

Aus der Abteilung für Wutschutzimpfung des Kaiserlichen
Instituts für experimentelle Medizin in St. Petersburg.

**Ueber Immunisierung gegen Wut mittels
normaler Hirnsubstanz.**

Von Dr. W. Krajuschkin.

Als Leiter der Pasteurschen Impfstation St. Petersburgs, wo seit dem Jahre 1886 etwa 13 000 gebissene Personen durch meine Hände gegangen sind, hielt ich es für meine Pflicht, die Angaben der jüngsten Arbeiten Prof. C. Fermis (1, 2, 3) nachzuprüfen, welche darauf gerichtet sind, die gesamte Lehre Pasteurs zu stürzen und nicht nur seine Methode der Immunisierung gegen Lyssa völlig umzuwälzen, sondern sogar die ihr zugrunde liegende Idee. Meine Arbeit ist zwar noch nicht abgeschlossen, aber in Anbetracht der soeben erschie-

nenen Mitteilung von Prof. R. Kraus und Prof. Fukuhara (4) sehe ich mich veranlaßt, einen Teil meiner seit dem Mai vorigen Jahres ausgeführten Versuche der Öffentlichkeit zu übergeben.

Fermi behauptet, daß der Zusatz von 10 % Karbolsäure zu einer Emulsion von Virus fixe-Hirn deren Virulenz abschwächt, ohne sie ihrer immunisierenden Fähigkeit zu berauben. Infolgedessen proponiert er seine Immunisationsmethode mittels Gehirnen, welche mit 1 % Karbolsäure bearbeitet sind.

Zur Nachprüfung dieser Behauptung verrieb ich das Gehirn eines an Virus fixe gefallenen Kaninchens und, indem ich beim Verreiben eine 1 %ige Lösung Acid. carbolicum puriss. (Phenol. absol.) zusetzte, bereitete ich eine Hirnemulsion von 1:10. Mit dieser Emulsion infizierte ich täglich je ein Kaninchen sub duram, wobei die Emulsion stets genau die gleiche war, indem sie zwölf Tage auf Eis konserviert wurde.

Sowohl das Kontrollkaninchen, als auch die zwölf mit Karbol-Hirnemulsion infizierten Kaninchen fielen an paralytischer Wut mit einer Inkubationsperiode von fünf Tagen; die einzige Ausnahme bildete das letzte, zwölfte Kaninchen, welches eine Inkubationsperiode von sechs Tagen aufwies.

In den folgenden Versuchen habe ich den Einfluß von 1 % Karbolsäure auf das Virus fixe bei einer Temperatur von 16°—17° C geprüft. Aus diesen letzten Versuchen ist auch zu ersehen, daß eine Emulsion von Virus fixe-Hirn, welche 1 % Karbolsäure enthält, ihre Virulenz im Laufe von zehn Tagen vollkommen bewahrt.

Hieraus folgt, daß das Vorhandensein von 1 % Karbolsäure in der Hirnemulsion sogar im Laufe von zwölf Tagen keine merkbare Abschwächung der Virulenz des Virus fixe hervorruft.

Es sei hier bemerkt, daß unser Virus fixe im Jahre 1886 aus dem Laboratorium Pasteurs erhalten worden ist und seitdem bis zur Stunde von Kaninchen zu Kaninchen fortgeführt wird. Gegenwärtig sind wir im Besitz des Virus fixe von 1701 Passagen; dieses Wutgift gibt bei Kaninchen nach subduraler Einführung konstant eine fünftägige Inkubationsperiode und sieben oder acht Tagen post infectionem den Tod. Die Eigenschaften eines solchen Wutgiftes im Vergleich mit anderen beabsichtige ich in der nächsten Zeit gesondert zu beschreiben.

Auf Grund seiner Versuche schließt Fermi (2, 3) des weiteren, daß fast kein Unterschied besteht zwischen der immunisierenden Fähigkeit eines normalen Hirns und der eines Virus fixe-haltigen Hirns und daß die Hirnsubstanz verschiedener Tiere bei weitem nicht die gleichen immunisierenden Eigenschaften besitzt; so übertrifft z. B. die Hirnsubstanz eines gesunden Lammes sogar die Pasteursche Vakzine an immunisierender Kraft. Ordnet man die Tiere in absteigender Richtung nach der immunisierenden Kraft, so erhält man folgende Reihe: Ratte, Kaninchen, Lamm, Ochs, Hund, Truthahn, Frosch, Huhn.

