

Quantitative Bestimmungen des Resorptionsverlaufes subcutan eingeführten Diphtherie- heilserums mittels intracutaner Methodik.

Aktive Antitoxinbildung bei einem mit Serum behandelten Kinde.

Von

M. Karasawa und B. Schick.

(Aus der k. k. Kinderklinik [Vorstand Hofrat Prof. Escherich] und dem
k. k. Serotherapeutischen Institut [Vorstand Hofrat Prof. Paltauf] in Wien.)

Mit 2 Textfiguren.

(Eingegangen am 25. Juli 1910.)

Während über die Tatsache der erfolgten Resorption von antitoxischem Diphtherieheilserum beim Menschen eine Reihe von Angaben (Escherich, Loos, Passini) in der Literatur zu finden ist, ist die genaue quantitative Verfolgung der Diphtherieantitoxinresorption beim Menschen lange Zeit an der Schwierigkeit der Methodik gescheitert. Dehne und Hamburger haben gelegentlich des Studiums anderer Fragen die Resorption des Tetanusantitoxins beim Menschen bestimmt und gefunden, daß bei zwei Versuchspersonen der Höhepunkt der Resorption erst am 2. bzw. 3. Tage nach der subcutan erfolgten Injektion erreicht wurde; von da zeigt sich ein anfangs rasch, später langsam erfolgender Abfall; nach 3 Wochen ist das Tetanusantitoxin aus dem Blute verschwunden. Per analogiam nehmen Dehne und Hamburger dieses Verhalten auch für das Diphtherieantitoxin an. Für dieses liegen beim Menschen nur die Bestimmungen von Henderson-Smith und Madsen¹⁾ vor. Sie injizierten einem 70 kg schweren Menschen 9000 AE in 20 cem Serum und fanden folgende Werte:

IE im Kubikzentimeter Serum.

7. II. vor der Injektion. 0		4 × 24 ^h post inj. . . . 1,13 IE
5 ^h post inj. . . . 0,1 IE		6 × 24 ^h „ „ . . . 0,68 „
14 ^h „ „ . . . 0,225 „		13 × 24 ^h „ „ . . . 0,17 „
18 ^h „ „ . . . 0,68 „		15 × 24 ^h „ „ . . . 0,14 „
2 × 24 ^h „ „ . . . 1,0 „		20 × 24 ^h „ „ . . . 0,08 „
3 × 24 ^h „ „ . . . 1,13 „		30 × 24 ^h „ „ . . . 0 „

¹⁾ S. Schick, Über Diphtheriecutanreaktion. 80. Versamml. D. Naturf. u. Ärzte. Köln 1908.

Wir sehen also Beginn der Resorption des Serums 5^h post inj. Das Maximum des Antitoxingehaltes finden wir erst 3 und 4 × 24^h post inj. Dann folgt allmähliche Abnahme. 6 × 24^h post inj. ist der Antitoxingehalt des Serums so gering wie 18^h post inj. Die Ausscheidung des Antitoxins ist am 30. Tage post inj. vollendet. In einer zweiten Mitteilung konnte Madsen zeigen, daß die absoluten Werte des Diphtherieantitoxingehaltes bei gleicher Injektionsmenge und gleichem Körpergewicht individuell schwanken. Die Menge des injizierten Antitoxins läßt keinen sicheren Schluß auf die Höhe des Antitoxingehaltes des Blutserums zu. Diesbezüglich lagen sehr interessante Versuche beim Meerschwein von Behring vor. Behring konnte zeigen, daß tuberkulöse Meerschweine erheblich geringere Antitoxinwerte zur Zeit des Optimums im Blute zeigen als gesunde Tiere. Während das gesunde Tier 18^h nach subcutaner Injektion auf 1 — M, welches pro Gramm Körpergewicht eingespritzt ist, ca. 10 — M in 1 ccm Blut besitzt, beträgt diese Menge beim tuberkulösen Tier nur 4 — M in 1 ccm Blut. Behring führt dieses Verhalten der tuberkulösen Tiere auf die erweiterten Lymphbahnen und vergrößerten Lymphdrüsen zurück, wodurch einerseits im Lymphgefäßsystem mehr Antitoxin zurückgehalten wird, andererseits das Optimum im Blute infolge der langsameren Resorption auf eine Zeit verschoben wird, wo schon wieder Antitoxin zur Ausscheidung gelangt ist. Individuelle Schwankungen im Antitoxingehalte passiv immunisierter Tiere hat auch Lewin nachweisen können.

