

Aus dem Serotherapeutischen Institut der Klinischen Hochschule in Mailand. (Direktor: Prof. Dr. S. Belfanti.)

### **Anallergische Sera.**

Ein Vorschlag zur Verhütung der Serumkrankheit.

Von Priv.-Doz. Dr. Alberto Ascoli.

Bekanntlich können die Heilsera wie die Blutsera überhaupt unter gewissen Bedingungen Krankheitserscheinungen hervorrufen, die unter dem Namen Serumkrankheit zusammengefaßt wurden. v. Pirquet, der das Krankheitsbild eingehend studiert hat, hob hervor, daß nach der Einspritzung artfremder Sera außer den Serumexanthen Drüsenschwellungen, Gelenkschmerzen, Oedeme, Fieber und andere Allgemeinerscheinungen auftreten, die für eine spezifische Krankheit sprechen.

Aus der gründlichen Analyse des Krankheitsverlaufes zog er den Schluß, daß die Serumkrankheit sowohl nach der ersten Injektion als nach einer Reinjektion als Ausdruck eines allergischen Zustandes, einer veränderten Reaktionsfähigkeit (*ἀλλήγη ἐργασία*) des behandelten Organismus, aufzufassen sei.

Die Serumkrankheit tritt erst eine Woche nach der ersten Injektion auf, weil die Neubildung der Antikörper, deren Zusammentreffen mit dem im Organismus noch vorhandenen Serumentigen die Krankheitserscheinungen auslöst, nicht weniger als eine Woche erfordert; nach der Reinjektion ist die Reaktion eine beschleunigte oder unmittelbare, weil die Ergine im vorbehandelten Organismus schneller auftreten oder schon vorgebildet sind, derart, daß die vitale Reaktion (die Serumkrankheit) eine zeitliche Verschiebung erfährt. Neben der zeitlichen Verschiebung findet dabei eine graduelle Veränderung im Sinne einer intensiveren Ausprägung und größeren Häufigkeit der Serumkrankheit statt. Ja, in vereinzelten Fällen können, speziell wenn bei der Reinjektion große Serummengen intravenös eingeführt werden, die Symptome eine solche Verstärkung erfahren, daß bedrohliche Erstickungserscheinungen, starke Oedeme und Anzeichen von schwerem Shock zur Beobachtung gelangen; auch von Todesfällen wird berichtet, deren Zusammenhang mit dem Serum jedoch nicht erwiesen ist.

An Versuchen, die Serumkrankheit zu bekämpfen, hat es nicht gefehlt; so soll die Erhitzung des Serum, wie sie im Institut Pasteur und in der Wiener Anstalt vorgenommen wird, die toxischen Nebenwirkungen des Serum beheben. Besredka führt darauf die Seltenheit der Serumerscheinungen in Frankreich zurück, wogegen v. Pirquet in seiner Abhandlung hervorhebt, daß sämtliche Fälle von Serumkrankheit, die er beobachtete, durch erhitztes Serum verursacht waren. Wahrscheinlich trifft das Erhitzen jenen Anteil toxischer Substanzen, der auch durch Ablagerung allmählich verschwindet. Tatsächlich besteht bezüglich der Fähigkeit, toxische Erscheinungen auszulösen, zwischen frischem und erhitztem Serum ein bemerkenswerter Unterschied; einfach abgelagertes Serum verhält sich jedoch wie erhitztes.

