

BEHRING

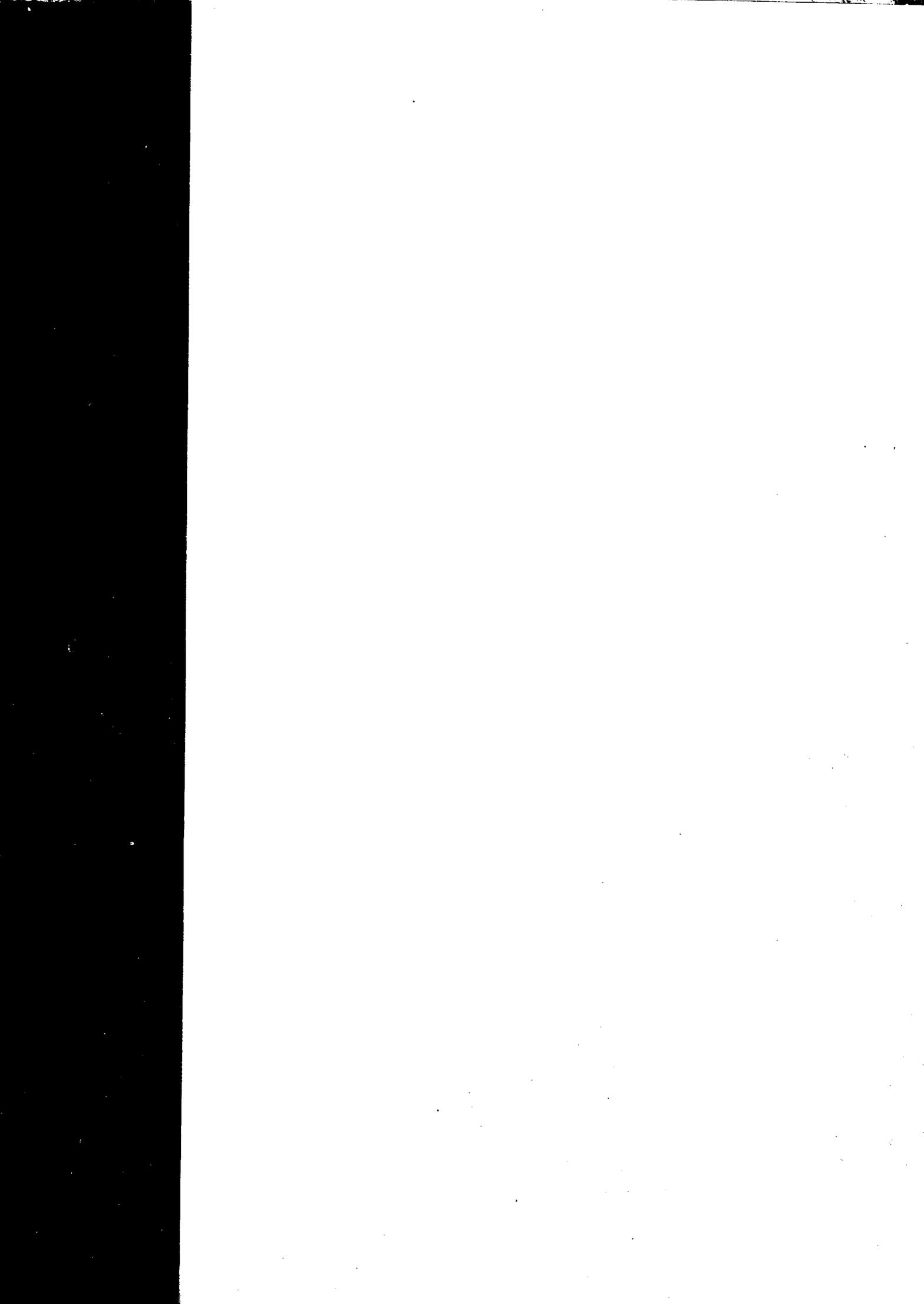
ZUM

GEDÄCHTNIS

PHILIPPS UNIVERSITÄT/MARBURG/LAHN

Ma 28 q













EMIL von BEHRING

BEHRING ZUM GEDÄCHTNIS

REDEN UND
WISSENSCHAFTLICHE VORTRÄGE
ANLÄSSLICH DER BEHRING-ERINNERUNGSFEIER

MARBURG AN DER LAHN
4. BIS 6. DEZEMBER 1940

Herausgegeben von der
PHILIPPS-UNIVERSITÄT
MARBURG AN DER LAHN

[1. Jahrgang, 1. Teil, 10. Jahrgang, 1. Teil]

BRUNO SCHULTZ VERLAG
BERLIN-GRUNEWALD

1943: 57



143

Ma 28q



ZUM GELEIT

Der 4. Dezember 1940 war für Marburg ein großer Festtag. Die Philipps-Universität hatte zu einer Feier anlässlich des 50. Jahrestages der entscheidenden Veröffentlichung über die Entdeckung der Serumtherapie durch Emil von Behring geladen. Aus aller Welt waren Männer der Wissenschaft erschienen, über 20 Staaten aus drei Erdteilen hatten Vertreter entsandt. An der Spitze der Ehrengäste standen Reichsminister für Wissenschaft, Erziehung und Volksbildung Dr. h. c. Bernhard Rust, Reichsgesundheitsführer Staatssekretär Dr. L. Conti, Gauleiter Staatsrat Karl Weinrich, die obersten Sanitätsinspektoren der drei Wehrmachtsteile, der Präsident des Reichsgesundheitsamtes und zahlreiche Vertreter von Partei, Staat und Wehrmacht. Die Rektoren aller deutschen Universitäten und tierärztlichen Hochschulen waren zur Feier gekommen. Der Tag der Bebringfeier war aber nicht nur ein Festtag für die Stadt Marburg und die Philipps-Universität. Es war auch ein Festtag der deutschen wissenschaftlichen Forschung und ein Ehrentag der medizinischen Wissenschaft; Hunderttausende von Menschen auf der ganzen Erde, denen selbst oder deren Kindern durch Emil von Behring das Leben gerettet worden war, nahmen dankbaren Herzens im Geiste an der Feier teil.

Es entsprach dem Sinn und der Bedeutung des großen Anlasses, daß an die eigentliche Feier eine wissenschaftliche Tagung angeschlossen wurde, auf der von den hervorragendsten Fachvertretern über den Stand der im Geist Emil von Behrings weitergeführten Serumtherapie und Immunbiologie berichtet, zugleich der weitere Weg, die weiteren Aufgaben und die Möglichkeiten zu ihrer Lösung gewiesen wurden. Die Feier und die wissenschaftliche Tagung sollten die führenden Männer der immunbiologischen Wissenschaft in persönliche Fühlung zueinander bringen und einen Gedankenaustausch, der weiterhin durch regelmäßige Tagungen aufrechterhalten werden soll, herbeiführen. In Marburg aber wird durch die I. G. Farbenindustrie und die Bebringwerke ein großes „Institut für experimentelle Therapie Emil von Behring“ neu aufgebaut werden. Das Institut soll einen Mittelpunkt für alle Forschungen auf diesem Gebiet bilden. So wurde durch die Feier der Grund für die weitere Pflege und den zukünftigen Ausbau der immunbiologischen Wissenschaft gelegt.

Ich freue mich, daß ich den Bericht über die Feier und die wissenschaftliche Tagung den interessierten Kreisen zugänglich machen kann. Möge die Schrift eine große Reihe von weiteren Berichten, durch die immer wieder über die Fortschritte der immunbiologischen Wissenschaft referiert wird, eröffnen.

Marburg a. d. Labn, Ostern 1941

Tb. Mayer



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
FESTFOLGE ANLÄSSLICH DER ERINNERUNGSFEIER	1
DER FESTAKT	
Der Rektor der Philipps-Universität Marburg Prof. Dr. Th. Mayer	3
Der Reichsminister für Wissenschaft, Erziehung und Volksbildung Dr. h. c. Bernhard Rust	8
Der Reichsgesundheitsführer Staatssekretär Dr. L. Conti	12
Huldigungstelegramm an den Führer	15
Antworttelegramm des Führers	15
Prof. Dr. C. L. Lautenschläger, Frankfurt a. M.	16
Prof. Dr. Th. Mayer, Marburg	18
Prof. Dr. H. Becher, Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg	19
Prof. Dr. H. Reiter, Präsident des Reichsgesundheitsamts	21
Prof. Dr. L. Brauer, Wiesbaden	27
Gauleiter Staatsrat K. Weinrich	34
DIE ENTHÜLLUNG DES BEHRINGDENKMALS	
Dr. E. Scheller, Oberbürgermeister der Stadt Marburg	35
Regierungspräsident a. D. Geheimrat Dr. E. v. Hülsen, Kurator der Universität Marburg	37
DIE HULDIGUNG DES AUSLANDES	
Prof. Dr. Th. Mayer, Marburg	41
Prof. Dr. Azzo Azzi, Turin	43
Glückwunschadresse der Universität Florenz	44
Prof. Dr. Osamu Hatta, Tokio	45
Dr. Primitivo de la Quintana, Madrid	45
Prof. Dr. Julius v. Daranyi, Budapest	46
Glückwunschadresse der rumänischen Universität „Ferdinand I“	47
Prof. Dr. Haralamb Angheliescu, Bukarest	48

	Seite
Glückwunschadresse der Veterinär-Medizinischen Fakultät Bukarest	Zw. 48 u. 49
Prof. Dr. Wladimir Markow, Sofia	49
Dr. Milan Kuklis, Preßburg	50
Glückwunschadresse der Tierärztlichen Hochschule Stockholm	Zw. 50 u. 51
Prof. Kosta Todorovič, Belgrad	51
Prof. Dr. Jeppe Øerskow, Kopenhagen	51
Dr. Th. Madsen, Kopenhagen	52
Glückwunschadresse der Universität Stockholm	53
Glückwunschadresse der Universität Genf	54
Dr. Pinto Harberts, Porto	55
Dr. Luis del Solar, Santiago de Chile	55
Prof. Dr. Kaarlo Linkola, Helsinki	56
DIE WISSENSCHAFTLICHE TAGUNG	
Geheimrat Prof. Dr. P. Uhlenhuth, Freiburg i. Br.	59
Prof. Dr. W. Pfannenstiel, Marburg	60
Über Immunität, insbesondere gegen Bakterien, Geheimrat Prof. Dr. R. Otto, Frankfurt a.M.	63
Immunität gegen Viruskrankheiten, Prof. Dr. R. Bieling, Marburg	75
Über Antigene und Antikörper, Prof. Dr. H. Schmidt, Marburg	86
Passive Immunität, Prof. Dr. G. Bessau, Berlin	113
Aktive Immunisierung gegen bakterielle Infektionen, Prof. Dr. H. Kleinschmidt, Köln .	117
Die Entwicklung der Schutzimpfung gegen Viruskrankheiten, Prof. Dr. H. Gins, Berlin	128
Tuberkulose, Prof. Dr. R. Rössle, Berlin	137
Tuberkulose, Prof. Dr. K. Nieberle, Leipzig	149
Zoonosen, Dr. A. Demnitz, Marburg	157
Zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen, Prof. Dr. G. Domagk, Wuppertal-Elberfeld	170
Über die Beziehungen Emil v. Behrings zur Chemotherapie, Prof. Dr. H. Schloßberger, Berlin	188
 LITERATUR-VERZEICHNIS	 196
 ABBILDUNGEN	 201





FESTFOLGE

ANLÄSSLICH DER ERINNERUNGSFEIER

Mittwoch, den 4. Dezember 1940

Einzug des Lehrkörpers in die Aula der Philipps-Universität

Musikalische Darbietung
Collegium musicum · Leitung Prof. H. Stephani
Rheinische (III.) Symphonie in Es-dur von Robert Schumann
(Eingangssatz)

Ansprachen:

Rektor der Universität Marburg
Professor Dr. TH. MAYER

Reichsminister für Wissenschaft, Erziehung und Volksbildung
Dr. h. c. B. RUST

Reichsgesundheitsführer
Staatssekretär Dr. L. CONTI

Musikalische Darbietung
Rheinische (III.) Symphonie in Es-dur von Robert Schumann
(Ausgangssatz)

Gründung des neuen Instituts für experimentelle Therapie
EMIL VON BEHRING

Ansprachen:

Professor Dr. C. L. LAUTENSCHLÄGER

Professor Dr. TH. MAYER

Professor Dr. H. BECHER

FESTVORTRÄGE

Präsident des Reichsgesundheitsamtes
Professor Dr. H. REITER
„Behrings wissenschaftliche Bedeutung“

Professor Dr. L. BRAUER, Wiesbaden
„Behring als Persönlichkeit“

Ansprache:

Gauleiter Staatsrat K. WEINRICH

Auszug des Lehrkörpers

Gemeinsamer Gang zum Denkmalplatz an der Elisabethkirche

ENTHÜLLUNG DES BEHRING-DENKMALS

Ansprachen:

Oberbürgermeister der Stadt Marburg
Dr. E. SCHELLER

Kurator der Universität
Geheimrat Dr. E. VON HÜLSEN

Festkonzert in der Aula der Philipps-Universität
ausgeführt vom Orchester des Preußischen Staatstheaters in Kassel
unter Leitung von Staatskapellmeister Prof. Heger, Berlin

Empfang der ausländischen Gäste
durch Oberbürgermeister Dr. E. Scheller im Rathaus

DER FESTAKT

Der Rektor der Philipps-Universität, Marburg

Prof. Dr. Th. Mayer

Als Rektor der Philipps-Universität habe ich die ehrenvolle Aufgabe, die Erinnerungsfeier an Emil von Behring anlässlich des 50. Jahrestages des Bestehens der Serumtherapie zu eröffnen und Sie, meine sehr verehrten Gäste, herzlich zu begrüßen. Es war ein großes Opfer, daß Sie trotz der Ungunst der Jahreszeit die Reise nach Marburg nicht gescheut haben. Ich danke Ihnen dafür.

Wir gedenken in Emil von Behring eines Mannes, den die Philipps-Universität mit Stolz einen der Ihren nennen darf. Wir gedenken aber nicht nur des Mannes, sondern auch seines Werkes, das eine der segensreichsten Leistungen der Wissenschaft darstellt. Ungezählten Menschen ist durch das Diphtherieserum das Leben gerettet worden. Nur selten tritt die Bedeutung einer wissenschaftlichen Leistung so sinnfällig und unmittelbar in Erscheinung wie hier, und wir dürfen daher mit dieser Feier mit Recht eine Feier der wissenschaftlichen Forschung überhaupt begehen.

Gar mancher mag sich gefragt haben, ob denn jetzt im Kriege eine solche Feier am Platze sei. Wir waren der Meinung, daß die Feier zur Erinnerung an den Erfinder des Tetanusserums nicht trotz, sondern geradezu wegen des Krieges abgehalten werden müßte.

Wir sehen im Krieg nicht nur die Kräfte der Zerstörung, sondern vielmehr auch den Anlaß zur Bewährung höchsten Menschentums; dadurch werden jene Tugenden geweckt, ohne die das Leben der Menschen und Völker verfallen würde. Die modernen Waffen sind schärfer, der Krieg ist härter, der Kreis der von ihm Betroffenen weiter gezogen worden, aber im Waffengang sind wieder die Persönlichkeit und der Wert des Kämpfers in den Vordergrund gerückt, die Mechanisierung ist überwunden worden. Früher mochte es erscheinen, daß zukünftige Kriege durch Seuchen entschieden würden, und nicht selten sind große Entscheidungen wirklich durch Seuchen herbeigeführt worden. Es ist eine der stolzesten Errungenschaften der medizinischen Wissenschaft, vor allem der Serumtherapie, daß sie das Gespenst der sinnlos wütenden Seuche gebannt hat.

Die Stellung des deutschen Volkes in Europa und in der Welt war und ist auf der Leistung begründet. Dieses Volk in der Mitte des Kontinents konnte und kann nur bestehen, wenn es sich im friedlichen und kriegerischen Wettkampf bewährt.

Wenn aber das deutsche Volk entsprechend seiner Leistung einen Führungsanspruch erhoben hat, so hat es in der Führung nicht eine Herrschaft gesehen. Herrschen geht zusammen mit Ausbeuten, dem Führen entspricht das Geben. Das Werk Emil von Behrings war eine solche Gabe, ein Geschenk der deutschen Wissenschaft nicht nur an das deutsche Volk, sondern an die ganze Welt. Es war nicht eine Phrase von Humanität, sondern eine Tat edlen Menschentums, die allen Völkern und Menschen zugute gekommen ist. Die Philipps-Universität ist stolz darauf, daß sie zeigen darf, was die deutsche Wissenschaft der Menschheit geben konnte und kann.

Die Philipps-Universität ist 1527 von Philipp dem Großmütigen zum „gemeinen Nutzen“ und als protestantische Universität begründet worden. Schon bei der Gründung war ihr also der Dienst für die Allgemeinheit, für das Volk als oberste Pflicht aufgetragen. Protestantisch sollte aber nicht nur allgemein den konfessionellen Standpunkt festlegen, sondern vielmehr im besonderen die Freiheit der wissenschaftlichen Forschung von dogmatischen Bindungen und die Pflicht zum Bekennen zur Wissenschaft. Durch diesen Geist und diese Zweckbestimmung eröffnete die Philipps-Universität die Reihe der modernen Universitäten.

Die moderne Großstadt bringt für die Wissenschaft und die Universität die Gefahr der Atomisierung. Infolgedessen ist man an die Gründung von Universitätsstädten geschritten. Marburg ist der Typus der gewordenen Universitätsstadt, die, in sich geschlossen, mit Land und Volk verbunden, bodenständig und doch niemals provinziell, sondern nach der Zusammensetzung des Lehrkörpers und der Studentenschaft gemeindeutsch ist. Die Bedeutung einer Universität wie Marburg spiegelt sich nicht in der Zahl der Einwohner der Stadt, sondern in ihrer Eigenart und in ihrer Leistung. Stadt und Universität können in Marburg aber nie getrennt voneinander auch nur gedacht werden.

Es war kein Zufall, daß Emil von Behring an die Universität, und zwar an die altehrwürdige, in sich geschlossene Universität der Kleinstadt Marburg gegangen und bis zu seinem Lebensende dort geblieben ist. Er hat nicht die übliche Laufbahn durchgemacht, die zum Beruf des Hochschullehrers führt, sondern er war in gewisser Hinsicht der schöpferische Außenseiter. Er hat den Weg zur Universität gesucht und gefunden, die Universität hat ihrerseits gezeigt, daß sie imstande und gewillt war, auch solchen Einzelpersonlichkeiten, von denen sie so viel empfing, auch viel zu geben. Das Werk Emil von Behrings ist nicht vom einzelnen Wissenschaftszweig aus verständlich, seine schöpferische Phantasie verband und verwertete immer wieder die Ergebnisse und den Forschergeist zahlreicher Disziplinen. Für Emil von Behring war die Universität die *universitas literarum* im Sinne der Gesamtheit der Wissen-

schaften, und er brachte sie in seiner Person zur schöpferischen Auswirkung als Forscher und Lehrer. Emil von Behring stand am Ende einer Epoche in der Geschichte der Universität und am Beginn einer neuen. Wir wissen, daß heute die Universität in einer unverkennbaren Krise lebt, die durch mehrfache Gründe veranlaßt ist. Am stärksten kommt sie heute zur Erscheinung, weil besonders in den nicht medizinischen Fächern ein fühlbarer Mangel an Nachwuchs vorhanden ist. Das ist selbstverständlich, denn die Generation, die heute die Geschicke der Universität tragen soll, ist dünn, sie liegt zu einem großen Teil auf den Schlachtfeldern des Weltkrieges in Flandern und Frankreich. Infolgedessen geht der Generationenwechsel nicht mit der üblichen Selbstverständlichkeit vor sich, sondern er wird durch einen Sprung vollzogen. Außerdem ist es ganz verständlich, daß die Universität, deren Grundlagen vor mehr als 100 Jahren gelegt worden sind, heute nach den gewaltigen Veränderungen des neunzehnten Jahrhunderts nicht unverändert bleiben kann. In unserer Zeit gar ist die ganze Welt in einer geistigen Neuordnung begriffen, nur ein Teil, der still und vergessen abseits steht, kann von ihr unberührt bleiben. Die Universität, die Stätte, an der unsere Jugend ihre Ausbildung erhält, kann und will nicht abseits stehen, sie will mitarbeiten am Aufbau einer neuen Welt in neuem Geist.

Das neunzehnte Jahrhundert war ein Zeitalter der wissenschaftlichen Forschung. Neue Methoden der Forschung wurden herausgearbeitet, und mit ihnen wurde wissenschaftliches Neuland bearbeitet. Der Erfolg war überwältigend. Wohin man griff, überall erzielte man wertvollste Ergebnisse. Es war eine wahre Lust zu forschen. Um die Wende des Jahrhunderts zeigte es sich jedoch, daß die blühende Zeit dieser individuellen Forschung vorbei und daß das Feld fürs erste abgeerntet war. Man wurde aber auch gewahr, daß man doch weitgehend den Blick für das Ganze verloren hatte. In diesem Augenblick erhob sich der laute Ruf nach einer Ordnung des gewaltigen Wissensstoffes. Von der Ordnung war nur ein kurzer Schritt zur Synthese, zum Aufbau eines wissenschaftlichen Weltbildes, zu einer neuen Ganzheitsbetrachtung, für die freilich noch die gesicherte weltanschauliche Grundlage fehlte. Wir besitzen heute eine solche, und es ist ganz unverkennbar, daß die Wissenschaft sich heute trotz der großen Verluste und trotz mancher Personalveränderungen, vielleicht sogar wegen derselben in einem klaren Aufstieg befindet. Wir haben in Problemstellung und Methode zweifellos gewaltige Fortschritte gemacht, wir haben die Gefahr der Krise überwunden und können mit Ruhe in die Zukunft blicken.

Wir kennen heute die Aufgabe und das Ziel unserer Arbeit, doch ist damit das Problem der Ausführung noch nicht gelöst. Die Stellung der Tatsachenforschung ist im zwanzigsten Jahrhundert anders geworden. Sie ist nicht mehr Selbstzweck

und hat nicht mehr Endwert, sie ist Hilfswissenschaft und Methode, Voraussetzung also für die eigentliche Arbeit. Sie ist aber deshalb nicht weniger wichtig; sie muß aber heute in einem so breiten Maße durchgeführt werden, daß eine neue Organisation, durch die die zeitraubende mehr oder weniger mechanische Tätigkeit dem letzten Anreger und Bearbeiter abgenommen wird, geschaffen werden muß. Die mechanische Untersuchung muß in Laboratorien und Institute verlegt und dort von Hilfskräften durchgeführt werden. Das bedeutet, daß die Zeit der individuellen Forschung vorbei ist. Die Organisierung der Forschung ist gegenwärtig das wichtigste Problem. Sicher sind früher zahlreiche Probleme aus der Forschung erwachsen, und dieser Quell darf auch heute unter keinen Umständen verschüttet werden, wenn auch heute viele Probleme und Fragestellungen von außen an die Forschung herangetragen werden. Zahlreiche Institute sind darauf eingestellt, sie stehen meist außerhalb der Universitäten und sind selbständig gestellt. Das ist gut und notwendig, es bedeutet aber auch eine mehrfache Gefahr. So sehen wir nicht ohne Sorge die reine Zweckforschung in Spezialinstituten, im Vergleich zu denen die Universitätsinstitute ungenügend ausgestattet sind. Damit werden die Universitätsinstitute aus dem wissenschaftlichen Wettbewerb, aus der Forschung ausgeschaltet. Sie werden auf die reine Lehre beschränkt und sinken damit zu einer mehr oder weniger gehobenen fachschulmäßigen Unterweisung in der Methode herab, oder sie werden innerlich kraftlos und unterliegen dem Schlagwort des Tages, weil sie nicht aus sich selbst heraus produzieren. Die reine Tatsachenforschung drängt aber zur Selbstgenügsamkeit des Teiles, sie führt zur Zersplitterung, und zersplitterte Wissenschaft ist dem Tode geweiht. Demgegenüber muß die Universität immer wieder wegen der Lehre den Blick auf das Ganze lenken, im Besonderen das Allgemeine suchen, die Forschungszweige vereinigen, die organische Verbindung zu den Nachbarwissenschaften herstellen. In dieser Funktion ist die Universität unersetzlich; sie allein vermag die Einheit von Forschung und Lehre des wissenschaftlichen Geistes und damit des Weltbildes herzustellen. Gerade Emil von Behring, der als hervorragender Organisator der Forschung ein eigenes Institut für experimentelle Therapie gegründet hat, hat den Zusammenhang der Forschungsinstitute mit der Universität für unerläßlich erklärt und geradezu von der Gefahr der wissenschaftlichen Inzucht in den alleinstehenden Instituten gesprochen.

Emil von Behring hat in seiner Person den Übergang von der individuellen zur organisierten Forschung vollzogen, hat aber mit Absicht die Verbindung zur Universität aufrechterhalten; er weist uns den Weg für die weitere Gestaltung der Universitäten, wodurch diese sich immer wieder ihr Lebensrecht erkämpfen und ihre Daseinsberechtigung erweisen können. Forschung, Lehre und sinnvoller Einbau

in die Gesamtheit der Wissenschaften, diese Dreiheit zusammen gibt das Lebens-
element der Universitäten. Ihr Endzweck und ihre Daseinsberechtigung ist der
Dienst am „gemeinen Nutzen“. Das hat uns Emil von Behring gelehrt, und dafür
danken ihm nicht nur seine engsten Fachgenossen, sondern darüber hinaus alle,
denen Wissenschaft, Universität und Volk am Herzen liegen. Dieses Vermächtnis
Emil von Behrings wollen wir zu treuen Händen übernehmen, um es dereinst als
Erbe und Verpflichtung an unsere Nachfolger weiterzugeben.

Es ist keine Übertreibung und keine Phrase, wenn ich sage, daß die deutsche
Wissenschaft heute glücklich und stolz ist, daß sie eine Aufgabe erhalten hat, durch
die sie unserem Volke dienen kann und aus der Isolierung herausgehoben ist. In
diesem Sinne geloben wir am heutigen Ehrentage der deutschen Wissenschaft,
unsere Kraft einzusetzen.

Der Reichsminister für Wissenschaft, Erziehung und Volksbildung
Dr. h. c. Bernhard Rust

Wenn wir uns hier im Gedenken an Emil von Behring zusammenfinden, so gilt unsere uneingeschränkte Bewunderung diesem wirklich großen Menschen, der in wundervoller Harmonie den Arzt und den Forscher in sich einte. Wir wissen es:

Ärztliche Kunst und strenge Wissenschaft gehören untrennbar zusammen. Nur, wenn beide Hand in Hand gehen, ist das Wohl des Kranken gesichert.

Wo immer die eine zugunsten der anderen zu kurz kam, ging es mit der Medizin bergab. Vereint führten sie zu Höhepunkten ihrer historischen Entwicklung. Hippokrates, das ärztliche Vorbild aller Zeiten, wußte bereits, daß es ohne Theorie und ohne den Versuch nicht geht, wenn man das Gesetz in der bunten Vielheit der krankhaften Erscheinungen finden will, auf das allein eine sichere Behandlung sich stützen kann. Platonischer Idealismus und reale aristotelische Naturforschung vertieften für künftige Generationen die Lehren des Meisters.

Als die Ära der modernen Naturwissenschaft anbrach, als Kopernikus und Galiläi das neue Weltbild begründeten, zeigte der deutsche Anatom Vesal den Ärzten mit dem Seziermesser, wie es um den Bau des menschlichen Körpers bestellt ist, und schuf damit die Grundlage des morphologischen Denkens, ohne das kein Arzt am Krankenbett bestehen kann, erkannte Paracelsus aus seinen Beobachtungen am Reagenzglas, was der Chemismus im gesunden und kranken Leben bedeutet, und schenkte damit der Therapie neue aussichtsreiche Methoden. Aber es dauerte noch lange, bis diese Errungenschaften einsamer Forscher sich in der Praxis am Krankenbett auswirken konnten. Der stete Aufstieg, den die Medizin zum Segen der Menschheit genommen hat, begann erst, als es Gemeingut der Ärzte wurde, daß Heilen und Helfen etwas anderes ist als abstrakte Philosophie oder bloße Anwendung neuer Summen von Alltagserfahrungen auf den einzelnen Fall.

Etwa ein Menschenalter, ehe Behring geboren wurde, schlug die Medizin in enger Verbindung mit den Naturwissenschaften den Weg ein, der sie zu Erfolgen führen sollte, wie sie keine Ärztegeneration vorher erlebt hatte — den Weg der stillen, selbstlosen Forscherarbeit am Sezier- und Experimentiertisch, im physikalischen, chemischen und biologischen Laboratorium, den Weg der immer wieder erneuten Vertiefung in das Einzelproblem und des mühevollen Suchens, dem es um nichts anderes zu tun ist als um echte Erkenntnis. Erst jetzt, als die Universitäten neben dem Lehramt ihre Forscheraufgabe erkannt hatten, begann ihre wahre Blüte, und wir dürfen stolz darauf sein, daß deutsche Männer an der Spitze marschierten. So brachten die physikalisch-

optischen Studien von Hermann von Helmholtz den Ärzten den Augenspiegel — ein Instrument, das ihnen den Blick in eine bis dahin verschlossene Welt eröffnete und half, Unzähligen das Augenlicht zu erhalten. So ging von den Versuchen der Physiker über die Strahlen in der Brookesschen Röhre der Segen der Röntgenkunde aus. Ohne die Kleinarbeit der wissenschaftlichen Physik über Induktion und elektromagnetische Erscheinungen würde dem Arzt sein modernstes Rüstzeug zu rechtzeitigem Erkennen und Behandeln lebensbedrohender Herzkrankheiten fehlen. Die Erkenntnis des Benzolringes und der Strukturformeln der Kohlenstoffverbindungen durch die Chemiker, die Erprobung zahlloser von ihnen neu gefundener Stoffe in sinnvollem Versuch am Tier durch die Pharmakologen waren die unerläßliche Voraussetzung für alle die glänzenden Heilerfolge der heute hinter uns liegenden 100 Jahre bis zu den Wundern der Vitamine und Hormone und ihrer künstlichen Synthese, bis zum Germanin und jenen Medikamenten, angesichts derer all die schweren Krankheitsplagen wie Malaria, Syphilis, Kindbettfieber, Lungenentzündung und die vor allem im Kriege so gefürchteten Wundinfektionen ihre Schrecken verlieren.

Was von den Anatomen und Physiologen — unbeirrt durch Streben nach Ruhm und äußerer Anerkennung — in mühsamer mikroskopischer und experimenteller Forschung über den feinen Bau der Gewebe und Organe, über Blutumlauf und Atmung, über Stoffwechsel und Wärmeumsatz, über Nervensystem und Bewegungsapparat nur um der wissenschaftlichen Erkenntnis willen aus reinem Forschungstrieb erarbeitet wurde, benutzt heute der Arzt zur Feststellung und Steigerung der Leistungsfähigkeit des Gesunden, zur Erkennung der Ursache des Versagens beim Kranken und zur Planung des Heilweges. Von der Erforschung der Vererbungsgesetze an Pflanzen und Tieren und dem Studium der mikroskopisch kleinen Fortpflanzungselemente führt eine gerade Linie zu den Bestrebungen unserer Rassenhygiene und Eugenik.

Als Rudolf Virchow die Zellenlehre begründete, machte er dem empirischen Chaos ein Ende und gab dem ärztlichen Handeln die feste einheitliche Basis. Seine Ansicht, daß die Zellforschung mit berufen sei, eine spezifisch wirksame Behandlung des Kranken heraufzuführen, wurde in der Folge glänzend bestätigt.

Von der Erforschung der Ursache einer besonderen Augenkrankheit durch den Italiener Bassi ging die Lehre vom lebendigen Krankheitserreger aus. In der Studierstube des einfachen Landarztes Robert Koch schlug die Geburtsstunde der modernen Bakteriologie mit ihrer unerhörten Umwälzung auf dem Gebiete der Hygiene und Therapie, die Millionen von Menschen vor Seuche und Siechtum bewahrt und Millionen von Menschen von schwerer Krankheit heilt.

Auch Behring ging diesen Weg echter Wissenschaft. Denn was er erreichte, verdankte er neben der klaren Zielsetzung seines genialen Kopfes der strengen Methodik seines wissenschaftlichen Denkens und Handelns. Die von ihm begründete Serumtherapie kann man geradezu als Musterbeispiel der Anwendung einer naturwissenschaftlichen Methode auf ein akutes ärztliches Problem bezeichnen. Aus dem Studium des Bakteriengiftes und der Auffindung seines spezifischen Autotoxins im Laboratorium schuf er eine Heilmethode, die nicht nur unzählige Menschenleben erhielt und dem entsetzlichen Leid unzähliger Eltern ein Ende machte, sondern auch der gesamten Medizin neue therapeutische und prophylaktische Wege wies, die sich nach dem Vorbild der Behring'schen Diphtheriebekämpfung bei anderen Krankheiten glänzend bewährten.

So wurde Behring zum Wohltäter der Menschheit und fügte sich den Großen der Zeit als einer der Größten ein. Wenn die Reichsregierung heute seinem Genius an der Stätte seines langjährigen Wirkens in stolzer Dankbarkeit und tiefer Ehrfurcht huldigt, so sieht sie in dem Lebenswerk dieses deutschen Professors und Forschers für die Nachfahren Symbol und Mahnung — das Symbol echten deutschen Gelehrtentums, die Mahnung, in der Medizin nie von der Forderung strenger Wissenschaftlichkeit abzulassen.

Die nationalsozialistische Revolution ist an den Hochschulen nicht vorbeigegangen. Sie hat alle in ihr wirkenden Menschen, die lehrenden und die lernenden, hineingezogen in die große lebendige Gemeinschaft des deutschen Volkes. Sie hat die organisatorische Form der Hochschule gewandelt in der Richtung auf die Werte von Führertum und Verantwortlichkeit. Sie hat der Wissenschaft die ihr im Rahmen der Neugestaltung und Sicherung unseres völkischen Lebens zufallenden Aufgaben gestellt. Die Wissenschaft selbst hat sich, ergriffen von den alles zu neuer Besinnung aufrüttelnden und neue Energien wachrufenden nationalsozialistischen Ideen, auf ihre eigene Grundlage besonnen. Was in der Wissenschaft und der Hochschule im allgemeinen als Lebensentfremdung empfunden wurde, ist in der Medizin im besonderen als Vernachlässigung der Heilkräfte der Natur empfunden worden, sei es, daß diese Kräfte in der äußeren Natur, und sei es, daß sie in der Naturbegabung einzelner Menschen auftreten. Die Arbeit am Krankenbett verlangt gegenüber einer Einseitigkeit theoretischer Ausbildung ihr Recht und stellt den Menschen und das Volk auch hier, wie in der Erziehung und überall, wieder in das vorderste Blickfeld.

Die nationalsozialistische Gesundheitsführung wird diesen Weg, der Arzt und Volk enger zusammenführen wird, mutig mit einbeziehen und dabei die Verantwortung für die Erhaltung einer gründlichen methodischen Bildung und die Erkenntnis für den Wert des stillen Forschens nicht verlieren.

Die Forschungsinstitute der deutschen Universitäten sind Stätten des deutschen Lebens ersten Ranges. Sie zu pflegen und zu entwickeln, ist nationalsozialistisches Programm. Das soll der Dank an jene Heroen der Wissenschaft sein, über deren Wirken und Schaffen der Außenstehende so leicht als weltfremdes Tun hinweggeht, weil der praktische Nutzen nicht ohne weiteres erkennbar ist, und dieser Dank soll dazu beitragen, daß der Weltruhm, der mit dem Namen Emil von Behring zum Stolze Deutschlands verknüpft ist, durch immer neue Großtaten deutscher Ärzte und Forscher weiterklingt.

Der Reichsgesundheitsführer
Staatssekretär Dr. L. Conti

Heute vor 50 Jahren, am 4. Dezember 1890, erschien in der „Deutschen Medizinischen Wochenschrift“ die epochale Arbeit „Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Tieren“ von Stabsarzt Dr. Behring, Assistent am Hygienischen Institut des Herrn Geheimrat Koch in Berlin, und Dr. Kitasato aus Tokio.

Damit war eine neue Seite im Buche der tiefgründigen deutschen Wissenschaft und Forschung aufgeschlagen. Mit berechtigtem Stolz blättern wir gerade heute in diesem Buch, da eine untergehende Welt uns so gerne noch als die unkultivierten Barbaren, als die Feinde der Wissenschaft hinzustellen beliebt.

Zu Ende des 19. Jahrhunderts war die Medizin — ich möchte sagen — in ihr ätiologisches Zeitalter eingetreten. Man suchte besonders die Ursachen der Krankheiten zu erforschen. Sicher war dies das Bestreben der Ärzte zu allen Zeiten; aber nur zu gerne blieb ihnen die Wahrheit verborgen. Nun lüfteten sich die Schleier vieler Geheimnisse, die gerade die Infektionskrankheiten umgaben. Bis dahin stand man den Seuchen und Epidemien, die gleich gewaltigen, verheerenden Naturkatastrophen über die Menschen hereinbrachen und für die man Dämonen und göttlichen Zorn verantwortlich zu machen glaubte, macht- und hilflos gegenüber. Jetzt wurde der Kampf gegen sie mit allen Kräften aufgenommen. Kaum hatten Schwann und Virchow die Zellenlehre aufgestellt, als in den letzten Jahrzehnten des 19. Jahrhunderts in schnellster Reihenfolge eine große Anzahl von Bakterien entdeckt wurden, in denen man die Krankheitserreger erkannte. 1876 klärte Robert Koch, der Vater der Bakteriologie, die Ätiologie des Milzbrandes, 1880 wurden die Erreger des Typhus, der Lepra und der Malaria gefunden. Am 24. März 1882 machte Robert Koch in der Berliner Physiologischen Gesellschaft Mitteilung von seiner Entdeckung des Tuberkelbazillus. Keinen Augenblick ruhte der Fleiß der Forscher, jedes Jahr brachte neue Erfolge. Nach weiteren zwei Jahren war der Erreger der Diphtherie und des Wundstarrkrampfes gefunden; der Siegeszug war aber noch lange nicht beendet. Die Ursachen zahlreicher schwerster Erkrankungen waren damit wohl gefunden und gewaltige Erfolge erreicht. Mit Recht triumphierte die Wissenschaft, doch die Krönung des Werkes fehlte noch: der Schritt vom Laboratorium zum Krankenbett, die Umwandlung der stolzen Erfolge der Forscher in das Helfen und Heilen des Arztes.

Hier beginnt die Großtat Emil von Behrings, zu dessen Gedenken wir heute hier zusammengekommen sind. Mit bezwingender Folgerichtigkeit ging er zu Werke.

Er hatte einen klaren, richtigen Gedanken, und diesem verhalf er, allen Widrigkeiten, allen Feinden und Neidern trotzend, zum Sieg, indem er ihn methodisch ausstattete und in die Tat umsetzte. Schon seine allerersten wissenschaftlichen Pläne kreisen um das Problem, wie man den Körper gegen Krankheitskeime schützen könne.

Heute vor einem halben Jahrhundert gab nun Behring der Welt von den Ergebnissen seiner Forschung und Erkenntnisse in jener eingangs genannten Arbeit Kunde, und zwar in einer so schlichten und sachlichen Form, wie sie eben gerade den deutschen Gelehrten eigen ist. Er berichtet, daß es gelungen sei, mit Diphtherie- und Tetanusbazillen infizierte Tiere zu heilen, wie die gesunden derartig vorzubehandeln, daß sie später nicht mehr an Diphtherie bzw. an Tetanus erkranken. „Die Immunität beruht auf der Tätigkeit der zellenfreien Blutflüssigkeit, die toxischen Substanzen unschädlich zu machen.“ Damit hatte Emil von Behring die Antitoxinlehre geschaffen, und er konnte nun der Menschheit in weiterer unermüdlicher Arbeit seine Heilseren schenken, die einen Umschwung in der gesamten Therapie hervorriefen. Die ganze Krankheitslehre erhielt einen neuen Antrieb und befreite sich von alten Dogmen und Lehrmeinungen. Neue Aussichten zur Heilung und auch zur vorbeugenden Bekämpfung schwerster Erkrankungen waren gegeben. Man erkannte weiterhin, daß die Prophylaxe eine der vordringlichsten Aufgaben der Medizin bedeutet. Durch seine Diphtherie-Schutzimpfung lieferte Behring auch hier einen Beitrag, der im Begriff ist, im Zusammenwirken mit der Entwicklung der deutschen pharmazeutischen Industrie und der Organisation des Gesundheitswesens entscheidend für die Bekämpfung der Diphtherie zu werden.

Die Gedankengänge der grundlegenden Arbeiten Behrings sind uns heute so geläufig, daß wir uns nur schwer in die Zeiten zurückversetzen können, da sie eine Revolution und Umwälzung bedeuteten.

Im Jahre 1892 fielen allein in Deutschland 50000 Kinder dem „Würgeengel“ Diphtherie zum Opfer. Durch Behrings Großtat wurde dieser grausamen Krankheit des Kindesalters bald viel von ihrem Schrecken genommen. Die Statistik mit ihren untrüglichen Zahlen erbrachte Zeugnis von verblüffenden, nicht abzustreitenden Erfolgen. Die Sterblichkeitsziffern sanken zusehends, und gerne geben wir heute Behring den Ehrentitel „Retter der Kinder“. Rasch verbreitete sich sein Ruf über alle Länder der zivilisierten Welt. Die Heilerfolge des Tetanus-Serums blieben hinter denen des Diphtherie-Serums zurück. Von höchster Bedeutung aber wurde die Tetanus-Schutzimpfung. Sie hat uns im Kriege 1914—1918 und im jetzigen Kriege sicher ganze Regimenter von Soldaten gerettet und erhalten. Der Wundstarrkrampf wurde so gut wie beseitigt. Schon diese einzige Tatsache allein genügte, Behrings wissenschaftliche Verdienste und Großtaten in unauslöschlicher Dankbarkeit zu pflegen.

Ohne die Grundlagen der wissenschaftlichen Forschung wäre eine praktische Gesundheitsführung des deutschen Volkes unmöglich. Erst mit diesem Rüstzeug konnte und kann an die Bekämpfung der großen Seuchen und Volkskrankheiten erfolgreich herangegangen werden. Die allgemeine Hebung der Umweltverhältnisse, Wohnungs- und Ernährungsfragen, werden von uns gewiß nicht unterschätzt in ihrer allgemein und indirekt auf die Bekämpfung so gut wie aller Krankheiten wirksamen Bedeutung. Darüber hinaus aber braucht die Gesundheitsführung eines Volkes wirksame spezifische Waffen, um sie gegen bestimmte, besonders bedrohliche Erkrankungen einsetzen zu können. Eine solche Waffe ist die vorbeugende Diphtherie-Schutzimpfung. Es wird möglich und nötig sein, sie von jetzt an und noch mehr in Zukunft im großen zur Anwendung zu bringen. Wenn damit die in Deutschland schon seit 1925 wieder ansteigende Diphtheriewelle, die ihren Höhepunkt aber bereits überschritten hat und ein langsames Abklingen erkennen läßt, weiter energisch eingedämmt werden wird, so wird auch dieser Erfolg Behring zu verdanken sein.

Es ist ein wichtiger Zug an Behrings Persönlichkeit, daß er zeit seines Lebens ein Verehrer Paul de Lagardes war, der damals noch so gut wie unbeachtet war und den erst unsere Zeit wieder entdecken mußte. Aus seinen Werken hat er sich das Wort besonders vermerkt: „Die Ideale der Jugend sind Männer, aus denen eine Idee leuchtet.“ Solche Männer liebt heute nicht nur die Jugend, sondern das gesamte deutsche Volk, und so wollen wir es auch weiter halten in alle Zukunft. Ein solcher Mann, aus dem eine Idee strahlte, war Emil von Behring. Voller Stolz gedenken wir heute seiner als eines unsterblichen Vertreters deutschen Forscherfleißes, deutscher Wissenschaft und deutscher Kultur.

In der Verehrung der großen Männer unserer Geschichte wollen wir uns von keiner Generation übertreffen lassen eingedenk des Wortes des Führers:

„Dieser Staat soll nicht eine Macht sein ohne Kultur. Auch die Rüstung eines Volkes ist nur dann moralisch berechtigt, wenn sie Schild und Schwert einer höheren Mission ist.“

Der Rektor verlas folgendes Huldigungs-Telegramm an den Führer:

Anlässlich des fünfzigsten Jahrestages des Bestehens der Serum-Therapie haben sich Männer der Wissenschaft und Praxis aus dem In- und Ausland in Marburg zu einer Erinnerungsfeier an Emil von Behring versammelt. Sie entbieten dem Führer und Reichskanzler ihre ehrerbietigsten Grüße und geloben, beseelt von dem Wunsche, die Werke echter Menschlichkeit in Krieg und Frieden zu fördern, an diesem Ehrentage ihren Einsatz im Sinne des Wirkens Emil von Behrings jetzt und in aller Zukunft.

Th. Mayer

Bei einer anderen Veranstaltung des gleichen Tages konnte der Rektor bereits das Antwort-Telegramm des Führers bekanntgeben. Es lautete:

Den am fünfzigsten Jahrestag des Bestehens der Serum-Therapie zur Erinnerungsfier für Emil von Behring in Marburg versammelten Männern der medizinischen Wissenschaft und Praxis danke ich für die mir telegrafisch übermittelten Grüße; ich erwidere sie herzlichst mit meinen besten Wünschen für ihre weitere Arbeit im Dienste der Heilkunde und der Gesundheitspflege.

Adolf Hitler

Prof. Dr. C. L. Lautenschläger, Frankfurt am Main

An der Erinnerungsfeier zu Ehren des großen Forschers Emil von Behring nehmen auch die Behringwerke der I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, für die ich die Grüße und Wünsche zu diesem Tage überbringe, herzlichen Anteil; denn dieser Jubiläumstag gibt allen an diesem Werk Beteiligten Anlaß, Rückschau zu halten auf die lange Zeit seines Bestehens. Ich muß es mir versagen, hier im einzelnen den Weg aufzuzeichnen, der in wechselreichem Schicksal nun schon zwei Generationen fleißiger und tatkräftiger Mitarbeiter durch das Werk geführt hat, wie die Behringwerke und ihre Angliederungen durch eigene Kraft in gesundem Wachsen eine beachtliche wissenschaftliche, technische und wirtschaftliche Bedeutung im In- und Ausland behauptet haben, und mit wieviel Einsatz, Mühe und Hingabe das große Heer der Mitarbeiter sich zu aller Zeit um den Ausbau des Unternehmens gesorgt und es so der Bedeutung seines Gründers entsprechend zu einem der größten und modernsten Serum Institute der Welt entwickelt hat. So nehmen wir, die Mitarbeiter und Freunde Emil von Behrings, die sein Vermächtnis in diesem Werke weitertragen, gerne Anlaß, diesen geschichtlichen Tag mitzuerleben und mitzufeiern.

Um unseren Dank an den großen Forscher auch durch ein äußeres Zeichen am heutigen Tage zum Ausdruck zu bringen, hat sich die I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft entschlossen, hier an der Hauptstätte des einstigen Wirkens Emil von Behrings, drüben am Dammelsberg, ein Institut zu erbauen, genannt „Forschungsinstitut für experimentelle Therapie Emil von Behring“, an dem auch die Philipps-Universität Marburg Anteil haben wird. Die Stiftungsurkunde, die wir zu diesem Tage ausgefertigt haben, hat folgenden Wortlaut:

Aus Anlaß der 50. Wiederkehr des Tages, an dem Emil von Behring, der Schöpfer der Serum-Therapie, seine grundlegende Arbeit über das Zustandekommen der antitoxischen Immunität veröffentlicht hat, bekennen sich

die PHILIPPS - UNIVERSITÄT MARBURG AN DER LAHN,
der Behring vom Jahre 1895 bis zu seinem Tode am 31. März 1917 als ordentlicher Professor für Hygiene angehörte, die von Emil von Behring gegründet

BEHRINGWERKE AG. MARBURG AN DER LAHN sowie die
I. G. FARBENINDUSTRIE AG. FRANKFURT AM MAIN,

in deren Laboratorien und Anlagen in Höchst am Main (vormals Höchst Farbwerke) in persönlicher Zusammenarbeit mit Behring das E. v. Behring'sche Diphtherie-Heilmittel zuerst im großen hergestellt wurde, erneut zu der hohen Aufgabe, das Vermächtnis dieses großen deutschen Forschers zu wahren und sein wissenschaftliches Werk fortzusetzen.

In diesem Bestreben wird die I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft für das von Emil von Behring ursprünglich auf dem Marburger Schloßberg errichtete Institut für experimentelle Therapie, das seit dem Tode Behrings von den Behringwerken im Sinne seines Begründers fortgeführt wird, eine neue der hohen Aufgabe entsprechende Arbeitsstätte am Osthang des Dammelsberges in Marburg errichten, die den Namen Institut für experimentelle Therapie Emil von Behring Marburg an der Lahn trägt.

Für die Aufgaben des Institutes, insbesondere seine Forschungstätigkeit, wird ein beratender Ausschuß bestellt, in den die Universität Marburg und der Aufsichtsrat der Behringwerke je drei Mitglieder entsenden. Da es sich bei dem Aufgabenkreis des Institutes um Probleme des öffentlichen Interesses handelt, ist die Teilnahme führender Persönlichkeiten

der Wissenschaft und des Staates, die besondere Erfahrungen und Einfluß auf diesem Gebiete besitzen, an den Tagungen des Ausschusses vorgesehen.

Um die Forschungsarbeit des Institutes auf eine breite Grundlage zu stellen und um die wissenschaftlichen Beziehungen zu anderen Instituten durch praktische Zusammenarbeit zu vertiefen, wird in dem Institut eine Reihe von Arbeitsplätzen unterhalten, die in- und ausländischen Forschern als Gästen zur Verfügung stehen. Zwei dieser Arbeitsplätze sind der Philipps-Universität vorbehalten.

Ferner ist beabsichtigt, besonders befähigten jüngeren deutschen Wissenschaftlern, die sich der Forschung auf immunbiologischem Gebiet widmen wollen, im Institut Gelegenheit zur Ausbildung zu geben und ihnen außer der Bereitstellung aller Arbeitsmöglichkeiten und des erforderlichen Laboratoriums- und Tiermaterials einen angemessenen Monatsbeitrag zur Bestreitung des Lebensunterhaltes zu gewähren.

Die Kosten der Unterhaltung des Institutes übernimmt die I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft.

Das Institut soll auf dieser Grundlage eine Forschungsstätte zur Pflege reiner Wissenschaft sein, seine Arbeit soll im Geiste Behrings auf die Erweiterung der wissenschaftlichen Grundlagen zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten gerichtet sein, um damit der Gesundheit und Wohlfahrt unseres deutschen Volkes zu dienen und der ganzen Menschheit Nutzen zu bringen.

Marburg an der Lahn, den 4. Dezember 1940

FÜR DIE PHILIPPS-UNIVERSITÄT

Der Kurator
gez.: v. Hülfsen

Der Rektor
gez.: Th. Mayer

FÜR DIE BEHRINGWERKE
AKTIENGESELLSCHAFT

gez.: Jahn Dr. Demnig

FÜR DIE I. G. FARBENINDUSTRIE
AKTIENGESELLSCHAFT

gez.: Dr. Lautenschläger, Dr. Brüggemann

Ich habe die Ehre, Ew. Magnifizienz diese Urkunde zu überreichen und Sie zu bitten, das Institut nach seiner Fertigstellung auch in die Obhut der Universität zu nehmen. Möge das, was hier in Stein und Eisen für die Forschung geschaffen wird, sich auf das beste auswirken zum Segen der Kranken und zum Ruhme der deutschen Wissenschaft.



Der Rektor der Philipps-Universität Marburg
Prof. Dr. Th. Mayer

Als Rektor der Philipps-Universität danke ich Ihnen aufrichtig für die Überreichung der Urkunde, mit der die Arbeitsgemeinschaft zwischen I.G. Farben, Behringwerken und der Philipps-Universität begründet worden ist. Ich möchte bei dieser Gelegenheit besonders zwei Momente hervorheben. Das erste ist, daß das neu zu errichtende Institut ein Institut für die reine Forschung sein soll. Und das zweite ist, daß der Philipps-Universität zwei Arbeitsplätze an diesem Institut mit allen Rechten auf die dortigen Arbeitsmöglichkeiten und Hilfsmittel zur freien Verfügung überlassen worden sind. Ich glaube, daß wir mit dieser Gründung am Beginn einer Epoche in der Geschichte der wissenschaftlichen Forschungen und der Universitäten stehen. Da es heute nicht mehr möglich ist, die Universitäten mit allen Einrichtungen für Spezialforschungen auszustatten, ist es notwendig, daß Institute für besondere Forschungszweige errichtet werden, wie das eben in diesem Falle geschehen ist. Dieses Institut ist aber von der privaten Industrie gegründet. Damit ist die Fühlung zwischen privater Industrie und Staat aufgenommen. Staat und Industrie arbeiten hier zusammen an einem gemeinsamen Werk, um die Forschung an der Universität in der vollen Höhe und Leistungsfähigkeit zu erhalten. Darin spiegelt sich auch das Bild der allgemeinen Zusammenarbeit im Dritten Reich. So aber wird es möglich sein, im Sinne des Werkes von Emil von Behring den Auftrag, den uns der Führer für die wissenschaftliche Forschung gegeben hat, für das deutsche Volk zu erfüllen.

Prof. Dr. H. Becher
Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

An dem heutigen Feiertage der Universität nimmt die Medizinische Fakultät mit besonderem Stolze Anteil. Emil von Behring war mehr als 20 Jahre Mitglied unserer Fakultät als ordentlicher Professor der Hygiene und Bakteriologie und als Direktor des Hygienischen Institutes. In vorausschauender Ahnung, hier wohl den richtigen Boden zur Ausführung seiner großen wissenschaftlichen Pläne zu finden, hatte er den starken Wunsch geäußert, nach Marburg berufen zu werden. Seine Ahnung hatte ihn richtig geführt. In der nahen Verbundenheit mit der Landschaft und in der beschaulichen Stille des Ortes sind die Voraussetzungen gegeben, in denen Forscher- und Geistesarbeit gut gedeihen. Behring ist Marburg bis zu seinem Tode treu geblieben. Von hier aus ist die weltumspannende Ausstrahlung seiner Forscherarbeit ausgegangen, sie hat ein Lebenswerk hinterlassen, das seinen Namen mit Marburg für alle Zeiten verknüpft. Wenn Behring sich Marburg ausdrücklich als Universität ausersehen hatte, so war das nicht nur durch die Gunst der örtlichen Umgebung und der landschaftlichen Reize bedingt, vielmehr entsprang der Wunsch Behrings klarer Erkenntnis, daß damals in Marburg eine große Reihe von Männern von bestem wissenschaftlichem Rufe wirkten, von deren Nähe und Zusammenarbeit er sich Anregung und Erfolg für seine eigene Tätigkeit versprach. Zu jener Zeit erfreute sich unsere Fakultät einer besonderen Blüte, und es gab kaum ein Fach, das nicht zu seinen Vertretern Männer zählen konnte, die heute zu anerkannten Größen ihres Gebietes gehören. Hier wirkten, um nur einige Namen von Verstorbenen zu nennen, der Anatom Lieberkühn und der Physiologe Kossel, der Pharmakologe Hans Horst Meyer und der Hygieniker Rubner, der Pathologe Marchand und der Internist Krehl, der Chirurg Roser und der Gynäkologe Ahlfeld: Männer, von denen ein gewaltiger Impuls für die Fortschritte und Weiterentwicklung ihres Fachgebietes ausgegangen ist.

Behring gehörte zu jenen Hochschullehrern, deren Wirksamkeit sich besonders auf dem Gebiete der Forschung und wissenschaftlichen Tätigkeit entfaltet. Jedoch hat er auch die Lehraufgabe nicht gering erachtet, und noch als seine wissenschaftliche Tätigkeit ihn ganz in Anspruch nahm und seine Arbeiten schon einen großen Umkreis angenommen hatten, hat er regelmäßig Vorlesungen gehalten und Kurse veranstaltet. Er war nicht der Mann der großen feierlichen Rede und der zündende Dozent des überfüllten Hörsaals. Wer ihm aber im interessierten Schülerkreise am Mikroskop und Präparat zuhören konnte, der empfand, daß der große Forscher auch das starke Bedürfnis wissenschaftlicher Mitteilbarkeit und ausgeprägte klare Lehrbefähigung besaß. In zahlreichen Vorträgen auf wissenschaftlichen Tagungen und als kluger Redner in der wissenschaftlichen Aussprache hat er seine Neigung und Fähigkeit bewiesen, Forschungserkenntnis zu vermitteln und wissenschaftlicher Wahrheit zum Durchbruch zu verhelfen. Dieser Drang zur Vermittlung und Weitergabe seines Wissens- und Geistesgutes an seine Schüler hatte ihn zur Universität geführt und bei ihr gehalten. Dazu trat die klare Erkenntnis und eigene Erfahrung, daß die Forschertätigkeit auf dem eigenen Gebiete sich immer wieder nährt und Kraft holt aus den Quellen der Universitas literarum. Behrings umfassender Geist suchte und fand Anregung und Förderung, Ausgleich und Erholung im Kreise der Kollegen aus näher und weiter verwandten Gebieten und in der ernsthaften Beschäftigung mit philosophischen Problemen. Das Bekenntnis des großen Forschers Behring zur Universität, sein Wunsch an der Universität zu wirken und sein Verbleiben

bei der Hochschule ist ein überzeugender Beweis, daß nach unserer deutschen Geisteshaltung und Wissenschaftsauffassung die Forschung zur Universität gehört und besondere Stätten der Forschung in der geistigen Verbindung und in dem harmonischen Zusammenwirken mit der Universität den größten Erfolg versprechen. Der Medizinischen Fakultät fühlte sich Behring zeit lebens innerlich zugehörig und stand mit ihren Mitgliedern in regem wissenschaftlichem Austausch und geselliger kameradschaftlicher Verbundenheit. Wie ich aus den alten Fakultätsakten ersehe, nahm er an den großen und kleinen Sorgen der Fakultät lebhaften Anteil, und seine dominierende Persönlichkeit gab oft Ausschlag und Entscheidung im Für und Wider der Meinungen. Viele, die in der glanzvollen Behringzeit zu unserer Fakultät gehörten, leben nicht mehr. Jedoch findet sich unter den Teilnehmern an unserer heutigen Feier eine große Zahl, die noch die persönliche und lebendige Erinnerung an unser großes Fakultätsmitglied bewahren. Die alten Angehörigen der Philippsuniversität, so haben mir viele versichert, sind gerne hierher gekommen und Marburg im Herzen verbunden geblieben, so wie es wohl jedem ergeht, dem hier eine Zeitlang zu wirken vergönnt war.

Ich möchte unserer Freude und unserem Dank Ausdruck geben, daß uns heute zwei Männer ein Bild von Behrings wissenschaftlicher Bedeutung und seiner Persönlichkeit vermitteln, die zu den besten Kennern des Menschen und seines Werkes gehören. So wird die Leistung des Meisters eine Würdigung von hoher Warte finden und sein Leben eine Darstellung durch den befreundeten früheren Fakultätskameraden erfahren.

Behring war ein großer Baumeister am Bollwerk der medizinischen Wissenschaft gegen Krankheit und Tod. Sein Genius hat der Medizin auf vielen Gebieten neue Wege gewiesen und uns Werkgenossen Richtung und Arbeit gegeben für weitere Generationen. Wir ehren heute das Gedächtnis des großen Meisters mit der Verpflichtung, in Marburg durch ernstes wissenschaftliches Streben in seinem Geiste am Ausbau der Heilkunde mitzuwirken und weiterzuarbeiten zum Wohle und zur Gesundung unseres Volkes und der ganzen Menschheit.

Behrings wissenschaftliche Bedeutung

Prof. Dr. H. Reiter, Präsident des Reichsgesundheitsamts

Selbst das intuitive Denken von Menschen mit Hochleistungen ist abhängig von den Zeiten, in denen sie leben, da erst diese die Voraussetzung zu den Hochleistungen abgeben. Auch Behring war ein Kind seiner Zeit, der er die Voraussetzung seiner Leistungen zu verdanken hat.

Aus erbbiologisch gesunden Wurzeln gewachsen und als Jugendlicher durch ein gütiges Schicksal in einen seiner Familie an sich fremden hohen Lebenskreis hineingestellt und dort weiter-erzogen, schuf er später sein Werk.

Seine geistige Struktur war eine völlig andere als die seines großen Meisters Robert Koch, bei dem er erst das biologische Denken erlernt hat und in dessen Umgebung er die Ergebnisse dieses Denkens beobachten durfte! Behring war kein Typ eines wissenschaftlichen Fanatikers wie Robert Koch — keiner, der nur die Arbeit sah und unberührt vom sonstigen Leben um das Ziel dieser Arbeit Tag und Nacht kämpfte. Trotzdem gelang ihm aber dank seiner Intelligenz der große wissenschaftliche Wurf!

Man kann wohl sagen, daß er in seiner vor 50 Jahren geschaffenen Blutserumtherapie der deutschen medizinischen Wissenschaft den größten Erfolg der Heilkunst bescherte, der nicht als ein Zufallstreffer gewertet werden darf, sondern der organisch herausgewachsen ist aus einem logischen wissenschaftlichen Denken.

Man vergegenwärtige sich den Stand der Immunitätsforschung der damaligen Zeit: Durch den Ausbau von technischen Methoden bis zur Reinkultur krankheitserregender Mikroorganismen war mancher Krankheitserreger entdeckt worden, deren Zahl sich bei der systematisch weitergeführten Experimentaltechnik immer mehr erhöhte.

Als erster hatte Pasteur schon im Jahre 1877 angenommen, daß der tierische Organismus doch wohl Krankheitserreger in Massen enthalten müßte und man daher durch Verwendung des Blutes der erkrankten Tiere den Krankheitserreger auch außerhalb seines Trägers erhalten könnte. So fand er in diesem Jahr die Reinkultur des Milzbrandbazillus, im Jahre 1878 die des Staphylokokkus, im Jahre 1880 die des Pneumokokkus und den Erreger der Hühnercholera, im Jahre 1882 den Schweine-Rotlauf-Bazillus.

Eine zweite brauchbare Methode der Reinkultur hatten im Jahre 1878 unabhängig voneinander der englische Chirurg Lister und der Münchener Hygieniker Hans Buchner gefunden: das Verfahren der Einzelaussaat, das besonders durch den Dänen Hansen für die Reinkultur der Hefepilze mit Erfolg angewandt wurde. Im Jahre 1881 fügte dann Robert Koch als ein grundsätzlich neues Universalverfahren die Reinkultur auf festen Nährböden hinzu, die erst die ungeheure Entwicklungsmöglichkeit der bakteriologischen Forschung schuf. Mittels dieser Methode wurde von Robert Koch im Jahre 1882 auch die Spitze der bakteriologischen Kunst in der Reinzüchtung des Tuberkelbazillus erreicht.

Mit diesen Großtaten der bakteriologischen Forschung war die rein morphologische Betrachtungsweise der Infektionskrankheiten durch die Rudolf-Virchow-Schule ersetzt durch eine rein ätiologische Beurteilung der Infektionskrankheiten —; damit war auch die Voraussetzung geschaffen, an die Stelle einer symptomatischen Behandlungsweise die Methodik einer ätiologischen Therapie zu setzen.

Für deren Möglichkeit hatten schon im Jahre 1880 gewisse Beobachtungen von Pasteur mit den Hühnercholera-Bazillen gesprochen. Er hatte nämlich gefunden, daß unter bestimmten Kultur-

bedingungen die Hühnercholerabazillen ihre Wirkung verlören und sich in abgeschwächtem Zustand als solche fortzüchten ließen —; und er hatte weiter erwiesen, daß es mit Hilfe dieser abgeschwächten Kulturen möglich war, Hühner gegen vollvirulente Krankheitskeime der gleichen Art zu schützen. Es war ihm auch gelungen, durch Abschwächung von Milzbrandbazillen durch Wärme mit diesen Kulturen eine Immunisierung gegen Milzbrand zu erreichen. Mittels Abschwächung durch Tierpassage hatte sich die Möglichkeit gezeigt, gegen den Schweinerotlauf zu immunisieren —; und einen ganz besonderen Eindruck machte seine Entdeckung im Jahre 1885, die zeigte, daß es gelang, mittels Abschwächung des Tollwuterregers einen Impfstoff zu gewinnen, der eine Verhütung der Tollwut beim Menschen bewirken konnte.

Wenn man in den späteren Jahrzehnten von diesen Methoden der Abschwächung auf die Methoden der Abtötung überging, so ist hierin vielleicht mehr ein grundsätzlicher Rückschritt als ein Fortschritt zu verzeichnen, denn mit der harmloseren Verwendung von abgetöteten Keimen mußte auch eine — biologisch absolut verständliche — nicht unwesentliche Abschwächung der Wirkung in den Kauf genommen werden.

Behring wurde in eine Zeit besonderer medizinisch-wissenschaftlicher Hochspannung hineingestellt, in der man um das Problem der Tuberkuloseheilung stritt, das, von Robert Koch unter Einsatz seiner ganzen Persönlichkeit ergriffen und begriffen, doch nicht zu dem erwarteten Erfolg führte, obwohl die Entdeckung des Tuberkulins als erstes spezifisch wirksames Produkt aus den Krankheitserregern eine der bedeutendsten Großtaten der bakteriologischen Forschung darstellt.

Die Immunitätsstudien Behrings begannen mit seinem Eintritt in den Mitarbeiterkreis von Robert Koch im Anfang des Jahres 1890. Er veröffentlichte als erste Abhandlung gemeinsam mit Nissen in der Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten eine Abhandlung über die bakterienfeindlichen Eigenschaften verschiedener Serumarten. Es wurde damals nachgewiesen, daß das Blutserum von Meerschweinchen, die gegen den *Vibrio Metschnikoff* immunisiert waren, im Gegensatz zum Blutserum normaler Meerschweinchen in streng spezifischer Weise auf hochvirulente Vibrionen dieser Art stark bakterizid wirkte.

Während in diesem Falle die erworbene Immunität sich also durch die spezifische Bakterizidie des Blutes erklären ließ, konnte eine gleichwertige Erklärung in anderen Fällen nicht erbracht werden.

Behring versuchte nun in der Überlegung, daß das Überstehen einer Diphtherieerkrankung auch beim Tier eine Immunität hinterlassen würde, mit Diphtheriebazillen infizierte Tiere durch örtliche Behandlung mit Desinfektionsmitteln (Jodtrichlorid resp. Goldnatriumchlorid) am Leben zu erhalten, um hierdurch einen immunen Zustand zu erzeugen. Die genesenen Tiere zeigten auch tatsächlich eine Immunität gegen neue Infektionen, obwohl man bei ihnen bei gleichzeitiger Anwesenheit noch lebender Diphtheriebazillen weder eine Bakterizidie noch eine besondere Phagozytose feststellen konnte. Wie erwartet, erwies sich das Blutserum solcher Tiere, lebenden Diphtheriebazillenkulturen beigemischt, fähig, deren Wirkungsweise unschädlich zu machen, so daß man erhebliche Mengen dieses Diphtheriebazillen-Serum-Gemisches ohne krankmachende Wirkung gesunden Meerschweinchen einverleiben konnte. Behring schloß hieraus, daß die Diphtheriebazillen durch das Blutserum entgiftet würden — und weiterhin, daß somit die Immunität der Meerschweinchen nicht eine antiinfektiöse, sondern eine antitoxische sei.

Schon im Jahre 1888 hatten die Franzosen Roux und Yersin die Entdeckung gemacht, daß in den unerhitzten Kulturen des Diphtheriebazillus ein Gift vorhanden sei, das alle bisher bekannten

ähnlichen Gifte an Wirksamkeit weit übertrifft und im Tierexperiment das Krankheitsbild der Diphtherieinfektion erzeuge.

Sehr bald darauf gelang es Kitasato im Kochschen Institut, das Gift des Tetanusbazillus nachzuweisen, ein Erfolg, der die Entdeckung von Roux und Yersin nachdrücklichst verstärkte.

Am 4. Dezember 1890 erfolgte die Veröffentlichung der beiden Koch-Schüler Behring und Kitasato in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift mit dem Titel „Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Tieren“. Hier wurde zum erstenmal bekanntgegeben, daß es möglich war, Tiere gegen die Gifte des Diphtherie- und des Tetanusbazillus zu immunisieren, und zwar nicht nur infizierte zu heilen, sondern auch gesunde derartig vorzubehandeln, daß sie später gegen eine Erkrankung an Diphtherie oder Tetanus geschützt waren.

Man kann verstehen, daß diese Mitteilungen nicht nur in der medizinischen Gelehrtenwelt, sondern weit darüber hinaus in dem Kreis der praktischen Ärzte und in der breiteren Öffentlichkeit ein ungeheures Aufsehen erregten. Handelte es sich doch bei dieser Entdeckung um die praktische Verwertung eines biologisch gut zu analysierenden Krankheitsvorganges, der sich auf völlig natürliche Weise ohne Mitwirkung von Medikamenten abspielte, gleichzeitig aber auch um die Dokumentierung eines Parallelismus im Verhalten zweier klinisch völlig verschiedener Infektionen, die einen verheißungsvollen Ausblick auf die Beeinflussung anderer Infektionskrankheiten bot.

Bei allen früheren Versuchen, einen Organismus durch Zuführung abgeschwächter Impfstoffe zu einer Schutzstoffproduktion zu veranlassen, d. h. mittels einer spezifischen Reaktion den Körper künstlich zu zwingen, eine natürliche Infektion in einem kleineren Ausmaße zu überstehen, handelte es sich um einen Vorgang, bei dem der Körper eine aktive Leistung vollziehen mußte —, einen Vorgang, den wir hiernach als eine „aktive Immunisierung“ bezeichnen. —

Es ist das unbestrittene Verdienst von Behring, die von ihm gemachten Feststellungen einer passiven Giftimmunität für eine praktische Verwendung ausgearbeitet und auf dem Wege einer strengen Selbstkritik und unermüdlicher Ausdauer das erste spezifische praktische Heilverfahren begründet zu haben.

Besondere Schwierigkeiten erstanden aber einerseits durch die starke Variabilität des Giftbildungsvermögens der einzelnen Bazillenstämme und ferner durch die Hinfälligkeit des Giftes selbst. Auch zeigte sich ein großer Unterschied in der Giftempfindlichkeit verschiedener Tierarten. Behring versuchte eine Methodik zu finden, die eine Vergleichbarkeit der Giftwirkungen zuließ. Um genügende Mengen von geeignetem Heilserum zu gewinnen, wurde zu Versuchen an Großtieren (Pferden) übergegangen, doch erwiesen sich diese wiederum als besonders giftempfindlich.

Allen Widerwärtigkeiten zum Trotz gelang es Behring, durch eine weitere Verfeinerung der Technik die Immunität der Pferde auf beträchtliche Höhe zu bringen, so daß schon in kleinen Serummengen der Heilstoff für die Behandlung in wirksamer Menge vorhanden war —, ein Ergebnis, das besonders deshalb willkommen erschien, als sich sehr bald die Serumempfindlichkeit störend bemerkbar machte.

Auch die außerordentlichen Schwierigkeiten einer exakten Wertbestimmung des Diphtherie-Heilserums wurden allmählich überwunden: man stand ja zunächst vor einem ganz neuartigen Heilmittel, für das jeder Maßstab fehlte, denn weder das Gift (Toxin) noch das Gegengift (Antitoxin) konnte man rein darstellen und messen, sondern nur seine Wirksamkeit auf Grund des

Tierversuches schätzen. Bei diesen Arbeiten wurde Behring in maßgebender Weise von Wernicke und Knorr unterstützt. Behring selbst sagt hierzu in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1905, daß bei seinen antitoxischen Diphtheriestudien sein Freund Wernicke, der spätere Direktor des Hygienischen Instituts in Posen, sein erster und verdienstvollster Mitarbeiter gewesen sei. Damit würdigte Behring das Verdienst dieses bescheidenen Mannes, der als sein treuester Mitarbeiter den tatsächlichen Arbeitserfolg über alle persönlichen Ehrungen und Anerkennungen stellte.

Es ist wohl selbstverständlich, daß den ersten Veröffentlichungen über das neue Diphtherie-Heilserum zahlreiche Zweifel und Anfeindungen begegneten. Die von Behring hiergegen angeführten außerordentlich günstigen tatsächlichen Ergebnisse der Heilwirkungen seines Schutzserums konnten jedoch immer wieder die Richtigkeit seiner Auffassung bestätigen und machten ihn so allmählich zu einem der volkstümlichsten deutschen Ärzte, dem man den Beinamen „Retter der Kinder“ gab. Während im Jahre 1893, ein Jahr vor der allgemeinen Einführung der Serumtherapie, noch von 100 000 Einwohnern 180 an Diphtherie starben, sank diese Zahl in den darauffolgenden Jahren immer weiter ab und erreichte beispielsweise im Jahre 1939 die Zahl elf!

Nach den günstigen Erfahrungen mit dem Diphtheriebazillus versuchte Behring, wie bereits gesagt, auch für die Behandlung der Starrkrampferkrankung eine ähnliche Methodik einzuschlagen. Zu seinem zunächst großen Erstaunen waren die Heilerfolge nach einer ausgebrochenen Erkrankung an Wundstarrkrampf jedoch außerordentlich gering, — wie wir heute wissen, weil das Tetanustoxin sich rasch an die Nervenzellen bindet und damit einer Einwirkung des Antitoxins entzieht. Immerhin ergab sich bald, daß das Tetanus-Antiserum als ein gutes Prophylaktikum gelten durfte. Noch im Deutsch-Französischen Kriege 1870-71 kamen auf 10 000 Verwundete 350 Tetanus-krankte, von denen über 90% rettungslos verloren waren. Im Weltkrieg und im gegenwärtigen Krieg hat die Starrkrampferkrankung, seitdem das Tetanus-Antiserum prophylaktisch bei jedem Verwundeten angewendet wird, an Bedeutung fast völlig verloren.

Wie wohl allen Forschern, so blieben Behring doch auch schwere Enttäuschungen nicht erspart. Diese lagen auf einem dritten Arbeitsgebiet: der Heilung und Verhütung der Tuberkulose. Zunächst hoffte er, auch bei dieser Volksseuche eine ähnliche übertragbare Giftimmunität wie bei der Diphtherie- und Tetanuserkrankung erreichen zu können. Nachdem Robert Koch mit seinem Alttuberkulin nicht die erwarteten Heilerfolge erzielte, versuchte Behring in Gemeinschaft mit dem Chemiker Ruppel, aus Tuberkelbazillen-Reinkulturen stärker wirksame spezifische Stoffe zu produzieren. Es gelang jedoch nicht, mit diesen ein Antiserum herzustellen. Nach diesem Fehlschlag versuchte er, in Anlehnung an die Schutzpockenimpfung von Jenner und das alte Verfahren von Pasteur gegen Schweinerotlauf, den dem menschlichen Tuberkelbazillus ähnlichen Perlsuchtbazillus des Rindes im Kampf gegen die Tuberkulose des Menschen einzuspannen, denn Behring hielt im Gegensatz zu seinem Lehrer Robert Koch den Perlsuchtbazillus des Rindes mit dem Tuberkelbazillus für artgleich, aber von verschiedener Virulenz. Behring war also der Auffassung, daß der sogenannte *typus humanus* ein Tuberkelbazillus von geringerer Virulenz sei als der sogenannte *typus bovinus*. Es mußte seiner Ansicht nach daher gelingen, mit dem weniger virulenten *typus humanus* gegen die Perlsucht der Rinder zu immunisieren. Das für diese Zwecke von ihm hergestellte Bovovakzin, das aus lebenden getrockneten humanen Tuberkelbazillen bestand, wurde von ihm im Jahre 1901 als Impfstoff bei Kälbern empfohlen, denen zunächst eine Dosis von 4 mg und nach drei Monaten weitere 20 mg intravenös eingespritzt werden sollten. Die ersten Versuche

schiene zunächst glänzend zu verlaufen. Bald aber mußte man erkennen, daß zwar ein gewisser Schutz gegen die Perlsuchtinfektion eintrat, der aber meist nur kurze Zeit anhielt — also praktisch unwirksam war —, und der die menschlichen Tuberkelbazillen in dem geimpften Rinde bis zu drei Jahren lebend erhielt, wodurch infolge Ausscheidung der Tuberkelbazillen mittels der Milch und dem Tuberkelbazillengehalt des Fleisches schwere Infektionsgefahren für den Menschen entstanden. Damit war über dieses Impfverfahren das Urteil gesprochen!

Diese Methode der Immunisierung der Kühe bildete nur einen Teil der praktischen Auswirkungen der Auffassung von Behring über die Entstehung von Lungentuberkulose, die sich nicht mit der seines Lehrers Robert Koch deckte. Behring erschien das wichtigste Kampfmittel gegen die Tuberkulose sowohl die Immunisierung der Kühe wie die Immunisierung der Säuglinge durch die Verabreichung der Milch immunisierter Kühe. Denn nach seiner Auffassung entstände die Tuberkulose überhaupt nicht durch Einatmung von Tuberkelbazillen und niemals durch eine Infektion im höheren Alter. Sie sei vielmehr die Folge einer alimentären Infektion im frühesten Kindesalter, als deren Hauptursache die tuberkelbazillenhaltige Säuglingsmilch anzusehen sei. In der gleichen Richtung lag auch die Auffassung Behrings gegen die Pasteurisierung der Kuhmilch, wozu er äußerte, daß durch das Erhitzen die Immunkörper der Milch vernichtet würden. Ja, er ging sogar so weit, daß er die Verwendung von pasteurisierter Milch mit der hohen Kindersterblichkeit in den großen Städten in engsten Zusammenhang brachte — insbesondere dort, wo sie an ganz junge Säuglinge gegeben wurde. Gegen die Zersetzung der Milch empfahl er 1904 den Zusatz von Formalin in einem Verhältnis von 1 : 500.

Alle diese Vorstellungen haben sich längst als unhaltbar erwiesen, und die ursprüngliche Anschauung von Robert Koch über das Entstehen der Lungenschwindsucht hat diese Irrungen überwunden.

Es wäre jedoch fehl am Platze, Behring für seine damaligen Auffassungen Vorwürfe irgendwelcher Art zu machen; man erkennt nur wieder einmal, wie schwer das Hindurchdringen wirklich einwandfreier wissenschaftlicher Erkenntnisse durch Widerstände aller Art erfolgen kann. Der Kampf innerhalb der wissenschaftlichen Probleme wird und darf auch nie verschwinden, denn gerade in diesem Kampfe erfolgt Befruchtung der Probleme und die Formung wirklicher, bleibender Erkenntnisse.

Noch in den letzten Jahren vor dem Weltkrieg hat Behring seine größte Aufmerksamkeit erneut der Frage des Diphtherieschutzes der Bevölkerung zugewendet, und es war ihm vergönnt, auf diesem Gebiet die besten Erfolge für sein Ideengut zu buchen. Nachdem sich die prophylaktische Anwendung des Diphtherie-Heilserums nicht ganz durchsetzen konnte, weil der Schutz bei der passiven Schutzimmunisierung nur kurz dauert und außerdem die Gefahr der Anaphylaxie mit sich brachte, versuchte er, auf dem Wege der aktiven Immunisierung mittels Anwendung eines Diphtherie-Antitoxingemisches zu seinem Ziel zu gelangen. Ein nur geringer Überschuß von Toxin genügte, um eine starke Antitoxinbildung einzuleiten, während er gleichzeitig die Gefahr der Anaphylaxie dadurch zu vermindern suchte, daß er bestrebt war, den antitoxischen Effekt des Antiserums durch eine möglichst weitgehende Entfernung aller artfremden Eiweißkörper zu erreichen.

Die durch Behring geschaffene aktive Diphtherieschutzimpfung wird nunmehr seit Jahren in Deutschland und außerhalb Deutschlands in größerem Umfange durchgeführt und ist in Deutsch-

land seit dem 2. Oktober 1937 durch einen Ministerialerlaß sogar staatlich empfohlen. Haben sich in der Zwischenzeit auch die hierzu dienenden Präparate gewandelt, so ist das Wesentlichste doch geblieben. Über eine frühere Stufe dieser Entwicklung, in der die Behringwerke bereits einen recht brauchbaren Impfstoff in Form der Toxin-Antitoxin-Flocken (TAF) herstellten, bei dem schon eine Entfernung sämtlicher nichtspezifischer Stoffe erreicht war, wurde seit 1923 von Ramon ein völlig atoxischer, aber voll antigener, irreversibler Impfstoff hergestellt (das Anatoxin oder Formoltoxoid), in dem einer frischen Diphtherie-Bouillon-Kultur eine Formollösung zugesetzt war. Die Entwicklung ging jedoch auch über diese Impfstoffe hinweg und findet heute wohl in dem vom Hygienischen Institut Anhalt angegebenen Impfstoff „Ditoxoid-Asid“, einem Diphtherie-Alaun-Formol-Toxoid, ferner in dem Diphtherieimpfstoff Behring ALFT der Behringwerke und dem Aluminium-Hydroxyd-Toxoid-Impfstoff der Sächsischen Serumwerke ihre Krönung.

Zeigen alle diese Impfstoffe gegenüber den ursprünglichen von Behring angefertigten wesentliche Verbesserungen sowohl nach der Seite der spezifischen Wirkung wie nach der Verminderung unspezifischer Folgen, so gebührt Behring ohne Zweifel das Verdienst, die Grundlinien sowohl der passiven wie der aktiven Diphtherie-Immunisierung festgelegt zu haben. Millionen von gefährdeten oder bereits an Diphtherie erkrankten Kindern verdanken ihm ihr Leben.

Die Arbeit Behrings, um deren Erfolg auch er in seinem Leben ständig kämpfen mußte, hat sich zu einer ungeheuren Bereicherung unseres Volkes entwickelt, denn es gelang mit seinen Arbeitsergebnissen die heranwachsenden jungen Kräfte unseres Volkes in weitestem Maße gesundheitlich sicherzustellen.

Um so mehr sollte man den Bestrebungen unverantwortlicher Eigenbrötler entgegenzutreten, die die Großtat eines Behring mit der Behauptung zu leugnen versuchen, daß auch seine Methode des Diphtherieschutzes und des Diphtherieheilens nicht imstande sei, alle Gefährdeten zu retten. In den meisten Fällen ist nach einwandfreien Beobachtungen das Versagen dieser Methodik nur darauf zurückzuführen, daß sie nicht rechtzeitig angewendet wurde.

Ich glaube, daß gerade der heutige Tag geeignet ist, mit aller Entschiedenheit darauf hinzuweisen, daß es zur Zeit keine wirksamere Diphtheriebehandlung gibt als die durch Behring inaugurierte, und daß daher jede Nichtanwendung der Heilserumtherapie bei einer Diphtherieerkrankung zu den schlimmsten Kunstfehlern gerechnet werden muß, die man sich zuschulden kommen lassen kann. Es wäre dringend erwünscht, daß diesen Unverantwortlichen endlich durch eine klare Rechtsprechung das Gewissen geschärft wird. Mit Bedauern muß leider immer wieder festgestellt werden, daß es diesen Angeklagten durch eine geschickt konstruierte Formulierung der Schuldfrage häufig gelingt, sich einer Verurteilung zu entziehen. Man sollte sich vergegenwärtigen, daß jeder derartige Freispruch den Diphtherietod zahlreicher anderer Kinder zur Folge hat.

Die heute so stark betonte Notwendigkeit des biologischen Denkens unserer Ärzteschaft sollte besonders geeignet sein, die Tat eines Behring in ihrer ganzen Größe erkennen zu lassen, denn wohl kein anderes Heilverfahren, keine andere Prophylaxe beruht so stark auf einem so exakten biologischen Denken wie das Lebenswerk Behrings!

Wir alle danken in dieser Stunde Behring für das, was er durch seine Tat dem deutschen Volk und der ganzen Menschheit schenkte, und mit uns danken ihm viele Millionen von Müttern, denen Behring durch sein Werk half, ihr Liebstes zu erhalten.

Behring als Persönlichkeit
Prof. Dr. L. Brauer, Wiesbaden

In letzter Zeit wurde in Darlegungen aller Art, besonders auch in den Ausführungen des Herrn Präsidenten Prof. Dr. Reiter, Rechenschaft abgelegt über die sachlichen Leistungen Behrings und deren segensreiche Auswirkung. Mir bleibt heute die Aufgabe, diesen objektiven Ergebnissen durch eine Schilderung der Persönlichkeit das Subjektive zur Seite zu stellen.

Eine große, weithin wirkende Leistung ist zu allen Zeiten gebunden an eine in menschlicher und charakterlicher Hinsicht weit überragende Gestalt. Erst auf dieser Grundlage kann ein großes Werk entstehen, sich durchsetzen und zur endgültigen Anerkennung gebracht werden. Auf Behring trifft in besonders hohem Maße die Erfahrung zu, daß sein Einfluß auf Kultur und Fortschritt eben nicht nur von den Leistungen, sichtbaren und unmittelbaren Erfolgen abhängt, sondern in gleichem Maße von dem geistigen und sittlichen Wert der Denkart und der Ziele. Erst die Summe dieser Einzelheiten bedingt die Bedeutung dieses Mannes.

Die Voraussetzungen für das Wirken Emil von Behrings waren vielgestaltig. Sein Erfolg erwuchs auf der kritischen Verarbeitung und der mutigen Verfechtung dessen, was sein Verstand sah und die Phantasie ihm offenbarte.

Emil von Behring war ein exakter, unbestechlicher Wissenschaftler, den zudem von Beginn an die Überzeugung beseelte, daß eine ärztlich wissenschaftliche Arbeit letzten Endes zum Wohle der leidenden Menschheit praktische Ergebnisse zeitigen müsse. Er gehörte zu jenen seltenen Erscheinungen, deren Auftreten mit einer Umwälzung bestehender, tief eingewurzelter Meinungen verknüpft ist. Sein Wirken ist nicht mit der im eigenen Dasein entwickelten Erkenntnisfähigkeit und Tatkraft begrenzt; es geht über sein Eigenleben weit hinaus.

Behring ist ein Kämpfer der geistigen Kraft seines deutschen Volkes, ein Mann, der über die heimatlichen Grenzen hinaus, durch die erfolgreiche Bekämpfung des Tetanus und der Diphtherie Millionen meist jugendlichen Menschen einen qualvollen Tod und ihren Familien bitteres Leid ersparte. Emil von Behring hat kein leichtes Leben gehabt. Aus bescheidenen Verhältnissen stieg er durch hohe geistige Fähigkeiten, klare Zielsetzung, unermüdlichen Fleiß und einen eisernen Willen zu den höchsten Stufen in seinem Volke empor.

Er war das fünfte von 13 Kindern eines westpreußischen, einer alteingesessenen Familie entstammenden Schullehrers. Frühzeitig traten seine Begabung und ein ungewöhnlicher Eifer zutage, auf Grund dessen er dem humanistischen Gymnasium von Hohenstein zugeführt wurde, dort auch dank der treuen Fürsorge seiner Lehrer trotz der großen, im elterlichen Hause herrschenden wirtschaftlichen Not verbleiben konnte. Das mit besonderem Nachdruck betriebene Studium der alten Sprachen hat seinen literarischen Geschmack geschult und seinen Sinn für psychologische und moralkritische Fragestellungen geweckt. Behring suchte sich als Junge zielbewußt fortzubilden. Hierzu gaben die strenge altpreußische Erziehung im Elternhause und später der Einfluß akademisch gebildeter, wohlgesinnter humanistisch denkender Lehrer die Voraussetzungen. Emil von Behring ist ohne die humanistische Erziehung und Bildung nicht zu denken. Auf dieser Grundlage erwuchs die große Allgemeinbildung, die er besaß. Er erfuhr eine Schulung des Geistes, die ihn befähigte, exakt und präzise zu denken und die ihm einen Idealismus mitgab, der ihn durch sein Leben begleitete. Seinen Interessen und charakterlichen Veranlagungen, nicht einem blinden

Zufall, dankte von Behring während dieser Schuljahre eine wohlverdiente Förderung. Schon war er dem Studium der Theologie bestimmt, da erreichte ihn im letzten Augenblick, kurz vor der Abfahrt zur Universität, eine Botschaft seitens des Pfarrers Leipolz in Raudnitz, der ihn wissen ließ, daß sein sehnlichster Wunsch, sich der Medizin zu widmen, in Erfüllung gehen werde.

Der Vermittlung des Oberstabsarztes Dr. Blumensaht war es zu danken, daß Behring 1874 auf das Medizinische und Chirurgische Friedrich-Wilhelm-Institut in Berlin, auf die bekannte Pepinière, übersiedeln konnte. Damit eröffnete sich dem jungen Behring eine neue Welt. Der Beginn seines Studiums fiel in eine Zeit, in der unter der Nachwirkung eines siegreichen Krieges die kraftvolle jugendliche deutsche Nation zu einem mächtigen Aufblühen kam. Damit bietet jene Zeit vielfältige Beziehungen zu der heutigen.

Den jungen Studenten erfüllte neben dem Verlangen nach ärztlicher Kenntnis und dem Bemühen, eine eigene und persönliche Linie zu finden, auf das lebhafteste ein suchender Bildungseifer. Seine Altersgenossen schildern seinen Fleiß, berichten aber auch, daß er niemals ein Spielverderber, nie ein Streber gewesen wäre. Behring machte in jungen Jahren alles mit, was aufkam. Er war auch in späteren Zeiten in passenden Stunden ein froher Genießer, ein Bejaher des Lebens. Er hatte einen trockenen Witz, eine Neigung zu humorvollen Spöttereien; er galt seinen Kameraden als ein treuer Freund. Schon damals trat bei dem Studenten, erst recht aber späterhin zutage, wie sehr sein Denken auch in fröhlichen Stunden erfüllt blieb von jeweiligen literarischen Eindrücken, seinen ärztlichen Erfahrungen oder seinen eigenen Studien.

