

[Aus der medicinischen Klinik in Breslau.]

## Ueber die Wirkung des menschlichen Blutserums auf die experimentelle Typhusinfection.

Von

Dr. R. Stern,  
Privatdocent und Assistenzarzt.

Die alte Erfahrung, dass einmaliges Ueberstehen des Abdominaltyphus in der grossen Mehrzahl der Fälle vor nochmaliger Erkrankung schützt, liess es von Interesse erscheinen, zu untersuchen, ob sich im Blute des natürlich immunisirten Menschen analoge Veränderungen nachweisen lassen, wie sie uns bei der experimentell erzeugten Immunität schon für eine ganze Reihe von Infectionen bekannt sind. Ueber derartige Versuche habe ich vor einiger Zeit an anderer Stelle berichtet.<sup>1</sup> Eine weitere Fortführung dieser Untersuchung schien mir in mehrfacher Richtung wünschenswerth. Die hierbei erlangten Resultate sollen im Folgenden mitgetheilt werden. Einen Theil derselben habe ich bereits auf dem letzten Congress für innere Medicin (April 1893) vorgetragen.<sup>2</sup>

Während ich mit der Fortsetzung dieser Untersuchungen beschäftigt war, erschien eine Arbeit von Chantemesse und Widal,<sup>3</sup> welche unter Bezugnahme auf meine erste Veröffentlichung zum Theil dieselben Fragen behandelt. Ich werde auf diese bei den einzelnen Punkten zurückkommen, ebenso auf die vor Kurzem erschienene Arbeit von E. Neisser.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> *Deutsche medicinische Wochenschrift*. 1892. Nr. 37.

<sup>2</sup> Vergl. *Verhandlungen des XII. Congresses für innere Medizin*. Wiesbaden. 1893. S. 286.

<sup>3</sup> *Annales de l'Institut Pasteur*. Nov. 1892.

<sup>4</sup> *Zeitschrift für klinische Medizin*. 1893. Bd. XXII.

### I. Versuche mit dem Serum von Menschen, die Abdominaltyphus überstanden hatten.

Wie ich bereits in meiner ersten Mittheilung berichtet habe, zeigte das Blutserum von fünf, 4 bis 8 Tage nach dem Ablauf der Krankheit untersuchten Personen die Eigenschaft, Mäuse vor der Wirkung von Typhusculturen zu schützen. Wurde den Versuchsthiere eine sicher tödtliche Dosis virulenter Typhusbouilloncultur zusammen mit einer kleinen Menge (unter 1 <sup>cem</sup>) derartigen Serums injicirt, so blieben diese Thiere dauernd, bezw. in einem Falle wenigstens erheblich längere Zeit als die Controlthiere, am Leben. In zwei weiteren Fällen, von denen der eine wenige Tage, der andere 17½ Jahre nach Ablauf der Krankheit untersucht wurde, zeigte das Serum — in der gleichen Menge wie in den anderen Fällen verwendet — keine derartige Wirkung.

Seitdem habe ich noch in acht weiteren Fällen Gelegenheit gehabt, das Serum von Menschen, die Abdominaltyphus überstanden hatten, zu untersuchen. Die Prüfung auf schützende Wirkung geschah theils, wie früher, an weissen Mäusen, theils an Meerschweinchen. Bei beiden Thierarten wurden die Typhusculturen intraperitoneal injicirt: bei Mäusen Typhusbouillonculturen (meist ca. 14 Tage alt); die tödtliche Dosis für Mäuse von 15 bis 20 <sup>grm</sup> Körpergewicht — wenn möglich, wurden Thiere von diesem Gewicht verwendet, da sowohl kleinere als auch grössere nicht so gleichmässige Resultate ergaben — schwankte bei den verwendeten Culturen zwischen 0.1 und 0.3 <sup>cem</sup>. Bei Meerschweinchen wurden, da sich dieselben Bouillonculturen für Thiere von 300 bis 500 <sup>grm</sup> meist erst in Mengen von einigen Cubikcentimetern tödtlich erwiesen, Aufschwemmungen von üppig gewachsenen Typhus-Agarculturen mittels Typhusbouillon hergestellt. Die tödtliche Dosis dieser Aufschwemmungen betrug für Thiere von dem angegebenen Gewicht gewöhnlich zwischen 0.75 und 1.5 <sup>cem</sup>.

Bei jeder Versuchsreihe wurden (meist zwei oder mehr) Controlthiere von gleichem oder etwas höherem Gewicht als die eigentlichen Versuchsthiere inficirt, nachdem gewöhnlich bereits durch Vorversuche die tödtliche Dosis der zu verwendenden Typhuscultur ermittelt worden war.

Das Blut wurde durch Aderlass oder mittels blutiger Schröpfköpfe unter aseptischen Cautelen gewonnen. Die Mehrzahl derjenigen Personen, deren Serum untersucht wurde, hatten in der hiesigen Klinik Abdominaltyphus durchgemacht, einige in anderen Krankenhäusern; bei letzteren wurde durch Erkundigung bei den betreffenden Aerzten festgestellt, dass es sich mit Sicherheit um Abdominaltyphus gehandelt hatte.

Die Injection des Serums bei den Versuchsthiere erfolgte intra-

peritoneal; bei Mäusen wurde meist ein Gemisch von Serum und Cultur (im Verhältniss 1:1 bis 10:1) injicirt, bei Meerschweinchen wurde die Injection des Serums 16 bis 24 Stunden vor der Infection vorgenommen.

Die Anwendung eines verschiedenen Verfahrens bei den genannten beiden Thierarten war durch folgende Beobachtungen begründet: bei weissen Mäusen ist diejenige Menge Serum, die, gleichzeitig mit einer sicher tödtlichen Dosis Typhusbouillon injicirt, zum Schutze der Thiere hinreicht, merklich kleiner als diejenige Quantität, die nothwendig ist, um 16 bis 24 Stunden vor der Infection injicirt, die Thiere zu immunisiren. Bei Meerschweinchen verhält es sich umgekehrt; hier reicht selbst der mehrfache Betrag derjenigen Serummengenge, die, 16 bis 24 Stunden vor der Infection injicirt, zum Schutze der Thiere genügt, nicht hin, um bei gleichzeitiger Injection von Serum und Typhuscultur eine schützende Wirkung auszuüben. Dieses letztere Verhalten entspricht dem bei anderen Infectionen gewöhnlich gefundenen. Mehrfache Belege für das hier Mitgetheilte sind im Anhang mitgetheilt.

In einigen Fällen wurden Grenzbestimmungen des Immunisirungswerthes des Serums vorgenommen. Diese sind in der folgenden Tabelle I, in die auch die bereits früher kurz mitgetheilten sieben Fälle mit aufgenommen sind, näher angegeben. Im Uebrigen habe ich mich der Kürze halber darauf beschränkt, bei den Fällen mit positivem Resultat die kleinsten in unseren Versuchen verwendeten Serummengen, die eine deutliche schützende Wirkung zeigten, bei den Fällen mit negativem Resultat die grössten verwendeten Serummengen, bei denen ein schützender Effect nicht zu constatiren war, anzuführen: Die Fälle sind entsprechend der seit dem Ablauf der Krankheit verflossenen Zeit geordnet. (Wenn bei derselben Person mehrere Blutuntersuchungen vorgenommen wurden, so ist bei der Einreihung in die Tabelle I die Zeit der ersten Blutentnahme berücksichtigt.) Wo mir über den klinischen Verlauf etwas bekannt war — so in allen kurz nach dem Ablauf der Krankheit untersuchten Fällen — ist derselbe in der Tabelle kurz charakterisirt.

Fassen wir die Resultate der nachstehenden Tabelle zusammen: Unter 15 Fällen, in denen das Blut nach überstandem Abdominaltyphus untersucht wurde, zeigten 9 ein positives Resultat. Theilen wir die Fälle nach der Zeit, welche seit dem Ablauf der Krankheit verflossen ist, so ergibt sich:

	untersucht	positiv
2—26 Tage nach dem letzten Fiebertage	8	6
1—10 Jahre nach der Krankheit . . .	5	3
über 10 Jahre . . . . .	2	0

Diese Gruppierung der Fälle zeigt deutlich, wie die positiven Resultate um so seltener werden, je weiter die Krankheit zurückliegt. Indess bedarf es kaum einer besonderen Erwähnung, dass wenn wir bei diesen

Tabelle I.