Die beste Prophylaxe der Serumkrankheit nach einer Erstinjektion besteht wohl darin, möglichst geringe Serummengen zu verwenden. Von der Annahme einer individuellen Toxizität einzelner Serumproben ausgehend, wurde die Prüfung der Sera an überempfindlichen oder (intrakutan) an normalen Personen empfohlen, wobei zwar die Ausschaltung besonders toxischer Sera zu erzielen wäre, jedoch die Individualität des Impflings und das Milieu, die zwei nicht zu vernachlässigende Faktoren darstellen, unberücksichtigt bleiben. Immerhin dürfte es möglich sein, durch solche Maßnahmen die Häufigkeit der Serumkrankheit nach einer Erstinjektion auf ein Minimum herabzudrücken, aber nicht gänzlich zu beseitigen. Besonders disponierte Individuen werden trotzdem Serumerscheinungen aufweisen, die jedoch nach der Erstinjektion fast durchweg einen so milden Charakter tragen, daß sie gegenüber der lebensrettenden Wirkung der Injektion nicht ins Gewicht fallen.

Nach den Reinjektionen hingegen, wenn sie Wochen, Monate oder Jahre nach der Erstinjektion vorgenommen werden, sind wegen der Ueberempfindlichkeit der Reinjizierten die Gefahren der Serumbehandlung nicht zu unterschätzen. Schon werden einige Stimmen laut, die das Auftreten bedrohlicher Herzkollapse melden und vor einer Reinjektion warnen, wenn bei der ersten Injektion auch nur leichtere Erscheinungen von Serumkrankheit beobachtet worden waren. Der Versuch, die Serumkrankheit nach Reinjektionen zu bekämpfen, hat hinwiederum insofern größere Aussichten auf Erfolg, als ein Krankheitsbild mit lokalen und Allgemeinerscheinungen bei Tieren experimentell durch die Reinjektion artfremder Sera ausgelöst werden kann. Unter dem Namen des Arthusschen Phänomens ist ja das Auftreten von Oedemen und nekrotischen Schorfen an der Injektionsstelle bei Kaninchen bekannt, bei denen in bestimmten Zeitabständen wiederholte Einspritzungen artfremden Serums vorgenommen werden; und Meerschweinchen, die zur Wertbestimmung von Diphtherieheilserum mit Pferdeserum vorbehandelt worden sind, bieten nach der Reinjektion von Pferdeserum shockartige, unter dem Namen Theobald Smithsches Phänomen bekannte Symptome. Diese

Erscheinungen sind analog der Serumkrankheit Ausdruck des im tierischen Organismus geschaffenen allergischen Zustandes und den anaphylaktischen Reaktionen von Richet gleichzustellen. Allergie und Anaphylaxie sind eben nach Nicolle auf die Bildung resp. auf das Vorhandensein lytischer Antikörper im Serum zurückzuführen, die bei dem Zusammenreffen mit ihren Antigenen toxische Substanzen in Freiheit setzen, welche schwere Phänomene, wie die von Arthus, Smith, Richet, v. Pirquet beobachteten, hervorrufen, eine Auffassung, die durch die jüngste Entdeckung Richets, daß anaphylaktische Erscheinungen beim unvorbehandelten Tiere durch Einspritzung einer Mischung von Antigen und Antikörper *in vitro* hervorgerufen werden, gestützt wird.

Demgemäß können diese Erscheinungen dadurch verhütet werden, daß man den Ausbruch der anaphylaktischen Symptome durch entsprechende antianaphylaktische Impfungen hintanhält. So unterdrücken Rosenau und Anderson den allergischen Zustand bei Tieren durch ununterbrochene parenterale, Besredka durch prophylaktische rektale Einführung des Serum, welche dem Organismus eine antianaphylaktische Immunität verleihen soll; klinische Erfolge hat jedoch keine dieser Methoden zu verzeichnen.

