behandlung kommen, sieht man denn auch zuweilen den Tod an Herzlähmung eintreten. Trotzdem würde ich stets auch die verzweifeltsten Fälle in Behandlung nehmen, weil man niemals mit dem Mittel schaden, sondern nur nützen kann.

Nach diesem Princip sind wir im Institut für Infektionskrankheiten verfahren und haben die Mortalität dauernd auf 16% aller eingelieferten Diphtheriefälle sinken sehen. Von den am ersten und zweiten Krankheitstage eingelieferten Kindern haben wir kein einziges verloren. Ich bin überzeugt, dass es gelingt, jeden frischen Fall von echter Diphtherie durch Anwendung einer genügenden Menge Antitoxin zu heilen.

Man deutet die günstigen Resultate der Serumbehandlung mit Vorliebe dadurch, dass man sagt, es herrsche eine leichte Epidemie. Für unsere Versuche ist dieser Einwand hinfällig, da sie sich über einen viel zu grossen Zeitraum ausdehnen und da Versuche bei anderen Epidemien und in anderen Orten gleiche Resultate ergeben haben.

Gleich günstige Resultate wie bei uns sind nämlich nach uns im Kaiser und Kaiserin Friedrich-Krankenhaus und von Roux in Paris durch die Serumtherapie erreicht worden.

Was nun die Wirkung des Serums anbelangt, so muss vor allen Dingen hervorgehoben werden, dass es keine schädlichen Wirkungen äussert. Es erhöht die Temperatur nicht und wirkt nicht ungünstig auf Nieren oder Herz. Albuminurie ist als Folge der Injection niemals von mir beobachtet worden. Zuweilen bildet sich an der Injectionsstelle nach mehreren Stunden eine Schmerzhaftigkeit aus, die aber am nächsten Tage meist verschwunden ist. Auch tritt in einzelnen Fällen nach mehreren Tagen ein völlig harmloser urticariaähnlicher Ausschlag auf.

Die Wirkung des Mittels auf den lokalen Process kennzeichnet sich durch eine beschleunigte Ablösung der Membranen. Am Tage nach der Injection werden Sie allerdings häufig erstaunt sein, Theile, welche am Tage vorher frei waren, mit Membranen bedeckt zu sehen. Sie dürfen daraus aber nicht auf ein Fortschreiten des Processes schliessen, sondern die Membranen bilden sich nur auf solchen Theilen der Schleimhaut, welche zur Zeit des Beginns der Antitoxinwirkung schon inficirt und durch Schwellung und Röthung als solche gekennzeichnet waren. Nach weiteren 24 Stunden sehen Sie deutlich, dass der Process zum Stillstand gekommen ist, und bemerken schon hier und dort beginnende Abstossung der Membranen. Die Infiltrationen der Halsdrüsen gehen oft rapide zurück.

Noch deutlicher als die Wirkung auf den lokalen Process ist die auf das Allgemeinbefinden. Einige Stunden nach der Serum injection beginnt die Temperatur zu sinken, die Pulsfrequenz geht herab, und Sie können bei frischen Fällen innerhalb 24 Stunden eine Rückkehr der Temperatur und des Pulses zur Norm beobachten. Wenn Sie dann die oben beschriebene Erscheinung der scheinbaren Ausbreitung des Processes im Rachen haben, ist der Contrast zwischen Allgemeinbefinden und lokalem Befund oft ein höchst merkwürdiger. Das Kind sitzt munter im Bett, und dabei besteht noch eine ausgedehnte lokale diphtherische Affection. Ich habe die Temperatur innerhalb 24 Stunden von 40° auf 37° und den Puls von 160 auf 96 Schläge sinken sehen, und zwar dauert diese Entfieberung in frischen Fällen an. Steigt das Fieber wieder zur alten Höhe an, so können Sie mit Sicherheit auf Complicationen, z. B. Otitis media, beginnende Drüsenabscedirungen, acute Exantheme, Pneumonie schliessen.

Bei den diphtherieähnlichen Erkrankungen, diphtheroiden Anginen, den sogenannten Scharlachdiphtherien ohne Diphtheriebacillen wird Temperatur und Puls durch das Mittel nicht beeinflusst, bei vorgeschrittenen Fällen von echter Diphtherie vom dritten Krankheitstage an nur dann, wenn die vorliegenden Complicationen es nicht von vornherein ausschliessen.

Auf Lähmungen müssen Sie sich, wie gesagt, in einigermaassen spät zur Behandlung kommenden Fällen gefasst machen, in frischen Fällen brauchen Sie sie nicht zu fürchten. Das Uebergreifen des Processes auf den bis dahin freien Kehlkopf habe ich, seit ich Antitoxin anwende, nie gesehen.

