

[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“
zu Berlin.]

(Direktor: Geh. Obermed.-Rat Prof. Dr. Löffler.)

(Aus der serologischen Abteilung. Vorsteher: Prof. Dr. Otto.)

Die Prophylaxe der Serumkrankheit, im besonderen durch antianaphylaktische Schutzimpfungen.¹

Von

R. Otto und P. A. Hoefler.

Es läßt sich nicht verkennen, daß unter dem Einfluß der Ergebnisse der Anaphylaxieforschung die Anwendung der Heilsera, speziell zu prophylaktischen Zwecken, eine gewisse Einschränkung erfahren hat. Dies ergibt sich am besten daraus, daß in den letzten Jahren ein Rückgang bzw. Stillstand im Verbrauch an Diphtherieheilserum, trotz der noch immer erheblichen Verbreitung der Diphtherie, eingetreten ist (Boehneke).

Schon einmal hatte die Serumtherapie aus einem ähnlichen Anlaß eine gleiche Krisis zu überstehen, als nämlich gegen die Mitte der 90er Jahre die ersten Berichte über die unangenehmen Nebenwirkungen des Diphtherieserums mitgeteilt wurden. Damals legten sich die Beunruhigungen bald, nachdem sich gezeigt hatte, daß nicht dem Antitoxin als solchem, sondern dem Pferdeserum als artfremdem Eiweiß die meist geringen Krankheitserscheinungen (Hautausschläge, Fieber, Gelenkschwellungen) zuzuschreiben waren. Besonders klärend und beruhigend haben später dann die Verhandlungen des Internationalen Kongresses für Hygiene und Demographie im Jahre 1903 gewirkt (Gaffky).

¹ Die Resultate der vorliegenden Untersuchungen wurden von Prof. Dr. Otto am 12. VI. in der Sitzung der mikrobiologischen Gesellschaft vorgetragen.

Für Deutschland erstattete damals Geheimrat Loeffler einen Bericht, bei dem er sich auf die Erfahrungen von nicht weniger als 2350 Ärzten beziehen konnte, welche auf den durch Vermittlung des Kaiserlichen Gesundheitsamtes den Ärzten zugesandten Fragebogen geantwortet hatten. Die genannten Ärzte berichteten dabei über Serumschutzimpfungen bei 31740 Personen, darunter 28807 Kindern unter zwölf Jahren. Die Frage der schädlichen Nebenwirkungen des Diphtherieserums konnte Loeffler auf Grund der Enquete dahin beantworten, daß sich die Unschädlichkeit des Serums, abgesehen von einzelnen Fällen, wo Urtikaria und Gelenkschmerzen beobachtet wurden, klar erwiesen habe. Wie Loeffler hinzufügte, mache dies Ergebnis es für den Arzt geradezu zur Pflicht, bei jedem Falle von Diphtherie die bedrohten Individuen der Umgebung der Schutzimpfung zu unterziehen. Auch die übrigen Berichterstatter (Netter für Frankreich, Pavone für Italien, de Torday für Ungarn, Aaser für Norwegen) konnten über nachteilige Wirkungen des Serums nicht berichten, doch riet Netter, Erwachsene wegen ihrer größeren Empfindlichkeit nur im Falle besonderer Gefährdung schutzzuimpfen.

Wie gesagt, haben dann einige Jahre später die Ergebnisse der Anaphylaxieforschung von neuem Beunruhigungen hervorgerufen. Weniger taten dies die mehr klinischen Arbeiten von v. Pirquet und Schick. Aus diesen ging zwar in klarer Weise hervor, daß die beim Menschen beobachteten Krankheitserscheinungen bei wiederholter Seruminjektion auf reiner „Anaphylaxie“ beruhen, indem sich zeigte, daß der menschliche Organismus auf die wiederholte Einverleibung artfremden Serums mit veränderter, in diesem Falle mit beschleunigter und bestärkter Reaktion antwortet; besonders in dem Intervall von 12 Tagen bis 6 Monaten nach einer Seruminjektion pflegt eine hohe Überempfindlichkeit zu bestehen, die zu einer meist sofort einsetzenden Reaktion bei der Reinjektion führt. Beunruhigung trat aber erst ein, als man auf Grund von Laboratoriumsbeobachtungen am Meerschweinchen erfuhr, daß diese Tiere nach einmaliger Vorbehandlung mit minimalen Dosen Pferdeserum bei der zweiten Injektion schwer erkrankten und zum größten Teil eingingen.¹

Die Gefahren der Serumkrankheit beim Menschen wurden indessen zweifellos überschätzt, indem man die im Laboratorium gewonnenen Resultate auf den Menschen übertrug. Wir wissen heute, daß das Meerschweinchen bezüglich der Serumüberempfindlichkeit eine Sonderstellung einnimmt, und daß die an diesen Tieren gewonnenen Erfahrungen nicht so ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen.

¹ R. Otto, *Das Theobald Smithsche Phänomen*; Rosenau u. Anderson, *Study of the cause of sudden death following the inj. of horse serum*.

Besonders haben dies Gaffky und Heubner betont, welche vor einiger Zeit ein ausführliches Referat über die Gefahren der Serumkrankheit bei der Schutzimpfung mit Diphtherieserum für die wissenschaftliche Deputation für das Medizinalwesen erstattet haben. Sie haben sich durch Klarstellung dieser Tatsachen ein großes Verdienst erworben. In ihrem ausführlichen Bericht kamen sie zu dem Urteil, daß im Vergleich zum Nutzen des Diphtherieserums die geringen Gefahren der Serumkrankheit nicht ins Gewicht fallen können.

Geheimrat Gaffky führt aus, daß in der Regel die sogenannte Serumkrankheit sowohl bei Erst- als auch bei Reinjizierten leicht verläuft, insbesondere bei Kindern. Ein schwerer Verlauf werde nur in seltenen Fällen beobachtet; er ist nicht auf Reinjizierte beschränkt, sondern kann sich auch bei erstmalig Injizierten ereignen. Unzweifelhaft der Serumkrankheit zur Last zu legende Todesfälle seien in Deutschland, soweit ihm bekannt, in den letzten Jahren nur zwei vorgekommen.

Geheimrat Heubner faßt seine Erfahrungen an der Charitéklinik dahin zusammen, daß im allgemeinen der menschliche Organismus auch in den ersten Kinderjahren eine viel geringere Neigung zu Überempfindlichkeit hat als das kleine Experimenttier, insbesondere das Meerschweinchen, und daß bei sonst gesund veranlagten Kindern eine Gefahr seitens wiederholter Immunisierung bei subkutaner oder intramuskulärer Applikation überhaupt nicht besteht. Bei elenden und an konsumierenden Krankheiten daniederliegenden Kindern dagegen ist bei Reinjektionen nur mit größter Vorsicht zu verfahren, und der intravenöse Weg überhaupt ganz zu vermeiden.

Diesen Ansichten kann man auch auf Grund der experimentellen Ergebnisse ohne weiteres zustimmen. Besonders hervorheben möchten wir dabei die überraschende Tatsache, daß die Todesfälle nach Seruminjektionen, die in der Literatur verzeichnet sind, meistens Personen betreffen, die vorher nie eine Seruminjektion erhalten hatten. Andererseits sprechen die Protokolle von v. Pirquet und Schick deutlich dafür, daß die Reinjektion durchaus nicht besonders gefährlich ist. Sie sahen bei reinjizierten Kindern wohl schwere Reaktionen, aber niemals Todesfälle, selbst nicht nach großen Serumdosen.

Diese Tatsachen legten uns zunächst die Frage nahe, wie das Zustandekommen der Serumüberempfindlichkeit bei den Personen zu erklären ist, die früher nachweislich nie mit Serum behandelt worden sind.

Ausschließen kann man wohl die Annahme, daß dem Heilserum als solchem eine primär toxische Wirkung¹ zuzuschreiben ist, wie wir sie

¹ Soweit uns bekannt, hält nur Friedberger trotz negativer Versuchsergebnisse es für möglich, daß auch die antitoxischen Heilsera eine solche primäre Giftigkeit besitzen können.

im Tierversuch bei manchen hämolytischen und antibakteriellen Seris beobachten können. Hiergegen spricht schon die Tatsache, daß dieselbe Serumnummer, welche von der großen Mehrzahl der Injizierten ohne jede Störung vertragen wird, nur bei ganz vereinzelt Personen ernstere Störungen macht. Damit steht nicht die Erfahrung im Widerspruch, daß die Sera mancher Pferde häufiger Exantheme verursachen.

Es bleibt also nur anzunehmen, daß die betreffenden Personen selbst „serumüberempfindlich“ gewesen sind.

Diese „Disposition“ kann nun, um einer neueren Einteilung von v. Behring¹ zu folgen, entweder „angeboren“ oder „erworben“ sein. Es gibt zweifellos wohl viele Menschen mit angeborenen Überempfindlichkeiten. Dabei kann es sich im Sinne v. Behrings um eine „Idiosynkrasie“ (d. h. eine Überempfindlichkeit gegenüber normalerweise unschädlichen Agenzien von ganz bestimmter Art) oder um eine „Diathese“ (d. h. um eine Überempfindlichkeit gegenüber normalerweise unschädlichen Agenzien der verschiedensten Art) handeln. Größere Bedeutung als diese „idiopathischen“ Dispositionen dürften aber die „toxopathischen“ beanspruchen, also in unserem Falle die (spezifischen?) Anaphylaxien gegenüber dem Pferdeserum, welche „isopathisch“ erworben wurden.

Früher wurde, besonders von amerikanischen Autoren, der Genuß von Pferdefleisch, das in manchen Ländern viel genossen werde, als Ursache dieser Überempfindlichkeit gegen das Pferdeserum angeschuldigt. Es würde dazu allerdings wohl erforderlich sein, daß das Fleisch (oder die Milch) von Pferden in großen Mengen genossen wird, oder aber von Individuen, die mit Magen- und Darmstörungen behaftet sind, so daß das artfremde Eiweiß ungenügend verarbeitet, parenteral zu

¹ Verschiedene Dispositionsarten nach v. Behring:

A. Idiopathische Disposition (angeboren, konstitutionell, histopathisch oder organopathisch).

I. Idiosynkrasien (= angeborene Überempfindlichkeit gegenüber normalerweise unschädlichen Agenzien von ganz bestimmter Art).

