

Aus dem hygienischen Institut des Herrn Geheimrath  
Koch in Berlin.

## Ueber das Zustandekommen der Diphtherie- Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren.

Von

Stabsarzt Dr. **Behring**, Assistenten am Institut,  
und Dr. **Kitasato** aus Tokio.

---

Bei unseren seit längerer Zeit fortgesetzten Studien über Diphtherie (Behring) und Tetanus (Kitasato) sind wir auch der therapeutischen und der Immunisirungsfrage nähergetreten, und bei beiden Infectionskrankheiten ist es uns gelungen, sowohl inficirte Thiere zu heilen, wie die gesunden derartig vorzubehandeln, dass sie später nicht mehr an Diphtherie bezw. am Tetanus erkranken.

Auf welche Weise die Heilung und die Immunisirung zu erreichen ist, darauf soll an dieser Stelle nur soweit eingegangen werden,<sup>1)</sup> als nothwendig ist, um die Richtigkeit des folgenden Satzes zu beweisen.

„Die Immunität von Kaninchen und Mäusen, die gegen Tetanus immunisirt sind, beruht auf der Fähigkeit der zellenfreien Blutflüssigkeit, die toxischen Substanzen,

<sup>1)</sup> Genauere Mittheilungen hierüber werden in der Zeitschrift für Hygiene erfolgen.

welche die Tetanusbacillen produciren, unschädlich zu machen.“

Die Erklärung für die Immunität, welche im vorstehenden Satz zum Ausdruck gebracht ist, wurde in denjenigen Arbeiten, die in neuerer Zeit sich mit der Immunitätsfrage beschäftigten, noch nicht in Erwägung gezogen.

Ausser mit der Phagocytosenlehre, die in der vitalen Thätigkeit der Zellen die Erklärung suchte, wurde noch mit der bacterienfeindlichen Wirkung des Blutes und mit der Giftgewöhnung des thierischen Organismus gerechnet.

Wenn eins dieser Erklärungsprincipien nicht ausreichte, oder von experimentell arbeitenden Autoren als unrichtig erkannt wurde, so glaubte man auf dem Wege der Ausschliessung die anderen in Anspruch nehmen zu dürfen. So sagte Bouchard in seiner Rede auf dem X. internationalen medicinischen Congress, die vielleicht am prägnantesten den bisherigen Stand der Immunitätsfrage wiedergibt, Folgendes: „Ne parlons donc plus d'entraînement des leucocytes et d'accoutumance des cellules nerveuses aux poisons bactériens: c'est pure rhétorique“ und: „C'est en effet cet état bactéricide qui constitue la vaccination ou l'immunité acquise.“

Diese positive Erklärung kommt auf dasselbe hinaus, was Roger<sup>1)</sup> früher mit folgenden Worten ausdrückte: „La vaccination détermine dans l'organisme des modifications chimiques qui rendent les humeurs et les tissus peu favorables à la végétation du microbe, contre lequel on a prémuni l'animal.“

Nun konnte der eine von uns (Behring) bei seinen Studien an diphtherieimmunen Ratten und an immunisirten Meerschweinchen feststellen, dass keine der oben erwähnten Theorieen uns die Immunität dieser Thiere zu erklären vermag, und er sah sich genöthigt, nach einem anderen Erklärungsprincip zu suchen. Nach mannichfachen vergeblichen Bemühungen zeigte sich in der diphtheriegift-zerstörenden Wirkung des Blutes von diphtherieimmunen Thieren die Richtung, in welcher die Unempfindlichkeit für Diphtherie zu suchen ist. Aber erst bei der Anwendung der bei der Diphtherie gemachten Erfahrungen auf den Tetanus sind wir zu Ergebnissen

<sup>1)</sup> „Contribution à l'étude de l'immunité acquise.“ 1890.

gelangt, die, soweit wir erkennen können, an Beweiskraft nichts zu wünschen übrig lassen.

