

- subpapill. sind keine elastischen Fasern zu sehen. (Die elastischen Fasern besitzen im Präparat keine blaue, sondern eine mehr violette Farbe.)
- Fig. 2. Präkapillares Gefäß im Strat. subpapill., von einer zellreichen Bindegewebshülle umgeben.
- Fig. 3. Degeneration des elastischen Gewebes im Strat. papillare und subpapillare. Links Faserkonglomerat, in Verschmelzung begriffen, rechts Elastintropfen (U n n a - T ä n z e r - sche Färbung + polychr. Methylenblau).
-

XVII. Über sensibilisierte Virusvakzine.

Von

Professor Dr. A. B e s r e d k a ,

Institut Pasteur, Paris.

„Eine Verminderung der Virulenz durch zweckmäßige Mittel zu erzielen, beruht auf der Hoffnung, mittels aktiver Vira, Virusvakzine von beschränkter Entwicklung zu bekommen, in eine leichte Kultur im Organismus des Menschen und der Tiere zu verwandeln, die imstande wären, vor dem Tode zu schützen“ (P a s t e u r , C h a m b e r l a n d u n d R o u x , C. R. Académie des Sciences, 28 Februar 1881).

So lautete der Hauptgedanke nach den ersten Versuchen über die Abschwächung der Giftstoffe der Hühnercholera und des Milzbrandes.

Mehr als 30 Jahre verflossen seither. Die Mikrobiologie hat ungeheure Fortschritte zu verzeichnen. Impfpräparate verschiedener Art kamen zutage. Die P a s t e u r s c h e Definition bleibt unerschütterlich: das par excellence wirkende Vakzin ist dasjenige, welches von einem aktiven Virus durch zweckmäßige Abschwächung entsteht und die Eigenschaft sich zu generalisieren verloren hat.

Schon vor P a s t e u r war die J e n n e r s c h e Impfung, die Schafpockenimpfung und die Inokulation der Peripneumonie der Rinder bekannt, allein das waren meistens schwer durchführbare, empirische Maßnahmen. Das Vorbild eines mit definierten Mikroben wissenschaftlich vorbereiteten Impfstoffes ist dasjenige der Hühnercholera, des Schweinerotlaufs und der Wut. P a s t e u r hat mit einer wundervollen Feinheit verstanden, daß ein Vakzin, um eine sichere Wirkung ausüben zu können, lebend sein müsse und die Abschwächung auf die Lebensfähigkeit keinen Einfluß haben darf; auch wendete er eine sanfte „rationelle“ Abschwächung an, spontane Oxydation infolge des Altwerdens der Kulturen oder die Austrocknung ohne Zutritt des Lichtes. Es ist merkwürdig, daß P a s t e u r , der Chemiker keine Zuflucht zu chemischen Mitteln nahm, er schien die heftige destruierende Wirkung auf das Zellprotoplasma zu befürchten.

Begeistert, einerseits von diesen Überlegungen über die Abschwächung der Giftstoffe, legte mir anderseits ein Fall, den ich im Laufe der Untersuchungen im Jahre 1900 über die Typhusinfektion beim Meerschweinchen beobachtete, den Gedanken nahe, ein sensibilisiertes Virusvakzin vorzubereiten.

Es handelt sich nämlich um folgende Tatsache: Eine Mischung einiger letaler Dosen lebender Typhusbazillen mit normalem erwärmtem Kaninchen- oder Ochsenserum einem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert, wurde gut ertragen: die Bazillen sind also ungefährlich geworden.

Was ist denn geschehen?

Die gebrauchten Sera stammten von gesunden Tieren, die nie den Eberth-schen Bazillus hatten, außerdem waren sie noch erwärmt und enthielten keine bacteriziden Eigenschaften; übrigens zeigte die Impfung, daß die Bazillen lebend waren.