Name	Die Entnahme des Blutes erfolgte	Versuche an Mäusen	Versuche an Meerschweinchen	Result.
1 Scholz (mässig leichter Verlauf)	(a) in der 3. Krankheits- woche (Stadium der steil. Curven); 4 Tage später fieberfrei; (b) am 2. fieberfreien Tage	0.6 <sup>ccm</sup> völlig wirkungslos.	—	0
2 Weiss (leichter Verlauf)	am 4. " "	ebenso.	—	0
3 Tschine (mässig leichter Verlauf)	" 5. " "	0.2 <sup>ccm</sup> , gleichzeitig mit der sicher tödlichen Dosis Typhusbouillon injiziert, genügt, um die Thiere zu schützen. <sup>1</sup> 0.3 <sup>ccm</sup> wirken schützend. <sup>1</sup>	—	+
4 Höpner (mässig leichter Verlauf)	" 5. " "	0.3—0.4 <sup>ccm</sup> reichen zwar nicht hin, um die Thiere zu retten, verlängern aber die Lebensdauer auf etwa das Doppelte (24—40 Stunden, statt 12—16 Stunden bei den Controlthieren). 0.2 <sup>ccm</sup> wirken schützend. <sup>1</sup>	—	+
5 Jorntz (leichter Verl.)	" 6. " "	0.3 <sup>ccm</sup> wirken schützend. <sup>1</sup> 0.2 <sup>ccm</sup> wirken schützend. <sup>1</sup>	—	+
6 Rieger (sehr leichter Verlauf)	(a) " 8. " " (b) 5 1/2 Wochen nach der Entfieberung; (c) 8 Monate nach der Krankheit	0.1 <sup>ccm</sup> wirken schützend (vergl. Anhang).	Grenzbestimmung des Immunisierungswerthes: 0.1 <sup>ccm</sup> ca. 16 Stunden vor der Infection bewirken geringe Verzögerung des Todes. 0.5 <sup>ccm</sup> : Das Thier wird schwer krank, erholt sich jedoch nach 3 Tagen. 1.0 <sup>ccm</sup> : Das Thier ist am 1. Tage nach der Infection etwas krank, erholt sich dann völlig. 1.5 <sup>ccm</sup> : Keine merkliche Erkrankung. <sup>2</sup>	+

<sup>1</sup> Kleinere Mengen wurden nicht injiziert.<sup>2</sup> Die vier Versuchsthiere hatten das gleiche Körpergewicht und erhielten dieselbe Dosis Typhus-Agarauflschwemmung. Zwei noch etwas schwerere Controlthiere starben an derselben Dosis in weniger als 20 Stunden. Da bei den beiden früheren Untersuchungen des Serums Rieger Grenzbestimmungen nicht vorgenommen wurden, so bleibt unentschieden, ob eine Zunahme der immunisirenden Wirkung des Serums seit dem Zeitpunkt der ersten Untersuchung statigefunden hat.

Tabelle I (Fortsetzung).

Nummer	Name	Die Entnahme des Blutes erfolgte	Versuche an Mäusen	Versuche an Meerschweinchen	Resultat
7	Krinzel (mässig leicht. Verlauf)	am 8. fieberfreien Tage	0.3 cem ohne Wirkung.	—	0
8	Odilge (schwerer Verlauf)	" 26. " " nach einem Recidiv "	—	Grenzbestimmung: 1.0 cem, 22 Stunden vor der Infection injicirt, schützt gegen 1.0 Ty-Agar (0.8 bereits sicher tödtliche Dosis); 0.1 cem Serum, hat gegenüber dieser Dosis keine Wirkung. 0.05 + 0.1, im Zwischenraum von 2 Tagen injicirt, schützen gegen eine nachfolgende Infection mit 0.8 Ty-Agar.	+
9	Koltanek	1 1/2 Jahre n. d. Krankheit	0.8 cem ohne Wirkung.	—	0
10	Radon (schwerer Verlauf)	2 " " "	0.7 " "	4.0 cem und 7.5 cem ohne Wirkung.	0
11	Kunze	2 " " "	0.4 cem wirken schützend. <sup>1</sup>	—	+
12	Miersbach	6 1/2 " " "	0.2 cem wirken schützend (etwas kleinere Dosen bewirken noch eine deutliche Verlängerung des Lebens).	0.2 cem wirken schützend.	+
13	Forber	9 1/2 " " "	0.4 cem wirken schützend. <sup>1</sup>	—	+
14	Lippelt	15 " " "	1.5 cem wirkungslos.	—	0
15	Nagel	17 1/2 " " "	0.6 " "	—	0

<sup>1</sup> Kleinere Mengen wurden nicht injicirt.

R. STERN:

Versuchen die schützende Wirkung des Serums „nicht nachweisbar“ finden, dies nur besagt, dass die hierbei verwendete Menge Serum die Versuchthiere nicht zu schützen vermag; es ist natürlich möglich, dass eine grössere Quantität desselben Serums diesen Effect gehabt hätte.<sup>1</sup> Nun sind wir bezüglich der Serummenge, die wir injiciren können, insofern einer Beschränkung unterworfen, als das Serum in einer gewissen Menge auf die Versuchsthiere deutliche toxische Wirkung ausübt. Bei Mäusen kann man nicht über 2 bis 3 <sup>cem</sup> hinausgehen; bei Meerschweinchen wirkten einige Male 7.5 bis 10 <sup>cem</sup> Serum, intraperitoneal injicirt, tödtlich. Es ist klar, dass, wenn es uns gelänge, den Träger der schützenden Wirkung aus dem Serum in concentrirter Form zu gewinnen, wir wahrscheinlich mehr positive Resultate erhalten würden.

Wie ein Blick auf vorstehende Tabelle I lehrt, sind bei den Fällen mit negativem Ergebniss nicht möglichst grosse Mengen Serum injicirt worden. Es lag dies hauptsächlich daran, dass — besonders dann, wenn das Blut mittels Schröpfens entnommen wurde — die Menge des gewonnenen Serums eine sehr geringe war.

Jedenfalls liefern die in der obigen Tabelle gegebenen Zahlen mit einander gut vergleichbare Werthe. Es ergiebt sich, dass kurz nach überstandem Typhus die Menge, in der sich die immunisirende Substanz im Blutserum vorfindet, erheblichen Schwankungen unterliegt. Ueber Beziehungen zur Schwere der überstandenen Krankheit lässt sich aus den Resultaten nicht viel folgern, weil nur in einem Theil der Fälle Grenzbestimmungen des Immunisirungswerthes gemacht wurden und weil möglicher Weise gerade in den ersten Wochen nach der Krankheit kleine Zeitunterschiede von Bedeutung sein können. Jedenfalls gehen Schwere der Infection und Intensität der schützenden Wirkung des Serums nicht immer parallel: so war in dem Falle Rieger die Krankheit ausserordentlich milde verlaufen, milder z. B. als in dem Falle Krünzel. Trotzdem zeigten bei der acht Tage nach völliger Entfieberung vorgenommenen Untersuchung das Serum des ersteren in der Menge von 0.3 <sup>cem</sup> für Mäuse deutliche schützende Kraft, während das Serum des letzteren in derselben Menge völlig wirkungslos war. Andererseits erwies sich das Serum Rieger 5½ Wochen nach der Entfieberung etwa in den gleichen Dosen wirksam, wie das Serum des Patienten Odilge 4 Wochen nach der definitiven Entfieberung, obgleich der letztere eine äusserst schwere Infection durchgemacht hatte. (Vergl. jedoch den folgenden Abschnitt II.)

Chantemesse und Widal<sup>2</sup> geben an, dass sie in allen Fällen, in

<sup>1</sup> Vgl. den III. Abschnitt der Arbeit.

<sup>2</sup> A. a. O.

denen sie das Serum von noch fiebernden Typhuskranken oder von Personen, die vor kürzerer oder längerer Zeit (bis zu 22 Jahren) Typhus überstanden hatten, untersuchten, positive Resultate bezüglich seiner immunisirenden (und heilenden) Wirkung erzielt haben. Sie stellten ihre Versuche an Meerschweinchen an und injicirten, soweit ich aus ihren Mittheilungen ersehen kann, gewöhnlich nur 1—2<sup>cem</sup> Serum. Wie der Befund in dem Falle Radon (Tab. I Nr. 10) zeigt, dürfen ihre Angaben nicht verallgemeinert werden.