Die Injection nehmen Sie am besten über den unteren seitlichen Partien des Thorax, unter der Axilla vor. Die Haut ist dort leicht verschieblich und das Unterhautgewebe geeignet, selbst grosse Flüssigkeitsmengen leicht aufzunehmen und zu resorbiren. Bei Kindern mit Athemnoth würde ich die Injection in den Oberschenkel vorziehen. Nach Heubner's Vorschlag massire ich neuerdings die Injectionsstelle nicht.

Für die Injection bedienen Sie sich am besten der Kochschen 10 ccm-Spritze. Nachdem Sie Canüle und Spritze durch

Ausspülung mit Alkohol absolutus und nachfolgende Entfernung des Alkohols durch 0,5%ige Phenollösung gereinigt haben, saugen Sie den Inhalt eines Fläschchens auf, indem Sie den comprimierten Gummiballon nach Auflegen eines Fingers auf die Oeffnung sich langsam ausdehnen lassen. Nachdem das Serum in das Glasrohr eingetreten ist, schliessen Sie den Hahn und stechen die Canüle an einer vorher durch Abreiben mit Alkohol gereinigten Hautstelle ein. Nachdem der Hahn geöffnet ist, treiben Sie durch leichte Compression des Ballons unter Auflegen eines Fingers auf seine Oeffnung langsam das Serum aus der Spritze heraus. Wenn die Canüle herausgezogen ist, empfiehlt es sich, die Einstichstelle durch Watte und Jodoformcollodium zu verschliessen, weil bei weiten Canülen sonst leicht ein Theil des Serums aus der Stichöffnung fliesst.

Die Fabrik, welche die Lieferung von Heilserum unter Controlle von Behring und Ehrlich übernommen hat, die Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning in Höchst a. M. geben das Serum in drei verschiedenen Flaschen ab, deren Inhalt stets auf einmal zu injiciren ist.

No. I enthält 600 Immunisirungseinheiten (siehe oben) und genügt für frische Fälle am ersten und zweiten Krankheitstage.

No. II enthält ca. 1000 Immunisirungseinheiten und würde bei mehr als zwei Tage alten Diphtherieen oder besonders schweren Diphtherieen am ersten und zweiten Tage oder bei jeder Betheiligung des Kehlkopfes zu geben sein.

No. III = 1500--1600 Einheiten wird injicirt bei Erwachsenen oder bei sehr schweren verschleppten Diphtherieen der Kinder.¹⁾

Erweist sich durch die Beobachtung die injicirte Dosis am nächsten Tage als zu gering, so ist die Einspritzung unverzüglich zu wiederholen. Im allgemeinen ist es aber rathsam, sofort die ganze Menge zu injiciren, welche voraussichtlich nothwendig ist.

Wenn Sie die Fälle frisch in Behandlung nehmen, werden Sie sich über eine besondere Kostspieligkeit der Serumbehandlung nicht zu beklagen haben. Bedenken Sie nur, was sonst die Pflege eines Kindes mit Arzneien, Inhalationsapparat etc. besonders bei lang-samer Reconvalescenz kostet. Bei der Serumtherapie kommen Sie ohne alle anderen Mittel aus. Ich lasse nur für möglichste Reinhaltung der Mundhöhle durch Ausspülungen sorgen, vermeide aber alles Pinseln oder dergleichen.

Wollen Sie noch gesunde Familienangehörige der Kranken gegen die Krankheit schützen, so werden Sie diesen Effect nach dem neuesten Prospect der Höchster Fabrik durch Injection des vierten Theiles von Flasche I erreichen. Die Erfahrungen darüber, wie lange der durch eine solche Injection verliehene Schutz anhält, sind aber noch nicht abgeschlossen. Sie müssen bedenken, dass die Antikörper nach einiger Zeit wieder ausgeschieden werden und dass dann der Körper ebenso schutzlos gegen die Infection ist, wie vor der Injection.

Ich würde mich auf einen länger als 14 Tage bis 3 Wochen dauernden Schutz nicht gefasst machen und lieber nach dieser Zeit die Injection wiederholen. Monate lang, wie manche behaupten, hält der Schutz jedenfalls nicht an. Selbstverständlich kommen Erkrankungen an Diphtherie in den nächsten Tagen nach der Immunisirung noch vor bei solchen Individuen, welche zur Zeit der Schutzimpfung schon inficirt waren. In einem solchen Falle würde ich sofort die Heildosis No. I injiciren, wenn auch die Erfahrung gezeigt hat, dass Erkrankungen nach kurz vorhergegangener Immunisirung meist leicht verlaufen.

Soweit reichen die Erfahrungen, welche uns bisher über die Serumtherapie bei Diphtherie zu Gebote stehen.