

an verschiedenen Organen beobachtet, die theils als eine Folge der Krampfanfälle, theils als durch die Schwangerschaft bedingte Erscheinungen auftreten.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrath Prof. Dr. Ponfick, für die freundliche Ueberlassung des Untersuchungsmaterials und die vielseitige Anregung und Unterstützung bei der vorliegenden Arbeit meinen Dank ergebenst auszusprechen.

VIII.

Heilversuche mit dem Behring'schen Diphtherie-Heilserum an Meerschweinchen.

Von Dr. F. Henke,

Privatdocenten für pathologische Anatomie und I. Assistenten am Pathologischen Institut in Breslau.

Auf der Naturforscherversammlung in Braunschweig (1897) habe ich kurz die Resultate von Heilversuchen, die ich mit dem Behring'schen Diphtherie-Heilserum an Meerschweinchen gemacht habe, mitgetheilt. In dem Folgenden möchte ich die genauere Anordnung der Versuche und die Versuchsprotokolle bekannt geben, da die Ergebnisse doch vielleicht geeignet sind, allgemeineres Interesse zu beanspruchen.

Die Versuche wurden im Tübinger Pathologischen Institut im Laufe des Sommers 1896 gemacht. Meinem hochverehrten Lehrer und seitherigen Chef, Herrn Prof. Dr. P. von Baumgarten, möchte ich auch an dieser Stelle herzlichsten Dank sagen für das rege Interesse, womit er den Gang der Versuche verfolgt hat.

Es war mir bei den betreffenden Untersuchungen

Behring's und seiner Mitarbeiter aufgefallen, was ja auch von anderer Seite, von Kassowitz, Liebreich u. A., vielleicht in etwas zu schroffer Form, mehrfach hervorgehoben worden ist, dass eine grössere Reihe von gelungenen Heilversuchen mit dem Diphtherie-Heilserum, namentlich von solchen mit entsprechenden Controlversuchen, in der That in den bezüglichen Arbeiten nicht aufzufinden ist. In der bei dieser Gelegenheit oft citirten Arbeit von Behring und Wernicke¹⁾ findet sich eigentlich nur ein gelungener Heilversuch bei vorgängiger Inficirung der Thiere, zumeist Meerschweinchen, mit Diphtherie-Bacillenculturen. Nur sehr wenige weitere solche Versuche werden an anderen Stellen, z. B. von Behring (Deutsche Medicin. Wochenschrift 1893, S. 415) mitgetheilt.

Es sollte mir sehr leid sein, wenn mir eine grössere derartige Versuchsreihe von Behring oder einem seiner Schüler sollte entgangen sein. Jedenfalls konnte Behring auf dem vorletzten Congress für innere Medicin in Wiesbaden die Einwürfe von Liebreich nicht durch den Hinweis auf vorliegende wirkliche Heilversuche entkräften.

Wir finden wohl in den zahlreichen Publicationen Behring's und seiner Schüler eine grosse Zahl von Belegen für gelungene Immunisirung gegen die nachfolgende oder gleichzeitige Einverleibung von Diphtherie-Toxinen oder auch -Bacillen. Daran zu erinnern, ist überflüssig. Täglich wird bekanntlich in dieser Weise die Werthigkeit des verausgabten Heilserums geprüft; aber das, was uns heute am meisten interessirt, wo man von der Verwendung des Heilserums zu Immunisirungs-Zwecken mehr abgekommen ist, ist der Heilwerth des Serums bei schon ausgebrochener Infection. Und da, glaube ich, ist bei solchen Prüfungsversuchen ein besonderer Werth zu legen auf die vorgängige Hervorrufung einer wirklichen Infection, nicht nur einer Intoxication, wie das jetzt gebräuchlich ist. Das entspricht viel mehr der natürlichen Pathogenese. Dass man Infection und Intoxication bei solchen Versuchen nicht einfach gleichsetzen darf, das

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten. XI. Bd. Heft 1.

haben die sehr interessanten Versuche von M. Beck¹⁾ über die analogen Verhältnisse beim Tetanus ergeben. Beck hat auf die Veranlassung von R. Koch selbst den Heilwerth des Behring'schen Tetanus-Heilserums an Meerschweinchen geprüft, bei denen der natürliche Infectionsmodus durch Einverleibung von Tetanussporen-haltigen Splittern nachgeahmt wurde. Wohl gelang es bei diesem Infectionsmodus, die Meerschweinchen durch vorgängige Behandlung mit Tetanus-Heilserum zu schützen, zu immunisiren, wiewohl der Impfschutz nur wenige Tage dauerte. Aber in keinem einzigen Falle gelang es, die inficirten Meerschweinchen durch nachfolgende Behandlung mit dem von Behring selbst erhaltenen Tetanus-Heilserum zu retten, selbst dann nicht, wenn nur die allerersten Erscheinungen des Tetanus bei den Thieren auftraten. Diese Feststellungen für den Tetanus scheinen mir bisher nicht die Beachtung gefunden zu haben, die sie verdienen. — Es zeigt sich also auch bei dieser der Diphtherie als Giftkrankheit gleichwerthigen Infectionskrankheit, dass die Verhältnisse bei Nachahmung des natürlichen Infectionsmodus für die Behandlung mit dem entsprechenden Heilserum nicht so günstig liegen, als man nach den ersten, Aufsehen erregenden Versuchen von Behring und Kitasato (1890) an tetanusvergifteten Mäusen erwarten durfte.