II. Diathesen (= angeborene Überempfindlichkeit gegenüber normalerweise unschädlichen Agenzien der verschiedensten Art).

B. Toxopathische Disposition (isopathisch erworben).

I. Anaphylaxien (= isopathisch erworbene humorigene Überempfindlichkeit gegenüber mehr oder weniger unschädlichen Agenzien von ganz bestimmter Art, welche von dem anaphylaktischen Individuum mit dem im Blute gelösten anaphylaktischen Antikörper auf normale Individuen übertragen werden kann).

II. Nicht-anaphylaktische Toxin-Überempfindlichkeit (= isopathisch erworbene histogene bzw. cytogene, nicht übertragbare Gift-überempfindlichkeit).

Resorption gelangt. Auf das Zustandekommen solcher „alimentären“ Serumüberempfindlichkeit haben zuerst Rosenau und Anderson auf Grund von Experimenten an Tieren hingewiesen. Daß tatsächlich beim Menschen die Entstehung der Überempfindlichkeit auf ähnliche Weise möglich ist, lassen die Berichte Rosenthals denkbar erscheinen (zit. nach Doerr), nach denen bei den mit Pferdemilch aufgezogenen Tartarenkindern die „Serumkrankheit“ sehr häufig vorkommt. Nun spricht aber unseres Erachtens gegen das Bestehen einer rein spezifischen „Pferdeserum“-Anaphylaxie die Tatsache, daß auch nach der Injektion von Schaf- und Rinder Serum Exantheme und Serumkrankheit beobachtet werden. Man müßte also annehmen, daß von den Menschen häufig die verschiedensten Formen der Serumüberempfindlichkeit erworben werden. Demgegenüber erscheint es uns viel wahrscheinlicher, daß es sich bei diesen überempfindlichen Menschen teils wohl um Leute mit sog. „Diathesen“ handelt, d. h. um Personen, die gegen normalerweise unschädliche Agenzien der verschiedensten Art empfindlich sind, hauptsächlich aber um „serumüberempfindliche“ Menschen, bei denen die Anaphylaxie aber nicht spezifisch durch Pferdeeiweiß erworben ist.

Nach den Untersuchungen von Heilner, Uhlenhuth und Händel, Hailer, Steffenhagen und Clough, Billard und Barbes, Zuntz, Wels und Osborne, Bürger u. a. — auf die hier nur kurz hingewiesen werden soll — ist es nämlich durchaus nicht notwendig, daß die Anaphylaxieerscheinungen stets nur auf eine streng spezifische Sensibilisierung zurückgeführt werden müssen.

Heilner beobachtete akuten Tod bei Tieren, die mit großen Mengen artfremden Serums vorbehandelt waren, wenn er statt der wiederholten Seruminjektion eine hypertone 4-prozentige Kochsalzlösung injizierte. Uhlenhuth und Händel, sowie Mießner stellten fest, daß gelegentlich ein Übergreifen der Anaphylaxiereaktion auf artfremdes Eiweiß stattfindet, wenn die betreffenden Substanzen (Nahrungsmittel) gekocht waren. Hailer fand, daß die Hitzedenaturation die spezifisch sensibilisierenden Eigenschaften der Proteine beeinträchtigt. Steffenhagen und Clough beobachteten bei Untersuchungen über die Herkunft von Knochen gleichfalls ein starkes Übergreifen der Reaktion auf artfremdes Eiweiß, wenn das Ausgangsmaterial eine halbe Stunde lang strömendem Wasserdampf ausgesetzt war. Billard und Barbes konnten bei Kaninchen, die gegen Pferdeserum überempfindlich gemacht waren, noch nach Monaten anaphylaktische Reaktionen durch Methylenblauinjektionen erzielen. Zuntz sah unspezifische Anaphylaxie gegenüber Ochsen Serum nach Vorbehandlung mit primären Albumosen. Wels und Osborne gelang die Anaphylaktisierung mit Getreideeiweißkörpern, wobei gleichfalls die Spezifität oftmals verwischt war. Bürger konnte bestätigen, daß höhere Temperaturen den Artcharakter der Anaphylaktogene aufheben können. So sah er besonders ein Übergreifen der Reaktion nach der Vorbehandlung mit Fleischextrakten. Tiere, die mit Rind-

fleischextrakt vorbehandelt waren, erwiesen sich überempfindlich auch gegen Schweine- und Hammelserum. Mit Hammelfleischextrakt vorbehandelte Tiere waren überempfindlich gegen Schweine-, Rinder- und Kaninchenserum. Besonders bei der Verwendung von gekochten Extrakten ging die Spezifität leicht verloren.

Es ist hiernach sehr wohl möglich, daß eine Serumüberempfindlichkeit gegenüber dem Pferdeserum durch die parenterale Resorption irgend eines anderen körperfremden¹ Eiweißes entstanden sein kann. Daraus folgt, daß man bei solchen überempfindlichen Personen weder mit dem Pferdeeiweiß allein als sensibilisierender Substanz, noch mit einer spezifischen Anaphylaxie gegenüber Pferdeserum allein rechnen muß. So erklärt es sich auch, daß allerlei körperfremde Substanzen Ursache einer „Überempfindlichkeit“ sein können und die Veranlassung zu „Exanthemen“ geben, und daß außer den Pferdeserum-Injektionen auch die Applikation anderer Sera (z. B. Rinder- und Schafserum) unangenehme Zufälle bei solchen Individuen hervorrufen. Aus diesem Grunde ist auch unseres Erachtens mit der Vermeidung des Pferdeserums und der Anwendung anderer Tier-sera die Gefahr einer Serumkrankheit durchaus nicht sicher ausgeschlossen.² Der alleinige Vorzug der Verwendung dieser letzteren Sera wäre der, daß nur die Gefahr der Erzeugung einer spezifischen Pferdeserum-Anaphylaxie umgangen wird. Wie aber bereits gesagt, ist die Serumkrankheit der Reinjizierten nicht die einzige Gefahr, welche bei der Serumanwendung droht, sondern viel häufiger sind solche Personen betroffen, welche vorher niemals mit Pferdeserum vorbehandelt wurden. Diese letzteren Zufälle sind deshalb um so unangenehmer, weil das Bestehen einer solchen Anaphylaxie meist unbekannt ist, während sich eine schon früher einmal vorausgegangene Serumbehandlung durch die Anamnese leicht ermitteln ließe.

Wir haben uns nun die weitere Frage vorgelegt, ob sich nicht auch die Gefahr der Serumkrankheit bei diesen höchstwahrscheinlich an einer unspezifischen Überempfindlichkeit leidenden Personen vermeiden läßt? Diese ist nach dem Gesagten durch Vermeidung des Pferdeserums allein nicht beseitigt.

¹ Da nach Wolf-Eisner auch körpereigenes Eiweiß zu Überempfindlichkeits-erkrankungen führen soll, z. B. bei Basedowscher Krankheit, so müßte man auch bei diesen Kranken mit (eventuell aspezifischen) Reaktionen rechnen. Solche Reaktionen sind nach Wolf-Eisner im übrigen bei allen Menschen mit labilem Vasomotorenapparat zu erwarten.

² Derartige Vorschläge haben Ascoli, Jochmann u. a. gemacht. Statt des Pferdeserums soll antitoxisches Hammel- bzw. Rinderserum verwandt werden. Demgegenüber möchten wir noch darauf hinweisen, daß das Pferdeserum vom Menschen mit am besten von allen Serumsorten vertragen wird (siehe auch Doerr, a. a. O.)

Zunächst wird es sich darum handeln, ob sich das Bestehen einer „Überempfindlichkeit“ erkennen läßt. Nach den vorliegenden Erfahrungen sind Personen mit asthmatischen Beschwerden, die besonders beim Betreten von Pferdeställen auftreten, sowie Menschen mit sonstigen „Diathesen“ als verdächtig anzusehen. Häufig bestehen aber absolut keine Anzeichen, die auf das Vorliegen einer Anaphylaxie hinweisen. Hier könnten vielleicht serologische oder ähnliche Reaktionen Aufschluß bringen.

Zur serologischen Diagnose auf „Anaphylaxie“ käme einmal die Untersuchung des Blutes auf seinen Gehalt an „anaphylaktischen Reaktionskörpern“, die R. Otto im Jahre 1908 bereits empfohlen hat, in Frage. Bruck u. a. ist auf diese Weise der Nachweis von Antikörpern, z. B. bei einer gegen Schweinefleisch bestehenden Idiosynkrasie gelungen, ebenso bei einer Überempfindlichkeit gegen Hühnereiweiß (zit. nach Doerr). Da zur Feststellung der Antikörper indessen der Tierversuch erforderlich ist, so würde diese Methode bei Fällen von akuten Infektionskrankheiten, wo die Serumtherapie ungesäumt eingeleitet werden muß, zu spät kommen. Auch die Anstellung der Präzipitinreaktion wird keine besseren Aussichten bieten, da nach den vorliegenden Erfahrungen derartige Personen keine Präzipitine im Blute zu enthalten pflegen. Wenig empfehlenswert scheint uns auch die Bauersche Reaktion (Vorhandensein von Agglutininen auf Pferdeblutkörperchen) zu sein, da sie nur im Laboratorium anzustellen ist. Auch ist sie bisher wenig erprobt. Viel einfacher wäre ein anderer Weg, nämlich die Anwendung einer probatorischen „kutanen“ bzw. „subkutanen“ Reaktion. Wie wir nach den Untersuchungen von v. Pirquet und Schick wissen, reagieren hochüberempfindliche Personen auf die subkutane Injektion des Serums zum Teil mit sofortigen lokalen Erscheinungen, und diese Autoren haben die diagnostische Bedeutung dieser Reaktionsfähigkeit auch erkannt. Man könnte also zunächst kleine Serummengen, die sicher unschädlich sind, subkutan oder intrakutan¹ injizieren und die Reaktion abwarten. Nach neueren Untersuchungen an Tieren, über die Dr. Blumenthal an anderer Stelle berichten wird, scheint übrigens die intrakutane Injektion nur bei hochüberempfindlichen Meerschweinchen zur Diagnose auf das Vorliegen von Überempfindlichkeit brauchbar zu sein und erst nach 18 Stunden einzutreten. Eingehendere Erfahrungen über die Kutanreaktionen liegen bisher jedenfalls nicht vor. Ist daher eine schnelle und sichere Diagnose auf das Vorliegen von Serumüberempfindlichkeit nicht möglich, so muß die Prophylaxe der Serumkrankheit so aufgebaut werden, daß sie in allen Fällen mit der Möglichkeit einer solchen rechnet. Wir möchten aber gleich an dieser Stelle betonen, daß natürlich in allen Fällen, wo der Krankheitszustand die sofortige Anwendung von Serum erforderlich macht, es für den Arzt ausgeschlossen sein muß, allein aus Rücksicht auf die Serumkrankheit mit der Anwendung des Heilserums zu warten.