So zeigte sich denn schon in den jungen Jahren, wie aus eigener charakteristischer Stärke und aus Eindrücken der Umwelt bei dem einfachen ländlichen Jungen die Eigenschaften sich entwickelten, die Emil von Behring zu einer auch die kulturell hochstehenden Schichten seines Volkes und des Auslandes überragenden, ja vielfältig beherrschenden Persönlichkeit werden ließen.

Seine Veröffentlichungen geben vielfach Belege von seinen fein durchdachten, inhaltlich und in der Form auf das äußerste zugespitzten Beschreibungen seiner Versuche und Ideen. Daneben hat er nicht selten seinem Subjektivismus breiten Raum gelassen und häufig eine schneidende Polemik entwickelt, denn es war ihm beschieden, sein ganzes Leben kämpfen zu müssen.

Einen besonderen Nachdruck legte Behring immer wieder auf seine ersten Arbeiten. Rückschauend ist diese an den Jodpräparaten gesammelte Erfahrung nicht nur wissenschaftlich-geschichtlich interessant; sie hat auch ein psychologisches Gewicht, insofern hier wieder einmal ein besonders treffender Beleg für die durch den schwedischen, seinerzeit in Helsingfors wirkenden Physiologen Tigerstedt vertretene Ansicht erbracht wird, daß fast immer bei genial begabten, schöpferischen Menschen die eigentlich tragende Idee sich in den jugendlichen Jahren herausbildet; und daß die späteren Jahre dann der Abrundung und Ausgestaltung der früh erfaßten Grundideen gewidmet sind.

An der Ausgestaltung dieser seiner frühen Erfolge hat Emil von Behring dann bis an das Ende seines Lebens mit einem gewissen genialen Starrsinn, mit einer Forschungsweise, die er selbst öfters als monoman zu bezeichnen pflegte, gearbeitet, stets dem gleichen Ziele getreu, wirksame Heilmittel gegen Infektionskrankheiten zu finden.

„Ich bin von dem Streben geleitet gewesen, meine Lebensaufgabe auf ein wichtiges und würdiges Ziel zu richten. Deswegen habe ich vielleicht von vornherein eben solche Krankheiten gewählt, die den Menschen treffen und die bis jetzt mit anderen Medikamenten noch nicht bekämpft werden können“, so lauten Behrings eigene Worte.

Der Mann dieses Entwicklungsganges tritt uns in besonderer Weise entgegen in den Beziehungen zu seinem Lebenswerk.

Mit seltener Klarheit zeichnet sich in scharf voneinander abzugrenzenden Perioden das Lebenswerk Behrings ab. In den wenigen Jahren, in denen grundlegend die Serumtherapie geschaffen wurde, in denen Behrings Ideen so überraschend und sprudelnd zum Siege kamen, trat ganz besonders der scharfe, klar sondernde Verstand zutage: die Folgerichtigkeit, mit der er einmal aufgegriffene Ideen durchführte, Nebensächliches beiseite schiebend und Wichtiges erkennend. Zwar trat in dieser ersten Lebensphase schon deutlich die streitbare Natur Behrings zutage. Im ganzen aber fand eine Gegnerschaft zunächst kaum Zeit sich herauszubilden.

Anders ging dieses in den folgenden mühseligen Jahren, die der praktischen Auswirkung seiner Entdeckungen gewidmet waren. Hier galt es, in oft zähen, harten Kämpfen sich gegen so manch einen Autor zu behaupten, der die neuen Ideen aufgegriffen hatte und sich nun selbst einzuschalten suchte. Es ist außerordentlich reizvoll, die vielen Publikationen jener und auch der späteren Zeit vom Standpunkt der Publizistik zu verfolgen. Die Art seines Stiles und seiner Deduktionen ist von einer Schärfe und Präzision, wie man sie selten findet.

Den Lebensweg und die Entwicklung Behrings kann man nicht schildern, ohne zweier Männer zu gedenken, deren Wertschätzung Behring sich durch sein Leisten und seine Wesensart erwarb und die ihm auf dieser Grundlage zu väterlichen Freunden und Förderern wurden: des damaligen Chefs des preußischen Militärsanitätswesens, Alwin v. Coler, der in großzügigster Weise die Notwendigkeit erfaßte, tüchtigen jungen Militärärzten die Möglichkeit zu einer wissenschaftlichen Fortbildung zu geben, und des damaligen Personalreferenten im Kultusministerium, Geheimrat Althoff, dessen sichere Menschenkenntnis und weitverzweigte Anteilnahme an allen Bekundungen des deutschen geistigen Lebens den Universitäten einen ungewöhnlichen Aufschwung verliehen. Althoff hatte die große Bedeutung der Behringschen Forschung, aber auch die Kraft seines Wesens und seiner Persönlichkeit erkannt und in all den folgenden Jahren zu schützen und lieben gelernt.

Die erste Begegnung Behrings mit Althoff, von der er mir, aber auch anderen, berichtete, ist für beide so charakteristisch, daß es mir gestattet sein möge, sie etwas ausführlicher zu bringen. Behring hatte sich als junger Stabsarzt in Helm und Schärpe vor Übersiedlung an die Universität Bonn bei dem schon damals so machtvollen, ja vielfach gefürchteten Ministerialdirektor Althoff zu melden. Als er das Zimmer betrat, war dieser noch mit der Beendung eines Briefes beschäftigt und bat, sich einen Augenblick gedulden zu wollen. Doch als dieses zu lange währte, schlug Behring, der glaubte, nicht die nötige Beachtung zu finden, die Hacken zusammen und bat, man möge ihm eine andere Zeit bestimmen, da er offenbar jetzt störe. Überrascht und nicht ohne Entrüstung frag Althoff, ob der Herr Stabsarzt denn nicht einen Augenblick warten könne, worauf dieser die Antwort gab: „Ja, er selber könne wohl warten, aber jetzt trage er den Rock seines Königs.“ Diese Antwort sei Althoff so überraschend, ja wohl auch belustigend gewesen, daß er sofort sein Schreiben unterbrach und sich nun Behring mit größtem Interesse und in einer längeren Aussprache zuwandte. Damit entwickelten sich, wie Behring humorvoll zu schildern wußte, die ersten Anfänge der später so tief verankerten Freundschaft und wechselseitigen Verehrung.

Althoff setzte es im Jahre 1895 gegen zahlreiche Widerstände durch, daß Behring in die Marburger Medizinische Fakultät als ordentlicher Professor für Hygiene überführt und zum Direktor des dortigen Hygienischen Institutes ernannt wurde. Damit kam ein lang ersehnter Wunsch zur

Erfüllung. Für Behring begann eine neue Welt. Marburg wurde ihm zur zweiten Heimat. Als er sich dort niederließ, war er berühmt, aber auch umstritten. Beide Empfindungen, die man ihm entgegenbrachte, haben ihn nicht beirrt.

In diesen Jahren stand ihm sein Freund Wernicke treu zur Seite. „Wir waren“, so schrieb dieser, „tätlich zusammen und sprachen eigentlich von nichts anderem als von der Möglichkeit der Heilung der menschlichen Diphtherie.“ Auch sein leider nur zu früh verstorbener Schüler Römer, desgl. Much, Schloßberger, Zeißler und andere waren an diesen Arbeiten maßgebend mitbeteiligt.

Doch nicht nur die praktische Ausgestaltung der wissenschaftlichen Erkenntnis war zu schaffen, es galt auch, die wirtschaftlichen Grundlagen sicherzustellen, um diese vielen und teuren Versuche in großzügigster und energischster Weise durchzuführen.

Für die Bearbeitung des Tetanus-Serums, das zuerst der Praxis zugeführt werden konnte, gab das Landwirtschafts-Ministerium namhafte wirtschaftliche Unterstützung, da es sich um die Beschaffung eines Heilmittels gegen diese „landwirtschaftlich wertvolle Tiere“ bedrohende Krankheit handelte.

Als es nun aber galt, vom Staat im Interesse der Kinder für die Bearbeitung und Einführung des Diphtherie-Serums eine entscheidende Hilfe zu erlangen, versagte dieser. So mußte denn Behring zunächst selbst einspringen. „Nicht bloß das wenige, was ich an Existenzmitteln besaß, sondern auch meinen ganzen Kredit hatte ich aufwenden müssen, um die experimentellen Arbeiten fortsetzen zu können.“ Mit Wernicke betonte Behring, wie bedenklich die Situation wäre, wenn man eines Tages zu der Aussage gezwungen wäre: „Wir wissen, es gibt ein spezifisches Heilmittel gegen die Diphtherie des Menschen, wir haben es bloß nicht und können es auch im günstigsten Fall — unsere dauernde Arbeitsfähigkeit und Arbeitsfreudigkeit vorausgesetzt — erst in einigen Jahren bekommen.“

Dieser zum Schluß erfolgreiche Kampf, sich selbst die umfangreichen Geldmittel zu schaffen, ist für die Beurteilung der Persönlichkeit von ausschlaggebender Bedeutung.

Da eine staatliche Unterstützung ausblieb, war es nun der privaten Initiative, dem Einspringen der Höchster Farbwerke (1892), zu danken, daß diese Sorge behoben wurde. Von nun an konnte das Serum in genügender Menge hergestellt werden, und von diesem Augenblick an war Behring, dessen Einnahmen sich jetzt in zunehmendem Maße steigerten und dem bald durch den Nobelpreis noch weitere Mittel zuflossen, zu völlig unabhängiger wissenschaftlicher Forschung und praktischer Arbeit befähigt. Damit blieb er ein freier und unabhängiger Mann. Nicht zu kapitalistischen Maßnahmen, sondern zur Förderung seines großen Lebenszieles setzte Behring diese beträchtlichen Geldmittel restlos ein.

So sehen wir denn an der Art, wie Behring sich persönlich für sein Lebenswerk einsetzte, und an der Auswirkung dieses Strebens, daß nur auf der Basis einer vollkommen unabhängigen, freien Wissenschaft in letzter Linie auch ein großes praktisches Resultat erwachsen kann. Es ist eine Sache des Charakters, ob eine Persönlichkeit, wie dieses so oft geschieht, hängen bleibt in der theoretischen Ausgestaltung ihrer Vorstellungen oder ob sie — ihrer Naturveranlagung entsprechend — an diesen ihren Ideen und Theorien an sich kein Genüge findet, wenn aus denselben nicht gleichzeitig ein praktischer Nutzen für die Menschheit erwächst. Es ist die Aufgabe übergeordneter Behörden oder machtvoller privater Vereinigungen, in breitester und freier Weise wissenschaftliche Forschung, überprüfende Untersuchung und Entdeckung anzuregen und die Anwendung dieser Erkenntnisse der Menschheit zum Fortschritt sich auswirken zu lassen.

Behring führte diese Gelder wieder der Quelle zu, der sie entstammten, seiner Wissenschaft. Es ist dieses eine besonders typische Charaktereigenschaft Behrings und im höchsten Grade bezeichnend, wie dieser Mann zu seinem Werke stand. — In jener Zeit, in der Behring zur Macht kam, nahmen manche Leute Anstoß daran, daß er sich seine wissenschaftlichen Ergebnisse patentieren ließ. Behring hat sich um diese Anschauungen nicht gesorgt. Er hatte den Mut, wenn es notwendig war, im Leben auch allein zu stehen und gelegentlich recht deutlich eine gewisse Rücksichtslosigkeit, manchmal auch einen gewissen Egoismus zutage treten zu lassen. Behring kannte keine Furcht vor den Menschen, auch nicht vor den wechselnden Dogmen wechselnder Zeiten.

Behring blieb trotz aller Anerkennung und aller wirtschaftlichen Erfolge eine im Grunde bescheiden lebende, zwar selbstbewußte, aber nie überhebliche, von unermüdlichem Arbeitseifer durchdrungene Persönlichkeit, und doch hätten die Auswirkungen, die seine Entdeckungen in der weiten Welt zeitigten und das große Ansehen, dessen er sich damals erfreuen durfte, recht wohl ihn zu einer anderen Einstellung bringen können. Wer die Jahre, in denen das Tetanus- und vor allem das Diphtherie-Heilserum zur praktischen Anerkennung kamen, miterlebte, wer die zahllosen, oft überschwenglichen Dankesbriefe glücklicher Eltern einsehen konnte, die dem Wissenschaftler dafür dankten, daß er durch sein Serum ihnen das Kind erhalten hatte, und wer verfolgt, wie mit dem Einsetzen der Serumtherapie die Mortalität der Diphtherie so rapide absank, der muß es als eine ganz besonders wertvolle Eigenschaft Behrings auch hervorheben, daß er durch alle diese Vorgänge sich nicht abbringen ließ von seiner natürlichen Wesensart und seinen Zielen.

Bevor weitere Arbeiten in Angriff genommen werden konnten, bedurfte Behring als Erholungszeit einer längeren Reise. Ein Aufenthalt in Capri gab Gelegenheit darzutun, wie auch in solchen Zeiten Behrings schaffender Geist nicht ruhen konnte. In Capri, dessen Wasserversorgung ungünstig ist, entwarf er die Pläne zu einer Talsperre. Er erwarb einen kleinen Landsitz und vor allem in den engen Straßen der zusammengepferchten Häuser einen alten Palazzo, der an sich wertlos erschien, dem er aber dadurch Wert gab, daß er gleichzeitig ein vorgelagertes Häuserquadrat aufkaufte, die armseligen Hütten niederriß und damit einen freien Platz schuf, der auch nach ihm Piazza Behring benannt wurde.

Nach Abschluß der Tetanus- und Diphtherie-Arbeiten und nach Einschaltung dieser Erholungszeit wurden in unermüdlicher Schaffenskraft — zeitweise bis zum körperlichen Zusammenbruch — seine viel umstrittenen, in heutigen Zeiten aber in zunehmendem Maße wieder richtig gewürdigten Tuberkulose-Arbeiten in Angriff genommen. Behrings Streben galt auch bei der Tuberkulose vor allem der Bekämpfung, der Heilung und Vorbeugung. Wohl bedachte er die allgemeinen hygienischen Maßnahmen und deren Auswirkungen, doch erst von der Immunbiologie, und nur bei derartigen Methoden, erhoffte er — wie auch heute mit ihm noch viele gewichtige Forscher — die Waffe zu finden, die geeignet ist, die in allen Kulturvölkern tief verankerte Tuberkulose erfolgreich angreifen und damit ausrotten zu können.

Es ist im Rahmen dieses kurzen Berichtes nicht möglich, auch nur annähernd über die Anpassungsfähigkeit den aufkommenden Schwierigkeiten gegenüber, über das Erdenken neuer Versuchswege und über die zähen Bemühungen Rechenschaft abzulegen, die Behring diesem Gebiete widmete.

Ich selbst konnte, als mir das Glück ward, neben Behring sechs Jahre der Marburger Fakultät anzugehören, seiner Vorlesung beiwohnen und bei meinem eigenen Interesse für die Tuberkulose

die Gelegenheit zu mancherlei Diskussionen finden und zu Behring ein persönliches Verhältnis schaffen. Ich sah ihn auch, als er unter der Bürde seiner Tuberkuloseforschungen und mancher polemischer und äußerlicher Vorgänge des ärztlichen Rates bedurfte. Später sah ich Behring in Hamburg, von wo aus das damals etwas ungewöhnliche Unternehmen einer gemeinsamen dreiwöchigen Autoreise der beiden Ehepaare durch Deutschland, über die Alpen an die italienischen Seen unternommen wurde. Aus den sich in dieser Zeit vollziehenden engeren freundschaftlichen Beziehungen entwickelte sich auch die Möglichkeit, an der für die Zukunft Behrings und seiner Familie wichtigen Begründung der heutigen Behringwerke einleitend und dann auch entscheidend mitzuwirken.

Nie werde ich jene Morgenstunden vergessen, die wir bei herrlichem Wetter auf einer Hotelterrasse in Varenna und im Anblick von Bellagio verbrachten, in denen Behring im September 1911 — also beinahe am Ende seiner Tuberkulose-Arbeiten — und nunmehr in abgeklärter Stimmung mir in wohl dreistündiger Darlegung und Diskussion die Grundlagen seiner Anschauungen und Erfahrungen über das Tuberkulose-Problem entwickelte.

Wie Koch, so hat auch Behring einen endgültigen Sieg auf dem Gebiete der Behandlung und Bekämpfung der Tuberkulose nicht errungen. Die Probleme waren damals ebensowenig wie in heutiger Zeit zu der notwendigen Reife gekommen. Unsere heutige Generation steht diesen Kämpfen noch viel zu nahe, um sie wirklich mit voller Objektivität und gerecht zu beurteilen.

Aber Wert und Bedeutung geistiger Leistungen und Ziele dürfen nicht nur beurteilt werden nach ihrem unmittelbaren, klar zutage tretenden Erfolge. Weit entscheidender ist oft die Nachwirkung ausgestalteter Grundsätze und Ideen. Die Entwicklungsgeschichte der Wissenschaften, ganz besonders der Geisteswissenschaften, denen wir in gewissen Grenzen die Arbeiten im Bereich auch der theoretischen Medizin, so wie Behring sie betrieb, zuordnen müssen, zeigt gar häufig, daß Gedankengänge, die den Zeitgenossen unverständlich bleiben, erst nach langen Zeitläufen im großen und dann oft auch erst praktisch zur richtigen Bedeutung kommen. Diese allgemeingültige Erfahrung gilt ganz besonders auch von den Arbeiten Emil von Behrings auf dem Gebiete der Tuberkulose, jener Endemie, die wir mit gewaltigen Geldmitteln zwar zeitweise eindämmen, die wir aber nur dann wirklich erfolgreich bekämpfen oder gar werden ausrotten können, wenn wir uns wieder zurückfinden zu den Anschauungen Emil von Behrings.

Um die Bearbeitung des Tuberkulose-Problems, wie es damals führend in den Händen von Koch und Behring lag, um die Polemiken, die sich in jenen Zeiten entwickelten, um die sich überstürzenden Gedankengänge und Versuchswege richtig begreifen zu können, muß man die große Erregung miterlebt haben, die der Kochschen Entdeckung des Tuberkelbazillus, dann des Tuberkulins und der hierauf aufgebauten weitgehenden, aber leider später versagenden therapeutischen Hoffnungen folgten. Ich selbst war Patient in Davos und habe die Erregung und die Hoffnungen, später die Verzweiflung miterlebt, die einige tausende Tuberkulöse aller Völker erfaßte, als Koch und seine Schüler mit der Tuberkulin-Therapie hervortraten und als diese dann später versagte.

Ich stand auch unter der Einwirkung der zähen Kämpfe, die sich in den darauf folgenden Jahren vielerorts, etwa bis zu Beginn des Weltkrieges, auf dem Gebiete der Tuberkulosebekämpfung entwickelten.

Neue Geschlechter werden auch auf diesem Gebiete mutig das auskämpfen müssen, was damals im Streit der Meinungen und bei dem damaligen Stand der Erkenntnisse nicht zu lösen war.

Manch eine Schlacke, manch ein Irrweg, manch ein Befangensein in fehlerhaften Vorstellungen wird hierbei zu beseitigen sein.

Aber wenn ich heute nicht nur dem Werk, sondern vor allem auch der Wesensart, der Denkweise und der Zielsetzung und damit der Auswirkung der gesamten Persönlichkeit von Behrings gerecht werden soll, dann habe ich — gerade aus persönlichen Eindrücken und geführt von dem wissenschaftlichen Glauben, der mir aus den Darlegungen Behrings verblieb — die Pflicht und das Recht, in aller Subjektivität zu sagen, daß m. E. nur auf der Basis der von Behring entwickelten leitenden Ideen, nicht etwa in Verfolg mancher inzwischen als irrig erkannten Einzelheiten es möglich sein wird, über die große Endemie, die Tuberkulose, die alle Kulturvölker gleichmäßig durchdringt, Herr zu werden.

So sah ich von Behring, und so wirkt sein Streben und seine Leistung auf dem Gebiete der Tuberkulose-Forschung in dem Denken zahlreicher Gelehrter unserer Heimat und auch des Auslandes weiter.

Wie Koch sich damals nach all den vielfältigen, aber leider vergeblichen Bemühungen, die Tuberkulose einer Therapie oder Prophylaxe entgegenzubringen, den Tropenkrankheiten zuwandte, so widmete Behring sich erneut seinen Studien über Diphtherie. Die letzten Lebensjahre in Marburg galten der Diphtherie-Schutzimpfung, deren zunehmende Bedeutung in den neuzeitlichen Arbeiten deutlich zutage tritt.

Neben dem erfolgreichen Wissenschaftler steht eine große Persönlichkeit von hoher allgemeiner Bildung. Schon in jugendlichen Jahren tritt unter der Nachwirkung seiner humanistischen Vorbildung sein Interesse für philosophische oder soziologische, literarische oder wirtschaftliche, künstlerische oder theologische Fragen zutage. — Behring führte eine ausgedehnte Korrespondenz mit vielen Größen der Zeit, er äußert sich zu zeitgenössischen kulturpolitischen Ereignissen, entwirft philosophische Probleme, exzerpiert klassische und zeitgenössische Schriftsteller und steht auch gesinnungsmäßig mit einem oft seherischen Patriotismus mitten in den politischen Problemen seiner Epoche. Über der scheinbar so realistischen, zeitweise harten, oft spöttelnden, streitbaren Persönlichkeit von Behring lag ein eigenartiger Reiz, ein poetischer Hauch.

In Marburg verbrachte Behring die schwerste, aber auch glücklichste Zeit seines Lebens. Er hatte Freunde, einen lebendigen Kreis von Forschern und Gelehrten und ein überaus glückliches Familienleben. Dazu gab ihm das Schicksal eine kluge, ihn immer verstehende Frau zur Lebensgefährtin, die den sechs Söhnen eine fröhliche und mutige Leiterin ihres jungen Lebens wurde. Immer bewahrte Behring seine einfache, natürliche Persönlichkeit. Aus vielen Familiendokumenten, aus zahlreichen Erlebnissen und brieflichen Überlieferungen tritt diese menschliche Seite in sympathischer Weise hervor. Behring war ein kraftvoller Mann, frei von Eitelkeit, wohl aber erfüllt von einem berechtigten Selbstvertrauen. Diese seine Wesensart trat besonders auch im Kreise der Familie zutage.

Am 31. März 1917, mitten im Weltkriege, starb Behring, den wir heute im großen deutschen Freiheitskrieg wieder so ehren, wie er damals schon — trotz des Krieges — in aller Welt geehrt wurde.

Behring ging aus dem Leben als ein großer, in der weiten Welt geachteter und anerkannter Gelehrter. Er steht vor uns als der stolze deutsche Mann, dem auch auf der Höhe seines erfolgreichen Lebens die sittliche Strenge verblieb, die ihm das Elternhaus und seine Schule mit auf den Lebensweg gaben.

Gauleiter Staatsrat K. Weinrich

Am heutigen Tage gedenkt unsere alte, ehrwürdige kurhessische Landesuniversität Marburg in einer festlichen Veranstaltung ihres ehemaligen Professors der Hygiene und Direktors des Hygienischen Instituts, Emil von Behring.

Mitten im Kriege haben wir uns doch Zeit genommen, um Art und Bedeutung der Leistungen eines großen Forscherlebens herauszustellen und zu würdigen. Denn wir ehren in Emil von Behring nicht nur den schöpferischen Arzt, dessen unablässige stille Forschertätigkeit die medizinische Wissenschaft und die Heilkunde auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten zu der heute erreichten Höhe geführt hat und der damit nicht nur seinem Volk, sondern der ganzen Welt einen unschätzbaren Dienst geleistet hat. Wir erkennen in seiner Persönlichkeit vielmehr dieselben großen Grundkräfte am Werke, die das Abendland einst aus der geistigen Bevormundung durch lebensfremde Mächte gerettet und jene Blüte der freien wissenschaftlichen Forschung herbeigeführt haben, ohne die unsere Gegenwart nicht verstanden werden kann und deren Bedeutung als gestaltende Kraft gerade wir Nationalsozialisten immer wieder betont haben. Auch Behring hat sich nie gefragt, ob sich seine Bemühungen wirtschaftlich lohnten; in ihm lebte nichts als der feste Wille, auf seinem Gebiete die Natur zu veranlassen, ihre Geheimnisse kundzutun, um damit dem Menschen seiner Zeit und ganzen kommenden Geschlechtern das kostbare Gut der Gesundheit wiederzugeben und zu erhalten.

Behrings Leistung ist schon bald in ihrer Größe erkannt worden, und ihm selbst wird es die schönste Anerkennung gewesen sein, daß die Bedeutung seiner Forschung von seinem Volk verstanden wurde. Und schließlich ist das ja auch nur der Sinn dieser Tagung, daß das Verständnis draußen geweckt werde dafür, was dieser Arzt wie alle echten Forscher für das Leben seines Volkes geleistet hat. In diesem Sinne ist unsere heutige Marburger Feier auch keine bloße Gedenkveranstaltung; denn in die Vergangenheit zu schauen und ihre Ereignisse wieder lebendig werden zu lassen, hat ja nur dann einen Sinn, wenn man dadurch zu weiteren Taten angespornt wird, sich neue große Ziele setzt.

In früheren Zeiten haben viele große Wissenschaftler, Dichter, Musiker, Erfinder um Anerkennung ringen müssen, und in vielen Fällen hat erst die Nachwelt nachgeholt, was die Zeitgenossen versäumt haben. Wir freuen uns feststellen zu können, daß heute Künstler und Wissenschaftler kein verkanntes Leben abseits vom großen Geschehen zu führen brauchen, sondern daß sie sich mit ihren Leistungen wie alle anderen Deutschen in ihrer Arbeit geborgen wissen können in der großen Kameradschaft des deutschen Volkes und seines Führers Adolf Hitler. Geborgen wissen wir bei ihm unser Volk und seine Zukunft. So soll auch diese Feier ausklingen, indem wir unser Bekenntnis zu ihm in dem Ruf zusammenfassen:

Adolf Hitler Sieg Heil!

DIE ENTHÜLLUNG DES BEHRINGDENKMALS

Dr. E. Scheller
Oberbürgermeister der Stadt Marburg

Von nah und fern sind Sie in großer Zahl in der Universitätsstadt Marburg zusammengekommen, um in Feierstunden von besonderem Gepräge das Andenken unseres großen Bürgers Emil von Behring zu ehren.

Mehr denn zwei Jahrzehnte hat Dr. med. Emil von Behring, Wirklicher Geheimer Rat, ordentlicher Professor in der Medizinischen Fakultät, in dieser Stadt gelebt, viele unter uns haben ihn persönlich gekannt, zahlreiche Fäden verbinden die Stadt und ihre Bewohner mit diesem überragenden Manne und seiner Lebensarbeit.

Die medizinische Forschung erinnert heute wieder an die Bedeutung der Veröffentlichung vom 4. Dezember 1890, in der der Bezwinger der Diphtherie das Grundprinzip seiner Entdeckung bekanntgab, und würdigt die unerschöpfliche Fülle der Leistungen und Anregungen, die von ihm ausgegangen sind.

Die deutsche Wehrmacht nennt den großen Arzt, der wie Virchow und Helmholtz aus der Pepinière, jener ausgezeichneten militärischen Akademie, hervorgegangen ist, mit Stolz den Ihren.

Und mit der Wehrmacht, der Forschung und seinen Mitbürgern gedenkt die ganze Welt in Ehrfurcht und Dankbarkeit dieses großen Arztes, Forschers und Entdeckers, der zum Wohltäter der Menschheit wurde, der ihr Millionen und Abermillionen Leben erhielt.

Wir Deutsche wollen oft allzu gerecht sein, möchten in einem Atem jedes Verdienst würdigen, das an großen Leistungen Anteil hat. Aber von Emil von Behring können wir, ohne einem seiner Wegbereiter Unrecht zu tun, sagen: Er hat nicht seinesgleichen in der ganzen Welt.

Man hat ihn, der aus der Enge des Lehrerhauses über die Pepinière den Weg zu Robert Koch fand, ein Kind des Glücks genannt. Aber das Außerordentliche im Leben dieses Mannes liegt nicht im Anfang, sondern in dem langen Mittelsatz und im triumphalen Ausklang.

Mit der großen Entdeckung des Grundprinzips beginnt erst die eigentliche Aufgabe, die Anwendung auf den Menschen; erst die heilende, später die vorbeugende Methode der Bekämpfung. Diesen Weg aber mußte er, wie alle Großen, im Letzten einsam gehen, oft mißverstanden und befehdet. Es hat auch an Irrtümern und Fehlschlägen nicht gefehlt, und seine Kämpfernatur hat sie nicht leicht getragen.

Er war ein von seiner Aufgabe Besessener, wohl sich seines Wertes bewußt, aber nie sah er sich am Ziele! Als er 61 Jahre alt war, schrieb er an einen Freund:

„Bis auf die Invalidität durch Beinbruch geht es mir körperlich gut, und meine Arbeitsfähigkeit und -freudigkeit erinnert an die besten Zeiten früherer Jahre. Du mußt durchaus hierher kommen, um die großartige Entwicklung der Behringwerke anzusehen.“

Erst 1913 und 1914 gab er die Methoden und Erfahrungen der Diphtherie-Schutzimpfung bekannt, und den letzten Triumph bereiteten ihm im Weltkriege die Erfolge der prophylaktischen

Anwendung des Serums gegen den Wundstarrkrampf. So galt seine ganze Kraft, all sein Denken der Arbeit, bis zum letzten Atemzuge.

Diese Spanne von mehr als zwei Jahrzehnten unerhörten Fleißes und beispielloser Hingabe umschließt zum einen den Beginn und die Festigung der Zusammenarbeit mit den Höchster Farbwerken, aus der in mannigfacher Wandlung die Marburger Behringwerke hervorgegangen sind; sie sind das schönste Beispiel fruchtbaren und segenbringenden Zusammenwirkens zwischen wissenschaftlicher Forschung und weltumspannender Produktion.

Zugleich umschließt diese weite Spanne das Wirken Emil von Behrings in dieser Stadt. Sie ist ihm zur zweiten Heimat geworden, hier auf dem Schloßberg fand er die ruhige Arbeitsstätte, und, in seinem Wohnhaus in der Roserstraße, die Stille und das häusliche Glück, die er nach verzehrender Arbeit brauchte.

Mit seinen Forschungsstätten, mit dem Werden und Wachsen der Behringwerke, mit seinen Mitarbeitern verbinden uns Marburger stolze Erinnerungen und frohe Hoffnungen für die Zukunft.

Und wie hat er Marburg geliebt! Als ihn die Stadt zu seinem 60. Geburtstag am 15. März 1914 zum Ehrenbürger ernannte als denjenigen Bürger, der die ganze Menschheit von dem Schrecken der Diphtherie für dauernd befreite, da betonte er, daß er diese Ehrung allen sonstigen Festesgaben voranstelle. „Denn“, so schrieb er, „es stand mir klar vor Augen, daß hier in Marburg und nirgends anderswo meine Nachkommen sich heimatberechtigt fühlen sollten.“

Emil von Behring ist am 31. März 1917 im Alter von 63 Jahren in Marburg gestorben und in dem von ihm erbauten Mausoleum beigesetzt. Was sterblich an ihm war, ruht an einer Stätte, deren Tor den Blick auf Marburg freigibt, weit über das schöne gesegnete Land.

Wir sind uns heute bewußt, daß unsere Dankesschuld an diesen großen Bürger unserer Stadt unermesslich ist. Es beglückt uns, daß wir nach besten Kräften zur Errichtung des großen Forschungsinstitutes beitragen dürfen, dessen Planung soeben bekanntgegeben wurde. Es gibt keine würdigere Ehrung des großen Mannes als die Fortführung seines Lebenswerkes.

Und doch ist, was wir Marburger an diesem Gedenktage dank hochherziger Stiftungen der Öffentlichkeit übergeben können, notwendig und geheiligt: Wir wollen das von Künstlerhand geschaffene Denkmal des großen Forschers der Jugend zur Mahnung errichten, daß das unermüdlige Streben, dem Volk und der Menschheit wertvolle Menschenleben zu erhalten, zur höchsten Rechtfertigung des Daseins gehört, vor Gott und den Menschen.

So enthülle ich im Namen der Stadt Marburg das Emil-von-Behring-Denkmal zum Gedächtnis an den genialen Arzt, Forscher und Vollender, der Millionen und Abermillionen Kinder und hunderttausende tapfere Soldaten vor dem Tode bewahrte.

Mögen die Berufenen sein gewaltiges Lebenswerk fortführen und erweitern zum Wohle von Volk und Reich, zum Segen der ganzen Menschheit.

Geheimrat Dr. E. v. Hülsen
Oberpräsident a. D., Kurator der Universität

Namens der Philipps-Universität danke ich Ihnen und der Stadt Marburg wärmstens für die Errichtung dieses schönen Denkmals für Emil von Behring. Die Universität sieht darin eine Ehrung nicht nur des großen Forschers, sondern auch der Universität selbst, der er durch lange Jahre als eine ihrer größten Zierden angehört hat, und sie empfindet diese Ehrung zugleich als ein neues Zeichen der engen Verbundenheit, die zwischen der Stadt und der alma mater Philippina seit ihrer Gründung im Jahre 1527 ununterbrochen in so glücklicher Weise besteht. Immer hat die Stadt und ihre Bevölkerung, in deren Mitte unsere Studenten so fürsorglich aufgehoben sind, an dem Gedeihen der Universität und den Erfolgen ihrer Arbeit lebhaften inneren Anteil genommen; so auch heute, wo es gilt, die wissenschaftliche Großtat Emil von Behrings zu feiern und durch sein Denkmal für alle Zeiten zu verankern.

Keinen besseren und sinnvolleren Platz hätte die Stadt für das Denkmal wählen können. Hier treffen sich Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft. Wir stehen auf geweihtem Boden, geweiht durch mehr denn 700 Jahre hingebenden Dienstes am leidenden Menschen. Hier pflegte eine edle Fürstin, die Landgräfin Elisabeth, die 1229 die Wartburg verließ und in Marburg ihren Witwensitz nahm, in vorbildlicher Nächstenliebe und bis zur eigenen Selbstaufopferung ihre Kranken. Bald nach ihrem 1231 erfolgten frühen Tode errichtete der Deutsche Ritterorden als stolzeste Erinnerung an diese Wohltäterin der Armen und Schwachen über ihrem Grabe neben seiner Ordenskomturei in fast 50jähriger Bauzeit die Elisabethkirche. Als eines der größten und frühesten gotischen Baudenkmäler Deutschlands strebt sie in wunderbarer Schönheit hier vor uns zum Himmel. An der Stelle des soeben enthüllten Denkmals aber befand sich seit 1250 das ebenfalls vom Deutschen Ritterorden erbaute Elisabeth-Hospital, bis es 1889 wegen Baufälligkeit und Unzulänglichkeit als Universitätsklinik dem Abbruch verfiel und den Neubauten medizinischer Universitätsanstalten Platz machen mußte. Durch fast 6½ Jahrhunderte hat das Elisabeth-Hospital segensreich gewirkt und vielen Generationen von Kranken aus der Bevölkerung dieser Stadt und des ganzen Hessenlandes Linderung und Heilung mit den Mitteln ihrer Zeit gebracht. Nur der kleine Kapellenrest neben uns kündigt noch von dieser Vergangenheit. Unmittelbar hinter dem Denkmal aber reckt sich der rote Sandsteinbau des Hygienischen Universitätsinstituts empor, der letzten Arbeitsstätte Emil von Behrings, in der der geniale Gelehrte mit seiner Forschung weltweit der leidenden Menschheit auf dem ganzen Erdenrund diente und in der für immer die Erinnerung an sein Wirken lebendig bleiben und sein Erbe gehütet werden wird.

Und auch die Gegenwart gehört hierher. Benachbart dem Denkmal auf der Ostseite der Elisabethkirche erhebt sich die vor wenigen Jahren neuerbaute Universitäts-Kinderklinik. Täglich wird dort der Tod mit dem Diphtherieserum bezwungen, das uns Emil von Behring, „der Retter der Kinder“, geschenkt hat.

Doch wir bleiben nicht stehen bei der Vergangenheit und der Gegenwart, unser Blick geht weiter in die Zukunft. Hier am Denkmal beginnt die Straße, die zu dem vorhin in der Aula von der I.G. und den Behringwerken in so dankenswerter Weise verkündeten großzügigen Neubau des „Instituts für experimentelle Therapie Emil von Behring“ führen wird. Dieses Forschungsinstitut wird in Zukunft in enger Arbeitsgemeinschaft mit der Universität in ganz besonderem

Maße die Lebensarbeit Emil von Behrings fortsetzen und sich würdig einreihen in den Kranz der in den letzten Jahren in Marburg auf dem Gebiete der Geisteswissenschaften, der Medizin und der Naturwissenschaften neuerrichteten selbständigen, aber in unmittelbarer Verbindung mit der Universität arbeitenden Forschungsinstitute, der die Philipps-Universität umrankt und ihr eine besondere Note verleiht.

Am Treffpunkt von Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft errichtet, steht dies Denkmal der Ehrung, der Erinnerung und der Dankbarkeit zugleich auch an der Haupteingangspforte zu den zahlreichen Unterrichtsstätten der Medizinischen Fakultät. Mit Ehrfurcht werden die Studierenden der Medizin, die täglich in großen Scharen zu den Hörsälen, den Operationssälen und den Laboratorien der Kliniken und der medizinischen Institute hier vorbeiströmen, zu der Büste emporblicken und immer von neuem die Mahnung mitnehmen, dem großen Vorbilde nachzueifern in unermüdlicher Hingabe an den Beruf und in zähem Ringen um den Erfolg. Die Universität aber gelobt in dieser Feierstunde angesichts des Denkmals, auch weiterhin alle ihre Kräfte in den Dienst der wissenschaftlichen Forschung zu stellen im Geiste Emil von Behrings, der ihr und der Wissenschaft, dem deutschen Volke und der ganzen Welt so viel war und so viel gab.

DIE
HULDIGUNG
DES AUSLANDES



ANSPRACHEN
UND ADRESSEN

Die
Hilfswörter
des
Alten Testaments

von
H. H. Schmid

Ansprache des Rektors
Prof. Dr. Th. Mayer
in den Stadtsälen am Abend des 4. Dezember 1940

Der Redner gab zunächst das an anderer Stelle wiedergegebene Antwort-Telegramm des Führers bekannt und fuhr dann fort:

In der Begrüßung des Führers liegt ein Auftrag. Der Erfüllung dieses Auftrages soll diese Feier und die Tagung dienen. In diesem Sinne begrüße ich alle anwesenden Vertreter von Staat, Partei und Wehrmacht, die durch ihr Erscheinen kundgetan haben, welches Interesse sie an der wissenschaftlichen Forschung im allgemeinen, an dem Lebenswerk Emil von Behrings im besonderen nehmen.

Sodann gilt mein Dank den Rektoren der deutschen Universitäten. Ich kenne selbst die Überlastung, unter der heute jeder einzelne Rektor und Lehrer an einer Hochschule leidet, und weiß es daher sehr wohl zu beurteilen, daß Sie sich in dieser Jahreszeit der großen Mühe unterzogen haben, hierher zu kommen. Sie haben damit den Beweis geliefert, wie sehr die Universitäten jederzeit bereit sind, ihr ganzes Wissen und Können für die Gemeinschaft einzusetzen.

Und nun danke ich ganz besonders den mehr als 70 Vertretern von über 20 verschiedenen Staaten aus drei Weltteilen, die von ihren Regierungen hierher entsandt worden sind. Daß Sie trotz des Krieges hierher gekommen sind, hat uns ganz besonders gefreut. Denn wir ersehen daraus, daß Sie gewillt sind, durch die wissenschaftliche Zusammenarbeit mit uns für das Wohl Ihrer Nationen und überhaupt der Menschheit zu sorgen.

Sie hatten zum Teil außerordentlich weite Reisen zurückzulegen, um zu uns in die Kleinstadt Marburg zu kommen. Ich weiß auch, daß nicht jeder einzelne so untergebracht werden konnte, wie wir es selbst gewünscht hätten. Aber das ist nun einmal gegenwärtig nicht möglich. Ich danke Ihnen aber, daß Sie das Verständnis dafür aufgebracht haben, daß eben in einer Stadt wie Marburg jeder einzelne, der hier wohnt, noch etwas vom alten Studentenleben auf sich nehmen muß.

Das neue Institut, von dessen Gründung Sie heute vormittag Kenntnis genommen haben, soll einen Mittelpunkt für immunbiologische und chemisch-therapeutische Forschung im Sinne des genialen Werkes Emil von Behrings bilden, und wir hoffen, daß weiterhin Sie alle die engen Verbindungen mit diesem Institut aufrecht erhalten werden. Das Institut soll vor allem andern auch Ausländern die Möglichkeit bieten, in Zukunft Forschungen auf diesen Gebieten hier in Marburg durchzuführen. Dazu sind eine Reihe von Arbeitsplätzen vorgesehen. Wir denken aber auch, daß in Zukunft in regelmäßiger Folge Tagungen hier in Marburg über das Gebiet der Serumtherapie abgehalten werden, die immer wieder Zeugnis ablegen sollen von dem Fortschritt, den die Welt auf diesem so überaus wichtigen Forschungsgebiet erzielt hat. Die jetzige Tagung, zu der eine Reihe von hervorragendsten Männern der Wissenschaft Vorträge zugesagt hat, wird die Grundlage abgeben, auf der die wissenschaftlichen Forschungen aufgebaut und von der die weiteren Tagungen ausgehen sollen.

Nun aber darf ich noch meinen herzlichsten Dank den Vertretern der Presse aussprechen, die sich um das Zustandekommen dieser Feier und dieser Tagung außerordentlich große Verdienste erworben haben. In dem Gelöbnis, das im alten Österreich bei der Promotion jeder angehende Dr. phil. zu leisten hatte, heißt es, daß er seine Tätigkeit entfalten werde „non sordidi lucri causa

aut vanam ad captandam gloriam, sed ut lux veritatis propagetur“. „Nicht wegen schmutzigen Geldgewinns oder um eitlen Ruhm zu erlangen, sondern damit das Licht der Wahrheit verbreitet werde.“ Ich glaube, daß dieser Satz mehr denn je auch auf unsere Presse im Dritten Reich angewandt werden darf. Die Presse ist ein Mittel zur Volksaufklärung im besten Sinne des Wortes. Ich hatte in der letzten Zeit oft Gelegenheit, Artikel zu lesen, die in den Zeitungen über die Bedeutung und das Wirken Emil von Behrings erschienen sind. Ich hatte den Eindruck, daß es sich hier um eine ganz glänzende Aufklärung handelte, und dieses Urteil wurde durch die Auskünfte, die ich von einer ganzen Reihe von Fachmännern erhielt, bestätigt. Das Verdienst, das sich damit die Presse erworben hat, kann man kaum hoch genug einschätzen. Denn wenn die ärztliche Kunst wirklich Erfolg haben soll, so ist vor allem andern das Vertrauen des Kranken notwendig. In diesem Fall aber gehört außer dem Vertrauen des Kranken auch noch das der Mutter dazu. Dadurch, daß die Kranken und die Mütter der kranken Kinder über die Bedeutung und Wirksamkeit des Diphtherieserums und der Serumtherapie aufgeklärt worden sind, haben sie jenes Vertrauen gewonnen, das sie gern zum Arzt gehen ließ, und so kann man wohl sagen, daß gerade die Presse auch ihrerseits alles dazu getan hat, damit die große Tat Emil von Behrings der Volksgemeinschaft im vollsten Ausmaß zugute kam. Ich wüßte daher keinen besseren Anlaß, um die segensreiche Tätigkeit der Presse ins wahre Licht zu setzen.

Des weiteren gilt mein Dank der Musik, die unter der Leitung von Professor Stephani in so glänzender Weise die Festfeier eingerahmt hat.

Dann aber danke ich besonders Herrn Professor Heger und dem Kasseler Staatsorchester, die heute nachmittag mit ihrer ganz hervorragenden Wiedergabe der Euryanthe-Ouverture von Carl Maria von Weber, der Kleinen Nachtmusik von Mozart und, als großartigem Abschluß, der 5. Sinfonie von Beethoven das Fest auf einen weiteren Höhepunkt geführt haben.

Wenn ich nun auch der Stadt Marburg und ihrer Einwohner gedenke, so soll das nur wieder zur Bekräftigung des alten Spruches sein, daß, während andere Städte eine Universität haben, Marburg eine Universität ist, und daß eben die Bevölkerung von Marburg, voran Oberbürgermeister Dr. Scheller, schon bei den Vorbereitungen und auch bei der Durchführung dieser Festfeier gezeigt hat, daß eine Feier, die an der Universität abgehalten wird, eben eine Feier der ganzen Stadt und aller ihrer Einwohner ist.

In gleichem Sinn möchte ich auch der Studenten gedenken. Denn sie gehören zur universitas literarum im alten Sinn, und sie haben durch ihre Mitwirkung gezeigt, daß sie gewillt sind, einstmals die Aufgaben und das Werk zu übernehmen, das wir heute noch führen und das wir ihnen einst übergeben werden. Daß wir hier mit Vertrauen in die Zukunft blicken dürfen, ist wohl die größte Genugtuung für unsere eigene Tätigkeit als Lehrer an der Universität.

Zum Schluß erlaube ich mir, noch ein Hoch auf die Wissenschaft, die die Völker erhält und die Völker verbindet, und auf ihre weitere gedeihliche Wirksamkeit auszubringen.

Es ist für mich eine große Ehre, an der Feier für Emil von Behring teilnehmen zu können. Im Namen meiner italienischen Kollegen spreche ich der Universität Marburg für die freundliche Einladung und dem Herrn Oberbürgermeister für die große Gastfreundschaft meinen tiefsten Dank aus.

Es hat eine große Bedeutung, wenn sich in so harten kriegerischen Zeiten das deutsche Vaterland auch jener Söhne erinnert, die der Menschheit mit den schwachen und doch so gewaltigen Waffen des Geistes große Güter schenkten. Emil von Behring war einer dieser Großen: Vertreter von 24 Nationen bekunden es hier feierlich!

Wir leben in einer Zeit großer Umwälzungen. Dieser Krieg ist im wahren Sinne des Wortes ein Kulturkampf. Es handelt sich ja doch nicht so sehr um territoriale Auseinandersetzungen, sondern um neue Prinzipien, die den Grundstein einer neuen Lebensauffassung und einer neuen Kultur darstellen werden. Alles ist noch im Werden begriffen; aber eines steht fest, daß die Grundsätze einer historischen Philosophie, die uns das letzte Jahrhundert hinterlassen hat, für uns definitiv gestorben sind, während die Nationen, denen das Schicksal Reichtum und Gaben verliehen hatte, diese Prinzipien ausnützen, um den anderen Völkern mit dem Versprechen eines kommenden irdischen Paradieses das Kreuz der Armut weiterhin aufzuzwingen. Der Krieg will diese Ketten, die manchmal auch goldig scheinen mögen, sprengen. Alle unsere Bemühungen sollen und müssen diesem Zwecke dienen. Wir müssen uns deshalb besser kennenlernen, wir müssen in die geheimsten Gründe der Seele unserer beiden Völker eindringen, um unser Schaffen einheitlicher zu ordnen und vollkommener zu gestalten. Wir werden so einen einzigen einheitlichen Kern bilden mit einer sozialen Struktur, die für alle Völker, die die Würde der Selbsterhaltung noch fühlen, ein Muster werden wird. Der Sieg unserer Waffen wird uns unsere Arbeit erleichtern. Und noch einmal werden es unsere Völker sein, die auf den Ruinen, die auch dieser Krieg zurücklassen wird, auf Grund unserer neuen Lebensanschauung ein neues System aufbauen werden, das der Menschheit mehr Frieden und Gerechtigkeit schenken wird. Die großen Geister der Vergangenheit waren die Vorboten dieser neuen Zeit; unsere großen Führer sind die Verwirklicher, und dafür wollen wir ihnen unseren Dank aussprechen. Sie sind aus unseren Völkern hervorgegangen und haben in diesen die Mystik eines Glaubens geschaffen, mit welcher wir alle Schlachten gewinnen und eine neue Welt aufbauen werden.

In diesem Sinne wollen wir aller großen Genies Deutschlands und Italiens gedenken, die mit vollen Händen immer und überall ungeheure Kulturschätze der Menschheit geschenkt haben. Einer dieser Großen war Emil von Behring!

CVM
VNIVERSITATI LITTERARVM PHILIPPINAE MARPVRGENSI
QVINQVAGESIMVM ANNUM REVOLVTVM CELEBRANTI
A QVO DIE AEMILIVS DE BEHRING
CVRATIONE PER SERA IN PVBBLICVM EDITA
ARMA INFORMAVIT
QVIBVS DIPHTHERITIM
PESTEM PVERIS MATRIBVSQVE TERROREM
ARCERET PROFLIGARETQVE
INNVMERI EX OMNIBVS GENTIBVS
ET NATVRAE CORPORIS HVMANI PERITI ET MEDICI
IMMVNITATE PER SERA INVENTA
IN SALVTEMQVE GENERIS HVMANI VERSA
GRATVLANTVR
TVM VNIVERSITAS LITTERARVM FLORENTINA
SIBI IPSA LAVDI DVCIT
QVOD SVA VOX
GRATVLATIONIBVS LAVDATIONIBVSQVE ACCEDIT

D FLORENTIAE PRIDIE KALENDAS DECEMBRES
ANNI AB INCARNATIONE DOMINICA MCMXXX
A FASCIBVS RESTITVTIS XIX



Glückwunschadresse der Universität Florenz

Prof. Dr. Osamu Hatta, Tokio

Für die freundliche Einladung und das herzliche Willkomm zur Erinnerungsfeier an Emil von Behring anlässlich des 50jährigen Bestehens der Serumtherapie möchte ich zunächst im Namen der anwesenden japanischen Ärzte unseren herzlichsten Dank seiner Magnifizienz, dem Rektor der Universität, dem Herrn Oberbürgermeister und allen Einwohnern dieser schönen alten Stadt aussprechen.

Wir möchten unsere hohe Achtung vor der Kultur Deutschlands erweisen, insbesondere vor der segensreichen Arbeit Emil von Behrings, deren heute mehrfach gedacht wurde. Die kulturelle Beziehung zwischen Japan und Deutschland ist schon vor dieser Zeit eng gewesen. Es ist uns eine Freude und Ehre, daß wir jetzt durch den Dreimächtepakt in allen Gebieten noch enger verbunden sind, und daß wir für die Neuordnung der Welt Hand in Hand sowohl politisch wie wissenschaftlich Fortschritte erstreben können.

Es mögen so mannigfache Schwierigkeiten auf unserem Wege noch zu überwinden sein; wir möchten bei dieser Gelegenheit darauf schwören, daß wir für dieses heilige Ziel alle Kräfte, das Herz und den Geist einsetzen wollen.

Dr. Primitivo de la Quintana, Madrid

Als Vertreter des neuen Spaniens, in dem vor kurzem noch deutsche Soldaten neben den Söhnen unseres Landes ihr Blut vergossen haben, begrüße ich Sie und gestatte mir, meine Freude zum Ausdruck zu bringen, daß es mir gestattet ist, an dieser herrlichen Behring-Feier teilnehmen zu dürfen.

Spanien ist in der glücklichen Lage, an der Seite Deutschlands der größten geistigen Revolution zum Durchbruch zu verhelfen und den Aufbau eines neuen Europas zu fördern. Wir wollen an den von Deutschland eingeleiteten neuen Kulturarbeiten kräftig mitarbeiten und unseren Anteil haben an der Schöpfung der künftigen politischen Ordnung.

Vor acht Jahren hat man in der ganzen Welt eine Feier zur 50jährigen Wiederkehr der Entdeckung des Tuberkel-Bakteriums begangen. Das Datum war ein Meilenstein im Fortschritt der Zivilisation, eine Entdeckung, welche wir dem großen deutschen Bakteriologen Robert Koch verdanken. Jetzt begehen wir das Jubiläum der Erreichung des nächsten Meilensteines in der Geschichte der medizinischen Wissenschaft, eine Entdeckung wiederum eines deutschen Wissenschaftlers, Emil von Behrings.

Obwohl wir bei der heutigen Zusammenkunft von historischer Bedeutung der Großtat Emil von Behrings gedenken, nehmen Sie es mir nicht übel, daß ich als Ungar den Namen eines großen ungarischen Gelehrten in Erinnerung bringe, den ich als den Vorläufer der Serumtherapie betrachte. Es war nämlich Josef Feder, ein Schüler von Pettenkofer, der erste Hygiene-Professor der Universität Budapest, der über die bakterizide Kraft des Blutes zum erstenmal auf Grund von Experimenten im Jahre 1835 geschrieben hat. Obgleich es nicht zweifelhaft ist, daß den unmittelbaren Anlaß zur Entdeckung Behrings damals die Erkennung des Diphtherie-Toxins durch Roux gegeben hat, waren doch die von Feder entdeckten Blutbakterien auch ein sehr wichtiger Fortschritt auf dem Wege zu der Serumtherapie. Behring arbeitete aber nicht mit dem ganzen Blut wie Feder, sondern einfacher mit Blutserum. Er hat im Gegensatz zu Feder nicht eine allgemein bakterizide, sondern eine spezifische und künstlich erzeugbare giftbildende Eigenschaft des Blutserums erfunden, womit er zum ersten Male auch das so wichtige Gesetz der serologischen Spezifität erkannte.

Mit diesen epochalen Entdeckungen legte Behring zugleich den Grundstein einer neuen Wissenschaft, der Serologie, und wir können ihn somit als den ersten Serologen betrachten. Von diesem Zeitpunkt der Behringschen Entdeckung an befaßte man sich nämlich intensiver mit den sogenannten Antigenen und Antikörpern. Mit den Antigenen erzeugte man im Serum die verschiedensten Antikörper. So entdeckte Pfeiffer im Jahre 1895 die Bakteriolyse, Gruber und Widal im nächsten Jahr die Agglutinine, und so folgten die Entdeckungen der Komplementbindung durch Bordet, der Präzipitation der Eiweißkörper durch Uhlenhuth usw. Es war so eigentlich die Behringsche Lehre der Ausgangspunkt der ganzen Immunitätswissenschaft, in deren stattliches Gebäude auch die Allergie- und Blutgruppen-Lehre als beinahe selbständige Wissenschaften hineingehören.

Eine wichtige Wirkung der von Behring inaugurierten Serum-Untersuchungen war auch die intensive Erforschung der Reaktionen des menschlichen Organismus, der Konstitution und der Disposition gegenüber den Krankheitserregern. Man kehrte nämlich auf Grund der Behringschen Lehre auf den richtigen Weg zum Organismus zurück von der falschen, ziemlich einseitigen Richtung der damaligen Forschungsarbeit, welche nur die Krankheitserreger ohne den erkrankten Organismus berücksichtigte.

Behring war nicht nur ein Wohltäter der Menschheit auf dem Gebiet der praktischen therapeutischen Medizin, sondern ein großer Wegweiser in der Richtung der wissenschaftlichen Forschung. Therapie und Diagnose, Praxis und Wissenschaft, welche so viel dem Genius Behrings zu verdanken haben, waren im Fortschritt der Zivilisation eigentlich gleichwertig — denken wir nur an die große seuchenvorbeugende Wirkung der Cholera-, Typhus-, Fleckfieber-, Agglutinations-Diagnose, an die Wichtigkeit der Bordet- und Wassermann'schen Reaktion in der Therapie. In

DIE RUMÄNISCHE UNIVERSITÄT „FERDINAND I“
AN DIE
PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

Eine der größten Segnungen, die menschlichem Denken je entsprossen sind,
ist die Entdeckung Emil v. Behrings.

Zu den genialen Geistern, die das Deutschtum der Menschheit geschenkt
hat, gehört der Schöpfer der Heilimpfung.

Unendliches Leiden hat seine Tat gelindert.

Wenn wir den großen Überwinder der Schmerzen mitten im Kriege feiern,
so mag das ein Ausdruck der Hoffnung sein, daß in dem Umbruch der Zeiten deut-
sches Wesen auch diesmal seinen Beitrag zur Heilung der geschlagenen Wunden
leisten werde.

Die rumänische Heilkunde schließt sich der Feier Behrings umso bereit-
williger an, als Rumänien eines der ersten Länder war, in dem seine Entdeckungen
heimisch wurden. Viktor Babeş hatte das Glück, seine fachlich-wissenschaftliche Aus-
bildung im Kreise deutscher Forscher vertiefen und die Heilimpfung frühzeitig in
seine Heimat verpflanzen zu können. Als einer der ersten hat er Schutzstoffe nach
dem Verfahren Behrings hergestellt und angewandt.

Die Schule dieses Begründers der schöpferischen rumänischen Heilwissen-
schaft ist auch nach dem Tod ihres Hauptes erfüllt von Gefühlen höchster Dank-
barkeit und Verehrung für den großen Marburger Entdecker.

Sibiu-Hermannstadt, im Dezember 1940

Der Rektor der Universität

Sextil Puşcariu

Dekan der Medizinischen Fakultät

Dr. Victor Papilean

diesem Aufschwung der Medizin, der Hygiene und damit auch der ganzen modernen Zivilisation ist die Arbeit Behrings ein unersetzbares Kettenglied. Wenn wir auch bedenken, wieviele Leben er mit der Entdeckung des Immunerums gerettet, wieviele Tränen er getrocknet hat, und, in der Folge seiner Entdeckungen, wievielen Todesfällen durch Infektionskrankheiten und Seuchen vorgebeugt wurde, so können wir Behring mit den größten Wohltätern der Menschheit in eine Reihe stellen, in welcher die überragenden Gestalten von Jenner, Semmelweis, Pasteur, Koch ewig leuchtend vor uns stehen.

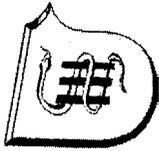
Die Entdeckungen Behrings sind mit Marburg eng verbunden. Wir ausländischen Gäste sind glücklich, diese Schönheiten der feierlichen Jahreswende mit erleben zu können, wofür wir unseren innigsten Dank aussprechen sowohl der hochverehrten Leitung der Philipps-Universität wie der Stadt Marburg. Diese Tage werden uns immer in Erinnerung bleiben und unseren Arbeitswillen stärken an dem Beispiel des großen Marburger Professors. Ich wünsche nun die weitere Prosperität der Stadt Marburg und der mit ihr so innig verbundenen Universität.

Prof. Dr. Haralamb Anghelescu, Bukarest

Bei der 50. Jahresfeier des weltberühmten deutschen Gelehrten Emil von Behring, der der Menschheit so viel Gutes brachte, ist auch die rumänische medizinische Wissenschaft vertreten. Wir kommen aus einem viel geprüften und in der Geschichte schwer mitgenommenen Lande, welches gerade heute noch mitten in der Formung durch seine codreanistische legionäre Revolution steht.

Für uns ist Deutschland der führende Staat aller europäischen Völker in der Geschichte, und noch mehr als dieses ist Deutschland als kulturbegründende Nation führend in der Wissenschaft und Kunst.

Durch unsere in der Geschichte verankerte Bestimmung sind wir auf Leben und Tod dieser edlen deutschen Nation verbunden. Wir verbinden uns sowohl hier als auch auf dem Gebiete der Wissenschaft mit dem deutschen Volke, dessen würdiger Schüler wir sein wollen. Es lebe die Eiserne Garde! Es lebe Adolf Hitler!



IE RUMÄNISCHE VETERINÄR-MEDIZINISCHE FAKULTÄT —
SOWIE DAS PASTORALSCHES VERWALTUNGSGEBÄUDE AUS BUKAREST NIMMT
MIT BEWEGTEM HÖRZEN THEIL AN DER FEIER ZU EHREN DER GROSSEN
PERSÖNLICHKEIT DES WELTBERÜHMTESTEN VETERINÄR-
GHEIL VON BEHRING

DAS SCHÖPFERISCHE GENIE AUF DEM GEBIETE DER BIOLOGISCHEN WIS-
SENSCHAFTEN UND DER VEREHRTE MEISTER VIELER GENERATIO-
NEN VON STUDIRENDEN BIS AUS SEINEN BAHNBRECHENDEN AR-
BEITEN IHRE GEGENWÄRTIGKEIT SCHÖPFTEN, ZUM WOHLE DER MEN-
SCHHEIT

DIE HOHE EHRE UND DER GROSSEN MEISTERS VOLLGEGÄNGLICH DURCH
JÄHRE VON WIRTSCHAFTS- UND VERWALTUNGSGEBÄUDE DER UNIVERSITÄT IST
FÜR UNSERE FAKULTÄT EIN FREUDIGER ANLASS DER LIEBEN FAMILIEN-
UNIVERSITÄT ZU HARBURG A. S. LEHN, DIE WOHLE IHRES VATER-
SCHWERTERLEBENS BEWUNDERNSWERDENDEN TUNDES DARZUBRINGEN
VON FÜR DIE UNIVERSITÄTEN WERKE DES GROSSEN GENIES DER ER-
HEBUNG, WELCHEN WIR IN DER FERNE IN DEM VERGANGEN MASSE —
VEREHREN, WIE AUCH SEINE GROSSEN LEHRSCHREIBUNGEN

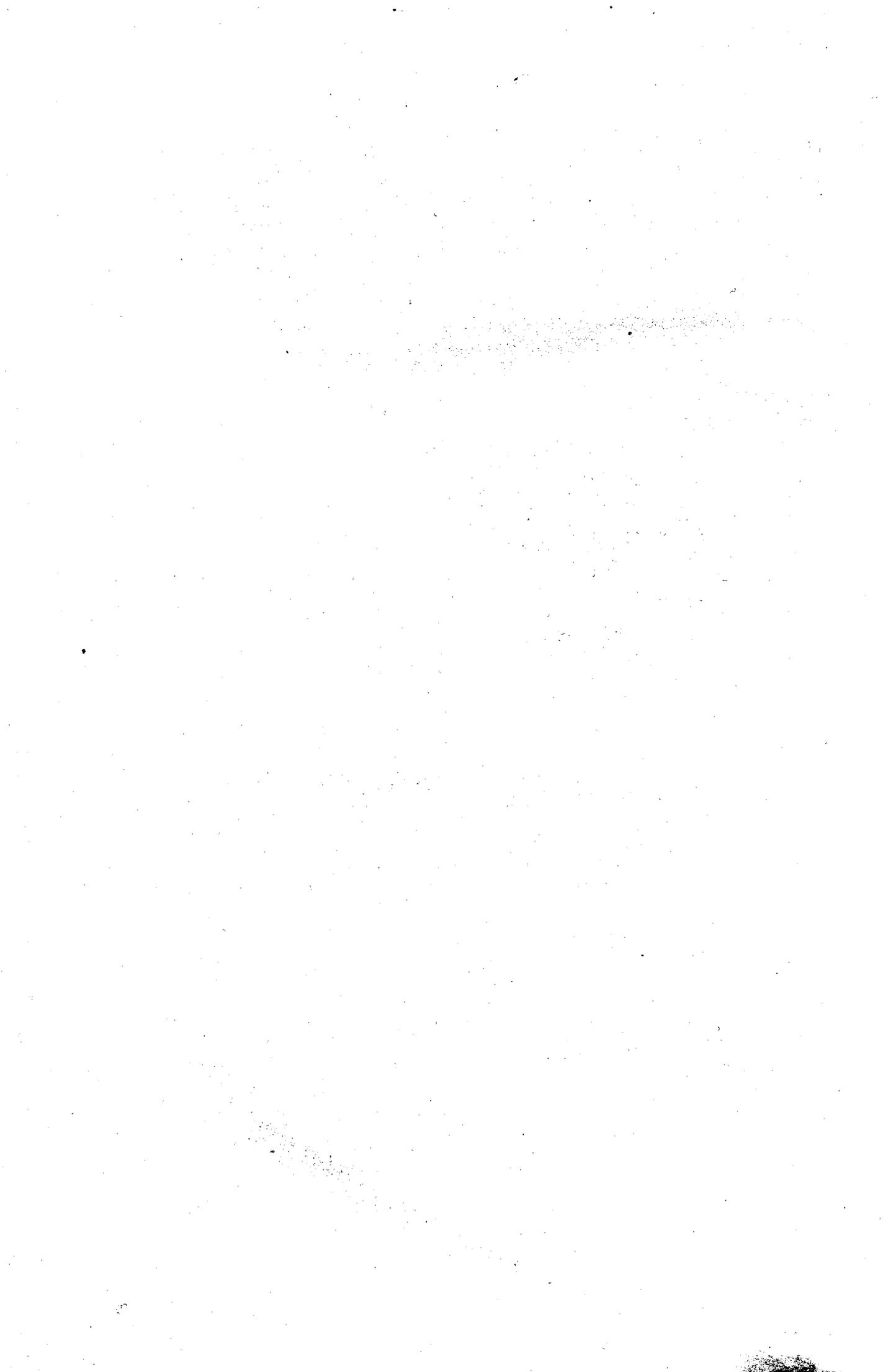
DE RUMÄNISCHEN UNIVERSITÄT, WELCHE DIE BEWUNDERN SWERDEN
BESUCHTEN IM VERGANGEN MIT ALLEN IHREN KOLLEGEN, DIE ENGGE-
HEITS UND UNVERLASSELICH DIE BEWUNDERNDEN WISSEN —
SCHAFTE ICHEN MIT VERGEBUNG DES BEWUNDERNDEN VERGEBEN



VERPFLICHTEN, BEWEGEN SICH MIT FREUDIGKEIT ZUR DEM UNIVERSITÄT-
BLAUEN WOHLE, MIT DEM THEILNEMER GEFÜHLE UNIVERSITÄTSELIGEN
GLÜCKES UND UNVERGESSLICHER FREUNDLICHKEIT UND
WUNSCHT DER UNIVERSITÄT, AN WELCHER DER GROSSE VETERINÄR-
WIRTSCHAFTS- UND VERWALTUNGSGEBÄUDE DER GROSSEN GENIES ZUM
VORWORT DER GEGENWÄRTIGKEIT UNTERSCHREIBEN
DE VETERINÄR-MEDIZINISCHE FAKULTÄT VON BUKAREST
WIRD SICH INNER ZU TROFFEN BÄHN VERPFLICHTET FÜR ICHEN
FÜR DAS WOHLEWOLLEN UND DIE GÜTIGE UNIVERSITÄT
WELCHE DIE BEWUNDERNDEN UNIVERSITÄTEN UND WISSEN —
SCHAFTE ICHEN NESTIGTE UNIVERSITÄTSELIGEN UND WISSEN —
WIE GEGENWÄRTIGKEIT IN BEWUNDERNDEN WISSENSCHAFTLICHE
KREISE KOMMEN UM SICH IN BEWUNDERNDEN UNIVERSITÄTEN
UND BEWUNDERNDEN AUSDRUCKEN



1912. 10. 10.



Die Sankt-Klemens-von-Ochrid-Universität in Sofia hat mich hierher gesandt, um den ehrenvollen Einladungen Sr. Magnifizenz und des Herrn Dekans der Philipps-Universität in Marburg Folge zu leisten und die Universität Sofia bei der Erinnerungsfeier an Emil von Behring zu vertreten.

Die Beziehungen der bulgarischen Landesuniversität zur deutschen Wissenschaft sind in besonderem Maße eng und vertrauensvoll. Sie sind Ausdruck der dankbaren Bewunderung, den die Gesamtheit des bulgarischen Volkes für den schöpferischen deutschen Genius empfindet. Jeder gebildete Bulgare ist sich dessen bewußt, wie reich die Ströme sind, welche das junge Bulgarien aus diesen Quellen aufgefangen und seinem jungen Kulturleben zugeführt hat, und an denen es gewachsen und erstarkt ist.

Dieses Bewußtsein ist in erhöhtem Maße lebendig in den gewaltigen Zeiten, in denen wir leben und in denen eine neue Lebensordnung aus dem Mutterschoß der Menschheitsgeschichte zum Leben drängt. Es ist, als halte unser Volk da unten im Südosten den Atem an, und horche mit äußerster Spannung darauf, was hier im deutschen Norden Form werden will. Denn wir Bulgaren wissen, daß wir schicksalhaft dem deutschen Volke verbunden sind, seit unser Blut im Kampf für nationale Ideale zusammengeflossen ist. Die zwei Jahrzehnte, die zwischen damals und heute liegen, sind ein ununterbrochener Beweis dafür, wie natürlich und ungezwungen das geistige Band zwischen dem großen deutschen Volke und seinem kleinen anhänglichen Verbündeten ist. Dieses Band hat seine Feuerprobe bestanden in den Tagen schwerster Prüfungen. Es wird seine äußerste Widerstandsfähigkeit gewinnen im Gelingen der geschichtlichen Aufgabe, die Deutschland sich gestellt und die Bulgarien, mit Herz und Sinn ganz auf seiten Deutschlands, miterlebt.

Die Erinnerungsfeier an Emil von Behring ist für alle medizinisch interessierten Fachkreise Bulgariens ein Anlaß, dankbar des großen Wohltäters der leidenden Menschheit sowie des bedeutenden Forschers und Gelehrten Emil von Behring zu gedenken. Als er im Jahre 1890 seine Entdeckung der Serumtherapie verkündete, war Bulgarien ein kleines, seit kaum 13 Jahren wieder zum Leben erwecktes Fürstentum mit einer Bevölkerung von drei Millionen und einer sehr dünnen Oberschicht von Gebildeten. Aber diese dünne Oberschicht war hellhörig für jeden Fortschritt, den deutscher Schaffensgeist und deutsche Schaffenskraft hervorbrachten. Und schon damals bekundete sie die Fähigkeit, geistige Schöpfung zu werten, und die Kraft des Willens, sie dem eigenen kulturellen Aufbau zuzuführen. Mit besonderer Genugtuung blickt die heutige Ärzteschaft in Bulgarien auf ihre Pioniere vor einem halben Jahrhundert zurück, die zwei Jahre nach der Entdeckung Emil von Behrings die Serumtherapie in Bulgarien eingeführt haben. Die medizinische Wissenschaft erlebte damals eine ihrer hohen Zeiten, ihre Ausstrahlungen erreichten sehr bald den Südosten, und man könnte versucht sein, die Gründung des medizinischen Schrifttums in Bulgarien mit der schöpferischen Bewegung in Zusammenhang zu bringen, die den Norden und Westen Europas um die Jahrhundertwende durchzog. Jedenfalls steht die Gründung der ersten medizinischen Zeitschrift in Bulgarien unter dem Zeichen der Serumtherapie. Immer wieder ist dieses Thema eines von Ansprachen, Aufsätzen und Referaten gewesen, welche die großen Namen der deutschen und französischen medizinischen Wissenschaft in Bulgarien heimisch werden

ließen. Diese Veröffentlichungen fallen zusammen mit den ersten Berichten aus den Krankenhäusern von Sofia, Philippopol und Rustschuk über die positiven Erfolge mit Serum II.

Ich habe Ihnen diese kurzen Angaben aus der Geschichte der Medizin in Bulgarien nicht vorenthalten, meine Herren, um Ihnen einen kleinen Einblick zu gewähren in die Bemühungen der bulgarischen Ärzte um die Einführung der Serumtherapie Emil von Behrings in einem jungen Lande, das aus 500jähriger nationaler Lethargie in den Morgen seiner politischen Erneuerung schritt. Daß dieser Morgen auf dem Felde der Medizin unter dem Stern Emil von Behrings stehen durfte, ist ihm zum guten Geleit geworden.

Das deutsche Volk und Ihr großer Führer Heil!

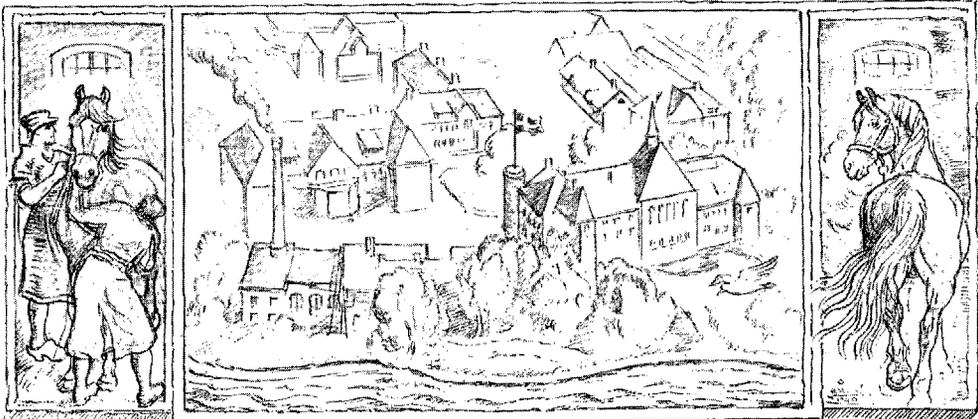
Dr. Milan Kuklis, Preßburg

Es erfüllt mich mit besonderer Freude, daß ich mich in dieser Stunde im Namen der slowakischen Tierärzte und der ganzen landwirtschaftlichen Öffentlichkeit vor dem Andenken eines der vielen Genies der Wissenschaft, die Deutschland der Welt gegeben hat, verbeugen kann.

Was das Lebenswerk unseres Jubilars, insbesondere die Serumtherapie, für einen vorwiegend landwirtschaftlichen Staat wie unsere Slowakei bedeutet, dessen sind wir, die Tierärzte und die Landwirte in der Slowakei, uns voll bewußt; denn es äußert sich in den ungeheuren Werten, die gerade durch die Serumbehandlung dem Privaten sowie der Volkswirtschaft bewahrt werden.

Indem ich diese angenehme Pflicht erfülle, spreche ich dem großen deutschen Volke, welches in dieser ernsten Zeit während seines harten Kampfes für die Zukunft der Völker ganz Europas noch Zeit und Muße zur würdigen Feier seiner großen Söhne findet, meine aufrichtige Bewunderung aus.

Es lebe das große deutsche Volk, es lebe sein unvergleichlicher Führer Adolf Hitler!



AN DIE PHILIPS UNIVERSITÄT ZU MARBURG A.D. LAHN.

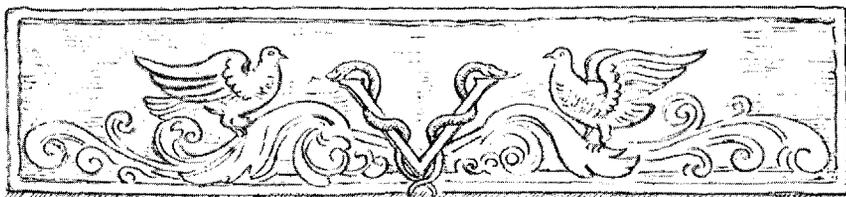
ZUR ERINNERUNGSFEIER AN EMIL VON BEHRING
ANLÄSSLICH DES 50JÄHRIGEN BESTEHENS DER
SERUMTHERAPIE AM 4. DEZEMBER 1940 BEEHRT
SICH DAS LEHRERKOLLEGIUM DER KÖNIGL. TIER-
ÄRZTLICHEN HOCHSCHULE ZU STOCKHOLM, GLEICH
ZEITIG MIT VERBÄNDLICHSTEM DANK FÜR DIE EIN-
LADUNG ZU DIESER FEIER, SEINE ERGEBENSTEN
GLÜCKWÜNSCHE ZU DEN SEGENSREICHEN ER-
RUNGENSCHAFTEN, DIE MIT DEM NAMEN EMIL
VON BEHRING VERKNÜPFT SIND, ZU ÜBERMITTELN.

STOCKHOLM IM NOVEMBER 1940.

IM AUFTRAGE

Gewiss

DER REKTOR DER KÖNIGL. TIERÄRZTLICHEN HOCHSCHULE ZU STOCKHOLM



Acire Astind.

Glückwunschadresse der Königl. Tierärztlichen Hochschule Stockholm



Prof. Kosta Todorović, Belgrad

Sehr geehrt durch die Einladung haben die Universität in Belgrad und ihre medizinische Fakultät mich beauftragt, sie zu vertreten. Ich bin sehr glücklich, daß es uns gegönnt war, zum zweiten Male nach der schönen Stadt Marburg zu kommen und die Worte der Dankbarkeit bei dieser Gelegenheit auszusprechen.

Der heutige Tag ist ein sehr bedeutender Tag nicht nur für die große und schöpferische deutsche Nation, sondern auch für die ganze Welt. Die Entdeckung Emil von Behrings ist der Stolz der deutschen Nation und Eigentum der ganzen Menschheit.

Wie in allen Ländern, so wird auch in meiner Heimat das Behringsche Serum täglich gebraucht. Wir versäumen niemals, den Eltern und Kindern zu sagen: das Heilserum ist das Behringsche Serum. Der Name Emil von Behring ist in den entlegensten Dörfern bei uns bekannt. Ich muß mich bei dieser Gelegenheit bestens bedanken bei Seiner Magnifizenz, dem Herrn Oberbürgermeister, dem Ausschuß der Behring-Feier, dem Herrn Dekan der Medizinischen Fakultät für den freundlichen Empfang und die unvergeßliche Feier.

Möge der großen deutschen schöpferischen Nation gegönnt sein, solche Erfindungen auch weiter zu machen zu ihrem Stolze und zum Allgemeingut der Menschheit.

Prof. Dr. Jeppe Øerskow, Kopenhagen

Auch wir Dänen wollen gern Dank sagen. Wir dänischen Biologen freuten uns sehr, als wir nach Deutschland eingeladen wurden. Dadurch bekamen wir die Möglichkeit, den großen alten Meister zu feiern, und auch die Möglichkeit, alte gute Freunde wiederzutreffen. Als Leiter eines großen Serum Institutes läuft man nicht Gefahr, den Namen Behrings zu vergessen, und man braucht kein besonders tüchtiger Beurteiler zu sein, um sagen zu können, daß Behring einer der Seltenen ist, bei dem äußere und innere Bedingungen zusammengewirkt haben, um die vollste Entwicklung zu schaffen. Es ist für uns andere etwas merkwürdig Bewegendes damit verbunden, die Bekanntschaft mit wirklich großen Menschen zu machen. Man fühlt sich leichter. Es ist, als ob das Leben selber eine viel klarere Meinung bekommt.

Jetzt muß es wohl für alle Menschen gelten, daß sie am wenigsten theoretisch wünschen, daß alle Menschen die besten Möglichkeiten für geistige Entwicklung bekommen. Für mein eigenes kleines Land hoffe ich brennend, daß die Zukunft die besten und freiesten Entwicklungsmöglichkeiten für uns mit sich führen wird, und ich erlaube mir, dasselbe für Deutschland zu wünschen. Möge die Zukunft gute Bedingungen dafür schaffen, daß neue junge Meister auch da großwachsen werden zur Freude sowohl für Deutschland als auch für uns andere.

Ich habe den ehrenvollen Auftrag erhalten, im Namen der ausländischen Gäste unseren Dank auszusprechen für die freundlichen Worte, mit welchen Herr Direktor Lautenschläger uns im Namen der Behringwerke begrüßt hat. Ich darf vielleicht dieser Aufforderung nachkommen, da ich als einer der Ältesten unter den Anwesenden die ganze serumtherapeutische Periode aktiv mitgemacht habe und als solcher oft mit den Behringwerken zu tun hatte und dadurch die vielen Bestrebungen schätzen konnte, die wir den Behringwerken für die Förderung der internationalen Zusammenarbeit verdanken. Mit besonderer Freude erinnern wir uns an die Wissenschaftliche Woche in Frankfurt a. M. und die damit verknüpfte großzügige Gastfreundschaft.

Wir schätzen alle den großen wissenschaftlichen Einsatz, den die Farbwerke von den ersten Zeiten Behrings an für die Förderung der Serumtherapie und -forschung geleistet haben. Und in Anknüpfung an das, was wir heute gehört haben, möchten wir auch auf einem anderen Gebiet den Behringwerken dankbar sein: für die Förderung der chemotherapeutischen Wissenschaft. Ich darf hier an die Namen Ehrlich, Uhlenhuth und auch andere erinnern, zumal wir heute unter dem frischen Eindruck des Vortrages von Herrn Domagk stehen, der uns wundervolle neue Wege zeigte. Was hier in wenigen Jahren im Gebiet der Heilmöglichkeit erreicht wurde, berechtigt uns Ärzte zu optimistischen Zukunftshoffnungen.

In diesen schicksalsschweren Zeiten fällt uns Wissenschaftlern die Aufgabe zu, die durch die Umstände zerrissenen Fäden zwischen den Forschern wieder anzuknüpfen. Ich muß hier an den großen Forscher denken, dessen Erinnerung wir heute feiern, und der mitten im Weltkriege seine alte Freundschaft mit den Forschern des Pasteur-Institutes festhalten konnte. Ich denke an seinen Brief an Metschnikoff im Mai 1915: „... und so wollen wir auch in den schicksalsschweren Tagen der waffenklirrenden Jetztzeit nicht aufhören, zur Erweiterung der Grenzen menschlichen Wissens und Könnens durch eigene Arbeit beizutragen.“

Es war Behring selber nicht vergönnt, nach dem Kriegsschluß die Beziehungen zum Pariser Institut wieder anzuknüpfen. Die Verstimmung unmittelbar danach war so groß, daß es schwierig schien, eine persönliche Zusammenarbeit zustande zu bringen. Da kurze Zeit später das Hygienekomitee des Völkerbundes die dringende Aufgabe übernahm, eine internationale serologische Standardisierung zu bewerkstelligen, zeigte es sich doch erfreulicherweise, daß die Wissenschaftler aller Länder sofort geneigt waren, diese Aufgabe aufzunehmen, so daß sich auf diesem Gebiet eine sehr fruchtbare Zusammenarbeit entwickelt hat. Ich glaube tatsächlich, daß auf dieser Grundlage nach dem Weltkriege die erste Zusammenkunft zwischen deutschen, englischen und französischen Wissenschaftlern stattgefunden hat.

Ich bin sicher, die Gedanken aller meiner anwesenden ausländischen Kollegen auszudrücken, wenn wir hoffen, daß nach Beendigung des Krieges die wissenschaftlichen Arbeiter aller Länder noch einmal in ähnlicher Weise im Sinne unseres großen Meisters Emil von Behring einander finden werden, um in unserer Wissenschaft zum Segen der Menschheit einig weiterarbeiten zu können.

In dieser Hoffnung erlaube ich mir, unseren besten Dank an Herrn Direktor Lautenschläger und die Behringwerke auszudrücken, und gleichzeitig möchte ich auch der Marburger Universität und der Marburger Bevölkerung für die gastfreundliche Aufnahme, die uns bereitet wurde, im Namen aller ausländischen Kollegen herzlich danken.



REGIA ACADEMIA CAROLINA
MEDICO-CHIRURGICA
HOLMIENSIS
UNIVERSITATI PHILIPPICAE
MARBURGENSEI
S. P. D.

QVONIAM HIS DIEBUS APUD VOS,
AMPLISSIMI ET DOCTISSIMI VIRI,
MEMORIAM AEMILII DE BEHRING
ET THERAPIAE SERICAE AB ILLO
CONDITAE, IAM QVINGVAGINTA
PER ANNOS EXERCITAE, SOLLEN-
NITER CELEBRANDAM OPTIMO
IURE CENSUISTIS, VOBIS EX ANIMO

GRATULARI ET SALUTEM
DICERE VOLUMUS. GRATO ET
SINCERO CORDE VOBIS CUM
MEMORIAM MAGNI ILLIUS VIRI
VENERAMUR, MEDICI CLARIS-
SIMI ATQVE INVESTIGATORIS
DILIGENTISSIMI FELICISSIMIQVE,
QVI OPERIBUS SUIS NOVAS VIAS
APERIENS NON SOLUM SCIENTIAE
MEDICAE SED ETIAM UNIVERSO
GENERI HUMANO PATIENTI BONA
PRAESTANTISSIMA ET
MANSURA CREAVIT.

DABAMUS HOLMIAE

DIE XXVI MENSIS NOVEMBRIS ANNO MCMXL

Viktor Wiggen

RECTOR REGIAE ACADEMIAE CAROLINAE
MEDICO-CHIRURGICAE HOLMIENSIS.



L'Université de Genève à l'Université de Marburg

à l'occasion du cinquantenaire
de la création de la serumthérapie par Emil von Behring.



L'UNIVERSITÉ de Genève tient à s'associer à
l'Université de Marburg pour célébrer les
mérites du grand savant Emil von Behring.

C'est à lui que revient la découverte de la transmission de l'immunité passive. C'est lui qui eut l'idée de l'immunité active. C'est à lui que l'on doit les succès obtenus dans la vaccination et dans le traitement des piqûres.

A ses qualités de grand savant, Emil von Behring ajoutait celle d'un chercheur parfaitement désintéressé. Dans un esprit de belle abnégation, il a fondé les institutions qui portent son nom et qui ont atteint aujourd'hui le plus haut degré de perfectionnement. Nous sommes heureux de saluer en l'Université de Marburg la bénéficiaire du désintéressement manifesté par von Behring.

Ses découvertes ont sauvé des milliers de vies humaines. Elles ont placé Emil von Behring au rang des plus grands bienfaiteurs de l'humanité.

C'est à ces titres divers que l'Université de Genève lui apporte l'hommage de son admiration et de sa reconnaissance.

A ses disciples qui étendent l'action bienfaisante de ce grand homme, nous adressons nos vives félicitations et nos vœux de succès les plus ardents.

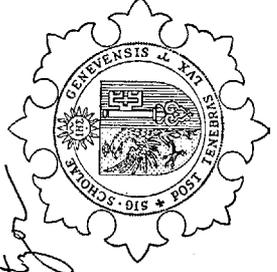
Au nom de l'Université de Genève:
Genève, décembre 1940.

Le Doyen de la Faculté
de Médecine:

Albert Gentz

Le Recteur:

Toussaint



Dr. Pinto Harberts, Porto

Als Vertreter Portugals bedanke ich mich für die Einladung und bin glücklich, dieser erheben-
den Feier des heutigen Tages beigewohnt zu haben. Ich werde nicht verfehlen, meinen portugie-
sischen Kollegen in Wort und Schrift von dieser Feier zu berichten. Wie Sie alle, so wissen auch
wir Portugiesen, daß das Wirken eines Emil von Behring längst der Geschichte der Menschheit
angehört. Heute morgen betonte Seine Magnifizenz, der Herr Rektor, in seiner Ansprache, daß
das Wirken der Ärzte niemals Völker kennt, sondern stets völkerverbindend sei. Voller Dank
beglückwünsche ich deshalb Deutschland, Emil von Behring zu einem seiner größten Söhne
zählen zu dürfen.

Dr. Luis del Solar, Santiago de Chile

Ich glaube sagen zu können, daß ich im Namen der Ärzte Südamerikas Behring für das Genie
erklären kann, das gegen die Meinung aller Skeptiker den Weg geebnet hat, welcher der Mensch-
heit zu einem glücklicheren Leben verhalf. Wenn Deutschland Behring durch eine große Feier
ehrt, so ist das auch nach südamerikanischer Meinung nur sein gutes Recht; denn niemand ver-
dient es mehr als dieser große deutsche Gelehrte, der auf dem Gebiete der Serumtherapie so ein-
malige grundlegende Leistungen aufzuweisen hat. Der deutschen Ehrung werden die amerika-
nischen Länder folgen, denn die Einmaligkeit dieses großen Mannes verdient es, daß er in allen
Kontinenten den Dank der Nationen findet. Besonders für Südamerika ist Behring nicht nur ein
großer Deutscher, sondern dank seiner genialen Leistung ein Mann von übernationaler Bedeu-
tung, der, wenn man so sagen kann, durch seine Leistungen als Forscher ebenso ein Südamerikaner
ist wie ein Deutscher.

Seit mehreren Jahren bestehen so innige, freundschaftliche Verbindungen zwischen den Universitäten Marburg und Helsinki, daß es hier gestattet sein dürfte, einen Gruß der Universität Helsinki und zugleich aus ganz Finnland vorzubringen.

Weil ich selbst kein Mediziner bin, fragte ich vor einigen Tagen, als ich aus Helsinki nach Marburg fahren sollte, einen mir bekannten Arzt: „Was für Gedanken erweckt der Name Emil von Behring bei einem gewöhnlichen finnischen Arzt?“ Er antwortete augenblicklich: „Gedanken von Dankbarkeit, von warmer Dankbarkeit für alles, was der geniale Behring für das ganze Menschengeschlecht getan hat und dadurch auch für unser nordisches Volk.“

Als ein Zeichen dieser Dankbarkeit und Ehrerbietung versammelte sich vorgestern abend die größte medizinische Gesellschaft Finnlands, „Duodecim“, deren Vorstand von Universitätslehrern in Helsinki gebildet wird, zu einer festlichen Sitzung, die Emil von Behring und der Serumtherapie gewidmet war. In den Zeitungen wurde das große Lebenswerk Behrings dem Publikum geschildert. So feierte man in den akademischen Kreisen Finnlands in einfacher, aber tief verehrender Weise das Andenken des großen Marburger und des großen deutschen Forschers Emil von Behring.

Die heutige große Erinnerungsfeier in Marburg vergegenwärtigt uns wieder einmal die Bedeutung von Marburg als einer der wichtigsten Kulturstätten Deutschlands. Daß die Universität Helsinki so enge Beziehungen zur Philipps-Universität anbahnen konnte, bedeutet für uns in Helsinki eine Quelle immer wieder frischer wissenschaftlicher Anregungen und immer innigerer Beziehungen mit der so Wunderbares leistenden deutschen Kultur, die wir in Finnland seit Hunderten von Jahren so hoch schätzen.

