

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

## Ueber Antitoxinausscheidung bei einem mit Tetanusserum behandelten Menschen.<sup>1</sup>

Von

Dr. K. Vagedes, Assistenzarzt II. Classe,  
commandirt zum Institut für Infectionskrankheiten.

Wenn auch der Werth der specifischen Serumbehandlung bei der Diphtherie immer mehr und mehr anerkannt wird, so sind die bisherigen mit specifischem Serum bei tetanuskranken Menschen angeblich erzielten Erfolge zum mindesten zweifelhafter Natur und können einer scharfen Kritik kaum Stand halten. Denn die Fälle von Tetanus, welche man bisher durch das specifische Serum angeblich günstig beeinflusst hat, gehören entweder zu den ganz leichten oder zu den chronisch verlaufenden, welche ja auch ohne jede eingreifende Behandlung eine günstige Prognose gewähren.

Obwohl, wie Brieger<sup>2</sup> und Beck<sup>3</sup> gezeigt haben, nach Infection mit tetanussporenhaltigen Splintern durch Seruminjection Mäuse und Meerschweinchen vor dem Tode nicht gerettet werden können, so hat man doch andererseits unzweifelhaft günstige Einwirkung des Tetanusantitoxins bei Thieren, denen Tetanusgift injicirt wurde, beobachtet. In Folge dessen erscheint es wünschenswerth, weiterhin das Antitoxin auch bei tetanuskranken Menschen anzuwenden, vorausgesetzt, dass man über ein sehr hochwerthiges Serum verfügt. Da ein solches, von Hrn. Prof. Behring hergestellt, im hiesigen Institut vorrätthig war, so wurde das-

---

<sup>1</sup> Eingegangen am 20. Juli 1895.

<sup>2</sup> Brieger und Cohn, Beiträge zur Concentrirung der gegen Wundstarrkrampf schützenden Substanz aus Milch. *Diese Zeitschrift*. Bd. XV. S. 448.

<sup>3</sup> Beck, Experimentelle Untersuchungen über den Tetanus. *Ebenda*. Bd. XIX.

selbe in einer grösseren Menge bei dem Patienten, dessen Krankengeschichte hier folgt, angewendet. Zugleich wurde die Gelegenheit wahrgenommen, die Ausscheidung des Antitoxins aus dem Körper in ihrem zeitlichen Verlauf näher zu verfolgen.

Der 15jährige Tischlerlehrling Felix P. zog sich am 24. April d. Js. beim Holzabladen dadurch eine Verletzung zu, dass sein rechter Mittelfinger zwischen den asphaltirten Erdboden und das niederfallende Ende eines Balkens gerieth. Es entstand eine ca. 1<sup>cm</sup> lange oberflächliche Quetschwunde auf der Kuppe des Fingers welche bald verklebte und nun nicht weiter beachtet wurde. Anfangs Mai traten die ersten Anzeichen des Trismus ein und am 3./V., also 9 Tage nach der Verletzung, bestand Steifigkeit im Nacken und schmerzhaftes Contractur der Rückenmuskulatur. Ein hinzugezogener Arzt excidirte sofort die Ränder der jetzt etwas eiternden Wunde und liess den Patienten auf unsere Krankenabtheilung bringen.

Der Knabe bot bei der Aufnahme das bei Tetanus gewöhnliche Krankheitsbild dar: die krampfhaft aufeinander gepressten Kiefer, der in die Breite und etwas nach oben verzogene Mund, die durch die Contractur der Mm. frontales emporgehobenen Augenbrauen, die schweissbedeckte Stirn, Nackenstarre und Opisthotonus, brettharte Contractur der Bauch- und Brustmuskeln, zeitweise auftretende schmerzhaftes tonische Krämpfe der Rumpfmuskulatur liessen die Krankheit sofort als Tetanus erkennen. Die Beine waren nur selten von schmerzhaften Streckkrämpfen befallen, die Arme, soweit es die starren Brustmuskeln zuliessen, frei beweglich.