Ausgedehntere Nach- und Control-Untersuchungen von anderer Seite über den Heilwerth des Behring'schen Serums bei schon ausgebrochener Infection liegen meines Wissens auch so gut, wie keine vor, — eine allerdings erstaunliche That-sache. Nur ganz vereinzelte Versuche sind bekannt geworden. So zeigte Paltauf²⁾ in der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien einige Kaninchen vor, die intratracheal mit Diphtherie-Bakterien inficirt worden waren. 6 Thiere waren nachträglich — wie lange nachher ist nicht angegeben — mit Heilserum behandelt worden und seien sämmtlich gesund und munter gewesen, während die beiden Controlthiere starke Abmagerung,

¹⁾ Experimentelle Untersuchungen über den Tetanus. Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten. Band XIX, S. 427.

²⁾ Münchener Medicin. Wochenschrift 1895, S. 109.

starke Infiltration der Trachea, stenotisches Athmen u. s. w. darboten. Ueber einige gleichartige Versuche an intratracheal infieirten Kanichen berichten auch Roux und Martin¹⁾. Auch sie wollen bei den behandelten Thieren Heileffecte beobachtet haben.

Wie ich schon früher²⁾ hervorgehoben habe, glaube ich aber, dass solche vereinzelte Versuche aus der experimentellen Diphtherie an der Kaninchen-Trachea wenig beweisen können. Denn leider ist der Erfolg dieser künstlichen Diphtherie ein so wechselnder, dass bei dem einzelnen Thier nie mit Sicherheit zu sagen ist, ob der Process fortgeschritten ist oder nicht. Auch wenn die Controlthiere der Infection erlagen, während die behandelten Kaninchen am Leben blieben, so ist jedenfalls bei so wenigen Versuchen, wie sie Paltauf, Roux und Martin gemacht haben, doch der Zufall nicht auszuschliessen, dass diese Verschiedenheiten im Verlauf der Infection bei den einzelnen Thieren auch ohne jede Behandlung aufgetreten wären. Nur durch die Anstellung einer sehr grossen Zahl von Versuchen würden solche Zufälligkeiten auszuschliessen sein.

Der Umstand, dass wir nur in verhältnissmässig unvollkommener Weise beim Thier einen der menschlichen Diphtherie analogen Process durch die specifischen Erreger hervorrufen können, ist natürlich sehr ungünstig für die experimentelle Prüfung von Heilmitteln. Wir müssen recurriren auf eine Affection der Versuchsthiere, der Meerschweinchen, die durch die specifischen Erreger der Diphtherie, die Löffler'schen Bacillen, hervorgerufen wird, die aber, wie selbst die enthusiastischen Anhänger des Diphtherie-Bacillus zugeben, bekanntlich gar keine Aehnlichkeit mit der menschlichen Erkrankung hat.

Diese Meerschweinchen-Diphtherie hat aber, abgesehen davon, dass ihr ganzes pathologisch-anatomisches Bild dem

¹⁾ Roux, E., et Martin, L., Contribution à l'étude de la diphthérie (Serum-thérapie) Annales de l'Inst. Pasteur, 1894, Nr. 9, pag. 609.

²⁾ F. Henke, Die experimentelle Erzeugung von Diphtherie bei Thieren durch die Löffler'schen Diphtheriebacillen. Arbeiten aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Tübingen. II. Band, Heft 3, S. 362.

der menschlichen Diphtherie nicht im Geringsten ähnlich ist, noch den nach meiner Ansicht nicht zu unterschätzenden Nachtheil für die Beurtheilung von Heileffecten und für den Rückschluss von solchen Heileffecten auf die Verhältnisse beim Menschen, dass es sich bei der Affection, welche die Meerschweinchen nach subcutaner Einverleibung der Löfflerschen Bacillen acquiriren, um eine reine Intoxication durch die Toxine der eingebrachten Bacillen handelt. Die eingebrachten Bacillen vermehren sich kaum an der Impfstelle, jedenfalls nur für sehr kurze Zeit. Bald nach der Einverleibung findet man sogar an der Impfstelle schon keine lebenden Bacillen mehr, nicht einmal durch Cultur auf den empfindlichsten Nährböden. Viel weniger kommt es zu einer Vermehrung der Bacillen in irgend welchen Körperorganen, zu einer eigentlichen Infection. Und wenn auch wieder die hauptsächlichsten übeln Folgen der Vermehrung der pathogenen Mikroben im Körper in der Production von Giftstoffen bestehen, welche die Zellen schädigen, so kommt es eben doch, wenn die Bacillen sich vermehren, natürlich zu einer ungleich wirksameren und namentlich fortduauernden Production von Toxinen im Körper. Ich möchte es nicht für richtig halten, bei der Untersuchung aller dieser Verhältnisse, wie das jetzt üblich geworden, einfach Infection und Intoxication gleich zu setzen. Die oben erwähnten Erfahrungen von Beck beim Tetanus sprechen deutlich für diese Fordeung. Und der Tetanus ist eine Infectionskrankheit, wo die Vermehrung der Bacillen noch eine verhältnissmässig geringe Rolle spielt.

Wenn wir dagegen die Massen von Bacillen annehmen, die wir bei den diphtherischen Processen im menschlichen Rachen, im Larynx und in der Trachea in Haufen in den Membranen finden, so muss dadurch naturgemäss eine immerwährende Reproduction von Giftstoffen bedingt sein, — wenn wir ganz absehen von einer eventuellen directen Schädigung der Zellen durch die wachsenden Diphtheriebacillen —, und das erfordert eine immer wieder erneute Neutralisation durch heilbringende Antitoxine. Deshalb liegen die Verhältnisse für eine Heilwirkung des Serums bei der Meer-

schweinchen-Diphtherie viel günstiger, als beim diphtherischen Process des Menschen. Das ist bei der directen Uebertragung der Heilwirkung vom Meerschweinchen auf die Erkrankung und Wirkung beim Menschen sehr zu bedenken.