Heil der Philipps-Universität! Heil der deutschen Wissenschaft!

DIE
WISSENSCHAFTLICHE
TAGUNG

5. UND 6. DEZEMBER 1940

VORTRAGSFOLGE

Ansprache des Ehrenvorsitzenden
Geheimrat Professor Dr. P. UHLENHUTH, Freiburg

Eröffnung:

Professor Dr. W. PFANNENSTIEL, Marburg

Immunität:

Geheimrat Professor Dr. R. OTTO, Frankfurt

Professor Dr. R. BIELING, Marburg

Passive Immunität:

Professor Dr. H. SCHMIDT, Marburg

Professor Dr. G. BESSAU, Berlin

Aktive Immunität:

Professor Dr. H. KLEINSCHMIDT, Köln

Professor Dr. H. GINS, Berlin

Tuberkulose:

Professor Dr. R. RÖSSLE, Berlin

Professor Dr. K. NIEBERLE, Leipzig

Zoonosen:

Dr. A. DEMNITZ, Marburg

Chemo-Therapie:

Professor Dr. G. DOMAGK, Elberfeld

Professor Dr. H. SCHLOSSBERGER, Berlin

Lichtblicke im Leben unserer neid- und haßerfüllten Welt sind die Erinnerungstage an jene großen Männer, die durch die Kraft ihrer Persönlichkeit und die machtvolle Größe ihrer genialen Leistungen unvergängliche, die Menschen aller Völker verbindende Werte geschaffen haben. Zu diesen Männern gehören vor allem auch die Forscher, die in ihrer Werkstatt die Waffen geschmiedet haben zum Kampfe gegen die kleinsten und doch größten Feinde des Menschengeschlechtes, die Erreger der Seuchen, die im Krieg und Frieden ihre grausame Ernte unter den Völkern gehalten haben. — Und so ist neben unserem Meister Robert Koch, dem siegreichen Führer in diesem Kampfe, auch sein großer Schüler Emil von Behring durch die epochemachende Entdeckung der Serumtherapie, die unzähligen Menschen das Leben gerettet und ebenso viele vor qualvollen Leiden bewahrt hat, einer der größten Wohltäter der Menschheit geworden.

Heute, wo wir Deutsche den 50. Geburtstag dieser in der Geschichte der Menschheit unvergeßlichen Entdeckung mit stolzem Hochgefühl festlich begehen, da ist Behring im Geiste vor uns auferstanden; er weilt mitten unter uns und steht besonders uns Älteren, die wir sein Bild noch vor Augen haben und im Herzen tragen, die wir an seinen Arbeiten noch teilnehmen und die Ergebnisse seiner mit genialer Intuition und zäher Energie durchgeführten Forschungen noch bei Lebzeiten bewundern konnten, als gottbegnadeter Forscher und Arzt in seiner ganzen Größe lebendig vor unserer Seele.

Behring ist nicht tot; unsterblich lebt er fort in seinen Werken und Taten und in ehrfurchtsvoller Andacht neigen wir uns heute vor dem Genius dieses großen Mannes mit dem Gefühl unauslöschlicher Dankbarkeit für die Großtaten, die er zum Ruhme der Wissenschaft, zum Wohle des Vaterlandes und zum Segen der Menschheit vollbracht hat.

Möge besonders auch die junge Generation, deren geistige Führer aus unseren Hochschulen emporwachsen, und die berufen ist, das Erbe Behrings als heiliges Vermächtnis zu wahren und durch eigene Forschungsarbeit zu mehren, sich dieses herrliche Vorbild stets vor Augen halten! So würde das Andenken an ihn am besten geehrt werden. —

Im Zeichen dieser Ehrung steht auch unsere wissenschaftliche Tagung, die sich der gestrigen Erinnerungsfeier würdig anschließt und deren Programm sich auf den Arbeiten Behrings aufbaut. Ist doch die Entdeckung der Blutserumtherapie der Ausgangspunkt geworden für die gesamte Immunitätsforschung und experimentelle Therapie, die theoretisch und praktisch so bedeutsame Ergebnisse gezeitigt hat.

So werden wir in dieser Tagung das Lebenswerk Behrings in seiner gigantischen Größe noch einmal so recht bewundern und dabei feststellen können, wie die einzelnen Forschungsgebiete, über die uns die Herren Referenten nunmehr berichten werden, von seinen bahnbrechenden Ideen erschlossen und befruchtet worden sind.

Prof. Dr. W. Pfannenstiel
Direktor des Hygienischen Instituts der Universität Marburg

Als dem derzeitigen Ordinarius für Hygiene an der Universität Marburg ist mir die Aufgabe zuteil geworden, die wissenschaftliche Tagung der Erinnerungsfeier an Emil von Behring zu eröffnen. Das von mir geleitete Hygienische Institut war die Wiege großer Entdeckungen. In seinen Laboratorien haben Emil von Behring in Gemeinschaft mit Fritz Wernicke, Paul Römer, Hans Much, Paul Morawitz, Wilhelm G. Ruppel, W. v. Lingelsheim, Karl Siebert, Karl Joseph, Hans Schloßberger und Johannes Zeissler ihre umfassenden Experimentalarbeiten durchgeführt, während Heinrich Bonhoff die Unterrichtsabteilung leitete. Über die Geschicke des Instituts und seine Weiterentwicklung in den letzten zehn Jahren unter meiner Leitung berichtet die Ihnen ausgehändigte kleine Schrift. Sie soll, und noch mehr sollen es die Vorträge, die Sie hier hören werden, Rechenschaft darüber ablegen, wie mannigfaltig das wissenschaftliche Erbe Emil von Behrings ausgebaut und verwertet worden ist.

Die Vorträge werden vier große Themen behandeln, die Emil von Behring zur Weiterbearbeitung hinterlassen hat:

- Erstens die aus der Immunitätsforschung sich ergebenden Immunisierungsmöglichkeiten,
- zweitens die Bekämpfung der Tuberkulose bei Mensch und Tier,
- drittens die Bekämpfung anderer Zoonosen,
- viertens die Chemotherapie.

Das erste Thema, die Immunität, die ererbte oder erworbene Fähigkeit des Körpers, bei Infekten bzw. Intoxikationen durch Kleinlebewesen keinen Tribut in Form von Krankheit oder Tod zahlen zu brauchen, — wie es Hans Much ausdrückte, steht im Vordergrund der Behringschen Forschung. Es wurde auch von mir — was die Erhaltung und womöglich Steigerung der natürlichen Resistenz anlangt, — in zahlreichen Arbeiten behandelt. Der heutige erste Tag ist ausschließlich dem Thema Immunität gewidmet. Aus der Erkenntnis, daß die Blutflüssigkeit vielfach imstande ist, in mehr oder weniger starkem Maße Krankheitserreger zu vernichten und vor allem deren giftige Stoffwechselprodukte unschädlich zu machen, entwickelte Emil von Behring seine „Blutserumtherapie“ gegen die Diphtherie und den Starrkrampf. Die weltgeschichtlich bedeutungsvollen Erfolge dieser Therapie haben Emil von Behring nicht ruhen lassen. Er erstrebte noch Größeres. Die Krankheitsheilung auf spezifischem Wege war ihm gelungen, noch wichtiger erschien Emil von Behring jetzt die Krankheitsverhütung mit Hilfe spezifischer Mittel. So entstand als letztes großes Werk seines arbeits- und kampferfüllten Lebens die Diphtherieschutzimpfung.

Bei der Abhandlung des großen Gebietes der Immunität ist eine Gliederung in einzelne Abschnitte unumgänglich. Die Vorträge befassen sich daher zunächst mit den allgemeinen Begriffen und Erkenntnissen der Immunität. Die passive Immunitätsvermittlung, also die eigentliche Serumtherapie, und die aktive Schutzimpfung gegen Infektionskrankheiten bilden zwei weitere Themen. Dabei werden die Immunisierungsmöglichkeiten bei Viruskrankheiten entsprechend den stets wachsenden Erkenntnissen über deren Wesen getrennt von denjenigen bei bakteriellen Erkrankungen vorgetragen.

Der morgige Vormittag ist dem Gebiete der Tuberkulose gewidmet, dessen Bearbeitung von jeher den Schöpfergeist unserer größten Forscher beschäftigt hat. Emil von Behring wollte

mit Hilfe der von ihm in mühevollen Versuchen dargestellten spezifischen Impfstoffe zwei Probleme mit einem Schlage lösen: Die Bekämpfung der Rinder- und der Menschentuberkulose. Unsere Viehbestände sollten durchweg spezifisch immunisiert, gezeitet werden gegen die Tuberkulose, um gleichzeitig mit ihrer antikörperhaltigen Milch dem menschlichen Säugling die nötigen Abwehrstoffe gegen diese Volksseuche zur Verfügung zu stellen. Es war ein großer, vielversprechender Plan. Aber weder das eine noch das andere gelang.

Die Fruchtlosigkeit der Behringschen Bemühungen in der Bekämpfung der Tuberkulose — er teilte hier das gleiche Schicksal so vieler anderer Heroen seiner Zeit, auch das Robert Kochs — bedeutet aber nicht, daß seine Tuberkulosearbeiten letzten Endes bedeutungslos gewesen seien. Wir wissen heute durch zahlreiche in der Folgezeit — u. a. auch von Jötten und mir — ausgeführte Versuche, daß nur so lange eine beschränkte Immunität gegen Tuberkulose besteht, als der Körper Tuberkelbazillen bzw. deren spezifische Zerfallsstoffe zu verarbeiten hat. Haben diese Zell-Leistungen aufgehört, so findet auch die Tuberkulose-Immunität ihr Ende. Eine Schutzimpfung gegen Tuberkulose ist deshalb auch bisher nicht gelungen. Dagegen haben die negativen Ergebnisse der Behringschen Tuberkuloseforschung der spezifischen Therapie dieser Krankheit neue erfolgversprechende Wege eröffnet.

Die Arbeiten Emil von Behring über die Wechselwirkungen der Tuberkulose bei Tier und Mensch schufen mannigfaltige Fragestellungen auch über das Wesen anderer von Tieren auf Menschen übertragbarer Krankheiten. Das Studium der Zoonosen hat durch die Gedankengänge Behrings zahlreiche Anregungen erfahren und in der Folgezeit zu bemerkenswerten Forschungsergebnissen geführt, über die ebenfalls am morgigen Tage berichtet wird. Es sollen dabei nur Zoonosen des Menschen besprochen werden. Damit wird dem engen Zusammenhang der Krankheiten von Mensch und Tier sowie auch der Tatsache ihrer weiten Verbreitung Rechnung getragen.

Mit dem letzten morgen zu behandelnden Thema, der Chemotherapie, beschäftigte sich Emil von Behring bereits in seinen ersten Arbeiten über Jodoform. Er hat — wie er selbst berichtet — auch bei späteren Forschungen immer wieder Nutzen gezogen aus den grundlegenden Erkenntnissen, die ihm seine ersten Versuche geliefert hatten. Emil von Behring wollte Mittel ausfindig machen, welche dem Körper eine erhöhte Widerstandskraft gegen Infekte zu verleihen imstande sind, welche ihn — wie er sich bildlich ausdrückte — „von innen her wie einen Schinken räuchern“ könnten. Damit kommt die klare Erkenntnis zum Ausdruck, daß das Ziel jeder Chemotherapie nur sein kann, die Abwehrbereitschaft und die Kampfkraft der Körperzellen mit Hilfe chemischer Mittel zu steigern. Daß unsere besten Chemotherapeutika in der Hauptsache auf diesem Wege wirken, wurde von Paul Uhlenhuth, dem ersten Leiter des Behringwerks nach Emil von Behrings Tode, ja von jeher betont und u. a. auch durch in meinem Institut angestellte Versuche bewiesen. Wir sind heute auf dem Wege, die chemische Natur auch der Abwehrstoffe unseres Körpers zu ergründen. Die hypothetische Serologie beginnt mehr und mehr der exakten Chemie Platz zu machen.

Die Vorträge geben also einen Überblick über die Erkenntnisse, die uns die wissenschaftlichen Arbeiten Emil von Behrings in der Gegenwart vermitteln. Sie werden zeigen, wie befruchtend das Gedankengut Emil von Behrings für unsere Arbeiten auf dem Gebiete der aktiven und der passiven Immunisierung, der Prophylaxe und der spezifischen Therapie sowie schließlich

der Heilung von Infektionskrankheiten mit Hilfe synthetischer chemischer Mittel sich ausgewirkt hat.

Da die wissenschaftliche Tagung ein Teil unserer Universitätsfeier ist, wird gebeten, von einer Aussprache nach den Vorträgen abzusehen. Diese sollen als Festvorträge das sich uns heute bietende Bild der wissenschaftlichen Lebensarbeit Emil von Behrings umreißen.

Für uns bedeutet es Ansporn und Verpflichtung, daß Emil von Behring Mitglied der Marburger Medizinischen Fakultät und Leiter des Hygienischen Universitätsinstituts war. Das gibt uns zugleich das Recht und verschafft uns die Freude, die berufensten Vertreter der deutschen Wissenschaft zu bitten, hier in Marburg zu uns zu sprechen und damit das Andenken Emil von Behrings in schönster Weise zu ehren.

Über Immunität, im besonderen gegen Bakterien
Geheimrat Prof. Dr. R. Otto, Frankfurt a. M.

Bei einer wissenschaftlichen Tagung, bei der des Begründers der Serumtherapie gedacht werden soll, erscheint ein Überblick über die einzelnen Phasen und den derzeitigen Stand unserer Kenntnisse auf dem Gebiet der Immunitätswissenschaft durchaus berechtigt, da doch die von Emil von Behring aufgefundene antitoxische Immunität einer der Grundpfeiler auf diesem, fast ins Unübersehbare gewachsenen Gebiet geworden ist. Aus diesem Grunde bin ich der Anforderung, heute hier zu sprechen, gern gefolgt.

Was haben wir unter Immunität zu verstehen? Das Wort „immunitas“ (Abgabenfreiheit) wird seit alten Zeiten in übertragenem Sinne gebraucht, wenn sich ein Individuum einer Rasse oder eine ganze Rasse gegen die Wirkung bestimmter Krankheitsstoffe, die für andere verderblich sind, geschützt erweist. Schon im Altertum wurden gewisse Völker als „immun“ gegen bestimmte Gifte, z. B. gegen Schlangengift, bezeichnet und in den alten Schriften finden wir mehrfach die Frage der Festigung gegen Pilz- und andere Gifte behandelt. Es bleibe hier unerörtert, inwieweit es sich hier um Immunisierungsversuche oder um Fälle von Giftgewöhnung gehandelt hat. Bekannt war andererseits seit langen Zeiten die Tatsache, daß bei Seuchenzügen nicht alle Menschen erkrankten und daß solche Personen nicht erneut von einer Infektion befallen wurden, die früher die betreffende Krankheit durchgemacht hatten.

Die Geschichte der Pest gibt eine Reihe von Beispielen dafür, daß man die Erfahrungen vom Verschontbleiben früher erkrankter Menschen schon vor Jahrhunderten sich praktisch zunutze zu machen suchte. So wurden im Mittelalter in den Pestspitälern in Europa vorzugsweise solche Leute angestellt, die schon an Pest erkrankt gewesen waren. Auch später z. B. bei der Epidemie im Jahre 1827/28 wurden auf der Halbinsel Morea zur Pflege der Pestkranken nur solche Türken und Griechen genommen, die früher in Konstantinopel oder Smyrna Pest durchgemacht hatten. Sie waren „immun“ gegen erneute Pestansteckungen. Auf der gleichen Erkenntnis, daß eine überstandene Erkrankung gegen spätere Ansteckungen schützt, beruht auch die alte Pocken-Schutzimpfung. Man hatte beobachtet, daß nach (zufälligen?) Einpfropfungen des Pockengiftes die Krankheit oft leichter verlief und daß das Überstehen dieser leichten Erkrankung gegen spätere Ansteckungen schützte. Diese Inokulation hatte zwar gewisse Nachteile, wurde aber in den verschiedensten Ländern geübt, bis sie nach der Einführung der Kuhpockenimpfung durch Jenner im Jahre 1791 durch die Vaccination zurückgedrängt wurde. Die durch Jenner erfolgte experimentelle Begründung der Vaccination war eine wissenschaftliche Großtat, die den Anlaß zu späteren Versuchen einer Schutzimpfung mit abgeschwächten bakteriellen Erregern gab, wie sie Pasteur bei Hühnercholera, Schweinerotlauf und beim Milzbrand geschaffen und Ferran bei der Cholera versucht hat.

Außer dieser durch Überstehen einer Krankheit oder durch Anwendung einer Schutzimpfung künstlich hervorgerufenen spezifischen Immunität gibt es eine natürliche, die nicht auf die einzelnen Individuen einer Rasse beschränkt ist, sondern eine rassemäßig angeborne Unempfindlichkeit oder Resistenz gegen bestimmte Krankheitserreger darstellt. So sind die Menschen gegen gewisse Zoonosen und viele Tierarten gegen die Infektion mit menschenpathogenen Krankheitserregern gefeit.

Auf diese natürliche unspezifische Resistenz, für die konstitutionelle vererbare Faktoren verantwortlich gemacht werden müssen, sei hier nur kurz eingegangen. Sie ist keine absolute, sondern nur eine relative und dabei von inneren und äußeren Faktoren verschiedener Art abhängig; sie spielt aber bei der Abwehr von Infektionen auch dann eine Rolle, wenn bei dieser Chemotherapeutika oder spezifische Antikörper angewandt werden (vgl. Kleinschmidt). Voraussetzung für die Funktion der Abwehrvorgänge ist ein guter körperlicher Allgemeinzustand, der nicht durch Vitaminunterbilanz geschädigt sein darf. Denn die Vitamine haben zweifellos für die Infektionsabwehr große Bedeutung, wie dies besonders hier in Marburg von Pfannenstiel und seinen Mitarbeitern eingehend experimentell bearbeitet und betont ist. Es ist somit möglich, durch Erschließung ausreichender Vitaminquellen die von der Natur gegebene Abwehrbereitschaft eines Organismus zu stärken.

Auch durch sonstige Eingriffe und Verfahren kann die natürliche Resistenz gesteigert werden; indessen erwirbt dabei, wie Pfeiffer und Issaefff tierexperimentell nachwiesen, das Serum solcher Individuen aber keine spezifisch wirksame Kraft. Ein hierher gehörendes Verfahren ist z. B. die Erzeugung einer lokalen Hyperämie zur Steigerung der örtlichen Resistenz, wie sie in der Klinik bei der Bierschen Stauung erfolgreich verwandt wird.

Andererseits können Ermüdung, Erkältung, mangelhafte Ernährung usw. die natürliche Resistenz stark herabsetzen. In welchem großem Ausmaß dies vielleicht geschehen kann, läßt eine neuerdings von Oberdoerffer vertretene Anschauung vermuten. Darnach sollen durch den Verzehr von pflanzlichen Sapotoxinen Individuen für die Infektion mit Lepra empfänglich werden, wofür Oberdoerffer experimentell an Affen ausgeführte Versuche anführt. Die wichtigsten Vertreter sapotoxinhaltiger Speisepflanzen sind in den Tropen die Colocasiapflanzen. In Europa hält er die Kornrade für den ausschlaggebenden Faktor. Zu erwähnen wäre hier noch, daß bei der angeborenen konstitutionellen Immunität zweifellos auch die Lipide in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung sind. Ausgehend von dem Forssmanschen heterogenetischen Antigen ist die Frage der Lipoidantigene (Haptene) in großem Umfang studiert worden, ohne daß bis jetzt der Grad der Abhängigkeit der natürlichen Immunität von den Lipoiden klar erwiesen ist.

In vielen Fällen handelt es sich bei der Resistenz der einzelnen Individuen einer Rasse allerdings um keine angeborene natürliche, sondern um eine erworbene Immunität durch latente Erkrankungen oder stumme Infektionen (Reiter), also um eine Durchseuchungs-Immunität, die auf spezifischer Grundlage beruht.

Über den Mechanismus der unspezifischen Resistenz bestehen verschiedene Ansichten. Einerseits wurde der Hauptwert auf die humorale, andererseits auf die zelluläre Verteidigung gelegt. Die erstere Ansicht wurde besonders von Fodor, Nissen, Nuttall und Buchner vertreten. Buchner bezeichnete die im Blutkreislauf und im extravasculären Blut nachweisbaren bakteriziden Körper als Alexine. Metschnikoff seinerseits sah in der Phagozytose-Tätigkeit der weißen Blutkörperchen das Hauptverteidigungsmittel des Organismus gegen Infektionen. Tatsächlich besteht zweifellos ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Leukozyten und jedem Infektionsprozeß. Nach Oerskow wäre der Mechanismus der unspezifischen Resistenz (Promunität) z. B. bei intraperitoneal verlaufenden Vorgängen auf die zelluläre Bereitschaft am Peritoneum zurückzuführen, die sich einerseits durch eine größere Zellenmenge, andererseits durch gesteigerte Reaktivität seitens der Phagozyten kundgibt. Vielfach sind auch die Leukozyten mit der Bildung des Alexins in Beziehung gebracht, und man hat auch eine Verbindung der Alexin- mit der

Leukozytenlehre herzustellen versucht, besonders auf Grund der von Wright in den Vordergrund bei der Bekämpfung einer Infektion gestellten Oponine.

Die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus sind jedenfalls zellulär und humoral bedingt und dabei sehr verschiedener Art. Ihre Tätigkeit beginnt an der Eintrittspforte der Keime und beruht dort in den Epithelien der Haut und Schleimhäute, bei deren Durchdringen die Mikroben in den Lymphbahnen schon eine Abschwächung ihrer Virulenz erleiden können, wie dies Neufeld, Bruno Lange und ihre Mitarbeiter gezeigt haben. Auf der Haut selbst spielt die „Selbstreinigung“ eine wichtige Rolle. Die Abwehr erfolgt, wie dies Bieling kürzlich näher ausgeführt hat, teils rein mechanisch, teils beruht sie auf ihrem sogenannten Säuremantel und anderen auf der Hautoberfläche vorkommenden Stoffen (Cerumen u. a.), die bakterienvernichtend wirken. Die Reaktion der Schleimhäute auf die Bakterien, die dorthin gelangen, ist nach den Untersuchungen von Kisskalt ebenso verschieden. Eine Anzahl Arten wird durch die Epithelzellen aufgenommen, worauf diese abgestoßen werden. Andere dringen zwischen den Epithelzellen ein. Nach Dold spielen weiterhin gewisse normalerweise in den Bedeckungsflüssigkeiten der mit den Keimen in Berührung kommenden Schleimhäute auftretende antibakterielle Hemmungsstoffe (Inhibine) eine Rolle. Gegen die eingedrungenen Bakterien verfügt der Organismus sodann über die erwähnten humoralen und zellulären Schutzkräfte der Haut und die des Unterhautzellgewebes, zu denen vielleicht noch die sogenannten β -Lysine Petterssons und das Lysozym Flemings zu rechnen sind, und schließlich über die der Endothelien der Blutgefäße und des Reticulo-Endothels. Nach neueren experimentellen Untersuchungen von Reiss am Kaninchen ist nicht das reticulo-endotheliale System in seiner Gesamtheit an der Vernichtung der Bakterien in gleicher Weise beteiligt, sondern die Leber hat bei weitem den größten Anteil an ihrer Beseitigung.

Soviel über die natürliche Resistenz der Organismen gegen Infektionen. Im Gegensatz zu ihr ist die erworbene Immunität stets streng spezifisch.

Die Ursache der erworbenen Immunität z. B. nach Überstehen einer Krankheit erklärten die älteren Theorien teils durch eine Erschöpfung der Nährstoffe im Organismus, teils durch die Retention von entwicklungshemmenden Stoffwechselprodukten. Große Beachtung fand auch hier die Phagozytoselehre von Metschnikoff. Darnach sollte ein im Grunde empfänglicher Organismus durch erhöhte Phagozytoseaktivität vor dem tödlichen Ausgang der Krankheit geschützt werden. Wenn ein spezifisches Serum eine bakterientötende Wirkung offenbarte, so wurde dies auf Cytase zurückgeführt, also einem phagozytären Produkt des immunisierten Tieres. Auch in Lösung befindliche Gifte sollen nach dieser Anschauung von den Phagozyten unschädlich gemacht werden.

Im Gegensatz zu der Phagozytoselehre von Metschnikoff, welche die strenge Spezifität nicht erklären konnte, erwiesen spätere experimentelle Befunde die strenge Spezifität der erworbenen Immunität. Diese zeigte sich zunächst bei der von Emil von Behring entdeckten humoral bedingten antitoxischen Immunität bei Diphtherie und Tetanus.

Beim experimentellen Studium der Immunität der Versuchstiere bei Diphtherie und Tetanus wurden für Behring die Befunde von Loeffler, Roux und Yersin bei Diphtherie, sowie von Kitasato beim Tetanus von Bedeutung. Diese Forscher hatten festgestellt, daß sich in den Bakterienkulturen der Diphtherie- und Tetanusbazillen hochwirksame Gifte finden. Das veranlaßte Behring, als Angriffspunkt für die Bekämpfung der experimentellen Diphtherie- und Tetanusinfektion nicht die Bakterien selbst, sondern die von ihnen produzierten Gifte zu wählen.

Dieser Gedanke lag für ihn auf Grund seiner Versuche einer inneren Desinfektion nahe, bei denen sich gezeigt hatte, daß das Jodoform eine Heilwirkung ausübte, indem es, ohne die Bakterien selbst zu vernichten, eine Paralyse entzündungserregender Bakterienprodukte bewirkte. Es gelang Behring im Jodtrichlorid und Goldnatriumchlorid Präparate zu finden, die die lokale Giftwirkung des Diphtheriegiftes paralyseierten. So konnte er Meerschweinchen gegen die Giftwirkung schützen; die geheilten Tiere erwiesen sich gegen spätere Infektionen als immun. In ihrem Blut ließen sich im Tierversuch wirksame Stoffe nachweisen. Die Gemische von Gift mit solchem Serum einem Tier gleichzeitig injiziert, waren für dieses Tier unschädlich. Durch die Vereinigung der Immunisierung (mit Jodtrichlorid behandelter Kulturen) und der nachfolgenden Anwendung vollgiftiger Bakterienkulturen konnte Behring mit Wernicke eine hochgradige Immunität der Tiere erzielen und weiter nachweisen, daß im Blutserum der hochimmun gewordenen Tiere Substanzen auftraten, die nicht nur das Diphtheriegift unschädlich zu machen imstande waren, sondern die, auf andere Tiere übertragen, auch für diese schützend wirkten.

Besonders überzeugend wurden für Behring die Untersuchungsergebnisse, als er mit Kitasato die früher von ihm und Wernicke bei dem Zustandekommen der Diphtherieimmunität gesammelten Erfahrungen auf die Immunisierung von Tieren gegen das Tetanusgift anwandte, worüber sie am 4. 12. 1890 in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift berichtet haben. Hier zeigte sich die giftzerstörende Wirkung des Blutes für das Zustandekommen der Immunität völlig einwandfrei. Die zellfreie Blutflüssigkeit solcher gegen Tetanus hochimmunisierter Kaninchen und Mäuse war imstande, die toxischen Substanzen, welche die Tetanusbazillen produzierten, unschädlich zu machen und es wurde bei erkrankten Mäusen durch die Seruminjektion der Krankheitsprozeß offensichtlich günstig beeinflusst. Behring fand, daß keine der bestehenden Theorien die Immunität zu erklären vermochte und daß die von ihm und Kitasato gegen die Infektion mit lebenden Tetanusbazillen und auch gegen das Tetanusgift bei Tieren experimentell erzeugte Immunität nicht unter den Begriff der „Giftgewöhnung“ einzureihen sei, sondern daß es sich um giftzerstörende Wirkungen des Blutes handle, die man je nach der Natur der in Frage kommenden Bakteriengifte als antitoxisch oder antifermmentativ bezeichnen könne, wenn man auch die bakterienfeindlichen Wirkungen nicht vollständig vom Begriff der Desinfektion ausschließen könne. Daß diese künstlich erzeugte humoral bedingte Immunität spezifisch war, kam für Behring insofern nicht überraschend, als er schon bei früheren Versuchen mit Nissen gefunden hatte, daß im Blutserum der gegen *Vibrio Metschnikoff* immunisierten Meerschweinchen bis dahin unbekannte bakterizide Stoffe auftraten, die auf einer spezifisch wirksamen Substanz beruhten.

Man kann also einem Individuum zwei verschiedene Formen von Immunität verleihen, die man als aktive und passive Immunität bezeichnet. Bei der aktiven Immunität erzeugt der Organismus die Immunstoffe selbst, sei es infolge Überstehen einer Krankheit oder nach Vorbehandlung mit Toxinen, abgeschwächten Erregern oder aus ihnen gewonnenen Impfstoffen. Die passive Immunität beruht auf der Übertragung von antikörperhaltigem Immuserum. In diesem Falle sind die Antikörper in einem anderen Organismus nach Vorbehandlung mit den entsprechenden Antigenen gewonnen. Im Vergleich zur aktiven Immunität ist die Dauer der passiven Immunität eine relativ kurze. Im allgemeinen ist übrigens auch die Dauer der aktiven erworbenen

Immunität gegen bakterielle Infektionen zeitlich begrenzt, wie z. B. die gegen Pocken und andere Viruskrankheiten.

Über die Natur der Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin sind verschiedene Theorien aufgestellt. Die Neutralisation erfolgt nach dem Gesetz der Multipla, ohne daß hierbei eine direkte Zerstörung des Toxins erfolgt. Vielmehr hat man anzunehmen, daß zunächst eine Neutralisation durch lockere Bindung zwischen Toxin und Antitoxin eintritt, in der durch Verdünnung noch ein Teil der Komponente wieder in Freiheit gesetzt werden kann, und daß dann eine sekundäre Festigung der Toxin-Antitoxinbindung erfolgt, die nicht mehr reversibel ist.

Zu dieser Ansicht führten Beobachtungen, deren erste Feststellung wir Behring verdanken. Behring hatte gefunden, daß bei Mäusen die Injektion des 50. oder sogar 500. Teils einer Mischung von Tetanus-Toxin und Tetanus-Antitoxin stärker giftig wirkt als die Injektion des gesamten ursprünglichen Gemisches. Dabei ist zu bemerken, daß die Bruchteile der Mischung verdünnt wurden, um die eingespritzte Menge jedesmal auf dasselbe Volumen zu bringen. Ähnliche Resultate hatte Madsen bei Untersuchungen über das Botulismugift erhalten. Diese Beobachtungen konnte ich mit Sachs durchaus bestätigen. Durch Hinzuziehung des Kaninchenversuchs war es möglich, die Applikation der Toxin-Antitoxingemische zu variieren und die intravenöse Injektion zur Anwendung zu bringen. Dabei zeigte sich nun in klarer Weise, daß bei intravenöser Injektion die gesteigerte Giftigkeit kleinerer Mengen der Antitoxingemische deutlich zum Ausdruck kam, daß also eine Dissoziation der neutralisierten Verbindung beim Verdünnen stattfand, was später auch Glenny gefunden hat. Diese Dissoziationsfähigkeit verschwand bei längerem Stehen der Gemische, z. B. nach 24stündigem Lagern vor Herstellung der Verdünnung. Hieraus ergab sich, daß man für den Reaktionsverlauf zwischen Toxin und Antitoxin die genannten zwei Phasen in der Neutralisation annehmen muß.

Nachdem schon andere Forscher, z. B. Metschnikoff, R. Pfeiffer und Wassermann gezeigt hatten, daß Blutsera, die kein Antitoxin enthalten, doch schützend wirken können, brachte Richard Pfeiffer in seinen Arbeiten mit Issaëff, Kolle und Marx den Nachweis, daß die Immunität bei Cholera- und Typhusinfektionen nicht durch Antitoxine, sondern durch andere Antikörper zustande kommt. Sie ist keine Gift-, sondern eine Infektionsfestigkeit. Pfeiffer konnte beweisen, daß es sich hierbei um antibakterielle Stoffe handelt. Die von ihm entdeckten „Bakteriolysine“ zeigten im Pfeifferschen Versuch dieselbe strenge Spezifität wie die Antitoxine. Die feineren Vorgänge bei der Bakteriolyse im Organismus des aktiv und passiv immunisierten Tieres legten Pfeiffer und Issaëff klar. Weiter wurde festgestellt, daß im Gegensatz zu den Antitoxinen die Bakteriolyse nur dann im Organismus wirksam sind, wenn eine zweite in jedem normalen Organismus vorhandene Substanz, das sogenannte Komplement zu dem Antikörper (Ambozeptor) hinzutritt. Seine Wirkung entspricht in vieler Beziehung der des Alexins Buchners.

Außer den antitoxischen und bakteriolytischen Immunitätserscheinungen, die uns heute als Abwehrmaßnahmen des Organismus bei einer großen Anzahl bakterieller Infektionen und Vergiftungen bekannt sind, ist nun noch mit anderen spezifischen Abwehrkräften bei der antibakteriellen Immunität zu rechnen. Von diesen sind zunächst die antiendotoxischen zu erwähnen.

Trotzdem man bei der Cholera klinisch und experimentell im Tierversuch mit einer Vergiftung des Organismus zu rechnen hatte, hat man vergeblich nach einem Choleratoxin gesucht.

Es zeigte sich, daß man Tiere mit genügenden Dosen von abgetöteten Vibrionen töten konnte und daß im Pfeifferschen Versuch trotz der Lyse der Vibrionen durch das Immuneserum die Versuchstiere unter Umständen eingingen („steriler Tod“). Durch eingehende Untersuchungen konnte R. Pfeiffer nachweisen, daß es sich hierbei um die Wirkung eines Endotoxins handelt, das erst beim Zerfall der Keime frei wird. Solche Endotoxine sind später bei verschiedenen Bakterienarten festgestellt und neuerdings chemisch eingehend erforscht worden. Pfeiffer und seine Mitarbeiter hatten schon festgestellt, daß auch die Typhusbazillen Endotoxine bilden und daß bei Ruhrbakterien vom Typus Shiga-Kruse neben einem echten Toxin (Nervengift) Endotoxine (Darmgift) experimentell nachzuweisen sind. Im Gegensatz zum Toxin ließ sich mit dem Endotoxin kein das Endotoxin neutralisierender Antikörper erzeugen. Pfeiffer ist daher der Ansicht, daß es keine Antiendotoxine gibt. Gegen diese Anschauung sprechen neuere Beobachtungen von Boivin und von Haas, die zeigen konnten, daß das Serum von Tieren, die mit Endotoxinen vorbehandelt sind, die Fähigkeit erwirbt, diese Gifte unter Niederschlagsbildung zu binden. Trotzdem können die Endotoxine nur in beschränktem Maße durch das Serum von Tieren entgiftet werden, auch wenn letztere eine beträchtliche aktive Immunität gegen diese Stoffe besitzen. Prigge schließt hieraus einerseits, daß der Endotoxin-Antiendotoxin-Komplex wesentlich geringere Festigkeit besitzt als der Toxin-Antitoxin-Komplex und andererseits, daß die aktive antiendotoxische Immunität — im Gegensatz zur antitoxischen — weniger durch humorale als durch zelluläre Veränderungen oder Umstimmungen bedingt ist.

Abgesehen von den antitoxischen bzw. antiendotoxischen, sowie den auf die Erreger selbst einwirkenden bakteriolytischen Immunisierungsvorgängen hat man noch eine weitere Gruppe zu berücksichtigen, die bei der Immunität eine wichtige, allgemein anerkannte Bedeutung hat. Es handelt sich hierbei um bakteriotrope (immun-opsonische) Vorgänge. Die bei diesen Immunitätserscheinungen auftretenden Antikörper sind zweifellos ebenso Träger einer spezifischen Schutz- und Heilwirkung wie das Antitoxin und die Bakteriolyse. Unsere Kenntnisse dieser Körper beruhen auf folgenden Arbeiten: Denys und Leclef fanden bei ihren Versuchen mit Streptokokken im Serum immunisierter Tiere Stoffe, die *in vitro* anscheinend in spezifischer Weise starke Phagozytose hervorriefen, was später auch Mennes für Pneumokokken bestätigte. Die genannten Autoren fanden weiter, daß auch *in vivo* (im Kaninchenohr) bei Zugabe von spezifischem Antiserum Erysipelkokken phagozytiert wurden. Die Aufhebung der natürlichen Resistenz der Keime gegen die Phagozytose beruht nun, wie Marchand zeigte, nicht auf den Leukozyten, sondern das Serum beeinflusst die Kokken, ein Befund, der naturgemäß im Gegensatz zu den Anschauungen von Metschnikoff stand. Den endgültigen Beweis dafür, daß das Serum nicht stimulierend auf die Phagozyten, sondern verändernd auf die Bakterienkeime wirkt, erbrachten dann Neufeld und Rimpau. Sie bezeichnen diese Antikörper, welche die Keime zur Phagozytose vorbereiten, als Bakteriotropine. Diese stehen, wie die weiteren Untersuchungen lehrten, zwar anderen Antikörpern, z. B. den Präzipitinen und den Lysinen in ihrer Wirkungsart nahe, sind aber mit diesen Antikörpern nicht identisch, aber wohl mit den Immunopsoninen von Wright. Sie bilden, wie die Antitoxine und die Bakteriolyse eine Klasse für sich. Neufeld und Rimpau nehmen an, daß die Wirkung der Tropine auf verhältnismäßig einfachen Veränderungen der antigenen Kolloide beruht, neben elektrischen Entladungsvorgängen, auf Entquellungen (Dehydratationen) der Keime. Nach Pettersson spielen neben den Bakteriotropinen noch anti-

negataktische Immunkörper eine Rolle, auf deren Wirksamkeit die Abwehr besonders bei Milzbrand- und Staphylokokken-Infektionen begründet sei.

Bei dieser Gelegenheit seien noch kurz einige Phänomene erwähnt, denen in der Immunitätsforschung zeitweise Beachtung beigelegt wurde; es handelt sich um die sogenannte Depressionsimmunität und die Antiaggressine. Auf Grund der Erscheinung, daß bei chronisch verlaufenden Streptokokkeninfektionen der Mäuse die Superinfektion mit virulenten Streptokokken keine Änderung im Infektionsverlauf bedingt, trotzdem diese Kokken im Blut und in den Organen der Tiere auftreten, wurde die Theorie aufgestellt, daß eine Depression der Virulenz der injizierten Keime eintrete. Beweisende Versuche für diese Anschauung fehlen, vor allem der Nachweis, daß sich die Virulenz der aus dem depressiv immunen Tier gezüchteten Keime auch für normale Tiere abgeändert hat. Auch die Lehre von den Aggressinen und die Bedeutung der Antiaggressine blieb nicht unwidersprochen. Bail nahm an, daß die Mikroorganismen aktiv durch eigene Funktion die Schutzeinrichtungen des Makroorganismus lähmen können, und zwar dadurch, daß sie bestimmte Stoffe, die „Aggressine“, hervorbringen. Gegen diese Anschauung ist angeführt, daß das Wirksame in den natürlichen und künstlichen Aggressinen nicht neue bisher unbekannte Stoffe sind, sondern Substanzen, die bei jeder Auflösung des Bakterienkörpers auftreten. Diese führten zur Bildung der bekannten bakteriziden Antikörper. Bail selbst hält das durch Aggressininjektionen gewonnene Serum für ein Gemisch von Antikörpern, bei dem der Gehalt an echten Antiaggressinen bei den verschiedenen Infektionskrankheiten schwanke. Die Lehre von der auf Antiaggressinen beruhenden Immunität hat sich im Gegensatz zu der auf Antitoxinen, Bakteriolytinen und Bakteriotropinen beruhenden nicht durchgesetzt.

Noch wenig geklärt ist die Immunität bei chronischen Infektionen, z. B. bei Tuberkulose und Syphilis. Auch die umfangreichen Tuberkulosearbeiten Behrings über Tuberkulin, Tuberkuloseserum, Bovovaccination u. a. haben die Frage nicht zu klären vermocht. Bezüglich der Syphilis konnten Kolle und Prigge zeigen, daß experimentell mit Syphilis infizierte Kaninchen regelmäßig nach einer bestimmten Zeit zwar einen Schutz gegen die nochmalige Entwicklung von Schankern erlangen (sogenannte Schankerimmunität Kolles), daß jedoch die Syphilisspirochäten in den scheinbar immunen Organismus eindringen. Im übrigen liegen nach Kolle und seinen Mitarbeitern keine Beweise vor, daß es auch bei der Syphilis des Menschen eine echte aktive Immunität gibt, wenn auch, worauf E. Hoffmann hingewiesen hat, gerade in der Haut, auch bei Reinfektionen sich mit der Immunität weitgehend zusammenhängende Vorgänge abspielen (vgl. dazu Uhlenhuth). Ähnlich wie bei Syphilis liegen die Verhältnisse bei der Tuberkulose, bei der wir auch nur von einer Infektionsimmunität sprechen können. Ein solcher relativer Schutz gegen Superinfektionen bei chronischen Krankheiten, dem sich der unmittelbar nach der Behandlung mit lebenden Erregern auftretende aktive Schutzzustand („Prémunion“) anreihen läßt, schwindet mit der Heilung. Diese Tatsache spricht z. B. auch dagegen, daß von der Schutzimpfung mit dem BCG-Impfstoff ein sicherer Erfolg zu erwarten ist.

Im Gegensatz zur Lues sind die Verhältnisse bei der natürlichen und der erworbenen Immunität bei akut verlaufenden Spirochäteninfektionen ähnlich denen, wie sie sich bei bakteriellen Infektionen abspielen. Man hat bei ihnen echte Antikörper nachgewiesen, die als Träger der Immunität anzusehen sind. Es sei auf die Untersuchungen von Uhlenhuth und Fromme, Hübener und Reiter, Uhlenhuth und Zuelzer, Inade, Schüffner u. a. hin-

gewiesen, bei denen zunächst im Rekonvaleszentenserum, dann auch in Immunsereen Schutzkörper nachgewiesen wurden.

In Versuchen mit Rekurrensspirochäten hat Reiter gezeigt, daß sich je nach dem Infektionsmodus und dem eingeführten Infektionsmaterial verschiedene Infektionen auslösen lassen mit allen Abstufungen von schwerem manifesten bis zum leichten völlig symptomlosen Verlauf. Auch die symptomlos infizierten Tiere sind immun gegen virulente Erreger. Es liegen also hier den Immunitätserscheinungen bei bakteriellen Infektionen entsprechende Phänomene vor. Das gleiche gilt — wie ich hier kurz einfügen möchte — für die Infektionen mit Rickettsien, die an anderer Stelle zu besprechen sein dürften.

Im Gegensatz dazu erscheint, wie dies kürzlich Kikuth näher ausgeführt hat, das Gebiet der Immunität bei den durch Protozoen erzeugten Krankheiten weniger geklärt. Besonders auffallend sind bei diesen Infektionen die Virulenzschwankungen und die bei einzelnen Protozoenarten so leicht veränderlichen biologischen Eigenschaften. Dadurch werden die Wechselbeziehungen zwischen Makro- und Mikroorganismus sehr kompliziert. Eine natürliche Immunität gegen pathogene Protozoen wird ausnahmsweise beobachtet, die erworbene Immunität ist nur selten eine vollständige oder absolute. Sie kann vorgetäuscht werden durch das Persistieren latenter Krankheitserreger: *Immunitas non sterilisans*. So kommt es gerade bei den Protozoenerkrankungen oft zu jenen interessanten Immunitätserscheinungen, die wir labile Infektionen nennen. Es besteht dann ein Gleichgewichtszustand zwischen dem Erreger, der durch den Kontakt mit dem Körper eine gewisse Festigkeit erhalten kann, und dem Organismus; ein Zustand, der jahrelang bestehen kann und in Heilung übergehen oder auch durch gelegentliche Schädigung aktiviert werden und zu „Recidiven“ führen kann.

Ein ähnlicher Gleichgewichtszustand dürfte auch, um nach diesen kurzen Bemerkungen über die Immunität bei Spirochäten und Protozoen auf die Immunität bei Bakterien zurückzukommen, bei bakteriellen Infektionskrankheiten vorkommen und z. B. bei den „Bazillenträgern“ bestehen. Behring schreibt in seiner Diphtherie, II. Teil:

„Ist ein Mensch erst im Besitz eines antitoxinhaltigen Blutes, dann wird er als Träger von virulenten Diphtheriebazillen den Antitoxingehalt wahrscheinlich aufrechterhalten und vermehren, ohne in Lebensgefahr zu geraten.“

Daß dies im allgemeinen der Fall ist, zeigten mir auch eigene Untersuchungen an einer Anzahl „Bazillenträger“. Es ergab sich dabei, daß, im Gegensatz zu Befunden bei gesunden Kontrollpersonen, Bazillenträger und Dauerausscheider einen hohen und Rekonvaleszenten einen weniger hohen Antitoxingehalt besaßen. Das spricht dafür, daß die einmalige Infektion bei Diphtherie in der Regel keine besonders hohe Immunität erzeugt, daß die gesunden Bazillenträger aber klinisch nicht in Erscheinung tretende Infektionen durchmachen, die das Ansteigen des Antitoxintiters bewirken können. So konnte ich bei einer Anzahl Bazillenträgern das Ansteigen des Antitoxingehaltes während bzw. nach der Periode des positiven Bazillenbefundes feststellen. Daß das Überstehen einer bakteriellen Infektionskrankheit an und für sich keinen langdauernden Schutz verleiht, zeigen z. B. die Neuerkrankungen an Wundstarrkrampf, die gelegentlich beobachtet sind.

Wir kennen also eine antitoxische und antiendotoxische, eine bakteriolytische und eine bakteriotrope Immunität und die entsprechenden spezifischen Antikörper. Zwar sind uns noch eine Reihe anderer Antikörper, die nach Vorbehandlung mit bakteriellen Antigenen auftreten,

bekannt, doch ist bei keinem von ihnen eine Bedeutung für die Immunität gesichert. Ihr Vorhandensein beweist meist nur, daß in dem betreffenden Organismus das entsprechende Antigen Reize ausgelöst hat, die zu Antikörperbildung führten. Dabei bleibt zu berücksichtigen, daß häufig für einen sicheren Schutz gegenüber bakteriellen Infektionen diese nicht allein auf einer der genannten Immunitätsformen und den in Frage kommenden Antikörpern, sondern auf mehreren beruhen muß. So ist dies, wie oben auseinandergesetzt wurde, bei der Shiga-Kruse-Ruhr der Fall. Für die Schutzimpfungen gegen Shiga-Ruhr wird daher von Prigge die Verwendung entsprechend zusammengesetzter Impfstoffe (ETA-Impfstoffe) gefordert.

Bei anderen Infektionskrankheiten muß man vielleicht noch mit weiteren Immunitätsphänomenen rechnen, z. B. solchen, die sich auf das Gebiet der Enzyme erstrecken. So erscheint es mir beim Gasbrand möglich, daß neben der antitoxischen eine antienzymatische in Frage kommt. Sicher ist jedenfalls, daß einzelne der zu dieser Gruppe gehörenden Keime, z. B. die Perfringens- und Histolyticus-Stämme ein spezifisches, extrazellulär wirksames, Eiweiß spaltendes Enzym (Proteinase) bilden (Maschmann). Bei anderen Infektionen wiederum ist für die Entwicklung einer wirksamen Immunität der Typ der Antigene von Bedeutung; so ist bei der Immunität gegen die Bakterien der Salmonellagruppe zu berücksichtigen, daß hier das sogenannte Vi-Antigen eine große Rolle spielt, wie aus den Arbeiten von Felix und Pitt, Kauffmann u. a. hervorgeht.

Wie bereits erwähnt, ist nach überstandenen bakteriellen Krankheiten der Grad der Immunität zwar öfters genügend, um gegen eine weitere Infektion für eine gewisse Zeit Schutz zu gewähren; bei manchen bakteriellen Infektionen vermißt man ihn. Selbst im ersteren Falle wird er für Jahre nur erhalten, wenn inzwischen latente Erkrankungen oder stumme Infektionen erfolgen. Diesen Erfahrungen entspricht die Beobachtung, daß bei der Schutzimpfung mit abgetöteten Erregern oder entgifteten Bakterientoxinen wenigstens bei unseren jetzigen Impfstoffen es bei jeder Impfung mehrfacher Injektionen bedarf und daß, um einen langdauernden Schutz zu erzielen, die Wiederholung der Schutzimpfung zu gegebener Zeit notwendig ist.

Was nun die Bildung der Antikörper auf einen spezifischen Reiz betrifft, so kommen für diese Arbeitsleistung verschiedene Zellgruppen des Organismus in Frage, in erster Linie die blutbildenden Organe, Milz und Knochenmark, sowie das reticuloendotheliale System. In einzelnen Fällen scheint der Vorgang sich auch lokal und an den Zellen bestimmter empfänglicher Organe abzuspielen. Für einen solchen sprechen jedenfalls auch die positiven Ergebnisse der Versuche in künstlichen Zellkulturen. Ob es sich bei der lokalen Immunität um „sessile“ Antikörper oder um eine lokale Steigerung der spezifischen Reaktionsfähigkeit handelt, muß offen bleiben. Besredka spricht bei seiner Antivirustheorie von einer Desensibilisierung der empfänglichen Gewebe. Aus der Tatsache, daß man bei der Ausbildung einer lokalen Immunität immer eine gewisse Antikörperbildung in der Blutbahn nachweisen kann, läßt sich schließen, daß neben der lokalen immer auch eine allgemeine Immunität ausgebildet wird. So konnten auch Bruno Lange und Mitarbeiter experimentell zeigen, daß sich auf parenteralem Wege immer ein Schutz auch gegen die Infektion per os erzielen läßt und Versuche von Reiter und Kurokawa haben gelehrt, daß experimentell gegen Mäusetyphus durch eine perkutane Immunisierung bessere Resultate erzielt werden als auf oralem Wege.

Daß dem Hautorgan nach außen und innen gerichtete bedeutungsvolle Funktionen bei der Schutzwirkung gegen bestimmte Erreger zukommen, hat besonders E. Hoffmann hervorgehoben

und sie als Ekto- und Eisophylaxie bezeichnet. Die Frage, inwieweit das Nervensystem, im besonderen das vegetative und das endokrine System, mit den Immunitätserscheinungen zusammenhängen, steht noch zur Diskussion. Bogendoerfer hat über diese Frage kürzlich berichtet. Besonders sei auf die beachtenswerten Befunde von Belák und Goreczky verwiesen. Von einer Erörterung der Beziehungen zwischen Bakteriophagie und Immunität, wie sie d'Herelle vertritt, kann ich hier absehen, da es sich hierbei nicht um eine Leistung des Makroorganismus handelt.

Über die Natur der Antikörper kurz folgendes: Nach der auf chemischen Vorstellungen beruhenden Ehrlichschen Seitenkettentheorie besteht die Antikörperbildung darin, daß der Organismus auf die Einverleibung der bakteriellen Antigene die durch das Antigen geschädigten Zellbestandteile (Rezeptoren) nach dem Weigertschen Gesetz im Übermaß neu bildet. Die ins Blut abgestoßenen Rezeptoren sind die Antikörper. Behring drückt das so aus: „Dieselbe Substanz, welche im lebenden Körper in der Zelle gelegen, Voraussetzung und Bedingung einer Vergiftung ist, wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit findet.“ Von verschiedener Seite, von Medizinern und Naturwissenschaftlern, sind später zur Klärung der Antikörper-Bildung Versuche ausgeführt und Theorien aufgestellt worden, ohne daß die Natur der Antikörper zur Zeit als endgültig geklärt angesehen werden kann. Haurowitz sieht die Grundlage der Antikörperbildung in einer veränderten Globulinbildung, indem das abgelagerte Antigenmolekül (bzw. seine Haptengruppe) zum Aufbau spezifischer Proteine führt. Erwiesen ist, daß außer reinen Eiweißantigenen komplexe Antigene vorkommen, bei denen lipoide Substanzen dank bestimmter Atomgruppen die Spezifität der aus Eiweiß-Lipoid-Komplexen bestehenden Antigene bedingen (Landsteiner).

Bemerkenswert ist, daß der Antikörpergehalt nicht allein maßgebend für die Beurteilung des Grades der Immunität ist. Trotz nachweisbaren Antikörpergehalts können unter Umständen die betreffenden Personen erkranken. Es kann andererseits bei geringem Antikörpergehalt Immunität bestehen und selbst dann können die Gewebe noch Immunität behalten, wenn der betreffende antitoxische oder antibakterielle Antikörper ganz aus dem Blute verschwunden ist. Am besten erklärt man sich dies dadurch, daß eine histogene Umstimmung eintritt, die während der Inkubationszeit beginnt, und daß zugleich damit eine Bereitschaft der Zellen zur Antikörperbildung in dem immunisierten Organismus zurückbleibt, die auf einen neuen spezifischen Reiz sofort mit der Bildung und Absonderung spezifischer Antikörper reagiert. Dafür spricht einmal die Tatsache, daß der spezifisch vorbehandelte Organismus auf eine spätere Antigenzufuhr mit beschleunigter Antikörperbildung antwortet und weiter die Beobachtung, daß in einem derartig „umgestimmten“ Organismus auch unspezifische und heterologe Reize zu einer Steigerung der spezifischen Immunität und der Antikörperbildung führen können. Als Beispiel möchte ich hier die „anamnestischen“ Reaktionen anführen, die man bei erkrankten Personen findet, welche früher einmal eine andere Infektionskrankheit überstanden hatten oder schutzgeimpft waren. Bekanntlich hat die Tatsache, daß bei Fleckfiebererkrankungen solcher Menschen, die Typhus-schutzimpfungen durchgemacht hatten, ein relativ hoher Anstieg der Typhusagglutinine (Gruber-Widalsche Reaktion) eintrat, bei der Fleckfieberepidemie im Kriegswinter 1914/15 dazu geführt, zunächst an Typhuserkrankungen mit starkem Exanthem zu denken. Ein anderes Beispiel ist die Protoplasmaaktivierung im Sinne Weichardts. In diesem Falle werden durch unspezifische

Mittel (Proteinkörper) bei chronischen Krankheiten die spezifischen vorhandenen Schutzkräfte erfolgreich so gesteigert, daß sie eine therapeutisch anerkannte Wirksamkeit erreichen. Auch physiologische Vorgänge können zu einer Steigerung der Antikörperbildung ohne spezifischen neuen Reiz führen, z. B. die Gravidität.

Die „Umstimmung“ der Körperzellen auf den Antigenreiz führt uns schließlich zu der Frage der Beziehungen zwischen Allergie (Anaphylaxie) und Immunität.

Schon aus den Beobachtungen von Pirquets geht hervor, daß bei der vaccinalen Allergie sich Vorgänge abspielen, die z. B. bei dem Revaccinierten einen gewissen Zusammenhang zwischen Überempfindlichkeit und Immunität erkennen lassen. Weniger klar ist der des Zusammenhanges von bakterieller Allergie und Immunität. Behring hatte bereits 1893 auf die spezifische Steigerung der Empfindlichkeit der Gewebszellen gegenüber einem Toxin hingewiesen und mit seinen Mitarbeitern mehrfach später auf die Tatsache aufmerksam gemacht, daß statt Immunität unter dem Einfluß der Giftapplikation eine Giftüberempfindlichkeit resultieren könne, die sich selbst bei immunen Tieren als histogene Überempfindlichkeit zeige. Eine solche Überempfindlichkeit eines immunisierten Organismus äußert sich z. B. darin, daß immunisierte Tiere auf äquilibrirte, für normale Tiere indifferente Toxin-Antitoxin-Gemische reagieren (Kretzschkes Phänomen). Eine praktisch wichtige Form spezifischer bakterieller Überempfindlichkeit ist die Tuberkulin- und die Mallein-Reaktion; im übrigen kennt man bei der Tuberkulose auch andere Phänomene von Überempfindlichkeit, so den beschleunigten Infektionsverlauf bei Tieren, die vorher mit Filtraten von Tuberkelbazillen-Kulturen behandelt wurden, und die schon von R. Koch aufgefundene Tatsache, daß stark tuberkulöse Meerschweinchen durch die Injektion geringer Mengen von Tuberkelbazillen in wenigen Stunden getötet werden können.

Ein Zusammenhang zwischen Überempfindlichkeitserscheinung und Immunität schien mir anfangs insofern gegeben, als sich bei der Serumüberempfindlichkeit einerseits durch geeignete Vorbehandlung mit steigenden Dosen oder durch einmalige Injektion großer Dosen, also durch Antigenüberlastung oder die Besetzung „sessiler“ Rezeptoren, die Anaphylaxie sensibilisierter Tiere aufheben und sich andererseits die Anaphylaxie passiv auf normale Tiere übertragen läßt. Ich will indessen auf diese Serumanaphylaxie, für die sich auch Behring sehr interessiert hat, nicht näher eingehen, sondern bei der bakteriellen Allergie verbleiben. Daß hier, im besonderen auch bei der Tuberkulinreaktion, Überempfindlichkeit und Immunität nicht so ohne weiteres als gleichartige Phänomene angesprochen werden dürfen, hat Doerr begründet. Er kommt zu dem Schluß, daß eine theoretische Notwendigkeit für die Annahme eines Konnexes zwischen bakterieller Allergie und antiinfektioneller Immunität nicht besteht, denn Allergie und antiinfektionelle Immunität gehen nicht parallel, und jeder der beiden Zustände kann ohne den anderen bestehen. Wie wir wissen, können auf allergischer Grundlage durch die Antigenreize sogar ernste Organstörungen entstehen.

Fasse ich unsere jetzigen Kenntnisse über die Immunität zusammen, so unterscheiden wir heute noch streng zwischen natürlicher Resistenz und erworbener Immunität. Die erste ist durch die Artzugehörigkeit des Individuums und durch konstitutionelle vererbte Faktoren bedingt. Sie kann durch verschiedene Umstände geschwächt oder gesteigert werden und ist unspezifisch.

Im Gegensatz dazu ist die erworbene Immunität stets spezifisch. Sie wird durch Überstehen einer Infektion oder künstlich durch Schutzimpfungen erzeugt (aktive Immunität). Sie kann

andererseits durch Einverleibung von Rekonvaleszentenserum oder künstlich hergestelltem Immuneserum auf andere Individuen übertragen werden (passive Immunität). Als Träger der spezifischen Immunität sind bekannt Antitoxine, Bakteriolyse und Bakteriotropine. Auch die Existenz von Anti-Endotoxinen scheint mir gesichert. Dabei bleibt zu berücksichtigen, daß bei der aktiven Immunität der Antikörpergehalt des Blutes für die Beurteilung des Immunitätsgrades nicht allein maßgebend ist, sondern daß im immunisierten Organismus eine histogene Umstimmung und eine Bereitschaft der Zellen zur Antikörperbildung eintritt.

Die passive Immunität ist nur von beschränkter Dauer. Auch die erworbene aktive Immunität steht bei den bakteriellen Infektionskrankheiten an Höhe und Dauer derjenigen nach, welche wir bei gewissen Viruskrankheiten sehen. Sie kann aber bei bakteriellen, endemischen Krankheiten, z. B. bei Diphtherie durch später erfolgende latent verlaufende oder stumme Infektionen für lange Jahre auf einer Höhe gehalten werden, die den Individuen einen praktisch wirksamen Schutz verleiht.

Wir dürfen also sagen, daß die Vorgänge bei der bakteriellen Immunität in vielfacher Hinsicht experimentell und klinisch geklärt sind, sowohl hinsichtlich der natürlichen Resistenz, als auch der erworbenen spezifischen Immunität. Dabei darf am heutigen Tage, wie ich das bereits eingangs zum Ausdruck gebracht habe, zum Schluß nochmals betont werden, daß auf dem Gebiet der erworbenen Immunität die antitoxische, deren Entdeckung Emil von Behring zur Begründung der Serumtherapie führte, einen der Grundpfeiler unserer Kenntnisse auf dem Gebiet der Immunitätswissenschaft bildet.

Immunität gegen Viruskrankheiten
Prof. Dr. R. Bieling, Marburg

Im Rahmen unserer Feier möchte ich vor Ihnen über krankheitserregendes Virus sprechen, insbesondere über Immunität gegen Virus, beides im Zusammenhang mit dem Werk und dem Wirken Behrings. Mein Vortrag ist also in diesem Sinn ein geschichtlicher. Freilich führt er uns auch mitten hinein in eine der brennendsten und praktisch wichtigsten Fragen gerade unserer heutigen Zeit, eine Frage, an der allenthalben mit Eifer gearbeitet wird, und, wie ich glaube, auch mit praktischem Erfolg.

Geschichte der Medizin, wie jede Geschichte einer Naturwissenschaft, ist eine wertende Darstellung der wechselnden Bearbeitung medizinischer Probleme, oder auch eine Darstellung des zeitlichen Wandels im Inhalt medizinischer Begriffe, oder, wenn Sie lieber wollen, der Entwicklung der medizinischen Begriffe. Wenn aber eine geschichtliche Betrachtung, so wie die heutige, dem Gedächtnis einer Persönlichkeit gewidmet ist und noch dazu dem Hervortreten einer so markanten und eigenwilligen Persönlichkeit innerhalb unserer Wissenschaft, so mag es gestattet sein, Persönlichkeitgebundenes und Gedankengänge, die von der Persönlichkeit des Gefeierten ausgehen, mehr als sonst in den Vordergrund zu stellen, und dies besonders, wenn diese Persönlichkeit eine so stark ausgeprägte Eigenart besitzt, wie dies bei Behring der Fall war, und wenn noch dazu die Ideen, die von ihm ausgehen, sich so fruchtbar erwiesen haben, wie hier.

Was nun den Begriff Virus betrifft, den wir hier im Strahlenkegel der von Behring ausgehenden Ideen betrachten wollen, so war sein Inhalt zu den verschiedenen Zeiten der medizinischen Forschung des letzten Jahrhunderts ein zumindest quantitativ verschiedener. Immer aber sollte er bezeichnen ein winzig kleines krankmachendes Etwas, das offenbar etwas Belebtes ist, oder sagen wir vorsichtiger, das sich im Körper des Kranken vermehrt, wie wenn es ein belebtes Wesen wäre.

Als Villemin vor mehr als 80 Jahren die künstliche Übertragbarkeit der Tuberkulose vom Menschen auf das Versuchstier erwies, sprach er noch in diesem Sinn von dem Virus der Tuberkulose, und das blieb so lange so, bis Robert Koch die bakterielle Natur dieses Virus erkannte. Nach dem Bekanntwerden des Tuberkelbazillus gebrauchte niemand mehr die Bezeichnung Tuberkulose-Virus. So hat auch späterhin jeder neue Nachweis der Übertragbarkeit einer Krankheit auf das Versuchstier und von Tier zu Tier den Umfang des Virusbegriffs erweitert und jeder Nachweis der pflanzlichen — bakteriellen oder tierischen — Protozoen-Natur eines Krankheitsvirus ihn wieder verengert.

Behring hatte die Eigenart, daß er sich in systematisierenden Aufzeichnungen den Stand des Wissens auf einem ihn interessierenden Gebiet klarmachte und dabei auch sofort die Grenzen und Lücken unseres Wissens erkannte. Die Welt dieser eigenartigen und vielfach merkwürdigen Versuche ist mir vor mehr als 10 Jahren aufgegangen, als ich von der Frau des Verstorbenen die Erlaubnis erhielt, die Schätze durchzusehen und durchzulesen, die sich noch wohlgebündelt in seinen Schreibtischen fanden. Wenn Behring in dem letzten Jahrzehnt seines Lebens sich eine solche Aufstellung der Infektionserreger gemacht hätte, so hätte er notieren müssen:

1. Kleinste Krankheitserreger tierischer Art — Protozoen
(z. B. die Erreger der Malaria oder der Schlafkrankheit).
2. Kleinste Krankheitserreger pflanzlicher Art — Bakterien
(z. B. Tuberkulose, Tetanus, Diphtherie, Typhus, Milzbrand).

3. Kleinste Krankheitserreger unbekannter Art — Virus

(z. B. Virus der Maul- und Klauenseuche, der Kinderlähmung, des Herpes, der Schweinepest).

Heute würde man von Nr. 3 schon wieder abtrennen können:

3a. Die Rickettsien — die Erreger des Fleckfiebers und des Schützengrabenfiebers.

3b. Die L II — Kulturen, sowie die Erreger der Peripneumonie der Rinder, der Agalaktie der Ziegen, vielleicht auch der gesuchte Erreger des Gelenkrheumatismus.

Bei der Bearbeitung der Frage nach der Natur der unter 3 genannten Erreger hat Behring persönlich nicht Hand angelegt, aber vieles und gerade viel Wesentliches in der Virusforschung spielte sich im Kontakt mit seiner Persönlichkeit ab. Vor allem aber waren es die Gedankengänge Behrings, der immer wieder von neuem Ausschau hielt nach der Möglichkeit einer Immunisierung — einer aktiven Immunisierung mit Impfstoffen und einer passiven Immunisierung mit Immunsérum, die die Arbeitsrichtung der Virusforscher bestimmten, um so mehr als gerade bei den Viruskrankheiten die Immunität eine ganz besondere Rolle spielte.

Im Jahre 1897, also nicht allzulange nach Behrings grundlegender Arbeit über das Antitoxin, hatte der Militärarzt Löffler, der spätere Hygieneprofessor in Greifswald, zusammen mit Frosch eine für die gesamte Virusforschung bedeutsame Entdeckung gemacht. Löffler, ein alter Freund Behrings, schon von der Pepinière her, der mit ihm im dauernden Briefwechsel blieb, hat festgestellt, daß der Inhalt der Bläschen bei der Maul- und Klauenseuche des Rindes auch dann noch die Krankheit auf gesunde Tiere übertragen kann, wenn man ihn durch ein Filter schickt, dessen Poren so fein sind, daß Bakterien, und zwar auch die kleinsten, es nicht mehr passieren können. Der Erreger, der durch ein solches bakterienreiches Filter hindurchgeht und dann doch noch die Krankheit hervorrufen kann, ist also ein vermehrungsfähiger Wirkstoff von einer Teilchengröße, die unter derjenigen der Bakterien liegt. Er ist daher auch nicht mehr sichtbar zu machen mit den üblichen Vergrößerungen, er ist ultravisibel und er ist außerdem, wie schon gesagt, ultrafiltrabel. Der Virusbegriff hatte sich mit diesen Feststellungen enger umgrenzt und es war eine Methode gefunden worden, nämlich die Ultrafiltration, mit der es gelingt, ein Virus bakterienfrei in wirksamer Form zu erhalten.

Genau so, wie seinerzeit bei der Entdeckung Behrings, waren es die Höchster Farbwerke, die sich der praktischen Auswertung der neuen, in der freien Forschung gefundenen Tatsachen zusammen mit Löffler, ihrem Entdecker, annahmen. Sie folgten dabei bewährten Wegen, die sie zum erstenmal in der Zusammenarbeit mit Behring gegangen waren. Es wurde versucht, einen Impfstoff darzustellen, für den auch schon ein klangvoller Name bereitstand, das Seraphthin. Aber auf der anderen Mainseite im Kreis Großgerau brach die Maul- und Klauenseuche aus, und es war nicht von der Hand zu weisen, daß Arbeiter aus dem Höchster Serumbetrieb den Ansteckungsstoff an Stiefeln und Kleidern mit in ihre Heimatsorte eingeschleppt hatten. So endete dieser erste Versuch mit einer riesigen Entschädigungszahlung und die weitere Ausarbeitung ruhte, bis dann der preußische Staat auf der isolierten Insel Riems bei Greifswald für Löffler eine neue, geschütztere Forschungsstätte schuf. Dort hat dann lange nach seinem Tod sein Nachfolger Waldmann tatsächlich einen wirksamen Impfstoff gefunden — Sie werden sich alle noch an die erfreuliche Mitteilung aus dem Jahre 1938 erinnern — der unsere Haustiere während eines Seuchengangs weitgehend davor schützen kann, daß die Krankheit sie ergreift, wodurch die Milchversorgung vor dem sonst unvermeidlichen Zusammenbruch bewahrt wird.

Im eigenen Laboratorium Behrings hier in Marburg arbeitete 12 Jahre nach Löfflers Entdeckung Behrings Assistent und Schüler Römer über das Virus der Poliomyelitis, der epidemischen Kinderlähmung. Ausgehend von Löfflers Feststellung hatte man, wie aus New York berichtet wurde, die Reinigung des Virus fertiggebracht, und die Übertragung auf den Affen, das einzige Versuchstier, schien sichergestellt. 1909 traten wiederum, auch in Marburg, Fälle der schrecklichen Kindererkrankung auf, und Römer übertrug die Krankheit auf den Affen. Professor Beneke hatte den Fall seziiert und durch mikroskopische Untersuchung des Rückenmarks sichergestellt. Professor Sauerbruch hatte, so heißt es in Römers Bericht, freundlichst die Operation an dem bisher ungewohnten Versuchstier, dem Affen, unter allen Kautelen der Antiseptik vorgenommen. Der Affe ging mit Lähmungen ein, obwohl Gehirn und Rückenmark bakterienfrei waren. Und das von Sauerbruch auf einen weiteren Affen übertragene Rückenmark des ersten Affen rief wiederum das typische Krankheitsbild und die typischen histologischen Veränderungen hervor. Damit war es zum erstenmal gelungen, das Virus der Poliomyelitis vom Tier aufs Tier weiter zu übertragen. Das bewies endgültig, daß die Veränderungen im Gehirn und im Rückenmark des erkrankten Menschen nicht etwa durch ein unbelebtes Gift, beispielsweise bakterieller Herkunft, hervorgerufen wird, so etwa wie die Lähmungen bei der Diphtherie, sondern durch ein belebtes Gift, ein Virus.

Römer trug im ärztlichen Verein in Marburg am 3. und 24. November 1909 diese Befunde vor und im gleichen Monat und im Dezember wurden dieselben Beobachtungen von drei anderen Untersuchern in New York, in Paris und in Wien gemacht und mitgeteilt.

Die nächste Frage war, ganz im Sinne Behrings, ob es gelingt, diese Befunde praktisch nutzbar zu machen für eine Prophylaxe der Seuche. An den Versuchen in dieser Richtung, die Römer unternahm, beteiligte sich ein junger Tierarzt Karl Joseph, der später Betriebsführer des Höchster Serumbetriebs wurde und 1924 als Opfer seines Berufes fiel, nachdem er sich eine winzige Stichwunde an der Hand beim Öffnen einer Streptokokkenkultur zugezogen hatte.

Die Marburger Arbeiten von Römer und Joseph hatten ein ganz wesentliches Ergebnis. Es konnte nämlich gezeigt werden, daß das Serum von Affen, die die Infektion überstanden hatten, die Fähigkeit besitzt, die krankmachende Wirkung des Virus aufzuheben. Wenn man also ein solches vom Affen gewonnenes Rekonvaleszentenserum mit der Aufschwemmung aus dem Rückenmark eines an der Krankheit eingegangenen Tieres vermischt und einem gesunden Affen ins Gehirn einspritzt, so wird er nicht krank. Aber er wird immun gegen die Infektion mit vollvirulentem Virus.

Es liegt in der Natur der Poliomyelitisinfektion, daß es bei dieser Feststellung bleiben mußte. Wer wollte den Mut aufbringen, gesunde Kinder, die vielleicht niemals von der Infektion bedroht werden, mit einem abgeschwächten Virus zu impfen, da ja die Wahrscheinlichkeit für den einzelnen, sich die Krankheit zuzuziehen, relativ gering ist. Einmal hat man in Amerika in den letzten Jahren einen solchen Versuch unternommen, zuerst mit gutem Erfolg, bis dann, als die Impfungen in die Tausende gingen, doch einzelne Lähmungen bei einzelnen Impfungen auftraten. Das sind Erfahrungen, die uns zeigen, daß hier noch andere Wege gesucht werden müssen.

Bei Tierimpfungen aber kann man ein solches Risiko, wenn es nur zahlenmäßig gering ist, auf sich nehmen. Und darum ist man auch bei der Bekämpfung der Tierseuchen, die durch ein Virus hervorgerufen werden, mit der gleichen Methode der Serovaccination, d. h. also der Einspritzung von Immunsérum und Krankheitsvirus zusammen rascher zu praktischen Ergebnissen gekommen.

1907, also etwa zur selben Zeit, als Römer die erwähnten Poliomyelitis-Arbeiten in Marburg durchführte, hat Uhlenhuth im Kaiserlichen Gesundheitsamt in Berlin mit seinen Mitarbeitern zusammen Untersuchungen über die Schweinepest aufgenommen. Sie führten unabhängig von den in Deutschland noch unbekanntem Arbeiten von Dorset in Amerika und den etwa um die gleiche Zeit in Ungarn von Hutyra und Köves ausgeführten Untersuchungen zu der Feststellung, daß auch diese Krankheit nicht, wie man bisher annahm, bakteriellen Ursprungs ist, sondern daß auch ihr Erreger ein filtrierbares Virus wie bei der Maul- und Klauenseuche ist. Diese Feststellungen, an die Uhlenhuth dann später nach dem Kriege hier in Marburg in den Laboratorien der Behringwerke anknüpfte und die er gemeinsam mit Miessner von der Tierärztlichen Hochschule Hannover und Geiger bearbeitete, führten zu der Ausarbeitung praktischer Methoden der Herstellung eines hochwertigen Immunerums von Schweinen, also eines besonders wirksamen Rekonvaleszentenserums und eines brauchbaren Impfvirus, um mit beiden zusammen dann die Simultanimpfung, die sich schon bei der Bekämpfung einer anderen Schweineseuche, des Schweinerotlaufs, durch die Lorenzsche Simultanimpfung bewährt hatte, auch bei Virusschweinepest durchzuführen.

Diese Methode ist dann von ganz besonderer Bedeutung geworden für eine ganze Reihe außerdeutscher Länder, insbesondere im Südosten Europas und im äußersten Westen in Spanien. Und das führte zu der Gründung eines besonderen Herstellungs-Instituts durch die Behringwerke am Rande der Heide zwischen Bremen und Hannover, wo anschließend daran später auch die Herstellung von Immunerum und von Virus für die analoge Impfung gegen die Hundestaube aufgenommen wurde.

In der Zeit, als Uhlenhuth hier in Behrings Laboratorium tätig war, bearbeitete auch Grüter z. T. mit ihm zusammen Fragen über die Beziehungen des Herpesvirus zu dem Pockenvirus, nachdem Grüter sich durch seine schon 1910 und 1911 begonnenen Herpesuntersuchungen in die Reihe der ersten erfolgreichen Virusforscher gestellt hatte.

Mein bisheriger Überblick hat Ihnen gezeigt, wie man gerade hier von Marburg aus einen guten Überblick über die geschichtliche Entwicklung der Virusforschung gewinnen kann, und zwar deshalb, weil gerade hier in dem Zentrum, von dem die fruchtbringenden Gedanken der aufs Praktische gerichteten Immunitätslehre Behrings ausgingen, viele Fäden zusammengelaufen sind. Sie haben aber auch gleichzeitig bei der Verfolgung der geschichtlichen Entwicklung auf unserem Arbeitsgebiet einen Überblick gewonnen über die Fragen der Virusimmunität.

Überschauen wir nun einmal rückblickend von unserem heutigen Standpunkt aus, was wir jetzt über Immunität bei den Viruskrankheiten wissen und anschließend daran das, was sich praktisch aus diesem Wissen an Methoden zur Bekämpfung der Krankheiten ableiten läßt, so müssen wir doch noch einmal in die Geschichte zurückgehen und ausgehen von Jenners Impfung gegen die Menschenpocken mit den Kuhpocken vom Jahre 1798. Aber die allgemeinen Kenntnisse der damaligen Zeit über Infektionskrankheiten und ihre Krankheitserreger waren doch nicht klar und greifbar genug, um so, wie wir es jetzt rückschauend von unserem heutigen Standpunkt der Kenntnisse aus leicht können, die prinzipielle Bedeutung der damaligen Feststellungen und Gedankengänge klar zu erkennen. Und darum war es auch lange Zeit nicht möglich, andere Impfstoffe in Analogie zu der Pockenlymphe herzustellen. Pasteur hat dann mit seinem systematischen Arbeiten grundlegende Fortschritte erzielt. Er ging daran, abgeschwächtes Virus mit Bewußtsein darzustellen und es zur Schutzimpfung zu benutzen, beispielsweise zur Bekämpfung der Tollwut, einer

Viruskrankheit, die gewöhnlich durch den Hundebiß auf den Menschen übertragen wird. Daß das Serum von Rekonvaleszenten nach virusbedingten Krankheiten Wirkstoffe enthält, die das krankmachende Agens hemmen können, das hat dann im Jahre 1877 ein Herr Raynaud der französischen Akademie der Wissenschaften mitgeteilt, ein Befund, mit dem damals noch niemand etwas Rechtes anfangen konnte und der uns heute wie ein Schatten wirkt, den die späteren Befunde, von denen ich Ihnen sprach, vorauswarfen.

Aber betrachten wir jetzt zuerst einmal die Immunität gegen eine Viruskrankheit als Ganzes, ich meine hier die Immunität im weitesten Sinn, d. h. den durch das Überstehen der Krankheit oder durch die Impfung erworbenen Zustand der Gefeitheit gegen eine Infektion. Dabei fällt uns vor allem auf, daß das Überstehen einer Viruskrankheit, wenigstens bei der allergrößten Mehrheit derselben, eine gediegene, langdauernde Unempfänglichkeit gegen eine Neuinfektion zurückläßt. Sie kennen alle das Beispiel von den Masern, deren Virus jahrein jahraus durch die gesamte Bevölkerung sich verbreitet und praktisch jeden von uns einmal befällt. Und doch, wie außerordentlich selten sind Neuinfektionen, zu denen jeder von uns zumindest bei seinen Kindern wieder Gelegenheit hat. Eine derartige Immunität ist nicht nur fest, sie dauert auch jahrelang, vielfach das ganze Leben lang. Ausnahmen sind die Bläschen-Krankheiten, wie Herpes und Maul- und Klauenseuche. An Orten aber, wo das Gelbfieber herrscht, kann man bei der gesamten Bevölkerung im Mäuseschutzversuch die Immunität nachweisen. Nur die Landfremden sind noch nicht immun, also empfänglich. Nun hat man — wie Sie wissen, durch Impfung und hygienische Maßnahmen das Gelbfieber in vielen Ländern Süd- und Mittelamerikas ausrotten können. Da also jetzt die Krankheit dort nicht mehr vorkommt, kann sich auch niemand mehr durch Überstehen der Seuche immunisieren. Die nachwachsende Bevölkerung bleibt also gelbfieberempfindlich. Aber die alten Leute, die noch die alte Zeit mit ihren immer wiederkehrenden Seuchenzügen durchgemacht haben, sind heute noch, nach Jahrzehnten, immun.

Dort, wo die Durchseuchung eine sehr ausgedehnte ist, kann die dabei gewonnene Immunität das ganze Erscheinungsbild und die epidemiologische Verbreitung einer Krankheit umgestalten. Ist nämlich, wie bei den Masern, die Ansteckungsfähigkeit sehr groß, so muß es dazu kommen, daß die Mehrzahl der Empfänglichen früh in ihrem Leben von der Krankheit ergriffen wird. Haben diese dann die Krankheit durchgemacht, so werden sie damit zwangsläufig immun gegen eine Neuanksteckung; und so kommt es, daß die betreffende Krankheit zu einer Kinderkrankheit wird. Die viel seltenere Poliomyelitis aber ergreift auch die spätere Jugend, da die Krankheitswellen ja immer nur in größeren Intervallen das Land durchziehen, so daß die Kinder älter werden können bis sie mit dem Krankheitsstoff zum erstenmal in Berührung kommen. Werden aber beide Krankheiten, die Masern oder die Kinderlähme, in ein abgeschlossenes Land, beispielsweise auf eine Insel verschleppt, auf der sie bisher oder seit Generationen unbekannt waren, dann wird die gesamte Bevölkerung von der Kinderkrankheit ergriffen, vom Kleinkind bis zum Greis. Nur dort, wo immer wiederholte Seuchenzüge durch die Bevölkerung hindurchgehen, wird die Erkrankung zwangsläufig wieder auf die Jugendlichen beschränkt, und zwar insbesondere dann, wenn die Seuchenzüge häufig sind (de Rudder).

Aber diese Immunität ist nicht nur, wie Sie sehen, sehr wirksam, sie ist außerdem auch außerordentlich fein abgestimmt. Sie wirkt nur gegen das Krankheitsvirus, das im Körper einmal wirksam war, und zwar gegen dieses allein. Daher benutzen wir die Immunität geradezu dazu, um uns

über die Natur eines neu festgestellten, übertragbaren Krankheitsvirus zu orientieren. Wenn man beispielsweise von einem Fall von Schweinegrippe oder Ferkelgrippe ein krankmachendes Virus isoliert hat, so kann man dann an dem Versuchstier, der Maus, feststellen, ob dieses neugefundene Virus mit dem bekannten der menschlichen Grippe identisch ist oder nicht. Ist es etwas anderes, so kann man damit die Maus auch dann infizieren, wenn sie gegen menschliches Grippevirus immunisiert ist. Durchbricht es aber die Immunität gegen die menschliche Grippe nicht, so ist es dem Grippevirus des Menschen gleich. Weiterhin dient uns dieser Versuch, der sich auf die Spezifität der Virusimmunität stützt, auch dazu, um immer wieder von Zeit zu Zeit zu prüfen, ob das unsichtbare Krankheitsvirus, von dem wir ja nur sehen, daß es unsere Versuchstiere infiziert und weiter nichts, auch noch genau dasselbe ist wie dasjenige, mit dem wir im Anfang operiert haben. Wir prüfen auf diese Weise die Reinheit unserer Virusstämme und kontrollieren, ob sich nicht im Laufe vieler Tierversuche in unser ursprünglich reines Virus ein anderes hineingeschmuggelt hat, oder ob sich nicht vielleicht gar ein fremdes Virus an die Stelle des ursprünglichen gesetzt hat.

Man kann diese auf der strengen Spezifität der Virusimmunität beruhenden Proben auch so ansetzen, daß man mit einem Immunserum arbeitet. Man entnimmt beispielsweise einem mit dem Ausgangsstamm, also z. B. dem Maul- und Klauenseuchevirus, immunisierten Tier Blutserum. Das hat dann, wie wir schon ausführten, die Eigenschaft, die krankmachende Wirkung des Maul- und Klauenseuchevirus aufzuheben und Versuchstiere, in unserem Fall also Meerschweinchen, gegen die Infektion mit der Rinderkrankheit zu schützen. Wirkt ein solches mit einem bekannten Stamm hergestelltes und auf diesen eingestelltes Serum auch gegen den zu prüfenden Stamm, so ist dieser mit dem Behandlungsstamm identisch. Wirkt es nicht, so unterscheidet sich der Stamm von ihm, und man kann auf diese Weise auch bestimmte Untertypen von Virusstämmen, selbst bei einer und derselben Krankheit, z. B. gerade bei der Maul- und Klauenseuche des Rindes, aber auch bei der epidemischen Grippe des Menschen feststellen.

Bei der Immunisierung von Tieren mit dem Virus entstehen aber nicht nur diese Immunkräfte, welche die Krankheit unterdrücken, sondern außerdem auch, genau so wie dann, wenn man Tiere mit Bakterienmaterial immunisiert, Agglutinine und komplementbindende Stoffe. Auch sie können, ebenfalls wegen ihrer Spezifität, zur Identifizierung von Virusstämmen, überhaupt zu diagnostischen Zwecken benutzt werden. Ähnlich wie man mit der Widalschen Reaktion das Vorliegen einer Typhusbazillen-Infektion nachweist, kann man auch in analoger Weise bei Viruskrankheiten aus dem Serum des Patienten das Vorliegen beispielsweise einer Virusgrippe feststellen. Man kann sehen, welche Personen von der Grippewelle ergriffen wurden und man kann unter Umständen noch lange Zeit nach dem Abklingen der Seuche feststellen, wo sie geherrscht hat und welchen Kreis sie ergriffen hat. Aber mit der eigentlichen Immunität haben diese Agglutinine und die komplementbindenden Antikörper direkt nicht viel zu tun, denn sie erscheinen im Serum unabhängig und zu anderer Zeit.

Es ist ein ganz besonderes Charakteristikum der meisten Viruskrankheiten, daß die Immunität, oder besser gesagt eine spezielle Art der Immunität sehr rasch entsteht, und zwar schon in den ersten Tagen der Infektion. Freilich ist sie dann noch keine solide. Sie geht der Entwicklung der später einsetzenden, bleibenden Immunität voraus und ist daran gebunden, daß der infizierende Keim noch im Körper vorhanden ist oder ihn soeben erst durchlaufen hat und schützt gegen das Eindringen neuer Krankheitskeime derselben Art. Man hat diese rasch einsetzende Immunität, die

schon in den Ablauf der Infektionskrankheit selbst eingreifen und sie bremsen kann, als *prémunition* bezeichnet und man wird sie wohl als etwas Besonderes aus dem Gesamtkomplex herausnehmen müssen, um ihre Gesetzmäßigkeiten und ihren Wirkungsmechanismus noch eingehender zu studieren. Ein Teil davon ist auch die sogenannte Schienenimmunsierung (Doerr und Hallauer). Was das bedeutet, ist am besten zu erläutern, wenn man die Entstehung der virusbedingten Gehirnerkrankungen betrachtet, also der menschlichen Poliomyelitis oder der verschiedenen Encephaliden, die durch Insektenstiche verbreitet werden unter den Pferden oder unter den Nagetieren des Waldes, und die auch beim Menschen schwerste, meist tödliche Gehirnkrankheiten hervorrufen. Der Krankheitsstoff wandert hier gewöhnlich von der Nasenschleimhaut, den Riechfasern des Nerven entlang über das Gassersche Ganglion zur Riechsphäre des Gehirns; und während es auf dieser Schiene von der peripheren Eintrittspforte bis zu dem Erfolgsorgan im Zentralnervensystem vordringt, unterbricht es bei seinem Wandern die Schienenleitung und macht sie unbrauchbar für weiteres, nach ihm auf demselben Weg vorwanderndes Virus. Es handelt sich also hier um eine lokale, auf die von dem Krankheitsvirus besonders betroffenen Teile eines Organsystems beschränkte Immunität. Sie zeigt schon wegen der raschen Entstehung eine Analogie zu der von bakteriellen Infektionen her bekannten Depressions-Immunität, deren Wesen und Wirkungsweise aber gerade auch auf unserem Gebiet noch besonderer Bearbeitung bedarf.

Aus allen diesen Feststellungen ergibt sich auch das praktische Vorgehen bei der Schutzimpfung; denn alle ihre Methoden sind ja dem natürlichen Ablauf des Krankheitsvorgangs abgelauscht und haben den Zweck, jene Abwehrmaßnahmen, die schon bei dem natürlichen Überstehen einer Krankheit zweckmäßig eingreifen, in besonders intensiver Weise nutzbar zu machen. So ist denn auch das Wesen jeder Schutzimpfung gegen ein Virus dies, daß eine abgeschwächte Krankheit gesetzt wird. Die Aufgabe des Impfstoffes ist es, indem er diese dosierte und im Zaum gehaltene Erkrankung setzt, im Körper jene Schutz- und Abwehrmaßnahmen auszulösen, die auch die natürliche Vollinfektion hervorruft.

Es wird behauptet, daß man auch mit abgetötetem Virus immunisieren könne, so wie man beispielsweise den Menschen durch Behandlung mit abgetöteten Typhus- oder Choleraerregern gegen Typhus oder Cholera schützen kann. Wie weit man mit der Schädigung der bis zur Abtötung oder bis fast zur Abtötung gehenden Eingriffe bei der Bereitung der Impfstoffe gehen kann, das zeigt Ihnen der Wutimpfstoff von Hempt oder der Maul- und Klauenseuche-Impfstoff von Waldmann. Freilich wird man sich darüber klar sein müssen, daß wir die Prüfung auf Abtötung notgedrungen so durchführen müssen, daß wir das zu untersuchende Material einem Versuchstier einspritzen, das gewöhnlich nicht einmal maximal für das betreffende Virus empfänglich ist. Wir können dann lediglich konstatieren, ob das Versuchstier krank wird oder an der Krankheit zugrundegeht; und wenn das nicht der Fall ist, so können wir daraus eigentlich nichts weiteres schließen, als daß das Untersuchungsmaterial in seiner krankmachenden Wirkung erheblich abgeschwächt ist. Ob es tot ist, sagt uns dieser Versuch nicht mit Sicherheit.