¹ Die intrakutane Injektion zur Diagnose der Serumüberempfindlichkeit hat als erster Moss beim Menschen angewandt. Von 21 früher (4 Monate bis 10 Jahre) mit Serum injizierten Personen reagierten innerhalb 6 bis 24 Stunden: 11 —, 7 +, 3 ++

Am idealsten wäre es nun natürlich, wenn es gelänge, dem Serum durch irgendwelche Manipulationen seine Giftigkeit für überempfindliche Personen zu nehmen. Von diesem Ziele sind wir, wie weiter unten gezeigt werden soll, noch weit entfernt. Ebensowenig besitzen wir bisher pharmakologische Mittel¹, welche sich bei der Serumkrankheit als sicher helfend und schützend bewährt haben. Dagegen wissen wir aus der Anaphylaxieforschung, daß es im Tierversuch mit Leichtigkeit gelingt, durch die Applikation kleiner, mehr oder weniger ungefährlicher Serumdosen einen Schutz gegenüber der nachfolgenden Seruminjektion zu erzielen.

Schon R. Otto hatte bei seinen ersten Versuchen gezeigt, daß es möglich ist, die Überempfindlichkeit von Meerschweinchen durch geeignete Zufuhr von Antigen für längere Zeit aufzuheben. Die gleiche Erscheinung ist von Rosenau u. Anderson beobachtet und später besonders von Besredka studiert und mit dem Namen der „Antianaphylaxie“ belegt worden.

Neufeld hat wohl als erster auf Grund von Versuchen mit Wedemann vorgeschlagen, auch beim Menschen diese Antianaphylaxie zur Vermeidung von unangenehmen Zufällen bei der Injektion von Heilserum anzuwenden, und zwar gelegentlich seiner Untersuchungen über die Serumtherapie der Pneumonie, bei der intravenöse Injektionen größerer Serummengen von ihm empfohlen wurden. Ähnliche Vorschläge stammen von Besredka, Doerr, Friedberger u. a. Tatsächlich liegen nun auch schon beim Menschen einige Erfahrungen über die prophylaktische Seruminjektion zwecks Erzielung der Antianaphylaxie vor. Am vollkommensten wäre die Methode natürlich dann, wenn es gelänge, durch die Injektion völlig ungefährlicher kleiner Serumdosen absoluten Schutz gegenüber den nachfolgenden größeren Serumdosen, bzw. durch vorausgehende subkutane gegen die nachfolgende intravenöse und intraspinalen Seruminjektion zu erzielen.

Über die nach dieser Richtung bisher vorliegenden Erfahrungen schreibt Doerr:

Nach Lissowskaja, Rosanow wäre diese prophylaktische Injektion mit 0.05^{cem} pro Kilogramm Körpergewicht zu bemessen, und dürfte die eigentliche Heildosis nicht früher als nach zwei Stunden nachinjiziert werden. Die prophylaktische Dosis soll nach Rosanow, Gaussel u. a. keine Erscheinungen erzeugen und die Folgen der Heildosis völlig verhindern oder doch bedeutend abschwächen, was aber mit den Erfahrungen von Netter, Grysez und Dupuich im Widerspruch steht, durch welche insbesondere die Un-

¹ Atropin, Chloralhydrat, Chlorbarium usw. sind von verschiedenen Seiten empfohlen worden. Als ein sicher wirkendes Mittel hat sich keins bewährt.

gefährlichkeit der prophylaktischen Injektion wenigstens für bestimmte Fälle in Frage gestellt wird. Noch bedenklicher müßte es sein, die prophylaktische Injektion in dem von Rosanow verlangten Ausmaß (0.4 bis 2.0^{ccm}) intravenös vorzunehmen und die Heildosis 10 Minuten später nachfolgen zu lassen; wenn auch Rosanow an seinem Material keine bedenklichen Zufälle sah, so könnten sie doch bei gewissen Individuen, wie die Fälle von Netter, Grysez und Dupuich zeigen, eintreten. Das Verlangen von Netter erscheint daher berechtigt, die prophylaktische Seruminjektion vorsichtiger zu dosieren, besonders wenn sie direkt in die Venen ausgeführt wird. In letzterem Falle wäre es übrigens gar nicht nötig, die prophylaktische von der Heildosis durch ein längeres Intervall zu trennen, vielmehr könnte man die gesamte Serummenge zwar intravenös, aber fraktioniert und zunächst in sehr kleinen Dosen injizieren (Doerr, Friedberger). Da die Anaphylaxie sehr rasch eintritt, können die einzelnen Portionen ziemlich schnell aufeinander folgen, und es müßte daher auch möglich sein, das Fraktionieren durch ein langsames Tempo der Injektion zu ersetzen (Doerr). Friedberger und Mita haben in der Tat experimentell gezeigt, daß aktiv sensibilisierte Meerschweinchen 10fache Multipla der letalen Antigendosis vertragen, wenn man dieselbe nicht innerhalb weniger Sekunden, sondern innerhalb von 50 bis 60 Minuten intravenös einspritzt; die Autoren betonen, daß die günstige Wirkung der verlangsamten Injektionsgeschwindigkeit auch dadurch unterstützt wird, daß bekanntermaßen zur Neutralisation einer gegebenen Menge Antikörper weniger Antigen bei fraktioniertem Zusatz ausreicht. Sie konstruierten einen Apparat für intravenöse Seruminjektionen beim Menschen, der eben auf das Prinzip aufgebaut ist, daß das Serum zwar fortlaufend, aber immer nur in Spuren in die Zirkulation gelangt. Praktische Erfahrungen stehen noch aus.¹

Aus dem Referat Doerrs ist ersichtlich, daß die Frage nach der Dosis der beim Menschen anzuwendenden Schutzimpfung noch nicht gelöst ist. Es ist zweifellos richtig, daß die intravenöse Seruminjektion von 0.4 bis 2.0^{ccm} Serum höchst bedenklich erscheinen muß. Traten doch in dem von R. Otto in der von Leuthold-Gedenkschrift zitierten Falle (Kind Rauschenbusch) schon nach der subkutanen Injektion von 0.8^{ccm} Heilserum schwere Serumerscheinungen auf. Auch bei den in der Literatur erwähnten Todesfällen nach Seruminjektionen betrug die (subkutan applizierte) Serummenge häufig nur wenige (2 bis 5) Kubikzentimeter. In dem bekannten Falle Langerhans war sogar nur 1.2^{ccm} subkutan verabreicht worden. Einzelne Autoren (z. B. Kolle u. Hetsch) schlagen deshalb vor, mit ganz geringen Dosen zur Erzielung der Antianaphylaxie

¹ Auch die von Friedberger u. Mita auf Grund von Tierversuchen empfohlene Anwendung von Kälte (Abkühlung des Körpers auf 30° C) dürfte für die praktische Verwendung beim Menschen kaum in Frage kommen. — In der Praxis hat sich übrigens bei Collapsen nach Seruminjektionen gerade die Applikation von Wärme verbunden mit Alkohol- und Strychningaben bewährt, wie u. a. A. Bankier Sloan berichtet.

zu beginnen (0.1 bis 0.2 ^{ccm}). Mongour sah aber selbst nach der subet. Vorinjektion von 0.25 bis 1.0 ^{ccm} bei der späteren Reinjektion größerer Serumdosen noch deutliche, wenn auch weniger intensive und kürzere Reaktionen als sonst.

Andererseits hat sich in der Veterinärpraxis und bei Immunisierungsversuchen im Laboratorium (so z. B. nach mündlicher Mitteilung von Geh.-Rat. Loeffler auch bei der Herstellung des Serums gegen Maul- und Klauenseuche) die Methode der Antianaphylaxie-Erzeugung durch vorher injizierte kleine Antigendosen durchaus bewährt.

Von diesen Tatsachen ausgehend, haben wir nochmals experimentell die Frage geprüft, von welchen möglichst kleinen Serumdosen und nach welcher Zeit im Tierversuch überhaupt ein antianaphylaktischer Schutz zu erwarten ist. Als Versuchstiere wählten wir Meerschweinchen, bei denen sich bekanntlich die höchsten Grade der Serumüberempfindlichkeit mit größter Leichtigkeit und Regelmäßigkeit erzielen lassen. Die Vorbehandlung geschah subkutan mit wechselnden Serumdosen.

Zur Erzeugung der Antianaphylaxie haben wir aus praktischen Gründen in der Regel die einmalige subkutane Seruminjektion verwandt, da nur diese für den Arzt in der Praxis in Betracht kommen dürfte. Sie ist einfach auszuführen, wenig zeitraubend und am ungefährlichsten. Daneben könnte beim Menschen die intramuskuläre oder die intravenöse Injektion in Frage kommen. Der ersteren gegenüber hat die subkutane Serum-anwendung den Vorteil, daß sich bei ihr eine etwa bestehende hochgradige Serumüberempfindlichkeit bereits durch eine lokale Hautreaktion erkenntlich machen kann. Die intravenöse Injektion ist, wie auch unsere späteren Versuchsergebnisse zeigen werden, zu gefährlich bei schneller Injektion sicher schützender Dosen, oder aber zu zeitraubend bei der ungefährlichen, sehr protrahierten Injektion. Denn um die schützenden Dosen gefahrlos zu injizieren, z. B. mit dem Friedberger-Mitaschen Apparat, wäre eine Zeit von 50 bis 60 Minuten erforderlich, die dem praktischen Arzt für jeden mit Serum zu behandelnden Fall nicht zur Verfügung stehen dürfte.

Zur Erzielung der Antianaphylaxie bedienten wir uns bei der Reinjektion ausschließlich des (inaktivierten) Pferdeserums, wie es als Träger des Diphtherieantitoxins in den Handel kommt.