E. Neisser<sup>1</sup> erhielt bei seinen Versuchen mit 14 Tage nach dem Ablauf des Fiebers entnommenem Serum erst, als er Mäusen vier Tage hintereinander je 1 bis 2<sup>cem</sup> injicirte, einige Resultate: „Fünf Mäuse vertrugen die dreifache und vierfache tödtliche Dosis der Typhuscultur, während die Controlmäuse erlagen.“ Wie bereits oben bemerkt, ist es für den Nachweis der schützenden Wirkung, wenn man an Mäusen experimentirt, am zweckmässigsten, das Serum gleichzeitig mit der Typhuscultur zu injiciren. Uebrigens hat sich bei meinen Versuchen mehrfach ergeben, dass, wenn selbst sehr kleine Mengen Serum, z. B. 0.1<sup>cem</sup>, hinreichen, um, gleichzeitig mit der sicher tödtlichen Minimaldosis injicirt, den Tod der Mäuse zu verhüten, es nicht gelingt, gegenüber grösseren Dosen der Cultur durch proportionale Steigerung der Serummengen Immunisierungserfolge zu erzielen. Für den Nachweis der schützenden Wirkung ist es auch — wie vergleichende Versuche zeigen (vgl. Tabelle) — wahrscheinlich zweckmässiger, an Meerschweinchen zu experimentiren.<sup>2</sup> Ich habe zwar in allen Fällen, in denen ich an beiden Thierarten experimentirte, auch bei beiden gleichsinnige Resultate erhalten. Da indess Meerschweinchen relativ (auf das Körpergewicht bezogen) viel weniger Serum brauchen, um gegen die Infection geschützt zu werden, und absolut genommen, mehr Serum vertragen als Mäuse, so besteht die Möglichkeit, durch Versuche an Meerschweinchen mit einem Serum noch positive Resultate zu erhalten, wo dies bei Mäusen nicht gelingt.

## II. Versuche mit dem Serum von Menschen, die am Abdominaltyphus gestorben waren.

In zwei Fällen konnte ich das Blut von Menschen, die an Abdominaltyphus gestorben waren, untersuchen; bei beiden Patienten erfolgte der Tod am Ende der vierten Krankheitswoche.

I. Alfred Mücke, 18 Jahre alt, Schlosserlehrling, erkrankte Ende October gleichzeitig mit acht anderen in der gleichen Werkstatt beschäftigten Per-

<sup>1</sup> A. a. O.

<sup>2</sup> Chantemesse und Widal haben dies bereits behauptet, ohne jedoch einen Beweis dafür mitzuthellen.

sonen (wahrscheinlich Brunneninfection!) mit Kopfschmerzen, Schwindel, Appetitlosigkeit, Diarrhöen. Aufnahme in die Klinik am 2. November: schlecht genährter, blasser Patient, continuirliches hohes Fieber, Pulsfrequenz Anfangs 100 bis 120, später ca. 140, Sensorium meist benommen, grosse Unruhe, häufig Delirien. Bronchitis, Milzvergrösserung, Diazoreaction (wird bald undeutlich), nach einigen Tagen auch Roseolen und charakteristische Stühle, die Pat. häufig unter sich lässt. Meteorismus nicht bedeutend. Später Decubitus. Vom 7./XI. ab öfters grosse Herzschwäche (Campherinjectionen). Nach vorübergehender Besserung vom 17./XI. ab dichteres Rasseln über beiden Unterlappen, wieder zunehmende Herzschwäche, exitus am 24./XI.

Bei der Autopsie (Hr. Privatdocent Dr. Kaufmann) ergab sich im Wesentlichen:

Herz: Musculatur blass, weich; an den Spitzen der Papillarmuskeln Necrosen und Blutungen; auf dem Durchschnitt zeigt das Herzfleisch sehr viele kleine, graue Flecken. Lungen: doppelseitige Bronchopneumonie, die Bronchien, besonders in den Unterlappen, erweitert. Daneben alte Peribronchitis tuberculosa rechts. In einem Ast der Art. pulmonalis, der in einen pneumonischen Herd führt, eine Embolie. Milz etwas vergrössert, weich. Darm: im unteren Theil des Ileum geschwollene Follikel; nahe der Ileocoecalklappe mehrere Geschwüre, fast durchweg gereinigt; am untersten Ende des Ileum confluirende Schwielen, so dass grosse mehrere Centimeter lange Defecte in der Schleimhaut entstanden sind, in deren Grund die Musculatur sichtbar ist. Mesenterialdrüsen stark geschwellt. In beiden Schenkelvenen Thrombosen.

Aus der Milz und den Mesenterialdrüsen wurden Typhusbacillen gezüchtet. Prüfung der Virulenz: für weisse Mäuse ist die kleinste tödtliche Dosis einer 8 Tage alten Bouilloncultur 0.1 <sup>cem</sup>.

Das Blut entnahm ich unter aseptischen Cautelen 1 Stunde nach dem Tode aus einigen Hautvenen.

#### Versuche an Meerschweinchen.

Gewicht des Thieres	Injicirte Serummenge	Injicirte Menge der Typhus-Agar-aufschwemmung (20 Stdn. später)	Resultat
360 <sup>grm</sup>	1.0	1.0	Bleibt am Leben
345 „	0.1 <sup>1</sup>	0.9	„ „ „
525 „	0.05 <sup>1</sup>	1.5	„ „ „
510 „	0.02 <sup>1</sup>	1.5	† nach ca. 24 Stdn.

#### Controlversuche mit der verwendeten Typhus-Agar-Aufschwemmung.

Gewicht des Thieres	Injicirte Menge	Resultat
360 <sup>grm</sup>	0.75	† in etwas weniger als 48 Stunden
390 „	1.0	† in weniger als 24 Stunden
540 „	1.5	† nach ca. 24 Stdn.

<sup>1</sup> In geeigneter Verdünnung mit steriler 0.6 proc. Kochsalzlösung injicirt.



Die kleinste wirksamste Serummengende liegt demnach zwischen 0.02 und 0.05 ccm.

II. Ernst Klose, 40-jähriger Arbeiter, erkrankte Ende November mit Fieber, Kopfweh, Mattigkeit, Appetitlosigkeit. (Vor fünf Jahren war er, wie er angab, lungenleidend gewesen und hatte einige Male Blut ausgeworfen.) Aufnahme in die Klinik am 1./XII.: mässiger Ernährungszustand; blasses, leicht cyanotisches Aussehen; Sensorium frei; hohes Fieber, Puls 100, steigt bald auf 120. Mässiges Emphysem. Infiltration der rechten Spitze. Herztöne rein, leise. In den nächsten Tagen Roseolen, Milzschwellung, diarrhöische, braungelbe Stühle, einmal kleine Blutgerinnsel enthaltend, im Harn starke Diazoreaction. Vom 12./XII. ab wird der Puls schwächer und frequenter (zeitweise bis 150), das Sensorium etwas benommen; Patient lässt Stuhl unter sich, ist zeitweise unruhig. 18./XII. Im Urin etwas Eiweiss. In den folgenden Tagen trotz excitirender Behandlung weitere Zunahme der Herzschwäche. Vom 20./XII. sinkt die Temperatur unter 39°, Puls 130 bis 150, sehr schwach. Am 25./XII. früh exitus.

Aus einer am 14./XII. der Vena mediana aseptisch entnommenen Blutprobe konnten Typhusbacillen gezüchtet werden, nachdem zwei frühere Versuche (einmal Einstiche in einige Roseolen, einmal Venenblut) negative Resultate ergeben hatten.

Section am 25./XII.: Herz: starke Dilatation beider Ventrikel. Musculatur schlaff, zeigt Verfettungen. Lungen: an beiden Spitzen Adhäsionen, rechter Oberlappen luftleer, schiefrig indurirt, linke Spitze ebenso. An den übrigen Partien beider Lungen Bronchitis und Oedem. Milz vergrössert, weich. Darm: im Ileum reichliche, z. T. bis auf die Serosa reichende Geschwüre, theils gereinigt, theils mit nekrotischen Fetzen bedeckt. Mesenterialdrüsen geschwellt.

Aus der Milz und den Mesenterialdrüsen wurden Typhusbacillen gezüchtet. Prüfung der Virulenz: für weisse Mäuse ist die kleinste tödtliche Dosis einer 8 Tage alten Bouilloncultiv. 0.2 ccm. (Die gleiche Virulenz zeigten die intra vitam aus dem Blute gezüchteten Typhusbacillen).

Das Blut wurde bei der 7 Stunden p. m. erfolgten Section entnommen.