Henderson - Smith und Madsen waren gezwungen, mit großen, durch Aderlaß gewonnenen Serumdosen zu arbeiten, da sie noch die alte Ehrlichsche Methode anwendeten. Diese versagt, wenn es sich um Bestimmungen solcher Sera handelt, welche unter 0,1 IE im Kubikzentimeter enthalten. Schon Ehrlich - Marx und später Marx allein haben die Methode Ehrlichs dadurch verbessert, daß sie bei Auswertung von Toxinen nicht auf die letale Dosis, sondern auf die ödemmachende Dosis Wert legten. Durch Mischen von Toxinverdünnungen mit antitoxinhaltigen Serumverdünnungen werden diese Lokalreaktionen bei entsprechendem Antitoxingehalt paralysiert. Die Gesamtmenge der injizierbaren Flüssigkeitsmenge beträgt 0,5 ccm. Je kleiner die Menge des Toxins ist, die zur Erzeugung von Ödem benötigt wird, um so kleiner ist die Antitoxinmenge, die zur Aufhebung dieser Wirkung nötig ist. Es hängt also nur von der Giftigkeit des Toxins ab, ob man kleinere oder größere Antitoxinmengen zu bestimmen imstande ist. Marx konnte mit einem hochwirksamen Diphtherietoxin den Antitoxingehalt des

Serums noch dann bestimmen, wenn dieser mindestens $\frac{1}{240}$ IE in 1 ccm war. Die Methode von Marx hat neben großen Vorzügen noch den Nachteil, daß die Tiere zur Entscheidung des Ausfalles der Reaktion getötet werden müssen. Die Entscheidung des Ausfalles ist auch etwas schwierig.

Römer hat die subcutane Methode von Ehrlich - Marx durch die intracutane Methodik ersetzt. Bei Anwendung dieser Methodik kann man mit noch kleineren Toxinmengen ($\frac{1}{250}$ — $\frac{1}{500}$ der letalen Dosis) Reaktionen erzielen, dementsprechend können noch geringere Mengen von Antitoxin bestimmt werden.

Die Injektion wird mit einer 1 ccm-Spritze, deren Kolbenstange eine Teilung in 20 Teilstriche trägt, vorgenommen. Die exakt passende Nadel muß möglichst dünn und die Spitze kurz abgeschliffen sein, damit die Öffnung der Nadel beim Vorschieben, das möglichst oberflächlich erfolgt, rasch durch die Haut gedeckt wird. Als Injektionsstelle benützt man die Seitenteile des Stammes. Die Haare werden durch Ausrupfen entfernt. Die injizierte Flüssigkeitsmenge soll 0,05—0,1, höchstens 0,2 betragen. Bei gelungener Injektion sieht man einen kleinen Tumor entstehen, der längere Zeit sichtbar bleibt. Die Reaktion entwickelt sich als Rötung und Infiltration innerhalb der ersten 24^h. Nach 48^h nimmt die Reaktion noch zu. Am 3. und 4. Tage bilden sich an der Injektionsstelle mehr oder weniger intensive Nekrosen, die unter Borkenbildung abheilen. Die Entscheidung, ob die Reaktion positiv oder negativ ausgefallen, ist meist schon nach 24^h, längstens nach 48^h möglich. Der Vorteil der intracutanen Methodik liegt neben der größeren Empfindlichkeit darin, daß man ohne Beeinträchtigung des Resultates 5—6 Injektionen an einem Tiere ausführen kann; die Tiere brauchen zur Entscheidung des Resultates nicht getötet zu werden. Dies bedeutet wesentliche Ersparnis an Tieren.