Im allgemeinen aber kann man eine sichere und brauchbare Immunität nur dann erreichen, wenn man einen Impfstoff anwendet, der das Krankheitsmaterial noch in lebendem Zustand enthält. Natürlich muß in einem solchen Impfstoff das krankmachende Virus abgeschwächt sein, sonst würde es ja infizieren und nicht immunisieren. Es genügt, wie Ihnen das Beispiel der Pocken zeigt, daß das lebende Impfvirus nur eine streng lokalisierte Pockenpustel neben der latenten Allgemein-

Infektion erzeugt, um damit für viele Jahre hin das Entstehen einer generalisierten Erkrankung, bei der die Pockenpusteln wie bei den echten Pocken überall auf dem Körper sich bilden, zu verhüten. Die Immunität entsteht also hier nicht als Folge der durchgemachten Vollkrankheit, sondern als Folge einer Infektion, die so schwach verläuft, daß man sie vielfach gar nicht als solche erkennt. Man kann diesen Effekt gelegentlich auch mit dem vollvirulenten Virus erzeugen, wenn man nämlich das Virus in eine Körperstelle einspritzt, die gegen den Krankheitsstoff an sich wenig empfänglich ist. So kann man beispielsweise den Affen und vielleicht auch den Menschen gegen die hochinfektiöse Psittakose oder gegen die epidemische Grippe, die sich beide in den Lungen abspielen, dadurch schützen, daß man das Virus ins Unterhautzellgewebe einspritzt, so wie man Rinder gegen die Pleuropneumonie schützt durch Injektion des Virus in den Schwanz oder Hühner gegen die Laryngo-Tracheitis durch Einspritzen des Virus in die Kloake. Im allgemeinen aber wird man das eingespritzte Virus künstlich in seiner Virulenz herabdrücken müssen. Das geschieht beispielsweise bei der schon erwähnten Simultanimpfung dadurch, daß man zu dem vollvirulenten Virus eine genügende Menge eines hochwirksamen Immuserums zusetzt. Sie muß so dosiert sein, daß einerseits keine schwere Erkrankung ausbrechen kann, andererseits aber auch das Virus nicht vollkommen in seiner Wirkung gelähmt wird, weil es ja sonst auch nicht immunisiert. Diese Methode, die beim Menschen wie gesagt ihre Bedenken hat, wird besonders angewandt gegen die Rinderpest und Schweinepest und gegen die Hundestaupe. Das sind also die Methoden, zu denen die schon erwähnten Untersuchungen von Uhlenhuth über die Schweinepest hingeführt haben.

Andere Methoden haben zum Ziel, das Virus dauernd abzuschwächen, so daß es auch ohne Zugabe von Immunkörpern nur eine Impfkrankheit, niemals aber eine Vollinfektion hervorrufen kann. Das kann in der Weise geschehen, daß man das Virus auf Tierarten überträgt, auf die es zuerst noch nicht eingestellt ist, wodurch es dann in seiner Virulenz abgeschwächt wird und zu einem sogenannten Virus fixe wird. So entsteht systematisch aus dem Pockenvirus des Menschen durch Züchtung entweder auf dem relativ resistenten Rind oder dem widerstandsfähigen Kaninchen der Kälberimpfstoff, die Vaccine, der Kaninchenimpfstoff, die Lapine, oder es entsteht aus dem Straßenvirus der Wut, das von dem tollwütigen Hund stammt, durch Passage über das Kaninchen der abgeschwächte Wutimpfstoff.

Seitdem wir es gelernt haben, die Mehrzahl der Virusarten auf einem dafür besonders geeigneten eigenartigen Versuchstier zu züchten, nämlich auf dem sich entwickelnden, noch im Ei befindlichen Hühnchen und auf seinen Hüllen, ist die Züchtung auf dem Hühnerembryo eine besonders zweckmäßige Methode der Abschwächung von virulentem Virus geworden. Im Grunde genommen handelt es sich auch hier um eine Übertragung des Krankheitsstoffes aufs Tier. Aber das Eigentümliche in der Reaktion des noch sich entwickelnden Embryos im Ei besteht darin, daß er genau so wie ein Nährboden für eine Vielheit von Virusarten empfänglich ist und ihnen Entwicklungsmöglichkeiten bietet, ganz unabhängig von der ausgeprägten spezifischen Immunität, welche viele Virusarten gegenüber den einzelnen Tierarten besitzen. Dazu kommt noch, daß man eine Vermehrung des Virus auch dann erreichen kann, wenn man nicht das lebende Hühnchen im Ei selbst infiziert, sondern auf künstlichen Nährböden gehaltene, überlebende Partikelchen der Organe von Hühnerembryo. In dieser Weise hat man zum Beispiel — und damit komme ich zu den ergebnisreichsten und bedeutungsvollsten Arbeiten der letzten Jahre — in ganz systematischer Weise aus dem hochvirulenten, pathogenen Gelbfiebevirus ein abgeschwächtes Impfvirus hergestellt. Durch

18 mühsame Passagen hat man einen frisch isolierten Stamm von Gelbfieber auf Mäuseembryonalgewebe gezüchtet, also auf dem Gewebe eines Tieres, für das er noch einigermaßen von Anfang an virulent war. Dann hatte man ihn so weit, daß man ihn auf das Hühnerembryonalgewebe bringen konnte, also auf eine Tierart, für die er von vornherein keine Virulenz zeigte. Nachdem man ihn 58mal auf diese Weise durch das ihm fremde Tiergewebe geführt und darauf angepaßt hatte, mußte man ihm nun weiterhin noch seine Vorliebe nehmen, ins Zentralnervensystem einzudringen, und das geschah, indem man diesen Stamm nur auf Hühnerembryonalgewebe züchtete, aus dem Gehirn und Rückenmark sorgfältig entfernt waren. Nachdem auch dies noch 160mal geschehen war, war es in jahrelanger, ganz systematischer und ganz zielstrebigter Arbeit gelungen, den Stamm so abzuschwächen, und zwar dauernd abzuschwächen, daß er auch das empfänglichste Tier und das Testtier für seine Menschenpathogenität, den Affen, nicht mehr tödlich infizieren konnte, aber noch immunisierte. So hat man jetzt ein Virus fixe und einen Impfstoff gefunden, mit dem man Menschen getrost immunisieren kann. An Hunderttausenden ist diese Impfung erprobt, und dieser Impfstoff wird auch wohl einmal berufen sein, das noch von Gelbfieber durchseuchte Afrika zu sanieren, eine Aufgabe, an der wir Deutsche wohl auch in einem erheblicheren Maße mitwirken werden und auf die wir uns infolgedessen auch jetzt schon vorbereiten mußten.

Und nun, meine Herren, bitte ich, mir noch eine gewisse Grenzüberschreitung meines Themas zu gestatten, indem ich Sie noch auf die Entwicklung der Impfstoffe gegen das Fleckfieber hinweise, also von Schutzstoffen gegen eine Krankheit, die durch Rickettsien hervorgerufen wird, Erreger, die wir nicht mehr im strengen Sinn als Virus ansehen, die wir aber auch als Sonderklasse nicht zu den bakteriellen oder gar tierischen Erregern rechnen dürfen. Hier haben uns die letzten Jahre gezeigt, daß man nach dem Vorgehen von Weigl aus den Rickettsien des europäischen Fleckfiebers einen wirksamen und, wie es scheint, völlig abgetöteten Impfstoff herstellen kann. Das dazu notwendige Krankheitsmaterial gewinnt man in der Weise, daß man die natürlichen Überträger des menschlichen Fleckfiebers, die Läuse, künstlich vom After her unter der Lupe infiziert und daß man dann den Darm der erkrankten Tiere, in deren Epithelzellen die Krankheitserreger sich massenhaft vermehrt haben, gewinnt, zerreibt und mit Desinfektionsmitteln versetzt. Der Herstellung dieses Impfstoffes dient auch das Fleckfieber-Forschungsinstitut in Krakau (Stabsarzt Dr. Eyer). Aber Sie werden verstehen, daß es nicht leicht ist, für Massenimpfungen auf diese Weise die notwendigen Impfstoffmengen darzustellen, um so mehr, wenn Sie hören, daß für die Impfung eines Menschen das Material von mehreren hundert Läusedärmen erforderlich ist.

Es wurde daher versucht, große Mengen von Krankheitsmaterial zu beschaffen von dem Erreger einer dem Fleckfieber nahe verwandten Art, dem sogenannten murinen Fleckfieber, das sich auf Mäuse und Ratten übertragen läßt. Aus deren Körperhöhlen oder -organen kann man erheblichere Quantitäten von Erregern erhalten und diese hat man, da sie für den Menschen erheblich weniger virulent sind als das europäische Fleckfieber, in lebender Form als Impfstoff benutzt. Auf eine Abschwächung glaubte man aber auch hier nicht verzichten zu können und man hat diese erreicht entweder durch Einwirkung von Galle oder durch Emulgieren des lebenden Erregermaterials in Eidotter. In dieser Form hat der Impfstoff sich als verträglich und wirksam in ausgedehnten Untersuchungen in Nordafrika erwiesen, aber es hat sich auch gleichzeitig ergeben, daß nur bestimmte Rassen, wie beispielsweise die Berber und Araber, den Impfstoff gut vertragen, während für Europäer die Impfung damit bereits einen erheblichen Eingriff darstellt. Und noch empfindlicher

scheinen nach den Ergebnissen in Chile die dortigen Eingeborenen zu sein. Es wäre daher sehr zu begrüßen, wenn die letzten Untersuchungen, die von Otto und Wohlrab ausgehen, uns die Möglichkeit eröffneten, auch mit einem abgetöteten Impfstoff aus dem murinen Virus praktische genügende Immunitäten zu erzeugen. Das Hauptproblem bleibt hier vorläufig immer noch dies, technische Methoden zu finden, die uns gestatten, genau so wie bei den Bakterien beliebige Mengen von Erregermaterial zur Impfstoffbereitung zu gewinnen. Unsere heutigen Züchtungsmethoden leisten dies noch nicht.

Ein anderer Weg, die Immunität und die Immunkräfte gegen Viruskrankheiten praktisch auszunutzen, ist die Anwendung des Serums durchseuchter oder immunisierter Tiere. Abgesehen von der schon erwähnten Simultanimpfung hat die reine Serumanwendung, also die passive Immunität, d. h. die Übertragung fertiger Immunkörper auf den Empfänglichen, nur bei den Masern und in beschränkterem Maße auch bei der Kinderlähmung eine Bedeutung gewonnen. Wenn man ein maserninfiziertes Kind zur rechten Zeit, d. h. vor dem Ausbruch des Exanthems mit Rekonvaleszenten Serum behandelt, so kann man den Ausbruch der Masern verhüten und man kann auch die Behandlung so dosieren, daß Masern und Masernkomplikaionen, die ja das Bedrohlichere bei den Masern sind, vollkommen verhütet werden, andererseits aber die Infektion doch nicht völlig unterdrückt wird. Das Kind macht dann eine abgeschwächte Erkrankung durch — und das kann, besonders bei sonst geschwächten Kindern, etwas sehr Wesentliches sein —, erwirbt aber trotzdem den Masernschutz wie ein anderes Kind, das die vollen Masern durchgemacht hat.

Einen neuen Ausblick bezüglich der Möglichkeiten, welche eine Serumanwendung bieten kann, geben uns die vor kurzem herausgekommenen Mitteilungen von Gildemeister und von Haagen aus dem Institut Robert Koch. Sie zeigten, daß beispielsweise der Fleckfiebererreger eine Giftsubstanz, ein Toxin bilden kann. Damit aber eröffnet sich uns auch die Möglichkeit, ein Antitoxin herzustellen; und so münden denn unsere Bemühungen auch auf diesem Gebiet wieder in die alte Behringsche Tradition. Behrings Idee war es, vor allen Dingen aus den Krankheitserregern Toxine zu gewinnen, die krankmachenden Gifte darzustellen und dann durch Immunisierung mit diesen Giften das Gegengift zu gewinnen. Das war das Ziel der vielfachen und langen Untersuchungen von Lingelsheims bei den Streptokokken bis hin zu den Untersuchungen Biebers über die Tuberkelbazillengifte. Jetzt ergibt sich also auch die Möglichkeit, auf dem Virusgebiet diese gleichen Gedankengänge erneut aufzunehmen. So eröffnen sich also auch hier, genau wie auf dem Gebiet der Schutzimpfung auf Grund neuer wissenschaftlicher Ergebnisse technische und praktische Aufgaben, diese wissenschaftlichen Ergebnisse nutzbar zu machen. Das sind zum Beispiel Aufgaben, denen auch das neu zu errichtende Behring-Institut in seiner erweiterten Virusabteilung dienen wird.

Meine Herren, wer sich die Aufgabe stellt, Krankheitserreger, deren Wesen und Wirken wir im einzelnen noch nicht genau kennen, aufzuspüren, um dann aus ihrem Verhalten im Körper die praktisch wichtigen Schlüsse abzuleiten und diese Krankheitskeime dann nachträglich selbst dafür einzuspannen, daß sie uns die Mittel in die Hand geben, die von ihnen hervorgerufenen Krankheiten auch wieder zu bekämpfen und zu verhüten, der begibt sich natürlich zuerst einmal auf ein Gebiet, wo er die Gefahren, die jeden Neueindringling bedrohen können, noch nicht recht übersieht. Das hatte zur Folge, daß auf dem Weg der Virusforschung, den wir jetzt rückschauend betrachten, eine Reihe von Kreuzen steht für die Gefallenen; und die Zahl der Opfer wäre noch größer, wenn wir jene hinzurechnen, die nur vorübergehende Verwundungen, also Erkrankungen

in diesem Kampf davongetragen haben. In diesem Zusammenhang gedenken wir auch noch einmal des schon erwähnten Paul Römer, der hier von Marburg aus aus Behrings Institut nach Greifswald kam und dort der Nachfolger Löfflers wurde, den aber das Fleckfieber im letzten Krieg in Galizien dahinraffte.

Aber die Opfer, die Männer und Frauen hier bei ihrer Arbeit gebracht haben, sind, das glaube ich Ihnen gezeigt zu haben, nicht umsonst gewesen. Gerade das Beispiel des Gelbfiebers hat Ihnen gezeigt, wie wir heute in dem vor einigen Jahren noch wenig bekannten Gebiet systematisch vorgehen können und damit zu Erfolgen gelangen, die nicht nur in medizinischer und hygienischer, sondern auch in weltpolitischer Hinsicht von ausschlaggebender Bedeutung werden können. Aus alledem ergibt sich für uns aber auch die Verpflichtung der Weiterarbeit, und zwar der Weiterarbeit auf den beiden Wegen, die Behring so erfolgreich beschriftet, der aktiven und der passiven Immunität.

Über Antigene und Antikörper
Prof. Dr. H. Schmidt, Marburg

In diesen Tagen haben vor 50 Jahren Behring und Kitasato ihre grundlegenden Forschungen über die Diphtherie- und Tetanus-Immunität veröffentlicht, und wir erblicken in diesen Arbeiten den Beginn der Serumtherapie, weil hier am Beispiel der Diphtherie zum ersten Male der Nachweis erbracht wurde, daß das Überstehen einer Krankheit dem Blute die gleichen Eigenschaften, das Toxin zu neutralisieren, vermittelt, die man auch durch künstliche Behandlung von Tieren mit dem Diphtherietoxin in deren Serum erzeugen kann, und daß man mit dem Serum dieser Tiere ein gesundes Tier vor Erkrankung nach einer Infektion mit Diphtheriebazillen schützen kann.

Die Existenz einer antitoxischen Immunität und die Möglichkeit, eine solche durch ein zellfreies Substrat übertragen zu können, war für die damalige Zeit etwas unerhört Neues. Man kannte zwar schon die anthrakozide Kraft des normalen Serums bei manchen Tieren (z. B. Ratte), aber Behring lehrte mit einem bakteriellen Toxin als Antigen im Tierkörper einen spezifischen Antikörper zu erzeugen. Vor Behrings Entdeckung hat es Begriffe wie Antigen und Antikörper nicht gegeben, und wenn wir heute in diesen Begriffen und in dem Problem über ihre Natur sowie über die Art und Weise ihrer spezifischen Wechselwirkung und deren Anwendung auf Diagnose, Prophylaxe und Therapie von Infektionskrankheiten den Inhalt der Serologie erblicken, so ist E. von Behring ihr Begründer.

Sehr bald nach dieser, wirkliche Grundlagen schaffenden Entdeckung von Behring begann der Ausbau dieser heute einen imposanten Umfang einnehmenden Serologie durch die Forscherarbeit einer großen Zahl von Forschern, an der von den heute noch lebenden deutschen Forschern Dieudonné, Kruse und besonders Otto und Uhlenhuth beteiligt waren. Mit der schnell zunehmenden und bald schwer übersehbaren Fülle von serologischen Einzelheiten und mit der klinischen Anwendung serologischer Reaktionen kam auch das Bedürfnis nach theoretischer Begründung. 1908 fand die Ehrlichsche Seitenkettentheorie ihre endgültige Prägung und ihr folgten zahlreiche weitere Theorien von Bordet, Madsen und vielen anderen und wir stehen heute noch mehr denn je mitten in dem Bestreben, eine Theorie zu finden, die der Fülle der immunbiologischen Erfahrungen widerspruchlos gerecht zu werden vermag. Dieses Ziel ist noch nicht erreicht.

Ich will heute den Versuch machen, Ihnen in Kürze darzustellen, was heute aus den Begriffen Antigen und Antikörper geworden ist und wie weit wir mit deren Reindarstellung gekommen sind.

Was sind nun Antigene?

Ich beginne gleich mit dem Eingeständnis, daß es uns heute noch nicht möglich ist, den Begriff Antigen in wirklich hinreichender Weise anders zu definieren als einen Stoff, der in einem Organismus Veranlassung zur Bildung von Antikörpern geben, und sich auch *in vitro* mit Antikörpern verbinden kann.

Alles unter „natürlichen“ Bedingungen vorkommende Eiweiß scheint unserem heutigen Wissen nach antigen wirken zu können. Aber unter natürlichen Bedingungen kommt Eiweiß allein in reiner Form nicht vor, sondern stets verbunden mit Polysacchariden, Lipoiden u. a. Stoffen. Auch da, wo es in kristallinischer Form als „rein“ aufgefaßt wird, wird es noch eine Aufgabe der Eiweißchemie sein, festzustellen, ob solche Proteine nicht doch noch eine besondere, ihre antigene Spezifität bewirkende Wirkungsgruppe enthalten, die bisher analytisch noch nicht erfaßt werden konnte (Rudy (1)¹⁾).

¹⁾ Literatur am Schluß der Vorträge S. 196

Jedenfalls hat das Eiweiß in chemischem Sinne aufgehört, der alleinige Träger antigener Wirkungen zu sein. Es gibt sicher auch eiweißfreie Vollantigene, aber vor allen Dingen viele sogenannte Halbantigene oder Haptene (Landsteiner), die zwar in spezifischer Weise mit Antikörpern reagieren, aber allein nicht imstande sind, Antikörper im Organismus zu bilden.

Erst das Studium solcher Haptene und der Möglichkeit, diese zu Vollantigenen zu machen, hat eine systematische Erforschung der immunbiologischen Spezifität ermöglicht und wird schließlich dazu führen, die Serologie dem großen Gebiet der Chemie unterzuordnen.

Ich möchte nur zwei klassische Beispiele anführen, weil sie zur Aufstellung des Haptenbegriffes und der sog. Schleppertheorie geführt haben:

Bekanntlich hatte Forssman vor vielen Jahren festgestellt, daß die Injektion von Meerschweinchennierenzellen in den Körper von Kaninchen zur Bildung von Hämolytinen gegen Hammelblutzellen führt. Das dafür verantwortliche in den Nierenzellen wie auch in den Hammelblutzellen enthaltene sogenannte Forssmansche Antigen konnte durch Alkohol extrahiert werden und wurde zunächst als ein Lipoid aufgefaßt. Nach neusten Untersuchungen (2) ist es ein Glukolipoid. Das Forssmansche Antigen war allein injiziert nicht imstande, bei Kaninchen die Bildung von Hämolytinen anzuregen, wohl aber sich in vitro mit dem Hämolytin zu binden (Präzipitation), so daß Landsteiner (3) 1923 zur Annahme gelangte, daß in der Nierenzelle eine lockere Bindung zwischen dem F-Antigen und Eiweiß besteht. Tatsächlich gelang ihm die Resynthese: Wurde das F-Antigen nach Verdunsten des Alkohols mit Eiweiß vermischt und Kaninchen injiziert, so kam es zur gleichen Hämolytinbildung wie nach Injektionen der Meerschweinchennierenzelle. Ein solches Halbantigen, wie die F-Substanz, nannte Landsteiner ein Hapten.

Sachs und Mitarbeiter (4), sowie Doerr und Hallauer (5) fanden später, daß wässriges Cholesterin allein Kaninchen injiziert, keine antigene Wirkung aufwies, wohl aber, wenn es zusammen mit Schweineserum injiziert wurde. Es bildeten sich dann Antikörper gegen das Schweineserumeiweiß, aber auch gegen Cholesterin.

Unter Zuhilfenahme von irgendeinem Eiweiß, z. B. Schweineserum als „Schlepper“ kann aus einem „Hapten“ ein „Vollantigen“ werden. Hier besteht eine bemerkenswerte Analogie zu Fermenten (6). Nach Willstätter (7) besteht ein Ferment aus einer niedrig molekularen Wirkungsgruppe und einem hochmolekularen Träger (Eiweiß). Das ganze ist ein Symplex. Die Analogien zeigt die folgende Zusammenstellung:

	Willstätter	v. Euler	Kraut
Hapten entspricht:	Wirkungsgruppe	= Co-Ferment	= Agon
Schlepper (Protein) entspricht:	Träger	= Apo-Ferment	= Pheron
Vollantigen entspricht:	Symplex	Holo-Ferment	

Ob reine Proteine als Fermente oder nur als Trägerstoffe wirken können, ist noch unsicher, aber ebenso muß offen bleiben, ob die große Differenzierung bei Pflanzen und Tieren auf Eiweiß zurückzuführen ist oder auf Symplexbildungen (Rudy (1)). Jedenfalls ist das Eiweiß kein für die immunbiologische Spezifität notwendiges Substrat, sondern als solches können, wie wir sehen werden, auch Polysaccharide dienen.

Neben einer gewissen Analogie zwischen Antigen und Ferment gibt es auch Unterschiede. So ist die Natur der Trägersubstanz bei den Fermenten nicht gleichgültig, sondern ist bei gleicher Wirkungsgruppe und dadurch bedingter gleicher Wirkungsspezifität mitbestimmend für die ver-

änderliche Substratspezifität (8), während es bei den Haptenen nur darauf anzukommen scheint, daß das Trägerweiß artfremd (vielleicht sogar nur blutfremd?) ist. Der Antikörper bleibt, dem Hapten entsprechend, der gleiche. Bei Haptenen können aber auch noch andere Stoffe als Träger-substanzen fungieren: z. B. Kaolin statt des Nierenzellengewebes beim F-Antigen (9) oder bei Cholesterin (10) oder Kollodium (11) bei Bakterien-Polysacchariden. Im Gegensatz dazu scheint bei Fermenten die Wirkungsgruppe, wenn sie an ein anorganisches Adsorbens gebunden ist, keine Enzymwirkung mehr entfalten zu können.

Wir kommen noch einmal auf die haptenen Kohlehydrate und Lipoide zurück, wollen uns aber zunächst den Toxinen zuwenden, die bekanntlich Vollantigene sind. Von den Toxinen interessiert uns aus historischen Gründen das Diphtherietoxin besonders, aber auch weil es als das am gründlichsten untersuchte bakterielle Toxin gelten kann.

Als Gifte müssen wir solche Stoffe bezeichnen, die imstande sind, die normalen vitalen Vorgänge in einer Zelle so zu beeinflussen, daß die Zelle entweder nicht mehr lebensfähig ist, oder daß sie in ihren normalen Funktionen gestört ist. Toxine nennen wir nur solche Gifte, die antigen wirken und daher Antitoxin bilden und binden können, also z. B. nicht Alkaloide u. a. chemisch bekannte hochwirksame Gifte. Echte Toxine kommen bei Tieren (Schlangen, Bienen, Skorpione, Spinnen usw.), bei Pflanzen (z. B. Ricin, Abrin), vor allem aber bei Bakterien (Diphtherie, Tetanus, Botulinus, Staphylokokken usw.) vor. Wir wissen zwar heute ein wenig mehr über manche dieser bakteriellen Toxine, aber über ihre chemische Struktur und über Beziehungen zwischen ihren chemischen und biologischen Eigenschaften können wir noch nichts Sicheres aussagen (12). Fortschritte in der Erforschung der Entstehung der Toxine und ihrer chemischen Natur konnten erst erfolgreich durchgeführt werden, als man mit Kulturmedien genau bekannter Zusammensetzung zu arbeiten begann. Das schaffte zwar klarere experimentelle Bedingungen, ließ sich aber nicht mit den Erfordernissen der Praxis der Serum- und Impfstoffgewinnung vereinbaren, die möglichst hochwertige Toxine verlangten. Zur Herstellung letzterer erwiesen sich tryptische Verdauungsfiltrate (Pope und Smith (13)) besonders geeignet und es scheint dazu die Gegenwart sehr geringer Mengen von Eisen und Kupfer (zu viel hemmt die Toxinbildung) sowie von Pimelinsäure, β -alanin, Nikotinsäure, Pantothenensäure notwendig zu sein, also Stoffe, die für einen Zusammenhang zwischen Toxinbildung und der Wirkung von Atmungsfermenten und anderen reversibel oxydierbaren Stoffen sprechen.

Was hier für das Di.-Toxin gilt, darf keineswegs verallgemeinert werden. Zweifellos dürfte es sich bei der Bildung mancher anderer bakterieller Toxine um die Mitwirkung uns noch unbekannter Faktoren handeln, die vielleicht nur als Verunreiniger an sich bekannter und notwendig erforderter Nährbodensubstanzen auftreten. Man denke auch an die für die Bildung mancher Toxine notwendigen mehr oder weniger streng anaeroben Verhältnisse. Unter besonderen Bedingungen, z. B. Gegenwart von Stärke in einem weichen Agar bei 20% CO₂ können manche Staphylokokken, manche Stämme von Streptoc. viridans und Proteus Gifte bilden, die bei enteraler Aufnahme sehr toxisch wirken, über deren Wert als Antigen jedoch Zweifel bestehen.

Was nun die Toxinbildung durch Sekretion oder durch Autolyse oder durch enzymatische Einwirkung auf Nährbodenbestandteile betrifft, so macht es die Tatsache, daß Diphtheriebazillen in einem künstlichen Medium mit Substanzen von nur Aminosäurecharakter Gift bilden, und daß eiweißartige Toxine anderer Bakterien in Medien entstehen können, die weder Proteine noch

Proteosen enthalten, unwahrscheinlich, daß Toxine durch fermentative Einwirkung auf Nährbodensubstrate entstehen.

Wahrscheinlicher ist die Bildung der Toxine in der Bakterienzelle und entweder deren Abgabe durch Diffusion in das Medium, was für das Diphtherietoxin zutreffen dürfte, das schon in den ersten Stunden des Bakterienwachstums nachweisbar ist, oder deren Abgabe nach Zellzerfall, wie es für die Endotoxine der Coli-, Typhus-, Ruhrgruppe zutrifft. Die Bildung der meisten Gifte dürfte zwischen diesen Extremen liegen.

Fest steht jedenfalls, daß wir, weniger wegen der verschiedenen Art der Bildung als wegen der verschiedenen chemischen Natur, Ecto-(Exo-) von Endotoxinen streng unterscheiden müssen.

Das eigentliche Diphtheriegift ist ein Exotoxin und ganz allgemein scheinen Exotoxine eiweißartigen Charakter zu besitzen und sind vielleicht deswegen durch Formol in stabiles Toxoid umwandelbar, was die Reindarstellung derselben wesentlich erleichtert hat. Über die bisher erzielte Reinigung des Diphtherie- und anderer Toxine gibt die folgende Tabelle von Eaton (12) Aufschluß.

Tabelle 1
Diphtherie-Toxin und Anatoxin

Forscher	Dosis letalis minima, bezogen auf Körpergewicht (Meerschweinchen) gr pro kg	Stickstoff pro Lf Einheit ¹⁾ mgr
Locke und Main (1928)	nicht gegeben	0,0006 —0,0008
Eaton (1936a)	$4,0 \times 10^7$	0,00046—0,00055
Pappenheimer (1937)	$4,0 \times 10^7$	0,00046
Theorell und Norlin (1937)	Anatoxin	0,00088
Boivin und Izard (1937)	Anatoxin	0,00045

Andere Toxine

Forscher	Toxin	Versuchstier	Dosis letalis minima, bezogen auf Körpergewicht ¹⁾ gr pro kg
Osborne (1905)	Ricin ²⁾	Kaninchen	$5,0 \times 10^7$
Sommer (1937)	Botulinus	Maus	$2,0 \times 10^7$
Sommer (1937)	Tetanus	Maus	$1,0 \times 10^6$
Eaton (nicht publiziert)	Tetanus	Maus	$4,0 \times 10^7$
Eaton (1936a).....	Tetanus	Meerschweinchen	$1,5 \times 10^7$

¹⁾ In einigen Fällen aus Zahlen berechnet (die in anderer Form von den Autoren wiedergegeben worden sind), um die Ergebnisse vergleichen zu können.

²⁾ Kein bakterielles Toxin. Zum Vergleich zitiert.

Es war bisher nicht möglich, das in diesen Präparaten noch in Spuren (1 bis 2%) befindliche bakterielle Eiweiß von dem Toxin zu trennen.

Da man diese Toxine bisher nicht kristallisierbar herstellen können, so müssen andere Reinheitskriterien herangezogen werden. So ist u. a. zu verlangen, daß das Verhältnis von Gewicht oder N-Gehalt zur biologisch meßbaren Wirksamkeit konstant bleibt. Beim Diphtherie-Toxin konnte das Verhältnis von N zur Flockungseinheit des Toxins oder Toxoids nicht unter 0,00045 mg gebracht werden.

Der Gehalt an N und verschiedenen Aminosäuren, das Molekulargewicht von mindestens 18000 (Pappenheimer (14) 1937), die Fällbarkeit durch Proteinreagentien, die Koagulierbarkeit

durch Hitze, der isoelektrische Punkt usw. sprechen alle dafür, daß das Protein auch das Toxin darstellt, aber keine dieser Feststellungen schließt aus, daß das Toxin nicht mit einer anderen nicht giftigen Substanz gemischt ist, die sonst die gleichen Eiweißeigenschaften hat. Die chemische Analyse des hochgereinigten Diphtherie-Toxins lieferte bisher keinen Schlüssel für die Struktur des Toxins. Die meisten bakteriellen Exotoxine (auch bis zu einem gewissen Grad das Botulinustoxin, Nelson (15)) verlieren unter dem Einfluß proteolytischer Enzyme ihre Giftigkeit und das bedeutet, daß Peptidbindungen für die Giftwirkung nötig sind, nicht aber, daß die toxisch wirkenden Molekulargruppen im Toxin Polypeptidketten sind.

Die Exotoxine sind auch durch Hitze, starke Säuren und Alkalien zerstörbar und man ist berechtigt anzunehmen, daß dieser Giftzerstörung eine Eiweißdenaturierung zugrunde liegt. Dabei kann es sich um eine Zersetzung der toxischen Molekülgruppen handeln oder auch nur um eine Beeinträchtigung ihrer Fähigkeit, sich mit dem giftempfindlichen Substrat der Zelle zu verbinden.

Wir müssen uns darüber klar bleiben, daß wir über das, was bei einer sogenannten Vergiftung der Zelle tatsächlich vor sich geht, gar nichts wissen. Auch nicht, was aus der giftigen Molekülgruppe nach der vergiftenden Wirkung auf die Zelle geschieht. Es bleibt durchaus im Bereiche berechtigter Analogieschlüsse, wenn wir die Giftwirkung auf die Zelle als eine Einwirkung ansehen, die sich auf andere Zellen im Sinne von induzierten Kettenreaktionen ausdehnt, so wie wir uns die Hitzedenaturierung des Eiweißes, manche Fermentwirkungen (Lab), die Vermehrung von Virus und Phagen vorstellen können und schließlich auch die Umwandlung von Toxin in Toxoid, auf die wir noch zu sprechen kommen. Um auf das vorhin Gesagte zurückzukommen, ist es möglich, daß Hitze und hohe H^+ - oder OH^- -Ionenkonzentration die toxischen Molekülgruppen zerstören und gleichzeitig das Protein denaturieren und ihm seine antigenen Fähigkeiten nehmen. Die Reaktionsgeschwindigkeit dieser beiden Vorgänge, der Giftzerstörung und der Proteindenaturierung, ist je nach der Temperatur und der pH des Mediums bei den verschiedenen Toxinen verschieden.

Eine große Zahl verschiedenartiger Chemikalien hat man auf Diphtherie-Toxin einwirken lassen (16) und es macht den Eindruck, daß die Wirkung der meisten dieser chemischen Stoffe der Wirkung von Hitze auf das Diphtherie-Toxin sehr nahe kommt. Viele dieser Stoffe, die das Gift zerstören, denaturieren auch Eiweiß. Ganz besonders interessiert die Wirkung von Formaldehyd auf die Exotoxine, besonders auf das Diphtherie-Toxin, denn die dadurch bedingte Möglichkeit der Umwandlung in das noch voll antigen wirkende aber ungiftige Toxoid hat sich für die Immunisierung der Tiere zur Heilserumgewinnung, wie auch für die Schutzimpfung beim Menschen denkbar günstig ausgewirkt.

Und doch müssen wir feststellen, daß uns dieser Umwandlungsvorgang bei weitem noch nicht klar ist. Bekanntlich kommt es nach Sørensen zwischen Formaldehyd und den NH_2 -Gruppen der Aminosäuren in einer eiweißhaltigen Flüssigkeit zu folgender Reaktion:



und man hat diese Reaktion sogar in quantitativem Sinne mit der Umwandlung von Toxin in Toxoid verbunden. Nach Follensby und Hooker (17) (1936) soll es sich um eine unimolekulare Reaktion handeln, bei der die Konstante der Reaktionsgeschwindigkeit direkt der H^+ -Ionen- und der Formaldehydkonzentration proportional sein soll. Hewitt (1930) (18) hatte darauf hingewiesen, daß die Formoltoxin-Toxoid-Umwandlung langsam und irreversibel, dagegen die Sørensensche Reak-

tion schnell und reversibel vor sich geht. Und während nach Eaton (19) (1937) die Umwandlung von rohem oder gereinigtem Diphtherie-Toxin in Toxoid (innerhalb einer angemessenen Zeit) nicht mehr Formaldehyd benötigt, als die zur Bindung mit allen freien NH_2 -Gruppen theoretisch benötigte Menge, so braucht bekanntlich die Sörensensche Titration dazu eine 60mal größere Menge, so daß daraus hervorzugehen scheint, daß es sich bei der Formol-Toxin-Toxoid-Umwandlung um einen von der Sörensenschen Reaktion verschiedenen Vorgang handeln muß.

Es könnte sich um eine durch Formaldehyd und OH^- -Ionen katalysierte Reaktion handeln, bei der der Verbrauch von Formaldehyd durch Bindung an Amino-N und andere Gruppen nur eine Begleitreaktion darstellt (Follensby und Hooker) (17). Formoltoxoid ist denaturierenden Einflüssen gegenüber stabiler als Toxin (19). Es ist jedoch unbekannt, ob diese Stabilitätserhöhung direkt mit dem Verlust der toxischen Eigenschaften verbunden ist, und im übrigen ist der stabilisierende Einfluß von Formaldehyd (Löslichkeitsverlust) bei anderen Proteinen bekannt. Was dabei im Molekül stattfindet ist noch unklar. Daß Toxoid die optische Drehung von Toxin beibehält, läßt den Schluß zu, daß die den Peptidbindungen benachbarten optisch aktiven Atome bei dieser Umwandlung nicht beteiligt sind. Schließlich könnte auch eine Art von Polymerisation in Erwägung gezogen werden. Aber aus einer Flockungseinheit Toxin wird eine Flockungseinheit Toxoid und auch der N-Gehalt pro Flockungseinheit bleibt praktisch der gleiche. Eine eventuelle Polymerisation des Toxins müßte daher so vor sich gehen, daß alle antitoxinbindenden Gruppen frei blieben (Eaton) (12).

Immerhin haben Madsen, Jensen und Ipsen (20) (1937) feststellen können, daß ein Diphtherie-Toxin, das in vivo doppelt so viel Antitoxine bindet als in vitro, als Toxoid die gleiche Menge in vitro und in vivo bindet. Und andererseits soll das Staphylokokkentoxin bei seiner Umwandlung in Formoltoxoid die Hälfte seiner Antitoxinbindungsfähigkeit verlieren (21).

Die Trennung von Toxin und Toxoid in der gleichen Mischung ist bis jetzt nicht bewerkstelligt worden. Wir haben uns also den Vorgang so vorzustellen, daß die Umwandlung schrittweise vor sich geht und gleichzeitig alle Toxinmoleküle ergreift. Es gibt somit keinen Gleichgewichtszustand zwischen völlig toxischem Toxin und völlig atoxisch gewordenem Toxoid, wie ja auch die Tatsache der Irreversibilität von Toxoid gegen ein solches Gleichgewicht spricht. Dagegen könnte nach Eaton (12) auf dem Wege zur völligen Entgiftung zwischen verschieden stark veränderten Molekülen ein reversibler Gleichgewichtszustand bestehen. Dafür spricht der Befund von Wadsworth, Quigley und Sickles (22) (1937), daß nach Entfernung von Formol aus unvollständig entgiftetem Toxoid mittels Ultrafiltration die Giftigkeit unter Wärmeeinfluß (nicht in der Kälte) wieder zunahm.

So müssen wir uns darüber klar bleiben, daß, wenn wir auch auf Grund der Erfahrung mit Formoltoxoid als einem völlig und irreversibel entgifteten und dabei wirksam gebliebenen Antigen umgehen, uns das Wesen dieser Umwandlung in chemischem Sinne noch unbekannt ist.

Was nun die Endotoxine betrifft, so kennen wir solche in reiner Form erst seit einigen Jahren, und zwar bei vielen gramnegativen Bakterien, besonders der Coli-, Ruhr-, Typhus- und Paratyphusgruppe. Man hat sie nach verschiedenen Verfahren aus diesen Bazillen unschwer gewinnen können: Boivin und Mesrobeanu (23) mittels Trichloressigsäure, Raistrick und Topley (24) durch Alkohol-fällung nach vorausgegangener tryptischer Verdauung und Morgan (25) durch Extraktion

mittels Diäthylenglycol. Chemisch sind diese Endotoxine Lipoid-Polysaccharid-Komplexe, sogenannte Glucolipide. Sie sind immunbiologisch deswegen so hochinteressant, weil sie

1. Vollantigene sind, ohne Eiweiß zu enthalten¹⁾.
2. Ihr Substrat ist identisch mit dem O- (oder auch Vi-) Antigen der betreffenden gram-negativen Bakterien und der das Endotoxin neutralisierende Antikörper entspricht dem gleichen O-Agglutinin, das zur serologischen Gruppendifferenzierung der betreffenden Bakterien benutzt wird.
3. Sie haben alle einen pharmakologisch ausgesprochen enterotropen Charakter.
4. Durch Säurehydrolyse wird der Komplex in eine Lipoid- und in eine Polysaccharidfraktion gespalten. Dabei geht die Toxinwirkung verloren, aber das Polysaccharid behält Hapten-Charakter.
5. Eine Umwandlung in ein Toxoid durch Formol oder eine andere Substanz ist bisher noch nicht gelungen.

Außer den Shiga-Ruhrbazillen, die ein echtes Exotoxin abgeben, enthalten die anderen Ruhrbazillen, wahrscheinlich auch Typhus- und Paratyphusbazillen, nur diese Art von Endotoxinen, die naturgemäß auch in den Schutzimpfstoffen zu berücksichtigen sind.

Diese Endotoxine, die, ohne Eiweiß zu enthalten, Vollantigene sind²⁾, leiten uns über zu den Polysacchariden, die ohne Lipoidbindungen in Bakterien vorkommen und Haptene darstellen. Am bekanntesten sind die Polysaccharide der Pneumokokken-Kapselsubstanz, deren chemische Erforschung die Immunbiologie außerordentlich gefördert hat und das Prototyp einer serologischen Typendifferenzierung ermöglichte.

Durch Säurehydrolyse gelangt man zu Spaltprodukten, die je nach dem Molekulargewicht von 500 bis 600 noch mehr oder weniger stark mit dem homologen Antiserum reagieren. Die Spezifität ist daher durch relativ kleine Gruppen (Oligosaccharide) in dem Molekül bestimmt.

Einige Polysaccharide von Pneumokokken sind N-haltig, und zwar ist der N sowohl als Amino N als auch als Acetyl N wie beim N-Acetylglucosamin gebunden. Der N-Gehalt verschwindet erst bei der vollständigen Hydrolyse. P in manchen Polysacchariden liegt vermutlich als Phosphorsäureester vor. Die Spaltprodukte der Säurehydrolyse waren u. a. bei den Pneumokokken Hexosen, sowie die Glucuron- und Galacturonsäure. Bei anderen Bakterienpolysacchariden werden auch Pentosen nachgewiesen.

Für die Spezifität der Kapselsubstanzen der Pneumokokken scheinen, soweit chemisch durchforscht, Aldobionsäuren in Betracht zu kommen. Bei der Kapselsubstanz vom Typ III handelt es sich um die Cellobiuronsäure. Das Bild zeigt die Struktur derselben, wie sie von Hotchkiss und Goebel (26) festgestellt werden konnte (Abbildung 1).

Diese Aldobionsäure ist ein Hapten. Kuppelte Goebel (27) die Cellobiuronsäure glucosidisch an Azobenzyl ($-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2 -$), so erhielt er ein Antigen, mit dem er von Kaninchen ein Antiserum erhielt, das Mäuse gegen Infektion mit hochvirulenten Pneumokokken der Typen II, III und VIII schützen konnte. Das Übergreifen auf Typ VIII beruht auf dem gleichen Vorkommen der Cellobiuronsäure in dessen Kapselsubstanz und das auf Typ II darauf, daß, wie Goebel (28) kürzlich zeigen konnte, das spezifische Polysaccharid des Typ II — Pneumococcus höchstwahrscheinlich die Glucuronsäure ist. Hier hat also die chemische Erforschung der Kapselantigene der Pneumokokken dazu geführt, daß es gelang, mit Hilfe eines synthetischen Antigens aus Material,

¹⁾ Das ist noch nicht über jeden Zweifel sichergestellt.

das nicht von Bakterien gewonnen war, ein Antiserum zu erzeugen, das gegen die Infektion mit virulenten Pneumokokken schützte.

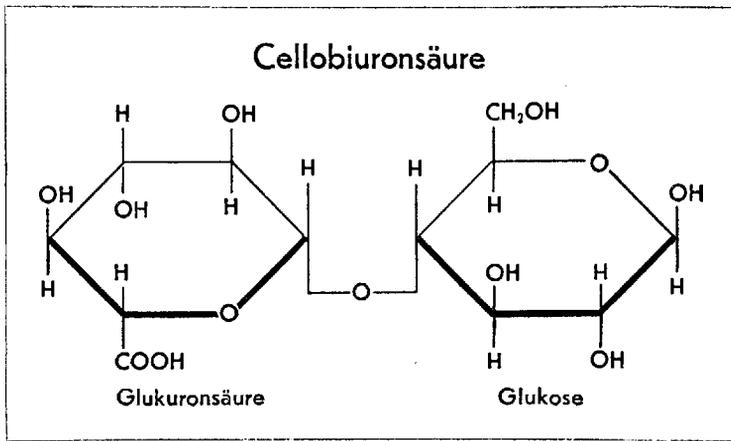


Abbildung 1

Es ist bemerkenswert, daß wir mit fortschreitender chemischer Antigenanalyse immer mehr die große Bedeutung der Polysaccharide für die serologische Spezifität erkennen.

Aber während Eiweiß eine fast unendliche Variationsmöglichkeit zuläßt, hat die Natur die der Polysaccharide weniger ausgebaut. Denn die gleichen, eine serologische Spezifität bedingenden Oligosaccharide werden bei denkbar heterogensten Tieren und Pflanzen angetroffen und diese Erkenntnis hat das Verständnis für viele merkwürdigen serologischen Beziehungen erleichtert. Ich erinnere hier z. B. an das bekannte Forssmansche Antigen, das zunächst in Meerschweinchen-nierenzellen und in roten Hammelblutzellen, später aber bei einer großen Zahl der verschiedenartigsten Tiere und auch Bakterien, wie z. B. Shiga-Ruhr-Bazillen, gefunden wurde. Seiner chemischen Natur nach enthält es neben Lipoiden Polysaccharide, die nahe Beziehungen zur Blutgruppensubstanz A und zu verschiedenen Bakterienpolysacchariden haben (2).

Andererseits soll die Kapselsubstanz des Pneumococcus Typ 14 weitgehend mit der Blutgruppensubstanz A übereinstimmen (29) durch ihren Gehalt an Galaktose und N-Acetylglucosamin (30).

Damit hat wieder große Ähnlichkeit die Hyaluronsäure, die aequimolekular aus N-Acetylglucosamin und Galacturonsäure besteht. Diese ist vorhanden im menschlichen Nabelstrang und nachgewiesen im Glaskörper des Rinderauges (31), in einigen virulenten Streptokokken (32), in der Synovialflüssigkeit (33) und scheint als Schwefelsäureester ein Baustoff der interzellularen Substanz der Subkutis zu sein (34). Und weiter finden wir, daß einige Bakterien, wie z. B. virulente Strepto- und Staphylokokken, vor allem aber Fraenkelsche Gasödembazillen ein Ferment bilden (35), das als Hyaluronidase durch Verflüssigung der interzellularen Substanz diesen Bakterien ein großes Eindringungsvermögen gewissermaßen als Aggressin vermittelt. Dazu kommt das Blutgruppensubstanzferment der Fraenkelbazillen (36, 37). Die gleiche Hyaluronidase (38) ist als Duran-Reynalsscher Diffusionsfaktor in das Schrifttum eingegangen (39) und kommt vor im normalen Hodengewebe und in den Spermatozoen, im Krebsgewebe, in Schlangen und Insektengiften usw. und ist vielleicht identisch mit dem autolytischen Ferment der Pneumokokken, das deren Gramfärbbarkeit aufhebt (40).

Das alles sei hier nur erwähnt, weil es Schlaglichter auf interessante Zusammenhänge wirft, die auf der immunbiologischen Bedeutung der Polysaccharide beruhen.

Wo immer allgemein gesagt, wir Polysaccharide bei Bakterien antreffen, kommt ihnen eine serologische Bedeutung zu, wenn auch nicht immer im Sinne der Typendifferenzierung, die z. B. bei den Streptokokken durch eiweißartige Substanzen bewirkt wird, sondern auch zur Art- und Gruppenunterscheidung.

Demgegenüber scheinen die Lipide viel von ihrer ursprünglich vermuteten großen immunbiologischen Bedeutung eingebüßt zu haben. Aber sie sind auch in den letzten Jahren weniger Gegenstand chemischer Forschung gewesen und es ist nicht ausgeschlossen, daß sie in der Immunbiologie der Protozoen und Virusarten noch eine größere Rolle spielen werden.

Von der Serologie der Hirnlipide abgesehen, kommt dem Lipoid als Hapten nur noch eine, allerdings bedeutende Rolle in der Serologie der Syphilis zu. Die Wassermannsche Substanz der Organextrakte ist anscheinend ein Lipoid und sehr nahe verwandt mit lipoiden Stoffen, wie sie auch in der Syphilis, aber auch in anderen Spirochäten vorkommen können. Daher reagiert der Spirochäten-Antikörper Syphiliskranker auch mit Organextrakten und das Lipoid der Organextrakte vermag aus dem Patientenserum den Teil von Antikörpern zu absorbieren, die diesem Partialantigen entsprechen. Ein solches Serum vermag denn noch mit den voll antigenen Spirochäten zu reagieren. Nur diese sind imstande, alle Antikörper aus luetischem Serum zu absorbieren (41). Aber was die Wassermannsche Substanz chemisch ist, ist wohl noch unbekannt.

So sieht es also in Kürze dargestellt mit unseren Kenntnissen der natürlichen Antigene aus.

Welche Eigenschaft unerläßlich für den Antigencharakter ist, wissen wir immer noch nicht. Ist es die Molekulargröße, die in Diffundieren in das Zellinnere verhindert und dadurch, wie Zinsser vermutet, die Antikörperbildung bewirkt? Wie ist es aber dann mit so manchem antigen wirkenden Virus, das sogar in den Zellkern gelangt?

Wir müssen zugeben, daß wir noch nicht wissen, was ein Antigen ausmacht. Wenn wir aber sagen, Antigen ist, was Antikörperbildung bewirkt, so behelfen wir uns zur Definition mit einem Vorgang, den wir ebensowenig kennen. Denn wenn wir auch, wie wir später sehen werden, annehmen, daß Antikörper Globuline sind und wenn wir auch genau angeben könnten, wo, in welchen Zellen sie gebildet werden, so wissen wir doch noch nichts über das Wie. Das Wesen des Antikörpers ist seine Spezifität und wenn wir wüßten, wie diese zustande kommt, dann wüßten wir auch mehr über die zum Antigencharakter unerläßlichen Eigenschaften eines Stoffes.

Die Immunbiologie der letzten Jahre, wie sie auf den alten Arbeiten von Obermaier und Pick fußend, besonders von Landsteiner, Avery und Goebel, Lettré und vielen anderen ausgebaut wurde, hat zur Evidenz erwiesen, daß die Spezifität chemisch bedingt ist. Wir kennen heute verschiedene Verfahren, über die Ihnen die folgende Zusammenstellung einen etwas schematisierten Überblick gibt. Es handelt sich um Verfahren, ein Eiweiß chemisch zu markieren, d. h. an dasselbe eine bestimmte Molekülgruppe zu kuppeln, auf die der Antikörper abgestimmt wird. Solche Verfahren lassen sich in folgende fünf Gruppen unterteilen (Abbildung 2).

Nicht nur, daß wir auf diese Weise Antikörper gegen ganz bestimmte chemisch definierbare Molekülgruppen herstellen können, sondern es hat sich gezeigt, daß die Spezifität auch von der Struktur abhängt. So sind wir in der Lage, z. B. Ortho-, Meta- und Para-Stellungen der gleichen Verbindung serologisch unterscheiden zu können.

Soweit glauben wir also klar zu sehen: Die in der Immunbiologie beobachtete Spezifität ist chemisch begründet. Aber alle diese Studien haben uns keine Klarheit in die Frage gebracht, wie der Antikörper zu dieser Spezifität kommt, und diese Frage steht im Brennpunkt der immunochemischen Forschung, ist aber heute noch nicht zu beantworten, wenn nicht durch eine Reihe von Hypothesen.

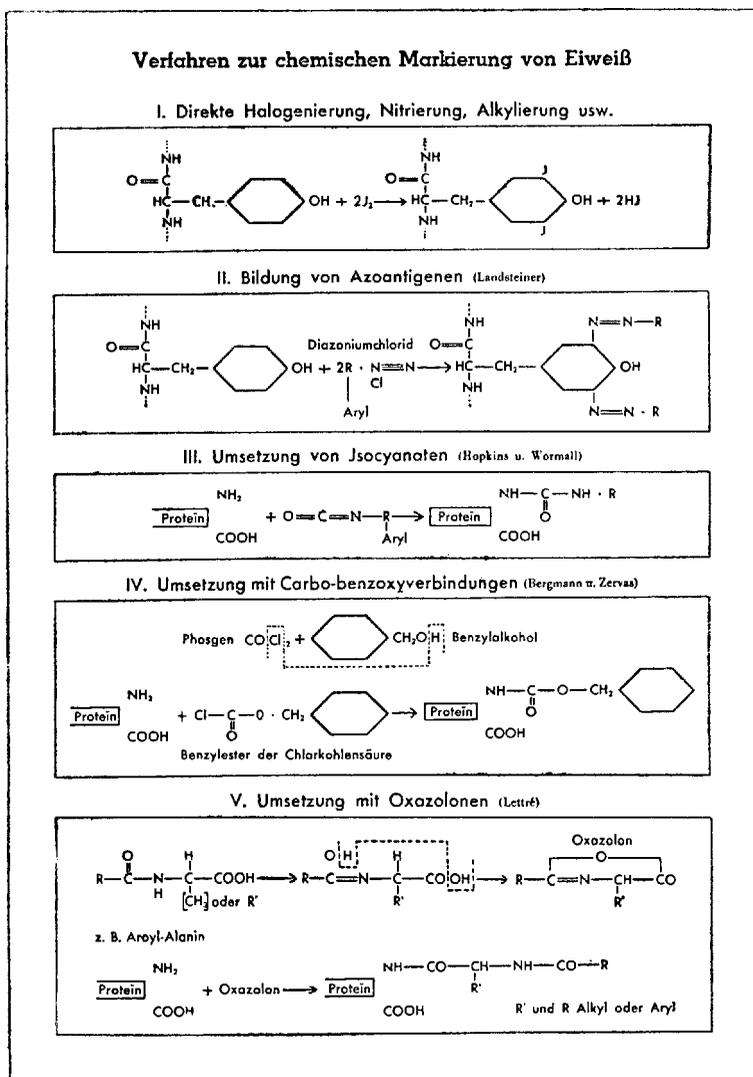


Abbildung 2

Diese Frage erscheint deswegen wichtig, weil die Möglichkeit, einem Globulin — und Globulin ist zum mindesten der Träger der Antikörperwirkung — eine bestimmte spezifisch ausgerichtete Spezifität zu verleihen, erst eine Substanz zum Vollantigen stempelt, und daher die Beantwortung dieser Frage uns gleichzeitig ermöglichen würde, die zum Antigenbegriff zureichenden Eigenschaften charakterisieren zu können.

Jede Einwirkung eines Antigens auf einen Organismus im Sinne der Antikörperbildung führt zu einer Änderung der Eiweißstruktur des Serums. Es ist schon lange bekannt, daß es sich dabei um eine relative und absolute Vermehrung der Globuline handelt und wenn wir Antikörper in

mehr oder weniger gereinigter Form aus dem Serum isolieren, erhalten wir Globuline von anscheinend besonderer Art.

Sind diese Globuline bereits vorhanden und erfahren sie durch das Antigen ihre spezifische Prägung oder werden sie erst neu gebildet und wie und wo? Und dürfen wir überhaupt aus den Eigenschaften isolierter Serumfraktionen auf die wirkliche Eiweißstruktur im Blute zurückschließen? Zuerst muß diese letzte Frage nach der wahren Eiweißstruktur des Serums geklärt werden.

Die Erforschung der Eiweißstruktur des Blutserums wird dadurch erschwert, daß alle analytischen Methoden in die Struktur mehr oder weniger scharf eingreifen, so daß wir trotz Anwendung der im folgenden erwähnten, zum Teil sehr schonenden Verfahren über den wirklichen natürlichen Zustand des Eiweißes im Serum noch keine endgültige Klarheit haben.

Die zur Erforschung der natürlichen Form der Eiweißkörper in Betracht kommenden Verfahren sind solche physikalisch-chemischer oder selbst ganz physikalischer Natur. Zunächst Fällungsmethoden, dann Anwendung der Ultrazentrifuge, Ultrafiltration, der Elektrophorese u. a. Soweit für Fraktionierung der Serumeiweißkörper Fällungsmethoden in Betracht kommen, handelt es sich entweder um eine Änderung der pH (Säurefällung) oder um Änderung des Salzgehaltes. Die auf solchen Methoden beruhenden Unterteilungen in Globuline und Albumine und deren weitere Unterteilungen in verschiedene Fraktionen haben zwar für praktische Verhältnisse die Begriffe

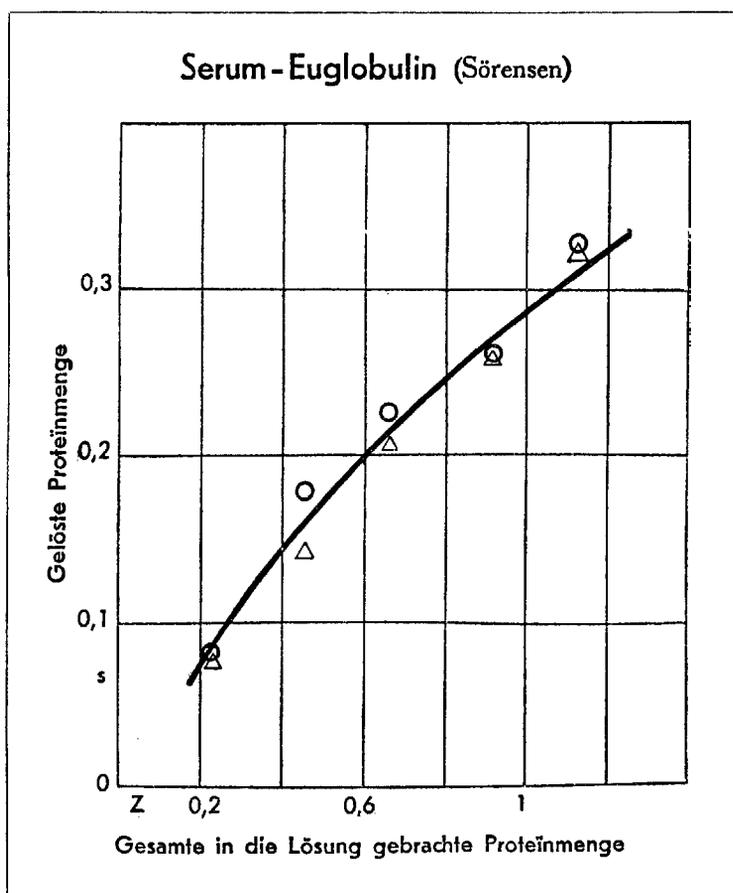


Abbildung 3

Globulin und Albumin fixiert, wobei noch gewisse chemische Unterschiede dazu kommen, insofern Tyrosin und Tryptophan weniger im Albumin als im Globulin vorhanden sind und im ersteren Glycokoll fehlen soll. Aber eine scharfe Unterscheidung nach ihrem Gehalt an charakteristischen Aminosäuren war nicht durchführbar. Außerdem kommt noch ein kohlehydrathaltiges, Seroglykoid bezeichnetes Eiweiß vor, das aber bisher serologisch nicht näher in Betracht gezogen wurde. Jedenfalls können die obigen Fraktionen nicht als chemisch homogen bezeichnet werden. Vielmehr sind sie alle Mischungen.

Um diese Mischungen zu analysieren, ging Sørensen (42) von einer alten Beobachtung aus. Es soll nämlich nach Hardy (43) und Mellanby (44) bei der Lösung von Globulin die Konzentration der Lösung nicht ein Maximum bei Bildung eines Bodenkörpers erreichen, sondern die Konzentration der Lösung steigt annähernd proportional der Menge des in der Lösung befindlichen Bodenkörpers.

Durch Feststellung der bei wechselnden Ausgangsmengen in je 100 g Salzlösung jeweils in Lösung gehenden Proteinmengen bestimmte Sørensen die sogenannte Dissoziationstendenz (Dt) (Abbildung 3).

Hier ist die Ordinate s die gelöste Proteinmenge und die Abszisse z die gesamte in das Lösungsmittel gebrachte Proteinmenge. Also je mehr man hereinbringt, desto mehr geht auch in Lösung, während bei nicht dissoziationsfähigem Stoff je nach der Temperatur ein Lösungsmaximum erreicht wird und obige Kurve der Abszissenachse parallel verlaufen würde. $\Delta s/\Delta z$ ist das Maß für Dt. Wurde die Dissoziationstendenz als Abszisse mit der Gesamtstoffmenge (Ordinate z), also der Konzentration, in Beziehung gebracht, so zeigten die Kurven der Abbildung 4, daß die Disso-

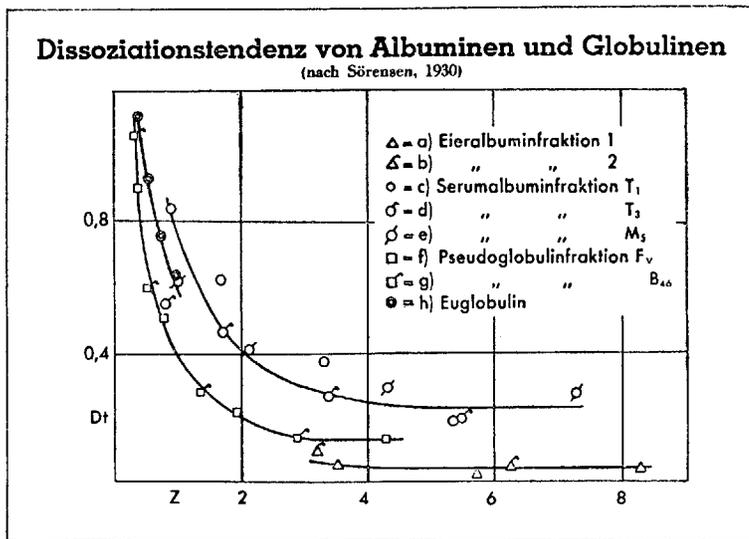


Abbildung 4

ziationstendenz bei vielen Eiweißstoffen mit der Verdünnung zunimmt. Am stärksten fand dies, soweit untersucht, beim Serumalbumin statt. Aus seinen zahlreichen Arbeiten folgerte Sørensen, daß die natürlichen Proteine Komplexe von unter sich verschiedenen Komponenten darstellen, und daß unter diesen Komponenten sogar Nicht-Eiweiße z. B. als Lipide beteiligt sein können. Diese Komplexsysteme nach Sørensen (z. B. Euglobulin) sind mit der Verdünnung der Lösung zunehmend dissoziabel (eine wichtige Feststellung, auf die wir noch zurückkommen) und das, was

wir als Albumine und Globuline bisher bezeichneten, sind Proteine, die in dieser Form im natürlichen Serum nicht vorliegen, sondern erst durch die Fällungsmethoden gebildet werden.

Die Annahme, daß damit die Säurefällung oder Aussalzung für die Serumfraktionierung ihren Wert verliert, ist aber, wie A. Schmitz und F. Wulkow (45) zeigten, hinfällig. Sie behält ihren Wert zur Isolierung von Proteinen, Fermenten und Antikörpern und vermag nach obigen Autoren bei hoher Verdünnung, wobei also Dissoziation der Proteinkomplexe gewährleistet ist, wertvolle Aufschlüsse über deren Komponenten zu geben.

A. Schmitz und F. Wulkow gingen so vor, daß sie Serum 1 : 15 verdünnten und je 0,1 ccm dieser Verdünnung zu je 10 ccm einer Ammonsulfat-Lösung brachten. Bei dieser Gesamtverdünnung von 1 : 1500 kam es zu nephelometrisch meßbaren Trübungen, die je nach der Salzkonzentration, die von 5 bis 100% ging, verschieden ausfielen und eine graphische Darstellung gestatteten.

Eine Substanz von einheitlicher Molekülgröße wie kristallisiertes Oxyhämocyanin gibt (Abbildung 5) eine charakteristische Kurve: Rascher Anstieg bis zur maximalen Trübung (Ausflockung),

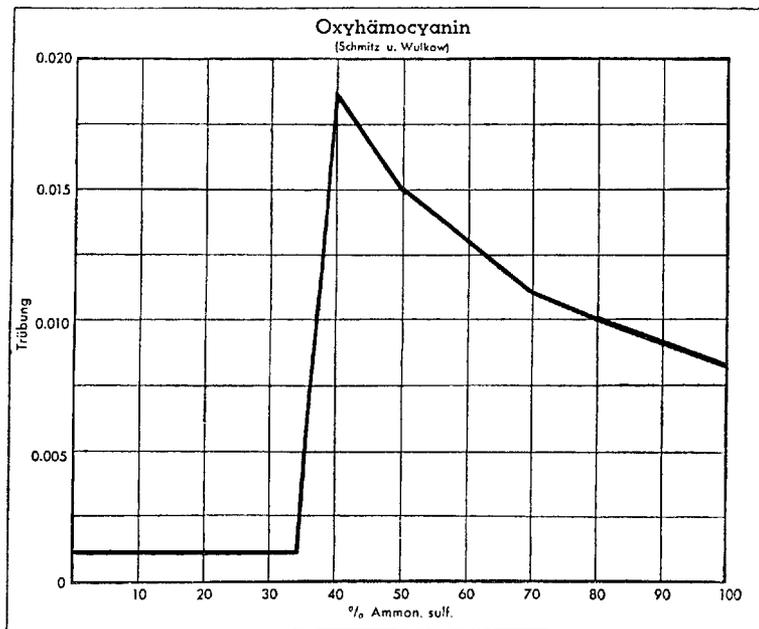


Abbildung 5

dann schnelle Abnahme der Trübung. Dagegen zeigt normales Serum bei der Prüfung vieler gesunder jugendlicher Menschen ein gleichmäßig ausfallendes Bild, gewissermaßen eine Serumnormalkurve. Man sieht in der Abbildung 6 durch die Abstufung, daß im Serum zwei verschiedene Eiweißarten vorhanden sind, die dem Globulin und Albumin entsprechen und der stetige Kurvenverlauf weist auf keine scharfe Abgrenzung hin. Systematische Untersuchungen pathologisch veränderter Sera sind noch nicht in genügendem Umfang durchgeführt worden, versprechen aber, wie z. B. die folgenden Abbildungen 7 und 8 von Ca oder Tuberkulose zeigen, interessante Einblicke.

Die hier zu beobachtenden Verschiebungen der Normalkurve weisen wahrscheinlich auf Bindung gewisser Stoffe an Eiweiß hin, wodurch deren Salzfällungsgrenzen geändert werden. Ich erinnere an die Vehikelfunktion, die nach Bennholds (46) Studien besonders das Albumin aufweist,

das z. B. durch Bindung von Heparin und anderen Stoffen die Fällbarkeitseigenschaften von Globulin annehmen kann, ohne daß man von Umwandlung sprechen darf (47).

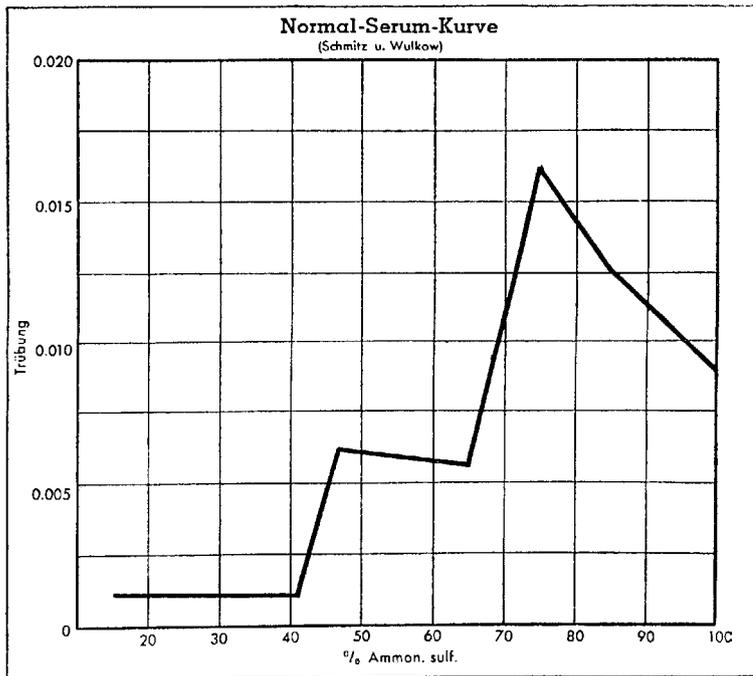


Abbildung 6

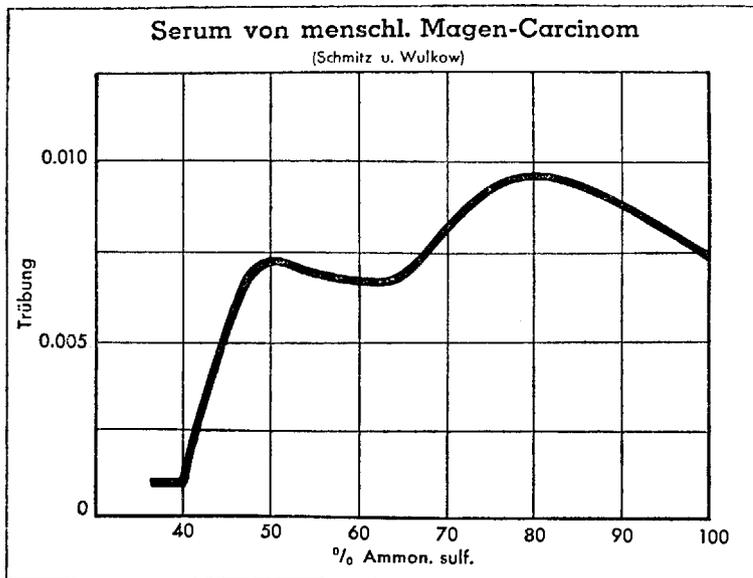


Abbildung 7

Und so ist wahrscheinlich auch die relative Globulinvermehrung und Albuminverminderung bei der Hochimmunisierung von Pferden z. B. mit Diphtherie-Toxin zu bewerten.

Auch hier könnte es sich nur um physikalisch chemische Änderungen des Albumins handeln, die Globulincharakter vortäuschen, denn wir merken die Globulin-Albumin-Verschiebung ja erst

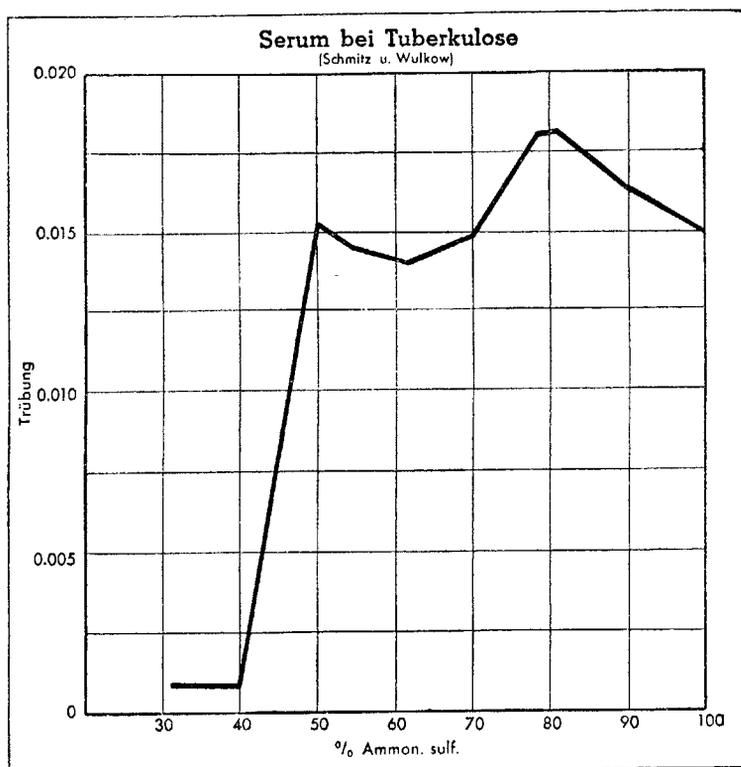


Abbildung 8

durch die Aussalzung mit Ammoniumsulfat und dieser Aussalzungsvorgang schafft ja andererseits erst diese „scheinbare“ (?) Verschiebung.

Andererseits müssen wir annehmen, daß die großen Verschiebungen, wie sie unter pathologischen Verhältnissen die Kurvenbilder von Schmitz und Wulkow aufweisen, auf tiefergehenden strukturellen Veränderungen beruhen.

Es war daher anzunehmen, daß die von Svedberg zur Eiweißforschung eingeführte Methode der Ultrazentrifugierung besser imstande ist, die natürlich im Serum vorhandenen Eiweißkomplexe zu erfassen. In der Tat wird hierbei dem Serum nichts zugesetzt, sondern es wird nur der gesteigerten Schwerkraft unterzogen; also das denkbar schonendste Verfahren.

Ich gehe auf die Apparatur dieser von Svedberg inaugurierten Methode nur insoweit ein, als es nötig ist, um die als Kurvenbilder wiedergegebenen Ergebnisse zu verstehen.

Es handelt sich dabei um die Messung der Sedimentationsgeschwindigkeit, also um die Messung des Abstandes x der Grenze Eiweiß — reines Lösungsmittel vom Rotationszentrum mit der Zeit, also um $d x/dt$. Da diese Geschwindigkeit proportional mit x steigt und bei einer Zentrifuge ebenso auch proportional mit dem Quadrat der Winkelgeschwindigkeit w , so erhält man die Sedimentationskonstante s dadurch, daß man die Sedimentationsgeschwindigkeit durch $x \cdot w^2$ dividiert.

$$\text{also } s = \frac{dx}{dt} \cdot \frac{1}{x \cdot w^2}$$

Wie man aus diesem s mit Hilfe der Dichten von Lösungsmittel und Eiweiß, sowie des Reibungskoeffizienten (aus der Diffusion bestimmbar), das Molekulargewicht des betreffenden Eiweißes ermitteln kann, braucht uns hier nicht zu interessieren (48). Die Messung selbst geschieht mittels der Refraktionsmethode. Dabei wird eine Skala durch die im Rotor umlaufende mit der

Eiweißlösung gefällte Zelle hindurch fotografiert. Dort, wo die von der Skala kommenden Lichtstrahlen eine Grenzschicht, die mit Diffusion verbunden ist, durchsetzen, werden sie gebrochen und dadurch das Bild der Skala verzerrt.

Das Maß der Verschiebung eines Skalenteilchens, gemessen als Differenz der Abstände der Marke der verzerrten Stelle von dem der unverzerrten Stelle der Skala, Δz ist proportional dem Gradienten des Brechungsindex $\frac{dn}{dx}$ und daher auch dem Konzentrationsgefälle $\frac{dc}{dx}$. Trägt man daher die Verschiebung Δz als Ordinate gegen die ursprüngliche Skala x oder, was das gleiche ist, gegen den Abstand vom Rotationszentrum auf, so erhält man eine Kurve, die $\frac{dc}{dx}$, d. h. das Konzentrationsgefälle als Funktion des Abstandes vom Rotationszentrum darstellt. Diese Funktion hat am Orte der sedimentierenden Grenzschicht ein Maximum. Sind mehrere Molekülarten von genügend verschiedener Größe vorhanden, so bildet jede eine Grenzschicht. Jedem Molekulargewicht entspricht bei dieser Refraktionsmethode ein Maximum der $\frac{dn}{dx}$ und damit auch der $\frac{dc}{dx}$ Kurve.

Ein Einzeldiagramm für eine einzige Molekülart wird dadurch gewonnen, daß der bis zum Maximum ausgebildete Kurventeil um die durch seinen Maximumpunkt gehende Mittellinie gespiegelt wird. Die Bedingung für eine meßbare Trennung zweier Molekülgrößen ist neben einer ausreichenden Sedimentationsgeschwindigkeit, d. h. genügend leistungsfähigen Ultrazentrifuge noch der Umstand, daß bei bestehender Diffusion, also unscharfer Grenze, die Trennung so weit geht, daß die Wendepunkte der $\frac{dn}{dx}$ -Kurven sich nicht mehr berühren, sondern zwei deutlich getrennte Maxima zeigen.

Die Anwendung der Ultrazentrifuge auf die Serumproteine (P. von Mutzenbecher (49)) zeigt das Vorhandensein von zwei Hauptproteinbestandteilen, die der Albumin- und der Globulinfraktion des Aussalzungsprozesses entsprechen (Abbildung 9).

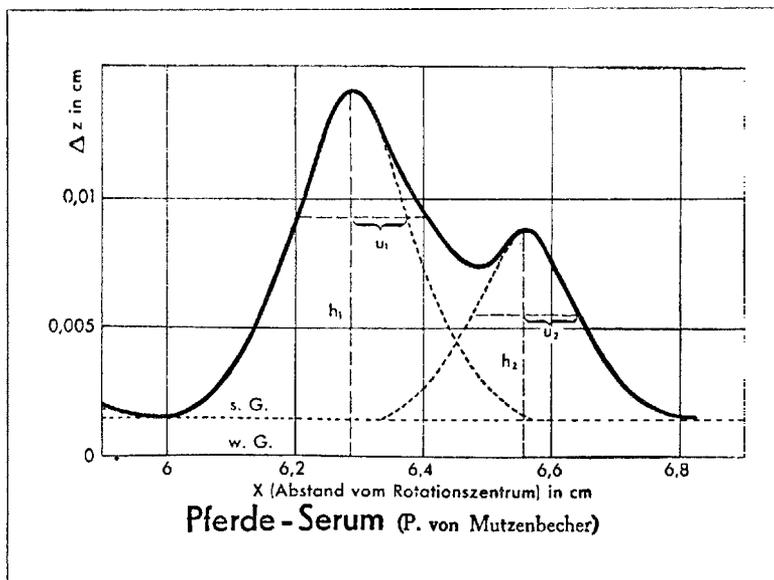


Abbildung 9

Das durch Aussalzung isoliert gewonnene Globulin erwies sich aber in Versuchen von Mutzenbecher als gemischt, insofern es zum mindesten aus drei verschiedenen Globulinen bestand, von

denen das mit dem relativ geringsten Molekulgewicht an Menge bedeutend überwog, wie Abbildung 10 zeigt.

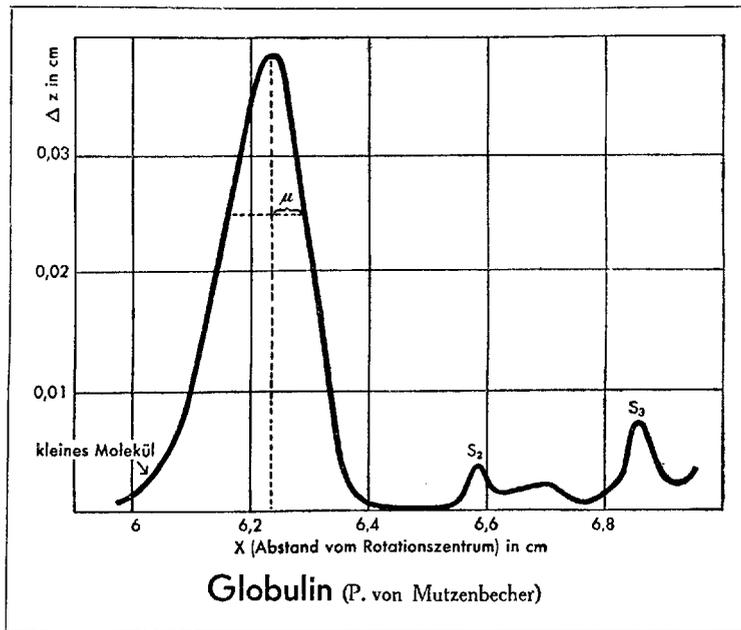


Abbildung 10

Mutzenbecher stellte dann durch fraktionierte Globulinaussalungen und Dialyse Unterfraktionen des Globulins dar, die sich aber in der Ultrazentrifuge sämtlichst als Mischungen und somit als polydispers erwiesen.

Es machte den Anschein, als ob durch den chemischen Eingriff der Fraktionierung das ursprünglich einheitliche, also monodisperse Globulin zerfällt, und es entstand die Frage, wie weit die in der Ultrazentrifuge an isolierten Fraktionen ermittelten Ergebnisse sich mit denen decken, die unter sonst gleichen Bedingungen mit nativem Serum zu erzielen sind. Mutzenbecher selbst fand eine weitgehende Übereinstimmung, hatte aber seine Versuche mit verdünntem Serum ausgeführt. Als es später Mc Farlane (50) gelang, Sedimentationsdiagramme von unverdünntem Serum zu erhalten, fand sich, daß die Eiweißart, die der Sedimentationskonstante nach dem isolierten Albumin entspricht, den weitaus größten Teil des Serumeiweißes beansprucht. Bei Verdünnung des Serums nimmt der Anteil der schwereren Molekülarart zu, um schließlich bei starker Verdünnung den Anteilverhältnissen bei der Aussalzung zu entsprechen.

Die folgenden Diagramme von Mc Farlane zeigen dies deutlich (Abbildung 11, 12, 13).

Hier sieht man die Sedimentationsdiagramme für normales Serum von Pferd, Rind und Mensch. In verdünntem Zustand zeigen die Sera in der Reihenfolge Pferd, Rind, Mensch ein abnehmendes Maximum von Globulin neben dem Maximum von Albumin. Aber in dem unverdünnten Serum ist das Globulinmaximum stark abgeschwächt. Interessanterweise tritt dabei im unverdünnten Menschenserum ein Maximum für eine neue x-Komponente auf, die wahrscheinlich dem halben Molekulargewicht des Globulins entspricht. Im Pferde- und Rinderserum scheint dieses Zerfallsprodukt durch das Albuminmaximum verdeckt zu sein.

Die Kurvenbilder erwecken den Eindruck, als ob beim gleichen Serum je nachdem, ob es verdünnt oder unverdünnt untersucht wird, das Albumin-Globulin-Verhältnis recht verschieden aus-

fällt. Es ist daher anzunehmen, daß bei höherer Konzentration die Eiweißart mit dem niederen Molekulargewicht, die zwar nicht mit dem durch Aussalzung gewonnenen Albumin identisch ist, dieses aber mengenmäßig in sich begreift, auf die Eiweißart des höheren Molekulargewichts einen

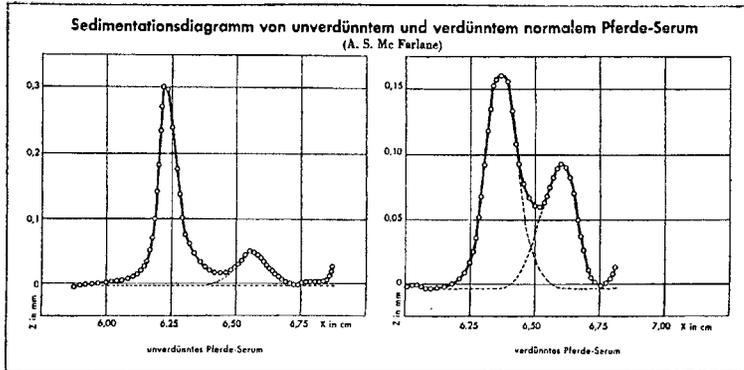


Abbildung 11

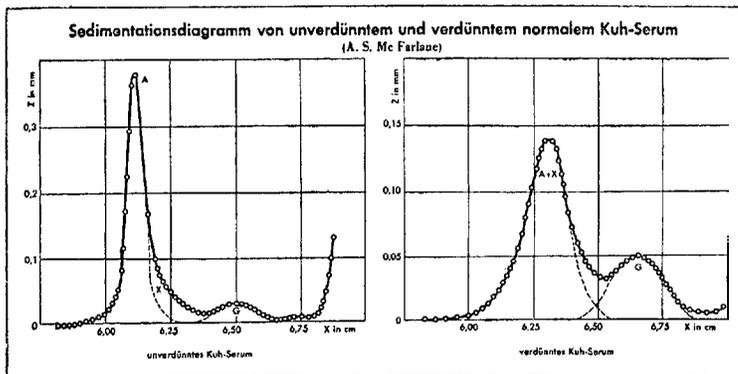


Abbildung 12

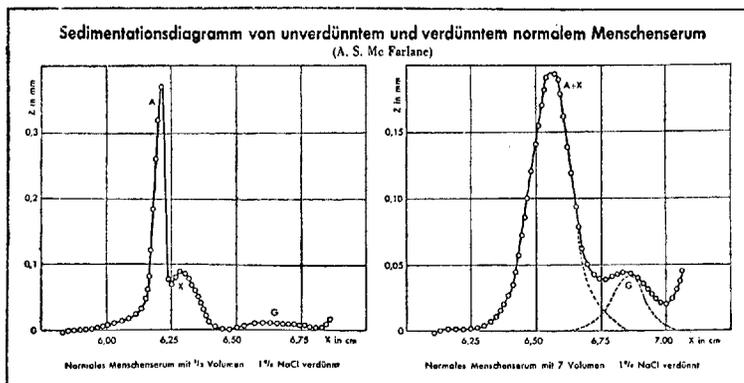


Abbildung 13

dispergierenden Einfluß ausübt, d. h. mit zunehmender Konzentration des Serums wächst der Teil des Globulins mit niedrigerem Molekulargewicht, während mit zunehmender Verdünnung der Anteil des großmolekuligen Globulins zunimmt. Vergleicht man dieses Ergebnis mit den eingangs erwähnten Feststellungen von Sörensen, denen zufolge das im Serum befindliche Globulin-

Eiweiß-Komplexsystem mit steigender Verdünnung dissoziiert, so sieht man sich einem Widerspruch gegenüber, für den man noch keine rechte Erklärung hat.

Erfahrungen mit konzentriertem Pneumokokkenserum vom Pferd sind zwanglos mit der Annahme von Sørensen in Einklang zu bringen. Der Pneumokokkenantikörper ist im Pferdeserum drei- bis viermal größer als im Kaninchenserum, was durch Ultrafiltration (51, 52) und durch Ultrazentrifugierung (53, 54) erwiesen wurde und soll in der Hauptsache aus Pseudoglobulin bestehen, während der Antikörper im Kaninchenserum mehr Euglobulineigenschaften haben soll (55).

Goodner (56) möchte annehmen, daß im künstlich konzentrierten Immuns Serum vom Pferd gegen Typ I-Pneumokokken sich Aggregate bilden. So hat es den Anschein, als ob dieses konzentrierte Serum bei der intravenösen Injektion in die Blutbahn des Kaninchens eine Veränderung in dem Sinne erfährt, daß die Immunkörperagglomerate dispergiert werden. Dadurch würde das schon früher von Goodner beobachtete paradoxe Phänomen erklärbar, demzufolge das Serum des injizierten Kaninchens fast den gleichen Titer aufwies wie das injizierte Pferdeimmuns Serum.

Goodner konnte mit seinen Mitarbeitern dann weiter zeigen, daß auch die Verdünnung mit Na Cl-Lösung einen dispergierenden Effekt auf die Antikörper des konzentrierten Pferdeserums ausübt, so daß ein 1:200 verdünntes Serum in vitro, auf die Verdünnung umgerechnet, die doppelte Menge Polysaccharid abzusättigen vermochte, wie das unverdünnte Serum. Ich brauche hier nur anzudeuten, daß diese Beobachtung besonders wichtig ist für die Zugrundelegung der Präzipitation zur Wertbemessung konzentrierter Anti-Pneumokokkenserum.

Immerhin muß man zugeben, daß ein solches konzentriertes Immunglobulinpräparat ein Kunstprodukt ist und die Beobachtungen an nativem Serum in der Ultrazentrifuge die natürlichen Verhältnisse besser wiedergeben und da interessieren Untersuchungen von Mc Farlane an nativen

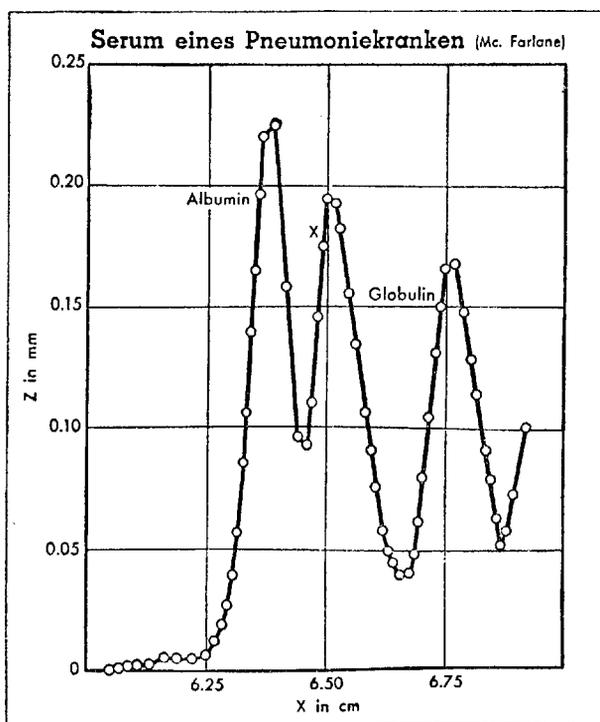


Abbildung 14

Seren von Kranken. Abbildung 14 zeigt das Sedimentationsdiagramm des Serums eines Pneumoniekranken. Dies zeigt deutlich drei Fraktionen: Albumin, x und Globulin, aber mit großen Abweichungen ihrer Konzentrationsverhältnisse vom Normalen. Abbildung 15 betrifft Serum eines

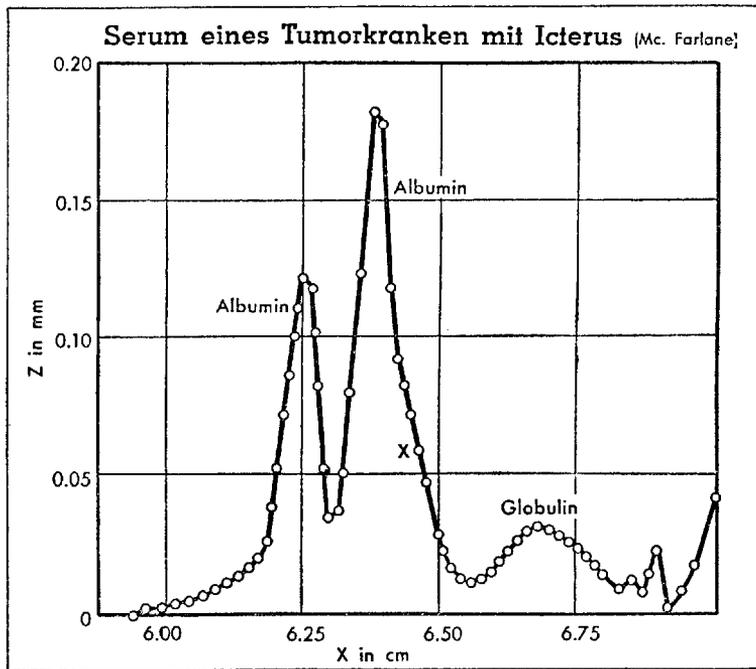


Abbildung 15

Krebskranken mit starkem Ikterus. Hier ist besonders das Maximum interessant, das einer Eiweißart von kleinerem Molekulargewicht wie Albumin entspricht. Wieweit es sich bei diesen Abweichungen um Neubildung besonderer Eiweißkörper handelt, oder um Beeinflussung der Sedimentationskonstante durch Gegenwart abnormer Substanzen im Blut, wie es Mc Farlane als möglich hinstellte, sind wir noch nicht in der Lage zu beantworten. Aber wir berühren damit bereits das Problem der Antikörperglobuline.