#### Versuche an Meerschweinchen.

Gewicht des Thieres	Injicirte Serummengende	Injicirte Menge der Typhus-Agar-aufschwemmung (40 Stdn. später)	Resultat
345 grm	0.5 ccm	0.9 ccm	} am Tage der Infection etwas krank, dann munter † nach ca. 40 Stdn.
330 „	0.1 „	0.9 „	
390 „	0.025 „	1.3 „	

#### Controlversuche mit der verwendeten Typhus-Agar-Aufschwemmung.

Gewicht des Thieres	Injicirte Menge	Resultat
425 grm	1.5 ccm	} † in weniger als 22 Stdn.
360 „	0.75 „	

In diesem Falle konnte, da nicht genügend Versuchsthiere zur Verfügung standen, die kleinste tödtliche Dosis der Typhusaufschwemmung nicht sicher ermittelt werden. Das Thier, welches 0.025<sup>cem</sup> Serum erhalten hatte, bekam sicher mehr als die lethale Minimaldosis und lebte trotzdem fast doppelt so lange als die beiden Controlthiere. Die eben genannte Serummengende hatte also noch schützende Wirkung.

Das Blutserum dieser an Abdominaltyphus gestorbenen Menschen wirkte demnach in kleineren Dosen schützend als das derjenigen bisher untersuchten Typhusreconvalescenten, bei denen sich über die untere Grenze des Wirkungswerthes eine Angabe machen lässt.<sup>1</sup>

Es ist bereits aus den Versuchen Metschnikoff's mit Hog-Cholera<sup>2</sup> bekannt, dass das Blut eines inficirten Thieres sehr erhebliche schützende Wirkung annehmen und trotzdem die Krankheit tödtlich enden kann. Ferner fanden Botkin und Metschnikoff,<sup>3</sup> dass das Blut von Menschen, die an Cholera asiatica gestorben waren, Thiere vor der experimentellen Choleraeinfektion zu schützen vermag. Diesen Befunden reihen sich die eben mitgetheilten Beobachtungen an. Man wird aus diesen Thatfachen nicht schliessen dürfen, dass ein Zusammenhang zwischen der schützenden Wirkung des Blutes und der Heilung nicht bestehen kann. Denn es wäre wohl denkbar, dass in solchen Fällen die Zellen des inficirten Organismus schon so schwer vergiftet sind, dass eine Wiederherstellung nicht mehr möglich ist, mögen auch schon daneben im Körper weitgehende, die Heilung begünstigende Veränderungen eingetreten sein. Gerade unsere Fälle würden für eine derartige Auffassung zu verwerthen sein, da ja der typhöse Process im Darmcanal in Abheilung begriffen war, andererseits jedoch schwere Veränderungen des Herzens in Folge der Infection (bezw. Intoxication) zurückgeblieben waren und der Tod wohl wesentlich durch diese und im ersten Falle durch die hinzugetretene Bronchopneumonie bedingt wurde.

### III. Versuche mit dem Serum von Menschen, die nicht an Abdominaltyphus erkrankt waren.

In meiner ersten Mittheilung habe ich bereits über Versuche mit dem Serum oder serösen Flüssigkeiten (pleuritische Exsudat, peritoneales Transsudat) von sieben Personen, die niemals an Abdominaltyphus erkrankt

<sup>1</sup> Hierher gehören natürlich auch die Fälle, bei denen das Serum sich in der angewendeten Menge unwirksam zeigte, i. G. also von den bald nach Ablauf der Krankheit untersuchten Fällen der Tabelle I, 1, 4, 7, 8.

<sup>2</sup> *Annales de l'Institut Pasteur*. 1892. Nr. 5.

<sup>3</sup> *Ebenda*. 1893. Nr. 5.

waren, berichtet. Bei Verwendung der gleichen Serummengen wie bei den Experimenten mit dem Serum der Typhusreconvalescenten war in keinem jener Fälle eine schützende Wirkung des Serums nachweisbar; im Gegenteil wurde öfters beobachtet, dass die mit einem Gemisch von solchem Serum und Typhuscultur behandelten Mäuse rascher starben als die Controlthiere, welche lediglich die entsprechende Dosis Typhuscultur erhalten hatten. Indess hierbei waren, da diese Versuche in genau analoger Weise angestellt worden waren, wie diejenigen mit dem Serum der Typhusreconvalescenten, nur verhältnissmässig kleine Serummengen (höchstens 1.5 ccm) injicirt worden. Es erschien nun von Interesse, nachzusehen, ob sich bei Injection grösserer Mengen positive Resultate erzielen lassen.

Das hierbei verwendete Serum stammte theils — wie in den früheren Versuchen — von Patienten der Klinik oder anderer Krankenhäuser, theils wurde es aus Blut gewonnen, das in der hiesigen Frauenklinik bei Entbindungen aus der Nabelschnur unter aseptischen Cautelen aufgefangen worden war. Natürlich wurde zu diesen Versuchen nur das Serum von Personen verwendet, die mit Bestimmtheit angaben, niemals an Unterleibstypus oder „fieberhaftem Darmkatarrh“ gelitten zu haben. Die Versuchsanordnung war genau dieselbe wie bei den im ersten Abschnitt mitgetheilten Versuchen; desgleichen gelten die oben der Tabelle I vorausgeschickten Bemerkungen auch für die folgende Tabelle II.

Tabelle II.

Nummer			Versuche an Mäusen	Versuche an Meerschweinchen	Resultat
1	L. (Pruritus)	Blutserum	2.0 ccm ohne Wirkung	—	0
2	Ba. (Leber-Cirrhose)	Ascitesflüssigkeit	1.0 ccm genügt, 0.25 ccm nicht mehr sicher	1.0 ccm genügt, 0.5 ccm nicht	+
3	N. (Eczem)	Blutserum	1.0 ccm wirkungslos	5.0 ccm wirkungslos	0
4	Blut aus der Nabelschnur I	„	—	2.0 ccm wirkungslos	0
5	desgl. II	„	—	5.0 ccm wirkungslos	0
6	desgl. III	„	—	9.2 ccm wirkungslos	0
7	desgl. IV	„	2.0 + 1.5 (in einem Zwischenraum von 2 Tagen injicirt), schützen gegen nachfolgende Infection, kleinere Mengen ohne sichere Wirkung	8.0 ccm genügen, 1.0 ccm genügt nicht	+

(Fortsetzung.)

Numer			Versuche an Mäusen	Versuche an Meerschweinchen	Resultat
8	Blut aus der Nabelschnur V	Blutserum	—	3.5 ccm genügen <sup>1</sup>	+
9	desgl. VI	„	—	1.0 ccm genügt, 0.1 ccm nicht	+
10	desgl. VII	„	—	2.0 ccm genügen, 1.0 ccm nicht	+
11	Schn. (Nephritis)	peritoneales Transsudat	—	10 ccm wirkungslos	0
12	Kn. (Vitum cord. Peritonitis tuberculosa)	peritoneales Exsudat	—	10 ccm wirkungslos	0
13	P. (Eczem)	Blutserum	—	2 ccm genügen <sup>1</sup>	+

Wie die vorstehende Tabelle lehrt, haben die weiter fortgeführten Untersuchungen in 6 von 13 Fällen ein positives Resultat ergeben. Natürlich darf man aber nicht ohne Weiteres die Resultate der Tabelle II mit denen der Tabelle I in Parallele setzen. Denn in 4 von 5 Fällen der ersten Tabelle, in denen sich ein negatives Resultat ergeben hat, sind nur kleine Serummengen (höchstens 1.5 ccm) zur Prüfung verwendet worden, während bei den positiven Fällen der Tabelle II meist grössere Serummengen injicirt wurden. Bei diesen haben sich, soweit Grenzbestimmungen des Immunisirungswerthes vorgenommen wurden, auch grössere Serummengen als erforderlich herausgestellt, als in den positiven Fällen der Tabelle I; denn bei letzteren war die höchste Dosis, die (bei weissen Mäusen) zum Schutze ausreichte, 0.4 ccm; die kleinste ausreichende Dosis zeigte sich in den Fällen, in denen sie ermittelt wurde, noch kleiner. Von den sechs positiven Fällen der Tabelle II dagegen wurde bei vier bezüglich der unteren Grenze der Wirksamkeit ermittelt, dass sie zweimal über 1 ccm (Fall 7 und 10), einmal über 0.5 (Fall 2), einmal zwischen 0.1 und 1.0 ccm (Fall 9) lag. Hierbei sind sowohl die an Mäusen wie die an Meerschweinchen gewonnenen Zahlen verwendet, weil sich bei vergleichenden Versuchen ergibt (siehe z. B. bei dem Serum 2, Tabelle II), dass bei Thieren von dem verwendeten Körpergewicht (Mäuse 16 bis 20 grm, Meerschweinchen 300 bis 500 grm) diejenige Serummenge, die bei Mäusen, gleichzeitig mit der sonst tödtlichen Dosis Typhuscultur injicirt, schützend wirkt, sehr nahe derjenigen liegt, die Meerschweinchen bei vorheriger Injection schützt.