Zur Nachprüfung der immunisierenden Kraft von normalem Hirn wählte ich dasjenige des Kaninchens.

Ein gesundes Kaninchen wurde durch Entbluten getötet, aus seinem Hirn eine Emulsion von 1:10 mit 1 % Karbolsäurelösung bereitet, die Emulsion im Eisschrank aufbewahrt. Gleichzeitig wurde in genau der gleichen Weise eine Emulsion aus Virus fixe-haltigem Hirn hergestellt. Zum Versuch dienten Meerschweinchen, als für Lyssa äußerst empfängliche Tiere. Dieselben wurden infiziert mit dem Wutgift von Hunden, welche noch lebend mit typischer natürlicher Tollwut in meine Abteilung eingeliefert worden waren. Das Hirn solcher Hunde wurde möglichst schnell nach deren Tode zur Infektion der Meerschweinchen verwendet.

Ein Teil der Meerschweinchen wurde in Skarifikationswunden infiziert, welche mit einem Skalpell (ohne die ganze Dicke der Haut zu durchschneiden) am vorderen Rückenende, hart hinter dem Nacken in Quer- und Längsrichtung auf einem Flächenraum von etwa 2 qcm, in der Zahl von 12—16 Einschnitten angelegt wurden. In die Skarifikationen wurde das Hirn der an Straßenwut gefallenen Hunde eingerieben, nachdem es zuvor verrieben und zur Hälfte mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt worden war. Ein anderer Teil der Meerschweinchen wurde mit der Emulsion desselben Hirns in der Verdünnung von 1:10 in die Muskulatur des linken Vorderbeines infiziert; von diesen Meerschweinchen erhielt die eine Hälfte $\frac{1}{2}$ ccm Emulsion, die andere — $\frac{1}{2}$ ccm. Im ganzen waren es 39 infizierte Meerschweinchen. Zur Infektion waren absichtlich nicht allzu energische Methoden gewählt worden, da nach schärferen In-

fektionsverfahren, z. B. mittels Trepanation, eine Immunisation gegen Lyssa überhaupt schwer zu erzielen ist.

Alle infizierten Meerschweinchen wurden in drei Gruppen geteilt: die erste (12 Tiere) wurde als Kontrolle belassen; die zweite (15 Tiere) wurde mit täglichen subkutanen Einspritzungen von Emulsion aus normalem Kaninchenhirn behandelt, welche in der oben angegebenen Weise hergestellt war; die dritte Gruppe (12 Tiere) wurde mit Emulsion aus Virus fixe-Hirn behandelt. Zwecks Behandlung der Meerschweinchen wurden ihnen die subkutanen Einspritzungen in der Bauchgegend appliziert; die ersten Einspritzungen geschahen anderthalb bis zwei Stunden nach der Infektion; darauf wurden dieselben im Laufe von zwölf Tagen zu je 1 ccm täglich fortgesetzt.

Von den Kontroll-Meerschweinchen fielen an Lyssa neun (von 12) oder 75 % mit einer Inkubationsperiode von 12 bis 36 Tagen; von den mit normaler Hirnemulsion behandelten Meerschweinchen fielen elf (von 15) oder etwa 73 % mit einer Inkubationsperiode von 13—28 Tagen; von den mit Virus fixe-Emulsion behandelten Meerschweinchen fielen vier (von 12) oder etwa 33 % mit einer Inkubationsperiode von 13—26 Tagen.

Meine weiteren, noch nicht abgeschlossenen Versuche sind auf den Vergleich der immunisierenden Fähigkeit des normalen Hirns mit der Pasteurschen Vakzine gerichtet.

Aus den soeben mitgeteilten abgeschlossenen Versuchen folgt, daß die normale Hirnsubstanz von Kaninchen entweder überhaupt nicht oder doch nur in äußerst schwachem Maße imstande ist, Meerschweinchen nach kutaner oder intramuskulärer Infektion mit Straßenwut vor der Erkrankung an Lyssa zu schützen.