Denn dass das Behring'sche Serum auf die Diphtherie-Bacillen selbst gar keinen schädigenden Einfluss ausübt, wird allgemein angenommen. Die Angabe von Nicolas¹⁾, dass dem Diphtherie-Heilserum auch eine direct bactericide Einwirkung auf die Bacillen innnewohne, konnte ich nicht bestätigen. Jedenfalls ist nicht einmal die geringste Abnahme der Virulenz der Diphtherie-Bacillen zu constatiren, wenn man sie eine Zeit lang auf erstarrem Behring'schem Serum züchtet. Es war mir durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Sanitätsrath Lübbertz von den Höchster Farbwerken Heilserum ohne Carbolzusatz zur Verfügung gestellt worden. Eine Diphtherie-Bacillencultur von gekannter Virulenz, die auf dem durch vorsichtiges Erwärmen zum Erstarren gebrachten Serum gezüchtet wurde, zeigte im Vergleich mit einer Controlcultur auf gewöhnlichem Serum genau dieselbe Wachstums-Ueppigkeit und dieselbe Entwickelungs-Schnelligkeit der Colonien. Aber auch an Virulenz hatte die Cultur durch ein 2 — 3 tägliches Wachsthum auf dem Heilserum nicht im Geringsten eingebüßt. Genau in derselben Zeit erlag ein subcutan mit derselben Menge einer Bacillencultur geimpftes Meerschweinchen der Intoxication, wie vor dem Wachsthum der Cultur auf dem Heilserum.

Aber einen Vorzug hat unleugbar die Meerschweinchen-Diphtherie für die Prüfung von Diphtherie-Heilmitteln, und das ist ihr absolut constanter, regelmässiger Verlauf. Mit Sicherheit erliegen die Thiere bei Verwendung einer sich gleich bleibenden Cultur, und wenn die Quantitäten der einzuverleibenden Culturen nach dem Körpergewicht der Thiere variiert werden, in annähernd derselben Zeit der Intoxication unter den bekannten Erscheinungen.

¹⁾ Nicolas, J.: Pouvoir bactéricide du serum antidiphthérique. (Compt. rend. de la Soc. de Biologie p. 763.) — Baumgarten's Jahrbericht 1895, S. 214.

Und in dieser Regelmässigkeit des Verlaufes der Erkrankung beim Thier durch die Löfflerbacillen liegt naturgemäss ein grosser Vorzug für die Beurtheilung von Heilwirkungen gegenüber dem wechselvollen und gar nicht absehbaren Verlauf der Diphtherie beim Menschen. Und deshalb muss man mit Recht grossen Werth legen auf den Ausfall derartiger wirklicher Heilversuche am Thier. Die Zufälligkeiten, die bei der Behandlung menschlicher Fälle mitspielen können, fallen hier fast vollständig weg. Es ist beim Thier möglich, wirklich gleichwerthige Controlversuche zu machen, was doch bei der menschlichen Erkrankung selbst bei der vorsichtigsten Auswahl paralleler Fälle, nicht mit Sicherheit möglich ist.

Auch eine Art klinischer Beobachtung der Versuchsthiere ist möglich, indem das Verhalten des Infiltrats an der Impfstelle, sein Fortschreiten oder nicht, und dann auch die Gewichtsverhältnisse der Thiere einen guten Anhaltspunkt gewähren für die Beeinflussung des Krankheitsprocesses durch ein Heilmittel. Das Verhalten der Temperatur giebt keinen genauen Anhaltspunkt für das Fortschreiten der Erkrankung. Ich habe zu Anfang meiner Versuche auch die Temperaturen genau beobachtet, bin aber dann wieder davon abgekommen, weil sie bei den Meerschweinchen zu schwankende Grössen sind.

Zur Inficirung der Versuchsthiere — ich habe, wie gesagt, ausschliesslich Meerschweinchen verwendet, bei subcutaner Application des Impfmaterials — benutzte ich eine mässig-virulente Cultur von Diphtherie-Bacillen, die ich von einem frischen Diphtheriefall erhalten hatte. Um die Verhältnisse recht günstig für den Effect des Heilserums zu gestalten, wurde die Dose einer zweitägigen Bouilloncultur gewählt, die gerade noch ausreichte, um die Thiere durchschnittlich nach 3—4 Tagen unter den charakteristischen Erscheinungen zu tödten. Durch Ausprobiren mit steigenden Dosen bei einer Anzahl von Meerschweinchen ergab sich als Dosis letalis minima bei subcutaner Injection 0,2 ccm einer zweitägigen Bouilloncultur auf 100 g Meerschweinchen.

Die Virulenz der Cultur blieb im Laufe der Versuche wenigstens annähernd constant. In einem der letzten Ver-

suche erwies sie sich als zu schwach, um die Thiere in der angegebenen Zeit bei 0,2 : 100 g Körpergewicht zu tödten. Einige Mal verzögerte sich der Eintritt des Exitus auf 8 bis 9 Tage trotz des vorhandenen ausgedehnten Infiltrats an der Bauch- und Brusthaut. Natürlich wurde jedesmal die Cultur vor der Verwendung auf ihre Reinheit geprüft.

Für jeden Versuch wurden möglichst gleich starke Thiere ausgewählt, möglichst solche von einem Wurf, um möglichst gleiche Verhältnisse für die behandelten und die nichtbehandelten Thiere herzustellen. Ich habe immer drei Thiere zu einem Versuch zusammengestellt. Die Impfung wurde an einer rasirten Stelle der Bauchhaut gemacht und dann nach Ablauf von 8, 15, 18, 24, 40 Stunden zunächst der Erfolg der Impfung festgestellt, ob und ein wie ausgedehntes Infiltrat sich an der Impfstelle ausgebildet hatte und welchen Gewichtsverlust die Thiere durch die Infection erlitten hatten. Aus beiden Factoren kann man im Ganzen einen Schluss ziehen, wie sich die Infection entwickeln wird. Im Allgemeinen wurde das Thier zur Behandlung bestimmt, das nicht den am meisten kranken Eindruck machte. Trotz der vollständig gleichen Ausführung der Infektion der Thiere mit derselben Cultur und der verhältnissmässig genau gleichen Dose der Cultur sind doch auch bei den Thieren individuelle Verschiedenheiten nicht ganz zu beseitigen.