<sup>1</sup> Kleinere Mengen wurden nicht injicirt.

Dass in den ersten sieben Fällen, über die ich in meiner früheren Mittheilung berichtet habe, niemals ein positives Resultat erzielt wurde, obgleich auch damals wiederholt Serummengen bis 1.5<sup>cem</sup> injicirt wurden, muss ich als zufällig betrachten. Wie sehr man hier von Zufälligkeiten abhängt, zeigen besonders deutlich die Resultate mit Nabelschnurblut (Tab. II, Nr. 4—10), von denen — bei völlig gleicher Versuchsanordnung — die ersten drei ein negatives, die weiteren vier ein positives Ergebniss lieferten.

Jedenfalls lässt sich aus den Resultaten der Tabelle II und den früher mitgetheilten Versuchen im Vergleich mit Tabelle I folgern: Auch in dem Serum von Menschen, die — soweit dies festzustellen war — nie an Abdominaltyphus erkrankt waren, lässt sich öfters eine schützende Wirkung gegenüber der experimentellen Typhusinfection nachweisen. Doch kommt dieselbe — mindestens bei unserer Versuchsanordnung — nicht ganz so häufig und meist erst bei Anwendung erheblich grösserer Serummengen zur Beobachtung, als bei den Experimenten mit dem Serum von Typhus-Reconvalescenten.

Inzwischen haben bereits Chantemesse und Widal<sup>1</sup> über einige analoge Beobachtungen berichtet; auch wurde mehrfach festgestellt (Klemperer,<sup>2</sup> Lazarus,<sup>3</sup> Metschnikoff<sup>4</sup>), dass das Serum von manchen Menschen, die niemals an Cholera asiatica gelitten hatten, Meerschweinchen vor der Wirkung intraperitoneal injicirter Choleraculturen zu schützen vermag. Auch hier hat sich gezeigt, dass das Serum von Menschen, die die Krankheit überstanden haben, die gleiche Wirkung meist bereits in viel kleineren Mengen hat.

---

Die Frage nach den Beziehungen der schützenden Wirkung des Serums zur Immunität der Serumträger ist durch Versuche mit menschlichem Serum nicht zu entscheiden; hierzu ist nur das Thierexperiment, bei dem eine gleichzeitige Prüfung der schützenden Wirkung des Blutserums und der Immunität möglich ist, im Stande. Die experimentellen Erfahrungen der jüngsten Zeit haben uns gelehrt, dass ein directer, ursächlicher Zusammenhang zwischen beiden, wenn überhaupt, so jedenfalls nicht immer bestehen kann.

---

<sup>1</sup> A. a. O.

<sup>2</sup> *Berliner klinische Wochenschrift*. 1892. S. 969 f.

<sup>3</sup> *Ebenda*. S. 1071 f.

<sup>4</sup> *Annales de l'Institut Pasteur*. Mai 1893.

In unserem Falle kann, wie ich bereits mittheilte<sup>1</sup> und wie die im letzten Abschnitt dieser Arbeit näher beschriebenen Versuche lehren, eine directe Wirkung des Serums auf die Bakterien oder die Bakteriengifte nicht nachgewiesen werden; wir haben daher auch kein Recht, die etwa vorhandene Immunität der Serumträger auf eine derartige Wirkung des Serums zurückzuführen.

Wie die schützende Wirkung des Serums bei Personen, die, soweit festzustellen, niemals an Typhus erkrankt waren, zu erklären ist, lässt sich einstweilen nicht entscheiden. Es besteht ja die Möglichkeit, dass solche Personen doch eine sehr leichte, von ihnen nicht beachtete oder vergessene Typhus-Infektion durchgemacht haben; indess ist dies unwahrscheinlich, da analoge Versuche mit menschlichem Serum auch für die experimentelle Cholera-Infektion gemacht worden sind und hier die Möglichkeit, dass die betreffenden Personen vorher Cholera gehabt haben könnten, z. Th. mit Sicherheit auszuschliessen war. Metschnikoff hat zur Deutung dieses Befundes die Vermuthung ausgesprochen, dass die Bakterien des normalen Darmes Stoffwechselproducte erzeugen könnten, deren Resorption dem Serum schützende Eigenschaft verleihe.<sup>2</sup>

#### IV. Wie kommt die schützende Wirkung des Serums zu Stande?

Die Art und Weise der pathogenen Wirkung des Typhusbacillus ist bis in die jüngste Zeit Gegenstand lebhafter Discussion gewesen.<sup>3</sup> Wie bereits in meiner ersten Mittheilung auseinandergesetzt wurde, spielt bei weissen Mäusen die Intoxication zwar eine wichtige Rolle, aber die Wirkung der Typhusculturen ist doch nicht lediglich eine toxische: es kommt zu einer Vermehrung der Typhusbacillen im Thierkörper. Zu derselben Anschauung sind auch mehrere andere Autoren gelangt, die sich ungefähr gleichzeitig mit dieser Frage beschäftigt haben: Petruschky,<sup>4</sup> Sanarelli,<sup>5</sup> Chantemesse und Widal.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> *Verhandlungen des Congresses für innere Medicin.* 1893. S. 291.

<sup>2</sup> Jedenfalls sind wir nicht berechtigt, aus der schützenden Wirkung des Serums auf angeborene Immunität des Serumträgers gegen die betreffende Infektion zu schliessen, da bei natürlicher Immunität eine schützende Wirkung des Serums meist vermisst wird.

<sup>3</sup> Bezüglich der Litteratur vergl. z. B. Petruschky. *Diese Zeitschrift.* 1892. Bd. XII.

<sup>4</sup> A. a. O.

<sup>5</sup> *Annales de l'Institut Pasteur.* November 1892.

<sup>6</sup> A. a. O.

Was speciell das Vorkommen der Bacillen im Herzblute anlangt, so habe ich unter Anwendung der von Petruschky angegebenen Cautelen (Abklemmung des Herzens, Abpinselung der Oberfläche mit sterilisirtem Wasser) in demselben Procentsatz von Fällen — nämlich bei ca.  $\frac{6}{7}$  aller Fälle — Typhusbacillen durch das Culturverfahren (1 bis 3 Platinösen Blut) nachweisen können, wie bei den früheren, ohne jene Cautelen vorgenommenen Untersuchungen.

Wir müssen uns demnach vorstellen, dass diese Versuchsthiere bei Injection von Culturmengen unter einer gewissen — nach der Virulenz der Bacillen variablen — Grenze die mit eingeführten Giftmengen noch vertragen und dann die Bacillen selbst unschädlich zu machen im Stande sind. Geht die Menge der injicirten Cultur über jene Grenze hinaus, so wird einerseits die grössere Giftmenge — wie wir dies aus anderen Erfahrungen wissen — die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegenüber den mit eingeführten Bakterien herabsetzen, andererseits wird auch die grössere Zahl der letzteren die ihrem Wachsthum entgegenstehenden Schutzkräfte des Organismus um so leichter erschöpfen können: es kommt zu einer secundären Vermehrung der Bacillen, die natürlich — schon durch Production weiterer Giftstoffe — zu dem letalen Ausgange wesentlich beitragen kann.

Analog verhält es sich, wie ich mich durch eigene Versuche überzeugt habe und wie auch die genannten französischen Autoren fanden, bei Meerschweinchen. Nur kommt es hier bei intraperitonealer Injection zu einer fibrinös-eiterigen Peritonitis,<sup>1</sup> deren Ausdehnung und Intensität bei verschiedenen Individuen ziemlich erheblichen Schwankungen unterliegt.