Sind solche Globuline Eiweiße besonderer Art mit einer besonderen Sedimentationskonstante, dann müßten sie sich mittels der Ultrazentrifuge darstellen lassen, und so sind denn auch die Ultrazentrifugenstudien an Immunsereen oder an gereinigten Antikörperpräparaten von besonderem Interesse.

Sie haben erwiesen, daß die Träger der Antikörperwirkung Globuline sind, die die gleiche Sedimentationskonstante haben, wie auch Eiweißkörper im normalen Serum. So zeigten Heidelberger und Pedersen (57), daß ein von Kaninchen hergestellter hoch gereinigter Antikörper gegen das Polysaccharid von Pneumococcus Typ III in der Ultrazentrifuge sich homogen absetzte und sich bezüglich seiner Sedimentationskonstante nicht von den normal hauptsächlich vorkommenden Globulinen unterschied. Ein ebensolcher Antikörper vom Pferd gegen Typ I verhielt sich anders; er war, aus der Sedimentierung zu schließen, drei- bis viermal größer und es scheint, daß das Pferd zu dieser Antikörperbildung von Globulinen ausgeht, die normal nur wenig vorhanden sind und die vom Kaninchen, soweit bekannt, zur Antikörperbildung überhaupt nicht benutzt werden. So wie das Pferd scheinen sich Rind und Schwein zu verhalten und wie das Kaninchen der Affe und vielleicht auch der Mensch (Svedberg).

Es ist aber bei dem heutigen Stand unseres Wissens ratsam, keine Schlüsse auf das Verhalten anderer Antikörper zu ziehen. Denn erstens ist es möglich, daß die Art des Antigens in physikalischer wie in chemischer Hinsicht, vielleicht auch die Art der Applikation, von Bedeutung ist für die Art des Antikörperglobulins und zweitens sind die Ergebnisse der Ultrazentrifugenanalyse in einer noch wenig übersichtlichen Weise abhängig von der Art der Vorbehandlung des betreffenden Serums (Konservierungsmittel, Verdünnung usw.).

Nur kurz will ich die Ergebnisse der Serumeiweißanalyse durch die Ultrafiltration berühren. Elford und Mitarbeiter (58) konnten eindeutig zeigen, daß im Serum zwei Komplexe von verschiedener Größe vorliegen: Der eine passiert Poren von der Größe 10 bis 20 $m\mu$ und entspricht dem Albumin, der andere Poren von 30 bis 90 $m\mu$ Größe, was einem doppelt so großen Molekül von Globulincharakter entspricht. Mit zunehmender Verdünnung verschwindet diese Abstufung und das verdünnte Serum nähert sich in seinem Verhalten bei der Ultrafiltration einem monodispersen System unter Dissoziation der größeren Moleküle in kleinere. Diese Versuche stehen somit mit den Ergebnissen von Sørensen über die reversible Komplexbildung gelöster Eiweißkörper in Einklang.

Es war ein sehr glücklicher Umstand für die Serumeiweißforschung, daß die Versuche mit der Ultrazentrifuge durch solche mit der Elektrophorese von Tiselius ergänzt wurden (59).

Ich verzichte auf die genaue Beschreibung des in alle Einzelheiten zur Vermeidung experimenteller Fehler durchdachten Elektrophoreseapparates, von dem ich Ihnen nur ein Bild zeige (Abbildung 16).

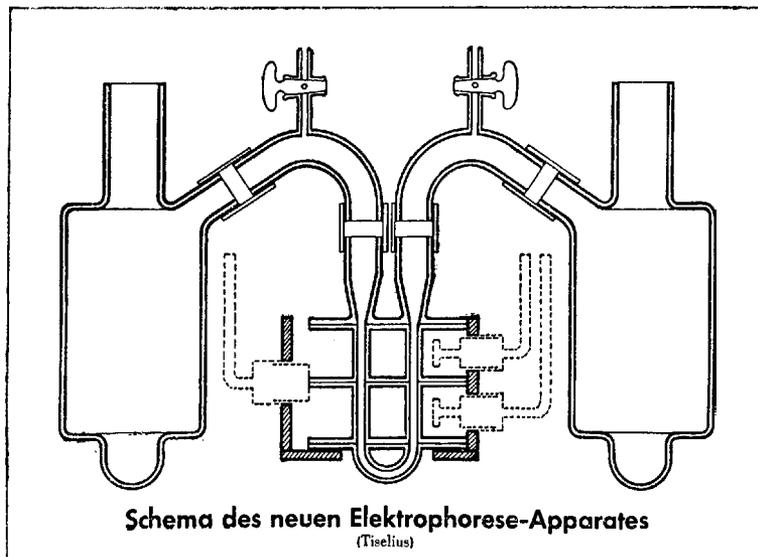


Abbildung 16

Die Grenzschichten der wandernden Proteine erlauben durch ihre Lichtbrechung eine fotografische Aufnahme (Abbildung 17). Im Bild erkennt man ein schwarzes Band entsprechend der Schliere an der Grenze des rein weiß erscheinenden Lösungsmittels. Im Sedimentationsdiagramm eines normalen Serums haben wir gesehen, daß sich hauptsächlich nur zwei Komponenten unterscheiden lassen: Albumin und Globulin. Das mag seine Ursache darin haben, daß die meisten Eiweißkörper dazu neigen, Moleküle von bestimmter Größenklasse (Vielfache von 34500) zu bilden. Daher kön-

nen elektrochemisch verschiedene Eiweiße ungefähr dasselbe Molekulargewicht haben und sind daher durch Ultrazentrifuge nicht trennbar. Wohl aber, wie Tiselius zeigte, in der Elektrophorese.

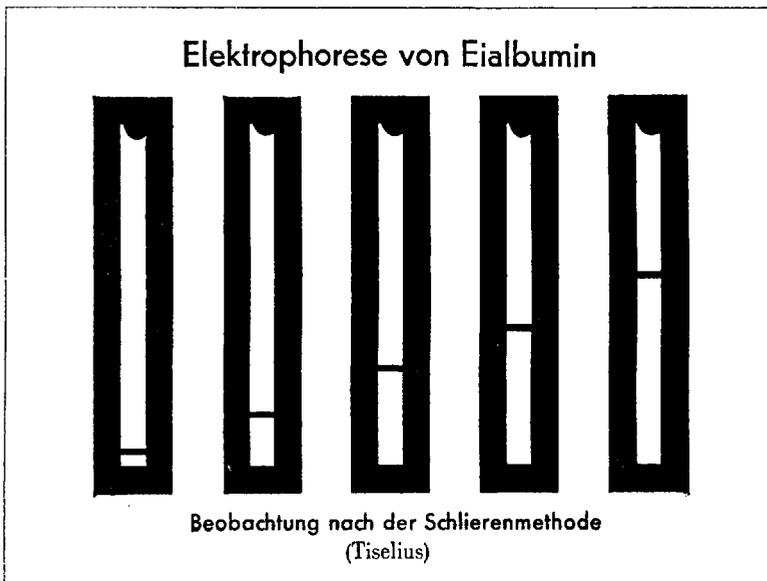


Abbildung 17

Dort sieht man nur eine einzige Albuminkomponente, aber drei Globulinkomponenten β , α , γ , wovon die letzteren wenigstens im Serum das gleiche Molekulargewicht haben (60). [Das breite Schlierenband δ von der Beweglichkeit Null entspricht keiner Eiweißkomponente, sondern beruht auf einer in konzentrierten Lösungen auftretenden Anomalie (61) (Abbildung 18 und 19).]

Ähnliche Diagramme von normalen Seren wurden von Tiselius in allen soweit untersuchten Serumarten (Mensch, Affe, Pferd, Kaninchen) erhalten und kamen auch im Mäuseserum zum Ausdruck (62), so daß es sich offenbar um eine ganz allgemeine Erscheinung handelt.

Bei Benutzung von Plasma erscheint zwischen dem β - und γ -Globulin noch das Fibrinogen als eine gesonderte Komponente (63).

Es ist nun interessant und spricht für die Realität dieser gesonderten Globulinarten im Serum, daß Kendall (64) auf ganz verschiedenem Wege ebenfalls zur Unterscheidung von drei Globulinen kam, die er gleichfalls α , β , γ bezeichnete. Kendall ging von dem zusammen mit Heidelberger (65) ausgearbeiteten Verfahren der quantitativen Präzipitation durch spezifische Antisera aus, das sich darauf gründet, daß eine bestimmte Menge Antikörper-Stickstoff aus einem gegebenen Volumen von Antiserum, unabhängig von der Konzentration der reaktionsteilnehmenden Komponenten ausfällt. Mit Hilfe standardisierter Anti-Albumin und Anti-Globulin präzipitierenden Kaninchenserum wurde das Albumin-Globulin-Verhältnis von verschiedenen Seren untersucht und im allgemeinen gute Übereinstimmung mit dem Aussalzverfahren gefunden. Bei starken Abweichungen vom normalen Wert gab es jedoch Unterschiede in den Werten der beiden Verfahren. Diesen Diskrepanzen ging Kendall nach und konnte drei Globuline unterscheiden, die er α , β , γ nannte. Gegen diese Globuline stellte er streng spezifische und mittels über Kreuz durchgeführte Absorptionen gereinigte, präzipitierende Antisera von Kaninchen her, die er nun weiter zur Analyse normaler und pathologischer Sera benutzte. Er fand das wasserlösliche Euglobulin (nach frakti-

onierter Fällung mit 50 und 33 Sättigungsproz. Ammon. sulfat) in seiner Zusammensetzung am konstantesten, nämlich frei von Albumin und γ -Globulin, während die wasserlöslichen Pseudo-

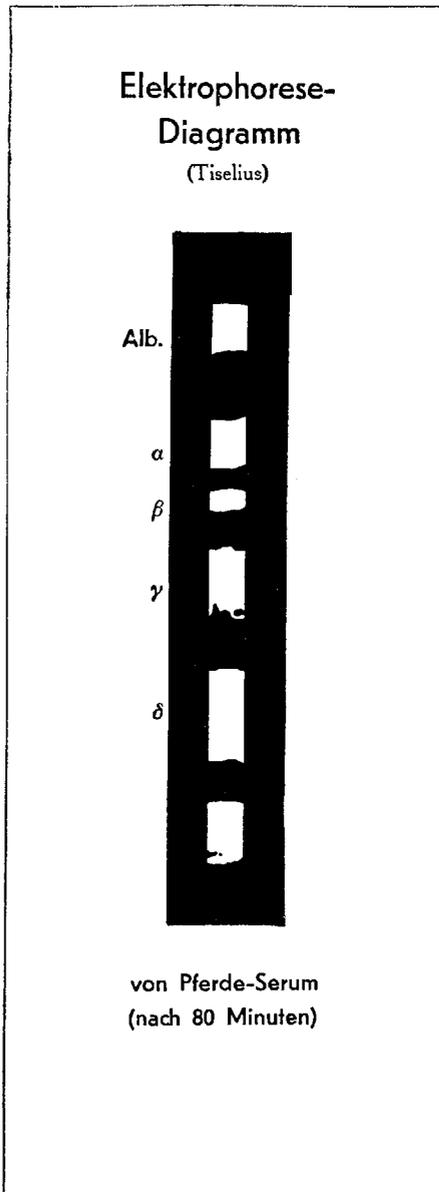


Abbildung 18

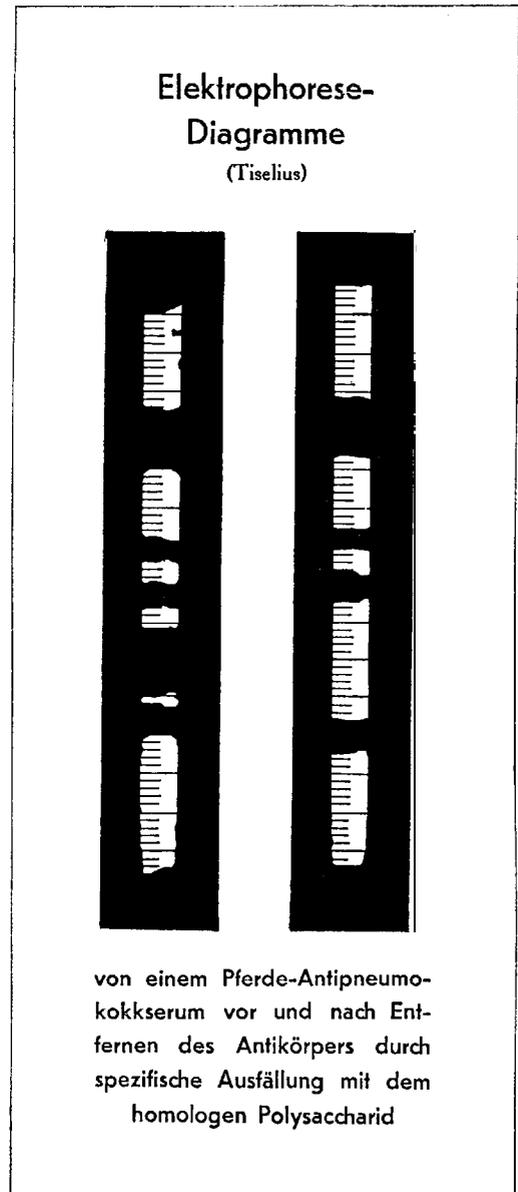


Abbildung 19

globuline am meisten variierten. Bei menschlichen Seren mit hohem Globulingehalt war das α -Globulin, bei Seren von Menschen mit chron. Glomerulonephritis oder mit Nephrose das β -Globulin vermehrt. Beim Vergleich der isoelektrischen Punkte und der gegenseitigen Mengenverhältnisse scheint es möglich zu sein, als wahrscheinlich die Kendallschen α -, β - und γ -Globuline mit den γ -, β - und α -Globulinen von Tiselius zu identifizieren. Auch war es E. Abderhalden (66) gelungen, mittels der Abwehrfermentreaktion drei verschiedene durch Fraktionierung mit Ammoniumsulfat aus Globulin erhaltene Fraktionen voneinander zu unterscheiden.

Somit haben wir drei verschiedene Globulinarten im Serum anzuerkennen und es ist jetzt weiter zu fragen, wieweit diese sich bei der Immunisierung verschieben resp. an der Antikörperbildung beteiligt sind. Pathologische Sera sind bisher noch nicht sehr zahlreich untersucht worden. Blix (67) fand bei Pneumoniepatienten die α -Komponente im Serum vermehrt. Ausgeprägte Veränderungen zeigten Immunsera von Pferden und Kaninchen (68), und zwar scheint beim Pferd die Antikörperwirkung durch eine neue elektrochemisch verschiedenartige Serumkomponente getragen zu werden, während man im Kaninchenantiserum keine neue Komponente findet, sondern nur eine Vermehrung des γ -Globulins. Damit ist verständlich, daß den gegen das gleiche Antigen gerichteten Antikörpern der beiden Tiere Globuline verschiedener Molekulargröße und Löslichkeitseigenschaften entsprechen. Maßgebend erscheint nicht das Antigen, sondern die Tierart

Zunächst haben alle diese und andere Versuche die Annahme der Globulinnatur der Antikörper gesichert. Aber ob es sich dabei um ein irgendwie chemisch verändertes Globulin handelt, oder ob das Globulin eine besondere die spezifisch bindende Antikörperwirkung vermittelnde Molekülgruppe besitzt, die evtl. von dem nur als Trägerprotein wirkenden Globulin trennbar sein könnte, blieb Gegenstand weiterer Forschung. Diese Forschung verlangte von möglichst gereinigten Antikörper-Präparaten auszugehen. Da andererseits die praktischen Belange der Serumtherapie, schon allein um das Vorkommen von Serumkrankheit zu vermindern, dahin strebten, den Antikörper mit möglichst wenig fremdem Eiweiß zu belasten, so kamen die Erfolge der Serumreinigung beiden, der Wissenschaft wie der Praxis der Serumtherapie zugute.

Die Antikörperreinigung hat sich zunächst nur auf das Diphtherie-Antitoxin erstreckt und ging von der schon lange bekannten Tatsache aus, daß bei Untersuchung des Antitoxingehaltes von Einzelfraktionen der Sera der immunisierten Pferde in der Regel die Hauptmenge des Antitoxin in der wasserlöslichen Pseudoglobulinfraktion vorhanden war. Das ist bei den einzelnen Pferden verschieden, wie Abbildung 20 von Moersch (69) zeigt, so daß optimale Ausbeute ein individualisierendes Vorgehen verlangt.

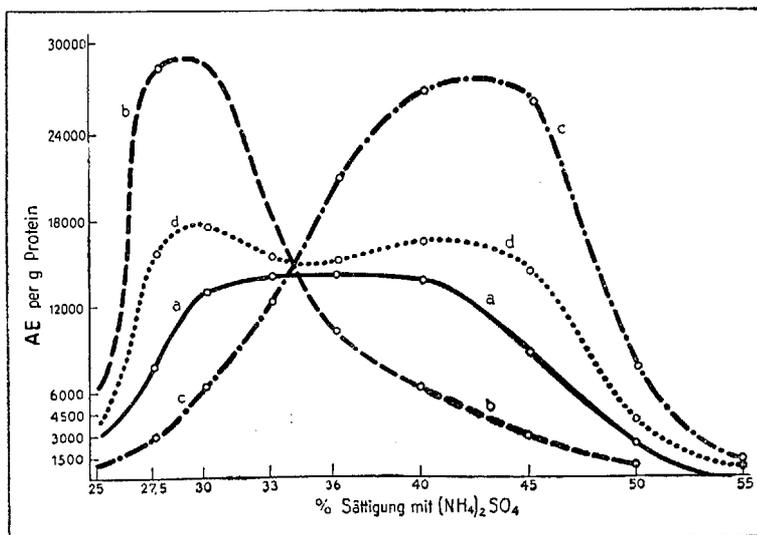


Abbildung 20

Die besten Methoden schaffen durch Kombination von Aussalzung und Elektrodialyse das Euglobulin und das Albumin aus dem Serum und erzielen damit ein stabiles, optisch

klares Pseudoglobulin-Präparat, das gegenüber dem nativen Rohserum große klinische Vorteile bietet.

Wenn man aber mit einem solchen Serum eine Toxin-Antitoxin-Präzipitation durchführt, so läßt sich feststellen, daß bestenfalls 20% des im gereinigten konzentrierten Pseudoglobulin befindlichen Eiweißes antitoxische Eigenschaften hat. Das übrige ist anscheinend Pseudoglobulin von gleicher Art wie im normalen Pferdeserum. Durch Aussalzverfahren ist es nicht möglich, das antitoxische vom normalen Pseudoglobulin zu trennen.

Wohl aber gelingt dies weitgehend durch Ausnutzung der selektiven Wirkung von Proteasen. Auch diese Erkenntnis ist schon alt. Bereits 1902 war ein Verfahren zur fermentativen Aufarbeitung von Vollserum mittels Trypsin oder Pepsin zum Zweck der Herstellung albuminfreier Antitoxine zum Patent erhoben worden (70). Von diesem Patent wurde aber kein Gebrauch gemacht, nachdem von autoritativer Seite (71) versichert worden war, daß Antitoxin durch Pepsin schnell und durch Trypsin ebenfalls wenn auch langsamer zerstört würde. Als aber A. H. Rosenheim (72) nachwies, daß das Typhus-H-Agglutinin gegenüber Pepsin und Trypsin (nicht Papain) resistenter war als das O-Agglutinin, wurden die Reinigungsverfahren mittels Enzymen wieder aufgenommen. Das geschah u.a. besonders von C. G. Pope (73) in England und von Parfentjew in USA, der zwei Patente (74) aufnahm, die eine Verdauung von unerwünschtem Eiweiß im Serum mittels Pepsin und die Adsorption von nicht antitoxischem noch unverdaulichem Protein in dem Pepsinverdauungsgemisch vorsahen.

Das wesentliche war die Feststellung, daß unter geeigneten dem jeweilig benutzten proteolytischen Enzym angepaßten Bedingungen das antitoxische Protein resistenter gegen den Abbau als das gewöhnliche nicht antitoxische Serumprotein ist (75).

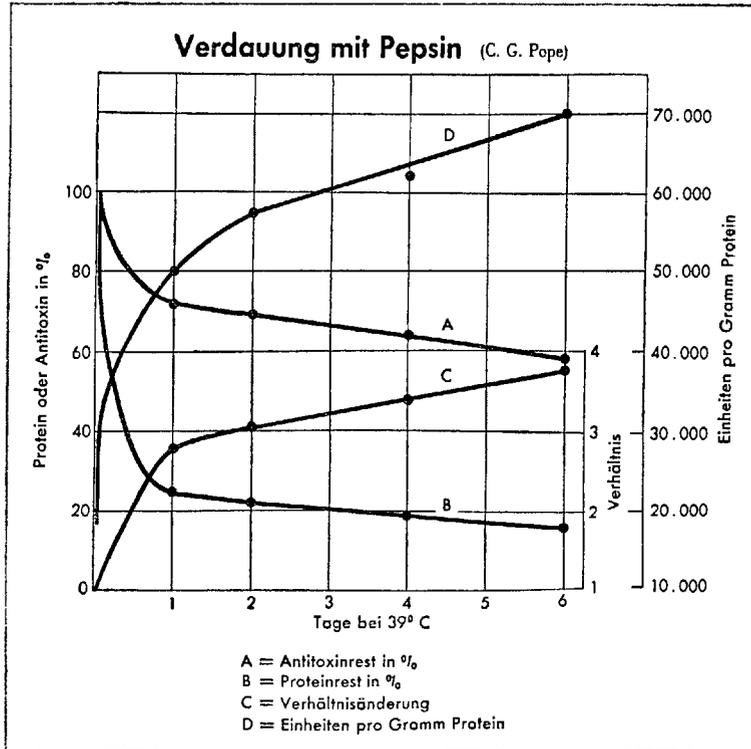


Abbildung 21

Abbildung 21 (75) zeigt als Beispiel die Einwirkung von Pepsin bei mittels Zitronensäure eingestellter pH 4.2 auf Diphtherieserum unter Gegenwart von etwas Tricresol. Man sieht, daß 70000 Antitoxineinheiten pro Gramm Protein erreicht wurden, und unter noch besseren Bedingungen gelang es Pope (75), aus diesem Serum ein Antitoxin von 80000 Einheiten pro Gramm Protein zu erhalten. Als Vergleich sei angegeben, daß das gereinigt-konzentrierte 2000fache Diphtherieserum der Behringwerke etwa 18000 Einheiten pro Gramm Protein hat und das 1000fache eiweißarme Serum etwa 20000 E/g. Das für diese Reinigung geeignetste Ferment ist Pepsin; Trypsin ist zwar benutzbar ebenso wie Papain, doch stört beim ersteren das ungünstiger liegende pH-Optimum und beim Papain dessen nicht unbeträchtliche sensibilisierend wirkende antigene Fähigkeit (76).

Es ist nicht einfach, den Verdauungsprozeß so zu leiten, daß kein zu starker Verlust an Antitoxin auftritt. Das konnte durch Vermehrung der Pepsinmenge bis zum Pepsin-Eiweiß-Verhältnis von nicht über ein Zehntel gut erreicht werden. Bei pH 4 und 39° kam es aber im Verdauungsgemisch zu Bindungen des Pepsins an das Protein und Verlust von aktiv wirkendem Pepsin. Daher war es besser bei pH 3 und nur 20° zu arbeiten. Unter diesen Bedingungen war der Antitoxinverlust unerheblich. Aber in keinem Falle war es Pope gelungen, mehr als 90% des nicht antitoxischen Eiweißes mit Pepsin zu verdauen, ohne daß nicht Antitoxinverluste auftraten, die den Prozeß für die Praxis illusorisch machten. Die dabei gebildeten Proteosen müssen aus dem Verdauungsgemisch entfernt werden. Es ist übrigens beachtenswert, daß durch die Einwirkung des Pepsins bei saurer Reaktion das Antitoxin so verändert wird, daß es wesentlich höhere Phenolkonzentrationen verträgt.

Mit diesen Vorarbeiten war der Weg zur Antitoxinreindarstellung angedeutet, aber noch nicht praktisch gangbar.

Pepsin spaltet den antitoxischen Globulinmolekülkomplex leicht in zwei Teile, von denen der nicht antitoxische leicht in saurer Lösung durch Hitze denaturierbar ist, während der antitoxische Anteil weit weniger leicht durch Hitze (wohl aber leicht durch Alkohol, Aceton u. a.) denaturierbar ist. Diese Erkenntnis konnte Pope (77) zu einem praktisch brauchbaren Verfahren ausbauen:

Zunächst wird das Serum bei saurer Reaktion der Pepsinwirkung ausgesetzt, wodurch der antitoxische Molekülteil von dem Globulinträger abgespalten wird. Nachdem dann durch Steigerung des Elektrolytgehaltes die Enzymeinwirkung zum Stillstand gebracht ist, wird das nicht antitoxische Globulin durch Erhitzen bis zum kritischen Denaturierungspunkt entfernt. Pope gelang es, auf diese Weise 86000 Einheiten Antitoxin auf ein Gramm Protein zu bringen.

Versucht man nun die Verdaubarkeit der Eiweiße eines normalen Serums mit der eines Immunserrums zu vergleichen, so zeigten Versuche von H. E. Schultze (78) in den Behringwerken, daß diese Unterschiede erst in größerer Verdünnung auftreten, und daß dann stets dasjenige Serum resistenter gegen die Pepsinwirkung bei pH 4.5 ist, bei dem das Albumin-Globulin-Verhältnis kleiner ist, d. h. also je mehr relativ zum Gesamteiweiß das Globulin vermehrt ist, desto resistenter ist das Serum.

Es ist ja lange bekannt, daß bei der Immunisierung von Tieren es zu einer relativen aber auch absoluten Vermehrung von Globulin und Verminderung von Albumin kommt (Literatur darüber bei St. Bächer und M. Kosian (79)). In der ersten noch nicht durch größere Blutentnahmen beeinflussten Immunisierungsperiode ist der Grad des Immunisierungseffektes refraktometrisch aus dem Serum ablesbar (G. Baldassi (80)). Da wir jedoch heute wissen, daß z. B. das Diphtherie-Antitoxin nur einen Bruchteil des Pseudoglobulins im Serum darstellt, so ist eine Correlation zwischen Antitoxin und Globulinmenge wenig wahrscheinlich. Vielmehr nimmt Schultze an, daß vieles bei der Globulinvermehrung für

eine mit der Immunisierung indirekt verbundene, unspezifische, vielleicht durch pyrogene Wirkung der Antigene bedingte Begleiterscheinung spricht. Unter dieser Annahme würde die von H. Schultze beobachtete Beziehung zwischen dem Globulin-Albumin-Quotienten des Serums und seiner Pepsinresistenz nur das unspezifisch vermehrte Globulin beim Vergleich mit Normalserum betreffen und nicht den Antikörper selbst, wiewohl dessen eigene relative Pepsinresistenz feststehen dürfte.

Es gibt nun noch ein anderes Verfahren, zu weitgehend gereinigtem Antikörperweiß zu kommen, nämlich durch reversible Spaltung der in Form eines Präzipitates erhaltenen Toxin-Antitoxinverbindung. So hat bereits Ramon (81) 1923, sehr bald nach Entdeckung dieser Reaktion, durch Hitze und Säureeinwirkung die TA-Bindung gespalten und angeblich 60000 Einheiten/g Eiweiß erhalten. Bisher ist dieses Verfahren noch nicht zur Herstellung von gereinigtem Diphtherie-Antitoxin in größerem Umfange herangezogen worden, wohl aber hat man durch Spaltung des spezifischen Typ I Pneumokokken-Polysaccharid-Präzipitates den Antikörper erhalten mit der Möglichkeit, das Polysaccharidantigen immer wieder zur erneuten Antikörperbildung und Präzipitierung benutzen zu können (Liu und Wu) (82), Marrack und Smith (83) hatten mittels Ermittlung des N-Gehaltes der Flocken und Abzug des N-Gehaltes des Toxins 90000 Einheiten/g festzustellen geglaubt, Pappenheimer und Robinson (84) erzielten bei Annahme von 0.0016 mg N pro Antitoxineinheit etwa 100000 Einheiten/g und mindestens ebensoviel hatten Locke und Main (83), die 0.0005 bis 0.0015 mg N/Einheiten angaben. Da aber Pappenheimer und Robinson (84) (1937), sowie Pope und M. Healey (86) feststellten, daß eine TA-Bindung mit Pepsin vorbehandeltem Antitoxin noch weniger N enthält als bei Benutzung des gewöhnlichen Antitoxins, so müßte man folgerichtig zu Präparaten von etwa 140000 Einheiten/g kommen können.

Diese Berechnungen gehen davon aus, daß bei einer Diphtherie-TA-Flockung alles Toxin und alles Antitoxin in den Flocken verbunden ist. Diese Annahme ist irrig, wie H. Schmidt und W. Scholz (87) (1929), sowie Pope und Healey (86) (1938) und Healey und Pinfield (88) (1935) zeigen konnten. Die auf obiger Annahme begründeten Angaben sind demnach zu hoch gegriffen. Es ist anzunehmen, daß etwa 20% des Toxins und Antitoxins bei dem Flockungsprozeß verloren gehen, d. h. nicht im Präzipitat sind. Aus diesen und anderen Gründen nehmen daher Pope und Healey (89) an, daß der höchst erzielte Reinheitsgrad 60 bis 90000 Einheiten/g für gewöhnliches und 140000 Einheiten/g für ein enzymbehandeltes Antitoxin betragen dürfte. Sie selbst erhielten bei Behandlung von gewaschenen TA-Flocken mit Säure und Pepsin für 30 Minuten bei pH 3.0 und 18° 70% der errechneten Antitoxinmenge frei und fanden 135000 Einheiten pro Gramm Eiweiß unter Zugrundelegung von 0.00046 mg N pro Lf des Toxins.

Als Wernicke das erste Diphtherie-Serum von Hunden und Schafen gewann, dürfte dasselbe kaum mehr als 800 Einheiten/g Eiweiß betragen haben. Als Emil von Behring starb, galt ein 500-faches Serum im Handel schon als hochwertig; ein solches enthält etwa 8000 Einheiten/g.

Wenn wir jetzt allerdings nur für wissenschaftliche Zwecke ein Antitoxin herstellen können mit annähernd 140000 Einheiten/g, so geht daraus der große Fortschritt, den die Gewinnung des Antitoxins erfahren hat, zur Genüge hervor. Aber das innere Wesen von Diphtherie-Toxin und -Antitoxin ist uns trotz allem verborgen geblieben und wiederum trotz unserer Unkenntnis hat uns Emil von Behring gelehrt, mit Hilfe dieses Antitoxins kranke Kinder zu retten und mit Hilfe des Toxins gesunde Kinder zu schützen.

Heilen und schützen bleibt aber stets die erste und vornehmste Aufgabe des Arztes.

Passive Immunität

Prof. Dr. G. Bessau, Berlin

Am 4. Dezember 1890 erschien „Aus dem hygienischen Institut des Herrn Geheimrat Koch in Berlin“ eine Arbeit von Stabsarzt Dr. Behring und Dr. Kitasato „Über das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und der Tetanusimmunität bei Tieren“. Die kurze Arbeit, die mit dem Zitat „Blut ist ein ganz besonderer Saft“ schloß, war inhaltsschwer; sie brachte eine der Größtaten medizinisch-biologischer Forschung. Die Welt, die damals an epochale Entdeckungen deutscher Ärzte schon fast gewöhnt war — kurz zuvor hatte Koch die Entdeckung des Tuberkulins bekanntgegeben —, horchte auf; etwas ganz Neues war gefunden worden. Im Blut immunisierter Tiere waren Stoffe nachgewiesen worden, die imstande waren, Bakteriengifte, Toxine, unschädlich zu machen. Vier Jahre hat Behring dann noch gebraucht, um, wie er selbst gesagt hat, aus seiner Entdeckung eine Erfindung zu machen; sein unablässiges, „monomanes“ Streben galt dem Ziel, mit Hilfe seiner neuen Entdeckung der Diphtherie Einhalt zu gebieten, die damals sehr große Opfer in der Kinderwelt forderte.

Der Erfolg des Diphtherieheilserums bei der Diphtherie ist über jeden Zweifel erhaben. Er läßt sich einwandfrei statistisch erweisen. Die Diphtheriemortalität ist außerordentlich gesunken, und — was noch beweisender ist — ebenso die Letalität. Der Wunschtraum Behrings, daß nicht mehr als 5 Prozent der diphtherieerkrankten Kinder sterben mögen, ist bereits heute erfüllt. Um wieviel wäre der Erfolg noch zu verbessern, wenn alle Kinder und alle Kinder rechtzeitig mit dem Diphtherieserum behandelt werden würden! Das Diphtherieserum wirkt grundsätzlich im wesentlichen prophylaktisch. Alle Statistiken zeigen, daß Serumbehandlung am ersten Krankheitstage zu einem 100prozentigen oder annähernd 100prozentigen Erfolg führt. Gerade diese Statistiken sind besonders wertvoll: sie beweisen am unwiderlegbarsten den Erfolg der antitoxischen Therapie, lehren aber gleichzeitig die Begrenztheit der antitoxischen Serumwirkung, die man kennen muß, wenn man nicht zu einer irrtümlichen Beurteilung der spezifischen Therapie gelangen will.

Aber die Statistik soll nie und nimmer das letzte Wort in der Abschätzung von Behandlungserfolgen sprechen. Das letzte Wort gebührt dem Arzt, dem klinischen Beobachter. Ich stelle fest, daß es heute keinen Kliniker von Rang gibt, der an der Bedeutung der antitoxischen Therapie zweifelt. Serumgegner — meist aus dem Lager der „Schulmedizin“ nicht wohlgesinnter Kreise — gibt es noch vereinzelt; aber wir brauchen ihnen nicht die Ehre anzutun, uns mit ihnen an diesem Tage auseinanderzusetzen. Ich persönlich habe in jetzt 30jähriger kinderärztlicher Tätigkeit nur einen Diphtheriefall erlebt, wo Serum, am ersten Krankheitstage gegeben, das Leben nicht retten konnte.

Die im wesentlichen prophylaktische Wirkung der Antitoxine zeigt sich am offenkundigsten beim Tetanus; rechtzeitig prophylaktisch gegeben verhütet das Serum den Tetanus gesetzmäßig; Versager im äußeren Effekt mögen gelegentlich — sehr selten — vorkommen, Versager im biologischen Sinne dürften überhaupt nicht existieren. Gibt man das Tetanusserum bei ausgebrochener Krankheit, so ist anscheinend überhaupt kein Erfolg festzustellen: Starre und Krämpfe bestehen weiter. Ist deshalb die Serumbehandlung des Tetanus abzulehnen? Nein; sie verhütet weitere Vergiftung, sie leistet auf biologischem Wege das, was früher auf mechanischem, chirurgischem Wege, z. B. durch Amputation des mit der tetanusinfizierten Wunde behafteten Gliedes, erzielt werden mußte.

Auch bei der Diphtherie verhütet das Diphtherieserum die weitere Allgemeinvergiftung. Rechtzeitig angewandt schützt das Serum vor den toxischen Folgen und dem toxischen Tode. Aber im Falle der Diphtherie geht die Wirkung des Antitoxins über die Hemmung der Allgemeinvergiftung hinaus: das Antitoxin beeinflusst auch den lokalen diphtherischen Infektionsprozeß, das Antitoxin wirkt bei der Diphtherie antiinfektiös. Um dieses zu verstehen, muß man sich folgendes vergegenwärtigen: der Diphtheriebazillus ist, so eigenartig es zunächst erscheint, von Haus aus ein harmloser Saprophyt, der nur auf totem oder zum mindesten in seiner Vitalität geschädigten Gewebe sich zu vermehren vermag; das Toxin, das er absondert, wirkt gewebezerstörend, nekrotisierend, auf den durch das Toxin hervorgerufenen Gewebnekrosen vermag er sich nun weiter zu entwickeln, bildet mehr Toxin usw. — so wachsen die Diphtheriebeläge, so wird der Prozeß progredient. Wird dem Diphtheriebazillus seine einzige Waffe, das Toxin, durch das Antitoxin aus der Hand geschlagen, so wird er wieder ein harmloser Saprophyt.

Der antiinfektiös sich auswirkende Effekt des Diphtherieantitoxins, dessen Mechanismus in den Lehrbüchern nicht mit hinreichender Schärfe dargestellt wird, ist die Grundlage der passiven Schutzimpfung. Die passive Immunisierung ist, wie alle Untersuchungen völlig übereinstimmend ergeben haben, ausschließlich an das Antitoxin gebunden. Daß der passive Schutz schon nach einigen Stunden eintritt, aber nur kurze Zeit (9 bis 14 Tage) anhält, ergibt sich ohne weiteres aus den Verhältnissen der Resorption und der Eliminierung des an artfremde Eiweißkörper gebundenen Antitoxins.

Wird einem diphtherieerkrankten Kinde Antitoxin einverleibt, so kommt — selbstverständlich nach einer gewissen Zeit: 18 bis 24 (—48) Stunden — der lokale Diphtherieprozeß mathematisch zum Stehen; diese Arretierung des Infektionsprozesses tritt selbst bei vorgeschrittener Diphtherie gesetzmäßig ein. Freilich kann hier die Allgemeinvergiftung bereits so schwer sein, daß eine Rettung nicht mehr möglich ist; die bereits stattgehabte Vergiftung wird — wie beim Tetanus — nicht rückgängig gemacht.

Am umstrittensten ist wohl immer noch die Frage der Dosierung des Heilserums. Wir sind über eine Gefühlsdosierung längst hinaus und können auf Grund experimenteller Ergebnisse am Tier und am Menschen recht genaue Angaben machen. Die Antitoxingabe muß in Beziehung zum Körpergewicht gesetzt werden.

Bei intramuskulärer Darreichung genügen zur prophylaktischen Anwendung beim Tier (Meerschweinchen, schwerste Konjunktivaldiphtherie nach Methode Bessau) 50 bis 60 Antitoxineinheiten pro Kilogramm Körpergewicht, beim Menschen 50 bis 100 Antitoxineinheiten pro Kilogramm. Da bei der therapeutischen Verwendung die Wirkung kaum über den prophylaktischen Wirkungsbereich hinausgeht, werden bei der Behandlung der menschlichen Diphtherie meist 100 Antitoxineinheiten pro Kilogramm Gewicht genügen. Schick konnte mit einer ebenso einfachen wie ingeniosen Versuchsanordnung beim Menschen zeigen, daß mit 100 Antitoxineinheiten pro Kilogramm bereits annähernd das Optimum der möglichen Wirkung erreicht ist; mit 500 Antitoxineinheiten pro Kilogramm war der Einfluß noch um ein geringes stärker, es trat eine kleine rückläufige, also im engeren Sinne des Wortes therapeutische Wirkung ein. Über 500 Antitoxineinheiten pro Kilogramm sind irgendwelche Wirkungssteigerungen nicht mehr feststellbar. Um in jedem Falle des Maximums an Wirkung sicher zu sein, geben wir beim Kinde 500 Antitoxineinheiten pro Kilogramm Körpergewicht. Darüber hinauszugehen ist wissenschaftlich unbegründet

und auch der klinischen Erfahrung nach nicht gerechtfertigt. Auch schwere Fälle bedürfen keiner höheren Antitoxingabe, ein meßbarer Antitoxinverbrauch findet nicht statt. Wichtiger als die Dosis ist die Schnelligkeit der Gabe.

Sind alle Diphtherieantitoxine miteinander identisch oder sind gewisse Differenzierungen möglich? Sie wirken polyvalent, d. h. sie beeinflussen in gleicher Weise die Toxine aller Diphtheriebazillentypen. Chemisch sind sie Globuline; die antitoxische Wirkung ist z. T. an die Euglobuline, meist zum größeren Teil an die Pseudoglobuline gebunden. Wechselnd kann die Avidität zum Toxin sein, die mit einer Reihe von Methoden gemessen werden kann. Praktisch spielt die Aviditätsfrage keine Rolle, weil in den Heilseris die Avidität stets groß ist. Wichtig wären eingehende Untersuchungen, ob arteigene Antitoxine leistungsfähiger sind als artfremde. In einigen Kliniken hat man mit Versuchen mit menschlichem antitoxinhaltigen Serum begonnen. Wir haben die Frage im Tierexperiment zu klären versucht: beim Meerschweinchen zeigen die arteigenen Antitoxine keine überlegene Wirkung.

Noch immer nicht ganz klar sehen wir in der Frage, ob bei der Behandlung der menschlichen Diphtherie neben dem wesentlichen Faktor, dem spezifischen Antitoxin, noch das Serumprotein im Sinne einer unspezifischen „Reizkörperwirkung“ oder „Protoplasmaumstimmung“ eine gewisse Bedeutung hat. Daß dem Serumprotein die Hauptrolle zufällt, wie Bingel glaubte, der mit seinen Angaben ein fast unverständlich großes Aufsehen erregt hat, ist durch Tierexperiment und Beobachtungen am Menschen hinlänglich widerlegt. Daß andererseits das Diphtherieserum beim Menschen auch unspezifische Wirkungen entfaltet, kann nicht bestritten werden. Wirkt doch eine Diphtherieserumspritze manchmal bei einer nicht-diphtherischen, eitrigen Angina augenfällig (ein Grund mehr für den Arzt, bei schweren Anginen, auch wenn ihre diphtherische Natur nicht sicher ist, Serum zu geben). Man hat behauptet, daß große Dosen eines nichthochwertigen antitoxischen Diphtherieserums einen besseren therapeutischen Einfluß hätten als kleine Mengen eines hochwertigen Serums. Wir haben seinerzeit in Leipzig zwei Versuchsreihen durchgeführt: in beiden bekamen die Kinder gleiche Antitoxindosen, in der einen in einer möglichst kleinen, in der anderen in einer großen Serummenge. Der therapeutische Effekt war genau der gleiche. Wenn demnach bei der Diphtherie dem Serumprotein eine unspezifische Bedeutung zukommt, so genügen jedenfalls die in kleinen Serumgaben verabfolgten Mengen. Ein Grund zu großen Serumeiweißdosen liegt nicht vor, sie sind kontraindiziert wegen ihrer sensibilisierenden und anaphylaxieauslösenden Wirkungen.

Man versucht neuerdings das Umgekehrte: das antitoxinhaltige Serum zu reinigen, d. h. vom Eiweiß, soweit ihm keine antitoxische Funktion zukommt, zu befreien, um die Unannehmlichkeiten von Überempfindlichkeitserscheinungen zu vermeiden. Man hat das niemals antitoxische Funktion tragende Albumin eliminiert, man kann auch mittels Elektrodialyse das Euglobulin ausschalten, und neuerdings hat man die Serumglobuline peptisch angedaut und gefunden, daß die antitoxische Funktion noch kaum beeinträchtigt zu sein braucht, wenn die Pseudoglobuline, auf die es im wesentlichen ankommt, bereits in Bruchstücke von kleinerer Molekulargröße zerschlagen sind. Derartig präparierte Sera kommen neuerdings als „Fermosera“ in den Handel. Es ist sogar möglich, daß antitoxische Globuline von niederem Molekulargewicht eine bessere therapeutische Wirkung besitzen als native Globuline — diese Frage muß noch eingehend geprüft werden; alles aber spricht dafür, daß die Fermosera in viel geringerem Grade sensibilisieren und anaphylaktische

Reaktionen auslösen. Wir haben bisher 25 Kinder, die mit gewöhnlichem Diphtherie- bzw. Scharlachserum (vom Pferd) behandelt worden waren, auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Nativserum und Fermoserum intrakutan geprüft: sieben Kinder gaben gegenüber beiden Seren ganz schwache bzw. negative Reaktionen, bei zwei Kindern waren beide Reaktionen gleich stark, bei 15 Kindern war die Fermoserumreaktion erheblich geringer als die Nativserumreaktion, die in drei dieser Fälle sehr stark war, in einem Fall war die Fermoserumreaktion etwas stärker als die Nativserumreaktion (in diesem Falle wurde der Versuch noch einmal wiederholt, das Ergebnis war das gleiche). Das Fermoserum in der gegenwärtigen Form ist also noch keine endgültige Ideallösung, bedeutet aber einen guten Schritt vorwärts; der Tag dürfte nicht mehr ferne sein, wo wir bei der antitoxischen Serumprophylaxe und -therapie jeden Gedanken an Serumüberempfindlichkeitserscheinungen werden ausschalten können.

Konzentrierungen des antitoxischen Serums, die mit Erhöhungen des Eiweißgehalts verbunden sind, sind, wofern nicht intravenös injiziert wird, abzulehnen. Die Höhe des Eiweißgehalts geht umgekehrt proportional der Resorbierbarkeit.

Man hat versucht, die therapeutischen Erfolge des Diphtherieserums dadurch zu steigern, daß man neben den Antitoxinen antibakterielle Schutzstoffe zu erzeugen trachtete. Alle diese Versuche, die namentlich von französischer Seite ausgingen, haben zu Fehlergebnissen geführt; diese Bemühungen erscheinen demjenigen grundsätzlich verfehlt, dem klar geworden ist, daß während des Bestehens einer antitoxischen Immunität der Diphtheriebazillus zum gleichgültigen Saprophyten degradiert ist.

Schließlich hat man aus der Überlegung heraus, daß bei der sogenannten malignen Diphtherie neben der Toxinvergiftung Streptokokkenmischinfektionen eine bedeutsame Rolle spielen, dem antitoxischen Serum Streptokokkenschutzstoffe beigefügt („Symbiose-Serum“). Ich will hier die Frage offen lassen, wieweit die Vorstellung von der Bedeutung einer Streptokokkenmischinfektion beim Zustandekommen einer „toxischen“ Diphtherie berechtigt ist — daß mit dem Symbioseserum kein wesentlicher Fortschritt zu erzielen ist, ist schon darin begründet, daß die Streptokokkenschutzstoffe beim Menschen in der Regel versagen.

Es ist seit Behrings Entdeckung eine ungeheure Arbeit geleistet worden, Behrings Forschungsarbeit selbst aber steht — herrlich, wie am ersten Tag — unangetastet da. Sie ist das feste, tragfähige Fundament für jeden weiteren Auf- und Ausbau. Wenn eine klinische Disziplin Emil Behring verpflichtet ist, so ist es die Kinderheilkunde. Ungezählte Kinder sind durch ihn gerettet worden.

Dankt Gott, daß er der unsre war!

Aktive Immunisierung gegen bakterielle Infektionen

Von Prof. Dr. H. Kleinschmidt, Köln

Der Schutz einzelner Individuen und Familien oder eines Volkes gegen die verderbliche Wirkung von Krankheitsstoffen ist schon seit 2000 Jahren und länger bekannt, und auch das Wort „immunitas“ wird frühzeitig für diesen Zustand gebraucht. Man kannte im Altertum bereits künstliche Immunisierung gegen Schlangen- und Pflanzengifte, gegen Skorpionen- und Bienengift (siehe Behring (1)¹⁾). In späterer Zeit aber gerieten diese Erfahrungen wieder vollständig in Vergessenheit. Man interessierte sich im Mittelalter für mineralische Gifte und verwandte statt der genuinen organischen Gifte animalische und vegetabilische Dekokte, die zur Immunisierung ungeeignet waren. Wohl erkannte man die durch das Überstehen einer Infektionskrankheit eintretende Immunität, und schon vor unserer Zeitrechnung wurde von indischen Priestern die künstliche Pockenimpfung oder Variolation geübt. Das isotherapeutische Prinzip, wie Behring (2) es nannte, demzufolge dasselbe Agens zur Immunisierung benutzt wird, welches die zu bekämpfende Krankheit erzeugt, lief aber häufig genug übel aus, indem es zahlreiche Menschenleben kostete. Auch bestand bei diesem Vorgehen die Gefahr der Weiterverbreitung des Pockenvirus. Mit Recht erklärt Behring (2) es daher für das unsterbliche Verdienst Jenners, daß er das homöotherapeutische Prinzip (*ὁμοίον* d. h. gleichartig) bei den Pocken an die Stelle des isotherapeutischen Prinzips (*ίσον* d. h. gleich) setzte. Er tat dies bekanntlich, indem er, entgegen der direkten Inokulation von Menschenpocken, den Inhalt der Kuhpocken auf den Menschen übertrug. Pasteur wies nach, daß ein künstlich gezüchtetes Virus durch willkürliche Abschwächung seiner krankmachenden Energie in ein wirksames Seuchenschutzmittel verwandelt werden kann. Dem berühmten Schafexperiment der Milzbrandschutzimpfung (1881) folgte die Herstellung einer Schweinerotlaufvaccine (1883) und die erfolgreiche Hundswutbehandlung des Menschen (1885). Dann trat Behring (3) auf den Plan. Die Entdeckung des Antitoxins (1890) gründete sich auf Immunisierungsversuche gegen Diphtherie und Tetanus. Ursprünglich handelte es sich hier allerdings um Heilversuche mit chemischen Mitteln. Frühzeitig mit Jodtrichlorid lokal behandelte diphtherieinfizierte Meerschweinchen zeigten nach der Heilung eine gewisse Diphtherieimmunität. Behring (4) nahm an, daß die durch das Jodtrichlorid, wie wiederholt festgestellt, im Tierkörper nicht abgetöteten Diphtheriebazillen weiter fortfahren ihre Stoffwechselprodukte zu produzieren, daß diese jedoch durch das Jodtrichlorid eine Veränderung erfahren, d. h. abgeschwächt werden. Der nächste Schritt war der Versuch einer Einwirkung des Jodtrichlorids auf das Diphtheriegift außerhalb des Organismus. In der Tat gelang auch auf diese Weise die Immunisierung. Um aber höhere Immunitätsgrade zu erreichen, war es nötig, die Behandlung der Tiere mit unveränderten vollvirulenten und hochgiftigen Kulturen fortzusetzen. Die Anwendung des Jodtrichlorids entsprach letzten Endes der Abschwächungsmethode Pasteurs; die auf diese vorbereitende Immunisierung folgende Anwendung vollvirulenter und vollgiftiger Diphtherie- und Tetanuskulturen aber, die sogenannte kombinierte Methode, ist das Verdienst Behrings (5). Sie erst gab die Möglichkeit, stärkere antitoxische Wirkung mit dem Blutserum der so behandelten Tiere zu erzielen.

Es ist verständlich, daß diese ersten erfolgreichen Versuche der aktiven Immunisierung bald auf eine Reihe anderer Infektionserreger ausgedehnt und in der Methodik mannigfaltig variiert

¹⁾ Literaturangaben S. 198.

wurden. So benutzte man frühzeitig an Stelle der Pasteurschen Abschwächungsmethode die Verdünnung sowohl vollvirulenter Kulturen wie vollgiftiger Kulturflüssigkeiten. Emmerich (6) immunisierte Kaninchen gegen Schweinerotlauf, Beumer und Peiper Hammel gegen Typhus, Ferran Menschen gegen Cholera mit vollvirulenter Kultur, Behring (5) desgleichen Kaninchen gegen Tetanus mit vollgiftiger Kulturflüssigkeit, das gleiche wurde später bei Menschen gegen Diphtherie versucht. Praktische Wichtigkeit hat die Immunisierung gegen Schlangengifte durch Calmette (1895) gewonnen, indem sich auf diese Weise wirksame antitoxische Sera herstellen ließen.

Nicht enthalten war in dem Schema, das Behring (5) 1892 über die Immunisierungsmethoden gegenüber den Infektionskrankheiten aufstellte, die Immunisierung mit abgetöteten Erregern. Hier sind R. Pfeiffer und W. Kolle (7) führend vorangegangen. Die Wirkung abgetöteter Erreger beruht auf der antigenen Natur der Bakterienleibessubstanz und kommt in dem Auftreten von Bakteriolytinen zum Ausdruck. Das eigentliche Antigen der Bakteriolytine stellt das Gift der Bakterienleiber, das Endotoxin, dar; die Bakteriolytine sind als spezifische Fermente aufzufassen, die nicht nur eine Überführung der Bakterien in den gelösten Zustand bewirken, sondern die hierbei freiwerdenden Endotoxine zu schließlich ungiftigen Bruchstücken abbauen (Pfeiffer und Bessau (8)). Die erste „Totvakzine“ wurde zur Typhusschutzimpfung benutzt (1896). Obwohl es nicht an Versuchen gefehlt hat, den Impfstoff durch Verwendung spezifisch sensibilisierter lebender Typhusbazillen zu verbessern (Besredka), hat sich das ursprüngliche Verfahren durch Hitze abgetötete Typhusbazillen zu gebrauchen bis heute als das beste erhalten. Allerdings erwies es sich als vorteilhafter, die Erwärmung der Bazillenemulsion von 60° auf 55° bis 53° herabzusetzen, auch geben neuere serologische Forschungen, die die Erkenntnis von Teilantigenen brachten, Anlaß, nur solche Stämme zur Immunisierung heranzuziehen, die neben dem O- und H- auch das Vi-Antigen enthalten. Die großen Erfolge, die die Typhusschutzimpfung im Weltkriege gebracht hat, sind mit der Methode von Pfeiffer und Kolle erzielt worden. Während 1870-71 9% der Kopfstärke des Feldheeres an Typhus erkrankte, war die Morbidität im ersten Jahre des Weltkrieges auf deutscher Seite nur mehr 1,02% und ging im weiteren Verlauf auf 0,3% zurück. In der österreichisch-ungarischen Armee blieb dagegen infolge Verzögerung des Impfbegins die Krankheitsziffer im ersten Kriegsjahr noch bei 3% und sank erst im zweiten Kriegsjahr auf den Stand des deutschen Feldheeres im ersten Jahr (Kaup (9)). Die Letalität ziffer lag bei den Schutzgeimpften Soldaten wesentlich niedriger als bei den nichtgeimpften, was statistisch außerhalb jeden Zweifels dargetan werden konnte. Nach solchen Erfahrungen kann es in der Tat keine Armee mehr wagen, auf die Typhusschutzimpfung zu verzichten, auch wenn die Kritik natürlich von einer Milderung des Epidemiecharakters oder zunehmender Durchseuchungsimmunität gesprochen hat¹⁾. Von Interesse ist, daß Immunisierung mit Typhusimpfstoff Tiere auch gegen eine Infektion mit Typhus murium (Enteritis Breslau) zu schützen vermag (Bieling und Oelrichs (10)). Im übrigen benutzt man heute vielfach Mischvakzinen aus abgetöteten Typhus-, Paratyphus A und B-Keimen, über deren Wirksamkeit aus Amerika bereits umfangreiche statistische Angaben vorliegen (Ehrsmann (11)).

Über die Cholerenschutzimpfung, die nach dem Vorschlage Kolles ebenfalls mit abgetöteten Bakterien erfolgt, lagen bereits aus dem Balkankriege 1912-13 Erfahrungen vor. Während des

¹⁾ Näheres über die Schutzimpfungen in der Wehrmacht, ihre Wirksamkeit, Vorbereitung und Durchführung findet man bei Wohlfeil und Maaß (Der Deutsche Militärarzt 1940, H. 8).

Weltkrieges wurden praktisch fast alle Heeresangehörigen in cholera-bedrohten Gebieten Schutzgeimpft. Die Reaktionen waren so unbedeutend, daß sich jeder Mann zu der Choleraimpfung drängte. Die Cholerafrequenz war gering und sank fortschreitend bis 1918, obwohl gerade in diesem Jahre in der Ukraine und dem Dongebiet eine ausgedehnte Choleraepidemie herrschte.

Ganz im Gegensatz zu diesen günstigen Ergebnissen bei der Cholera erfuhr die Dysenterie während der Kriegsjahre eine immer stärkere Zunahme. Tatsächlich ist das Problem der Schutzimpfung gegen Dysenterie bis heute noch nicht befriedigend gelöst. Dabei hat diese nicht nur in Kriegszeiten Interesse. Müssen wir doch bei uns zu Lande dauernd mit zahlreichen, auch schweren und tödlich verlaufenden Erkrankungen insbesondere an der sogenannten Pseudoruhr rechnen. Prigge (12) hat sich neuerdings mit sehr beachtenswerten Versuchen beschäftigt, eine wirksame Immunität gegen die Gifte des Shiga-Kruse-Bazillus zu erzeugen, indem er das Endotoxin und Toxin in Bindung an spezifisches Antiserum oder an ein unspezifisches Adsorbens verwandte (ETA-Impfstoffe). Doch erfordert die Praxis einen polyvalenten Mischimpfstoff, und so sind auch durch Hitze abgetötete Bazillen der hauptsächlichlichen Typen bzw. Lysate in Verbindung mit Shiga-Kruse-Formoltoxoidlösung in Gebrauch (Kestermann und Vogt (13)).

Beim Keuchhusten haben die bestehenden Schwierigkeiten, wie es scheint, andere Ursachen. Zunächst benutzte man längere Zeit Impfstoffe, die nicht oder wenigstens nicht ausschließlich den Bazillus Bordet-Gengou enthielten. Erst als ich (14) einfache Methoden zur Unterscheidung dieses Erregers von dem Influenzabazillus angab, ist in dieser Beziehung ein Wandel eingetreten. Nach wie vor aber wendet man die Schutzimpfung gewöhnlich nur an, wenn die Gefahr der Infektion unmittelbar vorliegt. Doch bedarf es wie immer bis zur Entwicklung der Immunität einer gewissen Zeit. Sauer (15), der aus U. S. A. gute Ergebnisse berichtet, rechnet sogar mit drei Monaten. Außerdem sind optimale Impfstoffe mit großen Keimmengen (20 Milliarden pro ccm) bei dreimaliger Anwendung (1,2 und 2 ccm) in wöchentlichem Zwischenraum erforderlich. Der Impfstoff ist von frisch isolierten, 48 Stunden auf Bordet-Gengou-Agar mit menschlichem Blut gezüchteten Stämmen zu gewinnen, indem eine Aufschwemmung in 0,5% phenolhaltiger physiologischer Kochsalzlösung erfolgt. Die Abtötung erfolgt also nicht durch Hitze. Es wird notwendig sein, in Deutschland entsprechende Versuche anzustellen, ehe man ein Urteil über das Für und Wider abgibt. Teilerfolge werden schon heute berichtet, insofern die trotz Immunisierung zum Ausbruch gelangende Krankheit einen milden Verlauf nahm (Madsen (16), Rietschel (17), Opitz (18)). Die therapeutischen Bemühungen mit der gleichen Vakzine liegen auf einem anderen Gebiete. Sie haben wohl mit Recht von vielen Seiten Ablehnung erfahren.

Mit unseren letzten Ausführungen über die aktive Immunisierung durch abgetötete Krankheitserreger haben wir uns nicht mehr an die historische Entwicklung gehalten. Wir müssen uns daher jetzt noch einmal in die Zeit um die Wende des Jahrhunderts versetzen. 1895 war Behring an die Universität Marburg gekommen. Als Assistent Robert Kochs hatte er an dessen Tuberkulosestudien nicht teilgenommen. Die Tuberkuloseforschungs- und -bekämpfungsfrage hatte sich Koch in seinem Institut selbst vorbehalten. Jetzt aber konnte Behring im eigenen Institut arbeiten, und es zog ihn mächtig, auch auf diesem Gebiete Entscheidendes zu leisten. Er (19) bewunderte die Großtaten Robert Kochs und erklärte die zehn Jahre nach der Entdeckung des Tuberkelbazillus veröffentlichte Tuberkulinentdeckung als noch bedeutungsvoller für alle zukünftigen Tuberkulosestudien. Aber es gelang ihm weder bei Rindern noch Pferden, Ziegen, Schafen und anderen Tieren,

sich von der Schutz- und Heilkraft des Tuberkulins zu überzeugen. Ebenso wenig wirksam fand er das von Pferden und anderen Tieren durch systematisch gesteigerte Tuberkulinbehandlung gewonnene antitoxische Serum. So versuchte er auf anderem Wege vorwärts zu kommen und wandte sich speziell der Rindertuberkulose zu. Freilich hatte er dabei zugleich den Gedanken, eine praktisch durchführbare schützende Behandlung für den Menschen auf sichere experimentelle Grundlagen zu stellen. Gelegentlich der Nobelpreisvorlesung in Stockholm 1901 konnte er erstmals über gelungene Schutzimpfungen von Rindern gegen Tuberkulose berichten. Diese Schutzimpfungen waren nach dem homöotherapeutischen Immunisierungsprinzip erfolgt, das, wie erwähnt, zuerst von Jenner bei den Pocken und dann von Pasteur bei der Tollwut des Menschen mit Erfolg angewandt worden war. Dementsprechend sprach Behring (20) auch von Jennerisierung, wenn er Rinder mit vom Menschen stammenden Tuberkelbazillen immunisierte. Wie der Pocken-Schutzstoff Jenners bestand sein Tuberkulose-Schutzstoff aus lebenden Keimen. Wenn er (2) den Schutzstoff durch Hitze so beeinflusste, daß die Keime abgetötet wurden, so hörte er auf ein Schutzstoff zu sein. Ebenso hatte er keinen sicheren Erfolg, wenn er den Impfstoff nach dem Vorbilde Jenners cutan anwandte oder auch unter die Haut einspritzte. Erst als er den Impfstoff in die Blutbahn einbrachte, war der Erfolg so sicher, daß, wie er sagt, der Versuch unternommen werden konnte, das Verfahren in die Praxis einzuführen. Diesen Unterschied gegenüber der Pocken-Schutzimpfung brachte er mit den verschiedenen Angriffspunkten des Pockenvirus einerseits und des Tuberkelbazillus andererseits in Verbindung. Den Versuchen am Rind waren verständlicherweise solche am Meerschweinchen vorausgegangen. Aber Behring (20) hatte die Erfahrung gemacht, daß es viel leichter ist, ein Rind tuberkuloseimmun zu machen als ein Meerschweinchen zu immunisieren. Freilich erwies sich hierzu nicht jede vom Menschen stammende Kultur als brauchbar. Manche sind für das Rind hochvirulent und erzeugen bei ihm schwere Tuberkulose. Behring stand für die Bovovaccination eine Kultur zur Verfügung, deren Virulenzgrad konstant und deren Unschädlichkeit für Rinder nach durch Trocknung erzielter Abschwächung durch Hunderte von Sektionen bestätigt war. Die Schutzimpfung wurde bei Kälbern im Alter von zwei bis zwölf Wochen vorgenommen und nach zwölf Wochen mit der fünffachen Dosis wiederholt. Die Immunität gegen experimentelle Infektion war eindeutig und wurde von allen Seiten bestätigt. Die große Frage aber war, wie sich das Verfahren unter den natürlichen Infektionsbedingungen bewähren würde. Römer (21) berichtete 1907, daß bis dahin etwa 150000 Rinder geimpft seien, und zwar nicht nur in Deutschland, sondern in Österreich, Ungarn, Italien, Schweden, Finnland, Japan und Nordamerika, er selbst reiste zu einem groß angelegten Bovovaccinationsversuch nach Argentinien.

Die Beurteilung des Erfolges war sehr schwierig (Much (22)). Zunächst einmal war es ohne Tuberkulinprüfung unmöglich zu entscheiden, ob nicht ein Rind bereits vor der Schutzimpfung mit Tuberkulose infiziert war. Ferner wußte man, daß die volle Immunität gegen künstliche Infektion erst etwa drei Monate nach der Bovovaccination eintritt. In praxi war es deshalb nötig, die Kälber sorgfältig bis dahin vor jeder Tuberkuloseinfektion, insbesondere der Milchinfektion zu schützen. Zur Ernährung mit erhitzter Milch mochten sich jedoch die Landwirte nicht recht entschließen. Schließlich stellte sich heraus, daß die Dauer der Immunität eine beschränkte ist. Schon nach einem Jahre war sie unter Umständen wieder geschwunden. So hat die Bovovaccination in der Praxis allmählich immer mehr Anhänger verloren und wird heute nicht mehr ausgeführt. Ihr

Verdienst bleibt aber bestehen, und alle späteren Tuberkuloseschutzimpfungsversuche (siehe Uhlenhuth (23)) bauen auf Behrings Entdeckung der spezifischen Rindertuberkuloseschutzimpfung auf.

Am bekanntesten ist Calmettes Versuch am Menschen geworden. Auch er benutzte lebende Bazillen. Ihre Abschwächung war erreicht durch eine 13 Jahre lang fortgesetzte fünfzehntägige Überimpfung auf Kartoffeln, die mit Glyzerin und Rindergalle durchtränkt waren. Dieser Stamm, der *Bazillus Calmette-Guérin*, war boviner Herkunft. Calmette gab den Impfstoff per os, und zwar dreimal hintereinander in den ersten neun Lebenstagen je 10 mg. Dieselben Schwierigkeiten, die wir bei Behrings Schutzimpfungsversuchen kennengelernt haben, wiederholten sich auch hier. Wann tritt die Immunität ein? Calmette meinte nach vier Wochen, aber er hatte keinen Beweis dafür in Händen. Man prüfte die Kinder mit Tuberkulin, um in der entstehenden Lokalreaktion einen Maßstab für das Eintreten der Immunität zu besitzen. Es stellte sich heraus, daß bei peroraler Einverleibung der Tuberkelbazillenemulsion erst spät und in geringem Grade Tuberkulinempfindlichkeit zustandekommt. Man ging daher zur Injektion des Schutzmittels über. Aber selbst dann konnte man nicht vor drei Monaten mit einem genügenden Schutz rechnen, mußte also die Kinder so lange von einer etwa bestehenden Infektionsquelle in der Familie fernhalten (Wallgren (24)). Wie lange dauert die Immunität? Im Tierversuch am Meerschweinchen sechs bis zehn Wochen (Selter (25)). Also wird der Schutz beim Menschen kaum über die Säuglingszeit oder wenigstens die ersten Lebensjahre hinausgehen. Die Schutzimpfung kann lediglich das Kind über die Gefahren der ersten Lebenszeit hinwegbringen. Sie setzt an Stelle des durch natürliche Infektion sich bildenden Primärkomplexes einen künstlichen Tuberkuloseherd, der nicht die Tendenz zum Fortschreiten und zur Generalisierung hat. Aber die Superinfektion bleibt nach wie vor zu fürchten, und es sind Fälle bekannt, wo diese sehr bald nach Eintritt in das tuberkulöse Milieu deutliche Erscheinungen hervorgerufen hat. Vor allem aber sehen wir keine Möglichkeit auf die Phthise des Erwachsenenalters Einfluß zu nehmen. Denn keinesfalls kann die Schutzimpfung mehr leisten, als der natürlich erworbene Primärkomplex für den Organismus im Sinne des spezifischen Schutzes zu erreichen vermag (Kleinschmidt (26)). Und diese Leistung ist beschränkt. Denn sie besteht oft genug nur in einer Änderung der Art der Krankheitsabwehr, in der Ausbildung anderer Krankheitsformen.

Aber sehen wir einmal ganz von theoretischen Erörterungen ab, halten wir uns an die Ergebnisse der Praxis. Die statistische Erfassung bietet vielfach wie bei der Bovovaccination allerlei Angriffspunkte. Immerhin gibt es ein paar Mitteilungen, die der wissenschaftlichen Kritik standhalten, insofern eine Vergleichsserie gegeben war und eine Kontrolle der Kinder durchgeführt wurde. Tatsächlich boten die geimpften Kinder eine geringere Tuberkulosesterblichkeit, aber die Sterbefälle waren noch immer beträchtlich. Ein grundsätzlicher Wandel zeigte sich nur, wenn die Kinder als Neugeborene längere Zeit von der ihnen drohenden Infektion ferngehalten wurden. Hier war dann aber nicht auseinanderzuhalten, ob die Schutzimpfung oder die Expositionsprophylaxe den maßgebenden Einfluß ausgeübt hatte (siehe Kleinschmidt (27)). Wir können in Deutschland die Entscheidung dieser Frage ruhig abwarten, da die Tuberkulosesterblichkeit ganz allgemein, insbesondere aber im Säuglingsalter, für das die Schutzimpfung, wie gesagt, in erster Linie Bedeutung hat, durch die Maßnahmen der Tuberkulosefürsorge stark abgenommen hat.

Gleichwohl bleibt auch bei uns der Wunsch bestehen, in Familien, wo eine genügende Trennung des Kindes von der Infektionsquelle unmöglich ist, eine verlässliche Schutzimpfung zu

besitzen¹⁾. Ich kann nicht alle die vielseitigen Versuche aufzählen, die in dieser Richtung gemacht worden sind. Erwähnen muß ich aber doch noch die Versuche einer Schutzimpfung mit abgetöteten Bazillen. Wir haben bereits erwähnt, daß Behring hiermit nicht zum Ziele kam, und auch spätere Experimentatoren kamen zu einer Ablehnung des Verfahrens (siehe Uhlenhuth (23)). Auf der anderen Seite ist es richtig, daß man mit abgetöteten Tuberkelbazillen Tuberkulinempfindlichkeit erzeugen kann (Bessau (28)). Sie ist stärker und länger anhaltend, wenn man die abgetöteten Bazillen in Paraffin- oder Vaselineöl einbettet und so die Resorption verlangsamt. Diese Beobachtungen haben die alte Hoffnung wieder aufleben lassen, mit abgetöteten Bazillen, d. h. also auf eine sicher unschädliche Weise Tuberkuloseimmunität erzeugen zu können. Doch sind die Beziehungen zwischen lokaler Tuberkulinempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität noch immer sehr umstritten. Nach Saenz (29) z. B. ist die Erhöhung der Allergie, wie sie die Einbettung der abgetöteten Tuberkelbazillen in Vaselineöl mit sich bringt, nicht von einer parallelen Erhöhung der Immunität begleitet. Man beobachtet nur eine Verzögerung der Generalisation bei der experimentellen Tuberkulose, aber keinen vollständigen Schutz; auch Hensel (30), der größere Unterschiede gegenüber den Kontrollen angibt, kann eigentlich nur von verlängerter Lebensdauer sprechen. Umgekehrt sahen Selter und Weiland (31) durch Desensibilisierung tuberkulinempfindlicher Meerschweinchen mit steigenden Mengen Tuberkulin keinen ungünstigen Einfluß auf die Immunität dieser Tiere gegen tödliche Superinfektionen eintreten. Man müßte darnach also ein gegenseitiges Abhängigkeitsverhältnis zwischen lokaler Tuberkulinempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität ablehnen. Auf der anderen Seite sahen Bessau (32) und Fernbach in den Fällen, wo sich nach Einbringung toter Tuberkelbazillen in die Haut des Kindes Allergie entwickelte, die Tuberkelbazillen nach einigen Wochen verschwinden, während sie bei nicht eintretender Allergie längere Zeit im Gewebe unverdaut liegen blieben. Positive Anergie, wie sie Selter und Weiland (31) beim Tiere erzeugten, beeinträchtigt auch nach dieser Versuchsanordnung den spezifischen Schutz nicht; denn die Tuberkelbazillen schwinden wie beim allergischen Individuum. Erst negative Anergie ändert die Situation. Wir haben darnach keinen Anlaß, die Auffassung zu revidieren, wonach die Hervorrufung der Allergie die notwendige Vorbedingung für eine wirksame Tuberkuloseschutzimpfung darstellt. In praxi ergab sich denn auch bei Osloer Pflegeschülerinnen nur dann ein Einfluß der BCG-Impfung auf die Morbidität bei späteren Tuberkuloseinfektionen, wenn sich innerhalb zweier Monate eine Allergie, ausgedrückt durch die Pirquetsche Reaktion, entwickelt hatte (Heimbeck (33)).

Der Schutz gegen die natürliche menschliche Infektion ist bei der Anwendung abgetöteter Bazillen, dem Tierexperiment entsprechend, leider nicht so klarzutagegetreten, wie es wünschenswert ist. In Italien, wo der Impfstoff von Maragliano ausgedehnte Verwendung gefunden hat, sah man bei Kindern, die in ihrer infektiösen Umgebung blieben, Erkrankungsziffern von 23% gegenüber 32% bei Ungeimpften (Pincherle (34), Faggiolo (35)). Eine unangenehme Begleiterscheinung ist außerdem das nicht seltene Auftreten von kalten Abszessen an der Injektionsstelle. Petragani (36) läßt infolgedessen neuerdings seinen Impfstoff mittels Verneblers bis tief in die Luftwege bringen. Einen wieder neuen Weg beschritten die Japaner. Der Impfstoff von Arima,

¹⁾ In Skandinavien, wo die Tuberkulosedurchseuchung durchschnittlich noch später erfolgt als bei uns, ist man dazu übergegangen, auch tuberkulinnegative Erwachsene der Schutzimpfung zu unterziehen. Hierzu liegt bei uns noch keine Indikation vor.

Aoyama und Ohnawa (37), kurz AO genannt, besteht aus auf saponinhaltigen Nährböden gezüchteten, im Eisschrank spontan abgestorbenen humanen Tuberkelbazillen. AO ist zwar schon bei etwa 1000000 Menschen (bis 1937) angewandt worden, aber nur in geringstem Umfange als eigentliche Schutzimpfung bei Neugeborenen, hauptsächlich als therapeutisch-prophylaktische Impfung bei bereits Infizierten, um diese vor dem Manifestwerden der Tuberkulose zu bewahren. Im Tierexperiment zeigte sich auch mit diesem Präparat keine bemerkenswerte Schutzwirkung (Vásárhelyi (38)). So müssen wir die mit so viel Mühe und in so vielfältiger Weise unternommenen Versuche des Tuberkuloseschutzes durch Immunisierung heute noch immer für nicht abgeschlossenen erklären und von der Zukunft eine endgültige Lösung des Problems erhoffen.

Um so erfreulicher ist es, berichten zu können, daß die letzte Großtat Behrings, die Schutzimpfung gegen Diphtherie, das Versuchsstadium endgültig überwunden hat und heute von Staats wegen zu ausgedehnter Anwendung empfohlen, ja in einzelnen Ländern bereits wie die Pockenimpfung obligatorisch gemacht worden ist. Auch sie ist in den letzten Jahrzehnten heftig umkämpft worden. Nicht nur die Technik des Vorgehens war Gegenstand der Erörterung, nein, man glaubte sogar noch bis in die letzte Zeit die Grundlagen des Verfahrens anzweifeln zu müssen. So wurde darauf hingewiesen (39), daß die Diphtherieerkrankung selbst keinen sicheren lebenslänglich dauernden Schutz gibt. Wie sollte man da einen solchen durch künstliche Immunisierung erhoffen? Nun, wer so spricht, vergißt, daß es sogar wiederholte Erkrankungen an Pocken gibt, daß überhaupt alle Immunität nur eine relative ist. Man darf also nicht ausgerechnet an die Diphtherieschutzimpfung Anforderungen stellen, die auf keinem Gebiet der Immunität erfüllt werden können. Die Immunisierung gegen Diphtherie gründet sich auf Behrings Entdeckung des antitoxischen Schutzes, d. h. die Beobachtung, daß Tiere und Menschen, denen Antitoxin einverleibt worden ist oder die selbst Antitoxin gebildet haben, gegen Diphtherie gefeit sind. Nicht jede Antitoxinmenge reicht aus zur Immunität. Deshalb sehen wir, daß der Schutz, den passiv einverleibtes Antitoxin schafft, mit der Ausscheidung des Immunkörpers allmählich wieder verloren geht, und zwar verständlicherweise schneller wenn heterogenes, als wenn homogenes Antitoxin verwandt wird (Kleinschmidt (40)). Auch das durch stumme Feiung oder manifeste Erkrankung erworbene Antitoxin verleiht nur dann Schutz, wenn es in einer gewissen Quantität vorhanden ist. Als ausreichend ist im allgemeinen die Menge von 1/20 AE in 1 ccm Blut zu betrachten (Kleinschmidt und Viereck (41)). Ausnahmen von dieser Regel sind wiederum Gegenstand heftiger Diskussion gewesen. Gelegentlich sind Erkrankungen trotz höheren Antitoxinbestandes aufgetreten und umgekehrt ist es bei völligem Mangel an Antitoxin trotz nachgewiesener Infektion nicht zur Erkrankung gekommen. Der Schluß, der aus diesen Beobachtungen zu ziehen ist, ist einzig der, daß der Organismus außer den Antitoxinen noch über andere Schutzmaßnahmen verfügt, wie sie ja z. B. in den lokalen Abwehrvorrichtungen der Schleimhaut — wenn auch vielleicht nur zum Teil — hinreichend bekannt sind. Bei Versagen der natürlichen Abwehrkräfte bringt auch das Antitoxin keinen genügenden Schutz mehr, und umgekehrt sind diese allein imstande, eine Erkrankung zu verhüten, wenn das Antitoxin fehlt (Kleinschmidt (42)). Diese Beobachtungen ändern aber nichts an der Tatsache, daß insgesamt diejenigen Menschen, welche Antitoxin besitzen, viel, viel seltener an Diphtherie erkranken als die antitoxinfreien. Mit Recht bemühte sich daher Behring, den Diphtherieschutz auf eine ausgiebige Bildung von autochthonem Antitoxin zu gründen.

Behring (19) hatte sich zunächst sehr intensiv mit der Herabsetzung der Krankheitsziffer durch systematische Anwendung kleiner Serumdosen zu prophylaktischen Zwecken beschäftigt. Wo sie geschah, war auch ein entsprechender Erfolg zu verzeichnen. Aber nach Lage der Dinge wurde nur ein beschränkter Teil der diphtheriegefährdeten Kinder erfaßt, nämlich die Geschwister, Anstaltsgenossen und vielleicht noch die engsten Spielkameraden von Diphtheriekranken. Auf diese Weise (43) aber lassen sich nur etwa 10% aller Erkrankungen verhüten. Dazu kommen die bekannten Schwierigkeiten bei wiederholt notwendig werdender Injektion, wengleich diese stark einzuschränken sind, die kurze Dauer des Schutzes und, wie Behring (19) hervorhob, nicht zuletzt das Vertrauen auf das Diphtherieserum als Heilmittel, das eine Prophylaxe nicht dringlich erscheinen ließ. Erst wenn alarmierende Nachrichten über die Häufung von Diphtherieerkrankungen und noch dazu von Erkrankungen schwerer Form in die Öffentlichkeit drangen, erscholl der Ruf nach wirksamen Verhütungsmaßnahmen. Das geschah in besonders eindringlicher Form im Jahre 1911 und war der äußere Anlaß für die Entwicklung der aktiven Diphtherieimmunisierung durch Behring. Gedanklich vorbereitet war diese allerdings schon lange, ja aus Tierexperimenten der neunziger Jahre wußte er (19), daß es ein einfaches Mittel gab, den Fehler des kurzdauernden Serumschutzes auszugleichen, nämlich durch Vermischung des Serums mit Diphtherievirus oder Diphtheriegift. Er wies auch darauf hin, daß diese Art der Immunisierung sich unbewußt beim Menschen abspielt, wenn er als Bazillenträger eine prophylaktische Serumeinspritzung erhält. Freilich war anzunehmen, daß der Bazillenträger sich auch ohnedies vielfach selbst immunisiert, was später von mir (44) exakt nachgewiesen wurde, und so äußerte er (45) schon 1901 die Idee, echte, aber in ihrer Virulenz abgeschwächte Diphtheriebazillen zum Zwecke der Immunisierung auf die Halsorgane des Menschen zu übertragen. Zur Ausführung dieses Gedankens kam es freilich nicht. Man hat Diphtherietoxin endonasal appliziert (Dzerjowsky, Blumenau) und abgetötete Bazillen in die Haut eingerieben (Petuschky), beide Verfahren bewährten sich jedoch nicht. Behring griff den erstbeschrittenen Weg wieder auf und arbeitete sein Immunisierungsverfahren mit Toxin-Antitoxin-Gemischen (TA) im Tierexperiment weiter aus. Er stellte in Versuchen am Esel und Affen fest, daß die alte in Versuchen am Meerschweinchen gewonnene Vorstellung von der irreversiblen Diphtheriegiftneutralisierung durch Antitoxin *in vitro* irrig ist, daß es vielmehr *in vivo* wieder zu einer Lösung der Bindung Toxin-Antitoxin und damit zur Immunisierung kommt. Das Verfahren wurde dann erstmals (46) an den Marburger Kliniken auf den Menschen übertragen, und ich erinnere mich gerne der Begeisterung, mit der wir alle damals die Idee Behrings aufgriffen, aber auch der Sorgfalt, mit der Behring selbst die Versuche am Menschen überwachte. Über die Erfolge hat Behring 1913 und 1914 auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden berichtet. Nachgewiesen wurde damals nicht nur, daß die Immunisierung des Menschen auf diesem Wege prinzipiell möglich ist, sondern es wurde auch in quantitativen Blut-Antitoxinbestimmungen die Höhe des Immunitätsgrades festgelegt. Als höchsten Wert erzielte ich (40) bei einem Kinde 175 AE in 1 ccm, d. h. eine Produktion von mehr als 600 000 AE. Gleichwohl sind die verschiedenartig zusammengesetzten TA-Gemische heute bei uns nicht mehr in Gebrauch, ebensowenig die bei der Mischung entstehenden, Toxin und Antitoxin in vollkommener gegenseitiger Absättigung enthaltenden Flocken (TAF). Ein Hindernis für die allgemeine Anwendung dieser Präparate stellt die Tatsache dar, daß ihr wenn auch sehr geringer Gehalt an Pferdeserum die Möglichkeit der Sensibilisierung gegen Pferdeeweiß in sich birgt. Nach Injektion von TA kommt

es überdies infolge spezifischer und unspezifischer Überempfindlichkeit des öfteren zu unliebsam starken Reaktionen (Kleinschmidt (47)). Nur langsam — zum Teil auch gehemmt durch vermeidbare Unglücksfälle — ging die Entwicklung des Diphtherieschutzmittels weiter. Heute aber besitzen wir in dem hochwertigen und ungiftigen Formoltoxoid, dem sogenannten Anatoxin Ramons ein Präparat, das insbesondere als Depotimpfstoff allen billigen Anforderungen entspricht. Immunisierungsversuche mit dem durch Formol abgeschwächten Diphtherietoxin sind zwar auch von Behring (48) selbst, sogar schon im Jahre 1894, vorgenommen worden, befriedigten ihn aber damals nicht. Für die Massenimpfungen der letzten Jahre wurde entweder das Rohtoxoid mit Kali-Alaun versetzt, wodurch sich Ausflockungen bilden, die Toxoid adsorbieren (Ditoxoid Asid) oder das gereinigte Formoltoxoid an Aluminiumhydroxyd adsorbiert (Al FT Behringwerke). Die Adsorbatimpfstoffe haben den Vorzug einer verstärkten antigenen Wirkung, wobei die Verlangsamung der Resorption von Bedeutung ist. Während Ramon (49) die antigene Wirksamkeit eines Anatoxins durch den Flockungswert glaubte ermitteln zu können, hat Prigge (50) eine exakte Methode der Wertbemessung durch Anwendung des Standardprinzips ausgearbeitet. Dieses Verfahren wird heute bei der staatlichen Prüfung der Diphtherieimpfstoffe angewandt und erlaubt eine Wertbemessung nach Schutzeinheiten.

Neben dem Wunsche, den Immunisierungseffekt zu steigern, ging das Bestreben in all diesen Jahren dahin, die Impfprozedur zu vereinfachen und so harmlos wie nur möglich zu gestalten. So glaubte man denn eine Zeitlang mit nur einer Einspritzung des Impfstoffes auskommen zu können. Die Erfahrung lehrte jedoch, daß dieses im allgemeinen nur möglich ist, wenn durch früheren Kontakt mit Diphtheriebazillen bereits ein wenn auch nur geringer Antitoxinbestand vorhanden ist. Wo dies nicht der Fall ist, muß, wie bereits Behring (46) 1914 lehrte, zunächst eine Grundimmunität geschaffen werden, jedenfalls ist vielfach eine erste sensibilisierende Injektion nötig, um dann durch eine zweite eine wirklich ausreichende Wirkung zu erzielen. Das trifft aber im allgemeinen für Kleinkinder und auch noch für viele Schulkinder zu. Dementsprechend ist in Deutschland durch Ministerialerlaß vom 2. Oktober 1937 die zweimalige Ausführung der Schutzimpfung angeordnet worden. Die lokalen und allgemeinen Begleiterscheinungen sind bei Anwendung der neuen Impfstoffe außerordentlich geringfügig. Bei älteren Kindern und Erwachsenen, die durch früheren Diphtheriebazillenkontakt eine Überempfindlichkeit gegen Bazilleneiweiß erworben haben, ist dergleichen jedoch möglich. Bei den Depotimpfstoffen, die nicht schnell resorbiert werden, handelt es sich im wesentlichen um örtliche Reaktionen, vereinzelt kann es sogar zu einem sterilen Abszeß kommen. Tritt ausnahmsweise eine solche Reaktion ein, so kann man sich auf eine Impfung beschränken; denn die überempfindlichen Individuen verfügen eben wegen des früheren Kontaktes mit Diphtheriebazillen meist schon über eine Grundimmunität.

Die Antitoxinproduktion erfolgt nach der Impfung nur langsam, die Kinder sind also noch etwa acht Wochen als ungeschützt zu betrachten. Diese Tatsache hat Anlaß zur Anwendung der Simultanschutzingpfung, d. h. der Kombination von aktiver und passiver Immunisierung gegeben, soweit es sich um direkt bedrohte Kinder handelte. Sie ist mit Hilfe der langsam zur Resorption gelangenden Depotimpfstoffe durchaus möglich, doch gibt es nach etwa drei Wochen ein schutzloses Intervall, in dem unter Umständen sogar noch schwere Erkrankungen vorkommen können. Es ist verständlich, daß man sich zur Massenschutzingpfung immer erst dann entschließt, wenn

eine bedrohliche Epidemie herrscht. Bei der weiten Verbreitung des Krankheitserregers kann es aber dann natürlich nicht ausbleiben, daß in der ersten Zeit nach Beginn der Impfkation noch allerlei Krankheitsfälle vorkommen.

Eine wichtige Frage, die dementsprechend immer wieder gestellt wird, ist diejenige nach der Dauer des Impfschutzes. Sie kann leider bisher noch nicht präzise beantwortet werden. Es ist bekannt, daß das im aktiven Immunisierungsprozeß erworbene autogene Antitoxin, auch wenn es in beträchtlichen Mengen erzeugt wurde, sich zunächst schnell, dann aber sehr langsam vermindert. Wann es wieder vollständig ausgeschieden ist, hängt von individuellen Momenten ab. Interkurrente fieberhafte Krankheiten können die Ausscheidung beschleunigen, neuerdings erfolgende Diphtheriebazilleninfektion dagegen kann als Reiz für verstärkte Antitoxinproduktion dienen. Das letztere ist sogar der Fall, wenn das Antitoxin längst wieder verschwunden ist. Die antikörperbildenden Zellen erfahren durch die Immunisierung eine Änderung ihrer spezifischen Reizbarkeit, sie reagieren auf spezifische Reize schneller. Ihre Umstimmung ist also für das Individuum von dauerndem Nutzen (Prigge (51)). Die praktische Erfahrung hat gelehrt, daß selbst die anfänglich benutzten schwächeren Impfstoffe einen dreijährigen Schutz verleihen. Um ein Aufflackern der Seuche zu vermeiden, ist es vor allem notwendig, in jedem Jahre eine Nachimpfung der ins impffähige Alter herangewachsenen Kleinkinder vorzunehmen (Wohlfeil (53)).

Die Diphtherieschutzimpfung ist in größerem Umfange erst seit 1934 in Deutschland durchgeführt worden. Die anfänglich verwandten Impfstoffe sind heute, wie ich schon sagte, überholt, und seitdem man hochaktive Impfstoffe besitzt, ist man von der einmaligen zur zweimaligen Einspritzung, und zwar in einem Zwischenraum von mindestens vier Wochen übergegangen. Gleichwohl war bereits den ersten Impfkationen ein Erfolg beschieden. Gundel (52) fand ausnahmslos in allen Impfgebieten nach Ausbildung des Schutzes einen starken Abfall der Diphtherieerkrankungen und Diphtherietodesfälle, Wohlfeil (53) vermiste ihn nur in zwei kleinen Impfgebieten bei einmaliger Injektion, d. h. in etwa 5% der Gesamtimpfungen, insgesamt errechnete auch er eine beträchtliche Herabsetzung der Erkrankungsfälle, und zwar bei Anwendung der wahrscheinlichkeitstheoretischen Methode von v. Schelling. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Erfolge durch die zweimalige Einspritzung der modernen hochwertigen Impfstoffe wesentlich zu übertreffen sind. Da die in Deutschland durchgeführten Impfkationen dieser Art noch nicht genügend lange zurückliegen, kann ich heute zwar hierüber noch keine genauen Zahlen vorlegen, aber um so überzeugter persönliche Eindrücke mitteilen. In Köln sind zu Beginn dieses Jahres, nachdem dort jahrelang etwa 3000 Erkrankungen vorgekommen waren, über 111 000 Kinder geimpft worden. Das Absinken der Krankheits- und Sterbeziffer war eindeutig. Die große Diphtherieabteilung meiner Klinik konnte wesentlich verkleinert werden, und ein kurzer Besuch auf dieser Abteilung lehrt, daß sich hier fast ausschließlich nur mehr Kinder aus den an der Impfkation unbeteiligt gebliebenen Landkreisen der Umgebung befinden und solche, die in der Stadt Köln selbst aus irgendwelchen Gründen gar nicht oder nur einmal geimpft worden sind. Fehlender Impfschutz nach zweimaliger Impfung ist nur vereinzelt beobachtet worden. Die Diphtherieerkrankungen der nicht geimpften Altersklasse über 14 Jahre haben sich demgegenüber in unveränderter Höhe gehalten. Von 85 000 in Düsseldorf geimpften Kindern erkrankten in den letzten sieben Monaten nur 15. Kein Todesfall. In der gleichen Zeit erkrankten jedoch 787 nichtgeimpfte Kinder an Diph-

therie, von denen 28 starben. Ganz entsprechende Beobachtungen liegen vor aus Grevenbroich-Neuß, Remscheid und Wuppertal, ja in Bottrop verschwand in den ersten Monaten dieses Jahres die Diphtherie vollständig, während in den nicht durchgeimpften Nachbarstädten hohe Krankenziffern blieben. Die bekannten Einwände unter Hinweis auf die Möglichkeit epidemiologischer Schwankungen der Erkrankung sind darnach nicht mehr möglich. Die Diphtherieschutzimpfung ist die einzige wirkungsvolle Waffe im Kampf gegen die Massenausbreitung dieser Seuche (siehe Kleinschmidt (54)).