Die experimentellen Arbeiten über Anaphylaxie weisen uns jedoch auch einen anderen Weg, auf dem die Gefahren der Reinjektion zu beseitigen sind. Es geht nämlich aus diesen Studien hervor, daß die Krankheitserscheinungen bei der Serum-anaphylaxie auf die Reinjektion derselben Serumart zurückzuführen sind, welche bei der Erstinjektion verwendet wurde. Die anaphylaktische Reaktion ist demnach insofern spezifisch, als Pferdeserum Ueberempfindlichkeit gegen Pferdeserum und nicht gegen andere Proteine auslöst; gegen andere Serumarten besteht eine geringgradige Anaphylaxie, weil die Spezifität, wie überhaupt in serologischen Fragen, keine absolute, sondern bloß eine relative ist. Immerhin beweisen die Untersuchungen von Thomsen, der mittels der Anaphylaxie Blutflecken verschiedenen Ursprungs zu differenzieren vermochte, daß ein eklatanter Unterschied in der Stärke der anaphylaktischen Erscheinungen besteht, jenachdem zur Reinjektion Serum derselben Tierart verwendet wird, von welcher die zur Vorbehandlung herangezogene Blutspur stammte, oder Serum einer anderen Tierart: im ersteren Falle trat das klassische Bild des anaphylaktischen Shocks auf, in letzterem waren höchstens leichte und vorübergehende Symptome zu beobachten. Demgegenüber läßt sich die Behauptung von Arthus, daß die Anaphylaxie jedes spezifischen Charakters entbehre, nicht aufrecht erhalten, zumal die Vernachlässigung der quantitativen Verhältnisse bei biologischen Reaktionen leicht zu irrtümlichen Auffassungen führen kann.

Tatsächlich zeigen die Versuchstiere unter bestimmten Bedingungen *ceteris paribus* den anaphylaktischen Symptomenkomplex bloß dann, wenn zur Reinjektion Serum derselben Tierart verwendet wird, das zur Erstinjektion gedient hatte; die anaphylaktischen Erscheinungen sind bloß minimal oder fehlen ganz, wenn zur Reinjektion Serum einer anderen Tierart herangezogen wird. Aus diesen experimentellen Befunden lassen sich ohne weiteres neue Waffen zur Bekämpfung der Serumkrankheit schmieden. Wenn das klinische Bild der Serumkrankheit nach einer Reinjektion in seinem Mechanismus wesentlich den experimentellen Erscheinungen der Anaphylaxie entspricht, so läßt sich ihr Ausbruch in einfacher Weise dadurch vermeiden, daß man zur Reinjektion Serum einer anderen Tierart verwendet als zur Erstinjektion.

Unlängst hat Baum diese experimentell erworbenen Kenntnisse für die Behandlung der Hämophilie verwertet, zu deren Bekämpfung normales Serum empfohlen wird. Zwar sind wiederholte subkutane und intravenöse Einspritzungen von Pferdeserum bei Hämophilen vorgenommen worden, ohne daß über unangenehme störende Nebenwirkungen geklagt wurde. Daß jedoch unter solchen Umständen die Serumkrankheit nicht ausbleiben kann, liegt auf der Hand, und ich selbst weiß von einem Falle, in welchem die Behandlung wegen allzu heftiger lokaler Reaktion ausgesetzt werden mußte. Baum hat diesem Uebelstande dadurch abgeholfen, daß er zu den Reinjektionen ver-

schiedene Serumarten verwendete, wodurch das Auftreten der anaphylaktischen Erscheinungen verhindert wurde, trotzdem die Injektionen intravenös gemacht wurden, um die gerinnungsfördernden Substanzen möglichst unverseht in den Kreislauf zu bringen.

Einem ähnlichen Gedankengange folgend, bemühe ich mich schon seit Jahren, ein Diphtherieheilserum durch Immunisierung von Tieren herzustellen, welche in der zoologischen Skala möglichst entfernt vom Pferde stehen. Die Aussichten auf Erfolg schienen mir umso günstiger zu sein, als ja bekanntlich zur Herstellung von Heilserum, speziell von Diphtherieheilserum, anfänglich eine ganze Reihe von Tieren (Ziegen, Schafe, Hunde, Rinder) herangezogen wurden und erst in einer späteren Periode das Pferd als klassischer Produzent sich einbürgerte. Doch besitzen wir über die Wirksamkeit jener Sera keine genauen Angaben, da die Wertbestimmungsmethode von Ehrlich erst später eingeführt wurde.