Mithin stimmen meine Resultate zum Teil mit den Versuchen von Prof. Kraus überein, welcher weißen Ratten normale Hirnsubstanz vom Lamm einspritzte und bei ihnen überhaupt keine Immunität erhielt, wenn er sie nachträglich subkutan mit dem Virus aus Sassari infizierte (vermutlich mit fixiertem Virus, was bei dem Verfasser nicht deutlich ausgedrückt ist).

In einer anderen seiner Arbeiten (5) erklärt Fermi ferner, daß man bei Ratten und Mäusen Immunität gegen Lyssa erzeugen kann mit Hilfe von Aetherextrakt aus normaler Hirnsubstanz, von Lezithin, Cholesterin, Eigelb, Eiweiß und sogar mit Hilfe des Serums von Tieren, welche mit diesen Stoffen immunisiert worden sind.

Nach all diesen Versuchen Fermis zu urteilen, sollte man meinen, daß Ratten und Mäuse eine Art von Sonderstellung unter den Tieren einnehmen und in höchstem Grade die Fähigkeit besitzen, sich gegen Lyssa immunisieren zu lassen. Dann wären aber die negativen Resultate von Prof. Kraus ganz unverständlich, welcher die Versuche Fermis gerade an weißen Ratten nachgeprüft hat. Leider teilt Prof. Kraus nur die Resultate mit, ohne seine Experimente genauer zu beschreiben.

Jedenfalls bleibt die Frage von der immunisierenden Wirkung normaler Hirnsubstanz und der anderen, von Fermi genannten Stoffe auf verschiedene Tierarten eine offene, und es ist völlig unbekannt, wie sich der menschliche Organismus zu einer derartigen Immunisation verhalten würde. Daher kann man nicht umhin, die Behauptungen Fermis, welcher die allgemein anerkannte und von allen überall ausgeübte Methode einer solchen Koryphäe der Wissenschaft wie Pasteur verwirft, für verfrüht und für ungenügend begründet zu erklären. Uebrigens sucht Fermi sich in einem der letzten seiner Aufsätze (6) teilweise zu rechtfertigen; er sagt, daß verschiedene Tierarten sich der Lyssaimmunisierung gegenüber nicht gleich verhalten (die Ratten erscheinen als die geeignetsten für die Immunisation) und daß man sehr vorsichtig sein muß in der Verallgemeinerung von Schlüssen aus Versuchen, welche an verschiedenen Arten von Tieren und unter verschiedenen Bedingungen ausgeführt sind.

Bevor ich diese Mitteilung schließe, sehe ich mich genötigt, noch einige Worte in bezug auf eine der Schlußfolgerungen der Prof. Kraus und Fukuhara zu sagen.

In ihrer Arbeit heißt es auf Seite 1699: „Daraus ergibt sich, daß wie wir im Gegensatz zu der bisher geltenden Lehre annehmen müssen, daß Lyssavirus (Straßenvirus, Virus fixe) von der Subcutis aus infektiös sein könne.“