Das einzige *in vitro* sichtbare Phänomen war die Agglutination, die nach einem mehr oder weniger langen Kontakt mit dem Serum entstand. Nach eingehenden Studien fand ich die Auflösung des Rätsels (*Annales de l'institut Pasteur* 1901, S. 227). Wenn ein Meerschweinchen imstande ist, unter den angeführten Bedingungen beträchtliche Dosen von Typhusbazillen zu vertragen, so hängt es von zwei Faktoren des phagozytären Systems ab: 1. die stimulierende Macht des Serums ruft ein Steigen der Leukozytentätigkeit hervor, und 2. infolge der agglutinierenden Eigenschaft bekommen die Phagozyten zwar lebende, aber zu Haufen vereinigte unbeweglich gewordene Bazillen. Diese Wirkung des Serums auf die Typhusbazillen war hauptsächlich im Ochsenserum zu beobachten, bedeutend weniger stimulierend und agglutinierend wirkt das Kaninchenserum.

Ich versuchte nachher nicht eine Mischung von Typhusbazillen mit Ochsenserum, sondern Typhusbazillen allein, nachdem sie der Wirkung des Ochsenserums ausgesetzt waren und durch Zentrifugation isoliert wurden, zu injizieren. Die Wirkung war die gleiche: die Bazillen blieben lebend, aber bedeutend in ihrer Virulenz abgeschwächt; sie behielten ihre Eigenschaft sogar nach wiederholten Waschungen mit physiologischer Kochsalzlösung. Nachdem ich auf diese Weise durch ein „rationnelles“ Mittel ein abgeschwächtes Virus bekam, dachte ich ein Virusvakzin daraus zu machen.

Um dieses Prinzip auch auf andere Mikroben verbreiten zu können, ersetzte ich das Ochsenserum in Fällen, wo es auf die Mikroben unwirksam war, mit spezifischen Sera, und im Jahre 1902 veröffentlichte ich die Resultate der ersten Impfversuche gegen die Pest, Cholera und Typhus. Schon früher schlügen einige Autoren die Vakzination mittels Mischungen von Mikroben und Serum vor; die Erfahrung zeigte aber bald, daß dieses Vorgehen eine passive, kurz dauernde Serumimmunität verlieh. In der Tat lehrten die Versuche, daß Mikrobenserum-mischungen die Vorteile einer rapiden Vakzination bieten, wie sie überhaupt der Vakzination mittels Sera eigen ist, aber zugleich besaßen sie auch dieselben Fehler: diese Mischungen verleihen eine zu kurz dauernde Immunität. Dieses Vorgehen war also nicht praktisch.

Hier in einigen Worten das Prinzip der Vorbereitung des sensibilisierten Virusvakzins.

Da nachgewiesen wurde, daß der Zusatz eines spezifischen Serums zu den Mikroben für die Immunitätsdauer nachteilig ist, beschloß ich, vom Serum nur

die spezifischen Bestandteile unter Eliminierung aller albuminoiden und anderer Substanzen, die sich im Serum reichlich befinden, zu entnehmen. Um diese Idee zu verwirklichen, konnte ich nichts anderes tun als die Selektion der Sera, die gegen die Mikroben gerichtet sind, den Bakterien selbst zu überlassen. In der Tat ist es bekannt, daß Mikroben, die mit ihrem Antikörper in Berührung kommen, nur ihn allein fixieren und alle andern im Serum enthaltenen Substanzen werden ausgeschlossen. Mikroben, die den Antikörper so fesseln, halten ihn fest: Entfernung des Serums, in welchem die Bakterien baden, Waschungen mit physiologischer Kochsalzlösung sind nicht imstande, den Bakterien diese Eigenschaft zu entziehen. Mikroben, die in sich die sogenannte spezifische Sensibilisatrice aufgenommen haben, stellen das sensibilisierte Virusvakzin vor. Wie ich schon früher erwähnte, wurden die ersten so vorbereiteten Vakzine gegen die Pest, Cholera und Typhus gerichtet.

Nach zahlreichen Tierversuchen, ohne mich in die Details dieser Experimente einzulassen, erwies sich, daß das Virusvakzin die Eigenschaften eines unschädlichen, rapiden und sichereren Mittels zur Erwerbung einer aktiven und dauernden Immunität besitzt.