Zwar hatte R. Otto bei früheren (bisher nicht publizierten) Versuchen beobachtet, daß man auch bei hochüberempfindlichen Meerschweinchen durch heterologe Sera¹ einen gewissen Schutz erzielen kann, doch war dieser nur

¹ Die Versuche waren mit Ziegenserum an Meerschweinchen, die gegen Pferdeserum überempfindlich gemacht waren, angestellt.

nach der subkutanen und intraperitonealen Injektion großer Dosen (5^{cem}) vorhanden; kleinere Dosen (2.5^{cem}) gaben schon unsichere Erfolge oder wirkten sogar schädigend. Neuerdings haben Friedberger und Otto berichtet, daß auch normales Kaninchenserum bei spezifisch anaphylaktisierten Tieren (z. B. gegen Pferdeserum) einen gewissen Schutz gegen die nachfolgende Injektion des homologen Serums gewähren kann. Für die allgemeine Praxis dürfte die Injektion derartiger Sera aber nur in beschränktem Maße verwendbar sein, da — wie gesagt — die Serumempfindlichkeit der Erstinjizierten nicht spezifisch allein gegen Pferdeserum gerichtet zu sein braucht.

Zur Prüfung des durch die erste Reinjektion erzielten Schutzes verwandten wir (mit einigen Ausnahmen, siehe Versuch VI u. VII) intravenöse Serumapplikationen und zwar haben wir regelmäßig die mehrfach tödliche Dosis (0.5^{cem} Serum) gegeben.

Im einzelnen verliefen die Versuche folgendermaßen:

Eine Anzahl Meerschweinchen wurden jedesmal durch die subkutane Injektion von (0.01 bis 10.00^{cem}) normalem Pferdeserum sensibilisiert. Nach 3 Wochen erwiesen sich die Tiere gegenüber der intravenösen Reinjektion hochüberempfindlich (meist erfolgte nach 0.25^{cem} akuter Tod).

Tabelle I.

Meerschweinchen, 1 mal vorbehandelt mit 0.01^{cem} normalem Pferdeserum subkutan.

Reinjektion: intravenös (fallende Dosen). — Prüfung: intravenös (0.5^{cem}).

Reinjektion: a) nach 3 Wochen:			b) nach 5 Wochen:		
Dosis (in cem)		Prüfung nach 20 Stunden	Dosis (in cem)		Prüfung nach 20 Stunden
1.0	Ø .	.	1.0	Mee.11: †8'	Ø
1.0	Ø .	.	1.0	„ 12: × ×	0?
0.5	Mee.1: †12'	Ø	0.5	Ø	.
0.5	„ 2: †15'	Ø	0.5	Ø	.
0.25	„ 3: †10'	Ø	0.25	Mee.13: †5'	Ø
0.25	„ 4: × × ×	0?	0.25	„ 14: × × ×	× × ×
0.1	„ 5: × × ×	†5'			
0.1	„ 6: × × ×	?			
0.05	„ 7: × ×	× × ×			
0.05	„ 8: × ×	× × ×			
0.01	„ 9: ×	× × ×			
0.01	„ 10: ×	†15'			

Zeichenerklärung:

Ø = Versuch nicht angestellt (z. B. weil Tier vorher eingegangen).

†12' = tot in 12 Minuten.

× × × = schwer krank.

× × = deutlich krank.

× = leicht krank.

? = zweifelhaft krank.

In der ersten Versuchsreihe wurden die mit 0.01^{cem} subkutan anaphylaktisierten Tiere mit fallenden Dosen Pferdeserum intravenös reinjiziert (0.5 bis 0.01^{cem}). Während beide Tiere, die mit 0.5^{cem} injiziert waren, und eins von den Tieren mit 0.25 akut starben, kamen die anderen Tiere mit dem Leben davon. Die überlebenden Tiere hatten bei 0.1 und 0.25^{cem} sehr schwere, bei 0.05^{cem} deutliche und bei 0.01^{cem} leichte Krankheitserscheinungen gezeigt. Nach 20 Stunden hatten sich alle Tiere, auch die schwer kranken, völlig erholt, und es erfolgte nun die erneute Seruminjektion von 0.5^{cem} intravenös. Es zeigte sich danach, daß nur zwei Tiere genügend antianaphylaktisiert waren, und zwar je ein Tier, das am Tage vorher 0.25^{cem} bzw. 0.1^{cem} erhalten hatte und schwer erkrankt gewesen war. Alle übrigen Tiere erkrankten von neuem schwer oder gingen akut ein.

Mit Tieren derselben Serie wurde 5 Wochen nach der Sensibilisierung ein ähnlicher Versuch vorgenommen, und zwar sind diesmal 2 Tiere mit 1.0 und 2 Tiere mit 0.25^{cem} reinjiziert. Die Dosis von 1.0^{cem} war absichtlich gewählt, um zu prüfen, ob etwa die nach übertödlichen Dosen mit dem Leben ausnahmsweise davongekommenen Tiere gegen weitere Injektionen geschützt sind. Wie die Prüfung nach 20 Stunden zeigte, war dies tatsächlich bei dem einen davongekommenen Tiere der Fall (Meersch. 12). Das Tier, Meersch. 14, welches am Tage vorher nach 0.25^{cem} schwer erkrankt gewesen war, erkrankte trotzdem von neuem schwer. Es zeigt sich also, daß bei manchen Tieren trotz schwerstem anaphylaktischen Anfall keine sichere Antianaphylaxie zustande kommt, eine Erscheinung, die ja schon früher bekannt war, und die durch das Beispiel der Tiere Meersch. 5 und Meersch. 14 klar demonstriert wird.

Des weiteren geht aus diesem Versuche hervor, daß die intravenöse Schutzimpfung zur Erzeugung der Antianaphylaxie wenig geeignet ist. Nur sehr hohe, lebensgefährliche Serumdosen bedingen einen deutlichen Schutz, der dabei, trotz des Überstehens schwerster anaphylaktischer Erscheinungen, oft ein unsicherer ist. Wir haben deshalb von weiteren Versuchen, die Antianaphylaxie durch intravenöse Seruminjektionen zu erzielen, bei dieser Tierserie abgesehen.

In der zweiten Versuchsreihe wurden die Meerschweinchen in gleicher Weise wie im Versuch I durch die Injektion von 0.01^{cem} normalem Pferdeserum sensibilisiert. Die Schutzimpfung erfolgte in diesem Falle aber subkutan und zwar mit fallenden Serumdosen von 8.0 bis 0.1^{cem}. Da die Überempfindlichkeit der Tiere zwar nach 3 Wochen völlig ausgebildet ist, aber später in der Regel noch deutlicher wird, so sind mit den Tieren derselben Serie Versuche nach 3 Wochen, 4 Wochen, 5 Wochen und 7 Wochen angestellt worden. Die Schwere der Reaktion bei der Reinjektion hing natürlich von der Dosis des zur Schutzimpfung verwandten Serums ab. Die mit 0.1 und 0.25^{cem} behandelten Tiere zeigten keine Erscheinungen, die mit 0.5 und 1.0^{cem} behandelten Tiere zweifelhafte oder leichte Symptome, die mit 2.0^{cem} und höheren Dosen behandelten Tiere (mit einer Ausnahme) deutliche oder sehr schwere Erscheinungen. Bei der nach 20 Stunden vorgenommenen Prüfung, die wie immer, mit 0.5^{cem} intravenös angestellt wurde, erwiesen sich die mit den kleinen Dosen (0.1 und 0.25^{cem}) schutzgeimpften Meerschweinchen als schlecht antianaphylaktisch. Dagegen war bei den Tieren nach der Injektion von 0.5^{cem} und höheren Dosen ein deutlicher Schutz unverkennbar. Die Tiere,

Tabelle II.

Meerschweinchen, 1 mal vorbehandelt mit 0.01 cm³ normalem Pferdeserum subkutan.

Reinjektion: subkutan (fallende Dosen). — Prüfung: intravenös (mit 0.5 ccm). — Kontrollen: akut + 5—10'.

Reinjektion: a) nach 3 Wochen:		b) nach 4 Wochen:		c) nach 5 Wochen:		d) nach 7 Wochen	
Dosis (in cm)	Prüfung nach 20 Stunden		Prüfung nach 20 Stunden		Prüfung nach 20 Stunden		Prüfung nach 20 Stunden
8·0	Mee. 1: x x x	?					
8·0	„ 2: x x x	?					
4·0	Mee. 3: x x x	x					
4·0	„ 4: x x x	x x x					
4·0	„ 5: x x	?					
4·0	„ 6: x x	x x					
4·0	„ 7: x x	?					
2·0	Mee. 8: x x x	x					
2·0	„ 9: ?	x x					
1·0	Mee. 10: x	x					
1·0	„ 11: ?	?					
1·0	„ 12: x	x					
1·0	„ 13: ?	x x					
0·5	Mee. 14: 0?	x x					
0·5	„ 15: 0?	0?					
0·5	„ 16: 0?	x					
0·5	„ 17: 0?	x x					
0·25	Mee. 18: 0	x x x					
0·25	„ 19: 0	x x x					
0·1	Mee. 20: 0	+					
0·1	„ 21: 0	x x x					

welche die größten Dosen erhalten hatten (8.0 ccm), und einige aus der Reihe mit 4.0 ccm zeigten keine deutlichen Erscheinungen. Bei der Wiederholung der Versuche mit den Tieren derselben Serie nach 4, 5 und 7 Wochen ergab sich im allgemeinen dasselbe Resultat, doch ist bemerkenswert, daß jetzt die Tiere bei der Schutzimpfung mit 0.5 und 1.0 ccm , nach 5 Wochen auch die mit der Dosis von 0.25 meist leichte Krankheitserscheinungen zeigten, ein Zeichen, daß bei ihnen die Anaphylaxie deutlicher ausgebildet war, wie nach 3 Wochen. Dem entspricht auch die Tatsache, daß die mit kleinen Dosen 0.25 bis 0.5 ccm vorbehandelten Tiere schlechter geschützt waren, als bei dem Versuch 3 Wochen nach der Sensibilisierung. Hieraus ergibt sich zugleich der wichtige Schluß, daß die Stärke der Reaktion bei der Prüfung auf Antianaphylaxie ein besserer Wertmesser für die vorhanden gewesene Anaphylaxie ist, als die Reaktion bei der ersten (subkutanen) Reinjektion.

Tabelle III.

Meerschweinchen, 3mal vorbehandelt mit 0.01 ccm subkutan
(in Abstand von 6 Tagen).

Reinjektion: subkutan. — Prüfung: intravenös (0.5 ccm).

Kontrollen: akut †.