Die im folgenden angeführten Experimente beweisen:

1. Das Blut des tetanusimmunen Kaninchens besitzt tetanusgiftzerstörende Eigenschaften.

2. Diese Eigenschaften sind auch im extravasculären Blut und in dem daraus gewonnenen zellenfreien Serum nachweisbar.

3. Diese Eigenschaften sind so dauerhafter Natur, dass sie auch im Organismus anderer Thiere wirksam bleiben, so dass man imstande ist, durch die Blut- bezw. Serumtransfusion hervorragende therapeutische Wirkungen zu erzielen.

4. Die tetanusgiftzerstörenden Eigenschaften fehlen im Blut solcher Thiere, die gegen Tetanus nicht immun sind, und wenn man das Tetanusgift nicht immunen Thieren einverleibt hat, so lässt sich dasselbe auch noch nach dem Tode der Thiere im Blut und in sonstigen Körperflüssigkeiten nachweisen.

Wir theilen zum Beweise für diese Behauptungen folgende grössere Versuchsreihe mit:

Auf eine Art, die an anderer Stelle genau beschrieben werden wird<sup>1)</sup>, wurde ein Kaninchen gegen Tetanus immunisirt. Bei der Prüfung des Grades der Immunität erhielt dasselbe 10 ccm einer keimhaltigen virulenten Tetanusbacillen-Cultur, von der für normale Kaninchen 0,5 ccm genügten, um dieselben ganz sicher am Tetanus zu Grunde gehen zu lassen. Jenes Kaninchen blieb ganz gesund.

Dasselbe hatte aber nicht nur gegen die Infection mit lebenden Tetanusbacillen Immunität erlangt, sondern auch gegen das Tetanusgift; denn es vertrug das 20fache derjenigen Menge des Giftes ohne jeden Schaden, die genügt, um normale Kaninchen ausnahmslos zu tödten.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> In einer demnächst in der Zeitschrift für Hygiene erscheinenden Arbeit: Ueber die Eigenschaften des Tetanusgiftes, von Kitasato.

<sup>2)</sup> Man könnte geneigt sein, diese auf „Giftwiderständigkeit“ beruhende Immunität unter den Begriff der „Giftgewöhnung“ zu subsumiren. Ich hebe aber ausdrücklich hervor, dass die Giftgewöhnung mit der hier in Frage kommenden giftzerstörenden Wirkung des Blutes nichts zu thun hat. Wie ich in meiner demnächst in der Zeitschrift für Hygiene erschei-

Diesem Kaninchen wurde aus der Carotis Blut entnommen.

Von dem flüssigen Blut, vor der Gerinnung, wurde einer Maus 0,2 ccm, einer anderen 0,5 ccm in die Bauchhöhle injicirt. Beide wurden mit 2 Controllmäusen nach 24 Stunden mit virulenten Tetanusbacillen geimpft, und zwar so stark, dass die Controllthiere schon nach 20 Stunden an Tetanus erkrankten und nach 36 Stunden starben. Beide vorbehandelten Mäuse dagegen blieben dauernd gesund.

Die grössere Menge des Blutes wurde stehen gelassen, bis sich daraus reichlich Serum abgeschieden hatte.

Von diesem Serum erhielten 6 Mäuse je 0,2 ccm in die Bauchhöhle eingespritzt; nach der 24 Stunden später erfolgten Infection blieben alle sechs dauernd gesund, während die Controllmäuse nach weniger als 48 Stunden an Tetanus starben.

Mit dem Serum lassen sich ferner auch therapeutische Erfolge in der Weise erzielen, dass man die Thiere zuerst inficirt, und dass hinterher das Serum in die Bauchhöhle eingespritzt wird.

Wir haben ferner mit dem Serum Versuche angestellt, welche geeignet sind, die enorme giftzerstörende Wirkung desselben zu zeigen.