Von den drei zu einem Versuch zusammengestellten Thieren wurde gewöhnlich eines mit Behring'schem Diphtherie-Heilserum behandelt, eines wurde gar nicht behandelt und einem Thier wurde gewöhnliches Rinder- oder menschliches Serum eingespritzt. Pferdeblutserum stand mir nicht zur Verfügung. Nur im Versuch VII wurden zwei Thiere mit Behring'schem Serum behandelt, das dritte blieb als Controlthier. Verwendet wurde das damals hochwerthigste Serum, das zu erhalten war, aus den Höchster Farbwerken, nach der damaligen Bezeichnung 250fach Nr. III (1400 Immunitäts-einheiten). Die Injectionen wurden theils unter die Bauchhaut, seltener in die Bauchhöhle, später am häufigsten in die Muskulatur der Hinterbeine gemacht. Gewöhnlich wurden 6 g Serum verbraucht.

Es wurden also für die Heilwirkung des Serums möglichst günstige Bedingungen geschaffen. Es wurde die Dosis letalis minima zur Inficirung gewählt und zur Heilung das höchstwerthige erhältliche Serum in einer Menge, wie es für den diphtheriekranken Menschen bestimmt ist, also einen durchschnittlich mehr als 100 Mal grösseren Körper.

Versuch I.

3 Meerschweinchen, alle genau gleich schwer (390 g), wurden in der angegebenen Weise mit 0,2 ccm (auf 100 g Körpergewicht) einer zweitägigen Diphtheriebouilloncultur inficirt. Nach 15 Stunden bei allen ein gleichmässiges Infiltrat an der Impfstelle. Ein Thier erhält 6 ccm Behring'schen Heilserums Nr. 3, eines dieselbe Menge sterilen menschlichen Blutserums, das dritte bleibt unbehandelt.

Verlauf beim Heilserum-Thier: Zunächst Gewichtsabnahme, nach einem Tage = 360 g, nach 2 Tagen = 350 g. Schon am dritten Tage wieder Zunahme des Gewichts = 380 g. Dem entsprechend vom dritten Tage an Abnahme des Infiltrats, das in den ersten zwei Tagen nach der Einspritzung des Heilserums noch zugenommen hatte. Am vierten Tage ist das Infiltrat noch thalergross. Nach 14 Tagen vollständige Heilung, Abstossung eines nekrotischen Schorfes von der Impfstelle.

Das Thier bleibt noch mehrere Wochen in Beobachtung, es treten keine Lähmungen auf.

Thier mit gewöhnlichem Serum behandelt: Allmähliche Zunahme des Infiltrats. Gewicht am ersten Tage 350, am zweiten 320, am dritten 310 g, am vierten Tage Exitus.

Sectionsbefund typisch für Diphtheriebacilleninfektion: Ausgedehntes hämorrhagisches Ödem an der ganzen Rumpfvorderseite, Ergüsse in die Pleurahöhlen, Röthung der Nebennieren.

Unbehandeltes Thier: Rasche Gewichtsabnahme, am ersten Tage nach der Inficirung 320 g, am zweiten 315, am dritten 270 g. Am vierten Tage Exitus.

Sectionsbefund gleichfalls typisch für Infection mit Löfflerbacillen. Intercurrente Todesursache auszuschliessen. Sehr starkes Infiltrat.

Versuch II.

3 Meerschweinchen, Inficirung wie bei Versuch I.

Thier I = 370 g,
 „ II = 350 g,
 „ III = 370 g.

24 Stunden nach der Inficirung:

Thier I = 300 g,
 „ II = 320 g,
 „ III = 350 g.

Alle drei Thiere zeigen ein mässig-starkes Infiltrat an der Impfstelle. Diesmal wird ausnahmsweise das Thier, das am meisten an Gewicht abgenommen hat, zur Heilserumbehandlung bestimmt.

Meerschweinchen I (Heilserum):

Injection von 3 ccm Heilserum Nr. 3, nach 24 Stunden nochmalige Injection von 3 g.

Gewicht am ersten Tage nach Beginn der Behandlung = 280 g also noch eine Abnahme von 20 g, dann wieder Zunahme des Gewichts (zweiter Tag 310 g, dritter Tag 330 g). Auf dieser Höhe bleibt das Gewicht, das Thier erholt sich, das Infiltrat, das zu Anfang ziemlich ausgedehnt war, geht zurück; nach einigen Tagen stösst sich von der Impfstelle ein nekrotischer Schorf ab. Nach 20 Tagen Gewicht 320 g. Das Thier bleibt dauernd gesund, nimmt an Gewicht zu.

Meerschweinchen II (gewöhnliches Rinderserum):

Zweimal 3 g normales Serum. Am ersten Tage nach der Injection gleichfalls weitere Abnahme um 20 g, dann wieder Gewichtszunahme (2. Tag 335 g, 3. Tag 340 g), die anhält. Am 20. Tage Gewicht 360 g. Das Thier, bei dem allerdings das Infiltrat schon zu Anfang etwas geringer erschien, bleibt dauernd gesund.

Meerschweinchen III (unbehandelt):

Obgleich nach 15 Stunden post. inf. dieses Thier die geringste Gewichtsabnahme zeigte (nur 20 g), nimmt es weiterhin dauernd an Gewicht ab (320, 305, 300, 260 g). Typischer Befund: Keine accidentelle Todesursache.