Die Temperatur war bei der Aufnahme 36.9°, Puls 80, regelmässig und kräftig, an Lungen und Herz keine nachweisbaren Veränderungen, die Blase war leer. Gleich am 4./V., Mittags 12 Uhr, wurden dem Knaben zunächst 10 <sup>grm</sup> eingetrockneten Tetanusantitoxins (Pferdeserum) vom Werthe 5 000 000 in 60 <sup>ccm</sup> Wasser gelöst unter die Haut der rechten Brustseite gespritzt. Vorher war die Injectionsflüssigkeit genau mikroskopisch auf etwaigen Bakteriengehalt untersucht und von derselben Agarplatten ausgestrichen worden. Die Flüssigkeit erwies sich, wie auch die Folge der Injectionen lehrte, als durchaus steril. Abends 7½ Uhr wurde dem Patienten dieselbe Dosis wie Mittags unter die Haut des rechten Oberschenkels und am folgenden Tage Vormittags 10½ Uhr unter die Haut der linken Brustseite injicirt.

Während der ersten Nacht war der Schlaf durch Schmerzen im rechten Oberschenkel sowie durch einzelne Krampfanfälle unterbrochen.

Am 5./V. ist die Haut der Injectionsstelle am rechten Oberschenkel handtellergross geröthet, leicht geschwollen und stark druckempfindlich.

Temperatur Morgens 8 Uhr 38°, Puls 92, stark gespannt.

Schlucken von Flüssigkeit wie 4./V., ohne Eintreten von Krämpfen möglich (Patient trinkt durch ein Glasrohr). Die Zahnreihen können ca. 1<sup>cm</sup> von einander entfernt werden. Im Laufe des Tages treten etwa 4 bis 5 stärkere Krampfanfälle mit vermehrtem Trismus und Opisthotonus ein; Arme und Beine bleiben völlig frei.

Abends 8 Uhr Temperatur 37.5°.

6./V. In der Nacht ruhiger Schlaf (1 <sup>grm</sup> Chloralhydrat). Die Schmerzen im rechten Oberschenkel haben nach Application einer Eisblase nachgelassen. Oeffnen der Thür des Krankenzimmers beim Morgenbesuch löst einen nicht sehr starken Krampfanfall aus.

Temperatur 8 Uhr Morgens 37.5°, Puls 80, regelmässig. Urin noch nicht entleert; die Blase ragt drei Querfinger über die Symphyse hinaus. Im lauwarmen Bade entleert Patient ca. 200 <sup>cem</sup> bernsteinhellen Urins, der sich als frei von pathologischen Bestandtheilen erweist. Im Laufe des Tages noch ein mässig starker Krampfanfall. Höchste Temperatur 4 Uhr Nachmittags 37.8°.

An den folgenden Tagen war das Befinden des Kranken unverändert. Die Krampfanfälle traten nur vereinzelt auf und waren von kurzer Dauer. Chloralhydrat wurde daher nur zu 1 <sup>grm</sup> Morgens und Abends per os gegeben; die lauwarmen Bäder (30°, 1/2 Stunde Dauer) wurden bis zum 15./V. fortgesetzt, dann fortgelassen, da sie vom Patienten, der jetzt auch ausserhalb des Bades Urin entleerte, nicht mehr wohlthuend, eher lästig empfunden wurden.

Am 10./V. war unter vorübergehender Temperatursteigerung auf 38° ein kleinfleckiges von der linken Brustseite aus sich über den ganzen Körper verbreitendes Exanthem aufgetreten, das schon am nächsten Tage ausgesprochen urticariaähnlich war und am 15./V. schwand. Es juckte stark, beeinträchtigte aber das Allgemeinbefinden sonst nicht.

Seit 14./V. bestand andauernde Apyrexie.

Vom 20./V. ab ist eine rasche Besserung in dem Befinden des Kranken zu verzeichnen. Die Nackenmusculatur wird weich, der Mund kann 4 <sup>cm</sup> weit geöffnet werden, die Krampfanfälle treten nicht mehr auf. Auch der Opisthotonus lässt nach und äussert sich nur — zuletzt am 24./V. — in zeitweisen leichten Zuckungen der Rückenmusculatur.

Vom 26./V. ab hält sich Patient ausser Bett auf; es besteht noch Andeutung von Trismus, doch geht das Kauen ohne Schwierigkeiten vor sich; der Mund ist noch etwas in die Breite gezogen, die Mundwinkel etwas gesenkt, so dass das Gesicht einen weinerlichen Ausdruck erhält.

Der Urin war stets ohne Eiweiss und Zucker.