Die Auswertung geschieht in folgender Weise. Je 1 ccm der sicher wirksamen Toxinverdünnung, deren Wert nach Ehrlich bekannt ist, wird mit je 1 ccm verschiedener Verdünnungen des zu untersuchenden Serums gemischt. Diese Mischungen läßt man 24^h (2^h im Brutschrank, 22^h im Eisschrank) binden. Dann wird 0,1—0,2 der leicht (im Brutschrank) erwärmten Flüssigkeit intracutan injiziert.

Wir haben bei unseren Bestimmungen die intracutane Methodik nach Römer verwendet. Die Bestimmung kann durchgeführt werden, wenn man 0,5 ccm Serum zur Verfügung hat, das leicht aus dem Ohrläppchen zu gewinnen ist.

Zunächst bringen wir hier fortlaufende Bestimmungen des Antitoxingehaltes des Blutserums von passiv (durch subcutane Injektion) immunisierten Kindern. Wir haben zu diesem Zwecke drei Kinder, die wegen leichter Rachendiphtherie in Behandlung kamen, mit 2000 AE Diphtherieheilsrum (in 12 ccm Pferdeserum) injiziert,

vor und in verschiedenen Abständen nach der Injektion Blut abgenommen und das Serum auf seinen Antitoxingehalt untersucht. Wir haben deswegen diphtheriekranken Kinder bevorzugt, weil wir mit den experimentellen Untersuchungen einen therapeutischen Zweck verbinden wollten und weil wir gleichzeitig studieren wollten, ob der Verlauf der Kurve durch die Diphtherieerkrankung beeinflusst wird. Wie das Ergebnis zeigt, hat die Verwendung diphtheriekranker Kinder zu den Versuchen keinen schädlichen Einfluß auf das Resultat gehabt, im Gegenteil, wir kamen in die Lage, einen interessanten Befund zu erheben, der uns bei gesunden Kindern unmöglich gewesen wäre.

Wir verwendeten zur Auswertung des menschlichen Serums ein Toxin, das am Meerschweinchen bei intracutaner Injektion (von 0,1 ccm Flüssigkeit) noch in Verdünnung 1 : 2000 deutliche Reaktion ergab. Wir konnten bestimmen, daß 1 ccm $\frac{1}{200}$ Toxinlösung durch 1ccm $\frac{1}{100}$ IE Ehrlich paralytisiert wurde.

Danach ergibt sich folgende Berechnung des Antitoxingehaltes des Serums.

Bei Paralytisierung von 1 ccm einer Toxinlösung

1 ccm Serum- verdünnung	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	durch enthält das unverdünnte Serum in 1 ccm mindestens
1 : 5	0,1	0,05	0,02	0,01	IE
1 : 10	0,2	0,1	0,04	0,02	„
1 : 25	0,5	0,25	0,1	0,05	„
1 : 50	1,0	0,5	0,2	0,1	„
1 : 100	2,0	1,0	0,4	0,2	„
1 : 200	4,0	2,0	0,8	0,4	„

Als Wert für den Antitoxingehalt nahmen wir das arithmetische Mittel zwischen dem Schwellwerte der glatten Paralytisierung und dem nächsthöheren Werte.

1. Fall.

Karl B., 9 J. alt, Körpergewicht 20,6 kg. 2000 AE in 12 ccm Pferdeserum. Am 1. Tage einer leichten Rachendiphtherie aufgenommen. Die Tonsillen zeigen am 2. Tage einen konfluierenden grünlichweißen typischen Belag. Im Ausstrich Diphtheriebacillen. Cervicaldrüsen erbsengroß, etwas empfindlich. Am 3. Tage sind die Beläge schon in Rückgang, am 5. Tage ist der Rachen rein.

Am 8. Tage post inj. lokale Urticaria an der Injektionsstelle. Das Serum, des Kindes knapp vor der Antitoxininjektion untersucht, zeigt keinerlei Schutzwirkung gegen Diphtherietoxin. Nach unserer Tabelle ist also der Antitoxingehalt sicher geringer als 0,01 pro Kubikzentimeter, wir können ihn gleich Null setzen.