Wenig begründet erscheint mir dagegen die Anwendung der aktiven Immunisierung in Verbindung mit der passiven zu therapeutischen Zwecken. Diese Sero-Anatoxintherapie Ramons (55) mag geeignet sein, Rezidive der Erkrankung zu verhüten. Diese sind jedoch recht selten, ein Einfluß auf das Auftreten von Komplikationen, insbesondere postdiphtherischen Lähmungen aber ist unwahrscheinlich, da dieses von der Intoxikation der ersten Krankheitsstage abhängig ist (Kleinschmidt (56), Hansen (57)). Mehr Interesse müssen die Versuche Ramons (58) beanspruchen, die Diphtherieschutzimpfung mit derjenigen gegen Tetanus und Typhus zu verbinden. Die aktive Schutzimpfung gegen Tetanus mittels Anatoxin ist seit 1936 in der französischen, seit 1938 in der englischen Armee obligatorisch. Unter Verwendung der bei der Herstellung von Diphtherieimpfstoffen bewährten Aluminiumverbindungen ist es bei uns gelungen, die Wirksamkeit dieses Impfstoffes wesentlich zu steigern (Prigge (59)); dabei ist das Tetanustoxoid auch für den Erwachsenen gut verträglich. Wolters und Dehmel (60) empfehlen, wie schon früher französische Autoren bei eingetretener Verletzung die passive Immunisierung mit der aktiven zu verbinden. Dies erscheint mit Rücksicht auf das Vorkommen von Spät tetanus gut begründet. Erwähnen muß ich schließlich noch die Schutzimpfung gegen Scharlach, der zum mindesten in Anstalten Bedeutung zukommt. Nachdem der Gabritschewky-Impfstoff auch in der Modifikation einer Suspension abgetöteter haemolytischer Streptokokken in einer durch Formoleinwirkung abgeschwächten Toxinlösung uns ebensowenig wie Droste (63) befriedigt hat, versuchen wir jetzt ein nach dem Vorschlag von Faragó an Aluminiumhydroxyd adsorbiertes gereinigtes Toxin (Scharlachimpfstoff Asid).

Meine Übersicht hat gezeigt, daß in den letzten Jahrzehnten das Problem der Schutzimpfungen außerordentlich gefördert worden ist. Die Notwendigkeit der Schutzimpfung muß jedoch im einzelnen stets sorgfältig abgewogen werden. Sonst kommen wir, wie Czerny (62) sagt, dahin, daß die Kinder vielfach mehr Schutzimpfungen zu erleiden haben als sie unter natürlichen Verhältnissen an Infektionskrankheiten durchzumachen hätten. Die Notwendigkeit liegt vor, wenn unsere sonstigen prophylaktischen und die therapeutischen Möglichkeiten beschränkt sind, wenn Massenerkrankungen vorliegen oder auch nur — wie etwa im Kriegsfall — drohen. Und weiterhin muß die Schutzimpfung frei sein von allen schädigenden Momenten, soweit es irgend zugänglich ist.

Den mühevollen Weg, der zu solchen wertvollen Immunisierungsverfahren geführt hat, haben wir noch einmal im Fluge zurückgelegt. Wir haben gesehen, wie man sich bemüht hat, der Natur ihre Kunststücke auf dem Gebiete der Immunität abzulauschen, und wie man sie dann zielbewußt nachgeahmt hat. Mit Recht hat Behring (63) diese Aufgabe als eine der dankbarsten für einen Naturforscher bezeichnet. Arbeiten wir in seinem Sinne weiter, so werden uns — dessen bin ich gewiß — neue Erfolge beschieden sein.

Die Entwicklung der Schutzimpfung gegen Viruskrankheiten in den letzten 50 Jahren

Prof. H. A. Gins, Berlin

Im Jahre 1890, in welchem Emil v. Behrings klassische Mitteilung über die Antitoxine gegen bakterielle Gifte erschien, war der Begriff „Viruskrankheit“ noch unbekannt. Das Wort „Virus“ wurde zwar vorher auch schon zur Bezeichnung eines hypothetischen Krankheitserregers verwendet, ohne daß man sich dabei irgend etwas Definierbares vorstellte. Die damalige Lage wird ausreichend klar gekennzeichnet durch eine Äußerung von Robert Koch auf dem 10. internationalen medizinischen Kongreß am 4. August 1890. In einem Vortrag über „Bakteriologische Forschung“ hat er damals gesagt:

„Ich möchte mich der Meinung zuneigen, daß es sich bei den genannten Krankheiten (Masern, Scharlach, Pocken usw.) gar nicht um Bakterien, sondern um organisierte Krankheitserreger handelt, welche ganz anderen Gruppen von Mikroorganismen angehören.“

R. Koch dachte dabei wohl in erster Linie an Protozoen, da ja damals die Entdeckung der Malariaplasmodien gerade im Gang war. Die Art von Krankheitserregern, die wir jetzt als „filtrierbares Virus“ zu bezeichnen pflegen, hat damals noch niemand vermutet. Der erste Nachweis der Filtrierbarkeit eines Krankheitserregers durch bakteriendichte Filter gelang Löffler erst im Jahr 1897 bei der Maul- und Klauenseuche.

An diese Verhältnisse muß man sich erinnern, wenn nun über die Fortschritte der Schutzimpfungen gegen Viruskrankheiten berichtet werden soll. Von den damals von R. Koch erwähnten Krankheiten standen zwei bereits im Vordergrund des ärztlichen Interesses, weil bei beiden die Frage der vorbeugenden, also der Schutzimpfung grundsätzlich gelöst, bei der einen von ihnen sogar schon gesetzlich geregelt war. Wenige Jahre ehe Behrings große Entdeckung bekannt wurde, hatte Pasteur die Möglichkeit einer Schutzimpfung gegen die Hundswut experimentell erwiesen. Ärztliche und tierärztliche Kreise standen unter dem Eindruck dieses Fortschrittes und erörterten die praktischen Möglichkeiten. Noch war nicht zu übersehen, ob die Pasteursche Methode sich für die allgemeine Einführung eignen könnte, wenn auch schon viele Hunderte von Menschenimpfungen in den verschiedensten Ländern ausgeführt und augenscheinlich im Sinne der Pasteurschen Vorstellungen verlaufen waren.

Die Schutzimpfung gegen die Hundswut konnte erst dann mit Aussicht auf Erfolg in Angriff genommen werden, nachdem man gelernt hatte, den damals völlig unbekanntem Infektionserreger experimentell zu beherrschen. Das ist Pasteur gelungen. Durch die Einführung der subduralen Infektion des Kaninchens war der Grund zu der regelmäßig erreichbaren Hundswuterkrankung des Kaninchens gelegt. Durch die Übertragung des im Zentralnervensystem wachsenden Virus von Kaninchen zu Kaninchen gelang bei der Hundswut eine so starke Erhöhung der Virulenz, daß schließlich nach 90 Übertragungen die Krankheit schon sieben Tage nach der Infektion ausbrach. Eine weitere Verkürzung der Inkubationszeit war nicht mehr zu erreichen — das „Virus fixe“ war da. Dieses regelmäßig zu gewinnende Virus nun in eine für die Schutzimpfung geeignete Form zu bringen, war die nächste Aufgabe. Sie ist von Pasteur durch die Trocknung des virushaltigen Rückenmarkes gelöst worden. Die Tatsache, daß das Virus bei fortgesetzter Trocknung allmählich seine Virulenz verliert, konnte experimentell bewiesen werden. Damit aber ergab sich dann die Möglichkeit, ein Schutzimpfungsverfahren zu entwickeln, welches grundsätzlich demjenigen gegen Pocken entsprach.

Daß die Wutschutzimpfung nach der Meinung ihres Entdeckers im wesentlichen der Pockenschutzimpfung gleiche, ist oft genug betont worden. Ob es aber, unter dem Gesichtswinkel unserer heutigen Kenntnisse betrachtet, zutrifft, das sei später noch einmal kurz erörtert.

Wir haben es also vor 50 Jahren nur mit zwei Methoden der Schutzimpfung zu tun, die wir auch heute noch als solche anzuerkennen bereit sind; denn eine ganze Anzahl anderer Verfahren, wie z. B. die „Ovination“ gegen die Schafpocken, die „Impfung“ gegen die Lungenseuche usw. waren nichts anderes als absichtliche Infektionen mit dem betreffenden Krankheitserreger, aber unter Verwendung eines nicht den natürlichen Verhältnissen entsprechenden Infektionsweges. Daß derartige künstliche Infektionen eine aktive Immunität veranlaßten, die derjenigen nach natürlichem Überstehen der Krankheit entsprach, ist klar. Mit dem Problem der Schutzimpfung bestehen hier daher nur lockere Verbindungen.

Während nun damals die Wutschutzimpfung, die gleichsam die Tochter der Vaccination darstellen sollte, gerade im Begriff war, sich zu einer praktisch wichtigen Methode der Seuchenbekämpfung durchzusetzen, hatte die erstere schon eine Entwicklungszeit von 90 Jahren hinter sich. Was sich in dieser Zeit alles abgespielt hat, um aus einer Zufallserkrankung eine systematische, gesetzlich geregelte, Pockenbekämpfung zu machen, ist fast nur dem Spezialisten auf diesem Gebiete bekannt. Da aber die Pockenschutzimpfung in der Gegenwart noch viel mehr als früher als nahezu idealer Fall einer aktiven Immunisierung betrachtet werden muß, ist es wohl gerechtfertigt, im Rahmen dieser Erinnerungsfeier die wichtigsten Ereignisse bei der Entwicklung der Vaccination zu schildern.

Will man den Tatsachen, die sich seit Beginn des 19. Jahrhunderts um die Vaccination abgespielt haben, gerecht werden, dann muß man von dem geradezu tragischen Geschick sprechen, das dieser großen Entdeckung beschieden war. Jahrzehntlang war die Schutzwirkung der natürlichen Kuhpockenerkrankung gegenüber der Variola bei den Landleuten in Schleswig-Holstein bekannt — und es fand sich in Deutschland kein Arzt, der diesen Volksglauben einmal gründlich auf seinen Gehalt geprüft hätte. Als dann der englische Arzt Jenner seine Richtigkeit erwiesen und die Übertragbarkeit der Vaccine von Mensch zu Mensch — und damit die beliebige Vermehrung des Impfstoffes gefunden hatte, fiel er gleich zwei grundlegenden Irrtümern zum Opfer: erstens nahm er an, daß die Kuhpockenimpfung denselben langen Schutz verleihe wie die natürliche Pockenerkrankung, zweitens glaubte er an die ungeminderte Schutzkraft der Vaccine auch nach zahlreichen Passagen von Mensch zu Mensch. Der erste Irrtum wurde noch während seines Lebens durch das Wiederauftreten der Pocken bei Geimpften aufgeklärt, der zweite jedoch erst in den letzten zwei Jahrzehnten, d. h. nach dem Wiederaufleben der systematischen Vaccineforschung in Deutschland.

Ein weiteres tragisches Ereignis war es, daß Jenners Zeitgenosse, der Italiener L. Sacco, die Rückimpfung der Vaccine vom Kind auf die Kuh schon am Anfang des 19. Jahrhunderts praktisch verwendete, ohne noch zu wissen, daß dies die Lösung des Problems der Virulenzhaltung war. Diese wichtige Methode geriet, abgesehen von einigen wenigen Ausnahmen, in Vergessenheit und trat erst in der Zeit von R. Koch und E. Behring wieder an das Licht. Bis dahin aber wurde mehrere Jahrzehnte hindurch mit einer immer mehr an Güte und Schutzkraft abnehmenden Vaccine von Kind zu Kind weitergeimpft. Das Wiederauftreten der Pocken bei Geimpften gab wohl Anlaß zum Nachdenken über dies neue Problem, aber brachte keine befriedigende Lösung. Natürlich wurde eine wirksame Abhilfe gesucht und man hoffte, sie darin gefunden zu haben, daß man die Menge

des zur Impfung erforderlichen Vaccinematerials erhöhte. Dies konnte nur in der Form einer Vermehrung der Impfschnitte erfolgen. So sehen wir denn etwa von 1830 ab eine starke Zunahme der Impfschnitte. Auf jedem Arm wurden zehn und mehr Pusteln erzeugt, aber die erhoffte Wirkung blieb aus. Es gelang nicht mehr, die Pocken bei Geimpften zu verhindern, soweit nicht eine Wiederholung der Impfung stattfand. Die sehr guten Erfolge der Revaccination in der preußischen Armee sind bekannt und wurden das Vorbild für die spätere gesetzliche Regelung des Impfschutzes. Ehe diese aber möglich war, mußten noch viele trübe Erfahrungen gemacht werden. Sie waren im wesentlichen in der verminderten Schutzkraft der von Arm zu Arm weitergeführten Vaccine begründet. In Preußen muß man nach 1840 einen ständigen Rückgang des Impfschutzes feststellen. Seit dieser Zeit ist der Impfstoff nicht mehr durch „Natürliche Kuhpocken“ aufgefrischt worden. Demgemäß riß die Kette der Pockenverluste auch nicht ab. Es gab zwar nicht annähernd mehr das Pockenelend wie im 18. Jahrhundert, aber Jenners Wunschtraum, die Menschheit von den Pocken zu befreien, blieb nach wie vor unerfüllt.

Der Tiefstand wurde nach 1860 erreicht. Was damals als erfolgreiche Impfung bezeichnet wurde, stellt sich für uns nur noch als ein Schatten dessen dar, das zu Beginn des Jahrhunderts so glücklich begonnen worden war. Die Pockenpandemie von 1870-72 ist, aus unserer jetzigen Lage betrachtet, die notwendige Folge des damals bestehenden Zustandes gewesen. Die Epidemie konnte sich so weit ausdehnen, weil die meisten Menschen damals zwar geimpft, aber nicht ausreichend immunisiert waren.

Bekanntlich trat mit dem Reichsimpfgesetz von 1874 eine grundlegende Wendung ein. Sie brachte die allgemeine Pflicht zu Erst- und Wiederimpfung und das Bestreben nach Verbesserung der Impfstoffe. In diesem letzten Punkt aber ging die Entwicklung nur langsam vorwärts. Das einzige Mittel zur Wiederherstellung der vollen Wirksamkeit, die Rückübertragung auf das Rind begann allmählich aufzutauchen und gewann als „neapolitanische Methode“ langsam an Boden.

In den Jahren von Behrings grundlegenden Arbeiten über die bakteriellen Antitoxine war auf dem Gebiet der Pockenschutzimpfung die schwierigste Zeit überstanden. Das Impfgesetz war endgültig durchgeführt und der Impfstoff war auf dem Weg zur Wiedergewinnung der teilweise verlorenen Wirksamkeit. Damals sind auch die ersten Unterlagen aus den Impflisten zu entnehmen, die uns heute noch ein Urteil über den tatsächlich eingetretenen Virulenzverlust der Vaccine ermöglichen. Die Kinder, die im Jahr 1889 und 1890 — um nur diese Jahre als Beispiele anzuführen — wiedergeimpft wurden, und zwar mit Kälberimpfstoff, waren als Erstimpflinge in den Jahren 1876-77 alle noch mit „humanisierter Lymphe“ geimpft. Sie haben fast alle mit echter Pustelbildung reagiert und damit bewiesen, daß der Schutz von der Erstimpfung nahezu völlig verschwunden war. Wenn man diese Tatsache berücksichtigt, dann ist es nicht mehr ganz unverständlich, daß in den Jahren 1880 bis 1885 fast alle Impfanstalten die größten Schwierigkeiten hatten, das Kuhpockenvirus aus der Impfpustel des Kindes wieder auf der Kuh zum Anwachsen zu bringen: Die Degeneration war so weit gegangen, daß der ursprüngliche Impfstoffspender versagte!

Wir können aber heute doch feststellen, daß der Aufschwung der Bakteriologie auch die Impfanstalten in ihren Bann gezogen hat und zu einer intensiven Beschäftigung mit den Lebensverhältnissen des Vaccinevirus führte. Zwar war damals die Frage noch nicht entschieden, ob man die Vaccine dauernd von einem Kalb zum anderen weiterführen könne, oder ob zwischendurch der Pustelinhalt des Erstimpflings auf die Kälber verimpft werden müsse. Aber es war wenigstens

durch die Kälberimpfung der drückendste Impfstoffmangel beseitigt und die Glycerin-Zubereitungen der Vaccine ließen schon eine Aufbewahrung der Impfstoffe für mehrere Wochen oder gar Monate zu. Die Notwendigkeit der Tiefkühlung der Glycerinvaccine war aber noch nicht bekannt. Über die tatsächliche Wirksamkeit der Vaccine um 1890 sind wir nur durch wenige Berichte über die klinische Impfreaktion unterrichtet. Peiper berichtet darüber, daß die meisten Erstimpflinge in Greifswald vorübergehend Fieber bis 39°C und darüber hatten und fast zu gleicher Zeit wird aus Halle von Hundertmarck gemeldet, daß dort die Erstimpflinge entweder gar kein oder nur ganz geringes Fieber hatten. Aber damals wurden noch — nach dem Peiperschen Bericht — bis zu zehn Impfpusteln auf beiden Armen der Impflinge verursacht. Gemessen an den Reaktionen, die wir jetzt sehen, kann auch der in Greifswald verwendete Impfstoff nicht von sehr hoher Virulenz gewesen sein. Im Vergleich zu den humanisierten Vaccinen war er allerdings schon sehr gut. In den erwähnten Jahren war die Impfung von Arm zu Arm in den meisten europäischen Ländern schon durch die Impfung mit Kälbervaccine ersetzt und die sehr zahlreichen Impfschäden, die durch die humanisierte Vaccine verursacht waren, hatten aufgehört.

So bietet das Bild der Pockenschutzimpfung um das Jahr 1890 einen keineswegs ungünstigen Anblick und wir können verstehen, wenn wir in dem damaligen Schrifttum die Ansicht nicht selten vertreten finden, daß große Fortschritte auf diesem Gebiet eigentlich nicht mehr zu erwarten seien.

Sehen wir aber von dem jetzigen Entwicklungsstand 50 Jahre zurück, so überblicken wir einen Aufstieg in mehrfacher Hinsicht, der damals nicht zu erwarten war, ja der damals vielleicht sogar für gefährlich gehalten worden wäre. Hier ist in erster Linie die für die ganze Frage der aktiven Immunisierung so sehr wichtige Tatsache zu erwähnen, daß die Kuhpockenimpfung als richtige Allgemeininfektion erkannt worden ist. Die schnelle und reichliche Verbreitung des Virus im Körper des Geimpften gibt die Erklärung für die nachhaltige Immunisierung: Der Impfschutz gegen Pocken ist nichts anderes als das Ereignis der Überwindung einer vaccinalen Allgemeininfektion. Mit dieser Erkenntnis haben wir einen äußerst wertvollen Ausgangspunkt gewonnen, um die Möglichkeiten auch anderer Schutzimpfungen gegen Viruskrankheiten beurteilen zu können. Die wichtigste Lehre, die wir einstweilen ziehen können, ist die, daß höchstwahrscheinlich eine nachhaltige Immunisierung immer von der Überwindung einer allgemeinen Infektion abhängig ist. Weiterhin aber dürfen wir aus den neuen Erkenntnissen bei der Pockenschutzimpfung den Schluß ziehen, daß wir nur dort eine praktisch wertvolle Schutzimpfung erhoffen dürfen, wo die natürliche Seuche eine nachhaltige und kräftige Immunität veranlaßt.

Daß gerade bei den Pocken die Dinge so günstig liegen, verdanken wir dem Vorhandensein des Vaccinevirus als einem Abkömmling des Variolavirus, dessen stabile Eigenschaften sowohl gleichmäßige Virulenz wie auch dauernde Ungefährlichkeit verbürgen.

Die Erkennung der Vaccineinfektion als einer allgemeinen Infektion hat aber auch wichtige Beziehungen zu der Impfstoffgewinnung. Wenn auch in der Zeit von 1890 bis 1914 eine stetige Aufwärtsentwicklung auf dem Gebiet des Pockenschutzes zu bemerken war, so zeigte die Vermehrung der Variolafälle während der letzten Jahre des Weltkrieges doch an, daß der Impfschutz der deutschen Bevölkerung nicht jeder möglichen Belastung gewachsen war. Sollte er trotz seiner schon beachtlichen Höhe noch weiter verbessert werden, dann konnte dies nur auf dem Weg über eine Erhöhung der Wirksamkeit der Impfstoffe gelingen. Dieses Ziel hatte ich schon seit den Jahren des Weltkrieges vor mir und kann jetzt feststellen, daß es sich als erreichbar erwiesen hat. Um

ihm näherzukommen, mußte allerdings genau geprüft werden, wo die Hemmungen für die weitere Erhöhung der Wirksamkeit lagen. Sie wurden erkannt erstens in der dauernden Glycerineinwirkung auf das Vaccinevirus während des ganzen Produktionsganges und zweitens in der Unmöglichkeit, festzustellen, ob denn das für die Anzucht bei den Kälbern verwendete Virus aus den Impfpusteln von Erstimpflingen auf der Höhe seiner Wirksamkeit sei.

Gleichzeitig aber ergab sich auch die Frage, ob denn die Kuhpockenimpfung in ihren wesentlichen Zügen noch derjenigen Methode entsprach, die von Jenner, Sacco und ihren Zeitgenossen angewendet worden war. In dieser Hinsicht waren aber gewisse Bedenken gerechtfertigt; denn die ersten Schutzimpfungen wurden grundsätzlich nur mit dem ganz frisch entnommenen Pustelinhalt durchgeführt. Da dieses Vorgehen bei der Ausführung einer gesetzlichen geregelten allgemeinen Impfung nicht mehr möglich wäre, mußte die Frischhaltung der Vaccine gesichert sein. Dies gelang durch die Aufbewahrung des frisch entnommenen Pustelmateriales bei Gefrieremperaturen um etwa 15 bis 20° unter Null, wie ich sie in Berlin schon in den Jahren des Weltkrieges eingeführt habe. Wir verfügen seitdem dauernd über einen großen Vorrat von nicht abgeschwächtem Vaccinevirus — denn innerhalb der ersten zwei Jahre ist bei solchen eingefrorenen „Rohstoffen“ eine Virulenzabschwächung überhaupt nicht nachweisbar.

Durch diese Änderung in der Aufbewahrungstechnik wurde schon eine merkliche Verbesserung der Vaccinevirulenz bewirkt. Als dann in systematischen Versuchen festgestellt worden war, daß die höchste Virulenz der Vaccine nicht mit der Pustelbildung gleichzeitig verläuft, sondern schon erreicht ist, ehe die Pustelbildung auf der Höhe ist, war eine weitere Möglichkeit gewonnen, die am Tier erzeugte Vaccine noch weiter in der Virulenz zu steigern. Paschen in Hamburg hat damals die zweitägige Kälbervaccine als höchstvirulent erkannt, wir haben festgestellt, daß die vom Kaninchen gewonnene Vaccine am dritten Tage nach der Hautimpfung das geeignetste Material für die Anzucht des Vaccinevirus am Rind darstellt. Das Ergebnis der Anwendung dieses neuen Anzuchtverfahrens war eine überraschend starke Erhöhung der Virulenz des Vaccinevirus und gleichzeitig eine beträchtliche Steigerung der Impfstoffmengen, die von dem einzelnen Rind gewonnen werden konnten.

In welcher Weise nun die Virulenzsteigerung des Impfstoffes beim Erstimpfling zum Ausdruck kam, konnte an den Veränderungen der klinischen Erscheinungen festgestellt werden. Während in den Jahren vor dem Weltkrieg die meisten Impfpusteln eine lokale Erkrankung zu sein pflegten, die nur eine unbedeutende Temperatursteigerung nach sich zogen und die ohne weitere Entzündungserscheinungen meistens als „reizlose“ Pusteln auf unveränderter Haut standen, sahen wir etwa ab 1926 ein ganz anderes Bild der Impfreaktion: Vom vierten Tag nach der Impfung ab fand sich eine ansteigende Fieberbewegung, die zwischen dem sechsten und zehnten Tag zu einer Continua zwischen 39 und 40° C zu führen pflegte. Zahlreiche Erstimpflinge hatten am vierten Tage nach der Impfung eine deutliche Pharyngitis und Conjunctivitis. Am stärksten war die veränderte Reaktion an der Impfstelle ausgeprägt. Jenseits des siebten Tages nach der Impfung entwickelte sich eine Area um die Impfpusteln, die nicht selten bis zum Unterarm oder bis zur Brust ging und für den weniger erfahrenen Beschauer einem Erysipel sehr ähnlich sah. Die Haut in der Umgebung der Impfpusteln war lebhaft gerötet und geschwollen, die Entwicklung von zahlreichen Nebenpocken war nahezu regelmäßig zu beobachten. In dieser Zeit war es auch, daß wir das Vaccinevirus bei Erstimpflingen am dritten Tag nach der Impfung auf den Tonsillen fanden.

Alle diese Erscheinungen, die übrigens ohne jeden Schaden anzurichten wieder nach einigen Tagen abklagen, wurden von uns so gedeutet, daß wir eine Virulenzsteigerung der Vaccine vor uns hatten, die weit über das hinausging, was in den letzten Jahrzehnten erreicht worden war und daß die Impfstoffe, die Jenner und seine Zeitgenossen zur Verfügung hatten, damit weit übertrroffen waren. Die Auswertung am Tier ergab eine mehr als hundertfache Virulenzsteigerung gegenüber den Vaccinen der Zeit vor dem Weltkrieg. Nach Erreichung dieses Erfolges konnte daran gedacht werden, den Impfstoff derart abzustimmen, daß er keine zu starke klinische Reaktionen, aber doch eine kräftige Immunisierung veranlaßte.

Wenn seit einigen Jahren die Zahl der Impfschnitte von vier auf zwei vermindert werden konnte, so ist hieran am besten zu sehen, wie sehr wir der Güte unserer Kuhpockenimpfstoffe vertrauen. Wir können dies, weil die dauernde Kontrolle der Impfstoffvirulenz gezeigt hat, daß das neue Züchtungsverfahren seit etwa 15 Jahren einen ganz regelmäßigen Impfstoff von höchster Virulenz liefert.

An diesem Punkt möchte ich mir eine kleine Abschweifung vom Thema gestatten; denn die Entwicklung der Pockenschutzimpfung hat einige Merkmale, die wir auch bei der Entwicklung der Heilserumtherapie bemerken können: Bei der Pockenbekämpfung zuerst ausreichende Immunität nach einer Impfung mit wenigen Impfpusteln, einige Jahrzehnte später nur noch mangelhafte Immunisierung trotz der Impfung mit zahlreichen Impfpusteln, schließlich heute wieder gute Immunisierung mit nur zwei Impfpusteln! Die Entwicklung der Serumtherapie verlief grundsätzlich gleich: Die ersten Heilseren von Behring hatten einen hervorragenden Heileffekt bei ziemlich geringem Antitoxingehalt. Aus dem kleinen Werk von Dieudonné aus dem Jahre 1896 ist zu entnehmen, daß damals die Normaldosis zur Heilung einer Diphtherie 600 A-E war. Die für die schwersten Fälle vorgesehene Packung enthielt 1500 A-E. Mit diesen Dosen wurden damals diejenigen hervorragenden Heilerfolge erzielt, die Behrings Ruhm begründet haben. Zehn Jahre später begann schon die Steigerung der Dosen. In der Münchner Universitätskinderklinik habe ich in den Jahren 1907/08 aber auch nie mehr als 3000 A-E anwenden sehen und meine eigene Diphtherie heilte damals mit 1500 A-E innerhalb von 24 Stunden ohne mich nur einen Tag arbeitsunfähig zu machen. Wenn jetzt ein Vielfaches dieser Antitoxinmengen zur Regel geworden ist und wenn die Heilerfolge trotzdem oft bemängelt werden, dann muß eine tiefere Ursache vorhanden sein, die augenscheinlich noch nicht erkannt ist.

Nach den Erfahrungen mit der Vaccine scheint mir derselbe Weg aussichtsreich zu sein, um Abhilfe zu schaffen. Ebenso wie wir noch einmal auf die Methodik von Jenner und Sacco zurückgegangen sind und dabei die Degeneration des späteren Vaccinevirus einwandfrei nachweisen konnten, wird man jetzt wieder einmal auf die Behringsche Technik der Immunisierung der Pferde und der Auswertung der gewonnenen Heilseren zurückgehen müssen. Das heißt Verwendung von frischen Diphtheriestämmen zur Immunisierung, die nach der Technik Behrings gezüchtet waren, und ebenfalls frischer Stämme zur Serumprüfung und vor allem aber zurück zu Behring bezüglich der Bewertung der experimentellen Prüfung. Daß hier ein Wandel geschaffen werden muß, ergibt sich aus folgender einfachen Überlegung: Wenn die von Behring seinerzeit hergestellten ersten Heilseren in unveränderter Form jetzt noch vorhanden wären, dann müßten sie wahrscheinlich von der Verwendung am Diphtheriekranken ausgeschlossen werden, weil sie den jetzigen Prüfungsbestimmungen nicht genügen.

Nach dieser Abschweifung sei kurz die Frage erörtert, ob denn die Fortschritte in der Herstellung der Pockenimpfstoffe praktisch in Erscheinung getreten sind. Das ist nun ganz sicher der Fall. Die letzten Pockentodesfälle sind im Jahre 1926 gemeldet worden und bei diesen — insgesamt drei — ist es auch noch zweifelhaft, ob es sich nicht um Fälle von *Eccema vaccinatum* gehandelt hat. Unter dem an das Institut Robert Koch eingeschickten Material fand sich in diesem Jahre nämlich kein eindeutig für *Variola* positiver Fall, sondern nur einmal eine Reaktion, die eher für *Vaccine* als für *Variola* sprach. Seitdem ist Deutschland frei von Pockenfällen, der Fortschritt gegenüber den Jahren vor dem Weltkrieg, in denen es regelmäßig eine Anzahl von Fällen gab, ist also unverkennbar.

Der bessere Impfschutz läßt sich aber auch statistisch nachweisen, und zwar gemessen an dem Auftreten der Pustelreaktion bei Wiederimpfungen im zwölften Lebensjahr. Während 1916 noch nahezu 30% Pustelreaktionen festgestellt werden mußten, sank diese Zahl auf etwa 20% im Jahre 1926 und schwankt jetzt schon seit mehreren Jahren zwischen 5 und 10% bei den in Berlin kontrollierten Wiederimpfungen.

Die Pockenschutzimpfung und ihren jetzigen Stand habe ich absichtlich etwas eingehender besprochen, weil in Ärztekreisen über die Fortschritte, die in Deutschland gemacht worden sind, im allgemeinen wenig bekannt ist. So können wir jetzt, nachdem die unmittelbare Pockengefahr beseitigt ist, darauf dringen, daß die Impfung nach ärztlicher Indikation durchgeführt wird, d. h. daß der Zeitpunkt der Vornahme der Impfung mehr als bisher von dem jeweiligen körperlichen Zustand des impfpflichtigen Kindes abhängig gemacht werden muß. Viele Bedenken gegen die allgemeine Impfung, deren hygienische Notwendigkeit nach wie vor außer Zweifel steht, könnten hierdurch überwunden werden.

Gemessen an den hervorragenden Ergebnissen und Fortschritten der Pockenimpfung ist auf dem Gebiet der Schutzimpfung gegen Viruskrankheiten in den letzten Jahrzehnten anscheinend nur wenig grundsätzlich Neues hinzugekommen. Und doch wäre es falsch, das zu unterschätzen, was geleistet worden ist. So hat z. B. die Wutschutzimpfung dadurch einen erheblichen Fortschritt gemacht, daß die nur sehr wenig übersehbare Methode der Austrocknung des virushaltigen Gewebes in den meisten Ländern ersetzt wurde durch die Dosierung mit Hilfe von Verdünnungen. Als Ausgangsmaterial wird in der Regel das zerriebene *Virus-fixe* aus dem Gehirn oder Rückenmark des Kaninchens verwendet. Auf experimentellem Wege läßt sich feststellen, bei welcher Verdünnung die Infektionstüchtigkeit der Verreibung erlischt und es ist daher leicht möglich, die Schutzimpfung so durchzuführen, daß zuerst nur eine unterschwellige Infektion mit lebendem *Virus* gesetzt wird. Der Grundsatz, die Behandlung des Gebissenen mit lebendem *Virus-fixe* zu beginnen, hat sich in den letzten Jahrzehnten immer mehr durchgesetzt. Die Erfolge der Schutzimpfung gegen die Tollwut sind durch die Änderung des Pasteurschen Verfahrens augenscheinlich verbessert worden, doch bleibt es im einzelnen Fall nach wie vor sehr schwierig, zu entscheiden, ob das Ausbleiben der Erkrankung auf die vorgenommene Schutzimpfung zurückzuführen ist oder auf die nicht erfolgte Infektion. Die jetzt in allen Kulturländern eingeführte Tollwutschutzimpfung hat dazu geführt, daß Todesfälle an Tollwut bei Geimpften zu den größten Seltenheiten gehören. Diese Tatsache allein sichert ihr die Anerkennung als einer unentbehrlichen Methode.

Ganz ähnlich wie die Pockenschutzimpfung hat sich auch die Tollwutimpfung rein empirisch entwickelt und die eingehendere Erforschung ihres Wesens begann erst, nachdem die praktischen

Ergebnisse schon erzielt waren. Diese Forschungsarbeit ist keineswegs abgeschlossen. Über das Wesen der Tollwutschutzimpfung wissen wir auch jetzt noch recht wenig. Wir wissen nicht einmal, ob die Schutzimpfung mit lebendem Virus-fixe eine allgemeine Infektion verursacht, oder ob auch hier schon die ausgesprochene Neurotropie des Virus wirksam wird und lediglich eine Infektion des Zentralnervensystems verursacht. Die in seltenen Fällen auftretenden Impfschädigungen in Gestalt von Landry-ähnlichen Zuständen scheinen für die letztere Vermutung zu sprechen. Das Ergebnis der Schutzimpfung ist eine Immunität, die auch durch virus-neutralisierende Antikörper im Blutserum des Geimpften nachgewiesen werden kann. Diese Tatsache spricht nun wieder mehr für eine vorausgegangene Allgemeininfektion.

Die jetzige Form der Wutschutzimpfung ist insofern mehr an den Vorgang bei der Pockenschutzimpfung angepaßt, als der verwendete Impfstoff das lebende Virus einer Variante des Tollwutvirus, nämlich des Virus-fixe enthält. Ob der Impfstoff nach der Methode Fermi-Semple durch Karbolzusatz zum Ausgangsmaterial, nämlich dem virushaltigen Kaninchenhirn, oder durch Glycerinverreibung des Ausgangsmaterials nach Calmette oder in einfacher Verreibung in Kochsalzlösung nach Högyes angesetzt wird, ist grundsätzlich gleich. Bei allen jetzt gebräuchlichen Methoden ist es das Wesentliche, daß das Virus-fixe bei den ersten Injektionen soweit verdünnt angewendet wird, daß keine oder nur geringe Impfreaktionen entstehen. Beibehalten ist immer noch die tägliche Zuführung von steigenden Virusmengen. Welche Formen der Reaktion zwischen Virus und Körperzelle bei diesem Vorgehen eintreten, ist noch ganz unbekannt.

Eine der gefährlichsten Seuchen der tropischen Länder, das Gelbfieber, ist als Viruskrankheit erkannt worden. Das in Nordamerika, Frankreich und in Holland besonders gepflegte Studium dieses Virus hat im Verlauf weniger Jahre zu wichtigen Fortschritten geführt. Für die Zwecke der praktischen Gelbfieberbekämpfung am wertvollsten war die gelungene Übertragung des Virus auf das Mäusehirn. Durch die Weiterführung des Virus im Mäusehirn ist man zu einer „neurotopen“ Modifikation des Virus gelangt, welche augenscheinlich einen erheblichen Teil ihrer Pathogenität für den Menschen verloren hat und welche auch beim Menschen keine besonders hervortretenden neurotopen Wirkungen äußert. Aus dem Mäusehirnvirus ließen sich Impfstoffe entwickeln, welche bereits in zahlreichen Versuchen am Menschen erprobt worden sind. Die Impfreaktionen verlaufen im allgemeinen mild und es kommt nur ganz selten zu erheblicheren Krankheitszuständen, aber es fehlen die charakteristischen Zeichen des Gelbfiebers. Durch das Auftreten der virus-neutralisierenden Substanzen im Blutserum der Geimpften läßt sich der Immunisierungswert der Impfung nachweisen. Es handelt sich also auch hier um ein Verfahren, welches dem der Pockenschutzimpfung nachgebildet ist: Verwendung eines Abkömmlings des Virus der natürlichen Seuche als Impfstoff und Erzeugung einer leichten Infektionskrankheit durch das lebende Virus.

Konnte man in den letzten Jahren schon erwarten, daß die Gelbfieberimpfung in der bisherigen Form zu einer praktischen wichtigen Bekämpfungsmaßregel werden könne, so hat sich neuerdings ergeben, daß die Anwendung dieses Mittels sich noch erheblich einfacher gestalten läßt, als es bisher zu erwarten war. Durch die Arbeit französischer Forscher in Westafrika ist die Möglichkeit erkannt worden, die Gelbfieberimpfung mit der Pockenschutzimpfung zu vereinigen. Sie haben gesehen, daß das als Impfstoff verwendete Virus aus dem Mäusehirn bei dem Menschen auch dann zur Ansiedlung und Vermehrung kommt, wenn es durch seichte Hautschnitte eingebracht wird. Hieraus entwickelte sich dann eine Schutzimpfungsmethode, welche bei einer einzigen Impfung

das Kuhpocken- und das Gelbfiebertvirus in gemischter Form anwendet. Nach den Mitteilungen, die ich vor einigen Wochen im Pasteur-Institut in Paris über dieses Verfahren erhielt, hat sich dieses kombinierte Verfahren in Westafrika gut bewährt. Die Pustelreaktion der Pockenimpfung verläuft regelmäßig und im Blut des kombinierten Geimpften sind noch nach einem Jahre die virusneutralisierenden Substanzen nachweisbar.

Diese neue kombinierte Schutzimpfung gegen Pocken und Gelbfieber kann für alle an der Kolonisierung Afrikas interessierten Völker von Bedeutung werden; denn dort sind Gelbfieber und Pocken längst noch nicht überwunden und können u. U. über ihre derzeitigen Verbreitungsgebiete hinaus verschleppt werden.

Zum Abschluß nun ein ganz kurzer Rückblick auf das, was bisher mit der Schutzimpfung gegen menschliche Viruskrankheiten erreicht ist.

Die Wutschutzimpfung hat die Kulturvölker von dem Schrecken der unheilbaren Tollwut-erkrankung befreit. Wenn sie auch noch keinen entscheidenden Einfluß auf die Verbreitung der Seuche haben konnte, so zeigen sich doch die Anfänge dazu. Die obligatorische Schutzimpfung aller Hunde scheint in Ungarn erfolgreich zu sein. Hiermit ist der Weg zu einer intensiven Bekämpfung der Tollwut gewiesen.

Die Gelbfieberimpfung ist noch in den Anfängen ihrer Entwicklung. Nach dem, was bisher erreicht worden ist, darf damit gerechnet werden, daß sie in absehbarer Zeit bei der Gelbfieberbekämpfung gleichberechtigt neben die hygienischen Bekämpfungsmethoden treten wird.

Die Pockenschutzimpfung schließlich hat, mindestens in Deutschland, einen Hochstand erreicht, der das Auftreten von Pockenepidemien als unmöglich erscheinen läßt. Wenn es gelingen sollte, die noch vorhandenen Pockenherde mit ähnlicher Wirksamkeit anzugreifen, dann ist der alte Traum, die Menschheit endgültig von den Pocken zu befreien, keine Utopie mehr. Die Voraussetzung hierfür muß allerdings sein, daß keines der jetzt gut geschützten Völker aus der Abwehrfront ausbricht und dem Pockenvirus neue Vermehrungsherde schafft.

Tuberkulose

Prof. Dr. R. Rössle, Berlin

Emil von Behring hat einmal von der „Komödie der Irrungen in der Tuberkulosegeschichte“ gesprochen. Tragischer als an ihm selbst hat sich an keinem der Großen, die um die Lösung des Problems gerungen haben, dieses Wort bewahrheitet. René Théophile Laennec, den Behring selbst als den größten unter seinen Vorgängern gekennzeichnet hat, verdient diese Anerkennung wegen der genialen Verbindung klinischer und pathologisch-anatomischer Forschung mit Recht und außerdem deshalb, weil er die Zusammengehörigkeit der tuberkelbildenden Prozesse unter sich und ihre Verwandtschaft mit der Schwindsucht erkannt hat; aber er hat sich in der Deutung des Wesens der Krankheit geirrt, deren knötchenbildende Form er zu den echten Neubildungen zählte und als den krebsigen Geschwülsten verwandt ansah. Rudolf Virchow, dessen Verdienste Behring in seinen historischen Abhandlungen zur Infektionslehre (1)¹⁾ auch in der Frage der Tuberkuloseforschung rühmt, hat mit der Verkennung der Mannigfaltigkeit der Erscheinungsformen der Tuberkulose die Entwicklung des Fortschritts in der Phthisiologie durch das Gewicht seiner genialen Persönlichkeit eine Zeitlang fast gehemmt. Angesichts der ungerechten und ungerechtfertigten Herabsetzung seiner Leistungen auf dem Gebiete der Tuberkulose auch in der neuesten Zeit und in der breitesten Öffentlichkeit sei deshalb ausdrücklich bei der heutigen Gelegenheit der Anerkennung gedacht, die ihm des öfteren Behring gezollt hat. In seinem berühmten Kasseler Vortrag von 1903 (2) spricht Behring von „Virchows unvergleichlicher Lebensarbeit auf dem Gebiet der Tuberkulose“. Darin, daß er sich in wesentlichen Punkten getäuscht hat, unterscheidet er sich nicht von den anderen Großen, die um die Lösung dieses pathologischen Problems gerungen haben. In einem Punkt hat aber die kühle Skepsis Virchows recht behalten, daß durch die bakteriologische Klärung der Krankheitsursache das Wesen der Krankheit Tuberkulose nicht erschöpfend verständlich geworden ist. So gibt auch Behring Virchow ausdrücklich darin recht, „daß die Bakterien keine *causa sufficiens* für eine Krankheit sind“. Die Entdeckung des Tuberkulosebazillus durch Robert Koch, so grundlegend und entscheidend sie auch für die Zukunft für die Tuberkulosebekämpfung bleiben wird, war für alle Welt und nicht zum wenigsten für den Entdecker selbst von einem schweren Rückschlag gefolgt; das Tuberkulin erwies sich nicht als das ersehnte Mittel für die leidenden Menschen und Tiere.

Als Vertreter der Pathologie empfinde ich die Aufforderung zu diesem Festvortrage um so stärker als eine Ehre, als ich daraus zu entnehmen hoffe, daß auch heute noch die allgemeine Pathologie und die pathologische Anatomie als Grundlagen in der Beurteilung der tuberkulösen Krankheitsprozesse und der experimentell oder am Krankenbett erzielten Heilerfolge dienen können. Es kann nicht meine Aufgabe sein, Behrings großartigen, über zwei Jahrzehnte mit fanatischer Erbitterung geführten Kampf um die Erfindung von Heil- und Schutzmitteln gegen die Tuberkulose zu schildern oder Erfolge und Mißerfolge ins Gedächtnis zurückzurufen. Ich sehe es vielmehr als meine Aufgabe an, Behrings Auffassung über die Pathogenese der Tuberkulose zu kennzeichnen und sie mit unseren heutigen Anschauungen zu vergleichen.

Wenn ich einleitend gesagt habe, daß eine besonders große Tragik in den Bemühungen Behrings um das Tuberkuloseproblem liegt, so war damit nicht allein der Umstand gemeint, daß ihm der

¹⁾ Literaturangaben S. 199.

letzte Erfolg in den ihm am meisten am Herzen liegenden Heilbestrebungen versagt blieb, sondern ich sehe die Tragik auch in seinem Festhalten an irr tümlichen Ansichten über die Phthisiogenese.

War sein Irren aber, so wird man fragen, nicht etwa einfach zeitbedingt und verständlich mangels besserer Erkenntnis? Diese Frage kann man nun leider nicht restlos bejahen. Behring hat sich verschiedentlich selbst als Humoralpathologen bezeichnet. Er war durch keine morphologische Schule gegangen, als er in Kochs Institut die Antitoxine der Diphtherie- und Tetanuserreger entdeckte und dann in genialer Weise ihre therapeutische Verwertung in Form der passiven Immunisierung erforschte. Mag sein, daß die Unvoreingenommenheit im biologischen Denken seinem Geist auch die Freiheit zur Erfassung so neuer Wege mit gegeben hat! Offenbar besaß er kein besonderes Organ für gestaltliche Betrachtungsweise und hielt an einigen wenigen morphologischen Unterlagen fest, von deren Richtigkeit und Tragweite er glaubte, sich überzeugt zu haben. Sonst ist es nicht zu verstehen, daß er im dauernden Verkehr mit so bedeutenden Fachvertretern der Pathologischen Anatomie wie F. Marchand, R. Beneke, L. Aschoff und M. B. Schmidt hartnäckig bei tatsächlich überholten und unhaltbaren Ansichten bleiben konnte.

Dies ist um so erstaunlicher, als Behring ein medizin-historisch gebildeter und in bezug auf einschlägige zeitgenössische Veröffentlichungen selten beleserter Mann war, wie ich aus der einzigen flüchtigen Begegnung mit ihm weiß. Auch war er sich der Einseitigkeit rein humoralpathologischer Einstellung voll bewußt. In seiner Abhandlung zur Geschichte der antitoxischen Antikörper sagt Behring (3): „In der Tat kann es ja nur eine Solidarpathologie oder Cellularpathologie geben und nie eine Humoralpathologie, da die leblosen Körperflüssigkeiten von keinem *παθος*, von keiner Krankheit befallen werden können.“

Vertieft man sich in den geistigen Kampf, den Behring mit der Tuberkulose bis zu seiner Erschöpfung geführt hat, so empfindet man gerade den Gegensatz zwischen der Beharrlichkeit in den pathogenetischen Grundanschauungen und der von Hoffnung zu Hoffnung vorwärtstürmenden experimentellen Arbeit für sein Genie ebenso sehr als kennzeichnend wie als tragisch. Ausgegangen war er dabei ursprünglich von der ihm durch die Diphtherieforschung nahegelegten Frage nach antitoxischen Reaktionen gegen die Gifte des Tuberkelbazillus und erst rund zehn Jahre später, im Anschluß an die Auseinandersetzung über die Bedeutung der Perlsuchtbazillen für die menschliche Tuberkulose, die durch Kochs Vortrag auf dem Londoner internationalen Kongreß (1901) ausgelöst worden war, gestaltete sich Behrings Vorstellung von der Phthisiogenese, die er dann später immer wieder in die viel zitierten zwei Hauptsätze zusammenfaßte (4):

- „1. Die Säuglingsmilch ist die Hauptquelle für die Schwindsuchtsentstehung.
2. Die Schwindsucht ist nur der letzte Vers von dem Liede, dessen erster Vers dem Säugling schon an der Wiege gesungen wurde.“

Der erste Hauptsatz faßt das ätiologische, der zweite das pathogenetische Glaubensbekenntnis Behrings zusammen. Wenn Behring die Säuglingsmilch als die Hauptquelle der Ansteckung mit Tuberkelbazillen bezeichnete, so hat er zwar auch die mütterliche und die Ammenmilch im Auge gehabt, aber als die größte und häufigste Gefahr den Typus *bovinus* bei der künstlichen Ernährung mit Kuhmilch gemeint. Während Koch sich in London für die Unschädlichkeit des Rinderbazillus für den Menschen ausgesprochen hatte, vertrat Behring die „Artgleichheit“ der menschlichen und tierischen Tuberkelbazillen, bezeichnete aber geradezu die Rinderbazillen „für noch gefährlicher“ als die menschlichen. Wenn der Typus *humanus* beim Menschen häufiger gefunden werde, so sei

daran nur die häufigere Exposition mit diesem Typ schuld; außerdem vertrat Behring die Ansicht von der Wandlungsfähigkeit der Typen, und zwar in dem doppelten Sinne der Übergänge des Typus bovinus in den humanus und umgekehrt, eine Ansicht, die bekanntlich noch heute vertreten wird.

Die Anerkennung wissenschaftlicher Befunde geht oft in Wellenform: Zeiten besonderer Hervorhebung wechseln mit Zeiten von Vernachlässigung. Als Villemin in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts den Nachweis von der ansteckenden Natur tuberkulöser Veränderungen durch Übertragung menschlicher Tuberkulose auf Tiere (Kaninchen, Meerschweinchen, Ziegen und Hunde) erbracht hatte, lag die Frage nahe, ob nicht auch umgekehrt die Tiertuberkulose, deren Verwandtschaft mit der menschlichen bereits geklärt schien, für den Menschen ansteckend sei, eine Frage, die naturgemäß erst nach der Typenbestimmung der Erreger im Kulturversuch geklärt werden konnte. Aber schon 1879, also wenige Jahre vor Kochs Entdeckung des Tuberkelbazillus, hat Virchow seine warnende Stimme in einem Vortrag „über die Verhütung von Tierseuchen“ (5) erhoben und die Möglichkeit der Entstehung „tuberkulöser Affektionen des Darms, der Mesenterialdrüsen und anderer Teile“ durch Milch perlsüchtiger Kühe erörtert, wie er hinzufügte „eine für den Neugeborenen außerordentlich wichtige Frage“. Dann war die Frage fast in Vergessenheit geraten und schien auf einem Tiefpunkt angelangt, als R. Koch es in London als das Ergebnis seiner langjährigen Untersuchungen aussprach, daß die Bedeutung der Infektion durch Milch, Butter und Fleisch von verdächtigen Tieren „kaum größer zu schätzen sei als diejenige durch Vererbung“ (worunter er wohl damals die plazentare Infektion verstand). Koch sprach geradezu von einer Seltenheit der primären Darmtuberkulose. Seitdem haben pathologisch-anatomische und bakteriologische Untersuchungen diese Streitfrage geklärt. Die ersteren gehen auf meinen Lehrer Arnold Heller (6) zurück, der für Kiel die hohe Zahl von 37% primärer Darmtuberkulosen bei an Diphtherie gestorbenen Kindern fand; sie war teils der Genauigkeit seiner Beobachtung, teils — wie sich später herausstellte — geographischen Sonderverhältnissen zuzuschreiben. Johannes Orth, der in die Statistik Hellers zuerst Zweifel setzen wollte, mußte sich später auf Grund der in Berlin von den Heller-Schülern Wagener (7) und Edens (8) angestellten Untersuchungen von einem gleichfalls hohen Vorkommen der primären Darmtuberkulose in Berlin überzeugen lassen. Beitzke (9) fand an einem unausgewählten Sektionsgut des Orthschen Institutes 18,4% primäre Darmtuberkulose. Ich selbst habe mich von den großen örtlichen Unterschieden wiederholt überzeugen können; so habe ich in siebenjähriger Tätigkeit in Basel keinen Fall von primärer und alleiniger Mesenterialdrüsen-Tuberkulose gesehen.

Im ganzen findet sich in Norddeutschland wesentlich mehr primäre Darm- bzw. Mesenterialtuberkulose als in Süddeutschland und in der Ostmark und ähnliche Unterschiede sind in Großbritannien zwischen Schottland und England festgestellt worden. Den geographischen Häufungen entsprechen nun anscheinend überall die zahlreicheren Infektionen mit dem Typus bovinus: wo die Fütterungstuberkulose sich häufig erweist, findet sich auch der Rinderbazillus häufig, und zwar anscheinend dann nicht bloß für die intestinalen Herde, sondern auch verhältnismäßig häufig für andere Lokalisationen.

Es berührt eigentümlich, daß Behring sich nicht mehr auf die seiner Lehre so günstigen pathologisch-anatomischen Statistiken gestützt hat; er erwähnt sie nur beiläufig; vielleicht genügten sie noch immer nicht seiner Überzeugung von der weit überragenden Bedeutung der intestinalen Infektion gegenüber der Inhalationstuberkulose.

Wenn es heute für uns feststeht, daß R. Koch die Bedeutung der Fütterungstuberkulose unterschätzt, Behring sie überschätzt hat, so mag doch daran erinnert werden, daß die erwähnte Wellenbewegung in dieser Frage immer noch nicht zur Ruhe gekommen ist. Die Tatsache, daß noch auf der diesjährigen kinderheilkundlichen Tagung die Fütterungstuberkulose zum Gegenstand der Berichterstattung durch Kinderärzte (Bessau und Kleinschmidt), Bakteriologen (B. Lange) und durch einen Vertreter der Tierheilkunde (Müssemeier) gemacht wurde, um erneut die Gefahren der Ansteckung mit Tuberkelbazillen der Milch in das Bewußtsein der Ärzte und Gesetzgeber zurückzurufen, zeigt, daß selbst ein Behring dort, wo er mit Recht seine warnende Stimme erhoben hat, es vergeblich getan hat.

Wenn wir uns fragen, wieso dies möglich gewesen ist, so dürfte die Antwort in der Tatsache zu sehen sein, daß Behring sich mit seinem zweiten Hauptsatze noch mehr als mit dem ersten in einem Irrtum befunden hat. Er besagt, daß schon der Säugling, durch die die Darmschleimhaut passierende Infektion mit dem Rinderbazillus, zum Schwindsuchtskandidaten gestempelt wird. Nie hat die Anschauung vom sogenannten schicksalsmäßigen Verlauf der Schwindsucht eine schärfere Fassung erhalten, auch nicht von seiten derjenigen Forscher, welche heute die erbliche Disposition zur Tuberkulose im Sinne einer spezifischen Resistenzverminderung gegen den Tuberkelbazillus so stark betonen. Weder für Koch noch für Behring hatte die Vererbung in der Phthisiogenese irgendein Gewicht; während aber Koch unter Vererbung dabei offenbar nicht den Begriff verband, wie wir ihn heute verstehen, hat Behring in klaren Worten die erbliche Belastung im heutigen Sinne abgelehnt. U. a. sagt er, daß es nicht einzusehen sei, wieso bei der dem Menschen eigentümlichen hochgradigen Rassedisposition zu Tuberkulose die Verhältnisse anders liegen sollten als bei der generellen und gleichmäßigen Ansteckungsfähigkeit der empfänglichen Tierarten, für deren Rassen und Stämme er Unterschiede der Disposition ablehnt. Wenn sich die neuesten Ergebnisse von Eugen Fischer und K. Diehl bestätigen sollten, daß selbst in nahe verwandten Stämmen von Kaninchen sich erbliche Unterschiede in der Auswirkung gleichgearteter Impfungen mit Tuberkelbazillen zeigen können, so würde man auch diese bisher vielfach vertretene Ansicht Behrings nicht aufrechterhalten können.

In den Augen Behrings bestimmten allein zwei Bedingungen das Schicksal des tuberkulös infizierten Menschen: erstens die Virulenz und die Dosis des Erregers und zweitens die durch die Erstinfektion erfolgte Umstimmung des Organismus. Die mit der letzteren verbundene veränderte Reaktionslage konnte weiter durch hinzutretende schwächende Umstände sich zuungunsten des Verlaufs der Krankheit auswirken.

Für Behring war der Rinderbazillus der gefährlichere. Diese Ansicht wird heute von den Bakteriologen überwiegend nicht mehr geteilt. Aber auch die statistischen und pathologisch-anatomischen Erfahrungen sprechen dagegen. Die statistischen insofern, als Schwindsucht dort nicht häufiger ist, wo sich die geographischen Häufungen der primären Darmtuberkulose gefunden haben. Im Gegenteil sind gerade die Länder, wie Holland und Dänemark, wo viel rohe Milch, speziell auf dem Lande, getrunken wird, diejenigen mit der schwächsten Tuberkulosesterblichkeit in Europa. Ob dies allein oder wesentlich der besseren Stallhygiene und der wirksameren Bekämpfung der Rindertuberkulose zu verdanken ist, entzieht sich meiner Beurteilung. In Dänemark ist jedenfalls die primäre Darmtuberkulose nicht selten. In Norddeutschland scheint sie noch heute, wie zur Zeit von Hellers Untersuchungen in Kiel, Anfang dieses Jahrhunderts, ungewöhn-

lich häufig zu sein; nach einer Statistik des Greifswalder Pathologischen Instituts (10) machten die primären Mesenterialdrüsentuberkulosen ein Fünftel aller nachweisbaren Primärinfekte, für das Kindesalter bis zu zehn Jahren sogar nahezu die Hälfte der Gesamtzahl aller Primärinfekte aus. Damit wird aber auch die sonstige Erfahrung bestätigt, daß mit zunehmendem Alter die Zahl der pulmonalen Primärkomplexe ansteigt. Es gehört sicher, entgegen einer Annahme Behrings, zu den Ausnahmen, daß ein Erwachsener sich eine primäre Darm- oder Mesenterialtuberkulose zuzieht. Freilich liegen für die hier zutage tretende Bevorzugung des frühen Kindesalters andere Gründe vor, als die angebliche Schutzlosigkeit der Säuglinge in Form der Durchlässigkeit der Darmwand, die Behring für diese geltend gemacht hat. Zudem ist nach den Sektionsstatistiken nicht das eigentliche Säuglingsalter, sondern sind die folgenden Kleinkinderjahre besonders belastet. Wie oft die primäre Mesenterialdrüsentuberkulose so ausheilt, daß wir sie später anatomisch nicht mehr nachweisen können, wissen wir nicht. Nach den Erfahrungen Bessaus (mündliche Mitteilung) können die Röntgenshatten verkalkter Gekröselymphknoten wieder verschwinden. Sicher ist, daß überhaupt bei einer erheblichen Zahl von tuberkulose-infiziert gewesenen Menschen die Spuren der Primärtuberkulose unsichtbar werden können. Besonders ist dies bei den an Lungenphthise Gestorbenen der Fall. Schürmann (1930) fand bei einer mit besonderer Sorgfalt durchgeführten Durchmusterung eines unausgewählten Sektionsgutes (in Hamburg), daß in den Fällen mit postprimärer Tuberkulose der ursprüngliche Primärkomplex in 3,62 v. H. nicht auffindbar war. Jedenfalls kann man sich — ohne besonders darauf gerichtete Aufmerksamkeit — dem deutlichen Eindruck nicht entziehen, daß die häufig gefundenen großen Kalkherde im Gekröse, vor allem diejenigen im Ileozökalwinkel, in der Mehrzahl reine Nebenbefunde bei Erwachsenen sind und ohne die Folge weiterer tuberkulöser Durchseuchung jeweils geblieben sind. Gerade ihre im Vergleich zu den Bronchialdrüsen häufige besondere Größe läßt darauf schließen, daß es sich zudem seinerzeit um eine recht massige Infektion gehandelt haben dürfte und daß solche trotzdem dort weniger gefährlich als in den Hals- oder Lungenlymphknoten ist.

Damit soll selbstverständlich das Vorkommen der Generalisation vom tuberkulösen Primärinfekt des Verdauungskanals aus nicht gelehrt werden, aber es wird entsprechend der verschiedenen geographischen Verbreitung dieses Primärinfekts ebenso nur eine örtlich verschiedene Bedeutung beanspruchen dürfen. Eine spurlose Durchwanderung der Schleimhaut und der regionalen Drüsen des Darms, wie sie sogar J. Orth (11) vertreten hat, ist sowohl vom anatomischen als vom experimentellen Standpunkt abzulehnen. Immerhin haben Miliartuberkulose und tuberkulöse Meningitis nicht selten nach dem anatomischen Bilde ihre Quellen im Gekröse und auch die bakteriologischen Untersuchungen weisen auf diesen Zusammenhang hin. Den Typus bovinus fand Möllers (1927) bei generalisierten Tuberkulosen in 11,6% aller Fälle (Kinder und Erwachsene zusammengenommen), A. St. Griffith in England bei Meningitis tuberculosa in 27,3% (bei Kindern bis zu 15 Jahren in 34%); in einer anderen Reihe von 110 Fällen tuberkulöser Meningitis Typus bovinus in 21,8%; Th. Madsen in Jütland im selben Alter zwischen 46 und 68%; B. Lange fand ihn bei Meningitis tub. in 10% (in Kiel wiederum bis über 30%!); Griffith sowohl wie Lange schätzen die Pathogenität des Bovinus allgemein hoch ein, der erstere spricht bei den durch ihn bewirkten Generalisationen sogar von „ganz besonders schweren Fällen“. In diesem Punkte hat Behring durch neuere Untersuchungen eine Bestätigung seiner Ansicht von der Gefährlichkeit des Rinderbazillus erhalten.

Die Sachlage hat sich aber in einem wesentlichen Punkte, den Behring nicht voraussehen konnte, seit seiner Schaffenszeit verschoben. Die Primärinfektion des Menschen galt bis vor wenigen Jahren als ein fast ausschließlich im Kindesalter erfolgendes Ereignis. Nach Ausweis der positiven Tuberkulinreaktion galten rund 90% nicht nur der Erwachsenen, sondern schon der Vierzehnjährigen als allergisiert; unter dem Einfluß der wirksamen Tuberkulosebekämpfung, bestehend in häufigerer Erkennung und Isolierung der ansteckenden Kranken, in der verbesserten Behandlung und in Aufklärung der Bevölkerung, hat in den letzten Jahren die Verschiebung der Erstinfektion in spätere Lebensjahre mehr und mehr zugenommen. Nach Erfahrungen aus Skandinavien zeigen Erwachsene oft erst mit 30 Jahren erstmalig eine positive Tuberkulinreaktion (Scheel-Oslo); von den in das Osloer Ullevål Hospital im Alter von 21 bis 24 Jahren eintretenden Schwestern zeigten in verschiedenen Jahrgängen zwischen 50 bis 66% noch eine negative Tuberkulinprobe (was für Jugendliche als Durchschnitt, zur Zeit auch für Deutschland gelten dürfte); diese wurde dann allerdings binnen drei Jahren bei allen Schwestern positiv (Heimbeck). Die Berichtserstatter über die Frage der Gunst oder Ungunst späterworbener Primärinfektionen auf dem Internationalen Tuberkulose-Kongreß in Lissabon 1937, darunter Redeker, kamen zu dem Schluß, daß durch diese Verspätung die Prognose der Tuberkulose nicht verschlechtert wird. Auch B. Lange lehnt die Meinung Behrings und Römers ab, daß der erstmals infizierte Erwachsene schutzlos sei (12).

Mit diesen Feststellungen der zunehmenden Seltenheit der frühkindlichen Primärinfektionen verlieren die Behringschen Hauptsätze noch mehr an Tragkraft.

Wie steht es nun aber mit der weiteren Lehre Behrings von der Phthisiogenese aus ursprünglich intestinaler Infektion? Im allgemeinen vermag die pathologische Anatomie den Gang der Tuberkulose durch den Körper mit großer Genauigkeit zu verfolgen. Der Primärkomplex, zuerst von A. Ghon (1912) in seiner Bedeutung klar erkannt, zeigt mit Sicherheit die Infektionspforte selbst dann an, wenn bei frühem Verschwinden des Primäraffekts nur die obligate Drüsenmetastase vorliegt. Je massiger und virulenter die Infektion, desto weniger verborgen bleibt aber schon die Berührungsstelle an der Eintrittspforte im Bereich der Schleimhäute, wie die Untersuchungen der Opfer der Lübecker intestinalen Fehlimpfung durch P. Schürmann (13) gezeigt haben. Fast immer (in 98%) war in dieser Beobachtungsreihe der Darmweg beteiligt. Sie haben weiter gezeigt, daß und wie oft nebeneinander mehrfache Primärkomplexe entstehen, ohne sich sichtbar zu beeinflussen; unter 60 Fällen war elfmal am Dünndarm allein der Primärkomplex, die Lunge niemals allein der Sitz desselben, nur zweimal Lunge mit Darm, aber siebenundzwanzigmal Dünndarm und Halsorgane (Epipharynx, Tonsillen usw.) zusammen ergriffen.

Behring hat bis zuletzt die Entstehung der Lungentuberkulose durch Einatmung von Tuberkelbazillen für „epidemiologisch“ unwichtig gehalten und als den praktisch allein in Betracht zu ziehenden Weg der Infektion zur Lunge deren hämatogenen Befall angesehen. Ja selbst von den infizierten Schleimhäuten des Mundes und des Rachens aus sollte der Erreger auf dem Lymph- und Blutwege die Lunge erreichen.

Auch die Irrtümer eines genialen Forschers haben ihre Verdienste; sie rufen die Sachverständigen von allen Seiten auf den Plan und so hat die Lehre Behrings eine Summe von Aufklärung über strittige oder bis dahin nicht einmal beachtete Fragen gebracht, wie die über die wahre Bedeutung der Flüggeschen Tröpfchen- und Staubinhalationen, über die Abgrenzung der Lymphgebiete im menschlichen Körper, über den Transport unbeweglicher Fremdkörper wie Ruß und

Bakterien und seine Reichweite. Trotzdem bleibt es bedauerlich, daß Behring in seiner Voreingenommenheit gegen die pathologisch-anatomische Forschung sich nicht Umwege und Enttäuschungen erspart hat, die ihm ohnedies seine Bestrebungen auf seinem eigensten serologisch-therapeutischen Arbeitsgebiet in so tragischer Weise gebracht haben.

Was die hämatogene Lungentuberkulose anbelangt, so ist sie zweifellos eine Zeitlang unterschätzt worden. Viele halten sie heute für den häufigeren Ausgangspunkt der postprimären Tuberkulose als die exogene Superinfektion und darüber ist wohl kein Zweifel, daß sie auch den Anfang einer fortschreitenden Phthise bilden kann. Kein geringerer Kenner der pathologischen Anatomie der Lungentuberkulose als Johannes Orth ist Behring in seiner hohen Einschätzung derselben beigetreten (14), hat aber ausdrücklich auf die Schwierigkeit der Unterscheidung von hämatogenen und bronchogenen Herden aufmerksam gemacht. Dies ist insbesondere deshalb der Fall, weil schon bei so sicher hämatogenen Streuungen wie bei der Miliartuberkulose oft im Mittelpunkt der Herde Alveolargänge und Bronchiolen angetroffen werden, wie Orth mit Recht hervorhebt, so daß ich mir schon oft die Frage vorgelegt habe, ob es denn nicht wie für Niere, Gallengänge und genitale Schleimhäute auch an den Bronchien Ausscheidungsorte für Tuberkelbazillen und damit die Möglichkeit einer Ausscheidungstuberkulose der Bronchien gibt. Wenn nun gar bei sicher embolischer Lungentuberkulose auch Tuberkel in der Schleimhaut von mittelgroßen Bronchien gefunden werden (Orth), so fällt natürlich jede Möglichkeit erst recht fort, solche Ereignisse von den ebenfalls in den Bronchien primär haftenden exogenen Superinfektionen zu unterscheiden. Es würde hier zu weit führen, die triftigen Gründe vorzubringen, welche m. E. im ganzen genommen doch der exogenen Reinfektion das Übergewicht in der Schwindsuchtsentstehung verleihen.

Behring hat übrigens eine exogene späte Reinfektion durch Inhalation von Tuberkelbazillen als mögliche Ursache der Lungenschwindsucht durchaus anerkannt (15). Im Grunde genommen lag ihm offensichtlich auch weniger an dem Weg, den der Tuberkelbazillus zur Lunge nimmt, als vielmehr — wenn man den Kern seiner Anschauungen herauschält, die im einzelnen vielfach gewechselt haben — an der entscheidenden Veränderung der Empfindlichkeit durch die früh erworbene intestinale Infektion. E. v. Behring war in der Tat der erste, der die Allergie als einen entscheidenden Grundvorgang in der Gestaltung des tuberkulösen Prozesses erkannt hat. Dies ist sein bleibendes großes Verdienst um die Lehre von der Tuberkulose. Bemerkenswerterweise hat er sich aber, so viel ich sehe, nie zu der naheliegenden Frage geäußert, was denn nun in all der Zwischenzeit geschieht, zwischen der von ihm so starr und stark betonten intestinalen Infektion des Säuglings und der notorisch doch meist erst in der Spätpubertät oder beim jungen erwachsenen Menschen einsetzenden Phthise. Es liegt nach seinen eigenen experimentellen Erfahrungen nahe, zu denken, daß er mit einer lange dauernden latenten Infektion rechnete, nachdem ihm diese Erscheinung aus seinen Versuchen der Schutzimpfung, hier als sehr unerwünschte Erscheinung, bekannt gewesen sein dürfte. Die Behandlung mit abgeschwächten Tuberkelbazillen führt bekanntlich zu einem u. U. sehr langen Verweilen derselben im infizierten Tierkörper. Die Haftung lebender Tuberkelbazillen, die sogenannte Bazillose, ist auch für gesunde menschliche Gewebe des früher Infizierten erwiesen. Unter anderen hat Schürmann mit Lungen-, Lymphknoten- und Milzgewebe von Menschen, die außer einem abgeheilten Primärkomplex keine anatomische Tuberkulose aufwiesen, zuweilen im Tierversuch eine fortschreitende Tuberkulose erzeugen können (16).

Wie nun aber Behring sich die Überbrückung von der wirksamen Säuglingsinfektion zur Pubertäts- und späteren Phthise auch vorgestellt haben mag, sicher ist, daß die Quintessenz seiner Lehre auf immunobiologischer Grundlage beruht. Ausgegangen war er von der Suche nach Antikörpern gegen die Gifte des Tuberkelbazillus und immer wieder kehrte er in seinen phthisiogenetischen Gedankengängen zu der Grundtatsache zurück, daß der einmal infiziert gewesene Mensch gegen neue Ansteckungen mit dem Tuberkelbazillus sich verändert zeigt. Von der Diphtherie und dem Tetanus herkommend, legte er sich die Frage vor, warum der tuberkulöse Mensch nicht genügend Tuberkuloseantitoxine bilde. Die positiven Tuberkulinreaktionen mußten als ein Beweis für die erworbene Überempfindlichkeit gegen das Gift der Tuberkelbazillen bewertet werden und da diese Überempfindlichkeit sich schon sehr frühzeitig nach der Infektion verriet, so lag es nahe, in den infantilen tuberkulösen Infektionen die Prädisposition zur späteren Lungenschwindsucht zu sehen.

Was Behring in genialer Weise als erster erfaßt hat, ist also die Tatsache, daß die Schwindsucht eine Form der Tuberkulose ist, die im allgemeinen nur auf Grund einer vorbereitenden Erst-erkrankung durch den Tuberkelbazillus, also als zweite Krankheit entsteht. Er hat klar gesehen, daß in der Schwindsuchtsentstehung ein wichtiger Zeitfaktor steckt, deshalb sprach er von ihr als dem Ende des Liedes, dessen erster Vers dem Säugling in der Wiege gesungen wird. Diesem Zeitfaktor war er auch im Tierversuch begegnet, er bestätigte (17) die zuerst durch v. Baumgarten gemachte Beobachtung, daß Versuchstiere nur dann eine der menschlichen Schwindsucht ähnliche kavernöse Lungentuberkulose bekommen, wenn sie infolge der Impfung mit geringen Dosen schwach virulenter Bazillen oder wie Behring fand, infolge eines genügenden erworbenen Schutzes lange genug lebten, d. h. Meerschweinchen mindestens monatelang, Ziegen zwei bis drei Jahre.

Von der Schwindsucht abgesehen, hat Behring noch andere Erscheinungen der postprimären Tuberkulose immunobiologisch zu klären gesucht; so spricht er, offenbar in Anlehnung an den Kochschen Grundversuch, davon, daß „tuberkulinempfindlich gewordene Individuen zu Herd-erkrankungen an der Eintrittsstelle für das Tuberkulose-Virus neigen“ (18)! Und bezüglich der kavernösen Tuberkulose drückte er sich in seinem Kasseler Vortrage (19) folgendermaßen aus: „So halte ich auch die Gewebszerstörung bei der menschlichen Lungenschwindsucht für den Ausdruck einer Infektion bei einem durch frühzeitigen Import von Tuberkelbazillen weniger tuberkulinempfindlich gewordenen Individuum.“ Dabei war er aber von dem Vorkommen hochgradiger Immunität beim Menschen gegen tuberkulöse Neuansteckung überzeugt, wie sein wiederholter Hinweis auf das Gesundbleiben stark exponierter Personen, wie der Laryngologen, und auf sich selbst und seine Mitarbeiter zeigt.

Bekanntlich sind in der Folgezeit mannigfache Versuche gemacht worden, die wechselnden Erscheinungsformen der menschlichen Tuberkulose mit immunobiologischen Vorstellungen zu unterbauen. Noch heute haben unsere Anschauungen hierüber etwas durchaus Unfertiges, aber die Schwierigkeiten sind wenigstens durch die zahlreichen experimentellen Untersuchungen, die nicht zum mindesten von Behring-Schülern wie Römer und noch neuerdings aus den Laboratorien der Behringwerke hervorgegangen sind, klarer umgrenzt worden. Eine Erkenntnis scheint mir insbesondere einen wesentlichen Fortschritt zu bedeuten. Wenn es das Verdienst Behrings gewesen ist, die Bedeutung einer Vorinfektion für die Entstehung der menschlichen Lungenschwindsucht als erster klar erfaßt zu haben, so blieb als ein Haupteinwand der lange zeitliche Abstand zwischen

der nach seiner Theorie entscheidenden Infektion im Säuglingsalter und dem Ausbruch der Phthise bestehen. Das Verdienst K. E. Rankes mit seiner Stadieneinteilung der menschlichen Tuberkulose war es wiederum, den Gang der Krankheit als mehr geschlossene Entwicklung erklärt zu haben durch die zeitlich nähere Aufeinanderfolge einer ersten Periode der Sensibilisierung durch den Primärkomplex, die zweite Periode der Generalisation im Zustande der Überempfindlichkeit, der sich dann die dritte Periode der relativen Immunität mit der lokalisierten Organtuberkulose anschloß. So fruchtbar die von Ranke entwickelten Vorstellungen gewesen sind und so viel auch als bleibender Besitz anerkannt werden darf, so wenig zutreffend erscheint uns heute gerade seine Gleichsetzung der anatomisch-klinischen Stadien der Krankheit mit immunobiologischen Fixierungen der Reaktionslage. Denn, um nur einen Haupteinwand zu erwähnen, es vollzieht sich schon während der Entwicklung des Primäraffekts eine immunobiologisch durchaus nicht einheitliche Allergisierung des Organismus. Auch das in allen „Stadien“ anzutreffende Nebeneinander von produktiven, erfahrungsgemäß prognostisch günstigen und von exsudativen, verkäsenden, erfahrungsgemäß ungünstigen Veränderungen war durch ein immunologisches Kennwort, das eine längere Periode der Krankheit charakterisieren sollte, nicht befriedigend zu erklären. Eben dieses verwirrende tatsächliche Durcheinander widersprechender Befunde zeigt uns klinisch und anatomisch immer wieder, daß wir mit der Vorstellung einer längere Zeit den Schauplatz der Krankheit beherrschenden einheitlichen Reaktionslage nicht durchkommen können. Zum Teil daher rühren denn auch die unbefriedigenden Erörterungen über die Beziehung von Überempfindlichkeit zu Immunität, die gerade an dem schwierigsten Objekt, der Tuberkulose, naturgemäß lange unfruchtbar bleiben mußten.

Als ein entscheidender Fortschritt war es dann anzusehen, als unter der Führung von Röntgenologen und Klinikern, in erster Linie Redekers und Aßmanns, der Nachweis erbracht wurde, daß entscheidende Wandlungen im Charakter der Krankheit in sehr kurzer Zeit sich einstellen und durch mehr oder minder flüchtige tuberkulöse Exsudationen, „Infiltrationen“ genannt, bedingt sein konnten. Aber erst die Tierversuche, welche nach dem Modell der menschlichen Tuberkulose im Sinne von Behring mit einer Vorimpfung und einer späteren Superinfektion angestellt worden sind, haben zusammen mit den klinisch verfolgten Schwankungen der Tuberkulinempfindlichkeit der Kranken (K. Ossoinig (20)) wenigstens diesen einen Punkt geklärt, daß wir mit einem u. U. zeitlich sehr begrenzten Verhalten der die Resistenz mitbedingenden humoralen Zustände zu rechnen haben, sozusagen mit zeitlichen Mikrostadien im Vergleich zu den Zeiträumen, welche die genannten älteren Theorien (Behring, Ranke) angesetzt haben. So beobachteten Bieling und Oelrichs (21) bei ihren Vorimpfungen von Kaninchenhoden mit lebenden avirulenten Tuberkelbazillen, daß die Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin und die Resistenzerhöhung gegen eine intravenöse Nachimpfung mit virulenten Bazillen schon binnen zwei Tagen nachweisbar war, daß aber die Tuberkulinempfindlichkeit in kurzer Zeit bis zum fast vollkommenen Verschwinden der Reaktionen wieder abfallen konnte (22). Pagel sah bei gleichzeitiger Einbringung von Tuberkelbazillen und Tuberkulin im Gewebe spezifisch allergisierter Tiere tuberkulöse Granulome schon binnen drei Tagen entstehen. Im Gegensatz zu dieser Labilität steht dann wiederum als Rätsel die Dauerhaftigkeit der positiven Tuberkulinreaktionen bei den meisten „gesunden“ Erwachsenen und die offenbar oft vorkommende, schon vorhin erwähnte „bombensichere“ Immunität gewisser Menschen gegen Superinfektionen. Bekanntlich rechnet man damit, daß diese Immunität und die

Tuberkulinempfindlichkeit beim Menschen durch latente Infektionen unterhalten wird. Sie scheint aber auch dann noch bestanden zu haben, wenn wir in den alten Kalkherden der Verstorbenen keine Tuberkelbazillen mehr nachweisen können. Infolgedessen ergibt sich die Frage, ob wir in solchen Fällen nicht schließlich mit einer zellgebundenen Immunität wie bei Virusinfektionen zu rechnen haben, zumal alle Versuche, besondere wirksame humorale Antikörper bei der Tuberkulose zu finden, nicht geglückt sind.

Es kann nicht geleugnet werden, daß wir bei aller noch bestehenden Beschränkung unserer Einsicht in das Wesen der Tuberkulose durch die vereinigten Forschungsweisen, vor allem durch den Vergleich der Tierversuche mit den pathologisch-anatomischen Bildern beim Menschen vorwärts gekommen sind; es lohnt sich wohl zum Schluß meines der Erinnerung an E. von Behring gewidmeten und daher überwiegend geschichtlichen Vortrages kurz zu kennzeichnen, wo wir in dieser Beziehung heute stehen. Ich sehe dabei von den Fragen der unterschiedlichen erblichen Disposition und den Minderungen der Resistenz durch unspezifische Beeinflussungen ab.

Alle örtlichen Erscheinungsformen der Tuberkulose-Krankheit sind abhängig von dem Verhältnis der jeweils bestehenden Empfindlichkeit zu der Virulenz und Stärke der Infektion.

Was wir an hyperergischen Reaktionen des durch erste Ansteckung allergisierten Tieres und Menschen beobachten können, entsteht ebenso bei besonderer Virulenz und Menge des Tuberkelbazillus im normergischen Organismus. Die Folgen auch der Spät-Infektion sind also zum Teil unabhängig von der erworbenen Reaktionslage.

Die durchschnittliche gewebliche Immediatreaktion ist die seröse Entzündung, gefolgt von einer (im Tierexperiment deutlicheren) leukozytären und von einer histiozytären Zellinfiltration, einer gefäßmechanischen ersten und einer zweiten produktiv-zelligen Abriegelung des Infektionsherdes.

Diese bedingt in Verbindung mit den unmittelbaren Giftwirkungen der Leibessubstanzen der Tuberkelbazillen den Gewebstod durch Verkäsung.

Die Granulombildung ist zum Teil Fremdkörperwirkung der lebenden und toten Bazillen, zum Teil Folge der Allergisierung; denn sie erfolgt bei letzterer auch durch die gelösten Gifte des Tuberkelbazillus. Andererseits ist Granulombildung eine gemeinsame Eigentümlichkeit allergisierender Infektionen überhaupt.

Der Unterschied der Virulenz der Tuberkelbazillen bestimmt schon für sich allein Ausmaß und Art der geweblichen Reaktion beim Normergischen. Geringere Pathogenität macht mildere Entzündung und durch überwiegende Fremdkörperwirkung Tuberkel (23). Hohe Virulenz verursacht Verkäsung und Abscessbildung.

Vorangegangene Erstinfektionen bestimmen den Charakter nachfolgender Auseinandersetzungen mit Tuberkelbazillen oder ihren Giften. Sie steigern und beschleunigen die entzündliche Reaktion wie bei jeder anderen anaphylaktischen Entzündung¹⁾. Die sofortigen und folgenden Vorgänge entsprechen bis in Einzelheiten dem Arthusschen Phänomen: Hochgradige Exsudation, Blockade des Reinfektionsortes durch Stilllegung der perifokalen Blut- und Lymphzirkulation

¹⁾ Anmerkung: Bei hochgradiger Sensibilisierung oder bei intravenöser Reinfektion mit hochvirulenten tuberkulösen Bazillen verläuft ja auch die allgemeine Reaktion wie ein tödlicher anaphylaktischer Schock. Aus einer Bemerkung Behrings (Einführung 1912, S. 340) ist auch zu ersehen, daß er unter solchen Umständen auch schon anaphylaktischen Schock und heftigste Herdreaktionen gesehen hat, z. B. Bluterguß um einen Konglomerattuberkel des Kleinhirns bei einem 2½-jährigen trächtigen Rinde und tödliches Lungenödem nach intravenöser Reinfektion von Tuberkelbazillen.

und Sequestration des absterbenden Gewebes. Arthus-Phänomen und Kochscher Grundversuch sind grundsätzlich gleiche Erscheinungen. Durch sofortige Verhaftung des Erregers am Berührungsort kommt es bei hämatogenen Verschleppungen im sensibilisierten Organismus zu endovasculären Granulomen, bei aspiratorischen und ingestorischen Reinfekten zu Schleimhautgeschwüren und zu den Vorgängen der Abseuchung¹⁾.

Das alles ist bei der Tuberkulose genau so wie bei der Sensibilisierung mit Serum und mit Kokken: bei überlebenden, mit abgeschwächten Milzbrandbakterien gefütterten jungen Meer-schweinchen sah Behring Beziehungen der Bakterien zum Endothel. Intimagranulome hat Behring bei experimenteller Tiertuberkulose gesehen, Hübschmann als Folge der hämatogenen Streuungen betont und als die Begleiterscheinung (nicht als die Ursache) der Miliartuberkulose erklärt. Es sei auch an die entsprechenden Intimknötchen in den Versuchen von Dietrich und Siegmund sowie an die einleuchtende Auffassung der Endocarditis verrucosa rheumatica als allergische Krankheit erinnert.

Dem Kochschen Grundversuch und der bronchialen tuberkulösen Reinfektion gleich verhält sich die Schleimhaut gegenüber den Pneumokokken bei Tieren, die gegen sie immunisiert sind (Bieling).

Von dem Maß der Virulenz der Erstinfektion ist die Höhe der Immunität bzw. der Grad der entstehenden Allergie abhängig, von diesem wiederum die Heftigkeit der anaphylaktischen (hyperergischen) Entzündung. Die Menge der Erreger spielt wahrscheinlich beim Erstinfekt des Menschen insofern eine gewisse Rolle, als wahrscheinlich schon kleinste Infekte bei der generellen menschlichen Disposition angehen können und die schnell entstehende Allergie weitere Primärherde auch bei starker Exposition verhindert. Dies wird wohl mit Recht als Grund dafür angesehen, daß die Primärkomplexe fast nur in der Einzahl beobachtet werden (H. Schmidt und Hamburger u. a.).

Der allergische Zustand, gemessen an dem Ausfall der Tuberkulinreaktion, verleiht an sich schon durch die Hyperergie der Entzündung mit ihrer Konzentration der humoralen und zellularen Abwehr dem gefährdeten Organismus erhöhten Schutz. Die Verstärkung der humoralen Abwehr ergibt sich aus dem nachweisbar rascheren und stärkeren Zerfall der Bazillen (Bieling, Takeuchi, Segre, Schuyä, Lurie u. a.), den eine entsprechend raschere Verkäsung begleitet, die Steigerung der zellulären Abwehr geht aus der beschleunigten Ansammlung von Monozyten und dem rascheren Aufbau der Tuberkel hervor²⁾. (Takeuchi, Lurie, Olcott.)

Ohne leugnen zu wollen, daß es noch andere als die auf den Überempfindlichkeitsreaktionen beruhenden Schutzmittel, also eine Immunität im üblichen Sinn bei der Tuberkulose gibt, wofür z. B. die zuletzt genannten Abwehrvorgänge (und gewisse positive Seroreaktionen wie die Komple-mentablenkung) sprechen, muß doch m. E. daran festgehalten werden, daß die hyperergische anaphylaktische Entzündung des sensibilisierten Gewebes den primären Schutz gegen die Reinfektion verleiht und einen Hauptteil der Immunität ausmacht.

¹⁾ Anmerkung: Mit dem Wort „Abseuchung“ hat Schürmann die Vorgänge der Selbstreinigung durch Ausstoßung der Krankheitsprodukte im Bereich der äußeren und inneren Körperoberflächen sehr gut zusammengefaßt und sie damit in einen biologischen Gegensatz zu der im Anschluß an Primärinfekt und Reinfekt vor sich gehenden „Durchseuchung“ gestellt. Mit Recht hat daher z. B. Schmincke von der Kavernenbildung als einem Heilungsvorgang, weil Reinigungsvorgang gesprochen. Die ärztliche Bewertung erfordert freilich eine andere Einschätzung so gefährlicher Dinge wie Verkäsung, Kavernen und Geschwüre als die biopathologischen.

²⁾ Anmerkung: Olcott beobachtete dies am günstigen Objekt der Tuberkelbildung in der Bauchhöhle des allergischen Tieres. Vergl. dazu die analoge Beobachtung von Roulet bei Reinjektion von Serum in die Pleura.

Wir dürfen wohl behaupten, daß durch alle diese von zahlreichen Forschern in mühevoller Arbeit gewonnenen Erfahrungen sich ein vertieftes Verständnis der so mannigfaltigen und gegensätzlichen Formen der Tuberkulose angebahnt hat. Wir beginnen sowohl das Wesen des Tuberkels wie das Wesen der käsigen Pneumonie und der kavernösen Schwindsucht zu verstehen. Ob und unter welchen Umständen und mit welchen Auswirkungen bestehende Infektionen ihre Virulenz verändern (24), welcher Art die mögliche Immunität des Menschen ist, blieb noch verborgen. Daß es aber überhaupt eine solche gibt, kann aber unsere Hoffnung, sie künstlich nachzuahmen, immer wieder stärken. Einen solchen unerschütterlichen Glauben hat auch E. v. Behring gehabt und wenn es ihm auch nicht vergönnt war, die Palme des Sieges zu gewinnen, so hat er doch auch auf diesem Gebiet Unsterbliches geschaffen; selbst in seinen Irrtümern steckt Größe. Er selbst hat einmal mit wundervollen Worten über das Irren seines großen Lehrers und späteren Gegners in Tuberkulosefragen Robert Koch gesprochen (25). Und er schloß seine Kritik mit den Worten: „Daß selbst der größte und klügste Mann dem Irrtum unterworfen sein kann, ist eine triviale Wahrheit.“

So Behring. Und wir? Gedenken wir seiner in Dankbarkeit und Ehrfurcht.

Tuberkulose

Prof. Dr. K. Nieberle, Leipzig

Wenn ich die Auswirkung Behringscher Arbeiten und Gedankengänge auf die heutige vergleichende Pathologie der Tuberkulose umreißen soll, so glaube ich dies am besten an Hand einiger wichtigen Probleme der Tuberkuloseforschung versuchen zu sollen: der Frage der Formen und des Ablaufes der tuberkulösen Erkrankung, der Frage der Pathogenese der akuten Miliartuberkulose und der Frage der Bekämpfung der Rindertuberkulose.

Zunächst Formen und Ablauf der tuberkulösen Erkrankung der Tiere und ihre gestaltenden Faktoren. Wenn wir dabei mit den Formen beginnen, so erscheint es zweckmäßig, zunächst kurz auf die großen Verschiedenheiten im anatomischen Erscheinungsbild der spontanen Tuberkulose der verschiedenen Tierarten hinzuweisen. Dabei darf ich zunächst an die Pferdetuberkulose erinnern mit ihrem von dem gewohnten Bild der Tuberkulose so abweichenden Aussehen. An Stelle der zentral verkäsenden und verkalkenden Tuberkel erscheinen hier speckige, nicht verkäsende und verkalkende Knötchen, Knoten und vor allem unregelmäßig gestaltete Gewächse, die in der Lunge früher unter dem Begriff der speckigen Pneumonie zusammengefaßt oder für metastatische Tumoren gehalten wurden. Die Lymphknoten sind nur mäßig vergrößert, auf dem Querschnitt gleichmäßig speckig und ohne jede Verkäsung und Verkalkung. Das histologische Kennzeichen aber aller dieser Veränderungen ist eine typische großzellige Wucherung bzw. ein Granulationsgewebe, dem reichlich eingestreute Epitheloidzellen die Spezifität verleihen. Das Wesentliche der Pferdetuberkulose liegt mithin in der ausgesprochen produktiven Reaktion.