Die Untersuchung des Nervensystemes liess eine Erhöhung der Sehnenreflexe deutlich erkennen, auch bestand Andeutung von Fussclonus. Die galvanische und faradische Untersuchung ergab an den Muskeln und Nerven keine Veränderung.

Am 4./VI. wurde der Knabe völlig geheilt entlassen.

Ueberblicken wir noch einmal den geschilderten Fall, so handelt es sich hier ohne Zweifel um eine leichtere Erkrankung an Tetanus. Die Incubationsdauer war zwar keine besonders lange — 8 Tage bis zum Eintritt der eigentlichen Tetanuserscheinungen —, aber die Symptome verliefen von Anfang an milde, wie es auch nie zu den die Schwere einer Erkrankung charakterisirenden Zwerchfellkrämpfen kam. In Folge dessen lasse ich es dahingestellt, ob die Serumbehandlung zu dem günstigen Verlauf der Krankheit in diesem Falle beigetragen hat. Jedenfalls ist ein evidenter Einfluss der Seruminjectionen nicht wahrzunehmen gewesen.

Unser Serum hatte einen Werth von 5 000 000 und es wurden davon innerhalb 24 Stunden dem Patienten 30 <sup>cem</sup> Trockensubstanz (entsprechend etwa 300 <sup>cem</sup> Serum) in Wasser gelöst eingespritzt, bei einem Gewicht des Knaben von rund 40 <sup>kg</sup> also etwa das 38 000 fache der zur Immunisirung nöthigen Menge. Dass diese Serummengende aber bei einer wirklich schweren Erkrankung völlig unzureichend ist, beweist der von Beck mitgetheilte Fall, der trotz Einverleibung von im Ganzen 700 <sup>cem</sup> eines Serum vom Werthe 4 000 000 unter rascher Zunahme der Krankheitserscheinungen letal endete.

Was die Diagnose bei dem vorliegenden Fall betrifft, so ergab sich dieselbe ohne Weiteres aus dem klinischen Bilde, wenn es auch nicht gelang, die Krankheitserreger selbst nachzuweisen. Mäuse konnten weder mit Splittern aus dem Balken, mit dem sich der Knabe gequetscht hatte, noch durch Impfung mit dem Sand des Asphaltbodens, auf dem der gequetschte Finger aufgelegt hatte, tetanisch gemacht werden. Auch Wundgranulationen, die ich aus der Tiefe der Wunde unseres Patienten auskratzte, erregten bei damit geimpften Mäusen keinen Tetanus. Das bei der Ausschabung der Granulationen gewonnene Blut (2 <sup>cem</sup>) hatte keine giftige Eigenschaft, auch immunisirende Kraft schien ihm zu fehlen. Den Urin konnte ich bei der Aufnahme des Kranken auf seine toxische Eigenschaft nicht prüfen, da, wie oben erwähnt, die Blase des Patienten anfänglich leer war und erst am 6./V. Harnentleerung eintrat.

Um die Ausscheidung des dem Körper einverleibten Antitoxins durch den Harn zu verfolgen, wurde in der von Behring und Ehrlich vorgeschriebenen Weise verfahren. Es wurde Mäusen 1 bzw.  $\frac{1}{2}$  <sup>cem</sup> des Urins subcutan injicirt und 24 Stunden später dann die einfache bzw. mehrfache Dosis letalis minima, die bei dem mir zur Verfügung stehenden Gift 0·1, vom 14./V. ab 0·2 <sup>cem</sup> einer Lösung von 1:1 000 000 betrug, eingespritzt.

Der Verlauf der Versuche war folgender.

Tag der Urin- entleerung	M a u s	U r i n cem	Giftlösung cem	E r g e b n i s s
6./V.	1	0·5	0·1	} bleiben gesund. † 11./V.
	2	0·5	—	
	3	1·0	0·1	
	4	—	0·1	
7./V.	1	0·5	0·1	} 10./V. leicht tetan., dgl. 11./V. dann allmählich. Schwinden der Tetanuserscheinungen. } bleiben gesund.
	2	0·5	—	
	3	1·0	0·1	

<sup>1</sup> Beck, a. a. O.