1. Man hätte nun zunächst daran denken können, dass das menschliche Blutserum die schützende Wirkung im Thierexperiment vermöge seiner bakterientödtenden Kraft ausübt. Ich habe bereits in meiner früheren Arbeit gezeigt, dass dies nicht der Fall ist. Stellte ich Parallelversuche einerseits mit dem Serum eines Typhusreconvalescenten, andererseits mit einem in gleichen Dosen unwirksamen Serum anderer Personen an, so erwies sich die bakterientödtende Wirkung des ersteren Serums stets schwächer als die des letzteren. Uebrigens war auch das relative Verhältniss zwischen Blutserum und der hinzugefügten Menge von Typhusbacillen ein solches, dass die Zahl der letzteren weit über diejenigen Grenzwerte hinausging, welche das menschliche Serum in der hier verwendeten Menge abzutöden vermag.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bei Mäusen ist nur eine stärkere Injection der Serosa zu bemerken.

<sup>2</sup> Vergl. *Zeitschrift für klinische Medicin*. Bd. XVIII.

2. Indess könnte das wirksame Serum, wenn es auch die Bacillen nicht abtödtet, doch eine Virulenz-abschwächende Wirkung in dem Sinne ausüben, wie es Bouchard und seine Schüler für einige experimentelle Infectionen behaupten: nach Bouchard sollen, wenn man eine Cultur des betreffenden Infectionserregers im Serum des immunisirten Organismus anlegt, die Mikroorganismen in diesem Serum zwar wachsen, aber an Virulenz verlieren. Nun kann man ja, wenn derartige Versuchsergebnisse erhalten werden, den Einwurf machen, dass man mit Culturen in dem Serum immunisirter Thiere eine gewisse Menge schützenden Serums einführt, dass mithin auf diesem Wege eine Abschwächung der Bacillen gar nicht exact bewiesen ist. (Metschnikoff.) Indess brauche ich hier auf diesen Punkt nicht näher einzugehen; denn bei meinen Versuchen stellte sich ein unzweideutiges, der Theorie Bouchard's gerade widersprechendes Resultat heraus. Wurde eine Cultur von Typhusbacillen in schützendem Serum angelegt, so zeigte sich die Virulenz derselben ebenso gross, wie bei Versuchen mit unwirksamem Serum.

Die Versuche wurden so angestellt, dass eine abgemessene Menge Serum mit dem 10<sup>ten</sup> oder 20<sup>sten</sup> Theile Typhusbouilloncultur versetzt und dann mehrere Tage im Brütofen bei 37° gehalten wurde. Nach dieser Zeit wurden einerseits Versuchsthiere (Mäuse) mit verschiedenen Dosen der Serumcultur inficirt, andererseits wurde die Menge der in 1<sup>cem</sup> vorhandenen Typhusbacillen quantitativ bestimmt. Letzteres geschah, um entscheiden zu können, ob etwaige Differenzen in dem Ausfall der Thierversuche bei verschiedenen Serumculturen durch Unterschiede im Wachsthum oder in der Virulenz bedingt seien.

Als Beispiel lasse ich eine von zahlreichen derartigen Bestimmungen folgen:

Serum Rieger, dritte Entnahme (vergl. Tab. I.) wird am 23. Februar mit Typhusbouilloncultur (kleinste tödtliche Dosis für weisse Mäuse = 0.2<sup>cem</sup>) in dem Verhältniss 20:1 vermischt und bis zum 28. Februar im Brütofen gelassen. An diesem Tage wurden drei Mäuse von 16 bis 18<sup>gmm</sup> Körpergewicht mit 0.1, 0.2, 0.3<sup>cem</sup> Serumcultur inficirt. Die beiden Thiere, die 0.2 bzw. 0.3<sup>cem</sup> erhalten hatten, starben am nächsten Tage; das Thier, das nur 0.1<sup>cem</sup> erhalten hatte, blieb am Leben.

An demselben Tage wurde eine quantitative Bestimmung der in 1<sup>cem</sup> Serumcultur enthaltenen Bacillen vorgenommen: 0.2<sup>cem</sup> Serumcultur werden in einem sterilisirten Messkölbchen mit steriler 0.6 procent. Kochsalzlösung auf 100<sup>cem</sup> verdünnt; nach längerem Umschütteln werden



0.1<sup>cem</sup> dieser Verdünnung zweimal in je ein Glas mit verflüssigtem Agar gefüllt und dieses dann in eine Petri'sche Schale zur Platte ausgegossen. Die Zählung beider Platten — in der üblichen Weise vorgenommen — ergab im Mittel 30 000.

Wir haben also:

$$\begin{array}{rcl} 0.1^{\text{cem}} \text{ der Verdünnung} & = & 30\,000 \\ 100^{\text{cem}} \text{ „ „} & = & 30\,000\,000. \end{array}$$

Nun sind 100<sup>cem</sup> der Verdünnung = 0.2<sup>cem</sup> der ursprünglichen Serum-cultur,

$$\text{also } 1^{\text{cem}} \text{ Serumcultur} = 150\,000\,000.$$

Dieses Serum besass eine solche schützende Wirkung, dass 0.1<sup>cem</sup> desselben, gleichzeitig mit der sicher tödtlichen Minimaldosis Typhusbouillon (0.2<sup>cem</sup>) injicirt, hinreichten, um eine Maus von dem angegebenen Körpergewicht zu schützen. Nach 5 tägigem Wachsthum der Bacillen zeigt sich dagegen die Cultur in diesem Serum ebenso virulent wie die ursprüngliche Bouilloncultur.

Ähnliche Werthe zeigten Virulenz und Bacillenzahl auch in dem Serum mehrerer anderer Menschen, mochte dasselbe im Thierexperiment schützende Wirkung haben oder nicht; es kamen Schwankungen vor, aber nicht grössere, als wir auch bei Bouillonculturen beobachteten. Ich begann diese Versuche, bei denen ich mehrfach von Hrn. cand. med. Reinbach unterstützt wurde, weil mir die Möglichkeit vorzuliegen schien, dass, wenn die Typhusbacillen in dem Serum verschiedener Menschen erhebliche Virulenzunterschiede zeigten, dies vielleicht mit zur Erklärung der verschiedenen Schwere der Erkrankung bei verschiedenen Individuen (trotz gleicher Infectionsquelle) dienen könnte. Da sich indess erhebliche Unterschiede nicht ergaben, wurde vorläufig von einer weiteren Fortsetzung dieser Versuche abgesehen.

3. Weiterhin war zu untersuchen, ob wirksames Serum die Versuchsthiere auch gegenüber den vom Typhusbacillus producirten Giften zu schützen vermag. Ich habe bereits in meiner früheren Mittheilung über die Versuchsanordnung berichtet und über die Resultate, welche mit dem Serum von drei Versuchspersonen erhalten wurden. Da sich herausstellte, dass Typhusbouillonculturen sowohl durch Filtriren durch Berkefeldt-Filter als auch durch Erhitzen erheblich an Virulenz abnehmen und da es andererseits bei diesen Versuchen, die an Mäusen angestellt wurden, nicht angängig war, mit relativ grossen Flüssigkeitsmengen zu arbeiten, so verschaffte ich mir die Gifte des Typhusbacillus dadurch in grösserer Concentration, dass ich Aufschwemmungen reichlich gewachsener Typhus-

agarculturen mit Typhusbouilloncultur herstellte und diese durch Erhitzen (gewöhnlich fünf Minuten in strömendem Wasserdampf) sterilisirte. Die Giftwirkung war dann so stark, dass 0.2 bis 0.4<sup>cem</sup> genügten, um bei intraperitonealer Injection Mäuse in derselben Zeit und unter denselben Erscheinungen zu tödten wie die verwendeten Typhusbouillonculturen. Der Wirkungswerth solcher — in den folgenden Protocollen kurz mit G bezeichneten — Aufschwemmungen wurde bei jedem Versuch auf's Neue an mindestens zwei Controlthieren bestimmt. Uebrigens hielt sich derselbe, wenn die Aufschwemmung im Eisschrank aufgehoben wurde, mindestens 2 bis 3 Wochen nahezu constant.

Im Ganzen wurde das Serum von 6 Personen der Tab. I in dieser Weise untersucht. Ich lasse einen Auszug aus den Versuchsprotocollen folgen:

26. Juli 1892. Serum Rieger      Serum eines Menschen, der nie Ty-  
(2. Entnahme) und gleiche Theile G    phus gehabt hat<sup>1</sup> und gleiche Theile G  
gemischt; bald nachher Injection.

