

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.

Achtzehnter Jahrgang.

Redacteur Geh. Sanitäts-Rath Dr. S. Guttman in Berlin W.

Verlag von Georg Thieme, Leipzig-Berlin.

I. Aus dem Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin.

Ueber Immunität und Giftfestigung.¹⁾

Von Dr. A. Wassermann, Assistenten am Institut.

Meine Herren! Zwei Punkte sind es, die ich heute hier besprechen will:

1. Wie kommt der specifische Schutz gegen toxische Infektionskrankheiten zustande?

2. Wie können wir dann ein bereits krankes Individuum während der Krankheit mit der specifischen Schutzkraft ausrüsten, d. h. dasselbe eventuell heilen?

Ehe ich indessen diese Fragen erörtere, ist es mir vielleicht gestattet, nochmals kurz an eine in jüngster Zeit von Brieger, Kitasato und mir erschienene Arbeit zu erinnern und hier nochmals den bereits in der Benennung meines Vortrages zum Ausdruck gekommenen scharfen Unterschied zwischen Immunität und dem Zustande hervorzuheben, für welchen wir den Namen „Giftfestigung“ vorgeschlagen haben.

„Legen wir unseren Ausführungen den von Koch²⁾ zuerst betonten Unterschied von Infection und Intoxication zugrunde, so ist ein Thier nur dann immun gegen einen pathogenen Organismus, wenn dieser in dem thierischen Körper sich nicht mehr vermehren kann. Bei denjenigen parasitären Mikroorganismen also, welche allein durch ihre überaus üppige Wucherung in dem Körper ihres Wirthes, durch das Verlegen aller Capillaren, mit der Fortdauer des Lebens unvereinbare, mechanische Hindernisse schaffen, ist dem betreffenden Thiere zugleich mit der Immunität auch absoluter Schutz gegen die Noxe verliehen.

Ganz anders hingegen gestalten sich die Verhältnisse bei Mikroorganismen, die sich von dem Orte ihrer Einwanderung aus nicht durch den ganzen Körper verbreiten, sondern die erst indirekt durch leicht diffundirbare, in die Körpersäfte rasch übergehende, specifische Gifte den Gesamtorganismus schädigen. Gegen diese, nennen wir sie toxische Mikroorganismen, können wir den thierischen Körper in doppelter Weise schützen. Entweder wir versetzen denselben durch geeignete Vorbehandlung unter solche Bedingungen, unter denen ein Fortleben der eingebrachten Krankheitskeime überhaupt nicht möglich ist, und dann ist das Thier richtig immunisirt, oder wir gewähren dem Thier nur Schutz gegen die Bacteriengifte, während die Bacterien selbst noch weiterleben, ja sich noch vermehren können. Dieser zweite Vorgang ist grundverschieden von dem ersten. Der Ausdruck „immun“ ist auf denselben nicht anwendbar. Wir haben es hier vielmehr mit der Widerstandsfähigkeit gegen Gifte zu thun, und schlagen wir für diesen eigenartigen Zustand die Bezeichnung „giftfest“ vor, ähnlich wie Ehrlich³⁾ für Thiere, welche gegen die pflanzlichen Gifte Ricin und Abrin unempfindlich gemacht worden waren, die Ausdrücke ricinest, abrinest gewählt hat.

Bei einem Thiere also, das sich giftfest gegen einen bestimmten toxischen Mikroorganismus erweist, sinkt dieser Mikroorganismus zu der Stufe eines unschädlichen Wassermikroorganismus herab, der wohl in dem Körper noch weiter schmarotzen, vielleicht auch local noch Reizungserscheinungen zu äussern vermag, der aber niemals mehr seine specifischen, bedrohlichen Allgemeinerwirkungen

entfalten kann. Ein solches Thier wird also gegenüber einem anderen bei der Impfung mit diesem Parasiten am Leben bleiben. Umgekehrt kann ein Thier gegen toxisch wirkende Bacterien immun sein, aber es entbehrt der Giftfestigung. Ein solches Thier wird der Impfung mit geringen Mengen widerstehen, denn der betreffende Mikroorganismus ist für dasselbe wohl nicht infectiös, dazu gehört die Fähigkeit der unbegrenzten Weiterentwicklung. Bringt man jedoch eine grössere Menge in den thierischen Körper, so dass die eingeführte Giftmenge genügt, dann stirbt das Thier sehr rasch, der betreffende Organismus ist also für dasselbe trotz der Immunität noch pathogen. Unter letzterem Begriff ist nach Koch nichts anderes zu verstehen, als dass Mikroorganismen imstande sind, Krankheit zu bewirken.“²⁾