Meine ersten Versuche nahmen einen wenig ermutigenden Verlauf: eine Kuh, hierauf eine Ziege und endlich ein Dromedar gingen bei der gewöhnlichen, am Pferde bewährten Immunisierung mit Diphtherietoxin zugrunde, bevor ihr Serum einen genügenden Heilwert aufwies. Beim Hammel verliefen die ersten Immunisierungsversuche kaum besser, doch war ich in der Lage, bei dieser Tierart mehrere Versuche anzustellen, bis ich endlich, durch die Mißerfolge gewitzigt, imstande war, die Immunisierung bei vorsichtigem Vorgehen zu Ende zu führen. So lieferte mir ein Hammel, dessen Immunisierung sechs Monate erforderte, ein Serum von 150 I.-E. im Kubikzentimeter. Andere Hammel sind derzeit in ihrer Immunisierung ziemlich weit vorgeschritten, sodaß die Grundimmunität sicher erzielt wird, aber die Durchführung der Immunisierung wird doch noch einige Monate erheischen, zumal bei diesen ersten Versuchen große Vorsicht geboten ist.

Jedenfalls geht aus meinen Experimenten hervor, daß die Herstellung von hinreichend starkem Diphtherieheilserum bei einer vom Pferde ziemlich entfernten Tierart, wie der Hammel, im Rahmen der Möglichkeit liegt. Der Beweis, daß dieses Diphtherieheilserum vom Hammel bei Meerschweinchen, die gegen Pferdeserum überempfindlich sind, den Ausbruch des anaphylaktischen Symptomenkomplexes nicht bewirkt, war leicht zu erbringen.

Wie aus den an anderer Stelle<sup>1)</sup> ausführlich wiedergegebenen Versuchen hervorgeht, zeigen nämlich die zur Wertbestimmung des gewöhnlichen Diphtherieheilserums mit Pferdeserum vorbehandelten Meerschweinchen nach der Einspritzung von Diphtherieheilserum vom Hammel keine anaphylaktischen Erscheinungen, während diese mit ihrem ganzen imposanten Symptomenkomplex auftreten, wenn zur Reinjektion Diphtherieheilserum vom Pferde herangezogen wird. Ebenso den theoretischen Voraussetzungen vollkommen entsprechende Resultate wurden an Meerschweinchen erzielt, die mit Diphtherieheilserum vom Hammel vorbehandelt worden waren: bei der Reinjektion traten die anaphylaktischen Erscheinungen in klassischer Weise auf, wenn zu derselben Heilserum vom Hammel verwendet wurde; sie blieben aus, wenn statt dessen das gewöhnliche Diphtherieserum vom Pferde eingespritzt wurde. Diese Ergebnisse stimmen mit denjenigen vollkommen überein, die von anderen Autoren und speziell von Rosenau und Anderson für die entsprechenden Normalsera erzielt wurden, und beweisen, daß die Gesetze der Spezifität in gleicher Weise für die Immunsera Gültigkeit haben.

Die Prüfung unseres Serum an Tieren ist demnach so günstig ausgefallen, daß seine Einführung für Reinjektionen am Menschen gerechtfertigt erscheint. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß das Serum bloß den Ausbruch jenes Anteils des Krankheitsbildes hintanzuhalten vermag, welcher durch die Reinjektion verursacht wird: d. h. es können die Frühreaktionen und die sofortigen Reaktionen mit ihrem gehäufteten Auftreten und ihren schwereren Symptomen vermieden werden, aber die Serumkrankheit, wie sie bei besonders disponierten Individuen nach der ersten Injektion beobachtet wird, läßt sich selbstverständlich nicht abschaffen. Deshalb eben schlage ich für dieses Serum den Namen „anallergisches“ Serum ( $\alpha$  privativum und Allergie) vor, welcher besagen will, daß es auf Grund seines experimentell begründeten Wirkungskreises die klinischen Erscheinungen der veränderten Reaktionsfähigkeit (die Allergie im klinischen Sinne nach v. Pirquet) zu beseitigen bestimmt ist, ohne daß jedoch die dem artfremden

<sup>1)</sup> Zeitschrift für Immunitätsforschung.