Ganz besondere Grade erreicht nun diese produktive Reaktion bei den Carnivoren und namentlich den Pelztieren, und zwar vor allem in der Leber und Milz. Hier wird makroskopisch jede Herderkrankung vermißt. Die Milz zeigt nur das Bild eines banalen hyperplastischen Milztumors, die Leberveränderungen erinnern etwas an eine diffuse rote Leberdystrophie. Das mikroskopisch Gemeinsame beider Veränderungen liegt in der großartigen Mobilisierung der Reticuloendothelien. In der Leber sind die Kupfferschen Sternzellen diffus gewuchert. Sie ziehen zwischen den Leberzellbalkenreihen in breiten Zügen dahin. Überall haben sie dabei in ihrem Plasma massenhaft Tuberkelbazillen phagozytiert. Ähnlich ist das Verhalten der Milz; es sind da vor allem die Reticulumzellen, die stärkstens gewuchert sind, weniger dagegen die Sinusendothelien. In beiden aber stets große Mengen von Tuberkelbazillen. Neben dieser großartigen Aktivierung der Reticuloendothelien treten entzündliche Erscheinungen völlig in den Hintergrund. Die Reaktion der Pelztiere auf das Eindringen der Tuberkelbazillen ist mithin extrem produktiv.

Weiter darf ich an das charakteristische und eigenartige Bild der durch Hühnertuberkelbazillen bedingten Tuberkulose des Schweines erinnern. Sind die durch den Typus bovinus hervorgerufenen tuberkulösen Veränderungen des Schweines gekennzeichnet durch den früh zentral verkäsenden und verkalkenden Tuberkel, so fehlt bei den Veränderungen des Typus gallinaceus i. d. R. jede Verkäsung und Verkalkung. Dafür erscheinen speckige Knoten und unregelmäßige Herde, die auch im histologischen Bau lebhaft an die Pferdetuberkulose erinnern. Auch das Verhalten der Lymphknoten ist ähnlicher Art. Also auch hier wieder eine ausgesprochen produktive Reaktion, die zu so charakteristischen makroskopischen Veränderungen führt, daß

i. d. R. jede Schweinetuberkulose, die durch Hühnertuberkelbazillen bedingt ist, ohne weiteres erkenntlich ist.

Anders nun die Verhältnisse bei der Tuberkulose des Rindes. Hier fehlt, in gleicher Weise wie beim Menschen, das einheitliche Reaktionsbild. Hier finden sich neben dem vorwiegend produktiven typischen Tuberkel vorwiegend oder ausgesprochen exsudativ-verkäsende Prozesse. Hier steht, um nur an ein Beispiel zu erinnern, in der Lunge der zentral-verkäsende Tuberkel neben der käsigen Pneumonie oder im Euter neben der diffus die Läppchen infiltrierenden großzelligen Wucherung die ausgedehnte käsige Mastitis.

Die spontane Tuberkulose der Tiere zeigt mithin ein stark wechselndes Erscheinungsbild. Der gestaltende Faktor ist aber sichtlich verschiedener Art. Ist es auf der einen Seite beim Pferd, bei den Carnivoren, die Tiergattung, die in Frage kommt, so ist es beim Schwein der Bakterientypus, der bestimmend wirkt. Beiden Fällen gemeinsam ist aber die ausgesprochen produktive Reaktion, ist die Reaktion, die der Organismus banalen und ungiftigen Fremdkörpern gegenüber anwendet. Wir können, was auf das gleiche hinauskommt, auch in diesen Fällen von der großen Widerstandskraft der fraglichen Tiere gegenüber den infizierenden Tuberkelbazillen sprechen. Dann erscheint es aber wohl auch ohne weiteres berechtigt, in den ausgesprochen exsudativen Veränderungen der käsigen Pneumonie oder käsigen Mastitis des Rindes den Ausdruck einer besonderen Empfindlichkeit zu erblicken und damit als bestimmenden Faktor in der Ausgestaltung des anatomischen Tuberkulosebildes beim Rind die allergische Umstimmung zu erkennen.

Hinsichtlich des Tatsächlichen in den Ablaufsformen der tuberkulösen Erkrankung der Tiere kann ich mich kurz fassen. Auch bei den Tieren beginnt jede tuberkulöse Erkrankung mit dem primären Herd. Er kann zum Stillstand kommen oder zur Generalisation führen. Führendes anatomisches Kennzeichen beider Ablaufphasen ist die absolute Gültigkeit des Cornetschen Lokalisationsgesetzes. Das ändert sich wesentlich in der Phase der chronischen Organtuberkulose, die erfahrungsgemäß nur beim erwachsenen Rind zur Entwicklung kommt und hier vor allem die Lunge und das Euter ergreift. Die allgemeinen Kennzeichen jeder chronischen Organtuberkulose sind auch beim Rind anatomischer und pathogenetischer Art: es sind die azinösen und nodösen Herde, die Kavernen, die Bronchialwandgeschwüre, und es ist vor allem das regelmäßige Nichterkranken der regionären Lymphknoten. Dazu kommt die langsame, fast ausschließlich intrakanalikuläre Verbreitung der Erkrankung und das Freibleiben des übrigen Körpers von hämatogenen Metastasen.

Das große Problem, das sich dabei erhebt, liegt auch beim Rind in der Frage nach den gestaltenden Faktoren der chronischen Organtuberkulose. Lebensalter, Verschiedenheit der individuellen Resistenz oder immunbiologische Einwirkungen sind die Pole, um die die Diskussion sich dreht. Es kann nun nicht meine Aufgabe sein, das Für und Wider der ausgedehnten hierhergehörigen experimentellen Forschungen gegeneinander abzuwägen. Mir sei es nur gestattet, einige Tatsachen, die der täglichen praktischen Erfahrung entstammen, anzuführen. Dabei weise ich hinsichtlich des Altersfaktors darauf hin, daß Pferd, Hund und Katze sich in jedem Lebensalter infizieren können und auch tatsächlich infizieren, da angesichts der relativen Seltenheit der Tuberkulose bei diesen Tieren die Infektion von Zufälligkeiten abhängt. Ob nun diese Tiere sich in der Jugend, im vorgerückten oder späteren Alter infizieren, der Verlauf und die anatomischen Krankheitsbilder sind stets die gleichen. Vergleichend betrachtet kann dem

Altersfaktor damit eine wesentliche Bedeutung für die Gestaltung des anatomischen Tuberkulosebildes nicht zukommen.

Die Hypothese von der dominierenden Bedeutung der Konstitution geht von der Annahme aus, daß die wenig Resistenten in der Jugend zum Opfer fallen, so daß nur die stärker Resistenten übrig bleiben. Sie würden im späteren Leben aber dann, weil höher resistent, nur noch an der chronischen Organtuberkulose erkranken. Vom vergleichenden Standpunkt wäre darauf zu entgegen, daß Kälbertuberkulose absolut und relativ noch sehr selten ist und daß die Hauptinfektion des Rindes in die Lebenszeit zwischen einem halben und anderthalb Jahren, also die Zeit der bereits weit vorgeschrittenen oder vollendeten körperlichen Entwicklung fällt. Erfahrungsgemäß fallen aber von diesen Tieren der Tuberkulose nur sehr wenig zum Opfer. Dem entspricht auch die tausendfache Erfahrung in den Schlachthöfen, daß Jungrinder trotz oft stärkster Generalisation in bestem Ernährungszustand sich befinden. Von einer Auswahl der wenig resistenten Tiere in der Jugend und einem Überleben nur der Tiere mit erhöhter Resistenz kann damit beim Rind tatsächlich keine Rede sein. Dazu kommt weiter: liegt eine chronische Organtuberkulose beim Rind vor, so finden sich bei diesem Tier auch so gut wie stets die Spuren der vorangegangenen Erstinfektion. Und schließlich erinnere ich noch einmal an die chronische Eutertuberkulose mit ihrem vom gewohnten Tuberkulosebild so stark abweichenden Aussehen: der eigenartigen, die Läppchen langsam infiltrierenden großzelligen Wucherung ohne Verkäsung und Verkalkung, die so sehr gegenüber dem typischen, zentral verkäsenden und verkalkenden Tuberkel der Erstinfektionsperiode kontrastiert. Es ist die gleiche Reaktion, die wir von der Pferdetuberkulose oder der durch den Typus *gallinaceus* bedingten Schweinetuberkulose her kennen und die wir als Zeichen einer erhöhten Resistenz auffassen mußten.

Alle diese Momente zwingen uns, das ist unsere Auffassung, zu der Annahme, die Herde der Erstinfektion nicht als zufällige Begleitsymptome einer chronischen Organtuberkulose zu betrachten, in ihnen vielmehr die Voraussetzung zu der gegenüber der Erstinfektion so auffällig abgewandelten geweblichen Reaktion zu erblicken. Wir stellen uns damit in dieser Beziehung auf den Boden der Anschauungen, die Behring, seiner Zeit weit vorausseilend, als erster mit aller Klarheit vertreten hat.

Die Pathogenese der typischen akuten Miliartuberkulose des Menschen ist noch keineswegs restlos geklärt. Ist es der grobe Einbruch eines bazillenreichen tuberkulösen Herdes in die Blutbahn, der hier ursächlich in Frage kommt, oder spielt eine besondere Reaktionslage des Körpers, eine bestimmte Umstimmung im Behringschen Sinn die Hauptrolle?

Dieser typischen akuten Miliartuberkulose des erwachsenen Menschen begegnet man beim Rind verhältnismäßig häufig. Namentlich nach langen Transporten oder im Anschluß an Geburten kann man sie auftreten sehen. Auch beim Rind fällt besonders die schwere, ödematöse Lunge mit ihrer dichten Durchsetzung mit miliaren Knötchen auf. Ebenso kehrt das bekannte Ausschließungsverhältnis wieder zwischen dieser akuten Miliartuberkulose und einer sonstigen im Körper gleichzeitig vorhandenen fortschreitenden Tuberkulose. Das pathogenetische Problem ist damit auch beim Rind das gleiche wie beim Menschen.

Mit dieser akuten Miliartuberkulose und der akuten Generalisation überhaupt hatte sich nun die Veterinärpathologie aus einem sehr praktischen Grund des näheren zu befassen gehabt. Es galt, die Frage der Beurteilung des Fleisches der tuberkulösen Schlachttiere in Einklang mit

den neueren Ergebnissen der Tuberkuloseforschung zu bringen. Dabei lagen die Verhältnisse hinsichtlich der typischen akuten Miliartuberkulose insofern klar, als bei ihrem Vorliegen mit dem Kreisen von Tuberkelbazillen im Blut und Fleisch sicher zu rechnen war. Tatsächlich konnten wir auch in rund 70 Prozent dieser Fälle die Bakterien im Blut und Fleisch nachweisen. Die Hauptfrage war aber die, ob es außer dieser typischen akuten Miliartuberkulose noch sonstige Formen von Tuberkulose gibt, bei deren Vorliegen mit größter Wahrscheinlichkeit oder Sicherheit mit dem Vorhandensein von Tuberkelbazillen in Blut und Fleisch zu rechnen war, mit anderen Worten, ob die Möglichkeit besteht, makroskopisch mit Sicherheit eine tuberkulöse Bazillämie zu erkennen. Ausgedehnte, von uns durchgeführte Untersuchungen bejahten diese Möglichkeit. So kann eine azinöse chronische Lungentuberkulose plötzlich in ein rapides Ausbreitungstempo geraten, und dann ist die ganze Lunge von den frischen azinösen Herdchen dicht durchsetzt. In anderen Fällen erfaßt diese rapide Ausbreitung auch sofort das eigentliche Lungenparenchym, und dann erscheint die frische multiple, lobulär-verkäsende Pneumonie über die ganze Lunge ausgebreitet. Kennzeichen für beide Fälle ist aber die frische Wiedererkrankung der regionären Lymphknoten in Form einer diffusen, infiltrierenden und verkäsenden Lymphadenitis. Eine andere hierher gehörige, praktisch sehr wichtige Form ist die diffuse käsig Mastitis; hierher gehört auch die Nephritis caseosa und noch einige andere ausgesprochen exsudativ-verkäsende Formen. Prüft man in allen diesen Fällen das Blut und Fleisch der zugehörigen Tiere in der Kultur und im Meerschweinchenversuch auf den Gehalt an Tuberkelbazillen, so kann man die Bakterien bis zu 100 Prozent nachweisen. Von besonderer Bedeutung ist aber die Frage der gleichzeitig vorhandenen Miliartuberkulose. Dabei kann man feststellen, daß zwar eine Miliartuberkulose so gut wie stets vorhanden ist, daß aber der Grad ihrer Ausbildung stark wechselt und daß alle möglichen Übergänge zur typischen akuten Miliartuberkulose aufzufinden sind. Grundsätzlich kann man dabei immer wieder feststellen, daß die Ausprägung des Bildes der akuten Miliartuberkulose um so prägnanter ist, je geringgradiger das Ausbreitungstempo der sonst im Körper vorliegenden Tuberkuloseform ist, und umgekehrt um so atypischer wird, je mehr diese Tuberkulose ins Galoppieren kommt. Und schließlich begegnet man gelegentlich auch noch Formen mit ganz rapider Ausbreitung, Formen, die mit stärkstem Bazillengehalt von Fleisch und Blut des zugehörigen Tierkörpers einhergehen, die jedoch miliare Tuberkel in den Lungen und Nieren völlig vermissen lassen, Formen also, die zwangsläufig auf eine völlig darniederliegende Widerstandskraft des betreffenden Tierkörpers, auf eine geradezu anergische Reaktion schließen lassen.

Betrachtet man diese Befunde zusammenfassend, so erscheint für die Klärung der Pathogenese der akuten Miliartuberkulose vergleichend betrachtet ein Schluß zwingend: nicht der platzende Weigertsche Venenpolyp, der beim Rinde überhaupt nicht vorkommt, oder ein sonstiger grober Gefäßeinbruch gibt die Hauptursache zur Entstehung der akuten Miliartuberkulose ab, ursächlich in Frage kommt hier vielmehr in erster Linie eine besondere Reaktionslage des Körpers.

Das große Ziel Behrings, die Rindertuberkulose durch Schutzimpfung zu bekämpfen und zu tilgen, ist nicht in Erfüllung gegangen. Den schweren Bedingungen der Praxis gegenüber versagten die glänzenden und vielversprechenden Erfolge des Laboratoriums. Der nervenaufpeitschende Streit um Bovovaccin und Tauruman ruht. Die Bekämpfung der Tuberkulose muß aber weitergehen und andere Wege suchen. Ist doch insbesondere auch der wirtschaftliche

Schaden, den die Rindertuberkulose verursacht, überaus schwer. Ihn für Großdeutschland auf eine halbe Milliarde Reichsmark jährlich anzuschlagen, ist sicher vorsichtig gerechnet. Dazu kommt aber ein weiteres: Wenn es uns glückt, die Rindertuberkulose wirksam zu bekämpfen, dann steht die deutsche Ernährungslage wesentlich gefestigter da als bisher. Das Problem, um das es geht, ist mithin auch von größter nationaler Bedeutung.

Daß nun auch bei den neuen Bekämpfungswegen der Rindertuberkulose Behringsche Gedankengänge noch zum Durchbruch kommen, soll ein kurzer Überblick über den derzeitigen Stand des großen Problems zeigen.

Die Methoden, die bislang in Anwendung kamen, sind bekannt. Das amerikanische Verfahren beruht auf der ausgedehnten Anwendung des Tuberkulins. Alle positiv reagierenden Tiere werden alsbald ausgemerzt und abgeschlachtet. Dieses Verfahren wird seit dem Jahre 1917 in den Vereinigten Staaten in größtem Ausmaß durchgeführt. Bisher sind weit über drei Millionen Rinder wegen positiver Tuberkulinreaktion ausgemerzt worden. Im Jahre 1935 reagierten von zweieinhalb Millionen geprüften Rindern noch 1,5 Prozent positiv. Daß nur unter der Voraussetzung einer solch niederen Verseuchungszahl an eine Anwendung dieses radikalen Verfahrens herangegangen werden kann, ist selbstverständlich. Das Verfahren schied daher für die stark verseuchten Rinderbestände in Deutschland und Dänemark von vornherein aus.

In Dänemark organisierte daher Bang ein anderes Verfahren. Es besteht in der Tuberkulinisierung der Bestände, der Trennung der reagierenden von den nichtreagierenden, sowie in der tuberkulosefreien Aufzucht der Kälber. Mit diesem streng durchgeführten Bangschen Verfahren sind in Dänemark zweifellos gewisse Erfolge erzielt worden. Seine Einführung in Deutschland scheiterte aber einmal an der sehr hohen Durchseuchungszahl der deutschen Rinderbestände, vor allem aber an den überaus großen wirtschaftlichen Schwierigkeiten der dauernden getrennten Haltung von reagierenden und nichtreagierenden Tieren. Man versuchte daher in Deutschland schonender und langsamer vorzugehen. Die großen Infektionsquellen sollten vor allem verstopft werden, d. h. die sogenannten offenen Tuberkuloseformen, die fortgesetzt große Mengen von Tuberkelbazillen austreuen, sollten zunächst ausgemerzt werden. Das Verfahren, nach seinem Begründer das Ostertagsche Bekämpfungsverfahren genannt, fand in Deutschland großen Anklang. Auch Behring ist wiederholt für seine Durchführung eingetreten. Die diagnostische Grundlage bildet nicht das Tuberkulin, sondern die von Spezialisten durchgeführte klinische Untersuchung der Bestände, verbunden mit der bakteriologischen Prüfung der Sekrete und Exkrete der Tiere.

Hat nun dieses Ostertagsche Bekämpfungsverfahren die Hoffnungen, die auf es gestellt wurden, erfüllt? Hat die Tuberkulose unter den deutschen Rinderbeständen entsprechend abgenommen? Die Antwort auf diese Frage lautet klar und einfach: die Tuberkulose unter den deutschen Rinderbeständen hat in den letzten Jahrzehnten, d. h. seit dem Inkrafttreten des Ostertagschen Verfahrens nicht abgenommen, vielmehr sogar nicht unbeträchtlich zugenommen.

Worin ist nun dieses offenkundige Versagen eines Verfahrens, auf das so große Hoffnungen gesetzt worden waren, begründet? Sind es technische und damit abstellbare Untersuchungsmängel, die hier mitgewirkt haben, oder sind die wesentlichen Voraussetzungen des Verfahrens nicht stichhaltig, so daß der Kampf gegen die Rindertuberkulose dann auf eine ganz neue Basis gestellt werden müßte?

Betrachten wir zunächst die Frage der technischen Untersuchungsmethoden. Das Ostertagsche Verfahren beruht im wesentlichen auf der klinischen Untersuchung der Tiere, wobei in Verdachtsfällen noch Trachealschleimproben zur bakteriologischen Prüfung entnommen werden. Mit Hilfe dieses allgemeinen Untersuchungsverfahrens wurden in den letzten Jahren im Durchschnitt drei bis fünf Prozent offentuberkulöse Tiere ermittelt. Danach wäre die Zahl der offentuberkulösen Tiere in den einzelnen Beständen verhältnismäßig niedrig. Daß dem aber tatsächlich nicht so ist, ergaben Untersuchungen von Beständen, in denen neben der klinischen Untersuchung bei jedem Tier, ob verdächtig oder nicht, Trachealschleimproben zur bakteriologischen Prüfung entnommen wurden, mit aller Deutlichkeit. Nicht drei bis fünf Prozent offentuberkulöse Tiere wurden dabei ermittelt, sondern 15 bis 30 Prozent und noch mehr. Beim gewohnten Gang des Ostertagschen Verfahrens wird mithin nur ein Teil der offentuberkulösen Tiere erfaßt. Es liegt mithin zunächst nur ein technischer Untersuchungsmangel vor, der an und für sich abstellbar wäre. Dann wäre aber zu erwarten, daß das Ergebnis anders ausfiele, wenn neben der klinischen Untersuchung in jedem Fall von allen Tieren des Bestandes Trachealschleimproben entnommen würden, wenn also in jedem Fall das sogenannte verschärfte Untersuchungsverfahren Anwendung fände. Bei der außerordentlich großen praktischen Bedeutung dieser Frage ordnete das preußische Landwirtschaftsministerium in der Grenzmark einen praktischen Großversuch an. In einer Reihe von Beständen mit im ganzen über 1000 Rindern sollten sämtliche Tiere fünf Jahre lang mit Hilfe des verschärften Untersuchungsverfahrens der generellen Sputumentnahme geprüft und alle offentuberkulösen Tiere rücksichtslos ausgemerzt werden. Das Ergebnis war überraschend. Im ersten Jahr, 1933, wurden rund 20 Prozent offentuberkulöse Tiere, statt wie früher nur fünf bis sechs Prozent ermittelt. Im Jahre 1934 ergab die erneute Untersuchung der gleichen Bestände wieder 15 Prozent offentuberkulöse Tiere. Und im Jahre 1935 wurden von 1163 zum drittenmal untersuchten Rindern wieder 15,3 Prozent als offentuberkulös ermittelt. Es kann mithin keinem Zweifel unterliegen, daß selbst bei der verschärften Untersuchung mit Hilfe der generellen Sputumentnahme eine Abnahme der Tuberkulose in den Beständen nicht erzielt werden kann. Technische und damit abstellbare Untersuchungsmängel sind mithin an dem Versagen des Ostertagschen Verfahrens allein nicht verantwortlich. Die Gründe dieses Versagens müssen tiefer liegen.

Die weitaus wichtigste offene Tuberkuloseform ist die chronische Lungentuberkulose. Wir stehen, wie oben bereits dargelegt, hinsichtlich der Pathogenese der chronischen Organtuberkulose auf dem Standpunkt, daß sie ihre Entstehung der Reinfektion eines durch eine Erstinfektion umgestimmten Körpers verdankt. Diese Reinfektion kann aber exogener oder endogener Natur sein. Wäre sie nur exogener Natur, würde jede Neuinfektion also nur durch von außen eingeatmete Tuberkelbazillen entstehen, dann müßten mit der radikalen Ausmerzungen aller offentuberkulösen Tiere die weiteren Infektionsquellen allmählich verstopft werden und die Tuberkulose müßte in den Beständen beträchtlich abnehmen. Ist die Reinfektion dagegen auch nur zum Teil endogener Natur, d. h. entstammen die neuinfizierenden Bazillen einem alten aufgeflamten Herd von der Erstinfektion her, so wird diese Infektionsquelle nie wirksam verstopft werden können. Kann doch eine Mobilisierung und Ausschwemmung von Tuberkelbazillen aus einem bis dahin ruhenden Herd aus den verschiedensten Ursachen und zu jeder Zeit erfolgen. Das Ostertagsche Tuberkulosebekämpfungsverfahren ist damit gleichzeitig zu

einem praktischen Versuch im großen zur Lösung der wissenschaftlichen Frage der endogenen oder exogenen Reinfektion geworden. Das Ergebnis ist eindeutig. Der endogenen Reinfektion kommt bei der Entstehung der chronischen Lungentuberkulose des Rindes eine wesentliche Bedeutung zu. Es ist dies ein Ergebnis, das bekanntlich der Auffassung von Behring und Römer weitgehend entspricht.

Für die zukünftige Bekämpfung der Rindertuberkulose kann damit aber auch eine Verbesserung des Ostertagschen Verfahrens nicht in Frage kommen. Diese Bekämpfung muß vielmehr neue Wege gehen. Die Voraussetzungen hierzu sind bereits erfüllt. Wir kennen heute auf Grund des Gesetzes vom primären Herd die Infektionswege der tuberkulösen Erkrankung im einzelnen. Wir wissen, daß die Kälbertuberkulose noch relativ selten ist. Nur 0,5 bis 1 Prozent der Tiere sind infiziert. Nicht einheitlich ist der Infektionsweg. Ausgedehnten praktischen Untersuchungen zufolge erfolgt die Infektion der Kälber zu etwa 48 Prozent durch die Nabelvene von einer tuberkulösen Plazenta aus. In 39 Prozent der Fälle ist es die Inhalation, und in 15 bis 18 Prozent die Fütterung, die die Infektion vermittelt. Die Behringsche Annahme von der ausschließlich alimentär entstehenden Tuberkulose der Rinder war mithin ein Irrtum. Immerhin ist ausdrücklich festzustellen, daß an der relativ niedrigen Zahl der Intestinalinfektion ein Faktor wesentlich mitspricht: die zwangsweise Erhitzung der Molkereirückstände. Unterbleibt dies Verfahren in einem Bestand, in dem sich eine Kuh mit chronischer Eutertuberkulose befindet, so kann explosionsartige Ausbreitung der Tuberkulose unter den Kälbern die Folge sein. Die Hauptinfektion des Rindes erfolgt jedoch im Alter von einem halben bis anderthalb Jahren, und hier ist es zu rund 90 Prozent die Inhalation, die in Frage kommt, während die Fütterung auffallend zurücktritt. Wir sind ferner auf Grund eines vom Reichsminister des Innern angeordneten Großversuches über die tatsächliche Verbreitung der Tuberkulose unter den deutschen Rinderbeständen hinreichend unterrichtet. Dieser Großversuch wurde derart durchgeführt, daß 18 Kreise mit den verschiedensten Tierrassen und Wirtschaftsbedingungen ausgesucht und sämtliche Rinder in ihnen der Tuberkulinprobe unterworfen wurden. Im ganzen kamen so über 412000 Tiere zur Untersuchung. Positiv reagierten 31 Prozent. Die Gesamtzahl der Bestände, auf die diese 412000 Rinder sich verteilten, betrug rund 50000. Davon umfaßten 13 Prozent 50 und mehr Tiere, neun Prozent 20 bis 30 Tiere, 38 Prozent sechs bis neunzehn und 51 Prozent eins bis fünf Tiere. Die Durchseuchung dieser einzelnen Bestände war sehr verschieden. Frei von Reaktionstuberkulose waren bei den großen Beständen nur 1,12 Prozent, bei den mittleren 12,3 Prozent, bei den kleineren 24,13 Prozent und bei den Zwergbeständen 52,16 Prozent. Das Ergebnis dieses Großversuches ist von größter praktischer Bedeutung für die zukünftige Tuberkulosebekämpfung. Gibt es doch einmal ein sicheres Bild von der tatsächlichen Durchseuchung der deutschen Rinderbestände und zeigt es zum anderen, daß, wenn auch nur unter den Zwergbeständen, unverseuchte Rinderbestände noch in ganz beträchtlicher Anzahl vorhanden sind. Die Richtlinien des zukünftigen Kampfes gegen die Rindertuberkulose sind damit klar vorgezeichnet und die deutsche Veterinärverwaltung hat sich auch bereits dementsprechend entschlossen. An erster Stelle muß der Schutz der noch seuchenfreien Bestände stehen. Soweit sie sich nicht aus eigener Zucht ergänzen, dürfen nur Tiere in sie eingestellt werden, die mit Sicherheit tuberkulosefrei sind. In den schwach verseuchten Beständen sind die positiv reagierenden Tiere baldigst auszumerzen und der gesunde Bestand vor neuer Infektion mit allen Mitteln

zu beschützen. Schwierig liegen natürlich die Verhältnisse in den stark verseuchten Beständen, um so mehr, als hierher die übergroße Mehrzahl gerade der großen Bestände gehört. Eine sofortige Ausmerzung der reagierenden Tiere ist aus wirtschaftlichen Gründen unmöglich. Die Sanierung kann daher nur derart durchgeführt werden, daß die reagierenden von den nicht-reagierenden Tieren dauernd getrennt gehalten und die tuberkulösen Tiere allmählich im Rahmen der wirtschaftlichen Möglichkeit abgestoßen werden. Daß dabei gleichzeitig die Kälber sorgfältig von den alten Beständen zu trennen und tuberkulosefrei aufzuziehen sind, versteht sich von selbst.

Das Ostertagsche Tuberkulosebekämpfungsverfahren wird daher durch ein Vorgehen ersetzt werden, das die völlige Tilgung der Rindertuberkulose erstrebt. Große Schwierigkeiten werden zweifellos entstehen, und zwar vor allem durch die Notwendigkeit der getrennten Haltung der verseuchten und gesunden Abteilungen in den großen Beständen. Aber allen diesen Schwierigkeiten zum Trotz muß der Weg besritten werden, da es eine andere Möglichkeit, der Weiterverbreitung der Tuberkulose Halt zu bieten, zur Zeit nicht gibt.

Zoonosen

Dr. A. Demnitz, Marburg

Die auf den Menschen übertragbaren Tierkrankheiten pflegt man unter der Bezeichnung „Zoonosen“ zusammenzufassen. Zu ihnen gehören sowohl Infektions- wie Invasions-Krankheiten. Auf letztere soll aber in diesem Vortrag nicht eingegangen werden. Bis heute sind etwa 40 Infektionskrankheiten warmblütiger Tiere bekannt, deren Übertragbarkeit auf den Menschen erwiesen ist. Von den bakteriellen Infektionen, die sich ein Mensch im Zusammenleben mit Tieren zuziehen kann, seien zunächst nur Milzbrand-, Rotz-, Tuberkulose-, Pest-, Maltafieber-, Bangsche Krankheit-, Schweinerotlauf-, Enteritis-Infektionen und Tularämie genannt. Die Weilsche und die Rattenbiß-Krankheit gehören zu den vom Tier auf den Menschen übertragbaren Spirochätosen, und von den zahlreichen Viruskrankheiten seien nur Tollwut, Psittakosis, Kuhpocken, equine Encephalomyelitis und Rifttal-Fieber angeführt. Die Infektion des Menschen mit dem Virus der Maul- und Klauenseuche ist nur in wenigen Fällen sichergestellt. Das gleiche trifft zu für das Virus der infektiösen Anämie der Pferde. Mehrere der genannten Krankheiten sind im Reichs-Vieh-seuchengesetz vom 26. Juni 1909 als anzeigepflichtige Seuchen verankert. Der Begriff Seuche setzt entsprechend der Auffassung des Gesetzgebers eine Mehrheit von Erkrankungsfällen nicht voraus. Die landläufige Auffassung sieht indessen hinter den ansteckenden Tierkrankheiten ohne weiteres die lauernde Gefahr der Seuche, weil an Tierbestände der hygienische Maßstab der Humanmedizin nicht angelegt werden kann. Der eigentliche Seuchenbegriff beinhaltet:

1. ausreichende Kontagiosität des Krankheitserregers, die durch dessen Infektiosität bestimmt wird,
2. mehr oder weniger große Empfänglichkeit aller oder zahlreicher Individuen, und
3. eine bestimmte Pathogenität, die die Schwere des Seuchenverlaufes bedingt.

Seuchen in diesem Sinne sind z. B. Maul- und Klauenseuche, Rinderpest, Schweinepest, Grippe und Pocken des Menschen. Seuchen im weiteren Sinne sind aber auch die Infektionskrankheiten, bei denen die genannten Voraussetzungen gewisse Einschränkungen erfahren. Eine ansteckende Krankheit braucht zum Beispiel nicht kontagiös, das heißt vom kranken Tier oder dem Virausscheider unmittelbar auf das gesunde Tier oder den Menschen übertragbar zu sein. Die Krankheit kann auch durch Insekten übertragen werden, die für das krankmachende Agens nicht nur der Wirt, sondern auch eine Vermehrungsstätte sein können, wie Merrill für das Virus des Gelbfiebers und der equinen Encephalomyelitis nachgewiesen hat. Die meisten Vira machen im Insekt während sieben bis zwölf Tagen eine Reifung durch, und nur in wenigen Fällen sind direkte mechanische Übertragungen bekannt. Nicht zuletzt kann die Übertragung durch den Biß- oder den Saugakt infizierter Tiere geschehen. Das Trinidad-Virus zum Beispiel wird durch blutsaugende Fledermäuse auf Menschen und Rinder übertragen. Die Fledermaus ist der natürliche Wirt dieses Virus, das vom gewöhnlichen Tollwut-Virus in mancher Hinsicht abweicht. Ein vielleicht bei Macacus-Affen häufiger vorkommendes Virus ist das Virus B, von dem bisher ein Fall bekannt geworden ist, in dem es durch Biß auf den Menschen übertragen wurde und den Tod des Betroffenen herbeiführte. Beim experimentellen Arbeiten mit Affen ist daher Vorsicht am Platze. Andererseits zeigt das unvermutete Vorkommen eines Virus beim Affen, daß die künstliche Fortführung reiner Virusstämme nicht nur bei Mäusepassagen infolge unvermuteter Virusträger unter den

Versuchstieren gefährdet ist, was das Arbeiten mit Virus bekanntlich so erschwert. Ein typisches Beispiel für eine bei den kleinen Versuchstieren vorkommende latente Virusinfektion ist die Choriomeningitis der Mäuse, deren Erreger überdies auf den Menschen übertragbar ist, was für die Herstellung von Gelbfieber-Impfstoff, der aus Mäusehirn hergestellt werden kann, von großer Bedeutung ist und wobei höchstens als mildernd die Tatsache ins Gewicht fällt, daß die Choriomeningitis beim Menschen als gutartige Meningitis verläuft.

Ungeklärt wie bei manchen anderen Viruskrankheiten ist die Frage der Übertragung des Virus der Schweinehirn-Krankheit, die im Alpengebiet und im nördlichen Italien vorkommt. Als den Prototyp der klassischen Seuche kennen wir in unseren Breitengraden die Maul- und Klauen-seuche, während die anderen tierischen Infektionskrankheiten in bestimmten Gebieten und unter bestimmten Voraussetzungen gleichzeitig oder zeitlich ziemlich begrenzt als mehr oder weniger bedeutende Enzootien aufzutreten pflegen, wenn sie nicht überhaupt, zum Beispiel mangels ausreichender Expositionsmöglichkeit nur als Krankheit bestimmter Bestände oder gar als Einzelfälle zur Feststellung gelangen. In jedem Falle ist der Mensch, falls er für die betreffende Tierkrankheit überhaupt empfänglich ist, gefährdet. Das Auftreten einer Zoonose beim Menschen ist also nicht unbedingt abhängig vom Auftreten ansteckender Tierkrankheiten großen Umfanges, sondern sie kann — was im ganzen gesehen häufiger ist — ihren Ausgang auch von kleinen Enzootien nehmen und häufig sogar nur von Einzelfällen. Für Laboratoriumsinfektionen, die ihren Ausgang vom künstlich infizierten Versuchstier nehmen, ist die Louping-ill, eine Encephalomyelitis, ein typisches Beispiel. Unter den Zoonosen machen wir nun bei zahlreichen Krankheiten die außerordentlich wichtige Feststellung, daß die tierischen Infektketten beim erstinfizierten Menschen in der Regel abreißen und daß Zweitinfektionen sehr selten sind. Bei der Tollwut des Menschen zum Beispiel ist überhaupt nur ein Fall bekannt, in dem eine Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgte. Bei einigen Krankheiten dagegen, die ohnehin leicht auch von Mensch zu Mensch übertragen werden, kann die Erstübertragung von Tier zu Mensch der Auftakt zu einer endemischen Verseuchung sein, wie wir das von der Pest her wissen. In Form der Epidemie ist die Lungenpest indessen wohl nur durch Staub- und Tröpfchen-Infektion von Mensch zu Mensch übertragen worden. Das seuchenhafte Milzbrand-Vorkommen unter den Menschen im Altertum und Mittelalter hat seinen Ausgang ohne Zweifel von an Milzbrand erkrankten und gefallenen Tieren genommen. Ein weiteres Beispiel ist die Psittakose, die für Papageienvögel höchst contagiös und auch leicht auf den Menschen zu übertragen ist. Aber die Übertragung von Mensch zu Mensch ist selten. Eine wichtige Voraussetzung für das Angehen einer Zoonose beim Menschen ist außer dessen Dispositionslage die Virulenz des vom Tier auf den Menschen zu übertragenden Krankheitserregers.

In der rein bakteriologischen Ära ist menschlicher Erkenntnis die Gewißheit entstanden, daß keine Infektionskrankheit ohne ihren spezifischen Erreger denkbar ist. Man hatte geglaubt, aus der Kenntnis über Züchtung, biochemische Leistungen, Tenazität und Tierpathogenität Schlüsse auf die Zusammenhänge seuchenhaften Geschehens ziehen zu können. Diese Deduktionen haben nicht vorwärts geführt, man mußte das seuchenhafte Geschehen selbst beobachten.

Angelsächsische Forscher sind einen Schritt weiter gegangen. Sie haben experimentell Epidemiologie so betrieben, daß unter anderem nicht nur das Wesen der Infektketten sich klar heraus-schälte, sondern daß auch das Virulenzproblem neu beleuchtet wurde. Von virulenten Keimen kann man nur reden, wenn sie sich nicht nur ansiedeln und vermehren, sondern auch pathologische

Veränderungen zu setzen vermögen. Der Virulenzbegriff umfaßt gleichzeitig Infektiosität und Pathogenität. Es gibt Beweise dafür, daß die Übertragung einer tierischen Infektionskrankheit auf den Menschen erst dann möglich ist, wenn der Krankheitserreger einen besonders hohen Virulenzgrad für die Tiere erreicht hat, wie das bei der Maul- und Klauenseuche der Fall ist. Umgekehrt sind Fälle bekannt geworden, wo durch den Aufenthalt im menschlichen Körper der Krankheitserreger nicht nur schwere morphologische Veränderungen, sondern auch totalen Virulenzverlust erlitten hat, wofür der Milzbrand ein Beispiel ist.

Die Zoonosen weisen — was besonders festgestellt sei — vielfach auch eine gewisse Länderspezifität auf, weil ihr Auftreten an bestimmte lokale Gegebenheiten geknüpft ist. Es ist nicht ohne weiteres zu verstehen, daß der Schweinerotlauf in den europäischen Ländern so gehäuft auftritt, während er in den Vereinigten Staaten Amerikas überhaupt keine Rolle spielt. Schließlich unterscheidet sich, äußerlich betrachtet, die Haltung der Schweine in Ungarn nicht von der im mittleren Westen der U. S. A. Die Gründe für das differente Verhalten sind unbekannt. Das Maltafieber ist im großen und ganzen auf die Mittelmeerländer beschränkt. Es dürften aber die Tierzuchtverhältnisse und die Verteilung der einzelnen Tierarten auf den deutschen Raum dem Auftreten des Maltafiebers in Deutschland kein Hindernis in den Weg legen. Man muß hieraus schließen, daß viele Faktoren erfüllt sein müssen, damit neue, vom ursprünglichen Herd entfernt liegende Krankheitsherde auftreten können. Diese Faktoren scheinen nicht unveränderlich zu sein. Augenblicklich ist es interessant, zu verfolgen, daß sich das Maltafieber von Elsaß-Lothringen in östlicher und nordöstlicher Richtung verschiebt. Im allgemeinen aber ist festzustellen, daß das Maltafieber um so seltener ist, je weiter nördlich wir nach ihm fahnden. Epidemiologisch interessant ist dagegen, daß gewisse menschliche Infektionskrankheiten, wie Scharlach und Diphtherie, die keine Zoonosen sind, nach dem Äquator hin seltener werden.

Nach diesen allgemeinen Ausführungen seien die interessantesten Zoonosen unter Voranstellung neuerer Erkenntnisse in etwas aufgelockerter Form besprochen.

1. An *Milzbrand* pflegen ausschließlich Personen zu erkranken, die in Ausübung ihres Berufes mit erkrankten oder infolge der Infektion gestorbenen Tieren Berührung haben, oder die in Handel und Gewerbe tierische Roh- und Abfallstoffe bearbeiten. Der menschliche Milzbrand ist also eine ausgesprochene Gewerbekrankheit. Die Übertragung von Mensch zu Mensch dürfte ebenso selten sein wie von Tier zu Tier. Alle bei Tieren auftretenden Milzbrandfälle lassen sich letzten Endes auf mangelhafte Kadaverbeseitigung und Einfuhr von ausländischen Futtermitteln und Häuten zurückführen. Über 50% der menschlichen Milzbrandfälle entstammen der unmittelbaren Berührung mit milzbrandkranken Tieren. Bezeichnend ist die Lokalisation der Milzbrand-Pustel. Die überwiegende Mehrzahl der Milzbrand-Karbunkel — der menschliche Milzbrand ist fast stets eine Erkrankung der Haut — hat ihren Sitz an Kopf, Hals und Armen. Prognostisch bedenklich ist bekanntlich der Sitz an Lippen und Hals. Bemerkenswert ist, daß der Gebrauch der Seife der Milzbrandinfektion Vorschub leistet durch Entfernung der schützenden Fettschicht der Haut. Interessante vergleichende Beobachtungen in Balkanländern beweisen, daß diejenigen, die sich vor und nach dem Umgang mit milzbrandkranken Tieren mit Seife gewaschen hatten, häufig erkrankten, während Hirten, die dieselbe Arbeit verrichteten, sich aber nie wuschen, gesund blieben. Nach Doerr sind eintrocknende Blutspritzer milzbrandhaltigen Blutes oft der Ausgang eines Karbunkels. Auf der Haut eintrocknendes Blut hinterläßt nach Rössle bestimmte Haut-

reaktionen, die offenbar die Penetration der Milzbrandbazillen ermöglichen. Das wirksamste Heilverfahren ist noch immer die Serumtherapie.

2. *Rotz*. In Ländern mit einer wohlorganisierten Veterinärpolizei ist der Rotz unter den Equiden eine Seltenheit geworden. Die in Deutschland festgestellten Fälle sind meistens aus dem Auslande eingeschleppt, unter denen die Ost- und Südostländer das größte Kontingent stellen. Im europäischen Rußland sind 1913 etwa 0,4% der Pferde rotzinfiziert gewesen. Infektionen im deutschen Ostheer waren daher unvermeidlich. Die Zahl der auf Grund der Blutuntersuchung und der Malleinaugenprobe als rotzinfiziert nachgewiesenen und getöteten Pferde erreichte die Zahl von rund 20000.

Durch die Verschiebungen der Truppen vom Osten zum Westen und Abgabe kriegsuntauglicher Pferde an die Heimat stiegen auch da die Rotzfälle auf beträchtliche Höhe. 1915 zählte man im Inlande fast 2500 rotzkrankte Pferde. Es hat trotz energischen veterinärpolizeilichen Eingreifens zehn Jahre gedauert, bis man die Spuren des Weltkrieges auf diesem Gebiete so weit beseitigt hatte, daß man nur noch zwölf rotzkrankte Pferde zählte. Erst 1930 ist es gelungen, den Pferdebestand Deutschlands praktisch rotzfrei zu machen. Interessant ist nun, daß während des Weltkrieges trotz zahlreichen Rotzvorkommens unter den Pferden im Jahresdurchschnitt nur etwa zwölf Menschen sich infizierten, was auf die rechtzeitige Erkennung der Krankheit bei den Pferden und die sonstigen Schutz- und Tilgungsmaßnahmen zurückzuführen ist, und späterhin sind jahrelang überhaupt keine Erkrankungsfälle mehr beim Menschen gemeldet worden. Übertragungen von Mensch zu Mensch kommen im Gegensatz zum Milzbrand beim Rotz verhältnismäßig häufiger vor. Sie dürften zwischen 5 bis 10% aller Rotzfälle beim Menschen schwanken. Während beim Pferd Fütterungsinfektion die Regel ist, steht beim Menschen die Wundinfektion im Vordergrund, was dafür spricht, daß die Disposition des Menschen für Rotz gering ist. Andererseits verläuft der Rotz des Pferdes überwiegend chronisch — in endemisch verseuchten Ländern ist sogar Ausheilung beobachtet worden —, während der Rotz des Menschen meist akut verläuft. Die Letalität der akuten Rotzinfektion des Menschen beträgt 100%. Wie beim Pferde, so hat auch der seltenere chronische Rotz beim Menschen eine günstige Prognose. Schließlich gibt es beim Menschen und Pferd noch einen latenten Rotz, der gewöhnlich zur Ausheilung kommt. Eine Therapie gibt es nur für den chronisch erkrankten Menschen. Die Autovaccination ist hier das Verfahren der Wahl.

Eine dem Rotz in klinischer und pathologischer Beziehung sehr ähnliche Infektionskrankheit ist die Melioidosis der Eingeborenen in Hinterindien und Niederländisch-Indien. Wie bei der Pest nimmt die Krankheit ihren Ausgang von erkrankten Ratten. Pferde sind für den Erreger, den *Bazillus pseudo-mallei*, der im Gegensatz zum *Bazillus mallei* leicht züchtbar ist, diesem aber sonst nahesteht, nicht empfänglich. Die Krankheit hat beim Menschen in akuten Fällen, das heißt bei oraler Infektion, einen typhusähnlichen Charakter. Außerdem treten erhebliche Schleimhautzerstörungen auf. Chronische Fälle sind auf Hautinfektion zurückzuführen, die durch umfangreiche eitrige Herdbildungen gekennzeichnet sind. Die meisten Fälle enden infolge Septikämie tödlich.

3. *Tularämie*. 1912 fanden McCoy und Chapin bei einer pestartigen Erkrankung von Erdhörnchen ein Bakterium, das sie nach der Grafschaft Tulare in Kalifornien *Bakterium tularense* nannten. 1919 und 1920 stellte Francis den gleichen Erreger bei mehreren erkrankten Menschen in Utah fest. Seitdem ist die Tularämie des Menschen bei vielen Tausenden in fast allen Teilen der

Vereinigten Staaten nachgewiesen worden. Gleiche Beobachtungen über das Vorkommen der Krankheit sind mitgeteilt aus Japan, Rußland, Skandinavien, Böhmen, Mähren, Slowakei, einzelnen Balkanländern, Italien und der Ostmark. Im Staatsgebiet der früheren Tschechoslowakei waren bis zum März 1938 416 Fälle von Tularämie sichergestellt. Im angrenzenden Teil der Ostmark waren nach David etwa 200 Menschen erkrankt. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle geschieht die Übertragung auf den Menschen durch Abhäuten von wilden Kaninchen und Hasen; aber auch durch Stiche von Fliegen und Zecken und Biß warmblütiger höherer Tiere kann die Krankheit auf den Menschen übertragen werden. In der Ostmark wurden nach Arzt Infektionen von Jägern und Treibern nicht beobachtet, wohl aber bei Wildbret-Händlern und Menschen, denen die küchenmäßige Aufarbeitung des Wildes oblag. Da sich letztere bei dieser Tätigkeit wohl immer kleinere Verletzungen zuziehen, muß man annehmen, daß kleine Traumen die Eintrittspforte darstellen. Ob aber nicht ähnlich wie beim Milzbrand auch eingetrocknete Blutspritzer die Infektion vermitteln können, wäre noch festzustellen. Die größte Gefahr stellen tot aufgefundene Hasen und wilde Kaninchen dar. Auch beim Wildgeflügel kommt die Erkrankung vor, und beim Schaf ist die Krankheit nach Zeckenbefall beobachtet worden. Bei den Tieren verläuft die Krankheit als Bakteriämie und das Sektionsbild besonders der Versuchstiere ist dem der Pseudo-Tuberkulose zum Verwechseln ähnlich infolge der zahlreichen miliaren und submiliaren Herde in der geschwollenen Milz und Leber. Lymphknotenschwellungen und gelegentliche Verkäsungen vervollständigen das Bild. Beim Menschen setzt die Krankheit nach einer Inkubationsfrist von ein bis neun, manchmal erst nach einundzwanzig Tagen, mit erheblichen Kopfschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, hohem Fieber und Schmerzen im ganzen Körper ein, so daß man an Grippe denken kann. Im weiteren Verlauf aber treten Drüsenschwellungen und Hautveränderungen auf. Francis, einer der besten Kenner der Krankheit, unterscheidet klinisch die typhöse, ulcero-glanduläre, okulo-glanduläre und glanduläre Form. In 4 bis 5% der Fälle endet die Krankheit letal. Die allergischen Reaktionen mit Tularämin geben zuverlässig Auskunft über die stattgehabte Infektion in gleicher Weise wie die serologischen Verfahren.

4. *Rotlauf der Schweine.* Eine der bekanntesten Krankheiten in der tierärztlichen Praxis ist der Rotlauf der Schweine, der meist akut als Septikämie verläuft. Die diffusen Rötungen der Haut haben der Krankheit zu ihrem Namen verholfen. Die Septikämie-Fälle überwiegen bei weitem die Fälle von Nesselfieber und chronischem Rotlauf. Der Erreger — das Bakterium *rhusiopathiae* — wächst im allgemeinen auf festen Nährböden in glatten Kolonie-Formen und nur von den Herzklappenwucherungen, wie sie beim chronischen Rotlauf der Schweine vorkommen, in der Rauhform. Die chemische Analyse beider Formen dürfte interessante Einblicke in das Virulenzproblem gestatten. Für Mäuse und Tauben ist der Keim stark pathogen. Auf Fischen und Schalentieren kommen nun Bakterien der gleichen Art vor. In diesen Fällen handelt es sich um den Mäuse-Septikämie-Bazillus, der mit dem Schweinerotlauf-Bazillus und dem Erreger des beim Menschen hier und da anzutreffenden Erysipeloids nach Bierbaum und Gottron identisch ist. Es ist darum verständlich, daß sich der Mensch nicht nur am rotlaufkranken Schwein, sondern auch bei der Bearbeitung von Fischen, Schalentieren, Wild und Geflügel, verschmutztem Abfallfleisch usw. und Nahrungsmitteln infizieren kann. Im allgemeinen handelt es sich um Wundinfektionen und nur einzelne Fälle — so der von Filssinger und Brouet in der *Presse médicale* 1934 beschriebene Fall — sollen auf den Verzehr rotlaufbazillenhaltigen Schweinefleisches zurückzuführen gewesen

sein — ganz im Gegensatz zum Schwein, bei dem die Fütterungsinfektion die erste Stelle einnimmt. Es ist schwer, sogar meist unmöglich, gesunde Schweine künstlich mit Rotlaufbakterien zu infizieren. Es müssen schon bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein, damit die Infektion haftet. Mießner bezeichnet daher den Rotlauf als ausgesprochene Faktorenkrankheit. Beim Menschen dagegen geht wohl jede Wundinfektion an, wie die zahlreichen Fälle bei Tierärzten beweisen, die sich an der geöffneten Rotlaufkulturen-Ampulle oder an der Injektionsnadel während der Ausführung der Simultanimpfung der Schweine infizieren. Das hierauf entstehende Krankheitsbild unterscheidet sich in keiner Weise von den Spontaninfektionen, die sich der Mensch bei der Verarbeitung von Fischen usw. zuzieht. Nach kurzer Zeit zeigt sich am Ort der Infektion eine kleine Schwellung. Zur Eiterbildung kommt es nie. Entweder entwickelt sich nun ein langsam vorkriechendes, blaurotes Erythem, oder es kommt zu einer Quaddel, die man am besten mit den Backsteinblättern des Schweines vergleichen kann. Lästig ist das dauernde Juckgefühl, während Schmerzen nicht erheblich sind. Bei lokaler Behandlung kommt die Krankheit bald zum Stillstand. Nahe liegende Gelenke können in Mitleidenschaft gezogen sein. Im allgemeinen aber erlischt die Krankheit in etwa zwei Wochen. Eine Generalisation ist sehr selten, indessen ist der Herzklappen-Rotlauf beim Menschen sichergestellt. Zur Heilung der Rotlaufinfektion ist Schweinerotlauf-Serum auch beim Menschen mit Erfolg anzuwenden.

5. *Brucellose*. Unter diesem Namen fassen wir das Maltafieber und den Morbus Bang zusammen. Die Erreger beider Krankheiten stehen sich nach Evans, Zeller und anderen außerordentlich nahe, sind aber durch die Agglutininbindungsmethode nach Bieling heute als mediterraner humaner Typ und mitteleuropäischer boviner Typ voneinander zu trennen. Die beiden Brucellose-Typen sind die Erreger zweier Tierkrankheiten. Der erste ist verkörpert in der *Brucella melitensis*, der letztere in der *Brucella abortus*. Die mit *Brucella melitensis* infizierten Ziegen zeigen meist keine oder nur geringe Krankheitserscheinungen; höchstens in frisch infizierten Herden kommt es zu Abortus-Fällen, während sonst in endemisch verseuchten Gebieten bei einzelnen Tieren einmal gewisse Veränderungen im Euter und in der Milch nachzuweisen sind. Auch Arthritis und Neuritis und sogar Bronchitis werden hier und da beobachtet, aber im ganzen gesehen, verläuft die *Brucella-melitensis*-Infektion der Ziegen derart, daß meist noch nicht einmal ein Verdacht auf das Vorliegen einer Brucellose-Infektion aufkommt. Dessenungeachtet werden Melitensis-Keime in Blut, Milch und bemerkenswerterweise auch zahlreich im Harn nachgewiesen.

Die mit der *Brucella abortus* infizierten Rinder sind — abgesehen von gelegentlich vorkommenden schmerzhaften Arthritiden und Tendo-Vaginitiden — im allgemeinen frei von Störungen. Der Erreger hat eine ausgesprochene Vorliebe für embryonale Gewebe. Unter seiner Einwirkung kommt es zu schweren Veränderungen in der mütterlichen und fetalen Placenta, zum Absterben und Ausstoßen der Frucht.

Der Mensch infiziert sich nun mit der *Brucella melitensis* gewöhnlich durch den Genuß von ungekochter Ziegenmilch. Etwa 10% aller infizierten Ziegen scheiden nämlich mit der Milch Bakterien aus. Als Infektionspforte kommen beim Menschen aber auch die Schleimhäute der Luftwege, die Lidbindehaut und selbst die unverletzte äußere Haut in Frage, wie der an Freiwilligen durchgeführte Versuch von Moralis-Otero ergab.

Bei der Abortus-Infektion des Menschen nimmt Kristensen in etwa 60% Kontakt-Infektion und in etwa 40% Milch-Infektion an. Das Krankheitsbild des Menschen beim Maltafieber, das

übrigens ziemlich mit dem Morbus Bang übereinstimmt, zeichnet sich in den chronischen Fällen durch den remittierenden Verlauf der Temperaturkurve aus. Die allabendlich auftretenden Temperatursteigerungen, die erheblich sein können, die morgendlichen Remissionen und das trotz hohen Fiebers kaum gestörte Allgemeinbefinden verleihen beiden Krankheiten das merkwürdige und besondere Gepräge. Vielleicht kann man beim Maltafieber des Menschen etwas häufiger einen schwereren Krankheitsverlauf beobachten als beim Morbus Bang und dementsprechend kann der Patient auch stärkeres Krankheitsgefühl äußern und erheblichere Gewichtsverluste erleiden. Unterscheidungsmerkmale sind das jedoch nicht. Jahrelang können sich die Fieberwellen nach wochen- und monatelangen Pausen wiederholen. Obwohl Evans bereits 1918 auf die große Verwandtschaft zwischen den Erregern des seuchenhaften Verwerfens und des Maltafiebers aufmerksam gemacht hatte, ist der erste sichere Fall von Bangscher Krankheit erst 1924 von Keefer mitgeteilt worden. Latente Bang-Infektionen sind beim Menschen sehr viel häufiger als ursprünglich angenommen wurde. Durch allergische Reaktionen kann man noch nach Jahrzehnten beim Menschen sowohl die stattgehabte Infektion nachweisen wie erhebliche Reaktionen an ehemals affiziert gewesenen Organen hervorrufen. Bei Erzeugung von allergischen Reaktionen spielt es keine Rolle, ob das Diagnostikum aus Bang- oder Malta-Stämmen hergestellt wurde. Die Melitensis-Infektion ist nicht nur auf Ziegen bzw. Schafe beschränkt, sondern sie ist auch bei Rindern festgestellt worden. Für den Menschen kommt daher in südlichen Ländern auch das Rind, bei dem die Infektion gleichfalls unter dem Bild des seuchenhaften Verkaltens verlaufen kann, als Infektionsquelle des Maltafiebers in Frage. Es müssen Maßnahmen getroffen werden, daß das Maltafieber in unseren Breiten nicht auch noch auf das Rind übertragen wird (vgl. Taylor und Mitarbeiter).

Die vom Schwein ausgehende Brucellose des Menschen ist überwiegend in den Vereinigten Staaten festgestellt worden. Meist handelt es sich um Kontaktinfektionen, die sich vielfach durch einen für eine Abortus-Bang-Infektion verhältnismäßig schweren Verlauf auszeichnen. Bemerkenswert erscheint, daß die Übertragung von Mensch zu Mensch möglich ist (Entbindung). Die Bekämpfung der Brucellose des Menschen ist nur durch Tilgung der beiden Tierkrankheiten möglich. Die deutsche Regierung hat daher Maßnahmen vorgeschrieben, deren Ziel die Schaffung Bang-freier Bestände ist. Die Frage, ob und wann der deutsche Tierbestand Bang-frei gemacht werden kann, ist hier nicht zu behandeln. Zum Schutz der Menschen gegen die mit der Milch übertragene Krankheit ist 1930 das Reichsmilchgesetz erlassen worden. Während beim Menschen allergische Hautreaktionen von sicherem diagnostischen Wert sind, haben Parallel-Versuche beim Rind im großen und ganzen versagt. Ob die bei Rindern beobachtete Immunität eine Infektionsimmunität ist, ist noch nicht befriedigend geklärt. Möglicherweise könnte schon eine hinlängliche und langfristige Allergisierung bestimmter Gewebe das Angehen einer Infektion mit gleichartigen Keimen unmöglich machen.

6. *Die Pest.* Sie beschränkt sich zur Zeit auf die bekannten Gegenden in Afrika, Vorder- und Hinterindien und Südchina. Sie kann aber überall auftreten, wohin die pest-infizierte Ratte gelangt. Die Übertragung der Krankheit erfolgt durch den in den tropischen Breiten am meisten vorkommenden kommunen Rattenfloh, *Xenopsylla cheopis*. Unter den Ratten, aber auch unter den anderen Nagetieren bestimmter Gegenden kommt die Pest enzootisch vor, von wo aus sie von Zeit zu Zeit aus noch unbekanntem Gründen in Form einer Epizootie zu einem Massensterben unter den Ratten bzw. den Nagern eines ganzen Landstriches führt. Der Epizootie folgt die Epidemie

auf dem Fuße, gewöhnlich in Form der Bubonenpest. Da es nun in etwa 5% der Fälle von Bubonenpest außerdem zu einer sekundären Pestpneumonie kommt, so ist jederzeit mit dem Auftreten primärer Lungenpest durch Übertragung von Mensch zu Mensch infolge Tröpfcheninfektion zu rechnen. Meist endet die Lungenpest tödlich. Nur in wenigen Fällen entwickelt sich eine sogenannte Pestbronchitis, die deswegen gefährlich ist, weil ihr ätiologischer Charakter nicht erkannt wird. Bei der Bubonenpest hat sich die Serumtherapie, rechtzeitig durchgeführt, als recht wirksam erwiesen, wie wir unter anderem aus der Anwendung unseres Serums aus Ecuador wissen.

Aufbauend auf den Arbeiten von Kolle und Otto und Strong hat Otten in Niederländisch-Indien mit einem spontan abgeschwächten Stamm einen lebenden Impfstoff hergestellt und vergleichend mit abgetöteten Vaccinen an Ratten und Meerschweinchen geprüft. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß der lebende Impfstoff tierexperimentell mehr leistet als die abgetötete Vaccine. Beim Menschen konnte durch Impfungen mit einem Impfstoff mit lebender Bazillenquote die Mortalität der Bubonenpest auf ein Zehntel herabgedrückt werden. Die Massenimpfungen an rund zwei Millionen Menschen beweisen den hohen Wert der Impfungen mit lebendem Impfstoff im Kampfe gegen die Bubonenpest. Auch Girard und Bobic sind überzeugt, daß der lebende Impfstoff bessere Resultate ergibt als die abgetötete Vaccine.

7. *Die Tuberkulose.* Die Tuberkulose des Menschen interessiert hier nur insofern, als sie auf die Infektion mit dem Typus bovinus und gallinaceus zurückzuführen ist. Nach Bruno Lange entfallen etwa 2% aller menschlichen Tuberkulosen auf den Typus bovinus. Meist handelt es sich um eine Fütterungsinfektion, die durch den Verzehr der Milch offen eutertuberkulöser Kühe zustandekommt. Und dennoch ist auch die Tröpfchen- oder Staubinfektion des Menschen durch offen lungentuberkulöse Tiere keineswegs selten. Aus den Arbeiten der angelsächsischen Literatur geht hervor, daß sicher mehr als 2% der menschlichen Lungentuberkulosen bovinen Ursprungs sind. Cummy fand bei Lungenkranken, die viel mit tuberkulösen Kühen in Berührung gekommen waren, in 28,6% den Typus bovinus vorliegen. Weit höher indessen ist der bovine Anteil an der Tuberkulose der Halsdrüsen, der Haut, Knochen, Gelenke und des Darmtraktes insbesondere bei Kindern, Fälle, die prognostisch im allgemeinen günstig zu beurteilen sind, während die Lungentuberkulose auf boviner Grundlage die gleiche Prognose hat wie jene, die durch den Typus humanus hervorgerufen wird. Die Tuberkulose des Rindes ist in Deutschland weit verbreitet. Etwa ein Viertel des deutschen Rinderbestandes ist als tuberkulös infiziert anzusehen. In den ländlichen Bezirken wird nun bei der menschlichen Tuberkulose nicht der gleiche ständige Rückgang der Letalität beobachtet wie in den Industriegegenden, was, abgesehen von der schwereren Realisierung gesundheitlicher Planung auf dem Lande, wohl auf die noch immer nicht zurückgedämmte Tuberkulose unter den Rindern zurückzuführen ist. Bei eingehenden Untersuchungen von tuberkulösen Kindern auf dem Lande in an sich tuberkulosefreien Familien ergab sich in 83% der Fälle Infektion mit dem bovinen Typ. Nicht weniger interessant ist das Vorkommen der Geflügeltuberkulose beim Menschen. 3 bis 7% der Hühnereier sollen mit Geflügeltuberkel-Bazillen infiziert sein. Das ist sicher nicht allgemein gültig. Beller und Henninger fanden unter 500 Markteiern ein einziges Ei, das Tbc-Bazillen enthielt. Ein ähnliches Ergebnis hatte Lichtenstein (2 von 525 Markteiern). Nach Fleming und Allison sollen die im Eieralbumin enthaltenen Enzyme selbst Tbc-Bazillen zerstören. Demzufolge dürfte, wenn auch selten, beim Menschen die Fütterungsinfektion an erster Stelle stehen. Aus Mesenterial-Lymphknoten des Menschen hat man in der Tat

auch Geflügeltuberkel-Bazillen herausgezüchtet. In Geflügelhöfen, in denen Geflügeltuberkulose gehäuft vorkommt, besteht natürlich auch die Möglichkeit der Staubinfektion für den Menschen, bei dem Lungenerkrankungen auf der Basis des Typus *gallinaceus* auch schon festgestellt sind.

Die Bekämpfung der Tuberkulose auf der Grundlage der bovinen Typ-Infektion geschieht nicht nur durch die Früherfassung eutertuberkulöser oder sonst offen tuberkulöser Kühe, sondern auch durch Verstopfung der Infektionsquellen, sowie durch Maßnahmen im Rahmen des Milchgesetzes. Beller empfiehlt Tuberkulinisierung der Geflügelbestände und Kennzeichnung aller Eier aus infizierten Beständen. Die Behringsche Bovo-Vaccination der Rinder, welcher anlässlich der 50-Jahr-Feier der Serumtherapie, aber auch hinsichtlich des B.-C.-G.-Impfstoffes gedacht sei, hat nach heutiger allgemeiner Auffassung keinen Schutz der geimpften Tiere gegen Tuberkulose hervorrufen können.

8. *Typhus-Paratyphus*. Zu den interessantesten Zoonosen gehören die Erkrankungen von Menschen, die auf der Infektion mit Bazillen aus der Paratyphus-Enteritis-Gruppe beruhen. Die schillernde Vielfältigkeit der beteiligten Bazillentypen, der häufig festzustellende gleiche klinische Ablauf trotz verschiedener Erregertypen und die bei der Erkrankung von Mensch oder Tier trotz gleicher Erregertypen verschiedene Pathogenese hatten eine Unübersichtlichkeit aufkommen lassen, die nur dadurch beseitigt werden konnte, daß bakteriologische Gesichtspunkte teils für Trennung und Aufspaltung, teils für Vereinheitlichung der Begriffe maßgeblich wurden. Das Gerüstwerk für die Einordnung der Arten der Gattung *Salmonella* ist das Kauffman-Whitesche Antigen-Schema, das uns durch exakte Typendiagnose drei wichtige Erkenntnisse ermöglicht:

- a) Aufdeckung des Zusammenhangs bestimmter Erkrankungen mit der Infektionsquelle;
- b) Zusammenführung verschieden erscheinender Erkrankungen auf die gleiche infizierende Keimart;
- c) Trennung klinisch gleichartiger oder sehr ähnlich ablaufender Erkrankungen durch Auffindung differenter Keimarten.

Wenn wir dann im Besitz des Schemas klinisch die Begriffe wieder vereinfachen und beim Menschen zufolge Charakter und Konstanz des klinischen Bildes zwischen dem Paratyphus und den Gastro-Enteritiden unterscheiden, so schafft das keine neue Verwirrung, sondern erlaubt dem Kliniker, der Einförmigkeit der klinischen Erscheinungsformen in ätiologischer Hinsicht eine neue interessante Seite abzugewinnen und gewisse Zusammenhänge mit Befriedigung zu erkennen. Uns interessieren im Rahmen des Themas die Paratyphen mit dem bekannten typhusähnlichen Verlauf, das heißt der septikämischen Allgemeininfektion mit den für Typhus charakteristischen Auswirkungen und Folgezuständen, nicht, sondern nur die Salmonellosen der Tiere, soweit sie für den Menschen gefährlich werden können. Hier interessieren uns nur die Keimarten, die unter normalen, aber auch unter pathologischen Verhältnissen beim Tier vorkommen und als solche Anlaß zu Fleischvergiftungen geben können. Verkörpert sind nun diese beiden wichtigsten Möglichkeiten

- a) in der Enteritis, das heißt der Gärtner- seltener Breslau-Infektion erwachsener Rinder, und
- b) den Salmonellosen, die während oder infolge anderweitiger pathologischer Prozesse sekundär und infolgedessen nur vereinzelt aufzutreten pflegen.

Zu a). Die Gärtner-Infektion des erwachsenen Rindes ist eine Faktorenkrankheit wie der Rotlauf des Schweines, nur wenn es zu einer Resistenzverminderung aus irgendwelchen Ursachen kommt, kann die Infektion angehen, wobei die Menge der aufgenommenen bzw. der in der Darm-

flora sowieso vorhandenen Keime keine Rolle spielt. Es gibt ja Rinder, die dauernd ungeheure Mengen von Gärtner-Bazillen ausscheiden, ohne selbst zu erkranken. Entscheidend für das Zustandekommen der Krankheit ist das prädisponierende Moment, auf das es eigentlich mehr ankommt als auf den Erreger selbst.

Zu b). Die sekundäre Salmonellose pflanzt sich auf anderweitigem pathologischen Geschehen auf. Zufälliges sekundäres Hinzutreten von Enteritis-Keimen zu entzündlichen Veränderungen der Geburtsorgane, des Herzbeutels, des Bauchfells usw. kann verhängnisvoll werden. Sowohl bei der Gärtner-Infektion der erwachsenen Rinder als auch bei den Zufallsbesiedlungen im Verlaufe anderer pathologischer Zustände kann es zur Besiedlung des Fleisches und der Organe der Schlacht-tiere und damit zu Fleischvergiftungen beim Menschen kommen.

9. *Die Weilsche Krankheit.* Die Weilsche Krankheit des Menschen ist eine Leptospiren-Septikämie, die durch zahlreiche Blutungen und Ikterus gekennzeichnet ist. Als Schützengraben-Krankheit trat 1915 das von Weil schon 1886 fest umrissene Krankheitsbild in größerem Umfange bei den Truppen auf und gab Veranlassung, die ätiologischen Forschungen von Hecker und Otto wieder aufzunehmen. Hübner und Reiter und Uhlenhuth und Fromme gelang die Übertragung der Krankheit auf Meerschweinchen und Uhlenhuth und Fromme stellten als Erreger eine Spirochätenart fest, der sie den Namen Spirochäta ikterogenes gaben. Die Weilsche Krankheit ist in der ganzen Welt verbreitet und bekannt. Nach Uhlenhuth und Schüffner sind die in Europa gefundenen Weil-Stämme untereinander und mit den japanischen, amerikanischen und den Ratten-Stämmen im großen und ganzen identisch. Die Ratte wird, ohne selbst zu erkranken, zum lebenslänglichen Keimverstreuer der *Leptospira ikterogenes*. Nach Schüffner sind in manchen Gegenden bis zu 80% der Ratten verseucht. Mit ihrem Harn infizieren die Ratten das Wasser, in dem der Mensch badet oder das er trinkt, und da nun die *Leptospira ikterogenes* selbst durch die intakte Haut und Schleimhaut in den Körper eindringt, so ist eine geradlinige ätiologische Verbindung zwischen Ratte und Mensch hergestellt. Von Uhlenhuth und Mitarbeitern wurde nun ebenso wie von den Holländern ein scharfer Unterschied zwischen der Weil-Spirochäte, d. h. der *Leptospira ikterogenes*, und der *Canicola-Spirochäte* gemacht. Tierversuche, serologische Untersuchungen und pathologisch-anatomische Unterschiede gaben hierfür genügend Veranlassung.

Nicht nur die ikterogene Leptospiren ausscheidende Ratte, sondern auch der mit der *Leptospira ikterogenes* infizierte Hund ist für den Menschen eine Gefahrenquelle. Er erkrankt, sofern er jung ist, an infektiösem Ikterus, also gewissermaßen auch an Weilscher Krankheit, und zwar aus den gleichen Ursachen wie der Mensch, aber wohl auch infolge von Rattenbissen. Die Ätiologie dieser Hundekrankheit wurde bereits 1918 von Uhlenhuth und Fromme erklärt. Übrigens ist klinisch die ikterogene Gelbsucht der jungen Hunde nicht von der *Canicola-Gelbsucht* junger Hunde, die aber gelegentlich auch bei älteren vorkommt, zu unterscheiden.

Die *Leptospira canicola* wird nicht durch die Ratte, sondern durch den Hund verbreitet, und zwar vorwiegend durch chronisch kranke Hunde, die mit ihrem Harn die Leptospiren ausscheiden. Durch Aufnahme solcher Leptospiren können besonders junge Hunde an der *Canicola-Gelbsucht* erkranken. Die Stuttgarter Hundeseuche dagegen, deren Hauptsymptom die Urämie ist, ist nach Wirth die Folge einer durch dieselbe *Leptospira canicola* hervorgerufene Nephritis des älteren Hundes, die er in der Jugend erworben hat.

Die *Canicola-Leptospira* ist auch auf den Menschen übertragbar. Die Infektion verläuft indessen gutartig unter dem Bilde eines leichten Ikterus. Nach Meyer, Steward-Anderson und Eddie ist das *Canicola-Fieber* direkt eine Berufserkrankung der Tierärzte. Die Beziehung der *Leptospira* ikterogenes und *canicola* zueinander, die Unterschiede in serologischer und pathologischer Hinsicht erinnern vielfach an die ähnlichen Verhältnisse bei den beiden *Brucella*-Arten. Die Abwehrmaßnahmen bestehen in energischer Rattenbekämpfung, Serumbehandlung Erkrankter und in der aktiven Schutzimpfung Gefährdeter. Die Vorschrift vom 22. August 1936, in allen Laboratorien, in denen mit zahmen und wilden Ratten und Hunden gearbeitet wird, Schutzgläser und Gummihandschuhe zu tragen und Weil-Serum bereitzuhalten, trägt der Gefahrenmöglichkeit Rechnung.

10. *Die Kuhpocken.* Die Kuhpocken treten sporadisch oder hier und da enzootisch auf, und zwar oft im Anschluß an die Pockenimpfung der Menschen. Aber auch umgekehrt kann der Mensch an Kuhpocken erkranken, und zwar in Form der sogenannten Melkerknoten. Melkerknoten entstehen aber auch nach Infektion mit a-typischen Schafpocken, während bekanntlich die typischen Schafpocken nicht oder schwer auf andere Tierarten zu übertragen sind. Beim Menschen treten meist im Bereich von Verletzungen Effloreszenzen auf. Nach drei bis vier Tagen kommt es zur Ausbildung erbsengroßer Knötchen mit zentraler Delle und blauem Hof. Aus der Papel entwickelt sich in zwei bis drei Tagen ein Bläschen, indessen setzt meist schon vorher der typische Ablauf aus. Die Colliquation der Stachelschicht geht nicht weiter. Es kommt also nicht zur Bläschen- und Pustelbildung wie sonst bei den Pocken. Es kommt vielmehr zu massiver Verhornung — zur Parakeratose. Der vorgezeichnete Verlauf ist von Joest und beim Menschen von Tiesenhausen beschrieben worden, und Zuck hat im Selbstversuch bewiesen, daß a-typische Schafpocken Melkerknoten hervorrufen können.

11. *Die Psittakose* war bis zum Jahre 1928 in Deutschland unbekannt. 1929 hat Hegler zweimal die Krankheit in Hamburg festgestellt, und zwar das erste Mal in der Familie eines Tierhändlers, der frisch importierte südamerikanische Papageien eingekauft hatte. Mit Fortner muß man annehmen, daß der deutsche Sittichbestand ziemlich weitgehend verseucht ist. Während die Übertragung von Tier zu Tier gewöhnlich durch Kontakt stattfindet, kommt für die Infektion des Menschen — abgesehen von Laboratoriumsinfektionen — nur die Staub- und Tröpfchen-Infektion in Frage. Der Psittakose-infizierte Vogel scheidet das Virus mit dem Nasensekret und dem Kot aus. Die Aufnahme des Virus erfolgt beim Menschen durch die Atmungswege. Beim Vogel kommt es im Gegensatz zur Erkrankung beim Menschen niemals zu Lungenerscheinungen. Es gibt bei ihm weder ein typisches Krankheitsbild noch einen besonders charakteristischen Sektionsbefund. Das Virus findet sich am sichersten in Milz und Leber. Es läßt sich färberisch meist intrazellulär darstellen und ist erstmalig von Fortner und Pfaffenberg von Kultur zu Kultur fortgezüchtet worden. Im Blut erkrankter Menschen ist das Virus nur in den ersten drei Krankheitstagen nachweisbar. Die Lewintal-Coles-Lillieschen Körperchen können in den nach Giemsa oder Castaneda gefärbten Ausstrichen regelmäßig nachgewiesen werden. Die Letalitätsziffer beim Menschen schwankt zwischen 20 und 40%. Eine spezifische Behandlung kann mit Rekonvaleszenten-Serum durchgeführt werden.

12. Unter den *Encephalomyelitiden* ist wohl die Tollwut, die auf den Menschen durch Biß tollwutkranker Tiere übertragen wird, am meisten bekannt. Das im Speichel enthaltene Virus — das Straßen-Virus — ist einmal mehr, ein anderes Mal weniger virulent, aber alle Straßen-Wut-

stämme rufen schließlich dasselbe klinische Krankheitsbild und die bekannten Veränderungen im Zentral-Nervensystem hervor. Das Wut-Virus ist ein ausgesprochen neurotropes Virus. Die Verbreitung durch die Blutbahn dürfte keine Rolle spielen, denn selbst in die Speicheldrüse gelangt das Virus nur auf dem Nervenwege, wenn man vorher die blutzuführenden Gefäße unterbindet.

Wenn es nun 1937 Pergallo gelang, das Virus auf der Chorio-allantois bebrüteter Hühnereier zu züchten, wobei die Feststellung gemacht wurde, daß man bei der Übertragung von Ei zu Ei auf das Zentral-Nervensystem der Hühnerembryone verzichten konnte, weil Negri-Körperchen auch in den Epithelien der Chorio-allantois enthalten waren, so dürfte diese Abweichung im Verhalten des Virus durch eine gewisse, noch unvollkommene Differenzierung der embryonalen Gewebe zu erklären sein. Die Ausscheidung des Virus findet vor allem durch die Speicheldrüsen und wohl auch das Pankreas (Krauss, Rabieaux und Gargano) und nicht zuletzt durch die Tränendrüsen statt. Doerr bezeichnet die durch die Erkrankung des Zentral-Nervensystems bedingte Beißsucht als fremddienliche Reaktion. Es ist damit zu rechnen, daß der Ausscheidungsweg über die Tränendrüsen umgekehrt auch einmal ein Infektionsweg wird, jedenfalls sollte man die Schutzbehandlung durchführen, wenn einem bei Laboratoriumsexperimenten Straßenwutvirus ins Auge spritzt.

Hygienisch bedeutsam ist, daß das Virus, wenn auch selten, mit der Milch ausgeschieden werden kann. Der Genuß von Milch tollwutkranker Tiere ist daher verboten. Gewisse Abweichungen vom bekannten Straßenvirus zeigt ein merkwürdig infektionsschwaches Virus, das eine unter dem Namen Mukupa im Kongo bekannte Erkrankung hervorruft, die auf Hunde beschränkt bleibt. 1929 trat auf Trinidad unter Schulkindern eine Krankheit auf, die zunächst als akute Poliomyelitis aufgefaßt wurde. 1931 starben 20 Schul Kinder an der Krankheit, die dann allerdings bald als Tollwut erkannt wurde. Es wurde festgestellt, daß blutsaugende Fledermäuse die Krankheit auf Rinder und Menschen übertrugen und damit die zuerst von Haupt und Rehaag aus Brasilien mitgeteilte Beobachtung bestätigt, daß auch blutsaugende Fledermäuse die Tollwut übertragen können. Beim Mukupa-Virus wurden Negri-Körperchen wohl stets vermißt, während sie in dem uns bekannten Straßen-Wutvirus nur selten fehlen.

Die equine Encephalomyelitis, die in einigen Staaten des amerikanischen Kontinents vorkommt, wird durch ein Virus, das in verschiedenen Typen auftritt, hervorgerufen, und sehr wahrscheinlich durch Stechmücken — *Aedes sollicitans* und *ägypti* — auf Pferde übertragen. Es ist aber weniger wahrscheinlich, daß das Virus durch die Vermittlung der Mücke nur von Pferd zu Pferd übertragen wird, denn im Blute der Pferde kommt das Virus nur kurze Zeit vor. Ten Broeck, Hurst und Traub nehmen daher an, daß sich die Stechmücke primär an irgendwelchen anderen Tieren infizieren kann, und erst dann das Virus unter den Pferden verbreitet. Andererseits ist zu bedenken, daß die infizierte Stechmücke vielleicht während ihres ganzen Lebens Virusträger bleibt, daß sie also seltener Gelegenheit zur Aufnahme des Virus, aber häufiger zur Übertragung des Virus hat, zumal sich das Virus in der Mücke auch vermehrt. Seit zwei Jahren ist nun auch sichergestellt, daß auch der Mensch durch den Umgang mit Pferden mit dem Virus der equinen Encephalomyelitis infiziert werden kann. Das Zustandekommen einer Kontaktinfektion ist allerdings schwer zu erklären, nachdem das Virus in Harn, Nasenschleim oder Nasenspülflüssigkeit von Pferden auf der Höhe der Erkrankung nicht nachgewiesen werden konnte.

Eine andere Encephalitis ist die von Smorodiniseff und anderen beschriebene nichteitrig, durch Zecken übertragene Meningo-Polio-Encephalomyelitis des Menschen, die ebenfalls durch ein

neurotropes Virus, für das wildlebende Nagetiere das Reservoir bilden, hervorgerufen wird. Schutzimpfungen mit Formolvaccinen aus Mäusehirnen sollen erfolgreich gewesen sein, ebenso auch das von Pferden hergestellte Immun-Serum.

In einem Landstrich der Kenya-Kolonie, im Rifttal, kommt unter Schafen und Rindern eine enzootische Hepatitis vor, die zum ersten Male vor neun Jahren von Daubney, Hudson und Garnham beschrieben wurde, und der 95% der Lämmer erlagen. Bei trächtigen Schafen kam es dagegen nur zu gehäuften Aborten. Auch unter Rindern waren die Verluste klein. In der Leber kommt es zum herdweisen Zerfall von Leberzellen, aber auch andere Bauchorgane weisen in ihrem Zellapparat deutliche Degeneration auf. Im Gehirn kann man perivaskuläre, eitrig infiltrierte Stellen und den Zerfall von Nervenzellen. Die Krankheit wird sehr wahrscheinlich durch Stechmücken von Tier zu Tier übertragen, auf den Menschen wahrscheinlich aber auch durch Kontakt. Bei der Erforschung dieser als Rifttalfeber bezeichneten Erkrankung infizierten sich vier mit der Sektion und den sonstigen Untersuchungen beauftragte Ärzte. Auch die Eingeborenen, die die Schafherden während der Epidemiezeit zu betreuen hatten, erkrankten. Insgesamt sind 200 Erkrankungsfälle beim Menschen beobachtet worden, die jedoch sämtlich ohne Verluste verliefen. Die Inkubationszeit wurde im Versuch am Menschen mit drei Tagen ermittelt. Danach traten Schüttelfrost, Fieber, Schmerzen in den Gliedern wie bei Grippe und vor allen Dingen langanhaltende erhebliche Bauchschmerzen auf. Die Krankheit geht stets in Heilung über.

Zweck der heutigen Ausführungen war, die zahlreichen Möglichkeiten der Verflechtung der veterinären und humanen Pathologie zu beleuchten. Es ist zu erwarten, daß durch den Fortgang der Forschungsarbeiten besonders auf dem Virusgebiet verbindende Zusammenhänge sich ergeben werden, wo heute noch isolierte Teilbeobachtungen vorliegen. Die Zusammenarbeit zwischen Human- und Veterinär-Medizin wird noch enger werden müssen, wenn wir die Aufgaben, die sich aus der Umgestaltung der Welt in einige politische und wirtschaftliche Großräume ganz von selbst ergeben werden, im Kampfe gegen die Krankheitserreger meistern wollen. Die deutsche Medizin beider Disziplinen, aber auch die deutsche Chemie werden im Rahmen der kommenden internationalen neuen Zusammenarbeit den Anteil haben, der ihnen auf Grund der Tradition und der Leistungen ihrer großen Forscher, sowie der Gründlichkeit der deutschen Wissenschaftler zukommt.

Zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen
Prof. Dr. G. Domagk, Wuppertal-Elberfeld

Mit der Einführung des Diphtherie- und Tetanus-Serums durch Behring brach eine neue Epoche der Heilkunde an. Durch das Diphtherie-Serum sind Tausende von Kindern gerettet worden. Das Tetanus-Serum hat besonders im Weltkrieg 1914—1918 seinen großen praktischen Wert unter Beweis stellen können. Die aktive Immunisierung gegen Diphtherie und Tetanus ist in vielen Ländern mit bestem Erfolg angewendet worden. An Hand großer Statistiken wird jedem objektiven Beschauer die Abnahme der Sterblichkeit an Diphtherie seit der Einführung des Serums klar. Es bedeutet wenig, daß es auch heute noch vereinzelt Zweifler gibt, die glauben, daß ein gewöhnliches Serum dasselbe leisten kann wie ein Diphtherie-Immun-Serum. Für einzelne Fälle mag das zutreffend sein; auch wird man zugeben müssen, daß bei schweren Diphtherie-Epidemien das Serum gelegentlich trotz scheinbar rechtzeitiger Anwendung versagt. Diese Einzelbeobachtungen aber vermögen den großen Wert des Diphtherie-Immun-Serums sowie auch der aktiven Diphtherie-Immunisierung nicht herabzusetzen. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse beim Tetanus.

Nicht so eindeutig ist die Wirkung des Serums bisher bei den Anaerobier-Infektionen bewiesen, obwohl schon auf Grund von gut durchbeobachteten Einzelfällen aus Friedenszeiten an dem Wert des Serums nicht zu zweifeln ist (Löhr, Konjetzny, Klemke u. a.). Auch für mich steht nach eigenen Beobachtungen fest, daß das Gasödemserum besonders gegenüber experimentellen Infektionen mit Fränkel- und Novy-Bazillen einen hohen Wert besitzt, besonders wenn es intravenös verabreicht wird, und ich zweifle nicht daran, daß es sich in gleicher Weise beim erkrankten Menschen bewährt. Daß die Gasödemseren heute noch nicht so eindeutig günstig beurteilt werden wie das Diphtherie- und Tetanus-Serum, hat meines Erachtens verschiedene Gründe:

1. sind Infektionen mit Anaerobiern selten Monoinfektionen, sondern meistens Infektionen mit mehreren Keimen, wie Zeissler durch seine exakten Untersuchungen nachgewiesen hat. Neben dem Fränkel-Bazillus spielen dabei der Novy- und Pararanschbrand-Bazillus die Hauptrolle.
2. ist in Fällen, bei denen Gasödemserum auch in großen Mengen angewendet wurde und trotzdem kein Erfolg eintrat, die Schuld für das gelegentliche Versagen hauptsächlich darin zu sehen, daß die Anwendung zu spät erfolgte. Das wird namentlich dann der Fall sein, wenn der Verletzte nach Verkehrsunfällen auf nicht belebten Straßen oder nach Verwundungen im Kriege nicht baldigst in die Hand des Arztes kam, der dann auch größere Serummengen zuführen konnte. In der zu späten Anwendungsmöglichkeit genügend großer Serummengen sehe ich die Hauptursache für das Versagen der Gasödemserum-Therapie in den beobachteten Fällen. Besonders der rechtzeitigen intravenösen Verabreichung genügender Serumdosen in der Narkose stehen in der Praxis oft große Schwierigkeiten gegenüber.

Ergeben sich nun bei den Gasödeminfektionen noch weitere Möglichkeiten, um die Heilerfolge zu verbessern?

Man wird zunächst wiederum an eine aktive Immunisierung denken. Hierbei bietet die Vielzahl der möglichen Erreger eines Gasödems eine besondere Schwierigkeit. Hinzu kommt, daß eine aktive Immunisierung um so weniger spezifischen Erfolg verspricht, je mehr ein Organismus ähnlichen Eingriffen schon unterworfen war. Nach bereits vorgenommener

Literaturangaben s. S. 200

Pockenschutzimpfung, Immunisierung gegen Typhus, Cholera, Diphtherie usw. wird eine Immunisierung gegen drei bis vier weitere Keime nur noch bedingten Wert haben. Die Möglichkeit, trotzdem ein brauchbares Verfahren ausarbeiten zu können, ist jedoch nicht von der Hand zu weisen.

Stehen uns nun noch andere Wege der Therapie offen? Ich glaube, dies bejahen zu können. Von den von uns entdeckten Sulfonamidverbindungen, die eine Therapie verschiedener bakterieller Infektionen ermöglichten, ist auch eine Wirkung gegen die Gasödemerreger zu erwarten, und zwar in ganz anderer Weise als vom Serum. Das Gasödemserum wirkt in erster Linie dadurch, daß es ähnlich wie das Diphtherie- und Tetanus-Serum die vom Erreger produzierten Gifte abbindet und damit die lähmende Wirkung auf die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers, insbesondere auf die Phagozyten, beseitigt. Voraussetzung für die Wirkung des Serums ist also, daß die Giftproduktion noch nicht zu weit fortgeschritten ist und der Körper noch über genügend natürliche Abwehrmittel, besonders funktionsfähige Leukozyten und Histozyten verfügt. Nach der Behandlung eines mit Gasödembazillen infizierten Tieres mit einem wirksamen Serum sehen wir Leukozyten und Histozyten in den Infektionsherd einwandern. Bisweilen gelingt es diesen Zellen nunmehr, die dort vorhandenen Keime zu phagozytieren und zu verdauen, gerade so, als ob man gewaschene, von ihren Toxinen befreite oder wenigstens daran verarmte Gasödemkeime injiziert hätte. Manchmal können aber die Leukozyten die vorhandenen Keime nicht mehr vollkommen phagozytieren und verdauen, und trotzdem bleibt der befallene Organismus gesund, wenn es den Leukozyten nur in genügendem Umfang gelingt, den Infektionsherd abzuriegeln und das weitere Vordringen der Gasödemkeime in die umgebende Muskulatur und damit ihre starke Vermehrung und Giftproduktion zu verhindern. Natürlich besteht bis zur Abriegelung des Infektionsherdes durch Granulationsgewebe und eine feste Abszessmembran immer noch die Gefahr einer erneuten Ausbreitung. Insbesondere wird diese Gefahr groß, wenn bei solchen Patienten ein erneuter chirurgischer Eingriff nötig ist und durch Eröffnung des Abszesses der Ausbreitung der noch vorhandenen Bazillen neue Bahnen geöffnet werden.