Nun sind ja die für die menschliche Pathologie wichtigsten Infektionskrankheiten, wie Cholera, Typhus, Diphtherie, Tetanus u. s. f., ausgesprochen toxische Erkrankungen, und fast alle die perniciosen Allgemeinerkrankungen, die wir bei diesen Affectionen sehen, sind nicht sowohl die Folge der Infection, also der eingedrungenen Bacterien als solcher, sondern sie sind vielmehr Wirkungen des im Organismus kreisenden specifischen Giftes. — Im Vordergrund der eventuellen specifischen Heilbarkeit dieser Krankheiten steht demnach der Punkt der Giftfestigung, wir müssen einen derart erkrankten Organismus mit dem specifischen Gegengift versehen, wie Ihnen ja aus den grundlegenden Behring'schen Untersuchungen bekannt ist. Allein, welches sind die Mittel, welche es dem Organismus ermöglichen, eine derartige Substanz zu bilden? Da fragte es sich, wenn ich mich nun zur Beantwortung dieser Frage wende, vor allem, hat denn der normale thierische Organismus nicht etwa bereits antitoxisch wirkende Substanzen in sich, die er im Falle der Invasion durch Bacteriengifte freimachen und benutzen kann. In der That ist es uns gelungen, diesen Nachweis zu führen. Die Wahl, wo solche energisch wirkende Substanzen vorhanden sein konnten, war nicht schwer. Es konnten nur Organe von lebhaftem Stoffwechsel, mit jugendlichen Zellelementen sein, die derartige Stoffe bergen konnten. Unser erster Blick fiel also auf die regenerationsfähigsten Elemente, auf die Leuko- resp. Lymphocyten. Um dieselben stets in genügender Menge zu haben, wählten wir zu unseren Versuchen ein Organ, welches ja zum grössten Theil aus diesen Elementen besteht, die Thymusdrüse von Kälbern. Legten wir uns nun einen schwach alkalischen, wässrigen Auszug aus diesem Organe an und vermischten wir denselben mit Tetanusbouillonculturen, deren Giftigkeitsgrad vorher genau quantitativ geprüft war, dann konnten wir nach längerem Einwirken der Thymusstoffe eine Herabsetzung des Giftigkeitsgrades auf $\frac{1}{3000}$ — $\frac{1}{5000}$ des früheren nachweisen. In der Thymus ist also eine hervorragend giftzerstörende Kraft enthalten.

Nunmehr mussten wir natürlich auch versuchen, ob dieses antitoxische Vermögen auch im Thierkörper, ebenso wie in vitro seine Kraft äussern würde. Wir behandelten daher Thiere mit solchen Extracten von Thymus vor, um sie nachher zu inficiren, oder wir leiteten bei bereits kranken Thieren die Behandlung damit ein, indessen ohne Erfolg. — Es war dies auch nicht wunderbar. — Wir benöthigen ja zur Schutzimpfung oder Heilung, wie schon oben erwähnt, nicht ganz allgemein eines antitoxischen Agens, sondern eines ganz specifischen. Es ist ohne weiteres klar, dass das Gegengift gegen das Lähmung bewirkende Diphtherievirus anders beschaffen sein muss, als dasjenige gegen das krampferzeugende Tetanusgift. Es musste also zu diesem giftzerstörenden Vermögen noch ein Punkt hinzutreten, um Erfolg zu erzielen, und dies ist die Specifität. — Dieselbe war natürlich in den Culturen der betreffenden Krank-

¹⁾ Nach einem Vortrage, gehalten auf dem XI. Congress für innere Medicin zu Leipzig.

²⁾ Zur Untersuchung pathogener Mikroorganismen.

³⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1891.

heitserreger zu suchen. — Indessen mussten wir nunmehr festzustellen suchen, welcher Stoff in den Bacterienculturen ist der Träger dieser specifischen Schutzverleihung? Die Antwort darauf lautet: Es sind die in den Bacterienleibern selbst enthaltenen complexen Verbindungen. Ein einfacher Versuch beweist dies. — Wenn Sie eine dreitägige Typhusbouillonkultur durch Thonfilter jagen und so keimfrei machen, dann behalten Sie in dem Filtrate bekanntlich die Toxalbumine. Behandeln Sie nun damit die Thiere vor, dann erhalten Sie keinen oder doch nur nach sehr langer Zeit einen ganz geringen Schutz. Filtriren Sie nicht und spritzen Sie die Bacterienkörper, selbstverständlich in todttem Zustande, mit ein, dann erreichen Sie einen sehr hohen Schutz innerhalb 10–14 Tagen. Engen Sie nun aber eine derartige Cultur im Vacuüm auf etwa $\frac{1}{20}$ ihres Volums ein und incorporiren so die Bacterienkörper concentrirt, dann erhalten Sie dasselbe Resultat schon in 24–48 Stunden. Sie sehen also eine direkte Proportion zwischen Menge der Bacterienzellsustanzen und Eintritt des specifischen Schutzes. — Nun aber ist ja in einer solchen Cultur ausser diesem heilenden und schützenden Elemente noch ein anderes vorhanden, nämlich das giftige Princip, und dieses muss natürlich, um mit solchen concentrirten Mengen von Bacterienzellsustoffen am lebenden Organismus eingreifen zu können, erst eliminirt werden. Dieses gelingt durch vorheriges Einwirkenlassen der antitoxischen Thymuszellsustanzen auf die Culturen und nachheriges Eindampfen dieser Mischungen bei 65–80°. Aehnliche Versuche mit Chemikalien, wie Wasserstoffsuperoxyd etc., geben nur einen ganz unsicheren Erfolg, weil derartige meistens kräftige chemische Stoffe die immunisirende Substanz auch theilweise zerstören. Thymus dagegen und Wärmeeinwirkung heben die Giftigkeit und damit die Gefahr auf und lassen die immunisirende Kraft intact. Bekanntlich hat ja Herr Geheimrath Koch in seinem Tuberkulin ebenfalls bereits die Bacterienzellsustoffe zur Therapie verwendet.