Gewicht d. Versuchs- thiere in grm	Injicirte Menge des Gemisches <sup>2</sup>	Resultat	Gewicht d. Versuchs- thiere in grm	Injicirte Menge des Gemisches <sup>2</sup>	Resultat
14	0.5 [0.25]	bleibt am Leben			
13 1/2	0.6 [0.3]	bleibt am Leben	13 1/2	0.6 [0.3]	† 27./VII. früh
13 1/2	0.6 [0.3]	† 27./VII. Abends	16	0.6 [0.3]	† 27./VII. früh
19	0.8 [0.4]	† Nacht zum 28./VII.	22 1/2	0.8 [0.4]	† 27./VII. Nachmittags

Injection von G allein.

Gew. der Versuchsthiere	Injicirte Menge	Resultat
16 1/2 grm	0.25	† 27./VII.
19 1/2 „	0.4	† 27. VII.

Nach 48 stündigen Stehen werden mit beiden Serum-G-Mischungen analoge Versuche angestellt, die das gleiche Resultat liefern.

<sup>1</sup> Dieses Serum zeigte (in den hier angewandten Dosen) auch gegenüber lebenden Typhusbacillen keine schützende Wirkung.

<sup>2</sup> Die Zahl in eckigen Klammern giebt die entsprechende Menge von G an.

23. Aug. 1892. Serum Weiss und Serum eines Menschen, der nie Typhus gehabt hat<sup>1</sup> und gleiche Theile G gemischt; bald darauf Injection.

Gewicht d. Versuchsthier in grm	Injicirte Menge des Gemisches <sup>2</sup>	Resultat	Gewicht d. Versuchsthier in grm	Injicirte Menge des Gemisches <sup>2</sup>	Resultat
15 1/2	0·6 [0·3]	bleibt am Leben	17 1/2	0·6 [0·3]	† Nacht zum 24./VIII.
16 1/2	0·8 [0·4]	† 25./VIII.	17 1/2	0·6 [0·3]	† am Abend des 23./VIII.

Injection von G allein.

Gew. des Versuchsthiers	Injicirte Menge	Resultat
16 1/2 grm	0·3	† Abend des 23./VIII.

1. Sept. 1892. 2 Theile Serum  
Jornitz und 1 Theil G gemischt;  
bald darauf Injection.

Injection von G allein.

Gewicht d. Versuchsthier in grm	Injicirte Menge des Gemisches <sup>2</sup>	Resultat	Gewicht d. Versuchsthier in grm	Injicirte Menge	Resultat
15 1/2	0·6 [0·2]	bleiben	16	0·2	† 3./IX. früh
17 1/2	0·9 [0·3]	sämmtlich am Leben, ohne	16 1/2	0·3	† 2./IX. „
17 1/2	0·9 [0·3]	irgendwie erheb. Krankheitserscheinungen gezeigt zu haben.	17 1/2	0·3	† 2./IX. „

23. Nov. 1892. 2 Theile Serum  
Miersbach und 1 Theil G gemischt;  
bald darauf Injection.

Injection von G allein.

Gewicht d. Versuchsthier in grm	Injicirte Menge des Gemisches <sup>2</sup>	Resultat	Gewicht d. Versuchsthier in grm	Injicirte Menge	Resultat
17	0·9 [0·3]	bleiben am Leben	18	0·3	† 24./XI.
18	0·9 [0·3]				

Serum Forber und Kunze ergaben, in ähnlicher Weise (2 Theile Serum: 1 Theil G) untersucht, keine sicheren Resultate.

<sup>1</sup> Vergl. Anmerk. <sup>1</sup> auf voriger Seite.

<sup>2</sup> Vergl. Anmerk. <sup>2</sup> auf voriger Seite.

Im Ganzen war also in vier unter sechs daraufhin untersuchten Fällen eine schützende Wirkung gegenüber keimfreien Giftlösungen zu constatiren.<sup>1</sup> In zwei Fällen dagegen wurde sie vermisst, obgleich das Serum gegenüber den Typhusbouillonculturen schützende Wirkung zeigte. Indess wäre möglicher Weise mit grösseren Mengen Serum ein positives Resultat zu erzielen gewesen. Ausserdem ist Folgendes zu bedenken: Wenn man sich keimfreie Giftlösungen, bezw. Aufschwemmungen herstellt, sei es, indem man die Bakterien durch Filtration entfernt, sei es, dass man sie durch Hitze oder durch Antiseptica abtödtet, so wird damit wohl stets die Zusammensetzung der in der lebenden Cultur vorhandenen Gifte geändert werden. Findet man nun, dass ein Serum, das im Thierexperiment immunisirende Wirkung zeigt, gegenüber derartigen sterilen Giftlösungen eine schützende Wirkung vermissen lässt, so kann dasselbe trotzdem gegenüber den in der lebenden Cultur enthaltenen Giften eine gewisse Wirksamkeit besitzen. Diese Möglichkeit ist von mehreren Autoren, welche in jüngster Zeit über das Fehlen antitoxischer Wirksamkeit bei immunisirendem Serum berichtet haben, nicht berücksichtigt worden.

4. Wir haben bis jetzt gesehen: die schützende Kraft des Serums kann nicht auf einer directen Wirkung desselben auf die Bakterien beruhen: das Serum bewirkt weder eine Abtödtung, noch eine Abschwächung derselben. In einem Theil der daraufhin untersuchten Fälle liess sich eine antitoxische Wirkung des Serums nachweisen. Will man annehmen, dass diese in den Fällen, in denen sie bei der gewählten Versuchsanordnung nicht nachweisbar ist, überhaupt nicht existirt — eine Annahme, welche zur Zeit weder zu beweisen noch zu widerlegen ist — so bleibt nur die Möglichkeit übrig, dass das Serum auf den zu schützenden Organismus selbst einwirkt, ihn befähigt, die eingeführten Bakterien unschädlich zu machen. Die Untersuchung der Frage, auf welchem Wege dies geschieht, habe ich vorläufig nicht in Angriff genommen.

In den übrigen Fällen — der Mehrzahl, wie es scheint, — lässt sich eine antitoxische Wirkung des Serums nachweisen. Ich glaube nun (a. a. O.) gezeigt zu haben, dass es sich auch in diesen Fällen bei der schützenden Wirkung des Serums gegenüber den lebenden Infectionserregern um eine Wirkung des Serums auf den zu schützenden Organismus handelt.

Wie bereits am Schluss meiner ersten Mittheilung erwähnt wurde, kann aus dem Umstande, dass ein Gemisch von Serum und keimfreien

---

<sup>1</sup> Chantemesse und Widal konnten eine antitoxische Wirkung des immunisirenden Serums in ihren Fällen nicht nachweisen. Ihre Versuche wurden an Meerschweinchen angestellt.

Bakteriengiften keine toxische Wirkung zeigt, nicht geschlossen werden, dass solches Serum giftzerstörend wirke, — ein Schluss, der merkwürdiger Weise bis vor Kurzem von Behring und von fast allen Autoren, die nach ihm über „antitoxische“ Wirkung gearbeitet haben, gezogen wurde.<sup>1</sup> Es besteht a priori offenbar noch die andere Möglichkeit, dass der Organismus der Versuchsthiere gegenüber den an und für sich unverändert gebliebenen toxischen Substanzen widerstandsfähiger gemacht wird. Für diese zweite mögliche Wirkungsweise habe ich a. a. O. den pharmacologischen Ausdruck „antagonistisch“ gebraucht.

Die Frage, ob das Serum auf die Bakteriengifte oder auf den zu schützenden Organismus einwirkt, ist offenbar für Behring's Hypothese, dass die „Antitoxin-Immunität“ auf der antitoxischen Wirkung des Serums beruhe, von einschneidender Bedeutung. Nur, wenn das Serum auf das Gift direct wirkt, hat jene Hypothese Berechtigung. Wenn dagegen zu erweisen wäre, dass eine derartige Wirkung nicht stattfindet, dann fiel auch jeder Grund fort, im Organismus des Serumträgers eine giftzerstörende Wirkung seines Blutes anzunehmen; damit würde es aber auch mindestens unwahrscheinlich, dass die Giftfestigkeit des Serumträgers auf der antitoxischen Wirkung seines Blutes beruht.<sup>2</sup>

Nun ist jene Frage, ob die Antitoxine eine zerstörende oder eine antagonistische Wirkung gegenüber den Bakteriengiften ausüben, bisher noch nicht mit Sicherheit entschieden. Ein kürzlich veröffentlichter Versuch Buchner's,<sup>3</sup> der zeigen soll, dass eine zerstörende Wirkung des Tetanusantitoxins auf das Tetanusgift nicht stattfindet, hat meines Erachtens keine Beweiskraft. Dagegen machen es einige andere Versuchsergebnisse — namentlich die jüngst von Behring<sup>4</sup> veröffentlichten — wahrscheinlich, dass die von Buchner ausgesprochene Ansicht richtig sei.