Versuch III.

Dieselbe Infirierungsmethode.

Meerschweinchen I	= 470 g,
" II	= 390 g,
" III	= 500 g.

Beginn der Behandlung 40 Stunden nach der Impfung.

Thier I (jetzt 420 g) erhält 3 ccm Heilserum,
" II („ 360 g) } bleiben als Controlthiere.
" III („ 480 g) }

Alle 3 Thiere haben bei Beginn der Behandlung ein starkes Infiltrat und sind schon sehr schwach.

Nr. I und II + nach 3 Tagen, Nr. III nach 7 Tagen.

Befund bei allen 3 Thieren typisch für Diphtheriebacilleninjection. (Nr. III keine Röthung der Nebennieren.)

Versuch IV.

Infirierungsmodus derselbe, ebenso in allen folgenden Versuchen.

Meerschweinchen I	= 350 g,
" II	= 350 g,
" III	= 320 g.

Beginn der Behandlung etwas über 24 Stunden nach der Impfung.

Thier I (jetzt 310 g) erhält 3 ccm Heilserum injicirt,
 „ II („ 310 g) ebensoviel menschliches Blutserum,
 „ III („ 290 g) bleibt unbehandelt.

Alle 3 Thiere gehen gleichzeitig ein. Starkes Infiltrat. Typischer Befund bei allen.

Das injicirte Serum war vollständig resorbirt worden.

Versuch V.

Meerschweinchen I = 460 g,
 „ II = 440 g,
 „ III = 490 g.

Beginn der Behandlung 8 Stunden nach der Impfung.

Alle 3 Thiere zeigen eine geringe Infiltration an der Impfstelle.

Thier I (jetzt 440 g) erhält 3 ccm Heilserum, nach 24 Stunden nochmals 3 ccm,
 „ II (jetzt 430 g)
 „ III (keine Gewichtsabnahme) } bleiben unbehandelt.

Thier I (Heilserum):

Am Tage nach Beginn der Behandlung noch Gewichtsabnahme um 20 g, dann nimmt das Gewicht in den nächsten Tagen wieder zu (460, 470 g). Sehr bald kein Infiltrat mehr an der Impfstelle. Das Thier bleibt dauernd gesund.

Thier II (unbehandelt):

Fortschreitende Gewichtsabnahme (400, 390, 380 g), das Infiltrat nimmt allmählich zu, am sechsten Tage ausgedehntes Oedem an der ganzen Vorderrumpfseite. Am siebenten Tage †. Befund typisch.

Thier III (unbehandelt):

Gleichfalls fortschreitende Gewichtsabnahme (460, 430 g). Zunahme des Infiltrats genau wie bei Thier II. Am siebenten Tage †. Befund typisch.

Versuch VI.

Meerschweinchen I = 490 g,
 „ II = 500 g,
 „ III = 500 g.

Beginn der Behandlung 8½ Stunden nach der Impfung.

Nr. I (jetzt 460 g) erhält 3 ccm Heilserum, nach 24 und 48 Stunden nochmals dieselbe Menge,
 „ II (Gewicht gleich geblieben) } bleiben unbehandelt.
 „ III (jetzt 490 g) }

Bei Thier I (Heilserum) bleibt das Infiltrat an der Impfstelle von Anfang an unbedeutend, dagegen nimmt das Körpergewicht weiter ab. Erster Tag: 430 g, zweiter Tag: 400, dritter Tag: 380, vierter Tag: 380 g. Von da an wieder Gewichtszunahme bis auf 440 g. Dauernde Gewichts-

zunahme, das Thier erholt sich vollständig, keine Lähmungen. Impfstelle vernarbt.

Thier II (unbehandelt):

Allmähliche Gewichtsabnahme: 480, 460, 450, 430, 410 g. Das Infiltrat nimmt vom vierten Tage an erheblich zu. † nach 8 Tagen. Befund typisch; Erguss in die Pleurahöhlen, Hyperämie der Nebennieren, starkes hämorrhagisches Oedem an der Vorderrumpfseite.

Thier III (unbehandelt):

Gleichfalls allmähliche Gewichtsabnahme von 490 bis 430 g. Infiltrat erst später aufgetreten. † nach 9 Tagen. Befund typisch für Diphtheriebacilleninfektion.

Versuch VII.

Meerschweinchen	I = 510 g,
"	II = 550 g,
"	III = 570 g.

Beginn der Behandlung $7\frac{1}{2}$ Stunden nach der Impfung.

Nr. I (jetzt 480 g)	erhalten zunächst je 3 ccm Heilserum injizirt, dann nach je 24 Stunden noch
„ II („ 540 g)	zweimal 3 ccm, also im Ganzen jedes Thier 9 ccm,
„ III („ 550 g)	bleibt unbehandelt.

Thier I (Heilserum):

Weitere Gewichtsabnahme von 480 bis auf 420 g in vier Tagen. Infiltrat gering aber deutlich vorhanden. Dann allmähliche Besserung des Zustandes. Nach 14 Tagen völlige Heilung.

Thier II (Heilserum):

In vier Tagen sinkt das Gewicht weiter von 550 auf 470 g. Das Infiltrat bleibt unbedeutend und tritt schon am vierten Tage sehr zurück. Nach 14 Tagen noch ein kirschkerngrosser Abscess an der Impfstelle. Nach 40 Tagen ist das Thier vollständig geheilt. Keine Lähmungserscheinungen beobachtet.

Thier III (unbehandelt):

Am ersten Tage 520 g, am zweiten 500. Das zu Anfang sehr geringe Infiltrat nimmt zu. † am dritten Tage. Befund typisch.