Diese Schlußfolgerung könnte zu einer fälschlichen Vor-

stellung über die geltende Lehre von der Tollwut Veranlassung geben. Schon vor Pasteur war es bekannt, daß das Lyssavirus bei subkutaner Einführung infektiös sein kann, daß aber dieser Applikationsmodus nicht immer positive Resultate ergibt. Als darauf Pasteur das Virus fixe entdeckte, zeigte er, daß dieses Virus nach Einführung in die Unterhaut weniger häufig infiziert als das Straßenvirus. Diese Tatsache ist von einer so ungeheuren Majorität der Forscher bestätigt worden, daß ich nicht einmal die Möglichkeit finde, alle ihre Namen in dieser kurzen Bemerkung aufzuzählen. In Veranlassung der Infektiosität des Virus fixe von der Unterhaut aus ist sogar seinerzeit Prof. Frisch (7) mit einer polemischen Schrift gegen Pasteur aufgetreten. Meine eigenen Untersuchungen (8) haben gezeigt, daß, wenn man Virus fixe oder Straßenvirus Hunden und Kaninchen subkutan einführt, die ersteren in 34 % der Fälle von Virus fixe und in 66 % von Straßenvirus infiziert werden, während die letzteren in 26 % der Infektion mit Virus fixe und 86 % mit Straßenvirus erliegen. Ferner sind Fälle von Infektion von Menschen durch subkutane Einspritzung von Virus fixe vorgekommen, und derartige Fälle könnten sich häufiger ereignen, wenn man zur Schutzimpfung nur frisches, nicht abgeschwächtes Virus benutzen würde. Aus diesem Grunde wurde und wird sowohl bei der Pasteurschen als auch bei anderen Methoden zu Schutzimpfungszwecken zunächst abgeschwächtes Virus unter die Haut gespritzt, worauf erst ein allmählicher Uebergang zu weniger abgeschwächtem Material stattfindet. Zur Abschwächung des Virus wurden und werden bisher verschiedene Verfahren vorgeschlagen. Selbst Prof. Fermi proponiert, angesichts der Infektionsmöglichkeit des Virus fixe von der Subcutis aus, sein eigenes Verfahren der Abschwächung und seine eigene Immunisationsmethode.

Demnach ist seit den Zeiten Pasteurs die Tatsache fest begründet, daß sowohl die Straßenwut, als auch das fixierte Lyssagift bei subkutaner Einführung infizieren können; ein Unterschied besteht nur in der Häufigkeit der Infektion und zum Teil im klinischen Bilde. Die Schlußfolgerung der Prof. Kraus und Fukuhara steht somit in keinerlei Widerspruch zur geltenden Lehre, wie sie irrtümlicherweise annehmen; im Gegenteil, ihre Schlußfolgerung bestätigt nur eine allgemein anerkannte Tatsache und ist daher zum mindesten unnötig.

Zusammenfassung. 1. Die Karbolsäure ist in einer Konzentration von 1 % nicht imstande, die Infektiosität des Wutgiftes (Virus fixe) selbst im Laufe von 10–12 Tagen, abzuschwächen, und zwar weder in der Kälte noch auch bei Zimmertemperatur.

2. Normale Hirnsubstanz, welche Prof. Fermi zur Immunisierung gegen Lyssa vorschlägt, schützt nicht gegen Erkrankung an Straßenwut (in meinen Versuchen: normales Kaninchenhirn, angewandt gegenüber Meerschweinchen).

3. Die Schlußfolgerung, zu der die Prof. Kraus und Fukuhara über die Infektiosität des Lyssavirus von der Subcutis aus auf Grund ihrer Versuche gelangen, steht keineswegs im Gegensatz zu der bisher geltenden Lehre.

Literatur: 1. O. Fermi, Ueber die Immunisierung gegen Wutkrankheit. Zeitschrift für Hygiene 1907, T. 58, H. 2, S. 233. — 2. Derselbe, Ueber immunisierende, Kraft der normalen Nervensubstanz, verglichen mit der Wutnervensubstanz der Wut gegenüber. Zentralblatt für Bakteriologie 1908, Orig., Bd. 46, H. 1, 2, 3. — 3. Derselbe Normale Hirnsubstanz und antirabischer Impfstoff gegen Lyssa. Zentralblatt für Bakteriologie 1907, Orig., Bd. 44, H. 5. — 4. Kraus u. Fukuhara, Ueber das Lyssavirus „Fermi“, über Schutzimpfung mit normaler Nervensubstanz. Wiener klinische Wochenschrift 1908, No. 49. — 5. C. Fermi, Potere immunizzante dell' estratto etereo di sostanza nervosa normale, della lictina. Giornale della R. Società Italiana d'Igiene 1908. — 6. Derselbe. Sul diverso potere immunisante di vaccini e sieri antirabici secondo la specie dell' animale sulla quale si provano. Studi Sassari Anno VI. Sez. II, Fasc. III. — 7. Frisch, Die Behandlung der Wutkrankheit. Wien, 1887. — 8. Kraïouchkine, Sur l'effet des injections sous-cutanées de virus fixe de la rage. Archives des Sciences Biologiques. S. Petersburg 1897, T. 5, NN. 2 et 3.