Subkutane Reinjektion nach 3 Wochen (nach der letzten Injektion):		
Dosis (in ccm)		Prüfung nach 20 Stdn.
8.0	Mee. 551: x x x	x
8.0	„ 552: x x	x
4.0	Mee. 553: †	0
4.0	„ 554: x P	x x x
2.0	Mee. 555: x	x
2.0	„ 556: x x x	x
2.0	„ 557: x x	x
2.0	„ 558: x x x	x
1.0	Mee. 559: x x	x
1.0	„ 560: ?	x x x
1.0	„ 561: x	x x x
1.0	„ 562: ?	x x x
0.5	Mee. 563: x	x x x
0.5	„ 564: ?	x x x
0.5	„ 565: ?	x
0.5	„ 566: ?	x x
0.25	Mee. 567: 0	x x x
0.25	„ 568: ?	†
0.1	Mee. 569: 0	†
0.1	„ 570: 0	x x

Tabelle IV.

Meerschweinchen, 3 mal vorbehandelt mit 0.01—0.1—1.0 ccm subkutan (10., 18. u. 26. IX. 13).

Reinjektion: subkutan. — Prüfung: intravenös (0.5 ccm). — Kontrolle: akut +.

a) Reinjektion: 6 Tage nach letzter und 3 Wochen nach erster Injektion			b) Reinjektion: wie bei a)		c) Reinjektion: nach 5 Wochen nach der ersten Injektion		d) Reinjektion: nach 7 Wochen	
Dosis (in ccm)		Prüfung nach 20 Std.		Prüfung nach 3 Std.		Prüfung nach 20 Std.		Prüfung nach 20 Std.
1. 4.0	Mee. 401: 0 ?	0	Mee. 406: 0 ?	+	Mee. 411: × ×	×	Mee. 419: ×	× × ×
2. 2.0	" 402: 0 ?	0 ?	" 407: 0 ?	0 ?	" 412: ×	+	" 420: ×	×
3. 1.0	" 403: 0 ?	0 ?	" 408: 0	×	" 413: ×	×	" 421: ?	× × ×
4. 0.5	" 404: 0	× × ×	" 409: 0	× × ×	" 414: ×	× ×	" 422: ?	× ×
5. 0.25	" 405: 0	× × ×	" 410: 0	× × ×	" 415: × ?	×	" 423: ?	× × ×
6. 0.25	" 405: 0	× × ×	" 410: 0	× × ×	" 416: × ?	× ×	" 424: ?	× ×
7. 0.25	" 405: 0	× × ×	" 410: 0	× × ×	" 417: 0 ?	+	" 0	.
8. 0.25	" 405: 0	× × ×	" 410: 0	× × ×	" 418: 0 ?	×	" 0	.
9. 0.25	" 405: 0	× × ×	" 410: 0	× × ×	" 418: 0 ?	×	" 0	.

In einer dritten Versuchsreihe wurde die Sensibilisierung statt durch einmalige durch die dreimalige Vorbehandlung mit kleinsten Serumengen (0.01 ccm) vorgenommen, ein Verfahren, das nach dem Befund von R. Otto stärkere Grade von Anaphylaxie erwarten ließ. Daß solche bei den Tieren, als sie 3 Wochen nach der letzten Injektion erneut in Versuch genommen wurden, tatsächlich vorlag, geht aus den Versuchsergebnissen hervor. Besonders tritt die erhöhte Empfindlichkeit der Tiere wieder bei der Prüfung (20 Stunden nach der Schutzimpfung) zutage. Selbst die mit 1.0 ccm geschützten Tiere erkrankten zum großen Teil noch schwer.

In der Versuchsreihe IV ist die Sensibilisierung mit steigenden Dosen $0.01—0.1—1.0 \text{ ccm}$ ausgeführt, ein Verfahren, das im Gegensatz zu Serie III bei der ersten Reinjektion, die subkutan erfolgt, geringere Anaphylaxiegrade erwarten ließ, wie dies auch der Verlauf der Versuche bestätigt hat, trotzdem die Kontrollen nach der intravenösen Injektion von 0.5 ccm Serum prompt akut eingingen. Bei diesen Tieren sind die Versuche 3 Wochen, 5 Wochen und 7 Wochen nach der ersten Sensibilisierungsinjektion vorgenommen. Die Prüfung auf den durch die Reinjektion erzielten Schutz erfolgte wie üblich nach 20 Stunden. Bei dem Versuch 3 Wochen nach der ersten (bzw. 6 Tage nach der letzten) Injektion ist zum Vergleich mit der nach 20 Stunden bestehenden Antianaphylaxie auch auf Antianaphylaxie 3 Stunden nach der Schutzimpfung geprüft worden. Die Versuchsergebnisse zeigen, daß ein antianaphylaktischer Schutz schon nach 3 Stunden erkennbar ist, wenngleich derselbe hinter dem nach 20 Stunden vorhandenen zurückbleibt.

Im übrigen zeigte sich bei diesen Tieren, daß der erzielte Schutz nach der Injektion von 0.5 ccm unsicher und in der Regel erst nach 1.0 ccm deutlich ist. Doch schwankt der Grad der Antianaphylaxie, wie aus der Tabelle IV hervorgeht, bei den einzelnen Versuchsreihen, die zu verschiedenen Zeiten nach der Sensibilisierung angestellt wurden, nicht unerheblich.

In der nächsten Versuchsreihe V sind die Tiere gleichfalls mit steigenden Dosen Serum vorbehandelt (anaphylaktisiert) worden. Es handelt sich um eine kleine Versuchsreihe von 3 Tieren, bei der die Schutzimpfung ausnahmsweise wieder intravenös angestellt ist. Der Versuch zeigt, daß selbst der Dosis letalis nahekommende Serumdosen schlecht schützen.

Beim Versuch VI bis VII handelt es sich um Meerschweinchen, die einmal mit großen Serumdosen (10 ccm) vorbehandelt wurden. Derartige Tiere sind gegen die subkutane Reinjektion lange Zeit unempfindlich. Die Tiere wurden in Serie VI 3 Wochen nach der Sensibilisierung mit fallenden Dosen Serum subkutan reinjiziert und darauf 20 Stunden später mit 0.2 subdural oder 0.5 ccm intravenös nachgeprüft. Wie aus der Tabelle VI hervorgeht, war der bei diesen Tieren erzielte Schutz ein sehr schwankender. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Angaben Weils, daß zu Erzeugung der Antianaphylaxie bei Tieren, die mit großen Dosen sensibilisiert sind, größere Serumdosen erforderlich sind, als bei Tieren, die mit kleinen Serumdosen vorbehandelt werden.

Einen etwas besseren Schutz erzielten wir bei dieser Tierserie durch die intravenöse Schutzimpfung (siehe Tabelle VII). Allerdings können wir trotzdem die intravenöse Schutzimpfung nicht empfehlen. Wie aus den Versuchsergebnissen hervorgeht, erkrankten schon bei dieser Vorbehandlung von den 5 Tieren 4 schwer und gingen sogar zum Teil (2) akut ein, darunter eins von den Tieren, welches die kleinste Serumdosis erhalten hatte.

Tabelle V.

Meerschweinchen, mehrmals vorbehandelt (0.01—0.1—1.0 ccm) subkutan.

Reinjektion: intravenös (fallende Dosen). — Prüfung: intravenös (0.5 ccm).

Reinjektion nach 3 Wochen (bzw. 6 Tage nach der letzten Injektion):			
	Dosis (in ccm)		Prüfung nach 20 Stunden
1.	0.5	Mee. 511: †6'	Ø
2.	0.25	„ 512: ×××	×××
3.	0.1	„ 513: ×?	×?

Tabelle VI.

Meerschweinchen, 1 mal vorbehandelt mit 10.0 ccm normalem Pferdeserum subkutan.

Reinjektion: subkutan (fallende Dosen). — Prüfung: subdural (0.2 ccm), oder intravenös (0.5 ccm).

Reinjektion nach 3 Wochen:				Prüfung subdural nach 20 Std.	Prüfung intravenös nach 20 Std.
1.	Mee. 1 —	Dosis 1.0 ccm	Mee. 450: ×?	×	Ø
2.	— Mee. 2		„ 451: ×	Ø	××
3.	Mee. 3 —	„ 0.5 „	„ 452: 0?	××	Ø
4.	— Mee. 4		„ 453: 0	Ø	†
5.	Mee. 5 —	„ 0.25 „	„ 454: 0?	×	Ø
6.	— Mee. 6		„ 455: 0?	Ø	××
7.	Mee. 7 —	„ 0.1 „	„ 456: 0?	×	Ø
8.	— Mee. 8		„ 457: 0?	Ø	×××
9.	Kontr. 1 —	Kontrollen:	„ 458: —	××(×)	Ø
10.	— Kontr. 2		„ 459: —	Ø	†6'

Tabelle VII.

Meerschweinchen, 1 mal vorbehandelt mit 10.0 ccm normalem Pferdeserum subkutan.

Reinjektion: intravenös (fallende Dosen). — Prüfung: subdural (0.2 ccm).

Reinjektion nach 3 Wochen:				Prüfung nach 20 Stunden
	Dosis (in ccm)			
1.	0.5	Mee. 460: †10'		Ø
2.	0.25	„ 461: ×××		0?
3.	0.25	„ 462: ×		×
4.	0.1	„ 463: ×××		××
5.	0.1	„ 464: †5'		Ø

(Kontrolle: s. Tabelle VI)

Wir haben dann noch die intrakutane Serumapplikation zur anti-anaphylaktischen Schutzimpfung herangezogen, und zwar in zwei Versuchsreihen (VIII bis IX), bei denen die Tiere 4 Wochen vorher mit 0.01^{cem} sensibilisiert waren. Die intrakutane Schutzimpfung wurde in der Weise vorgenommen, daß in der Serie VIII den Meerschweinchen fallende Dosen Serum intrakutan mit feiner Kanüle appliziert wurden. Vor der Injektion sind an den zu injizierenden Stellen die Haare mit der Schere und „Rasito“ entfernt worden. An einer Hautstelle wurde regelmäßig 0.2^{cem} injiziert. Da die Serumdosen zwischen 0.2 und 1.6^{cem} schwankten, erhielten die verschiedenen Tiere, je nach der Dosis, 1 bis 8 Pusteln gesetzt. Die Prüfung erfolgte nach 24 Stunden in der üblichen Weise, indem 0.5^{cem} Pferdeserum intravenös injiziert wurde. Einen guten Schutzerfolg sahen wir nur bei dem Tiere, das mit 1.6^{cem} intrakutan am Tage vorher reinjiziert war. Bei den Tieren die mit 0.8 bzw. 0.4^{cem} schutzgeimpft waren, war der Erfolg der Impfung nur ein geringer, beide Tiere erkrankten schwer.