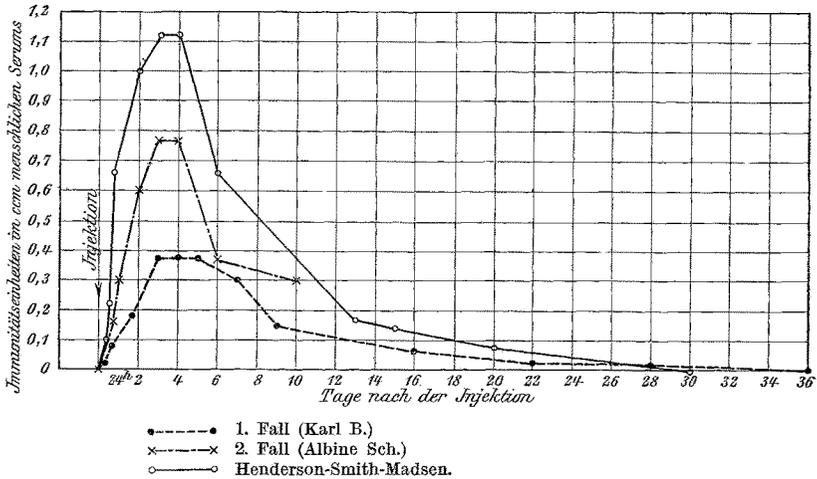


Fig. 1. Antitoxingehalt nach passiver Immunisierung.

Prüfung	mit Toxin- verdünnung	Serum- verdünnung	Toxin- reaktion	Antitoxingehalt in 1 cem unverdünnten Serums
1 1/2 ^h post. inj.	1/500	1 : 5	positiv	unter 0,02 IE
12 ^h „ „	1/500	1 : 10	glatt paralyisiert	zwischen 0,04—0,1 = 0,07
		1 : 25	positiv	
37 ^h „ „	1/100	1 : 10	fast paralyisiert	etwas < 0,2
		1 : 25	positiv	
3. Tag „ „	1/200	1 : 25	glatt paralyisiert	0,25—0,5 = 0,375
		1 : 50	schwach positiv	
4. „ „ „	1/200	1 : 25	paralyisiert	0,25—0,5 = 0,375
		1 : 50	positiv	
5. „ „ „	1/200	wie 4. Tag		
7. „ „ „	1/500	1 : 50	paralyisiert	0,2—0,4 = 0,3
		1 : 100	positiv	
9. „ „ „	1/500	1 : 25	paralyisiert	0,1—0,2 = 0,15
		1 : 50	schwach positiv	
		1 : 100	positiv	
16. „ „ „	1/500	1 : 10	paralyisiert	0,04—0,1 = 0,07
		1 : 25	schwach positiv	
		1 : 50	positiv	
22. „ „ „	1/1000	1 : 5	paralyisiert	0,01—0,02 = 0,015
		1 : 10	positiv	
29. „ „ „	1/1000	1 : 5	fast paralyisiert	knapp 0,01
		1 : 10	positiv	
36. „ „ „	1/1000	1 : 5	positiv	unter 0,01 wie vor der Injektion

Es ergibt sich also, daß bei Injektion von 12 cem Pferdeserum mit 2000 AE (ca. 100 AE pro Kilogramm Körpergewicht) 12^h post inj. etwas

Antitoxin im Serum nachweislich ist. Das Maximum der Resorption wird am 3. Tage erreicht. Auf diesem Maximum (0,375 IE im Kubikzentimeter) bleibt der Antitoxingehalt der Serums bis zum 5. Tag. Dann erfolgt anfangs steiler, später allmählicher Abfall der Kurve des Antitoxingehaltes. Am 22. und 29. Tage sind nur mehr ganz geringe Antitoxinmengen vorhanden. Am 36. Tage ist der Antitoxingehalt auf Null gesunken. Wir können annehmen, daß mit Ende der 5. Woche die Ausscheidung beziehungsweise Zerstörung des Antitoxins vollendet ist.