Versuch VIII.

Meerschweinchen	I = 510 g,
"	II = 530 g,
"	III = 590 g.

Beginn der Behandlung $16\frac{1}{2}$ Stunden nach der Impfung.

Thier I (jetzt 480 g, leichtes Infiltrat) erhält 3 ccm Heilserum, nach 24 Stunden noch einmal dieselbe Menge,

Thier II (jetzt 510 g, leichtes Infiltrat) erhält dieselbe Menge
normales Rinderserum injicirt,
„ III (jetzt 580 g, leichtes Infiltrat) bleibt unbehandelt.

Nr. I (Heilserum):

In den nächsten zwei Tagen Abnahme des Gewichts auf 430 g, dann wieder Ansteigen. Vom vierten Tage an ist das Infiltrat vollständig zurückgebildet, es bleibt nur ein kleiner Schorf zurück. Nach vier Wochen völlige Vernarbung der Impfstelle. Das Thier bleibt dauernd gesund.

Nr. II (gewöhnliches Rinderserum):

Rasche Zunahme des Infiltrats, das schon am dritten Tage die ganze Rumpfvorderseite ergriffen hat. Dementsprechend Abnahme des Gewichts um 50 g in den ersten zwei Tagen. † am vierten Tage. Typischer Befund. Keine accidentelle Todesursache.

Nr. III (unbehandelt):

Gleichfalls rasche Zunahme des Infiltrats. Geringere Gewichtsabnahme. Nach drei Tagen †. Befund typisch.

Versuch IX.

Meerschweinchen	I = 380 g,
„	II = 430 g,
„	III = 460 g.

Beginn der Behandlung 18 Stunden nach der Impfung.

Thier I (jetzt 360 g, leichtes Infiltrat): zweimal 3 ccm Heilserum,
„ II („ 400 g, zunächst kein Infiltrat): zweimal 3 ccm
normales Rinderserum,
„ III (jetzt 440 g, zunächst kein Infiltrat): bleibt unbehandelt.

Thier I (Heilserum):

Trotz des verhältnissmässig sehr geringen Infiltrats (Gewichtsverlust in den ersten zwei Tagen 30 g) geht das Thier nach drei Tagen ein. Auffallend war bei ihm schon *in vivo* die erschwerte Atmung, die mit hörbarem Geräusch einherging. Die Obduction ergab eine ausgedehnte Pneumonie beider Lungen, ein Befund, der auch durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt wurde. Keine Diphtheriebacillen in der Lunge nachgewiesen. An der Impfstelle so gut wie kein Oedem, keine Röthung der Nebennieren, keine Pleuraergüsse. Der Exitus dürfte also hier mit grösster Wahrscheinlichkeit auf die intercurrente Pneumonie zu beziehen sein, nicht auf die Diphtheriebacilleninfektion.

Thier II (normales Rinderserum):

Im Anfang sehr geringes Infiltrat, das rasch zunimmt. † nach drei Tagen unter den typischen Erscheinungen der Diphtheriebacillen-infection.

Thier III (unbehandelt):

Geht schon nach drei Tagen ein. Geringes Oedem der Impfstelle, geringe Röthung der Nebennieren, geringer Pleuraerguss.

Versuch X.

Meerschweinchen I = 360 g,
 " II = 370 g,
 " III = 360 g.

Beginn der Behandlung 18 Stunden nach der Impfung.

- Nr. I (jetzt 310 g) erhält im Ganzen 10 ccm Heilserum,
- " II (" 330 g) erhält ebensoviel normales Rinderserum injicirt,
- " III (jetzt 360 g) bleibt unbehandelt.

Bei Thier I (Heilserum) nimmt das anfangs stärkere Infiltrat schon am zweiten Tage ab. Das Gewicht, das am zweiten Tage noch auf 300 g gefallen war, steigt schon am vierten Tage auf 320 g an und das Thier bleibt dauernd gesund. Das Infiltrat heilt ab.

Aber auch Thier II (normales Rinderserum) erholt sich bald wieder. Das Infiltrat trocknet allmählich ab, vom dritten Tage an nimmt das Gewicht wieder zu, um, allerdings vorübergehend, noch einmal um 20 g zu sinken. Jedenfalls bleibt das Thier weiterhin dauernd gesund.

Thier III (unbehandelt) hatte schon zu Anfang so gut wie kein Infiltrat merkwürdiger Weise acquirirt (trotz selbstverständlich immer peinlichst genau gleicher Art der Infecirung), aber es hatte doch nach der Impfung um $\frac{1}{6}$ seines Körpergewichts abgenommen. Auch dieses Thier nimmt bald wieder an Gewicht zu und bleibt dauernd gesund.

Offenbar hatte die Virulenz der verwendeten Diphtheriebacillenkultur bei diesem Versuch etwas abgenommen.

Versuch XI.

Meerschweinchen I = 600 g,
 " II = 600 g,
 " III = 560 g.

Beginn der Behandlung 18 Stunden nach der Impfung.

- Nr. I (jetzt 540 g) erhält 8 g Heilserum Nr. III,
- " II (zunächst kein Gewichtsverlust) } bleiben unbehandelt.
- " III (jetzt 510 g) }

Alle drei Thiere haben ein deutliches Infiltrat an der Impfstelle, auch das Thier II, das zunächst keinen Gewichtsverlust zeigt.

Thier I (Heilserum) nimmt rasch an Gewicht ab (zweiter Tag 500 g), macht einen sehr kranken Eindruck, frisst nicht. Nach zwei Tagen †. Die genau vorgenommene Obduction ergiebt keine accidentelle Todesursache, Pneumonie oder anderweitige intercurrente Erkrankung, dagegen die charakteristischen Erscheinungen der Diphtheriebacilleninfektion; sehr starkes sulziges Oedem (in demselben spärliche Diphtheriebacillen), ausgedehnte seröse Ergüsse in beide Pleurahöhlen. Die Nebennieren sind nicht wesentlich hyperämisch.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass das Thier der Infection mit den Löffler'schen Bacillen erlegen ist.