Von einer 10tägigen Tetanuscultur, welche durch Filtriren keimfrei geworden war, genügte 0,00005 ccm, um eine Maus nach 4—6 Tagen, und 0,0001, um dieselbe nach weniger als 2 Tagen sicher zu tödten.

Nun haben wir 5 ccm Serum vom tetanusimmunen Kaninchen mit 1 ccm dieser Cultur vermischt, und 24 Stunden das Serum auf das in der Cultur enthaltene Tetanusgift einwirken lassen. Von dieser Mischung erhielten 4 Mäuse je 0,2 ccm, mithin 0,033 ccm Cultur, oder mehr als das 300fache der sonst für Mäuse tödtlichen Dosis;

nenden Arbeit: „Ueber Desinfection, Desinfectionsmittel und Desinfectionsmethoden“ auseinandergesetzt habe, kann man je nach der Auffassung der Natur der in Frage kommenden Bacteriengifte diese giftfeindliche Wirkung als „antitoxisch“ oder „antifermentativ“ bezeichnen, im Gegensatz zu „antiseptisch“ und „desinfectirend“, welche beiden letzteren Ausdrücke für die feindliche Wirkung gegenüber dem lebenden Infectionsmaterial in Gebrauch sind.

Thatsächlich aber werden wir auch die bakteriengiftfeindlichen Wirkungen nicht vollständig vom Begriff der Desinfection ausschliessen können.

Behring.

sämmtliche 4 Mäuse blieben dauernd gesund: die Controllmäuse dagegen starben an 0,0001 der Cultur nach 36 Stunden.

Die Mäuse aus allen bisher aufgezählten Versuchsreihen, sowohl die, welche Serum in die Bauchhöhle eingespritzt bekommen hatten, wie die mit der Mischung von Tetanusgift mit Serum, sind dauernd immun geworden, soweit sich das bis jetzt hat erkennen lassen; sie haben später wiederholte Impfungen mit virulenten Tetanusbacillen überstanden, ohne auch nur eine Spur von Erkrankung zu zeigen.

Diese Thatsache ist deswegen ganz besonders bemerkenswerth, weil in den unzähligen Einzelversuchen keine Maus, kein Kaninchen, überhaupt kein bis jetzt geprüftes Thier tetanusimmun gefunden wurde, und weil auch die sehr lange Zeit im hiesigen hygienischen Institut fortgesetzten Versuche, auf eine der bisher bekannten Arten Thiere gegen Tetanus zu immunisiren, gänzlich erfolglos geblieben sind.

Wir dürfen daher wohl den Schluss ziehen, dass die oben ausgesprochene Auffassung des Zustandekommens der Immunität, welche sofort und ohne jede Schwierigkeit eine sicher wirksame und für die Thiere ganz unschädliche Immunisirungsmethode entdecken liess, auch einem sehr weitgehenden Causalitätsbedürfniss Genüge leistet.

Selbstverständlich wurden überall auch Controllversuche ausgeführt mit dem Blut und dem Serum nicht immuner Kaninchen; Blut und Serum erwiesen sich therapeutisch sowohl, wie in bezug auf die Beeinflussung des Tetanusgifts als gänzlich unwirksam.

Dasselbe gilt vom Rinder-, Kälber-, Pferde-, Hammelserum, wie besondere Versuche ergeben haben.

Auch das Blut innerhalb der Gefässe lebender nicht immuner Thiere besitzt keine tetanusgiftzerstörenden Eigenschaften, wie aus folgendem mehrfach wiederholten Versuch hervorgeht:

Kaninchen, welche 0,5 ccm einer giftigen keimfreien Tetanus-cultur subcutan injicirt bekommen, gehen nach 5—6 Tagen unter typischen Tetanusercheinungen zu Grunde. Bei der Section findet sich fast ausnahmslos ein seröses Transsudat in der Brusthöhle.