Seit 1902 erscheinen sowohl im Auslande wie in Frankreich zahlreiche Arbeiten, die das Prinzip der Sensibilisierung auch auf andere Vakzine verbreiteten.

Das Vakzin gegen die Tollwut gehört zu den ersten.

Bald nach meiner ersten Mitteilung hatte A. Marie vom Institut Pasteur die Idee, das Wutvirus nach meinem Verfahren zu behandeln. Die Art der Vorbereitung dieses Vakzins beruht auf demselben Prinzip, nur wendet man hier statt Mikroben das lyssische Rückenmark an: eine Emulsion des fixen Virus ist mit spezifischem rabizidem Serum vermischt. Die Mischung wird nach genügendem Kontakt mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, und diese Hirnmasse ohne jede Spur von Serum wird als Virusvakzin gebraucht; so kommt es im Institut Pasteur zur Anwendung hauptsächlich nach schweren Bissen und bei spät zur Behandlung kommenden Fällen.

Die nahe Verwandtschaft der Typhusbazillen mit den Bazillen der Dysenterie veranlaßte D o p t e r , dessen Name mit der antidysenterischen Serotherapie so innig verbunden ist, den Shigabazillus zu sensibilisieren.

Seine Versuche, die er zuerst an Mäusen ausführte, erlaubten ihm den Schluß zu ziehen, daß ein so vorbereitetes Vakzin alle Eigenschaften eines sensibilisierten Vakzins besaß, d. h. die Abwesenheit jeder Toxizität und das Bestehen einer sicheren, rapiden und dauernden Immunität.

Es würde mich zu weit führen, alle zurzeit bekannten sensibilisierten Vakzine und deren Eigenschaften zu beschreiben. Ich beschränke mich daher mit einer kurzen Aufzählung.

Um bei den Rindern die Vakzination ausführen zu können, sensibilisierten C a l m e t t e und G u é r i n den auf Galle gezüchteten Tuberkelbazillus.

F r. M e y e r verfuhr ebenso mit den menschlichen Tuberkelbazillen, und in Deutschland kam in den Handel das so präparierte Vakzin unter dem Namen des antituberkulösen Serovakzin S. B. E. V a l l é e und G u i n a r d haben ein kondensiertes, sensibilisiertes, tuberkulöses Präzipitat vorbereitet und untersuchten seine Wirkung auf Menschen und Tiere.

Levy und Aoki sensibilisierten den Pneumokokkus, Marxer sensibilisierte den Streptokokkus und Levy und Hamm versuchten die sensibilisierten Streptokokken beim Menschen anzuwenden.

Levaditi und Landsteiner sensibilisierten das Virus der Poliomyelitis.

Rolla sensibilisierte die Diphtheriebazillen, und Th. Smith machte dasselbe mit dem Diphtherietoxin.

Kürzlich bereicherte sich die Zahl der sensibilisierten Vakzine mit einem neuen Produkte, welches außer dem theoretischen Interesse eine bedeutende praktische Wichtigkeit besitzt. Ich meine das Schafpocken Virusvakzin, dessen Initiative Bridré und Boquet gehört. Diese Autoren beobachteten, daß die Schafpockenlympe, mit dem Antiserum vermischt und dann vom Serum durch Zentrifugation isoliert, als Vakzin gebraucht, den Schafen eine zugleich rasche, starke und dauernde Immunität verleiht. Außerdem ist dieses Vakzin ungefährlich; es besitzt nicht die Nachteile des bis jetzt zur Schafpockenimpfung gebrauchten Virus.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Vakzination mit sensibilisierten Schafpockenvirus eine sicherere Immunität als mit dem gewöhnlichen Virus verleiht und außerdem keine Gefahr für die vakzinierten Tiere bietet. Da anderseits die Impfstelle geschlossen bleibt, so wird jede Möglichkeit der Verbreitung und Ansteckung ausgeschlossen. Bridré und Boquet beobachteten eine weitere wichtige Tatsache: die Immunität stellt sich rasch ein, schon nach 48 Stunden, und ihre Dauer beträgt mindestens 10 Monate¹⁾.