Die am 7./V. vorgenommene Prüfung des Blutes ergab Folgendes:

Datum	Maus	Blut ccm	Giftlösung ccm	Ergebniss
7./V.	1	0·1	0·1	} bleiben gesund.
	2	0·5	0·1	
	3	1·0	0·1	

Zur genaueren Feststellung des Immunisirungswerthes fehlte es mir leider an Blut — der Kranke hatte sich den Schröpfkopf selbst abgestreift. Weiterhin war Blut von dem Kranken erst am 21./V. zu erlangen.

Ein weiterer Versuch mit dem Urin wurde am 8./V. mit demselben Erfolg wie am 7./V. angestellt; die zwei mit 1 ccm injicirten Mäuse starben an Harnvergiftung am selben Tage, so dass ich, um mich vor derartigen Zufälligkeiten zu schützen, weiterhin 0·75 ccm Urin injicirte.

Die weiteren Versuche mögen hier in der Zusammenstellung folgen:

Datum d. Urin- entleerung u. des Vers.-Beginnes	Maus	Urin ccm	Giftlösung ccm	Ergebniss
9./V.	1	0·75	0·2	bleibt gesund.
	2	0·75	0·3	13./V. leicht tetanisch. 15./V. gesund.
	3	0·75	—	bleibt gesund.
11./V.	1	0·75	0·2	15./V. leicht tetanisch. 20./V. gesund.
	2	0·75	—	bleibt gesund.
12./V.	1	0·75	0·2	15./V. schleppt nach. 20./V. dgl. 30./V. gesund.
	2	0·75	—	† 13./V. Harnvergiftung.
14./V.	1	0·75	0·2 <sup>1</sup>	17./V. geringe Ruderstellung d. Hinterbeine.
	2	0·75	—	20./V. stark tetanisch. 21./V. † an Tetanus.
15./V.	1	0·75	0·2	bleibt gesund.
	2	0·75	—	17./V. tetanisch hinten links. 1./VI. Ruder- stellung des l. Hinterbeines. 6./VI. gesund.
16./V.	1	0·75	0·2	bleibt gesund.
	2	0·75	—	20./V. tetanisch. 22./V. †,
18./V.	1	0·75	0·2	bleibt gesund.
	2	0·75	—	20./V. wenig tetanisch. 21./V. stark tetanisch.

<sup>1</sup> Meine Giftlösung hatte sich inzwischen soweit zersetzt, dass die kleinste tödtliche Dosis auf 0·2 gestiegen war.

Es ist also vom 16./V. ab sicher keine Einwirkung der Urininjectionen auf den Verlauf der Tetanusvergiftung mehr wahrzunehmen, wie das die bis zum 22./V. fortgesetzten Versuche weiterhin bestätigten.

Etwas anders verhielt sich das Blutserum des Patienten. Am 21./V. wurden ihm 4<sup>cem</sup> Blut mit Schröpfkopf entnommen.

Vom Serum 22./V. wurden injicirt:

M a u s	S e r u m cem	Giftlösung cem	E r g e b n i s s
1	1·0	0·2	27./V. leicht tetanisch. 2./VI. †.
2	0·75	0·1	bleibt gesund.
3	—	0·1	27./V. leicht tetanisch, dann allmählich Gesundung.

Der Tod an Tetanus konnte also durch die vorhergehende Einspritzung von 1<sup>cem</sup> Serum nur um wenige Tage nach der Giftinjection verschoben werden. Dass das Serum von Menschen, die Tetanus nie überstanden haben, eine schützende Kraft gegen das Tetanusgift nicht besitzt, davon habe ich mich durch mehrfache Controlversuche selbst überzeugt; hier mag einer derselben folgen.

Blutserum Pat. H. (Pleuritis tuberculosa) 4./VI.

M a u s	S e r u m cem	Giftlösung cem	E r g e b n i s s
1	1	0·2	† 6./VI.
2	1	0·3	} † 5./VI.
3	1	0·4	

Aus meinen Versuchen geht somit hervor, dass das in den Körper gebrachte Tetanusantitoxin, 30<sup>grm</sup> Trockensubstanz eines Serums vom Immunisirungswerthe 5 000 000 innerhalb von 11 Tagen aus dem Urin verschwand. Nach 18 Tagen besass auch das Blutserum unseres Patienten nur noch eine geringe Schutzkraft, die vielleicht schon als beginnende, durch die überstandene Krankheit bewirkte, Immunität des Organismus anzusehen ist.

Jedenfalls hat das Antitoxin lange genug im Körper gekreist, um etwaige Wirkung entfalten zu können.