Von diesem Transsudat genügen nun durchschnittlich 0,3 ccm, um eine Maus tetanisch erkranken zu lassen und zu tödten, und in eben derselben Dosis ruft auch das Blut des tetanusvergifteten Thieres wiederum Tetanus bei Mäusen hervor.

Wir unterlassen es an dieser Stelle, aus unseren Resultaten

diejenigen Consequenzen zu ziehen, die — wie sie sich für die Auffindung therapeutisch wirksamer Mittel bei Thieren schon jetzt fruchtbar erwiesen haben — vielleicht auch für die Behandlung des diphtheriekranken und des tetanuskranken Menschen nützlich werden können.

Nur auf eins möchten wir zum Schluss noch aufmerksam machen.

In früheren Zeiten hat die Bluttransfusion als ein zwar heroisches, aber in gewissen Fällen überaus wirksames Heilverfahren gegolten; in neuerer Zeit glaubt man mit physiologischen Kochsalzlösungen das gleiche leisten zu können. Demgegenüber mahnen unsere Versuchsergebnisse eindringlichst, des Wortes eingedenk zu bleiben: „Blut ist ein ganz besonderer Saft“.

Aus dem städtischen Krankenhause Moabit in Berlin: Zur quantitativen Zuckerbestimmung im Harn mittels Gährung, von Dr. P. Guttmann.

Aus der chirurgischen Abtheilung des Augustahospitals in Berlin: Ueber unsere Grundsätze in der Wundbehandlung, von Dr. A. Barth.

Aus der Universitätsklinik für Hautkrankheiten und Syphilis in Bonn: Ueber Tuberculose der Nasenschleimhaut, von Dr. F. Hahn.

Aus der medicinischen Abtheilung des Herrn Prof. Dr. Rosenbach am Allerheiligenhospital in Breslau: Ueber Orexin, von Dr. Martins.

Aus der medicinischen Universitätsklinik in Greifswald: Ueber Pemphigus chronicus malignus, von Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Mosler.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Greifswald: Ueber Hydrannion bei eineiigen Zwillingen, von Dr. A. Kruse.

Aus dem hygienischen Institut der Universität Greifswald: Der gegenwärtige Stand der Frage nach der Entstehung der Diphtherie, von Prof. Dr. Löffler.

Aus der chirurgischen Universitätsklinik in Halle: Zur Behandlung der Pseudarthrosen der Tibia bei grossen Defecten mittels Resection der Fibula, von Dr. A. Plettner.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Universitätsklinik in Jena: Welchen Einfluss übt die Einathmung heisser, trockener Luft auf die Temperatur der Lunge? von Dr. E. Sehrwald.

Aus der geburtshülftlich-gynäkologischen Universitätsklinik in Jena: Die praktische Verwerthung der Beckenmessung, von Dr. F. Skutsch.

Aus der chirurgischen Abtheilung des Bürgerhospitals in Köln: Resection der Gelenkpfanne der Hüfte wegen septischer Epiphysenlinienentzündung, von Prof. Dr. Bardenheuer.

Aus der medicinischen Universitätspoliklinik in Marburg: Beiträge zur kritischen Symptomatologie der traumatischen Neurose, von Prof. Dr. Rumpf.

Aus der chirurgischen Universitätsklinik in Rostock: Ueber eine typische Form von Pfählungsverletzung des Unterleibs, von Prof. Dr. Madelung.

Aus dem physiologischen Institut der Universität Strassburg: Zur vergleichenden Physiologie des Grosshirns, von Dr. Schrader.

Aus der medicinischen Universitätsklinik in Würzburg: Ueber alternirende Mitralinsufficienz, von Dr. R. Geigel.

Aus der chirurgischen Universitätsklinik in Bern: Beitrag zur Chirurgie der Gallenwege, von Prof. Dr. Kocher.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Dorpat: Ueber ein neues Fiebermittel, von Prof. Dr. Kobert.