Unsere Zahlen stimmen mit denen von Henderson-Smith-Madsen, was die absoluten Werte betrifft, nicht überein, dagegen besteht in bezug auf den Kurvenverlauf ausgesprochene Parallelität. Wir haben etwas weniger Antitoxin (auf Kilogramm Körpergewicht berechnet) injiziert als genannte Autoren; überdies haben wir erwähnt, daß die absolute Höhe des Maximums des Antitoxingehaltes individuell schwankt, was wir bei dem zweiten von uns untersuchten Kinde nachweisen konnten. Leider konnten wir hier die Bestimmungen nur bis zum 10. Tage post inj. fortführen. Pat. wurde entlassen und kam zu weiterer Blutuntersuchung nicht mehr ins Spital.

2. Fall.

Albine Sch., 8 J., 20 kg schwer. 2000 AE in 12 ccm Pferdeserum. Am 3. Tage einer leichten Diphtherieerkrankung aufgenommen. Beide Tonsillen dünn belegt. Streifige Beläge auf den hinteren Gaumenbögen. Cervicaldrüsen beiderseits haselnußgroß, nicht schmerzhaft. Temperatur 38,6. Am nächsten Tage 37,4. Entfieberung am 6. Krankheitstag. Am 7. Krankheitstag ist der Rachen rein.

Serumerscheinungen: Lokales Exanthem am 5. Tag post inj., tagsüber auch allgemeine Urticaria. Pat. wurde vor 2 Jahren wegen Diphtherie mit Serum behandelt. Wir haben es also mit einer reinjizierten Patientin zu tun (beschleunigte Reaktion).

Vor der Injektion untersucht, zeigt das Serum der Patientin kein mittels intracutaner Methodik nachweisbares Antitoxin.

Prüfung	Toxin- verdünnung	Serum- verdünnung	Toxin- reaktion	Antitoxingehalt in 1 ccm unverdünnten Serums
17 ^h post inj.	1/500	1 : 25	paralysiert	0,1—0,2 = 0,15 IE
		1 : 50	positiv	
24 ^h „ „	1/500	1 : 50	paralysiert	0,2—0,4 = 0,3
		1 : 100	positiv	
2 × 24 ^h „ „	1/500	1 : 100	paralysiert	0,4—0,8 = 0,6
		1 : 200	positiv	
3 × 24 ^h „ „	1/200	1 : 50	paralysiert	0,5—1,0 = 0,75
		1 : 100	positiv	
4 × 24 ^h „ „	1/200	wie 3 × 24 ^h		= 0,75

Prüfung	Toxin- verdünnung	Serum- verdünnung	Toxin- reaktion	Antitoxingehalt in 1 cem unverdünnten Serums
6 × 24 ^h „ „	1/200	1 : 25 1 : 50	paralysiert positiv	0,25—0,5 = 0,375
10 × 24 ^h „ „	1/500	1 : 50 1 : 100	paralysiert positiv	

Auch in diesem Falle sehen wir das Maximum der Antitoxinresorption am 3. und 4. Tage post inj. 6 × 24^h post inj. ist ungefähr gleichviel Antitoxin vorhanden wie 24^h post inj. Die absolute Höhe des Maximums ist trotz gleicher Injektionsmenge und gleichen Körpergewichts viel größer als im Falle 1. Es entspricht dies dem Befunde von Madsen, daß das Verhältnis zwischen injizierter Antitoxinmenge und absoluter Höhe des Maximums kein festes ist, sondern in jedem einzelnen Falle erst bestimmt werden muß. Die Diphtherieerkrankung kann zur Erklärung der Differenz nicht gut herangezogen werden, da es sich in beiden Fällen um leichte Diphtherie gleichartigen klinischen Charakters handelte.

Trotzdem wir es mit einem zum zweiten Male mit Serum behandelten Kinde zu tun haben, ist in dem Verlaufe der Kurve bis zum 10. Tag kein wesentlicher Unterschied zu erkennen.