Bevor ich die Aufzählung der sensibilisierten Virusvakzine schließe, muß ich auf die Antityphusimpfung, die jetzt zur Tagesordnung gehört, zurückkommen. Viele der erwähnten Vakzine sind mit toten Bazillen bereitet, andern, wie z. B. den lyssischen und dem Schafpockenvakzinen, liegt das lebende Virus als wirkendes Agens zugrunde. Was das Antityphusvakzin betrifft, so zeigten die letzten Versuche von Metchnikoff und auch meine eigenen, daß hier die toten Bazillen keine sichere Wirkung ausübten und eine wirkliche widerstandsfähige Antityphusimmunität nur mit lebenden Bazillen zu erzielen möglich ist. Nur mit lebendem Vakzin gelang es uns, die Schimpansen gegen das Typhusvirus vollständig unempfindlich zu machen. Da die so ausgeführte Vakzination die Nachteile einer starken lokalen und allgemeinen Reaktion bieten, wendeten wir hier das sensibilisierte Virusvakzin an.

In der Tat zeigten bald die Versuche, daß das lebende Virusvakzin den strengsten Forderungen entspricht. Die so geimpften Schimpansen zeigten keine Temperaturerhöhung, die lokale Reaktion war minimal und die folgende Immunität absolut. Während diese Tiere nach Verzehrung großer Dosen von Typhusbazillen ihnen gegenüber sich als unempfindlich zeigten, bekamen die Kontrolltiere einen stark ausgeprägten Typhus. Die große Ähnlichkeit, die zwischen dem Typhus beim Menschen und bei Schimpansen besteht, legte den Gedanken nahe, daß auch beim Menschen das Virusvakzin eine sichere Wirkung ausüben könnte. Aber hier drängte sich die Frage auf, ob die subkutane Injektion lebender, wenn auch sensi-

¹⁾ Vom 1. Januar 1913 werden alle Schafe (etwa 1 500 000 jährlich), die zum Export aus Algerien bestimmt sind, nach gesetzlicher Vorschrift mit sensibilisiertem Virus geimpft.

bilisierter Bazillen für den Menschen ungefährlich sei. Die große Empfänglichkeit des Menschen für das Typhusvirus machte dieses Bedenken noch ernster. . Die Vorzüge der Vakzination mit lebenden Virus sind unzweifelhaft; seit den Versuchen von P a s t e u r , R o u x und C h a m b e r l a n d wurden die Vorteile solcher Vakzination immer unterstrichen, aber sollte hier das Prinzip „primo non nocere“ berücksichtigt werden?

Nur Versuche konnten entscheiden, und dies ist jetzt geschehen. Mehr als 10 000 Personen (Männer, Frauen und Kinder) wurden mittels des sensibilisierten lebenden Antityphusvakzins geimpft, ohne daß ich den geringsten Unfall zu verzeichnen hätte. In den Fäzes, Harn und Blute der Geimpften konnten keine Ebertschen Bazillen nachgewiesen werden, und damit ist die Gefahr der Bazillenträger ausgeschlossen. Nebenbei sei bemerkt, daß die klinischen Beobachtungen von A r d i n - D e l t e i l , N è g r e und R a y n a u d lehren, daß das Virusvakzin, während der Krankheit injiziert, auf den Verlauf einen unbestreitbaren Einfluß hat: es verkürzt die Krankheitsdauer, vermindert die Zahl der Nachschübe und setzt die Mortalität herab. (Bis jetzt kein Todesfall bei 37 behandelten Patienten.)

Man darf folgende Schlüsse ziehen: Lebende Ebertsche Bazillen, durch Sensibilisierung abgeschwächt, wirken auf Ort und Stelle, ohne sich zu generalisieren. Es ist, um die P a s t e u r sche Definition zu gebrauchen, ein Virusvakzin von beschränkter Entwicklung. Diese Bazillen sind also keineswegs gefährlich. Anderseits garantieren die Vitalität und die bei Schimpansen erhaltenen Resultate die Wirksamkeit im Sinne der Vakzination¹⁾.