Aus der geburtshülftlich-gynäkologischen Universitätsklinik in Dorpat: Die Behandlung der Postpartumblutungen, von Prof. Dr. Küstner.

Aus der medicinischen Universitätsklinik in Dorpat: Antipyretische Versuche, von Prof. Dr. Unverricht.

Aus der chirurgischen Abtheilung des klinischen Instituts der Grossfürstin Helene Pawlowna in St. Petersburg: Zur Frage von der aktinomykotischen Erkrankung des Gehirns und der Gehirnhäute, von Dr. L. W. Orlow.

Aus der medicinischen Klinik der Universität Warschau: Neuritis multiplex cum Glycosuria, von Dr. Feilchenfeld.

Verlag von GEORG THIEME in Leipzig.

## Die Deutsche medicinische Wochenschrift

mit Berücksichtigung

des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes

begründet von Dr. Paul Boerner,

redigirt von **Sanitätsrath Dr. S. Guttmann** in Berlin,

hat mit dem 1. Januar 1890 ihren **XVI. Jahrgang** begonnen und erscheint jeden Donnerstag 2--2 $\frac{1}{2}$  Bogen stark in gr. 4<sup>o</sup>.

Die Wochenschrift enthält: **Originalartikel** aus deutschen Kliniken, Krankenhäusern und von practischen Aerzten. — **Zusammenfassende Referate** über neuere Erscheinungen auf einzelnen Gebieten der medicinischen Wissenschaft. — **Eingehende Referate** über das Gesamtgebiet der medicinischen Literatur. — **Journal-Revue** (Bewährte und kritische Berichterstatter halten, gegenüber der heute herrschenden Publicationsucht, aus diesem Theile der Zeitung Alles fern, was nicht thatsächlich als ein Fortschritt der wissenschaftlichen und practischen Medicin anzusehen ist). — **Officielle Berichte** über den **Verein für innere Medicin in Berlin**, über die **ärztlichen Vereine zu Hamburg, Köln, Greifswald** und über die **medicinische Section des medicinisch-naturwissenschaftlichen Vereins in Strassburg i. E.** — **Original-Berichte** über **medicinische Gesellschaften in Berlin, Wien**, und zahlreiche andere Vereine und Congresses. — **Amtliches.** — **Oeffentliche Sanitätswesen incl. Epidemiologie.** — **Feuilleton etc.** — **Therapeutische Mittheilungen** (Letzterer Rubrik wird neustens namentlich auch durch zusammenfassende Uebersichten über bestimmte Gruppen von Arzneimitteln eine besondere Sorgfalt gewidmet und, den Bedürfnissen des Praktikers entsprechend, ein breiterer Raum in der Zeitung als früher zugewiesen).

Bestellungen auf die „Deutsche medicinische Wochenschrift“ zum Preise von 6 Mark pro Quartal werden von allen **Buchhandlungen** und **Postämtern** entgegengenommen. Probenummern sind gratis zu beziehen durch jede Buchhandlung wie durch die Verlagsbuchhandlung **Georg Thieme** in Leipzig, Rosstrasse 20.

Der Jahrgang 1890 enthält u. a. folgende Originalarbeiten:

Aus der I. medicinischen Universitätsklinik in Berlin: Ueber Pneumothorax tuberculosus, von Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Leyden.

Aus der III. medicinischen Klinik und Universitätsklinik in Berlin: Ueber seltene Complicationen des runden Magengeschwürs, von Dr. Th. Rosenheim.

Aus dem klinischen Institut für Frauenkrankheiten und Geburtshilfe in Berlin: Ueber Extrauterinschwangerschaft mit besonderer Berücksichtigung der Therapie in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft, von Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Olshausen.

Aus dem hygienischen Institut der Universität Berlin: Ueber das Vorkommen von Staphylococcen in den Genitalien gesunder Frauen, von Dr. A. Samschin.

(Fortsetzung auf der vorhergehenden Seite.)