Daß der Verlauf der Resorptionskurve einer Regel folgt, zeigt auch unser dritter Fall.

3. Fall.

Josef H., 9 J., 28,7 kg schwer. 2000 AE in 12 cem Pferdeserum. Aufgenommen am 3. Tage einer leichten Rachendiphtherie. Typischer weißgelblicher konfluierender Belag, die ganze rechte Tonsille überziehend. Auf der linken Tonsille bestehen dünnere, zum Teil fleckige Beläge. Cervicaldrüsen bohnen groß. Am Aufnahmestage Fieber (38,4), das durch 3 Tage anhält. Am 6. Krankheitstage unter 38, am 7. fieberfrei.

Die Rachenbeläge, in denen im Ausstrich Diphtheriebacillen nachgewiesen werden konnten, bilden sich schon am 5. Tage zurück. Am 6. Krankheitstage ist der Rachen rein.

Am 7. Tage post inj. Juckreiz an der Injektionsstelle, am 8. allgemeine Urticariaeruption, die sich bis zum 10. Tage post inj. mehrmals wiederholt. Dabei kein Fieber.

Das Serum des Pat., knapp vor der Injektion untersucht, enthält keine antitoxischen Substanzen gegen Diphtherietoxin.

Prüfung	Toxin- verdünnung	Serum- verdünnung	Toxin- reaktion	Antitoxingehalt in 1 cem unverdünnten Serums
4 ^h post inj.	1/500	1 : 5 1 : 10	paralysiert schwach +	0,02—0,04 = 0,03 IE
7 ^h „ „	1/500	1 : 10 1 : 25	paralysiert positiv	
20 ^h „ „	1/100	1 : 10	positiv	unter 0,2

Prüfung	Toxin- verdünnung	Serum- verdünnung	Toxin- reaktion	Antitoxingehalt in 1 cem unverdünnten Serums
43 ^h „ „	1/100	1 : 10 1 : 25	paralysiert positiv	0,2—0,5 = 0,35
3 × 24 ^h „ „	1/100	1 : 25 1 : 50	paralysiert positiv	
4 × 24 ^h „ „	1/100	wie 3 × 24 ^h		= 0,75
5 × 24 ^h „ „	1/200	1 : 25 1 : 50	paralysiert positiv	0,25—0,5 = 0,375
7 × 24 ^h „ „	1/500	1 : 50 1 : 100	paralysiert positiv	
9 × 24 ^h „ „	1/500	wie 7 × 24 ^h		= 0,3
16 × 24 ^h „ „	1/500	1 : 10 1 : 25	paralysiert positiv	0,04—0,1 = 0,07
22 × 24 ^h „ „	1/1000	1 : 200	glatt paralysiert	
30 × 24 ^h „ „	1/1000	1 : 200	glatt paralysiert	über 0,4 IE!!
35 × 24 ^h „ „	1/200	1 : 50 1 : 100	paralysiert positiv	0,5—1,0 = 0,75
43 × 24 ^h „ „	1/500	1 : 200	paralysiert	

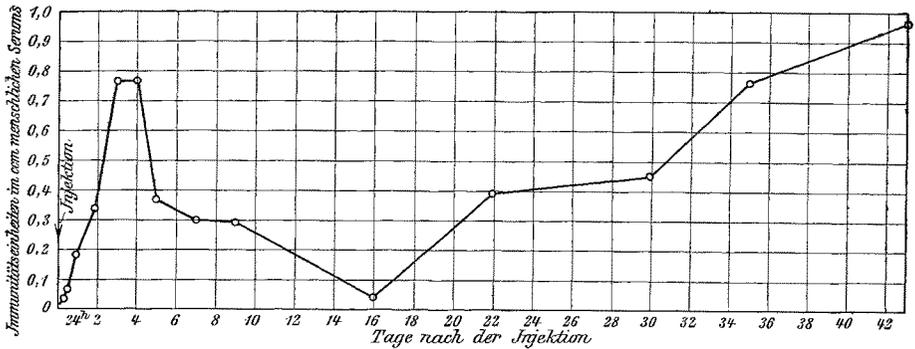


Fig. 2.