Wir können uns also dann die Entstehung des specifischen Gegengiftes nach dem eben erörterten so erklären: Unter dem Einflusse der injicirten Bacterienzellsustoffe entsteht eine Leukocytose, die Leukocyten zerfallen. Es werden so die in ihnen enthaltenen antitoxischen Substanzen frei, dieselben treten mit den incorporirten Bacterienzellsustanzen zusammen, gleichsam, natürlich cum grano salis, wie die Aetherschwefel- oder Glycyrönsäuren im Harne. Aus beiden Componenten entsteht dann das specifische Gegengift. Welche weiteren Beobachtungen lassen sich nun zur Stütze dieser Ansicht beibringen? Da möchte ich zunächst auf die umfassenden Untersuchungen des Herrn Botkin hinweisen, die dieser Autor, von hemselben Gedanken ausgehend, im Institute gleichzeitig und unabhängig mit unseren Untersuchungen anstellte. Derselbe wies nach, dass nach jedesmaliger zu Vorbehandlungszwecken vorgenommenen Injection von Tetanusculturnen bei Kaninchen sehr rasch eine acute Leukocytose bei den Versuchsthieren entstand, die dann nach einigen Stunden kritisch verschwand. An Stelle der Leukocyten fand sich alsdann eine ungemein starke Vermehrung der Blutplättchen. Weiterhin möchte ich alsdann auf die Arbeiten der Herren Ehrlich, Hayem, Kikotze und v. Jaksch über die Leukocytose bei Pneumonie, insbesondere kurz vor der Krise, und ihre günstige prognostische Bedeutung aufmerksam machen. In der That habe ich mich durch Blutuntersuchungen bei Pneumonikern ebenfalls davon überzeugen können, dass in den günstig verlaufenden Fällen stets Leukocytose vorhanden war.

Nachdem wir nunmehr diese Anhaltspunkte für das Zustandekommen der specifischen Giftfestigung gefunden haben, komme ich zu der zweiten meiner zu beantwortenden Fragen: Wie lassen sich diese durch das Thierexperiment gewonnenen Kenntnisse für eine eventuelle specifische Heilung des erkrankten Menschen verwerthen? Wir müssen eben den Patienten während seiner Krankheit mit dem specifischen Gegengifte ausrüsten, d. h. ihn giftfest machen. Denn giftfest bedeutet die Unschädlichkeit des specifischen Virus für einen solchen Organismus. Also rasches Erzwingen der specifischen Festigung während der Krankheit! Ich fühle mich verpflichtet, an dieser Stelle ausdrücklich zu bemerken, dass dieser Grundsatz unabhängig und gleichzeitig mit uns von Herrn G. Klemperer aufgestellt wurde. Um dieses Ziel zu erreichen, müssen wir also das immunisirende Princip, nämlich die Bacterienzellsustoffe, möglichst concentrirt bei gleichzeitiger Entgiftung injiciren. Es gelingt dann, den specifischen Schutz sehr rasch zu erzwingen. Sie sehen, wie sehr sich dieses Princip von der Serumtherapie unterscheidet. Wir haben die einzelnen Componenten, aus denen sich das Gegengift aufbaut, ermittelt und wollen seine Bereitung durch Einführen der einzelnen Bestandtheile dem Organismus selbst überlassen, die Serumtherapeuten wollen das in dem Organismus einer anderen Thierspecies gebildete Gegengift fertig incorporiren.

Gestatten Sie mir zum Schlusse noch eine Bemerkung. Was machen wir denn eigentlich, wenn wir diese Therapie versuchen?

Nichts anderes, als was die Natur in den günstig verlaufenden Fällen vollbringt. Nehmen Sie als Beispiel die Pneumonie. Sie haben da bei dem Patienten eine Leukocytose, weiterhin haben Sie massenhaft Bacterienkörper, worunter natürlich ungemein viele abgestorbene. — Da zerfallen die Leukocyten, ihre antitoxischen Substanzen werden frei und bilden mit den vorhandenen specifischen Bacterienzellsustanzen das Gegengift, die Krise ist eingetreten. Mit der geschilderten Therapie ahmen Sie genau dasselbe nach, Sie kürzen nur die Zeit ab. Sie erzeugen durch die injicirten Bacterienzellsustanzen eine Leukocytose und bringen gleichzeitig damit das specifische Schutzagens in den Organismus, mit anderen Worten, Sie kürzen den Naturheilprocess ab.