Thier II und III gehen ganz kurze Zeit nachher gleichfalls ein. Bei beiden ist der Befund gleichfalls charakteristisch.

Wenn wir das Ergebniss der immer noch verhältnissmässig wenig zahlreichen Versuche zusammenfassen, so ergiebt sich zunächst, entgegen den Einwürfen von Liebreich und Kassowitz, eine unverkennbare Heilwirkung des Behring-schen Diphtherieheilserums im Thierversuch, auch gegenüber der schon ausgebrochenen Infection. In den meisten Versuchen sind die mit dem Heilserum behandelten Thiere am Leben geblieben, während die in gleicher Weise inficirten Controlthiere der Diphtherie-Bacilleninfection unter den charakteristischen Erscheinungen erlagen.

Es liegen also die Verhältnisse bei der Diphtherie-Bacillen-infection offenbar günstiger für die Heilwirkung des Serums als beim Tetanus, wo, wie oben erwähnt, Beck niemals eine Rettung der Meerschweinchen gelang, auch wenn nur die ersten Erscheinungen der Krankheit sich manifestirten.

Bezüglich des Eintritts der Heilwirkung ist vielleicht von Interesse festzustellen, dass eine sofortige Coupurung des Fortschreitens der Infection, bezw. Intoxication nicht zu konstatiren war sofort nach der Einspritzung. Es vergingen zumeist mindestens 24 Stunden bis zur merklichen Abnahme des Infiltrats an der Impfstelle. Das Sistiren der Gewichts-abnahme trat ebenfalls erst nach zwei bis drei Tagen deutlich hervor.

Die Control-Behandlung mit gleichen Mengen von normalem menschlichem oder Rinderserum hatte in der Regel keinen sichtlichen Erfolg. Nur in Versuch II überstand allerdings auch das mit Rinderserum behandelte Thier die Infection. Ich möchte aber darauf keinen besonderen Werth legen. Trotz wissenschaftlich genau gleichartig vorgenommener Inficirung der Thiere können doch auch bei diesen individuelle Verschiedenheiten mitwirken, die nicht zu übersehen sind. Schon beträchtliche Unterschiede im Auftreten und in der Ausdehnung der Infiltrate und in dem Gewichtsverlust nach gleichem Inficirungsmodus weisen darauf hin. Lähmungen wurden nie beobachtet bei den mit Heilserum behandelten Thieren, auch nicht bei wochenlanger Beobachtung.

Aber eine sehr erhebliche Einschränkung für die Heilwirkung des Serums ist zu machen. Sowie mit der Behandlung länger gewartet wird, als 20 Stunden nach der Infizierung der Thiere, ist die Wirkung eine unsichere; die Thiere erliegen trotzdem der Infection. In Versuch XI kam sogar nach 18 Stunden post inf. die Behandlung schon zu spät. Das Heilserumthier erlag der Diphtherie-Bacilleninfektion unter den typischen Erscheinungen. In Versuch II war allerdings nach 24 Stunden noch das behandelte Thier zu retten; aber in diesem Versuch blieb eben auch das nur mit gewöhnlichem Rinderserum injicirte Thier am Leben, deshalb kann dieser Erfolg nicht allzuviel beweisen. Vielleicht hat in diesem Versuch, wie in Versuch X, die Virulenz der Diphtherie-Bacillencultur zufällig etwas abgenommen.

Und dann muss noch einmal für die Beurtheilung der Heilerfolge bei den Thieren hervorgehoben werden, dass zur Behandlung das höchstwerthigste damals erhältliche Serum verwendet wurde in Mengen, wie sie für den diphtheriekranken Menschen bestimmt sind. Auch war die Infizierungsdosis einer mässig virulenten Diphtherie-Cultur so niedrig gewählt worden, dass das unbehandelte Controlthier von Versuch VI z. B. erst nach neun Tagen einging.

Wenn es erlaubt ist, Schlüsse aus diesen Thierversuchen auf die Aussichten der Behandlung beim Menschen zu ziehen. — und ich möchte glauben, dass das erlaubt ist, — so wäre hervorzuheben, dass die Aufhebung der Giftwirkung der Löffler'schen Bacillen im erkrankten Organismus durch die hypothetischen Antitoxine im Heilserum doch sehr ihre Grenzen hat.

Längere Zeit nach dem Einsetzen der Infection dürfte nach Maassgabe der Thierversuche die Heilserum-Behandlung keine wesentlichen Erfolge mehr haben können. Natürlich sind die zeitlichen Verhältnisse mit Rücksicht auf die Thierversuche nicht so zu beurtheilen, dass etwa schon 20 Stunden nach dem Beginn der Erkrankung auch beim Menschen kein Erfolg würde zu erwarten sein. Denn für die Meerschweinchen-Diphtherie stellen die ersten 20 Krankheitsstunden, wenn man

den Verlauf der Infection bis zum Exitus durchschnittlich auf drei bis vier Tage berechnet, schon $\frac{1}{5}$ bis $\frac{1}{4}$ der ganzen Krankheitsdauer dar.