Antitoxingehalt nach passiver Immunisierung eines diphtheriekranken Kindes. Nach 16 Tagen erfolgt erneuter Anstieg durch aktive Antitoxinbildung (3. Fall, Josef H.).

Die Kurve der ermittelten Werte verläuft in diesem 3. Falle in den ersten 10 Tagen fast identisch wie die des 2. Falles. Hier wurden pro Kilogramm Körpergewicht etwas weniger als 100 AE injiziert und trotzdem ist das Maximum des Antitoxingehaltes, das wieder 3 und 4 × 24^h nach der subcutanen Injektion erreicht wird, gleich dem des 2. Falles und höher als das des 1. Falles.

Vom 4. auf den 5. Tag post inj. sinkt der Antitoxingehalt des Serum steil herab und wird ungefähr dem Gehalte 2 × 24 post inj. gleich. Von da ab erfolgt der Abfall der Antitoxinkurve langsamer. Am 16. Tage ist

nur mehr ein Antitoxingehalt von 0,07 IE im Kubikzentimeter unverdünnten Serums zu verzeichnen.

Bei der nächsten Bestimmung am 22. Tage ergab sich nun ein überraschender Befund. Wir verwendeten, da wir eine weitere Abnahme des Antitoxingehaltes erwarteten, an diesem Tage zur Auswertung eine Toxinverdünnung 1 : 1000. Alle Serumverdünnungen (inklusive 1 : 200) paralyisierten diese Toxinmenge. Der Antitoxingehalt des Serums mußte demnach sicherlich mit über 0,4 IE im Kubikzentimeter berechnet werden. Wir dachten zunächst an einen Versuchsfehler. Als aber auch die nächste Untersuchung am 30. Tage dasselbe Resultat ergab, war kein Zweifel darüber möglich, daß der Antitoxingehalt des Serums zugenommen hatte. Wir verwendeten zur genaueren Auswertung des Serums am 36. Tage eine Toxinverdünnung 1 : 200 und konnten nunmehr die Grenzwerte des Antitoxingehaltes des Serums (0,5—1,0 IE in 1 ccm) bestimmen. Am 43. Tage post inj. (47. Tag der Diphtherieerkrankung) war der Antitoxingehalt des Serums größer als 0,8 IE im Kubikzentimeter.

Aus diesen Bestimmungen geht also mit Sicherheit hervor, daß im Serum des Pat. nach Zerstörung des durch subcutane Injektion zugeführten Antitoxins neuerlich antitoxische Substanzen in großer Menge auftraten. Die Quantität dieser antitoxischen Substanzen erreichte mindestens die Quantität des passiv einverlebten Antitoxins auf der Höhe der Resorption. Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir das Auftreten antitoxischer Substanzen im Serum mit der vorangegangenen Diphtherieerkrankung in Zusammenhang bringen und als Ausdruck der aktiven Immunisierung des Patienten auffassen.

Daß Kinder nach Überstehen der Diphtherieerkrankung ohne Serumbehandlung Antitoxin bilden, haben in einwandfreier Weise zuerst Escherich und Klemensiewicz nachgewiesen.

Unsere Untersuchungen bringen einen Beweis dafür, daß auch bei Serumbehandlung die Bildung von Diphtherieantitoxin id est die aktive Immunität nicht verhindert wird. Damit fällt ein Einwand der Serumgegner weg, die behauptet haben, daß durch Behandlung der Diphtherie mit Serum die natürliche Heilung der Erkrankung und damit die Entwicklung von Immunität unmöglich gemacht wird. Der Reiz zur Antitoxinbildung ist schon längst erfolgt, wenn wir zur Seruminjektion kommen, denn die klinisch manifeste Erkrankung ist schon ein Zeichen dafür, daß der Organismus unter dem Einfluß der Diphtherieinfektion steht.