Tabelle VIII.

5 Meerschweinchen, am 9. IV. 14 mit 0.01^{cem} normalem
Pferdeserum subkutan vorbehandelt
(nach 4 Wochen):

	Prüfung nach 24 Stunden	Erfolg
Mee. Nr. 33 am 8. V. 14 0.2 ^{cem} norm. Pferdeserum (1 Pustel intrakutan)	Alle Tiere erhalten am 9. V. 14 je 0.5 ^{cem} norm. Pferde- serum intravenös	† 5'
Mee. Nr. 34 am 8. V. 14 0.4 ^{cem} norm. Pferdeserum (2 Pusteln intrakutan)		schwer krank, fast agonal, erholt sich langsam.
Mee. Nr. 35 am 8. V. 14 0.8 ^{cem} norm. Pferdeserum (4 Pusteln intrakutan)		schwer krank, erholt sich.
Mee. Nr. 36 am 8. V. 14 1.6 ^{cem} norm. Pferdeserum (8 Pusteln intrakutan)		keine deutlichen Symptome, munter.
Mee. ungezeichnet (bleibt ohne Vor- behandlung)		† 3'!

In der nächsten Serie IX ist von uns geprüft worden, wann nach der intrakutanen Schutzimpfung eine sichere Antianaphylaxie eintritt. Wie aus der Tabelle IX hervorgeht, ist nach der intrakutanen Schutzimpfung von 1.2 bzw. 1.6^{cem} der absolute Schutz erst nach 24 Stunden sicher erreicht. Aber schon nach 3 Stunden kommen die Tiere mit dem Leben davon, während sie nach 1 bis 2 Stunden noch akut eingehen oder doch schwer erkranken und im Laufe der nächsten Tage verenden. Versuch IXb zeigt dann, daß der Schutz bereits nach 4 Stunden recht erheblich ist.

Die überempfindlichen Tiere zeigten im übrigen nach der intrakutanen Reinjektion deutliche anaphylaktische Erscheinungen, die im allgemeinen nur ein wenig später einsetzten wie bei der subkutanen Reinjektion.

Tabelle IXa.
9 Meerschweinchen, vorbehandelt mit 0.01 ccm normalem Pferdeserum.

Reinjektion: nach 4 Wochen intrakutan.		intravenöse Prüfung		Erfolg
intrakutane Injektion		nach 1 1/4 ^h		
	1.2 ccm norm. Pferdeserum.	Alle Tiere	0.5 ccm norm. Pferdeserum.	
Mee. 786:	1.6 "	zeigen	1 1/4 ^h	+15'
" 787:	1.2 "	mehr oder	2 ^h	• x x x (+)
" 788:	1.6 "	weniger	0.5 "	+17'
" 789:	1.2 "	deutliche	0.5 "	x x x (+48 ^h)
" 790:	1.6 "	Symptome.	0.5 "	x x x
" 791:	1.2 "	—	0.5 "	x x x
" 792:	1.6 "	—	0.5 "	x ?
" 793:	1.2 "	—	0.5 "	x f
Kontrolle 783:	1.6 "	—	0.5 "	+5'

Tabelle IXb.
6 Meerschweinchen, 3 mal vorbehandelt mit 0.01 ccm normalem Pferdeserum subkutan,
nach 4 Wochen:

Reinjektion		Prüfung (intravenös mit 0.5 ccm)		Erfolg
	Alle Tiere erhalten	nach:	1 Stunde	
Mee. 898:	1.6 ccm normales	"	2 Stunden	schwer krank, erholt sich.
" 899:	Pferdeserum intra-	"	3 "	+3'
" 896:	kutan (8 Pusteln)	"	3 "	krank, erholt sich.
" 897:		"	4 "	krank, (am nächsten Tage + aufgefundenes).
" 900:		"	4 "	keine deutlichen Symptome.
" 901:		"	4 "	ganz leichte " ?

Zusammenfassend ergibt sich aus unseren Versuchen, daß sich bei den hochüberempfindlichen Meerschweinchen durch die subkutane (bzw. intrakutane) Seruminjektion von absolut ungefährlichen Serumdosen ein wirksamer Schutz gegen die nachfolgende intravenöse Injektion einer mehrfach tödlichen Serumdosis erzielen läßt. Serumgaben von 0.5 bis 1.0^{ccm}, die selbst bei hochüberempfindlichen Meerschweinchen nur leichte, selten deutliche anaphylaktische Erscheinungen machten, ergaben einen genügenden Schutz gegen die (zwei- und mehrfach) tödliche Dosis. Nur bei den besonders hochanaphylaktischen Tieren war die Anwendung von 2.0^{ccm} Serum erforderlich, das dann allerdings schon bei der Schutzimpfung zum Teil schwere Überempfindlichkeits-Reaktionen auslöste. Zur intrakutanen Schutzimpfung war 1.6^{ccm} notwendig, zur intravenösen 0.1 bis 0.2^{ccm}, eine Dosis, die an und für sich schon die Tiere schwer erkranken ließ oder gar tötete.

Letztere Injektionsweise können wir daher für die Prophylaxe aus diesem Grunde nicht empfehlen. Auch die intrakutane Serumapplikation dürfte in praktischer Beziehung hinter der subkutanen zurückstehen, da einmal die Injektion an mehreren Stellen auch beim Menschen vorgenommen werden müßte und sicher wegen des nachfolgenden Juckreizes weniger angenehm sein wird. Wir möchten daher für die Anwendung beim Menschen zur Erzielung eines antianaphylaktischen Schutzes die subkutane Injektion von 0.5 bis 1.0^{ccm} Serum vorschlagen.

Eine derartige Schutzimpfung käme vor der Injektion größerer Serumdosen in Betracht 1. bei allen Personen, die früher schon einmal mit Serum behandelt worden sind, und 2. bei den Menschen, die an irgend einer „Idiosynkrasie“ oder „Diathese“ leiden. Sie sollte 3. allgemein angewandt werden, wenn die Applikation großer Serumdosen oder eine intravenöse oder intraspinaler Seruminjektion beabsichtigt ist.

Da ein gewisser anaphylaktischer Schutz erst 3 bis 4 Stunden nach der subkutanen Injektion zu erwarten ist, so muß natürlich bei allen ernstesten Erkrankungen, z. B. bei einer schweren Diphtherie, wo die möglichst schnelle Seruminjektion unbedingtes Erfordernis ist, auf die Erzielung dieses anaphylaktischen Schutzes verzichtet werden. Man könnte aber selbst in diesen Fällen vielleicht eine erste, subkutane Injektion und nach einigen Stunden eine zweite, intravenöse Seruminjektion vornehmen. Weiter glauben wir, in Anbetracht des Umstandes, daß eine Serumüberempfindlichkeit öfters bei Personen angetroffen wird, die weder früher mit Serum behandelt sind, noch sonst verdächtig erscheinen, vorschlagen zu dürfen, daß sogar in allen nicht dringenden Fällen möglichst generell von der antiana-

phylaktischen Schutzimpfung Gebrauch gemacht wird. Ein Nachteil in der Heilwirkung des Diphtherieserums bei leichten oder nur verdächtigen Erkrankungen wird dadurch kaum verursacht werden, wenn der Arzt zunächst nur 0.5^{ccm} bis 1.0^{ccm} und einige Stunden später den Rest der Heildosis des Serums injiziert. Sollte wider Erwarten einmal eine hochgradige Überempfindlichkeit vorliegen, so wird unter Umständen schon die im Anschluß an die erste Injektion nach kurzer Zeit auftretende „lokale“ Reaktion den Arzt aufmerksam machen und ihn veranlassen, bei den weiteren Seruminjektionen vorsichtig vorzugehen. —

Während wir mit unseren Untersuchungen beschäftigt waren, hat Eichholz über Versuche berichtet, die Anti-Anaphylaxie durch Öltrockenserum, bei dem eine möglichst langsame Resorption des Serums erwartet wurde, zu erzielen.

Tabelle X.
Vorbehandelte Meerschweinchen.
Versuch I: am 12. XII. 13.

Meerschw. 1	erhält 1.0 ^{ccm} Diphtherie-Trockenserum Höchst in 10 ^{ccm} Aqua dest. gelöst	} × ×
Meerschw. 2	erhält 1.0 ^{ccm} Diphtherie-Trockenserum Höchst in 10 ^{ccm} Olivenöl verrieben	} × × († am nächsten Tage)
Meerschw. 3	erhält 10 ^{ccm} Olivenöl.	} 0

Versuch II: am 13. XII. 13.

Meerschw. 1	erhält 0.5 ^{ccm} Diphtherie-Trockenserum Höchst in 5 ^{ccm} Aqua dest. gelöst	} × ×
Meerschw. 2	erhält 0.5 ^{ccm} Diphtherie-Trockenserum Höchst in 5 ^{ccm} Olivenöl verrieben	} × ×
Meerschw. 3	erhält 5.0 ^{ccm} flüssiges Diphtherie-Heilserum vermischt mit 5.0 ^{ccm} Öl	} × ×

Bei der Nachprüfung der Eichholzsehen Versuche kamen wir, ebenso wie Joseph, zunächst zu wenig günstigen Resultaten. Da uns das Eichholzsche Originalserum (der Firma Merck) anfangs nicht zur Verfügung stand, haben wir die ersten Versuche mit einem uns freundlichst von den Höchster Farbwerken überlassenen Trockenserum angestellt. Wir gingen in der Weise vor, daß wir das Trockenserum mit Öl verrieben und dann das Gemisch den Tieren subkutan injizierten; einigen Kontroll-Tieren gaben wir die gleiche Menge Trockenserum in Aqua destillata gelöst, gleichfalls subkutan. Wie aus der Tabelle X hervorgeht, erkrankten

bei zwei in dieser Weise angestellten Versuchen die Tiere, welche das in Öl verriebene Trockenserum erhalten hatten, gerade so schwer, wenn auch vielleicht etwas später, wie die Kontroll-Tiere. Auch andere Suspensionsmittel, z. B. Kakaobutter, Gelatine usw., verzögerten die Resorption des Trockensерums in keiner Weise. Etwas günstigere Resultate erhielten wir nach Anwendung des Merckschen Original-Präparates, das uns von der Firma später in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt wurde. Die bessere Wirkung des Merckschen Öl-Trockensерums dürfte wohl in der feineren Verreibung des Serums mit dem Öl beruhen, die nach den Angaben der Fabrik in folgender Weise bewirkt wird:

Das „injektionsfertige Trockenserum“ wird nach einem durch das D. R. P. Nr. 233693 geschützten Verfahren hergestellt, indem man genuines Immunsерum unter sterilen Kautelen bei niedriger Temperatur trocknet, das Trockenserum sehr fein mahlt und das so entstandene staubfeine Pulver in sterilem Fett aufschwemmt. Das injektionsfertige Trockenserum ist bei gewöhnlicher Temperatur fest, bei Körpertemperatur aber dünnflüssig genug, um mit den gewöhnlichen Asbeststempelspritzen leicht aufgesogen und eingespritzt werden zu können. Es ist dank seiner absoluten Wasserfreiheit unbegrenzt haltbar und kann niemals der bakteriellen Zersetzung anheimfallen.“ —

Bezüglich der „Indikationen“ wird in dem Prospekt der Firma gesagt: „Uneingeschränkt indiziert ist das injektionsfertige Trockenserum überall da, wo keine Gefahr im Verzuge ist — also in erster Linie bei allen prophylaktischen Serumeinspritzungen — und dort, wo das Bestehen von Serumanaphylaxie vermutet wird...“

Die „Gebrauchsanweisung“ lautet: „Da der Inhalt der Ampullen bei gewöhnlicher Temperatur fest ist, so ist darauf zu achten, daß er bei der Einspritzung gut körperlarm ist.

Die Fläschchen sind vor dem Gebrauch durch Einlegen in Wasser von 40 bis 45° auf Körper-Temperatur zu erwärmen, dann abzutrocknen, umzuschütteln und durch Abbrechen des Halses an der Feilmarke zu öffnen. Die Einspritzung (subkutan oder intramuskulär) erfolgt mit einer gewöhnlichen Asbeststempelspritze mit weiter Kanüle.

Die Spritzen werden nach dem Gebrauch mit Äther gereinigt.“ —

Wie aus der Tabelle XI hervorgeht, tritt nach der Injektion von großen Dosen (10 bis 15 ^{cem}) des Merckschen Öl-Trockensерums bei überempfindlichen Tieren schwere Anaphylaxie ein, die kaum geringer ist wie die nach der Injektion gleich großer Mengen gelösten Trockensерums oder flüssigen Diphtheriesерums. Etwas günstiger waren die Resultate für das Mercksche Öl-Trockenserum bei der Verwendung kleinerer Serumdosen (2.0 bis 5.0 ^{cem}). Dabei hatten wir auch den Eindruck, daß die Krankheitserscheinungen nach der (intraperitonealen und subkutanen) Applikation des Merckschen Öl-Trockensерums später eintraten als nach gelöstem Höchster Trockenserum und flüssigen Diphtheriesерum.

Tabelle XI.

Prüfung des Öl-Trockenserums an anaphylaktischen Tieren.

Serumart und -Dosis		Summa	tot	schwer krank	deutlich krank	leicht krank oder ohne Erscheinungen
A. Intraperitoneale Reinjektion:						
1. Mercksches Öl-Trockenserum	5 ^{cem}	3	1	1	.	1
2. Gelöstes Höchster Diphtherieserum . . 0.5 ^{gram} in	5 „	5	3	1	.	1
3. Normal-Pferdeserum (flüssig)	5 „	6	2	4	.	.
B. Subkutane Reinjektion:						
1. Mercksches Öl-Trockenserum	15 ^{cem}	1	1	.	.	.
	10 „	5	1	3	1	.
	5 „	6	.	1	1	4
	2 „	2	.	.	.	2
2. Gelöstes Höchster Diphtherieserum . . 1.0 ^{gram} in	10 „	2	.	2	.	.
	0.5 „ „	5 „	7	1	3	3
	0.2 „ „	2 „	4	.	.	2
3. Normal-Pferdeserum (flüssig)	10 „	2	.	2	.	.
	5 „	5	.	2	2	1
	2 „	2	.	.	1	1

Nach diesen Versuchsergebnissen dürfte die Anwendung des Merckschen Trockenserums überall da, wo keine Gefahr im Verzuge ist, z. B. bei prophylaktischen Injektionen, zu denen nur geringe Serumdosen notwendig sind, den Indikationen der Fabrik entsprechend, nicht unberechtigt sein, ebenso in den Fällen, wo das Bestehen einer Serumaphylaxie vermutet wird. Vorauszusetzen bleibt dabei natürlich, daß die spezifische antitoxische Wirkung des Heilserums durch die Aufschwemmung in dem sterilen Öl nicht gestört wird, was nach den Untersuchungen von Eichholz nicht der Fall sein soll.

Allerdings müssen wir noch die Frage offen lassen, ob sich die Injektion des Öl-Trockenserums in der Praxis nicht als zu umständlich erweisen wird, weil die Fläschchen vor dem Gebrauch zunächst durch Einlegen in Wasser von 40 bis 45° gelöst werden müssen, und das flüssig gemachte Serum in den Spritzen sehr leicht wieder erstarrt, wodurch für den praktischen Arzt unter Umständen unliebsame Verzögerungen eintreten können. Auch ist die Reinigung der Spritzen dadurch kompliziert, daß sie nach dem Gebrauch jedesmal mit Äther gereinigt werden müssen.

Bei der Gelegenheit wollen wir noch einige Versuche erwähnen, bei denen wir zwecks Verzögerung der Resorption dem Serum Adrenalin zugesetzt haben.

Die unmittelbare Wirkung des Adrenalins besteht bekanntlich in einer Anämisierung der Gewebe durch Kontraktion der Kapillaren und der mittleren Blutgefäße in der Nähe der Applikationsstelle, die eine Drucksteigerung im Gefäßsystem des Körpers zur Folge hat. Die allgemeine Wirkung des Adrenalins ist also entgegengesetzt dem beim anaphylaktischen Shock wirk-samen Gift, das nach Tierexperimenten zu einem Sinken des Blutdrucks führt.

Verschiedene Autoren haben daher das Adrenalin zur Abschwächung des anaphylaktischen Shocks im Tierversuch geprüft. Die Ergebnisse waren bei Hunden verschieden (Biedl und Kraus, Scott), bei Kaninchen (Scott) und Meerschweinchen (Loewit, Friedberger und Galambos) günstig.

Im Gegensatz zu diesen Autoren haben wir das Adrenalin verwandt, um eine lokale Wirkung zu erzielen. In der Tat gelang es uns anfangs ziemlich regelmäßig, durch die gleichzeitige Injektion von verhältnismäßig großen Dosen Adrenalin die anaphylaktischen Krankheitserscheinungen bei den Meerschweinchen nach der Seruminjektion herabzusetzen. Am günstigsten wirkten bei den Meerschweinchen große, an der Dosis letalis liegende Adrenalin-Dosen (0.3 bis 0.5 ^{cem} Adrenalin $\frac{1}{1,000}$). Bei noch größeren Dosen Adrenalin traten oft schwere Krankheitserscheinungen auf, die häufig, aber nicht regelmäßig zum Tode führten. Leider konnten wir bei der Wiederholung der Versuche nach Aufbrauch des zuerst benutzten Präparates die anfangs beobachteten günstigen Erfolge bei mehreren neuen Präparaten nicht wieder konstatieren. Wir müssen es vorläufig dahingestellt sein lassen, ob diese Differenz in den Versuchsergebnissen durch die ungleichmäßige Empfänglichkeit der Tiere, oder durch die verschiedene Wirksamkeit der Präparate bedingt war.

Die Tatsache, daß bei der Anaphylaxie das fremdartige Eiweiß das schädigende Agens ist, hat zu dem bereits oben erwähnten Bestreben geführt, „hochwertige“ Sera zu gewinnen, um so einen möglichst hohen Antitoxingehalt in möglichst geringen Serummengen zu erhalten. Derartige hochwertige Sera kann man natürlich nicht einfach dadurch herstellen, daß man die Sera konzentriert, denn bei solchen Eindickungen wird auch der Eiweißgehalt des Serums erhöht, wodurch der erstrebte Vorteil wieder verloren geht. Bestimmungsgemäß werden daher alle in Deutschland zugelassenen Sera auf ihren Eiweißgehalt untersucht, und alle Sera zurückgewiesen, welche mehr als 12 Prozent Eiweiß enthalten.

Weiter hat man dann versucht, dem Pferdeserum durch physikalische und chemische Methoden alle diejenigen Eiweißstoffe zu entziehen, welche als Träger des Antitoxins nicht in Frage kommen. Wir wollen hier auf die verschiedenen Versuche nicht näher eingehen, sondern nur bemerken, daß diese „Serumreinigung“ (Literatur siehe bei v. Behring), d. h. die Entfernung der überflüssigen Eiweißstoffe, auf nicht unerhebliche Schwierig-

keiten gestoßen ist. Es liegt das hauptsächlich daran, daß diejenigen Teile des Serumeiweißes, welche die Träger der antitoxischen Wirkung sind¹, auch gleichzeitig bei der Anaphylaxie eine große Rolle spielen. v. Behring gibt allerdings an, daß es ihm gelungen sei, die giftige (anatoxische) Wirkung des Serums durch „Serumreinigung“ nach einem bestimmten Verfahren um das achtfache herabzusetzen. Er sagt jedoch über seine Methode, daß der Aufwand an Arbeitskraft und Geldmitteln dabei so groß war, daß man sich für die Praxis voraussichtlich mit Präparaten von stärkerer relativer Anatoxizität wird begnügen müssen.