Aber jedenfalls wäre auch aus den Thierversuchen die Forderung abzuleiten, möglichst frühzeitig mit der Heilserum-Behandlung zu beginnen, wie das vor Kurzem wieder mit Recht von R. Kretz¹⁾ in den Vordergrund gestellt worden ist. Wenn es schon zu erheblichen Schädigungen der Körperzellen durch das Diphtherie-Gift gekommen ist, scheint die Machtspäre des Heilserums aufzuhören.²⁾

Ueberhaupt wird man gut thun, auch nach den Erfahrungen des Thierexperiments vor zu überschwänglichen Hoffnungen auf die Heilwirkung des Diphtherieserums zu warnen. Mit Recht hat das vor Kurzem v. Baumgarten³⁾ wieder ausgesprochen, indem er betont, dass bei der Diphtherie-Serumtherapie nicht die Bacillen selbst getroffen werden, sondern dass es sich hier um eine vorübergehende Aufhebung der Giftwirkung handelt.

Für den Krankheitsprocess beim Menschen kommt dazu aber namentlich gegenüber dem Thierexperiment noch in Betracht die bedeutungsvolle Mischinfection mit den Streptokokken, die von dem Heilserum nicht getroffen werden. Hat doch Dahmer⁴⁾ in 50 pCt. aller (unausgewählter) Diphtheriefälle, sogar im Blute, Streptokokken nachweisen können. Wenn es so häufig zu einer gleichzeitigen Streptokokken-

¹⁾ R. Kretz, Heilserumtherapie und Diphtherietod. Wiener klinische Wochenschrift 1898, Nr. 21.

²⁾ Dagegen haben beim Tetanus, wo nach den erwähnten Versuchen von Beck bei Nachahmung des natürlichen Infectionsmodus nicht die geringste Heilwirkung des Serum zu erkennen ist, bekanntlich Goldscheider und Flatau mit Hülfe der Nissl'schen Methode den günstigen Einfluss des Serums auf die geschädigten Ganglienzellen direct feststellen wollen.

³⁾ P. v. Baumgarten: Untersuchungen über die Pathogenese und die Aetiologie der diphtherischen Membranen. Berliner klinische Wochenschrift 1897, S. 693.

⁴⁾ R. Dahmer, Untersuchungen über das Vorkommen von Streptokokken im Blut und inneren Organen von Diphtheriekranken.] Arbeiten aus dem Tübinger Pathologischen Institut, Band II, Heft 2, S. 262.

Septicaemie kommt, kann man doch wohl von der Mitwirkung der Streptokokken bei dem diphtherischen Process als einer verhältnissmässig bedeutungslosen Mischinfection nicht sprechen.

IX.

Zur Histologie und Histogenese des Uterus-Sarkoms.

Von Dr. E. Glaeser in Danzig.

(Hierzu Tafel VI. Fig. 1—2.)

Allgemein werden die Sarkome des Uterus getrennt in Sarkome der Schleimhaut und solche der Muscularis. Als eine gesonderte Form werden von den eigentlichen Uterus-Sarkomen die traubigen Cervix-Sarkome (Pfannenstiel¹), Pick²) abgesondert. Während die letzteren sich durch excessive Malignität auszeichnen, treten bei den Sarkomen des Uteruskörpers — von den decidualen Geschwülsten sehen wir hier ab — Metastasen in der Regel selten und spät auf. Der Tod erfolgt meist durch Erschöpfung in Folge von Blutung und Jauchung.

Die Sarkome der Muskelwand treten zuweilen, wie bereits Virchow³) hervorhob, als Mischgeschwülste, Myosarkome auf, indem an gewissen Stellen die Intercellularsubstanz zu wuchern beginnt, besonders gern, wie es scheint, in der Form von myxomatösem Gewebe. Die Zellen dieses Gewebes vermehren sich, die Intercellularsubstanz wird loser und lockerer, und indem sich die Interstitien verbreitern, schwindet die

¹) Dieses Archiv, Bd. 127. 1892.

²) Archiv f. Gyn., Bd. 46. 1894.

³) Geschwülste, Bd. III, S. 201.

Fig. 1.

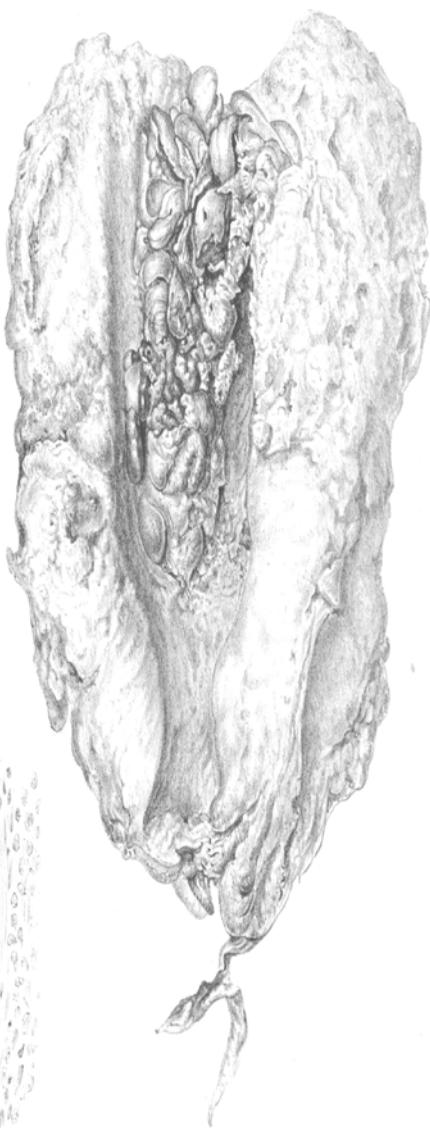


Fig. 2.



Fig. 3.

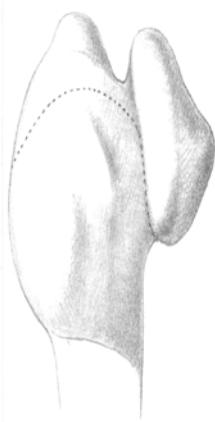


Fig. 4.