Zum Schluß noch einige Worte über die Wirkung. Ich betonte schon am Anfange dieses Artikels, daß die Veränderung der Typhusbazillen, mit Ochsenserum behandelt, auf der stimulierenden und agglutinierenden Wirkung des Serums beruht und eine Steigerung der Phagozytenaktivität im Organismus zur Folge hat. Ich suchte mir zu erklären, was mit den sensibilisierten Vakzinen an der Injektionsstelle geschieht, und bald sah ich, daß, kaum in den Organismus eingeführt, diese Vakzine die Beute der Leukozyten werden; in dieser fast momentanen Phagozytose ist auch der Grund der Vorteile der sensibilisierten Vira zu suchen. Während ich meine Forschungen auf das Initialstadium des lokalen Vorganges beschränkte, zeigten die letzten Versuche von G a r b a t und M e y e r , daß auch in den späteren Stadien das Wirkungsfeld im Blutsystem zu suchen ist.

Die Serumeigenschaften der Vakzinierten studierend, gelang es ihnen, nachzuweisen, daß Tiere nach Injektion sensibilisierter Eberthscher Bazillen reicher an spezifischen Antikörpern wurden als Tiere, die unter gleichen Bedingungen gewöhnliche unsensibilisierte Bazillen bekamen.

¹⁾ Nach den Versuchen von Mr. B r o u g h t o n - A l c o o k , die in meinem Laboratorium ausgeführt wurden, sind auch lebende sensibilisierte Strepto- und Staphylokokken in subkutaner Injektion für den Menschen ungefährlich.

Z u s a m m e n f a s s u n g.

Abgesehen von der Natur des Virus, seien es Bazillen der Pest, Dysenterie, Cholera, Typhus, Tuberkulose, Streptokokken, Pneumokokken oder unbekannte Vira, wie die der Wut, der Schafpocken, der Poliomyelitis, verleiht ihnen die Sensibilisierung neue vakzinierende Eigenschaften: eine sichere, rasche, unschädliche und dauernde Wirkung.

Die sichere und dauernde Wirkung ist der geringen Beschädigung des Virus zu verdanken, die Raschheit hängt von der beschleunigten Resorption ab, die Unschädlichkeit beruht auf der Abschwächung des Virus durch die Antikörper.

* * *

Viele Schwierigkeiten wird das Virusvakzin bis zur Einführung in die Praxis zu überwinden haben. Die Angst vor Mikroben, die übrigens nicht unberechtigt ist, ist in den Gedanken der Ärzte und des Publikums so fest eingewurzelt, daß es wohl noch lange dauern wird, bis sie zerstreut ist.

Nach dem Ausdrucke von P a s t e u r kann das stärkste Virus abgeschwächt, in ein Virusvakzin von beschränkter Wirkung verwandelt werden; ich habe die feste Überzeugung, daß die Vakzinotherapie, sowohl der akuten wie der chronischen Krankheiten, in der Zukunft die besten Erfolge zu verzeichnen haben wird.

XVIII.

Ein Fall von Riesenellsarkom im Darm eines 9 Monate alten Kindes.

(Mitteilung aus der mit dem „Stefanie“-Kinderspitale verbundenen Universitätskinderklinik zu Budapest.)

Von

Dr. Z o l t a n v. B ó k a y , II. klin. Assistent.

(Hierzu 2 Textfiguren.)

Obwohl bösartige Geschwülste im Kindesalter nicht in das Bereich der absoluten Seltenheiten gehören, kommen diese bei sehr jungen Individuen dennoch so sporadisch vor, daß es sich der Mühe lohnt, einen jeden solchen Fall — wenn auch bloß der Statistik zuliebe — zu publizieren. Insbesondere können solche Fälle unser Interesse erregen, welche einerseits durch ihre histologische Struktur, andererseits durch ihren besonderen Sitz seltener zur Beobachtung gelangen.

Das größte Kontingent der bösartigen Geschwülste im Kindesalter bilden die bindegewebsartigen malignen Tumoren, die Sarkome, unter welchen über die verschiedensten Arten — welche sich einerseits an den verschiedensten Stellen entwickelten, andererseits in verschiedenstem Kindesalter auftraten — bereits Publi-