Serum anhaftende toxische Wirkung im mindesten betroffen wird.

Die Verwendung des anallergischen Diphtherieheilserum an Stelle des gewöhnlichen Diphtherieserum vom Pferde ist demnach durch die Versuche im Laboratorium sowohl als in der Klinik hinreichend gestützt, um für die Praxis empfohlen zu werden. Dem Kinderarzt wird anallergisches Serum bei Rezidiven gute Dienste leisten; zu prophylaktischen Impfungen sollte es dem gewöhnlichen Diphtherieserum vorgezogen werden, um letzteres als das zurzeit hochwertigere für den Fall des Auftretens von Diphtherie nach Ablauf der passiven Immunität reservieren zu können. Die Heranziehung des anallergischen Serum ist um so empfehlenswerter, als nach Francioni das stürmische Auftreten der Serumkrankheit den Verlust der passiven, durch das Serum übertragenen Immunität zur Folge hat. Die Behandlung der diphtherischen Lähmungen mit großen Serummengen, die wegen der Gefahr anaphylaktischer Erscheinungen sich nicht einbürgern konnte, wäre mit anallergischem Serum wieder aufzunehmen, um so mehr, als durch intravenöse Einspritzungen bald ein Urteil über den Wert jener von französischer Seite warm befürworteten Methode gefällt werden könnte. Ueberhaupt dürfte die intravenöse Injektion bei der Serumbehandlung der Diphtherie, die von deutscher Seite aufs wärmste empfohlen wird, gerade durch die Einführung des anallergischen Serum eine weitere Verbreitung finden. Wenn auf Grund experimenteller Ergebnisse, aus denen hervorgeht, daß das Diphtherieheilserum bei Einspritzung in den Kreislauf 500 mal stärker wirkt als nach subkutaner Darreichung, die intravenöse Behandlung empfohlen wird, so könnte man dem entgegenhalten, daß auf Grund anderer experimenteller Studien die schwersten anaphylaktischen Symptome gerade nach intravenösen Einspritzungen zu gewärtigen sind; da jedoch diese Erscheinungen bloß bei Reinjektionen auftreten, so lassen sie sich in einfacher Weise durch Benützung des anallergischen Serum beseitigen.

Ein weiterer Wirkungskreis für anallergische Sera scheint mir auf dem Gebiete der antibakteriellen Immunität zu liegen. Für antibakterielle Sera kommt nämlich die Erkenntnis zum Durchbruch, daß einzig der intravenöse Weg geeignet ist, therapeutische Erfolge zu sichern. Milzbrandserum wirkt bei intravenöser Einspritzung ausnahmslos lebensrettend (G. Ascoli), und auch vom Streptokokkenserum wird die Ueberlegenheit der Wirkung intravenöser Einspritzungen gegenüber den subkutanen hervorgehoben. Andererseits ist die Zurückhaltung der Aerzte bezüglich dieser Methode in den Fällen vollkommen gerechtfertigt, wo der Verdacht besteht, daß der Patient schon vorher mit Serum behandelt worden ist. Für solche Fälle wären anallergische Milzbrand- und Streptokokkenserum heranzuziehen, für Milzbrand Sera vom Schaf, vom Rind, von der Ziege, die auch tatsächlich unschwer zu beschaffen sind. Die Kliniker und Chirurgen werden sich wohl leichter zur intravenösen Einspritzung bekehren, wenn ihnen für Reinjektionen solche anallergische Sera zur Verfügung stehen, durch welche die unbestreitbaren Vorteile der intravenösen Einspritzung ohne störende Nebenwirkungen erreicht werden.