In Deutschland wird nach Boehncke (a. a. O.) von dem Serumlaboratorium Ruete-Enoch in Hamburg ein gereinigtes („eiweißarmes“) Diphtherieserum in den Verkehr gebracht; das Serum ist der staatlichen Kontrolle unterstellt. Auch in anderen Ländern, z. B. in Rußland und in Nordamerika, werden solche „gereinigten“ Heilsera hergestellt und vertrieben. Herr Dr. Blumenthal (Moskau) war so liebenswürdig, uns eine Probe des in seinem Institut hergestellten gereinigten Heilserums zu senden, zugleich mit Proben desselben Serums vor seiner Reinigung. Die „Reinigung“ des Serums war nach dem amerikanischen Verfahren von Gibson und Banzaf vorgenommen und zwar nach einer Modifikation von Sarkatoff² in folgender Weise:

„Zuerst wird das native Serum 12 bis 24 Stunden lang auf 56° C erwärmt. Sodann wird es abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Kochsalz gesättigt, hierauf filtriert, wobei im Bodensatz die nicht antitoxischen Eiweißkörper, im Filtrat dagegen die gelösten antitoxischen Globuline enthalten sind. Letztere werden mit schwefelsaurem Ammonium gefällt, und der Globulinniederschlag behufs Entfernung der Salze (Natr. chlorat. und Ammoniumsulf.) der Dialyse unterzogen. Nach der Dialyse filtriert man das Serum durch Tonkerzen und prüft es auf Sterilität. Bei dieser Behandlung des Serums werden 60 bis 65 Prozent (durchschnittlich 64 Prozent) der inaktiven Eiweißsubstanzen entfernt, und es resultiert eine vier- bis fünffache Konzentrierung des Heilserums. Bei einer derartigen Reinigung des Serums gelingt es, minderwertige Sera so weit zu konzentrieren, daß sie sich in hochwertige verwandeln. So demonstrieren Ph. M. Blumenthal und J. D. Sarkatoff ein Serum, daß in nativem Zustande einen Heilwert von 150 A. E. pro Kubikzentimeter besaß und bei einem spezifischen Gewicht von 1.032 in einer Heildosis von 1000 A. E. 0.455^{grm} Eiweißstoffe enthielt. Nach dem obigen Verfahren behandelt, wies das gereinigte Serum nunmehr einen Heilwert von 700 A. E. auf und enthielt bei einem spezifischen Gewicht von 1.040

¹ Kammann zeigte, daß mit Serumalbumin oder Serumglobulin sensibilisierte Meerschweinchen gegen beide Fraktionen anaphylaktisch sind. Solange es also nicht möglich ist, die antitoxische Wirkung ganz vom Serumeiweiß zu trennen, wird eine gewisse Anaphylaxiegefahr bestehen bleiben.

² *Berliner klin. Wochenschrift*. 1913. Nr. 23.

in einer Heildosis von 1000 A. E. nur noch 0.164^{grm} Eiweißstoffe. Die Konzentrierung gewährt nicht nur die Möglichkeit weit geringere Mengen, die ja nur unnützen Ballast abgeben, einzuführen, sondern auch dank der Steigerung des Heilwerts der Sera eine viel kleinere Flüssigkeitsmenge zu injizieren.“

Die Angaben der uns freundlich übersandten Sera lauteten dahin, daß das „native“ Serum etwa 125 bis 150fach, das „gereinigte“ Serum 600 bis 650fach sei. Wie die auf der Abteilung vorgenommene Nachprüfung ergab, war das erste Serum etwa 150fach, das letztere etwas über 650fach.

Mit beiden Serumproben wurde nunmehr an anaphylaktischen Meerschweinchen die Eiweißgiftigkeit des Serums festgestellt. Wie sich aus den folgenden Protokollen ergibt, war das gereinigte Serum, trotzdem es über 4mal soviel Antitoxin enthielt, nicht toxischer als das native Serum.

Tabelle XII.

Subkutan mit 0.01^{cem} 3mal vorbehandelte Meerschweinchen.
Intravenöse Reinjektion.

Nr.	Ge- wicht				
I	210	Normales Pferdeserum . .	0.05	leicht krank?	davon
II	220	Serum Moskau „nativ“ . .	0.05	schwer krank	† 20'
III	230	„ „ „ . .	0.05	„ „	davon
IV	220	„ „ „ . .	0.025	„ „	† 30'
V	220	„ „ „ . .	0.025	„ „	davon († nach 2 Tagen)
VI	230	„ „ „ . .	0.025	„ „	davon
VII	230	„ „ „ . .	0.01	leicht krank	„
VIII	230	„ „ „ . .	0.01	„ „	„
IX	220	„gereinigtes“ Serum Moskau	0.05	krank, erholt sich	„
X	230	„ „ „ . .	0.05	schwer krank	† 4'
XI	235	„ „ „ . .	0.025	„ „	davon
XII	230	„ „ „ . .	0.025	„ „	† 15'
XIII	235	„ „ „ . .	0.01	krank	davon
XIV	230	„ „ „ . .	0.01	„ „	„

Wenn also aus unseren Versuchen auch hervorgeht, daß das von uns geprüfte „gereinigte“ Serum trotz der Konzentration der Antitoxine keine stärkere anatoxische Wirkung ausübte als das native Serum, so hat sich nach den Erfahrungen von Egis und Kolli seine Anwendung in der Praxis aus anderen Gründen doch wenig empfohlen. Das Serum hat zwar auch dort die gleiche kurative Kraft wie das native gezeigt, auch ist die Zahl der Serumerkrankungen und die Intensität der Erscheinungen bedeutend geringer gewesen wie beim nativen Serum, aber es hat sich heraus-

gestellt, daß seine Injektion ziemlich schmerzhaft ist, vielleicht infolge ungenügender Entfernung des Ammoniumsulfates.

Auch Versuche von Boehncke und Mouriz zeigten, daß die Anaphylaxiegefahr im Tierversuch bei Anwendung der gereinigten Sera verringert ist.

Bei der Gelegenheit möchten wir noch auf die alte Erfahrung hinweisen, daß ältere (abgelagerte) Sera weniger anaphylaktisch wirken als frische. Schon vor Jahren hat Bujwid diese Beobachtung gemacht. In Deutschland ist übrigens durch die staatliche Prüfung, zu der ganz frische Sera wegen ihres meist noch schwankenden Antitoxingehaltes kaum eingesandt werden, für ein bestimmtes Alter der Sera gesorgt. Daß aber noch mehrere Jahre alte Sera Anaphylaxie erzeugen können, zeigt folgender Versuch, den der eine von uns (O.) bei seinen ersten Anaphylaxieversuchen angestellt hat (siehe Tabelle XIII). Es geht aus diesem (bisher

Tabelle XIII.
Sera von verschiedenem Alter.

Serum	Nr. 1 11 Jahre alt			Nr. 2 2 Jahre alt			Nr. 3 frisch zugelassenes Serum		
	tot	krank	gesund	tot	krank	gesund	tot	krank	gesund
Serumdosis bei der intraperitonealen Reinjektion									
5.0 ccm	0	2	0	1	1	0	1	1	0
2.0 „	0	3	1	0	1	0	1	1	0
0.5 „	0	2	1	0	1	0	0	2	0
	0	7	2	1	3	0	2	4	0

nicht publizierten) Versuche hervor, daß ein 11 Jahre altes Serum bei der intraperitonealen Reinjektion anaphylaktischer Meerschweinchen noch Krankheitserscheinungen auslöste, aber es tötete nicht mehr in den Dosen, die bei frischen oder 2 Jahre alten Seris noch tödlich wirkten. Zu fast dem gleichen Resultat ist Boehncke bei neueren Versuchen gelangt. Auch er konnte bei 2 Jahre alten Seris eine gewisse Abschwächung der Giftwirkung bei der Reinjektion feststellen. Eine Abschwächung der sensibilisierenden Wirkung durch das Alter war im übrigen nicht vorhanden.

Zusammenfassung.

Nach Besprechung der beim Menschen beobachteten schweren Zufälle nach Heilseruminjektionen wird über Versuche an anaphylaktischen Meer-schweinchen berichtet, durch die festgestellt werden sollte, von welchen, möglichst kleinen Serumdosen und nach welcher Zeit ein antianaphylak-tischer Schutz zu erwarten ist.

Die Ergebnisse der Versuche und die daran geknüpften Vorschläge für die Prophylaxe beim Menschen sind auf S. 20 bis 21 zusammengefaßt.

Im Anschluß daran werden einige Versuche über die Verhütung der Anaphylaxie durch die Anwendung von Öltrockenserum, Serum mit Adrenalinzusatz, gereinigtem und abgelagertem Serum mitgeteilt.

Literatur-Verzeichnis.

Ausführliche Angaben finden sich bei:

1. v. Pirquet u. Schick, *Die Serumkrankheit*. Leipzig u. Wien 1905.
2. R. Otto, Anaphylaxie und Serumkrankheit. *Handbuch* von Kolle-Wasser-mann. 1909. Erg.-Bd. II. 1. Aufl.
3. R. Doerr, Allergie und Anaphylaxie. *Ebenda*. 1913. Bd. II. 2. Aufl.

Weitere Literaturstellen, die in obigen Arbeiten nicht angegeben sind:

Bauer, *Münchener med. Wochenschrift*. 1911.

v. Behring, *Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektions-krankheiten*. Berlin 1912.

Derselbe, *Hamburg. medicin. Überseehefte*. 1914.

Bessau, *Centralblatt f. Bakteriologie*. Orig. Bd. LXXIV.

Billard et Barbes, *Ebenda*. Ref. Bd. LIX.

Boehncke, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1914. Nr. 11.

Boehncke y Mouriz, *Centralblatt f. Bakteriologie*. Ref. Bd. LXL.

Bürger, *Zeitschrift f. Immunitätsforschung*. Bd. XXII.

Egis u. Kolli, *Berl. klin. Wochenschrift*. Nr. 23 u. *Centralblatt f. Bakteriologie*. 1914. Ref. Bd. LXI.

Eichholz, *Münchener med. Wochenschrift*. 1913.

Friedberger u. Mita, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1912.

Galambos, *Zeitschrift f. Immunitätsforschung*. 1913. Bd. XIX.

Gaffky u. Heubner, *Veröffentl. a. d. Geb. d. Med.-Verw.* Bd. II.

Jochmann, *Med. Klinik*. 1913.

Joseph, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1914. Nr. 11.

Kammann, *Biochemische Zeitschrift*. 1914. Bd. LIX.

Kolle u. Hetsch, 1911. 3. Aufl.

Neufeld u. Händel, *Berliner klin. Wochenschrift*. 1912.

Mongour, *Compt. rend. Soc. de Biologie*. 1912. T. LXXII.

Moss, *Journ. of Amer. med. Assoc.* 1910. Vol. LV.

Schulz, *Berliner klin. Wochenschrift*. Nr. 8 u. 9.

A. Bankier Sloan, *Med. Klinik*. Ref. 1911.

Weil, *Centralblatt f. Bakteriologie*. Ref. Bd. LX.

Wolf-Eisner, *Ebenda*. Ref. Bd. LV.