Was wir weiter aus den Resultaten schließen müssen, bestätigt die Ergebnisse von Henderson - Smith und Madsen, die nachgewiesen haben, daß die Resorption des subcutan injizierten Diphtherieserums erst am 3. bis 4. Tage post inj. ihren Höhepunkt erreicht. Die 24^h post inj. in das Blut gelangte Antitoxinmenge ist relativ gering. Noch am 3. und 4. Tage ergießen sich von der Injektionsstelle oder von den Lymphwegen aus antitoxische Substanzen in die Blutbahn. Bei leichten Diphtherieerkrankungen wird das Serum trotz langsamer Resorption genügende Wirkung entfalten können. Dagegen ist es nicht von der Hand zu weisen, daß bei schweren Diphtheriefällen, bei denen wir auf Grund der Versuche von Dönitz und Meyer Wert darauf legen müssen, dem erkrankten Organismus große Antitoxinmengen rasch zur Verfügung zu stellen, die langsame Resorption des subcutan zugeführten Antitoxins den therapeutischen Erfolg zu beeinträchtigen imstande wäre. Für schwere Diphtheriefälle würde sich also auch aus experimentellen Gründen die intramuskuläre oder intravenöse Injektion (carbolfreien) Serums empfehlen. Sind solche Patienten mit Serum vorbehandelt, so wird es sich zur Vermeidung unangenehmer Zwischenfälle empfehlen, in Anlehnung an die Versuche von Besredka 1—1¹/₂^h vor der intravenösen oder intramuskulären Injektion eine kleine Menge Diphtherieserum (1ccm) subcutan zu injizieren. (Neufeld, Pirquet-Schick, Moro.)

Wenn man Kindern gleichen Körpergewichts gleiche Mengen von Antitoxin injiziert, so ist trotzdem der Antitoxingehalt, den das Blutserum der injizierten Kinder erreicht, verschieden hoch.

Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob die Ursache dieser Erscheinung in dem von v. Behring angegebenen Momente (tuberkulöse Erkrankung) oder auch in anderen, wie wir glauben konstitutionellen Momenten gelegen ist.

Literaturverzeichnis.

- Behring, Die experimentelle Begründung der antitoxischen Serumtherapie. Deutsche Klinik 1.
- Dehne u. Hamburger, Über das Verhalten artfremden Antitoxins im menschlichen Organismus. Wiener klin. Wochenschr. 1907, Nr. 27.
- Dönitz, 9. Internationaler Kongreß Madrid 1899. S. Kolle-Wassermann 4, I, 571.
- Ehrlich u. Marx, 11. Internationaler Kongreß für Hygiene. Brüssel 1903.
- Escherich, Diphtherie, Croup und Serumtherapie. Wien.
- Escherich u. Klemensiewicz, Über einen Schutzkörper im Blute der von Diphtherie geheilten Menschen. Centralbl. f. Bakt. 13.
- Henderson - Smith - Madsen, The Journ. of Hygiene 8, 1205. 1907.

- Lewin, Ernst, Über passive Immunität. Zeitschr. f. Immunitätsforschung **1**, 3.
- Loos, Über das Verhalten des Blutserums gesunder und diphtheriekranker Kinder zum Diphtherietoxin. Jahrb. f. Kinderheilk. **42**, 360.
- Madsen, Handb. d. Technik d. Immunitätsforschung (Kraus u. Levaditi).
- Marx, Zum Nachweis kleiner Mengen von Diphtherieantitoxin. Centralbl. f. Bakt. **36**.
- Meyer, Berl. klin. Wochenschr. 1908.
- Römer, Über den Nachweis sehr kleiner Mengen des Diphtheriegiftes. Zeitschr. f. Immunitätsforschung **3**, 208.
- Schick, Über Diphtheriecutanreaktion. Münch. med. Wochenschr. **1908**, 10.
- u. Novotný, Über Diphtheriecutanreaktion beim Meerschweinchen. Zeitschr. f. Immunitätsforschung **4**, 4. 1910.
-