---

<sup>1</sup> Von der Vorstellung einer Giftzerstörung in vitro ausgehend, haben die meisten Autoren, welche den Nachweis einer antitoxischen Wirkung des Blutserums versuchten, das Gemisch von Gift und Serum erst einige Zeit nach der Bereitung den Versuchsthiern injicirt. Indessen stellte sich bei meinen Versuchen — wie ich bereits a. a. O. erwähnt und seitdem noch mehrfach bestätigt gefunden habe — heraus, dass es für das Zustandekommen des Giftschutzes gleichgültig war, ob Gift und Serum unmittelbar nacheinander und an der gleichen Stelle oder sofort nach ihrer Vermengung, oder endlich Stunden oder Tage lang nach derselben injicirt wurden. Dasselbe Resultat haben später auch Roux und Vaillard (a. a. O.) beim Tetanus-Antitoxin constatirt.

<sup>2</sup> Analoge Erwägungen gelten auch für die Beziehungen zwischen der immunisirenden Wirkung des Serums gegenüber lebenden Infectionserregern und der erworbenen Immunität.

<sup>3</sup> *Münchener medicinische Wochenschrift*. 1893. Nr. 24 und 25.

<sup>4</sup> *Deutsche Medicinische Wochenschrift*. 1893. Nr. 49.

Ein näheres Eingehen auf diese Frage würde uns aber zu weit von unserem Gegenstande entfernen. Ich darf deshalb hier auf ein demnächst im *Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie* erscheinendes, zusammenfassendes Referat verweisen, in dem ich die eben erwähnten Versuche, sowie die Beziehungen der immunisirenden und antitoxischen Wirkung des Blutserums zur Immunität und Giftfestigkeit einer eingehenden Erörterung unterzogen habe.

Indess, selbst wenn die antitoxische Wirkung des Serums auf Giftzerstörung beruhen sollte, die schützende Wirkung desselben gegenüber den lebenden Infectionserregern liesse sich hieraus doch nicht ausreichend erklären. Wir haben oben (S. 473 ff.) gesehen, dass die Typhusbacillen in dem schützenden Serum nicht nur zu wachsen, sondern auch Gifte zu produciren vermögen. Dieser Widerspruch zwischen den ausserhalb und innerhalb des thierischen Organismus beobachteten Wirkungen des Serums weist darauf hin, dass das Serum auf das inficirte Thier wirken, in ihm Veränderungen hervorrufen muss, durch welche die eingeführten Bacillen am Wachsthum gehindert werden.

Analoge Beobachtungen liegen bereits vor: so haben Behring<sup>1</sup> für den Diphtheriebacillus, Vaillard<sup>2</sup> für den Tetanusbacillus, Issaeff<sup>3</sup> für den Pneumococcus nachgewiesen, dass diese Mikroorganismen in dem schützenden Blutserum immunisirter Thiere zu wachsen und ihre Gifte zu erzeugen vermögen. Auch für diese Infectionen gilt demnach der hier gezogene Schluss. Auf anderem Wege ist kürzlich Centanni<sup>4</sup> auch für die Hundswuth zu ähnlich Resultaten gelangt.

---

<sup>1</sup> *Deutsche medicin. Wochenschr.* 1890.

<sup>2</sup> *Annales de l'Institut Pasteur.* 1892.

<sup>3</sup> ebenda 1893.

<sup>4</sup> *Deutsche medicin. Wochenschr.* 1893.

**Anhang** (zu S. 460).**Versuche über präventive, gleichzeitige<sup>1</sup> und nachträgliche Injection des Serums bei intraperitonealer Infection mit Typhus-Cultur.**

Bei den hier mitgetheilten Versuchen wurde das Serum ebenfalls intraperitoneal injicirt; bei subcutaner Injection wirkte dasselbe erst in erheblich grösseren Dosen. (Der Kürze halber ist im Folgenden Typhusbouilloncultur mit TB, Typhus-Agarcultur-Aufschwemmung mit TA bezeichnet.)

**Serum Rieger. (Tab. I.)**

a) Weisse Mäuse: 0.2<sup>cem</sup> (zweite Entnahme) reichen bei gleichzeitiger Injection von Serum und TB hin, um Mäuse von ca. 18<sup>g</sup> Körpergewicht gegen die sicher tödtliche Dosis TB zu schützen. (Möglicher Weise hätte hierzu schon eine noch etwas geringere Serummengereicht.) 0.8<sup>cem</sup>, 15 Stunden vor der Infection mit der gleichen Dosis TB injicirt, genügen nicht, um eine Maus vom angegebenen Gewicht zu schützen.

Bei der dritten Blutentnahme zeigt sich 0.1<sup>cem</sup> bei gleichzeitiger Injection von Serum und TB wirksam. Injicirt man das Serum 22 Stunden vor der Infection, so reichen 0.1 und 0.2<sup>cem</sup> nicht zum Schutze hin; 0.5<sup>cem</sup> erweisen sich als wirksam.

b) Meerschweinchen: 0.5<sup>cem</sup> (dritte Entnahme) genügen, um ein 407<sup>g</sup> schweres Thier vor der sicher tödtlichen Minimaldosis (1.5<sup>cem</sup> TA) zu schützen. Ein anderes Thier von 465<sup>g</sup> erhält dieselbe Menge TA und gleichzeitig 1.5<sup>cem</sup> Serum; es stirbt am folgenden Tage.

**Serum Kunze. (Tab. I.)**

Weisse Mäuse: 0.4<sup>cem</sup> Serum, gleichzeitig mit TB injicirt genügen zum Schutze, 0.7<sup>cem</sup>, 24 Stunden vor der Infection injicirt, genügen nicht.

**Serum Miersbach. (Tab. I.)**

a) Weisse Mäuse: 0.2<sup>cem</sup>, gleichzeitig mit TB injicirt, genügen zum Schutz; 24 Stunden vorher injicirt, reichen sie nicht aus.

b) Meerschweinchen: 0.2<sup>cem</sup>, 24 Stunden vor der tödtlichen

<sup>1</sup> Für „gleichzeitige Injection“ wurden, wie bereits früher erwähnt, Mischungen von Serum und Typhusbouilloncultur verwendet.

Dosis TA injicirt, genügen zum Schutz; bei gleichzeitiger Injection von Serum und TA genügen selbst 3<sup>cem</sup> Serum nicht.

Serum Balzer. (Tab. II.)

Weisse Mäuse: Die untere Grenze liegt für gleichzeitige Injection von Serum und TB nahe bei 0.25<sup>cem</sup>; wird das Serum 18 Stunden vor TB injicirt, ca. bei 0.75<sup>cem</sup>.

Serum VI. (Tab. II.)

Meerschweinchen: 1<sup>cem</sup>, 20 Stunden vor der Infection injicirt, genügt zum Schutz; 5<sup>cem</sup>, gleichzeitig injicirt, genügen nicht.

---

Mit dem Serum Rieger (Tab. I.) und Balzer (Tab. II.) wurden auch Heilversuche mehrere Stunden nach der Infection angestellt. Es gelang, mit Dosen von 1 bis 2<sup>cem</sup> weisse Mäuse, wenn dieselben 3, in einigen Fällen sogar wenn sie 6 Stunden nach der Infection intraperitoneal injicirt wurden, Heilung der bereits deutlich erkrankten Thiere zu erzielen. Da die Krankheitsdauer bei den Controlthieren im Ganzen nur 12 bis 16 Stunden betrug, so muss dieses Resultat als ein sehr günstiges bezeichnet werden. Bemerkenswerth ist die relative Kleinheit der Dosen, die zur Rettung der Thiere ausreichte. Auch in dieser Beziehung — wie in dem Verhältniss der Serummengen, die bei präventiver und bei gleichzeitiger Injection nothwendig sind — liegen die Verhältnisse hier anders, als bei den bisher in dieser Beziehung untersuchten Infectionen, bezw. Intoxicationen.

Bei Meerschweinchen habe ich derartige Resultate nicht erzielen können, während Chantemesse und Widal bei diesen Thieren wiederholt mit weniger<sup>cem</sup> Serum, die sie kurze Zeit nach der Infection injicirten, Erfolge hatten.

---