Ganz anders als beim Serum sehe ich den Angriffspunkt bei den gegen Gasödeminfektionen wirksamen Sulfonamiden. Auch hier kommt es im Gegensatz zu den nicht behandelten Kontrollen zu einem Einwandern von Leukozyten und dem Auftreten von histiozytären Zellen im Infektionsherd, zu einer verstärkten Phagozytose und Vernichtung der Keime. Man könnte zunächst der Meinung sein, daß durch das Medikament die Zellen zu einer erhöhten Phagozytose angereizt würden. Das ist aber nicht der Fall. Der Grund für das verstärkte Einwandern von Leukozyten in den Entzündungsherd, die verstärkte Phagozytose und ein verstärktes Auflösen der vorhandenen Keime ist m. E. in einem direkten Angreifen des Medikamentes auf den Erreger zu sehen. Der Beweis läßt sich sogar *in vitro* führen. Zusatz wirksamer Sulfonamide, beispielsweise zu Traubenzuckerblutplatten, die mit Gasödemkeimen beimpft sind, verhindert das Auswachsen dieser Keime oder hemmt ihre Entwicklung und schränkt ihre Giftbildung ein, was man daran erkennt, daß in der Umgebung noch vorhandener Kolonien die Hämolyse und Zersetzung des Nährbodens ausbleibt. Durch diesen *in vitro* nachweisbaren Effekt auf die Gasödemerreger wäre aber noch wenig über den Wert dieser Substanzen im infizierten Organismus ausgesagt. Entscheidend wichtig für den Wert dieser Verbindungen ist m. E. aber die Tatsache, daß diese Verbindungen in Konzentrationen, in denen sie nach peroraler Darreichung im Blut und den Geweben auftreten können,

die Leukozyten nicht schädigen und an der Phagozytose nicht hindern, wie dies die üblichen Desinfektionsmittel schon in hohen Verdünnungen tun.

Den endgültigen Beweis dafür, daß es Sulfonamide gibt, die im gasödemerkrankten Organismus eine Wirkung entfalten können, erbringt der Tierversuch. Aus geringen Andeutungen einer Wirkung, die sich nach Prontosil- und Prontalbin-Verabreichung bei pararausbrandinfizierten Mäusen ergaben, kamen wir über gewisse Nitro-Sulfonamid-Verbindungen und die Ulirone zu dem heute als optimal wirksam anzusprechenden Mesudin, einer weiteren, von Klarer synthetisierten Sulfonamidverbindung.

Der Fortschritt ergibt sich aus der folgenden Übersicht:

Pararausbrand-Infektion	Zahl der Mäuse und Art der Behandlung	Zahl der Behandlungen	Es leben 24 Std. nach der Infektion	Es leben 4 Wochen nach der Infektion
Kontrollen	20 .	—	3	2 = 10%
Prontosil album	10 s. c.	1mal	3	} 8 von 40 = 20%
	10 s. c.	3mal	2	
	10 per os	1mal	2	
	10 per os	3mal	2	
Uliron C	20 s. c.	1mal	8	} 28 von 80 = 35%
	20 s. c.	3mal	11	
	20 per os	1mal	8	
	20 per os	3mal	10	
Mesudin	20 s. c.	1mal	19	} 66 von 80 = 82,5%
	20 s. c.	3mal	20	
	20 per os	1mal	18	
	20 per os	3mal	18	

Von jedem Präparat erhielten je 2 resp. 4 Mäuse subcutan oder per os von 4% wässrigen Lösungen resp. Suspensionen der Präparate 0,1; 0,2; 0,3; 0,5; 1,0 ccm pro 20 g.

Die nur einmal behandelten Mäuse wurden 2 Stunden nach der Infektion behandelt, die im ganzen dreimal behandelten Tiere 2 Stunden, 8 Stunden und 24 Stunden nach der Infektion.

Auch gegenüber anderen Sulfonamiden, wie dem Sulfapyridin, Sulfonen wie Rodilone, Sulfacid u. a. zeigt das Mesudin eine klare Überlegenheit bei den in der angegebenen Weise durchgeführten experimentellen Gasödemuntersuchungen.

Pararausbrand-Versuch

1:50 verdünnte 18stündige Kultur 0,3 ccm intramuskulär. 1mal behandelt, 1 Stunde nach der Infektion.

Vergleich von Mesudin mit verschiedenen Sulfonen

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Stunden nach der Infektion	Es bleiben am Leben	
Kontrollen	24	3	2	
Mesudin	12	6	3	
				0,2 und 2% per os
				(von jeder Konzentration 2 Tiere 0,2 0,5 1,0 ccm) 0,6 und 6% per os
	12	9	7	
	24	18	10	
E 453 (Rodilone)	12	1	1	
				0,2 und 2% s. c.
				(höher nicht verträglich) 0,2 und 2% per os
	12	2	1	
	24	3	2	
K 713	12	2	2	
				0,2 und 2% s. c.
				0,2 und 2% per os
	12	1	1	
	24	3	3	

Beim Menschen werden m. E. kaum andere Resultate zu erwarten sein. Für die Sulfone kommt außer der bei gleicher Dosierung geringeren Wirkung hinzu, daß sie sich bei peroraler Verabreichung während nur einiger Tage schon wesentlich schlechter verträglich erweisen als die angeführten Sulfonamidverbindungen.

Verträglichkeit des Sulfons K 713 gegenüber Mesudin

8 Tage lange Fütterung einer Mischung von 2 g der jeweiligen Substanz mit 100 g Reis + 100 ccm Wasser.
Davon ca. 3 g täglich.

Mesudin: 10 Mäuse es bleiben am Leben 10
K 713: 10 Mäuse es bleiben am Leben 1 (9 tot)



Während die Wirkung des Prontalbin, der Ulirone, des Sulfapyridin usw. gewöhnlich nur in solchen Versuchen noch eindeutig nachweisbar ist, bei denen wenigstens 10 bis 25% der infizierten, aber nicht behandelten Kontrollen überleben, zeigt das Mesudin bei der experimentellen Pararuschbrandinfektion selbst dann noch eine überzeugend gute Wirkung, wenn alle Kontrolltiere schon innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden der Infektion erliegen. Selbst einmalige Behandlungen mit großen, aber noch gut verträglichen Dosen führen meist noch zu guten Heilergebnissen, wie als Beispiel folgender Versuch zeigt:

Pararuschbrand-Vergleichsversuch

18stündige Kultur, 1:10 verdünnt, 0,3 ccm i. m., infiziert 10 Uhr, behandelt 11 Uhr.

Einmalige per os Behandlung!

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Stunden nach der Infektion	Es leben 48 Stunden nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	12	0	0	0
Mesudin K 839 0,6 und 6% per os	36	23	23	21
(0,6% je 6 Tiere 0,2; 0,5; 1,0 ccm 6% je 6 Tiere 0,2; 0,5; 1,0 ccm)				
1 und 10% per os	36	23	21	20
(Dosierung entsprechend wie oben)				

Bei optimalen Mesudingaben vermag eine zusätzliche Serumbehandlung meist keine Verbesserung des therapeutischen Erfolges mehr zu erzielen, hingegen zeigt zusätzliche Serumbehandlung bisweilen bei kleinen oralen Mesudingaben noch eine deutliche Verbesserung der Heilwirkung.

Pararuschbrand-Versuch vom 15. Dezember 1939

0,3 ccm 1:400 verdünnte 18stündige Kultur intramuskulär

	Anzahl der Tiere	Es überleben
Kontrollen	20	0
Mesudin 0,6% per os	20	0
6% per os	20	17
(höchste Dosis 1,0 ccm, kleinste Dosis 0,2 ccm pro 2 g Maus)		17
Mesudin, dazu 0,3 ccm Serum s. c.		
(wie oben dosiert)		
0,6% per os	20	16
6% per os	20	18
		34

Bei der experimentell erzeugten Infektion mit dem Fränkelschen Gasödembazillus können wir sowohl mit dem polyvalenten Gasödem-Serum sowie mit dem hochwertigen monovalenten Gasödemserum der Behringwerke ganz ausgezeichnete Heilergebnisse erzielen. Bei Verabreichung gut verträglicher Serumdosen erreicht man meist schon durch einmalige Gaben endgültige Heilungen, teilweise aber auch mit Mesudin, wie die folgenden Versuche zeigen:

Fränkel-Versuch

3stündige Kultur, 1 : 300 verdünnt, 0,3 ccm intramuskulär 1 Stunde nach der Infektion behandelt.

Einmalige Behandlung!

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Stunden nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	12	3	0
Mesudin (je 4 Tiere 6% per os 0,2; 0,5; 1,0 ccm)	12	12	10
Gasödemserum (0,2; 0,5; 1,0 ccm je 4 Tiere) ..	12	12	11

Fränkel-Versuch

3stündige Kultur, 1 : 200 verdünnt, 0,3 ccm intramuskulär.

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Stunden nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	12	2	0
Monovalentes Gasödemserum I D (je 4 Tiere 0,2; 0,5; 1,0 ccm)	12	10	10
Mesudin 6% per os (je 4 Tiere 0,2; 0,5; 1,0 ccm)	12	12	10

In allen auswertbaren Versuchen zeigt sich deutlich, daß Mesudin auch bei der Fränkel-Infektion gegenüber den anderen bekannten Sulfonamidverbindungen eindeutig überlegene Heilerfolge ergibt.

Fränkel-Versuch

	Anzahl der Tiere	Dosis pro 20 g Maus	Es leben 24 Stunden nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	20		1	0
Polyvalent. Gasödemserum	10	0,5 ccm s. c.	10	10
Mesudin 0,6%	10	1,0 ccm per os	2	1
6%	10	1,0 ccm per os	10	8
				9
Sulfapyridin 0,6%	10	1,0 ccm per os	1	0
6%	10	1,0 ccm per os	4	0
Prontalbin 0,6%	10	1,0 ccm per os	2	0
6%	10	1,0 ccm per os	2	0
Uliron C 0,6%	10	1,0 ccm per os	1	0
6%	10	1,0 ccm per os	0	0

In einzelnen Versuchen mit sehr schwerer Infektion zeigte sich, daß sowohl Mesudin allein als auch Serum allein zwar eine Lebensverlängerung bewirkten, endgültig überlebten aber nur Tiere der Gruppen, die Mesudin per os und Serum parenteral gleichzeitig erhalten hatten.

Geringer als bei der Pararanschbrandinfektion und bei der Fränkelfektion ist die Wirkung des Mesudin auf die experimentellen Infektionen mit dem Novyschen Gasödembazillus und dem *Bazillus histolyticus*. Aber auch auf diese Keime übt das Mesudin in Gegenwart von Blut und in den Körpergeweben einen deutlichen Hemmungseffekt aus. Ein Mesudingehalt von 1 : 10000 bis 1 : 20000 in Traubenzuckerblutplatten, die mit Pararanschbrand-Bazillen, Fränkel-Keimen, Novy-resp. *Histolyticus*-Bazillen beimpft wurden, hemmt das Auswachsen dieser Keime. Sogar bei Verdünnungen 1 : 25000 ist die Hemmungswirkung meist noch sehr deutlich, wenn die Einsaat der Keime nicht zu groß war. In höheren Konzentrationen verhindert das Mesudin die Entwicklung der Keime meist völlig; bei stärkeren Verdünnungen erkennt man die Hemmungswirkung daran, daß die Kolonien klein bleiben und in ihrer Umgebung die Hämolyse und Zersetzung des Nährbodens ausbleibt. Auch Tetanusbazillen werden durch die Anwesenheit von Mesudin in ihrer Entwicklung gehemmt. Diese direkte Einwirkung des Mesudin ließ auch an eine lokale Anwendung denken, und zwar am besten in der Form eines von den Geweben reizlos vertragenen Gemisches: Prontosil-Mesudin wie 9 : 1. Durch Bestreuen von infizierten Wunden mit diesem Gemisch wird die Entwicklung sowohl aerober Wundinfektionskeime wie Streptokokken, Staphylokokken usw. gehemmt als auch die der beschriebenen Anaerobier. Die lokale Wirkung des Prontalbin + Mesudin, auf infizierte Wunden aufgestreut, war auch im Experiment nachweisbar; auf diese Anwendungsart der Sulfonamide wurde bereits früher von mir hingewiesen. Die besten Erfolge wurden im Experiment durch folgendes Vorgehen erzielt: Mit Anaerobiern infizierte Muskelwunden wurden zunächst mit Prontalbin-Mesudin-Pulver bestreut; dann erhielten die Tiere Mesudin per os und polyvalentes Gasödemserum i. v.

Wenn in der Praxis durch eine sofortige, jederzeit einfach anwendbare lokale und per-os-Behandlung mit den Sulfonamiden nichts anderes gelänge, als auch noch einer späteren Serumanwendung zum vollen Erfolg zu verhelfen, wäre das ein großer Fortschritt. Ich glaube jedoch, daß wir, auf Grund unserer experimentellen Ergebnisse, besonders bei der Pararanschbrandinfektion und auch bei der Fränkelfektion den Wert des Mesudin noch höher einschätzen dürfen.

Der große Vorteil des Mesudin und anderer nahe verwandter Sulfonamide gegenüber dem Gasödemserum beruht darauf, daß sie sofort anwendbar sind, und zwar auf die einfachste Weise, peroral. Was das bedeutet, kann man klar bei experimentellen Untersuchungen an pararanschbrandinfizierten Tieren erkennen. Wenn man sieht, wie rasch die Gasödemkeime sich schon in den allerersten Stunden nach der Infektion in der Muskulatur vermehren, erkennt man die Bedeutung der Hemmung oder gar der Verhinderung dieser Entwicklung sofort. Nach einer genügenden per-os-Dosis von Mesudin bleibt z. B. jede weitere Entwicklung der Pararanschbrand-Bazillen aus. Nekrosen in der Muskulatur durch Toxinwirkung treten bei genügenden Dosen gar nicht erst auf. Es kommt nur darauf an, durch möglichst schnell einsetzende intensive Behandlung so rasch als möglich einen hohen Blut- und Gewebsspiegel zu erlangen und diesen durch nachfolgende Dosen für einige Tage aufrechtzuerhalten. Serum und Chemotherapie greifen verschieden an den Keimen an. Das Mesudin besitzt aber m. E. vor dem Serum nicht nur den Vorteil der sofortigen, einfachen peroralen Anwendbarkeit: es greift auch in einer früheren Phase als das Serum an. Das Serum bindet das Gift des Gasödemerregers; das setzt voraus, daß im Körper erst eine größere Menge giftproduzierender Keime zur Entwicklung gekommen sein muß, damit das

Serum seine volle Wirkung entfalten kann. Mesudin aber verhindert bereits die Entwicklung der Gasödemkeime und damit überhaupt ihre Möglichkeit, Gift zu produzieren. Aus diesem Grunde kommt eben alles darauf an, daß zur Erlangung optimaler therapeutischer Erfolge das Mesudin so frühzeitig als möglich Anwendung findet, und zwar in hohen Dosen, damit es möglichst rasch im Blut und in den Geweben eine ausreichende Konzentration erreicht. Man kann die Frage aufwerfen, ob denn das Mesudin auch beim Menschen in genügenden Konzentrationen an die Wunde herangelangen kann, auch wenn große zerfetzte Muskelwunden vorliegen. Infolge seiner guten Löslichkeit und Durchdringungsfähigkeit geschieht dies voraussichtlich sehr rasch, denn bei frischen Wunden besteht ja zunächst eine starke Hyperämie in der Umgebung. Daher wird im Wundgebiet sogar eine gewisse Anreicherung des Mesudin stattfinden. Bei dem Vorliegen ausgedehnter Nekrosen wird die Angriffsmöglichkeit sowohl des Mesudin als auch des Gasödemsersums natürlich erschwert. Hier bleibt dann neben der peroralen Darreichung immer noch die lokale Anwendung des Prontalbin-Mesudin-Gemisches zusätzlich zur Serumbehandlung und peroralen Mesudindarreichung.

Entscheidend für den Ablauf der ganzen Infektion ist eine erste möglichst hohe Behandlungsdosis! Bei bereits deutlich entwickeltem Gasödem werden Serum und Mesudin in idealer Weise zusammenwirken, indem das Serum die bereits vorhandenen Toxinmengen abbundet und das Mesudin die Neuentwicklung und Weiterausbreitung der schon vorhandenen Keime verhindert. Beide Mittel zusammen bewirken, daß die bereits vorhandenen Gasödemerreger, durch die Mesudinwirkung geschädigt und durch die Serumwirkung des Giftes beraubt, zu harmloseren, für den Organismus nunmehr angreifbaren Keimen werden.

Ob noch weitere Verbesserungen der chemotherapeutisch gegenüber Gasödeminfektionen wirksamen Sulfonamide möglich sind, muß die Zukunft lehren. Erstrebenswert ist das Ziel jedenfalls. Zur Zeit ist Mesudin das allen anderen bekannten Verbindungen weit überlegene Mittel und daher seine zusätzliche Anwendung zu der bisher üblichen chirurgischen und Serum-Therapie gerechtfertigt.

Als Dosierung kommt prophylaktisch in Frage: 2 g Mesudin als Anfangsdosis und anschließend für drei bis vier Tage 1 g alle acht Stunden als Mindestdosis. Therapeutisch ist eine höhere Anfangsdosis als 2 g anzustreben. Wieviel möglich und stets verträglich ist, muß die Praxis lehren. Nach den schon länger vorliegenden wichtigen Untersuchungen Löhes steht fest, daß die prophylaktisch empfohlenen Dosen von 10 bis 12 g auf drei bis vier Tage verteilt immer ohne Nebenwirkungen beim Menschen vertragen wurden. Aber auch Dosen bis zu 31 g in sieben Tagen wurden nach den bisher für den Menschen vorliegenden Erfahrungen vertragen, und zwar 4 bis 5 g am ersten und zweiten Behandlungstag. Voraussichtlich wird man für ein bis zwei Tage sogar noch höhere Dosen ohne Schaden verabreichen dürfen. Ob wie bei experimentellen Infektionen wenige oder sogar nur einmalige hohe Dosen von Mesudin auch beim Menschen zweckmäßig und ausreichend sind, kann nur in der Praxis entschieden werden.

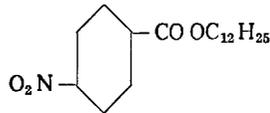
Die Domäne der Serumtherapie sind die Erkrankungen, bei denen die vorhandenen Bakterien starke Toxinbildner sind und das gebildete Gift an die Umgebung abgeben. Ob auch bei Diphtherie und Tetanus zusätzliche Erfolge mit der Chemotherapie zu erzielen sein werden, muß sich in der Zukunft erweisen. Auf alle Fälle sollte bei solchen Patienten, bei denen ausnahmsweise bei diesen Erkrankungen das Serum nicht zum gewünschten Erfolg führt oder eine Serumüberemp-

findlichkeit besteht, die Chemotherapie versucht werden, zumal E. Schenk bei toxischen Diphtherien einen günstigen Eindruck von der Verabreichung von 5 bis 10 ccm Prontosil solubile, gleichzeitig mit der ersten Serumgabe, erhalten hat. Tetanusbazillen und auch Diphtheriebazillen werden in Blutplatten z. B. auch durch Mesudin und verwandte Verbindungen in der Entwicklung gehemmt. Es wäre also vorstellbar, daß diese Substanzen zusätzlich von Nutzen sein könnten, indem sie durch ihre Anwesenheit die Weiterentwicklung und damit eine weitere Toxinproduktion der Diphtherie-Bazillen oder auch Tetanus-Bazillen unterbinden oder wenigstens hemmen.

Bei denjenigen bakteriellen Infektionen, bei denen die Bakterien hauptsächlich durch das Freiwerden von Endotoxinen bei ihrem Zerfall ihre den Organismus schädigende Wirkung entfalten, ist die Serumwirkung nicht mehr so ausgesprochen wie z. B. gegenüber der Diphtherie und dem Tetanus. Gegenüber den Ruhrerkrankungen gibt es heute zwar wirksame Seren. Krieger hat von der Frühanwendung großer Serumdosen bei der Shiga-Kruse-Ruhr im Polenfeldzug einen günstigen Eindruck gewonnen; in den späteren Krankheitstagen war trotz hoher Dosen kein Erfolg zu sehen. Was die Chemotherapie gegenüber den Infektionen mit den verschiedenen Ruhrbazillen auszurichten vermag, können wir heute noch nicht klar übersehen. Wir konnten nachweisen, daß Prontalbin, Uliron C und andere Sulfonamide auch gegenüber Ruhrbazillen eine entwicklungshemmende Wirkung entfalten können. Rist und Thibault konnten zeigen, daß die Behandlung von intraperitoneal mit Flexner Ruhrbazillen infizierten Mäusen mit Sulfanilamide (= Prontalbin) zu Erfolgen führt. Nach Verabreichung von 30 Millionen toxischen Keimen genügten zwei orale Gaben von je 0,5 g Prontalbin pro kg Körpergewicht, um die Tiere am Leben zu erhalten. Auch beim Menschen sind vereinzelt günstige Wirkungen mit der Sulfonamidbehandlung mitgeteilt worden. Gounelle u. a. berichten über Erfolge mit Sulfanilamid (= Prontalbin). Tagesdosis bis zu 6 g, Gesamtdosis 20 g in vier Tagen, resp. 30 g in sechs Tagen. Ähnlich wie bei der Ruhr liegen die Verhältnisse für die Typhus- und Paratyphus-Infektionen, bei denen bisher weder über eine Serumbehandlung noch eine Chemotherapie so eindeutig günstige Erfolge zu berichten waren, daß die Behandlung allgemein empfohlen werden konnte. Von Interesse ist, daß es Franciscis und Fabricio gelang, durch Zusatz von Prontosil solubile zu den Nährböden eine Differential-Diagnose zwischen Paratyphus A und B zu stellen.

Bei anderen Erkrankungen, bei denen die Giftwirkung der Bakterien nicht so sehr als Ursache des Krankheitsgeschehens im Vordergrund steht wie bei den genannten Krankheiten, sondern die Bakterien mehr durch ihre Ausbreitung im Körper selbst, durch ihre blut- und gewebserstörende Wirkung den befallenen Organismus schädigen, besitzt die Chemotherapie eine wesentlich größere Bedeutung. Das ist schon der Fall bei den Pneumokokkeninfektionen, obwohl es gegen einige Pneumokokkentypen noch gut wirksame Seren gibt. Hier liegt der Hauptvorteil der Chemotherapie gegenüber dem Serum in der Tatsache begründet, daß es gar nicht möglich ist, gegen einige 30 Typen der Pneumokokken stets das spezifisch wirksame Serum vorrätig zu haben. Außerdem existieren gegen manche Typen, z. B. den Typ III der Pneumokokken gar keine brauchbaren Seren. Gut wirksam sind die Seren hingegen bei den Typen I und II. Liegt eine Infektion mit einem dieser Keime vor, sollte man die Anwendung des Serums nie unterlassen. Auch gegenüber anderen Typen kann man mit diesen beiden Seren gelegentlich eine beschränkte Wirkung beobachten. Die chemotherapeutisch wirksamen Sulfonamidverbindungen wirken mehr oder weniger

gegenüber allen Typen. Auch Sulfonverbindungen sowie die Amonalverbindungen vom Typus



wirken bei subcutaner Darreichung nicht nur gegenüber einem bestimmten Pneumokokkentypus wie das Serum, sondern, nur graduell unterschieden, bei den Typen I, II, III und X, und zwar in gleicher Weise wie gegenüber den Gasödembazillen dadurch, daß sie selbst oder ihre Spaltprodukte die Weiterentwicklung der Keime hemmen, sie durch ein direktes Angreifen am Erreger schädigen und dadurch den natürlichen Abwehrfunktionen des Körpers gestatten, sich ihrer restlos zu entledigen. Als wirksamste klinische Substanz gegenüber Pneumokokken gilt zur Zeit das Sulfapyridin (3 bis 4 g täglich). Im Experiment ist das Amonal A dem Sulfapyridin meist noch überlegen, ganz besonders überlegen gegenüber Infektionen mit den X-Typen. Medikamente wie das Amonal oder das ebenfalls gegen Pneumokokken wirksame Tibatin, das Gulaktosid des 4,4'-Diaminophenylsulfon, dürften besonders dann von Wert sein, wenn Sulfapyridin, was nicht selten der Fall ist, zum Erbrechen führt. Daß diese Substanzen im Experiment bei der Pneumokokkeninfektion der Maus nur eine beschränkte Wirkung zeigen, nicht im gleichen Ausmaße wie andere Sulfonamide z. B. bei der Streptokokkeninfektion, hat sicherlich seine Ursache darin, daß die Mäuse so außerordentlich empfindlich gegenüber den meisten Pneumokokken sind.

Die besten bisher erreichten chemotherapeutischen Ergebnisse sind gegenüber hämolytischen Streptokokken-Infektionen erzielt worden, also bakteriellen Erkrankungen, bei denen mit Seren nur sehr wenig zu erreichen ist. Die experimentelle Infektion mit hämolytischen Streptokokken war auch diejenige, bei der die chemotherapeutische Wirkung der Sulfonamide zuerst entdeckt wurde. Im Experiment läßt sich durch zusätzliche Serumgaben meist kein gesteigerter Erfolg erzielen. Colebrook und Maxted konnten aber auch im Experiment bisweilen eine gewisse zusätzliche Wirkung des Streptokokkenserums beobachten, so überlebten z. B. in einem ihrer Versuche von 42 Mäusen, die mit Sulfanilamid behandelt wurden, 18, von 42 Mäusen, die zusätzlich außerdem noch Serum erhielten, 26. Beim Menschen scheinen zusätzliche Streptokokkenserumgaben gelegentlich auch einen gewissen Wert zu besitzen, und zwar dann, wenn infolge der chemotherapeutischen Einwirkung mit einem sehr raschen Zerfall sehr vieler Streptokokken gerechnet werden muß.

Bei intraperitoneal mit virulenten hämolytischen Streptokokken infizierten Mäusen sieht man bei nicht behandelten Tieren nach 24 Stunden eine diffuse Peritonitis, bei intramuskulärer Infektion eine Phlegmone, gekennzeichnet durch das hemmungslose Fortschreiten des Prozesses. Bei Tieren, die mit genügenden Dosen Prontosil rubrum per os oder Prontosil solubile s. c. oder i. m. behandelt wurden, bleibt hingegen die Entwicklung der Peritonitis aus; bisweilen hat man bei Untersuchungen von Bauchfellabstrichen intraperitoneal infizierter und dann mit wirksamen Sulfonamiden oder Sulfonen behandelter Tiere den Eindruck, als ob sie überhaupt niemals mit Streptokokken in Berührung gekommen seien. Bei Tieren mit Streptokokkenphlegmonen, die wirksam mit Sulfonamiden behandelt wurden, ganz gleich ob per os oder parenteral, zeigt sich, daß der Prozeß durch auf den Infektionsherd zuwandernde Leukozyten sehr rasch abgegrenzt wird; dies ist besonders der Fall, wenn die Behandlung erst zu einem Zeitpunkt einsetzt, in dem sich schon

reichlich Kokken im Infektionsherd finden. Dies zu wissen ist auch deshalb wichtig, weil beim Menschen unter gleichen Umständen noch eine zusätzliche chirurgische Eröffnung des Abszesses notwendig werden kann. Sind hingegen zum Zeitpunkt der Behandlung noch relativ spärlich Krankheitskeime vorhanden, so kann ihre Entwicklung durch eine rasche, intensive Behandlung ganz unterdrückt werden, ohne daß große Mengen von Leukozyten mobilisiert werden müssen.

Bei sehr schweren Streptokokken-Infektionen lassen sich mit Tibatin, während der Prüfung auch Eupatin genannt, Ergebnisse erzielen, die die Wirkung des Prontalbin oder Sulfapyridin bisweilen noch erheblich übertreffen.

Mäuse i. p. infiziert mit β -hämolytischen Streptokokken der Gruppe A.
Behandlung 1, 6 und 24 Stunden nach der Infektion.

	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Stunden nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	14	0	0
Prontalbin 0,6% per os 0,5 ccm	2	2	0
1,0 ccm	2	2	0
6% per os 0,2 ccm	2	2	0
0,5 ccm	2	2	0
1,0 ccm	2	2	2
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>2</u>
Sulfapyridin 0,6% per os 0,5 ccm	2	2	0
1,0 ccm	2	2	0
6% per os 0,2 ccm	2	2	0
0,5 ccm	2	2	0
1,0 ccm	2	2	0
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>0</u>
Tibatin 0,2% s. c. 1,0 ccm	2	2	0
2% s. c. 0,2 ccm	2	2	1
2% s. c. 0,4 ccm	2	2	2
1,0 ccm	2	2	2
2,0 ccm	2	2	2
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>7</u>

Es zeigt sich also, daß wenigstens im Experiment klinisch bereits bewährte Sulfonamidverbindungen noch erheblich durch die Tibatinwirkung übertroffen werden.

Auch bei Infektionen mit Streptokokken, die vom Pferd stammten (Druse), zeigten diese und analoge Verbindungen eine entsprechend überzeugende Wirkung im Experiment. In einem Versuch starben von acht Kontrollmäusen sieben; von vier, die Tibatin 4% 1,0 ccm s. c. nur einmal erhalten hatten, überlebten alle vier; von vier, die ein anderes, ebenfalls gut wirksames Sulfon L 198 4% 1,0 s. c. erhalten hatten, überlebten ebenfalls sämtliche Tiere. Kontrolltiere, die 24 Stunden und 48 Stunden nach der Infektion untersucht wurden, zeigten weniger diffus fortschreitende Phlegmonen als nach der Infektion mit menschenpathogenen β -hämolytischen Streptokokken der Gruppe A, schon 24 und 48 Stunden nach der Infektion war starke Abszeßbildung zu beobachten, in den Abszessen fanden sich reichlich Kokken. Bei den mit Tibatin und L 198 eine Stunde nach der Infektion behandelten und nach 24 Stunden resp. 48 Stunden untersuchten Mäusen fanden sich im Bereich des Stichkanals auch Leukozytenansammlungen, aber keine Abszeßbildungen, keine Kokken. Da der injizierten Kokkenaufschwemmung zur Kennzeichnung des Stichkanals Tusche zugesetzt war, fanden sich im Bereich des Stichkanals auch tuschegespeicherte Histiozyten; bei den behandelten Tieren war die Speicherung ausgesprochener als bei den Kontrollen. Bei einem anderen Versuch, der mit Streptokokkenstamm IV eines drusekranken Pferdes infiziert

worden war, erzielten wir das folgende Ergebnis schon durch einmalige Behandlung, eine Stunde nach der Infektion:

	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Stunden nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	14	0	0
Tibatin	10	10	9
L 198	10	10	9

Von beiden Präparaten erhielten je 2 Tiere pro 20 g Körpergewicht: 0,4% 1,0 ccm; 4% 0,2; 0,4; 1,0; 2,0 ccm s. c.

In einem weiteren Versuch mit einem anderen Stamm V erhielten wir durch eine einmalige Behandlung das folgende Ergebnis:

	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Stunden nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	14	1	0
Prontalbin 0,6 und 6% s. c.	10	4	4
per os	10	4	3
Tibatin 0,4 und 4% s. c.	10	8	7
L 198 0,4 und 4% s. c.	10	9	9

Aus den Beobachtungen über den histologisch kontrollierten Ablauf der Infektionen im infizierten Muskel mit verschiedenen Streptokokkenstämmen kann man folgern, daß Infektionen mit sehr virulenten hämolytischen Stämmen eine rasch fortschreitende Phlegmone zur Folge haben, für die die geringe zelluläre Abwehr charakteristisch ist. Hemmungslos schreitet der Prozeß bis zur allgemeinen, tödlichen Sepsis fort. Nur ganz massiven Anfangsdosen wirksamer Sulfonamide oder Sulfone gelingt es in der Regel, bei rechtzeitigem Einsetzen der Behandlung die Infektion im Keime zu ersticken. Meist tritt infolge der Behandlung zunächst eine stärkere leukozytäre Reaktion und Abriegelung des Entzündungsprozesses auf, ehe die Heilung endgültig erfolgt. Bei den Infektionen mit weniger virulenten Keimen, z. B. den erwähnten Pferdestreptokokken, ist diese Phase der zellulären Abwehr auch bei den nicht behandelten Kontrollen schon viel stärker ausgeprägt; deshalb ist hierbei im Experiment der chemotherapeutische Effekt meist erheblich leichter zu erzielen als bei den zuerst genannten Infektionen mit sehr hochvirulenten β -hämolytischen Streptokokken der Gruppe A.

Über die besonders gute Wirkung des Tibatin auch in der Klinik, besonders bei streptokokkenbedingten Meningitiden des Menschen, hat Unterberger berichtet. Die Erfolge mit Tibatin scheinen noch besser zu sein als die von Neal, Appelbaum u. a. bei Streptokokkenmeningitis erzielten, die bisher als beste Behandlung Prontosil solubile 2,5% 10,0 ccm alle vier Stunden intramuskulär mit oralen Gaben von 0,3 bis 0,9 g Prontalbin alle vier Stunden empfohlen haben und damit 21 von 26 Patienten retten konnten, während im Jahr vor der Einführung der Prontosilbehandlung in ihrer Klinik noch 9 von 20 Patienten starben. Die Wirkung des Prontosil bei Puerperalinfektionen ist besonders eindeutig in den Statistiken von Colebrook und Mitarbeitern erbracht worden, der Wert der Prophylaxe sofort im Anschluß an die Geburt von Le Lorier u. a. Horan und French hoben die prophylaktische Anwendung der Sulfonamide bei Otitis hervor. Bei prophylaktischer Anwendung beobachteten sie keinen Todesfall mehr. Während früher bei 607 Otitiden 138mal Komplikationen durch Mastoiditis und acht Todesfälle auftraten, sahen sie

jetzt bei 621 Patienten mit Otitis eine Mastoiditis nur noch 21 mal und keinen einzigen Todesfall. Jewell empfiehlt auf Grund seiner Erfahrungen die Prophylaxe mit Sulfonamiden bei Scharlachgefährdeten. Er verwendete Sulfanilamide (= Prontalbin) (dreimal täglich 0,3 g für vier bis fünf Tage bei Kindern von etwa 34 kg Körpergewicht im Durchschnitt, bei Kleinkindern weniger). Für andere, weniger oft tödlich verlaufende Streptokokkeninfektionen ergibt sich der Wert der Prontosilbehandlung besonders eindeutig aus so großen Statistiken, wie sie Anderson u. a. vorlegen konnten.

Anderson beobachtete bei 824 Erysipelpatienten

	unter Prontosil und Prontalbin-Behandlung	bei Kontroll-Patienten
Mortalität	2,8%	5%
Keine Ausbreitung des Erysipels nach 24 Stunden Krankenhausaufenthalt	86,2%	57,5%
Aufhören des Fiebers in 48 Stunden	75,5%	50,3%

Alle Autoren, die als Mindestdosierung 3 g Prontosil rubrum oder Prontalbin täglich für drei bis vier Tage verabreichten und eine große Anzahl von Erysipelpatienten beobachten konnten, stimmen darin überein, daß durch die Medikamente der Krankheitsverlauf wesentlich abgekürzt wurde und sich die Zahl der Komplikationen bedeutend verringerte. Der Wert des Prontosil zeigt sich vor allem eindeutig in der Wirkung auf das Säuglingserysipel, das früher eine besonders hohe Mortalität aufwies. Bei Säuglingen sind 0,75 bis 1 g als Tagesdosis empfohlen worden, bei größeren Kindern 2 bis 3 g. Es ließen sich noch zahlreiche weitere Streptokokkenkrankungen, wie Phlegmonen, Anginen, Otitis, Cholezystitis usw., anführen, bei denen gleichfalls eine gute Einwirkung der Sulfonamidverbindungen festgestellt wurde.

Bei der epidemischen Meningitis scheint sich nach den bis heute vorliegenden Ergebnissen mit chemotherapeutischen Gaben von Sulfonamiden klar zu ergeben, daß die chemotherapeutischen Substanzen gute Heilerfolge geben, besonders Prontalbin und Sulfapyridin. Auch mit den Ulironen sind beachtliche Erfolge erzielt worden, wie Gehrt, Horst und Paul u. a. berichteten. Horst und Paul gaben Uliron in Stößen, bei Säuglingen 6 g; bei Kindern 13,5 bis 18 g; bei Erwachsenen 22,5 g. Daneben wurde Meningokokkenserum gegeben. Während früher bei der alleinigen Serumbehandlung etwa 66% starben, starben von 16 Patienten, die kombiniert mit Uliron und Serum behandelt worden waren, nur drei, also nur 18,7%. Aus so kleinen Zahlen ist es gewiß nicht berechtigt, genaue Angaben in Prozenten zu errechnen. Doch wird aus allen Mitteilungen ein Absinken der Sterblichkeit der Meningokokkenmeningitis nach der Sulfonamidbehandlung beobachtet (Stenger, Hüttenheim, Säker u. a.). Hegler empfiehlt vom Sulfapyridin Stöße von 20 bis 30 g per os innerhalb von fünf bis sieben Tagen, Kinder erhalten 7 bis 15 g insgesamt, Säuglinge vier- bis sechsmal eine halbe Tablette täglich. Vom Prontalbin werden auch noch größere Dosen gut vertragen. Große Dosen sind namentlich bei Beginn der Behandlung empfehlenswert, um rasch einen hohen Blut- und Liquorspiegel zu erzielen. Zur rascheren Erreichung dieses Zieles hat Wagner neben peroralen Prontalbin-Dosen, Prontalbin in 0,85% steriler Lösung auch intralumbal verabreicht und so besonders gute Erfolge erzielt.

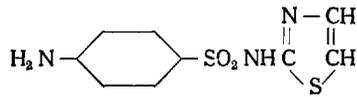
Voraussetzung für ein gut wirksames Sulfonamid ist bei der Meningokokkenmeningitis, daß die Substanz nicht nur eine gute direkte Wirkung gegenüber Meningokokken zeigt, sondern auch

eine gute Durchdringungsfähigkeit in den Liquor. Daß es selbst unter primitivsten Verhältnissen ohne jede zusätzliche Serumbehandlung gelungen ist, bei großen Epidemien ganz überraschend gute Heilerfolge zu erzielen, spricht eindeutig für den Wert der chemotherapeutischen Behandlung der Meningokokkenmeningitis. So berichtet Muraz von einer Meningokokkenepidemie in Nigeria, bei der von den serumbehandelten Patienten 22,4% starben, von den nur mit Prontalbin behandelten nur 10% (von 272 Patienten), von den mit Serum und Prontalbin behandelten Patienten 8,7%. Bryant und Fairman behandelten bei einer Meningitis-Epidemie im Sudan, wo früher eine Mortalität von 65% beobachtet wurde, 21 Fälle mit Sulfanilamid (= Prontalbin); von diesen starb nur ein Patient, von 168 mit Sulfapyridin behandelten Patienten starben acht.

Bei der Gonorrhoe spielt eine zusätzliche Serumtherapie zur Chemotherapie, die hier vor einigen Jahren ganz neue Möglichkeiten der Behandlung eröffnete, keine Rolle. Von Wert für die Chemotherapie hat sich bisweilen jedoch eine vorbereitende Behandlung mit Gonokokkenvaccinen ergeben. Während die besten Erfolgsaussichten bei allen übrigen bisher bekannten Infektionen dann vorhanden sind, wenn man die Behandlung so früh als möglich beginnt, besteht bei der Gonorrhoe scheinbar eine Ausnahme von der Regel, indem die besten Heilungsergebnisse bei der akuten männlichen Gonorrhoe dann erzielt wurden, wenn man die Behandlung am achten bis zehnten Tag der Infektion einsetzt. Diese Ausnahmestellung findet wahrscheinlich darin ihre Begründung, daß im ersten Stadium die akute Gonorrhoe eine nur sehr oberflächliche katarrhalische Entzündung darstellt und die genügende Mitwirkung der Leukozyten und Histiozyten zur vollen Entfaltung des Heilungsprozesses noch nicht gegeben ist. Viele Kliniker bevorzugen aber trotzdem ein sofortiges Einsetzen der Chemotherapie und glauben, dadurch die Gefahr der Komplikationen besser bannen zu können. Voraussetzung für die Erfolge bei der Gonorrhoebehandlung ist, daß durch genügende Dosen ein ausreichend hoher Blutspiegel erzielt wird, beim Uliron bis etwa 6 mg%, beim Neo-Uliron bis etwa 11 mg%.

Um diesen Wert zu erzielen, sind Dosen von dreimal täglich 1 g erforderlich. Vom Uliron C, dem in den kleinsten Dosen gegen Gonorrhoe wirksamen Sulfonamid, ist nach den Untersuchungen Felkes nur ein Blutspiegel von 1 bis 2 mg% erforderlich; dies erreicht man bereits mit Dosen von vier- bis sechsmal 0,25 g. Nach Felkes und eigenen Versuchen genügt die Konzentration, um in der Aszitesplatte die weitaus meisten Gonokokkenstämme am Wachstum zu hindern. Die Behandlung wird bei der Gonorrhoe in der sogenannten Stoß-Therapie durchgeführt. Vom Uliron und Neo-Uliron sind dazu pro Stoß Dosen von 12 g erforderlich, d. h. vier Tage lang dreimal täglich 1 g; vom Uliron C vier Tage lang vier- bis sechsmal täglich 0,25 g, als Höchstdosis pro Stoß 9 g. Schubert gibt mit gutem Erfolg viermal täglich 0,5 g. Mit dieser Dosierung von 2 g täglich wurden dieselben Erfolge erzielt wie mit 4,5 g Albucid täglich. Die Erlangung der erwähnten Blutspiegelwerte ist eine Voraussetzung für den Heilerfolg, aber noch keine Garantie. Ist die Mitwirkung des Organismus zu schwach oder liegen besonders ungünstige anatomische Verhältnisse vor, so kann die Wirkung ausbleiben. Grütz, Löhe u. a. bevorzugen das Neo-Uliron. Nach Löhe, der wohl über die größte Zahl damit behandelter Patienten verfügt, wurden innerhalb von nur vier Tagen bereits 84,3% aller Kranken rezidivfrei geheilt. Auch Komplikationen wie Epididymitis, Prostatitis, Arthritis u. a. wurden durch die Behandlung geheilt. Dohmen beschreibt sogar eine durch Neo-Uliron geheilte Gonokokken-Endocarditis.

Neben den genannten Verbindungen finden auch das Sulfapyridin, Albucid und Cibazol oder Eleudron, eine weitere farblose Sulfonamidverbindung von folgender Konstitution



mit gutem Erfolg Verwendung (Miescher). Hinsichtlich der notwendigen Tagesdosis hat Schreus folgendes Verhältnis errechnet: Ullron C : Sulfapyridin : Ullron : Albucid wie 1 : 2 : 2,75 : 3.

Experimentell sind bei Staphylokokkeninfektionen mit den Sulfonamiden in der Regel nicht so gute Wirkungen zu erzielen wie gegenüber den Streptokokkeninfektionen. Klinisch sind jedoch auch noch recht schwere Krankheitsbilder günstig beeinflusst worden. So beschreibt Manson-Bahr die Heilung einer sehr schweren Staphylokokkeninfektion beider Hände durch Ullron; es war bereits die chirurgische Amputation der Hände in Aussicht genommen. Michels und Gonne konnten sogar eine Staphylokokkenmeningitis bei einem vierjährigen Kinde durch hohe Sulfanilamidgaben heilen (91,9 g Gesamtdosis); bemerkenswerterweise kam es immer wieder zu einer Verschlechterung des Zustandes und Erhöhung der Zellzahlen im Liquor, wenn im Verlauf der Behandlung die Darreichung einmal ausgesetzt wurde. Bei der Chemotherapie der Staphylokokkeninfektionen beobachtet man noch eine Besonderheit: tiefliegende Entzündungsprozesse wie Phlegmonen, Karbunkel, Osteomyelitisherde, insbesondere die akuten Stadien sind chemotherapeutisch bisweilen besser beeinflussbar als oberflächlich in der Haut sitzende Prozesse. Vermutlich wird in den oberflächlichen Hautprozessen nur bei hoher Dosierung eine genügende Konzentration des Heilmittels in der Haut erreicht, leichter in besser durchbluteten, tiefliegenden Gewebprozessen. Es wäre also vorstellbar, daß durch eine gleichzeitig erzeugte Hyperämie durch Ultraviolett- resp. Kurzwellenbestrahlungen usw. ein erhöhter Effekt erzielt werden könnte. Außerdem erweisen sich solche Prozesse wahrscheinlich besonders geeignet für eine Lokalbehandlung mit den Sulfonamiden. Experimentell konnte ich am streptokokken- oder staphylokokkeninfizierten Kaninchenohr die lokale Wirkung verschiedener Sulfonamide, wie die des Prontalbin und besonders des Ullron C nachweisen. Streut man diese Substanzen oder Mischungen geeigneter Sulfonamide auf infizierte Skarifikationsstellen am Kaninchenohr auf, so bleibt die Entwicklung einer Phlegmone und der meist folgenden Allgemeininfektion, wie sie bei den unbehandelten Kontrollen in der Regel auftritt, aus. Um die von Wunden ausgehenden Infektionen zu verhindern, hat sich wieder besonders die Mischung von neun Teilen Prontalbin und einem Teil Mesudin bewährt, da durch diese Mischung gleichzeitig die Entwicklung von aeroben Eitererregern und anaeroben Keimen im Wundsekret und den Geweben gehemmt wird, ohne daß eine schädliche Einwirkung auf die Gewebe des Wirtsorganismus eintritt. Diese lokale Anwendung wird sich besonders empfehlen bei lokalisierten entzündlichen Prozessen, wie spontan eröffneten oder inzidierten Furunkeln, infizierten Operationswunden, chronischen Osteomyelitisherden, Fisteln usw. Über den praktischen Wert der lokalen Behandlung mit den Sulfonamiden haben bereits Bosse, Jäger, Schirp u. a. berichtet. Jensen brachte in komplizierte Frakturen 5 bis 15 g Prontalbin ein und erzielte komplikationslose Heilungen. Legroux aus dem Pasteur-Institut hat auf Grund eigener experimenteller Erfahrungen die lokale Sulfonamidbehandlung bei Kriegswunden zur Anwendung empfohlen. Daß dieses Vorgehen bedeutungsvoll sein kann, geht allein aus den zahlreichen Mit-

teilungen darüber hervor, daß Schußverletzungen in der Mehrzahl der Fälle infiziert sind; Läden konnte zwei Stunden nach der Verletzung in 70 frischen Wunden schon 32mal Streptokokken und Staphylokokken nachweisen. Nach anderen Mitteilungen wurden in 10 bis 15% bei frischen Schußfrakturen Streptokokken nachgewiesen, nach sieben Tagen bereits in 90% (vgl. Zeissler, v. Haberer, Hoche u. a.) Bei Gefahr des Fortschreitens der Infektion wird man naturgemäß außer der lokalen Anwendung stets auch eine perorale oder parenterale Verabreichung von Sulfonamiden durchführen müssen.

Einzelne Versager der Sulfonamidtherapie werden nach dem Dargelegten selbstverständlich nicht immer zu vermeiden sein. Voraussetzung für den Erfolg ist die genügend frühzeitige Anwendung hoher Dosen und eine gewisse Reaktionsfähigkeit des Organismus, um die in der zweiten Heilungsphase notwendige Mobilisierung von Leukozyten und Histiocyten zu ermöglichen. Sind durch die Infektion erst einmal ausgedehnte Gewebnekrosen und Thrombosen usw. aufgetreten oder ist durch zu ausgedehnte Gewebsödeme die Durchblutung der Gewebe unterbunden, so wird es selbst durch massive Dosen nicht mehr möglich sein, im Entzündungsbereich die zur Heilung notwendige Heilmittelkonzentration zu erreichen; auch bei zu weit fortgeschrittenen Zuständen einer Agranulozytose wird aus den dargelegten Gründen ein Erfolg bisweilen versagt bleiben, obwohl in der Literatur selbst bei ausgesprochenen bakteriell bedingten Agranulozytosen sogar noch gute Heilerfolge mit Prontosil beschrieben worden sind. Die Agranulozytose ist nicht, wie bisweilen irrtümlich angenommen wurde, eine Folge der Darreichung der Sulfonamide, sondern die Ursache ist in den allermeisten Fällen die Infektion selbst. Bedrohliche Anaemien und andere ernstliche Nebenwirkungen sind nur bei zu hoher und vor allem bei zu langdauernder Darreichung der Medikamente gesehen worden. Viel weniger gefährlich als eine langdauernde Verabreichung ungenügend wirksamer Dosen ist eine kurzdauernde Darreichung großer Dosen. Im allgemeinen kann die Regel gelten, daß die Behandlung abzubrechen ist, wenn nach einer Darreichung genügender Dosen für drei bis vier Tage kein günstiger Effekt auf den Infektionsablauf festzustellen ist, wie Absinken des Fiebers, Besserung des Allgemeinbefindens usw. Ist Absinken des Fiebers auf die Norm erzielt, gibt man vorteilhaft noch zur Sicherung des erzielten Erfolges für einige Tage die Hälfte oder einen noch kleineren Bruchteil der zuerst verabreichten Dosis. Bei der Verabreichung der Ulirone ist auf das Auftreten von Neuritiden, besonders im Bereich des Nervus peroneus zu achten, in Sonderheit bei Personen, die durch Alkohol oder Nikotinabusus usw. bereits für einen solchen Prozeß disponiert sind. Bei Einhaltung der vorgeschriebenen Dosen und der vorgeschriebenen Pausen von sechs bis zehn Tagen zwischen etwa notwendig werdenden erneuten Behandlungsstößen werden diese unerwünschten Nebenwirkungen jedoch nicht in Erscheinung treten. Bei Darreichung großer Dosen von Sulfapyridin ist auf Blut und Konkreme im Urin zu achten, da die im Organismus auftretende Azetylverbindung des Sulfapyridin zur Ausbildung von Steinen in den Nierenbecken oder in der Blase führen kann. Enger, der eine vorübergehende Nierenschädigung nach Neo-Uliron beobachtete, empfiehlt während der Sulfonamidbehandlung eine sorgfältige Überwachung der Harnorgane; bei Auftreten auch leichterer Urinveränderungen (Albuminurie, Hämaturie, Zylindrurie) und besonders von kolikartigen Schmerzen ist die Behandlung sofort auszusetzen, um alle schweren Schäden zu verhüten. Es ist durchaus denkbar, daß unter den vielen tausenden mit Uliron oder Neo-Uliron behandelten Patienten eine Nierenschädigung auch einmal ganz unabhängig von der Medikation

auftreten kann; vielleicht kann aber eine Reizung der Niere auch bei dazu disponierten Patienten besonders mit chronischen Infektionen durch die Darreichung vom Medikament begünstigt werden. Die Forderung Engers nach einer sorgfältigen Kontrolle der Harnorgane während der Sulfonamidbehandlung sollte deshalb möglichst stets berücksichtigt werden.

Nach Long und Bliss gibt es für die Darreichung der Sulfonamide nur eine wichtige Gegenindikation, das ist die seltene Überempfindlichkeit gegen diese Medikamente, besonders, wenn sie schon einmal beim selben Patienten bei früherer Darreichung gesehen wurde.

Von anderen Infektionen, für die die Darreichung der Sulfonamide erfolgversprechend ist, seien nur die Infektionen der Harnwege mit *Coli* genannt, ferner die Infektion des Menschen mit dem Bang-Bazillus oder *Bazillus melitense*. Beim *Ulcus molle* zeigen Prontalbin und die Ulirone sowohl lokal als auch per os verabreicht eine Wirkung. Weitere Erfolge mit Sulfonamiden sind beim Menschen gelegentlich noch bei Milzbrand, Pest und anderen bakteriellen Infektionen erzielt worden. Löhe, Linser u. a. haben auch bei *Lupus erythematoses* mit Prontosil und Uliron gute Wirkungen gesehen.

Die Wirkung der meisten Sulfonamide beruht auf einem direkten Angreifen am Erreger. Prontalbin, Uliron C, Sulfapyridin u. a. verhindern oder hemmen in der Blutplatte nicht nur das Wachstum von Streptokokken, Pneumokokken, Gonokokken, Meningokokken, sondern auch das Wachstum von Colibazillen, Bangbazillen usw. Bei den gefärbten Prontosilen und anderen Verbindungen sind erst im behandelten Organismus gebildete Spaltprodukte und Umwandlungsformen die wirksamen Komponenten, für die sulfonamidhaltigen Azoverbindungen kommt das durch reduktive Spaltung auftretende Paraaminophenylsulfonamid in Frage, dieses aber wahrscheinlich nicht ausschlaggebend und allein, sondern noch ein Hydroxylaminderivat oder noch andere Umwandlungsprodukte. Außer den Azetylverbindungen, die auch nach Darreichung von Prontalbin, Prontosil rubrum, Prontosil solubile und den Ulironen im Blut und dem Urin auftreten, scheinen nach Verabreichung von Sulfapyridin im Organismus noch andere, bisher nicht genau definierte Umwandlungsprodukte aufzutreten, über deren Bedeutung für die Heilwirkung heute noch keine endgültige Entscheidung zu fällen ist.

Außer Bakterien werden durch die Sulfonamide auch einige Virusarten nachgewiesenermaßen eindeutig günstig beeinflusst, so das Lymphogranuloma inguinale durch die Prontosil- und Ulironverbindungen. Der Nachweis ist sowohl experimentell als auch klinisch einwandfrei erbracht (Schlossberger und Bär, Sáinz de Aja, Gjuric, Kubitzky, Löhe u. a.). Auch beim Trachom ist ein günstiger Einfluß mehrerer Sulfonamide nachgewiesen. Bei Pocken bezeichnen Hinojar und Corvacho das Prontosil rubrum als das Mittel der Wahl, täglich 6—7 g per os, am besten noch kombiniert mit intramuskulären Gaben von Prontosil solubile. Koszler empfiehlt die Anwendung des Prontosil auch bei Impfwischenfällen. Bei Flecktyphus liegen nur Einzelbeobachtungen einer günstigen Beeinflussung durch Prontosil solubile vor. Für andere Virusarten, namentlich für kleinere, wie die Erreger der Maul- und Klauenseuche u. a., ist der Nachweis einer Wirkung der Sulfonamide nicht erbracht. Versuche in dieser Richtung sind bei der Maul- und Klauenseuche in Gemeinschaft mit Waldmann in Angriff genommen worden.

Es ergibt sich, daß über die Serumwirkung hinaus bei einer Anzahl von Infektionen Erfolge erzielt werden konnten, die noch vor wenigen Jahren als unvorstellbar galten; in anderen Fällen stellen die Sulfonamide eine Verbesserung der bisherigen Serum-Wirkung in Aussicht. Bei den-

jenigen Erkrankungen, bei denen die Serumwirkung häufiger ungenügend ist, wie bei den Gas-ödeminfektionen, den Pneumonien, stellen die Sulfonamide wohl ohne Zweifel heute schon eine Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten dar. Ob auch bei Ruhrinfektionen, Diphtherie und Tetanus über das von Behring erzielte Ausmaß hinaus Erfolge zu buchen sein werden, wenn auch nur in den wenigen der Serum-Therapie ausnahmsweise nicht zugänglichen Diphtherie- und Tetanus-Fällen, muß die weitere praktische Erfahrung zeigen.

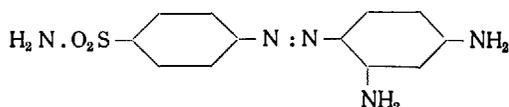
Außer den angeführten Sulfonamid- und Sulfonverbindungen wurden von uns in den letzten Jahren noch zahlreiche weitere wirksame Verbindungen gefunden, die wie die ersten wirksamen Sulfonamidverbindungen von Mietzsch, Klarer und ihren Mitarbeitern synthetisiert wurden; auch von anderer Seite, namentlich im Ausland sind zahlreiche weitere Verbindungen in Anlehnung an unsere hierüber veröffentlichten Mitteilungen hergestellt worden.

Aber nicht nur durch die Auffindung weiterer neuer Substanzen über die bereits recht zahlreich vorhandenen hinaus werden weitere Heilerfolge zu erzielen sein, sondern auch dadurch, daß die Kliniker und Ärzte mit den schon bekannten, bewährten Verbindungen noch mehr als bisher die optimalen Dosierungen herausarbeiten und auch noch neue Anwendungsmöglichkeiten in der Klinik erkennen. Zur Einführung weiterer neuer Substanzen sollte man sich erst entschließen, wenn wirkliche experimentell begründete Fortschritte vorliegen, da sonst, sehr zum Nachteil des Kranken, ein unverantwortliches Jagen nach kleinen, unsachlichen Prestigeerfolgen einsetzen und dem Arzt die klare Beurteilung des wirklichen Erfolges nur erschwert werden würde.

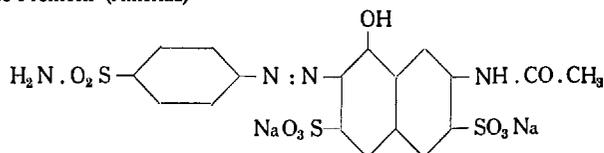
Am 23. Dezember 1932 haben Mietzsch und Klarer in einer deutschen Patentschrift die Herstellung der ersten therapeutisch wirksamen Sulfonamidverbindungen beschrieben, deren Wirkung von mir im Tierexperiment entdeckt worden war. Als Ausgangsmaterial diente ihnen das schon 1908 von Gelmo beschriebene Paraaminophenylsulfonamid, von dessen therapeutischer Anwendungsmöglichkeit zur Herstellung brauchbarer Arzneimittel damals aber noch niemand etwas ahnte. Jetzt sind erst acht Jahre seit der Auffindung dieser Heilmittelgruppe, die in der ganzen Welt bereits breiteste Anwendung findet, vergangen. Hoffen wir, daß wir in 50 Jahren auch auf die Entdeckung dieser Heilmittel mit Genugtuung zurückblicken können als auf eine Leistung deutscher Forschung, wie wir es heute mit Stolz auf die Arbeiten von Behring tun.

Übersicht über die bisher in der Praxis gebräuchlichen Sulfonamide:

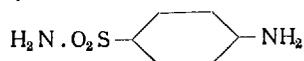
Prontosil rubrum



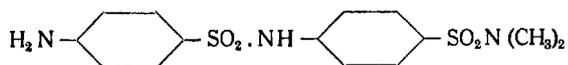
Prontosil solubile oder Neo-Prontosil (Amerika)



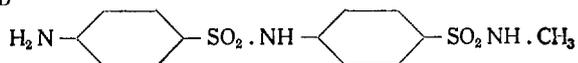
Prontalbin oder Prontosil album, auch identisch mit Paraaminophenylsulfonamide. p-aminophenylsulfamide (Frankreich); sulfanilamide (England); Prontylin oder Sulfanilamide (Amerika)



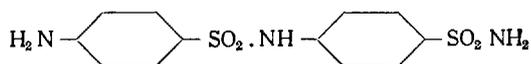
Uliron oder Diseptal A



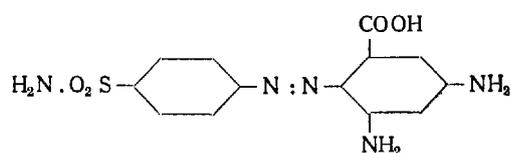
Neo-Uliron oder Diseptal B



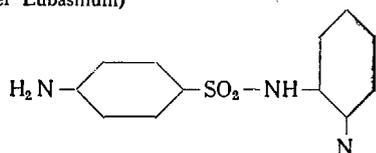
Uliron C oder Diseptal C über Disulon (Amerika)



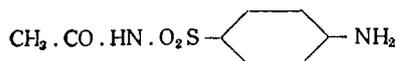
Rubiazol (französische Variation des Prontosil rubrum)



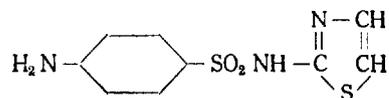
Sulfapyridin (Dagenan oder Eubasinum)



Albucid



Sulfathiazol (Cibazol oder Eleudron)



Über die Beziehungen Emil v. Behrings zur Chemotherapie

Prof. Dr. H. Schlossberger, Berlin

Wenn man die Bedeutung Emil v. Behrings als Forscher zu würdigen hat, dann sind es naturgemäß in erster Linie seine Leistungen und Verdienste auf dem Gebiete der Heilserumtherapie und der Tuberkuloseforschung, die seinen Ruhm begründet haben und die deshalb mit vollem Recht so, wie es auch hier geschehen ist, in den Vordergrund der Betrachtungen gestellt werden. Sieht man sich aber den vielfach recht mühsamen Weg näher an, der ihn zu seinen großen Erfolgen geführt hat, so stößt man doch auf mancherlei sonstige überraschende Hinweise und geistreiche Schlußfolgerungen, die scheinbar mehr nebensächlicher Natur sind und deshalb in ihrer Tragweite nicht voll gewürdigt werden, die aber gerade die Vielseitigkeit Behrings, seinen Scharfblick und seine Kombinationsgabe so recht deutlich erkennen lassen. Ganz besonders gilt das eben Gesagte für die schon in den ersten Jahren seiner wissenschaftlichen Laufbahn veröffentlichten, von ihm selbst als „Erstlingsarbeiten“ bezeichneten Mitteilungen, die sich mit Versuchen zur Behandlung bakterieller Infektionen mit Hilfe von chemischen Mitteln, also mit einem heutzutage sehr aktuellen Thema beschäftigen. Es entbehrt daher zweifellos nicht eines gewissen Reizes, wenn man bei einem Rückblick auf die Forschertätigkeit Behrings auch diese sonst weniger beachtete erste Periode seines Schaffens berücksichtigt und ihre Ergebnisse einem Vergleich unterzieht mit dem heutigen Stand unserer Kenntnisse auf diesem Teilgebiet der experimentellen Medizin, das damals noch in den ersten Anfängen steckte, sich aber in der Zwischenzeit zur selbständigen Wissenschaft, zur „Chemotherapie“ entwickelt hat.

In den anlässlich der 50-Jahr-Feier der Entdeckung der Antitoxine bereits veröffentlichten zahlreichen Schriften und Aufsätzen, besonders in der auf eingehendem Quellenstudium beruhenden ausführlichen Behring-Biographie von Zeiß und Bieling und auch in den in diesen Tagen hier gehaltenen Vorträgen ist schon mit mehr oder weniger Nachdruck auf die Tatsache hingewiesen worden, daß Emil v. Behring bei seinen Untersuchungen über die Bekämpfung der Infektionskrankheiten stets von der Erkenntnis ausging, daß bei der Behandlung solcher Erkrankungen nur eine sogenannte ätiologische Therapie, d. h. also eine Beeinflussung oder Beseitigung der Krankheitsursache, einen wirklichen Wert besitzt und daß dementsprechend die Aufgabe der medizinischen Wissenschaft in erster Linie darin zu bestehen hat, solche radikal wirkenden Heilmittel aufzufinden. Dieses Leitmotiv läßt sich wie ein roter Faden durch das gesamte Lebenswerk Emil v. Behrings hindurch verfolgen. Es war schon maßgebend für den unter dem frischen Eindruck der großen Entdeckungen von Louis Pasteur, Joseph Lister und Robert Koch stehenden jungen Militärarzt, der sich zu Beginn der 80er Jahre mit dem Studium der Sepsis und ihrer Behandlung mit Jodverbindungen befaßte, und hat dann vor allen Dingen nach seiner im Jahre 1887 erfolgten Kommandierung an das Pharmakologische Institut der Universität Bonn durch dessen genialen Leiter Carl Binz, den Behring selbst den eifrigsten Vorkämpfer der ätiologischen Therapie genannt hat, seine eigentliche Formung und Präzisierung erfahren.

Ich glaube, daß man nicht fehl geht, wenn man diesem Bonner Aufenthalt trotz seiner Kürze eine ausschlaggebende Bedeutung für die weitere Forschertätigkeit Emil v. Behrings zuschreibt. Schon früher hatte ich einmal Gelegenheit, darauf hinzuweisen, daß Carl Binz bereits im Jahre 1868, also noch vor Beginn der eigentlichen bakteriologischen Ära, in einer als klassisch zu bezeich-

nenden Monographie über das Wesen der Chininwirkung Anschauungen entwickelt hat, die unseren heutigen Vorstellungen vom Wirkungsmechanismus der ätiologischen Heilmittel, speziell der Chemotherapeutica vollkommen entsprechen. Später hat er dann, wie Behring selbst hervorhebt, auf dem im Jahre 1883 abgehaltenen 2. Kongreß für innere Medizin in einem Vortrag „Über die Abortivbehandlung der Infektionskrankheiten“ ebenfalls in klarer Voraussicht darauf hingewiesen, daß jetzt nicht mehr der Zufall, dem wir die Kenntnis der Chinarine verdanken, den Menschen im Kampf gegen die unsichtbaren Feinde leitet, daß zu diesem Zweck vielmehr planmäßig die in den Produkten der Natur und der chemischen Wissenschaft angehäuften Kräfte aufgesucht werden und daß alle Hoffnung auf eine schließlich mögliche direkte Behandlung auch solcher Infektionen besteht, die damals als höchstens symptomatisch bekämpfbar galten.

Diese Gedankengänge, welche wir hiernach auch in den Behringschen Veröffentlichungen wiederfinden, sowie die Beschäftigung mit den Schriften einiger alter Ärzte, vor allem des Engländers Thomas Sydenham (1624—1689), waren es, die in Behring die Erkenntnis reifen ließen, daß gerade bei den infektiösen Erkrankungen die Tätigkeit des Arztes möglichst in einer Ausschaltung der Krankheitsursache und damit in einer Förderung des natürlichen Heilbestrebens des Organismus, d. h. in einer zweckmäßigen Unterstützung der schon von Hippokrates erkannten Naturheilkraft nach dem Satz „Natura sanat, medicus curat“ zu bestehen hat. Im Grunde genommen handelt es sich hierbei um dieselben Gesichtspunkte, die schon 3 ½ Jahrhunderte vorher der Veroneser Hieronymus Fracastorius (1478—1553) durch die Forderung zum Ausdruck brachte, daß der Arzt bei der Behandlung ansteckender Krankheiten versuchen müsse, die „Kontagien“ im Organismus abzutöten oder, soweit dies nicht möglich ist, dieselben wenigstens abzuschwächen oder auszutreiben. In der neueren Zeit hat dann noch vor allem Joseph Lister den gleichen Grundgedanken zum Ausdruck gebracht durch den von Behring selbst zitierten Satz: „Man nehme die krankmachende Ursache hinweg, dann besorgt der lebende Organismus am besten allein die Heilung.“

Als Behring im Jahre 1881 begann, sich mit dem Problem der Bekämpfung der Infektionskrankheiten zu beschäftigen, war zwar trotz der Gegnerschaft Rudolf Virchows die Lehre Robert Kochs von der Spezifität der Ansteckungsstoffe bereits fest begründet und damit die für die systematische experimentelle Bearbeitung der Frage erforderliche Vorbedingung geschaffen. Außerdem war in Anbetracht der durch empirische Erfahrung ermittelten Heilwirkung des Chinins bei der Malaria, des Quecksilbers und des Jods bei der Syphilis, der Radix Ipecacuanhae bei der tropischen Dysenterie und der Salicylsäure beim akuten Gelenkrheumatismus an der Möglichkeit einer ätiologischen Therapie infektiöser Erkrankungen, d. h. einer Beeinflussung der Krankheitsursache im erkrankten Organismus kaum zu zweifeln. Im übrigen hatten allerdings die schon seit langer Zeit von zahlreichen Ärzten unternommenen Versuche, wirksame Medikamente zur Behandlung der sonstigen, besonders durch bakterielle Erreger hervorgerufenen übertragbaren Krankheiten aufzufinden, bisher zu keinen eindeutigen und sicheren Ergebnissen geführt. Außerordentlich groß ist zwar die Zahl der im Laufe der Jahrhunderte zur Behandlung solcher Erkrankungen empfohlenen Substanzen tierischer, pflanzlicher und mineralischer Herkunft. Ohne auf Einzelheiten einzugehen, sei hier nur erwähnt, daß es vor allem Schwermetall-, Arsen- und Antimonverbindungen, ferner auch aus bestimmten Pflanzen hergestellte Zubereitungen, sowie pflanzliche und tierische Öle und dergleichen waren, die in den früheren Zeiten, zum Teil auf Grund der sonderbarsten Vorstellun-

gen, eine ausgiebige Anwendung bei der Behandlung der verschiedensten Infektionskrankheiten gefunden haben. Ein wirklicher Erfolg war indessen diesen Bestrebungen, wie gesagt, nicht beschieden.

Diese Bemühungen, besonders bei den durch Bakterien hervorgerufenen infektiösen Erkrankungen eine Heilung mit Hilfe chemischer Substanzen herbeizuführen, haben dann aber zu Beginn der bakteriologischen Ära, vor allem durch die grundlegenden Untersuchungen von Joseph Lister und Robert Koch über Antisepsis und Desinfektion begrifflicherweise einen besonderen Impuls erfahren. Man stellte sich damals vor, daß es in gleicher Weise wie im Reagenzglas auch im infizierten Körper gelingen müsse, pathogene Bakterien durch stark bakterizid wirkende Chemikalien abzutöten oder wenigstens in ihrer Entwicklung zu hemmen. Zahlreiche Forscher, in erster Linie Robert Koch selbst, haben eingehende Untersuchungen über diese sogenannte „innere Desinfektion“ oder „Antisepsis im lebenden Körper“ durchgeführt. Besonders bekannt geworden sind die von Koch unternommenen Versuche, den experimentellen Milzbrand der Meerschweinchen mit Sublimat zu behandeln. Es gelang ihm nicht, die Versuchstiere auch nur etwas länger am Leben zu erhalten als die Kontrollen; dementsprechend war auch keine Verminderung der Milzbrandbazillen im Blut und in den Organen der behandelten Tiere nachzuweisen, trotzdem solche Mengen von Sublimat verabreicht worden waren, welche nach den Ergebnissen des Reagenzglasversuchs zur Wachstumshemmung der Erreger längst hätten ausreichen müssen. Ebenso hatte die später von R. Koch versuchte Behandlung tuberkulöser Meerschweinchen mit Aurum Kalium cyanatum, das *in vitro* noch in einer Verdünnung von 1 : 2 Millionen die Entwicklung der Tuberkelbazillen verhinderte, ein negatives Resultat. Die Ursache dieses Versagens liegt, wie schon von Robert Koch richtig erkannt wurde, bekanntlich darin, daß die verwendeten Antiseptica mit Bestandteilen der Gewebe und Flüssigkeiten des Makroorganismus in Reaktion treten und deshalb auf die Bakterien überhaupt nicht oder jedenfalls nicht in ausreichendem Maße einzuwirken vermögen. Auch die von anderen Autoren mit den verschiedensten im Reagenzglas bakterizid wirkenden Substanzen durchgeführten Versuche dieser Art verliefen ergebnislos, so daß schon auf dem im Jahre 1883 abgehaltenen 2. Kongreß für innere Medizin die Meinung dahin ging, daß „eine allgemeine innere Desinfektion des Körpers immer unmöglich bleiben wird“.

Demgegenüber hat Behring, als er noch in Bonn arbeitete, auf Grund von Heilversuchen mit Silbersalzen (Silberoxyd in alkalischer Lösung, Silbernitrat) bei der Milzbrandinfektion von Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen die Aussichten hinsichtlich der Möglichkeit einer Beeinflussung von Krankheitserregern im infizierten Organismus durch chemische Mittel zunächst etwas günstiger beurteilt. Konnte er doch bei seinen behandelten Tieren eine deutliche Verzögerung des Krankheitsverlaufes, in einigen Fällen sogar ein Überleben beobachten. Trotzdem ist dann aber dieser ursprüngliche Optimismus durch seine weiteren, im Hygienischen Institut in Berlin durchgeführten Untersuchungen über die Heilwirkung chemischer Substanzen bei Milzbrand, Diphtherie und Tuberkulose in das gerade Gegenteil umgeschlagen; voll Resignation faßte er seine Ergebnisse dahin zusammen, daß es fast als ein Gesetz betrachtet werden dürfte, „daß die lebenden tierischen und menschlichen Körperzellen um ein Mehrfaches empfindlicher sind gegenüber den Desinfektionsmitteln als die Bakterien, so daß, ehe die Bakterien durch ein Desinfektionsmittel abgetötet oder am Wachstum im Blute und in den Organen verhindert werden, der infizierte Tierkörper schon vorher an diesem Mittel zugrunde geht“.

In Wirklichkeit sind nun aber die Beziehungen Emil v. Behrings zur Chemotherapie doch keine so vollständig negativen, wie es nach diesen Ausführungen vielleicht scheinen könnte. Er hat zwar in Übereinstimmung mit der damals vorherrschenden Meinung auf Grund seiner experimentellen Erfahrungen den Glauben an die Möglichkeit einer Heilung von Allgemeininfektionen mittels bakterizid wirkender chemischer Substanzen schließlich aufgegeben. Von dieser ablehnenden Einstellung hat er sich auch später durch die Entdeckung des Salvarsans nicht mehr abbringen lassen; vielmehr hat er dessen Heilwirkung bei der Syphilis nicht auf eine direkte Beeinflussung des Erregers, sondern auf eine Stimulierung der Abwehrmaßnahmen des Organismus zurückzuführen versucht. Auf der anderen Seite kam er aber durch seine weiteren Tierversuche zu der für seine späteren Forschungen bedeutsamen Feststellung, daß manche lokale Infektionen durch geeignete Chemikalien wirksam beeinflußt werden können. Dieser Befund, der für Behring, wie er selbst betonte, den Ausgangspunkt zu seinen grundlegenden Untersuchungen über den Mechanismus der Diphtherie-Immunität bildete, verdient aber hier in diesem Zusammenhang deshalb ganz besonders hervorgehoben zu werden, weil die Art und Weise, wie er sich unter dem Einfluß seines Lehrers C. Binz und der besonders von Sydenham vertretenen hippokratischen Grundsätze das Zustandekommen dieser lokalen Wirkung chemischer Mittel auf die Infektionserreger vorgestellt hat, unseren heutigen, experimentell begründeten Theorien zur Erklärung der Heilwirkung chemotherapeutischer Substanzen ziemlich nahekommt.

Schon bei seinen im Jahre 1881 begonnenen Studien über die Wirkungsweise des Jodoforms in Wunden war Behring zu der Auffassung gelangt, daß die günstige Beeinflussung des Heilungsprozesses nicht auf einer primären Vernichtung der Eitererreger selbst beruht, sondern hauptsächlich auf eine Zerstörung der durch die Lebenstätigkeit der Bakterien im Gewebe entstehenden sogenannten „Eitergifte“ durch das Jodpräparat zurückzuführen ist. Besonders bemerkenswert ist aber seine später, im Jahre 1890 gemachte Feststellung, daß Meerschweinchen, die mit einer mehrfach tödlichen Dose Diphtheriebazillen subkutan infiziert und dann innerhalb der ersten sechs Stunden nach der Infektion, sowie an den darauffolgenden Tagen lokal mit Einspritzungen von Jodtrichlorid, Naphthylamin oder gewissen Metallsalzen, vor allem Goldnatriumchlorid behandelt wurden, am Leben geblieben sind (vgl. auch die spätere ausführliche Mitteilung von Boer). Zusammen mit Kitasato konnte er hernach eine ähnliche Wirkung des Jodtrichlorids auch auf die Tetanusinfektion des Kaninchens nachweisen. Da diese Jodverbindung und die anderen genannten Substanzen auch abgetötete, aber giftig wirkende Diphtheriekulturen unschädlich zu machen vermochten, so daß sie bei Meerschweinchen nicht mehr krankmachend wirkten, nahm Behring an, daß die therapeutische Leistungsfähigkeit des Jodtrichlorids usw. darauf beruht, „daß es den Infektionsstoff abschwächt und dem animalischen Organismus es ermöglicht, mit dem abgeschwächten Virus ebensogut fertig zu werden, wie wenn wir nach dem Vorgang von Jenner und Pasteur von vornherein ein zur Herbeiführung des Todes nicht ausreichendes abgeschwächtes Virus zur Infektion benützt hätten“. In derselben Weise hat er dann auch das Zustandekommen der von ihm festgestellten Heilwirkung einer lokal angewandten Sublimat-Natriumchloroborosum-Lösung beim experimentellen Mäusemilzbrand weniger auf eine Abtötung der Erreger, als vielmehr auf eine Beeinträchtigung ihrer vitalen Funktionen zurückgeführt.

Von dieser Erkenntnis, die, wie gesagt, weitgehend unseren noch zu besprechenden heutigen Anschauungen vom Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutica entspricht, hat indessen

Behring selbst keinen weiteren Gebrauch gemacht. Vielmehr hat ihn die bei den eben erwähnten Versuchen gemachte grundlegende Feststellung, daß die mit Jodtrichlorid und anderen Substanzen behandelten und dann überlebenden diphtherie- und tetanusinfizierten Tiere eine auf der Bildung von spezifischen Immunstoffen, von Antitoxinen beruhende Immunität aufwiesen, begreiflicher Weise von nun an vollständig in Anspruch genommen. Es ist durchaus zu verstehen, daß durch die Entdeckung der Antikörper und der passiven Übertragbarkeit der Immunität die Bestrebungen, infektiöse Erkrankungen mittels chemischer Mittel zur Heilung zu bringen, überhaupt eine vorübergehende Unterbrechung erfahren haben. Stellten doch die durch eine maximale Spezifität ausgezeichneten, für den Organismus ganz unschädlichen Immunsera offenbar das lange gesuchte ideale Heilverfahren für Infektionskrankheiten dar.

Leider stellte sich indessen bald heraus, daß die Hoffnungen, welche man zunächst auf die Heilserumtherapie gesetzt hatte, nur zum Teil in Erfüllung gingen. Während besonders bei den durch toxinbildende Bakterien hervorgerufenen Krankheiten, also vor allem bei der Diphtherie und auch beim Tetanus, die Behandlung mit den spezifischen antitoxischen Sera tatsächlich Erfolge zu verzeichnen hatte, die man früher nicht für möglich gehalten hätte, zeigte es sich bedauerlicherweise, daß bei anderen, hauptsächlich bei den chronischen bakteriellen Erkrankungen, sowie bei den durch Protozoen bedingten Infektionen auf diesem Wege nichts erreicht werden kann. Es wurde deshalb bei solchen Affektionen die Erprobung chemischer Substanzen erneut und auf breiterer Basis wieder aufgenommen.

Für diese erneuten Versuche zur radikalen Heilung infektiöser Erkrankungen mit Hilfe chemischer Mittel bildeten nun aber die beim Studium der Antikörper und ihrer Wirkungsweise gemachten Feststellungen den eigentlichen Ausgangspunkt. Richtungsgebend war vor allem die von Behring und seinen Mitarbeitern aus ihren Befunden gezogene Schlußfolgerung, daß die spezifische Bindung des Antitoxins durch das zugehörige Toxin und ebenso die Verankerung anderer Immunstoffe durch die entsprechenden Antigene nur auf chemischer Verwandtschaft beruhen kann, d. h. daß es sich bei der Antigen-Antikörper-Reaktion um einen chemischen Vorgang handeln muß. Diese Erkenntnis führte logischerweise zu der Annahme, daß es dann auch möglich sein müsse, chemische Substanzen bekannter Konstitution aufzufinden oder synthetisch darzustellen, die ebenso wie die ihrem Aufbau nach noch unbekanntem Antikörper eine spezifische Affinität zu bestimmten Antigenen, also z. B. zu bestimmten Krankheitserregern besitzen und dementsprechend im infizierten Organismus, weitgehend unbeeinflusst durch die Körperzellen und Körpersäfte, nur mit diesen Erregern in Reaktion treten. Die Erkennung dieses „distributiven Prinzips“ und der Nachweis seiner Durchführbarkeit (Ehrlich) bilden die Grundlage für den erfolgreichen Ausbau der Chemotherapie der Infektionskrankheiten. Während also Behring durch seine Heilversuche mit chemischen Substanzen zur Entdeckung der Antitoxine geführt wurde, wurden hernach umgekehrt auf Grund der weiteren Ergebnisse der Antitoxinforschung die Voraussetzungen für eine direkte Beeinflussung der im erkrankten Körper vegetierenden Infektionserreger mittels chemischer Mittel richtig erkannt und auch mit Erfolg in die Praxis umgesetzt.

Aus diesen Zusammenhängen ergibt sich aber auch ohne weiteres die enge Verwandtschaft von Serum- und Chemotherapie, von denen sich die eine gewissermaßen aus der anderen entwickelt hat. Beide beruhen letzten Endes darauf, daß sich die einzelnen Lebewesen hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung ihrer Körpersubstanz und auch bezüglich ihres Stoffwechsels vonein-

ander unterscheiden. Dadurch, daß das Protoplasma der Infektionserreger andere Affinitäten aufweist als die Bestandteile des Makroorganismus, oder daß zwischen Makro- und Mikroorganismus hinsichtlich des Stoffaustausches Unterschiede bestehen, ist die Möglichkeit einer elektiven Beeinflussung der im erkrankten Körper lebenden Parasiten durch spezifisch wirkende Substanzen, d. h. einerseits durch Antikörper, andererseits durch Chemotherapeutica, gegeben und ohne weiteres verständlich. Die Chemotherapie ist, im Grunde genommen, demnach nichts anderes als eine Nachahmung der natürlichen Heilungsvorgänge, d. h. wir suchen durch chemische Synthese Substanzen zu gewinnen, die im kranken Organismus nach Art der bei der natürlichen Heilung infektiöser Erkrankungen entstehenden Antikörper eine Schädigung der Krankheitserreger herbeiführen sollen. Sobald es einmal der chemischen Forschung gelungen sein wird, den bis jetzt noch unbekanntem chemischen Aufbau der Antikörper zu klären, wird man kein Recht mehr haben, die Serum- und die Chemotherapie als getrennte Wissenschaften zu betrachten, vielmehr wird man dann wieder nur noch von „ätiologischer Therapie“ sprechen dürfen.

Ich möchte es mir versagen, auf die großen Erfolge, welche die Chemotherapie der Infektionskrankheiten in der kurzen Zeit ihres Bestehens aufzuweisen hat, im einzelnen einzugehen. Als besondere Marksteine in ihrer Entwicklung seien hier nur erwähnt das Salvarsan als souveränes Mittel zur Behandlung der Syphilis, ferner die besonders bei den sogenannten Leishmaniosen, vor allem beim indischen Kala-azar außerordentlich wirksamen organischen Antimonverbindungen, sodann das Trypanosomenheilmittel Germanin und die neuen synthetischen Malaria Mittel Plasmodin und Atebrin, sowie die heute im Vordergrund des Interesses stehenden Sulfamidverbindungen, die hauptsächlich bei den durch gewisse bakterielle Erreger, in erster Linie durch Coccen hervorgerufenen Erkrankungen, ferner auch bei der durch ein filtrierbares Virus bedingten sogenannten 4. Geschlechtskrankheit, dem Lymphogranuloma inguinale eine hervorragende Heilwirkung entfalten. Diese glänzenden Ergebnisse sind ein Beweis für die Richtigkeit der Voraussetzungen, von denen die moderne Chemotherapie ihren Anfang genommen hat und berechtigen zweifellos zu der Hoffnung, daß durch weiteres enges Zusammenarbeiten von Medizin und Chemie wirksame synthetische Heilmittel auch noch gegen die übrigen infektiösen Erkrankungen gefunden werden.

An dieser Stelle möchte ich nur noch mit einigen Worten auf den Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutica eingehen, wie man ihn sich auf Grund des bisher vorliegenden umfangreichen experimentellen Materials vorzustellen hat, da ja gerade in dieser Hinsicht zwischen den von Behring entwickelten Anschauungen über ätiologische Behandlung und unseren heutigen Ansichten über das Wesen der Chemotherapie enge Berührungspunkte bestehen.

Zunächst ist entsprechend meinen bisherigen Ausführungen unbedingt daran festzuhalten, daß als Chemotherapeutica nur solche Substanzen bezeichnet werden, die im erkrankten Organismus direkt auf die Krankheitserreger einwirken, diese in irgendeiner Weise schädigen oder abtöten und dadurch die Heilung der Erkrankung ermöglichen. Damit ist eindeutig festgelegt, daß nicht jede Anwendung eines chemischen Mittels bei einer Infektionskrankheit eo ipso als Chemotherapie gelten darf. Abgesehen von den rein symptomatisch wirkenden Substanzen, die mit Chemotherapie überhaupt nichts zu tun haben, dürfen auch solche Mittel nicht hierher gerechnet werden, die lediglich einen „roborierenden“, „resistenzsteigernden“ oder „protoplasmaaktivierenden“ Einfluß auf den infizierten Organismus ausüben und dadurch eventuell heilungsfördernd wirken können.

Wie ich gleich zeigen werde, spielen zwar beim chemotherapeutischen Heilungsvorgang die Abwehrmaßnahmen des erkrankten Körpers, d. h. die Immunitätsprozesse, eine gewisse Rolle; sie sind indessen bei der Chemotherapie nicht das Primäre, sondern ausgesprochen sekundäre Erscheinungen, die erst im Anschluß an die durch die wirksame Substanz bedingte Schädigung der Erreger in Aktion treten und dann den Heilungsprozeß beschleunigen oder vollenden.

Zwischen den beiden Gruppen von Arzneimitteln, also einerseits den die Erreger selbst beeinflussenden Chemotherapeutica und andererseits den auf die Abwehrmaßnahmen des Organismus stimulierend wirkenden Substanzen besteht, wie ich nur nebenbei bemerken möchte, ein prinzipieller Unterschied. Während nämlich diejenigen Medikamente, deren Heilwirkung auf einer Anregung der im erkrankten Körper sich abspielenden aktiven Immunitätsvorgänge beruht, diesen zu erhöhter Arbeitsleistung veranlassen, besteht der Wirkungsmechanismus der auf die Krankheitsursache eingestellten Heilmittel, also der Chemotherapeutica und ebenso natürlich auch der Antikörper, gerade umgekehrt darin, daß sie dem infizierten Organismus durch Schädigung und Verminderung der in ihm vorhandenen Krankheitskeime gewissermaßen Arbeit abnehmen. Ferner unterscheiden sich die beiden Verfahren aber auch noch dadurch grundsätzlich, daß man bei chronischen Infektionskrankheiten auf indirektem Wege bestenfalls die Ausbildung eines der natürlichen Heilung entsprechenden labilen Gleichgewichts zwischen Erreger und Organismus erreichen kann, daß dagegen die Chemotherapie den Körper von seinen Krankheitserregern vollkommen zu befreien sucht, d. h. in solchen Fällen bestrebt ist, mehr zu leisten als die Naturheilkraft. Daß dies tatsächlich möglich ist, zeigen besonders die Heilerfolge der Chemotherapie bei der Syphilis (mit Salvarsan) und bei der Malaria (mit Plasmochin und Atebrin).

Während eine solche direkte Beeinflussung der Krankheitsursache durch die Antikörper allgemein anerkannt wird, stehen einzelne Autoren auch heute noch auf dem Standpunkt, daß eine direkte Wirkung auf die im infizierten Organismus vorhandenen Krankheitserreger bei chemisch definierten Substanzen nicht in Frage kommt. Vielmehr sind sie der Ansicht, daß es sich auch hier um eine indirekte Wirkung nach Art der Reizkörpertherapie handeln und daß die Verschiedenartigkeit der Wirkung der einzelnen chemotherapeutischen Substanzen darauf beruhen soll, daß die Immunitätsvorgänge von den einzelnen Medikamenten in charakteristischer Weise mobilisiert werden. Ich habe an anderer Stelle schon wiederholt darauf hingewiesen, daß sich gegenüber derartigen Erklärungsversuchen, die im übrigen jeder experimentellen Grundlage entbehren, zahlreiche überzeugende Beweise dafür haben beibringen lassen, daß die Heilwirkung der als Chemotherapeutica bezeichneten Substanzen tatsächlich auf einer direkten Beeinflussung der betreffenden Erreger beruht. Auf Einzelheiten möchte ich deshalb hier nicht eingehen, sondern nur erwähnen, daß auf Grund der Feststellungen zahlreicher Autoren der Mechanismus der auf Protozoen, Spirochäten, Bakterien und filtrierbare Erreger wirkenden Chemotherapeutica im Grunde genommen stets der gleiche ist.

Nach den zunächst an Protozoen, vor allem an Trypanosomen, später aber auch an Krankheitserregern der übrigen Kategorien gewonnenen Erkenntnissen handelt es sich bei der chemotherapeutischen Heilung ebenso wie bei der Wirkung antikörperhaltiger Immunsera um einen aus mehreren Phasen bestehenden Vorgang. Nach den experimentellen Ergebnissen hat man sich vorzustellen, daß in der ersten Phase des Heilungsprozesses die Aufnahme des Heilmittels durch die Parasitenzelle stattfindet, wobei neben den chemischen Affinitäten vielleicht auch gewisse physika-

liche Momente eine Rolle spielen. Sodann folgt in der zweiten Phase die eigentliche toxische Wirkung der verankerten Substanz auf das Mikrobenprotoplasma, welche in Störungen fermentativer Vorgänge oder der Fortpflanzung besteht. Zu einer Abtötung der Erreger kommt es aber dadurch in der Regel nicht, vielmehr werden die Mikroorganismen durch die Beeinflussung des Stoffwechsels im allgemeinen nur in ihren Lebensfunktionen, vor allem in ihrer Vermehrung derart beeinträchtigt, daß sie den in der dritten Phase in Aktion tretenden Abwehrmaßnahmen des Organismus anheimfallen. Das Primäre des chemotherapeutischen Heilungsvorganges ist also stets eine durch direkte Einwirkung des Heilmittels bedingte Schädigung der Parasiten; erst sekundär treten die antiinfektiösen Funktionen des erkrankten Körpers in Tätigkeit und machen die gewissermaßen sensibilisierten Erreger durch Phagozytose, Abkapselung und dergleichen vollends unschädlich.

Entsprechend dieser Betrachtungsweise stellt also die Chemotherapie ein Behandlungsverfahren dar, das im wesentlichen darin besteht, daß die Krankheitserreger im infizierten Körper durch direkte Einwirkung der spezifisch eingestellten Substanz zum mindesten eine Abschwächung erfahren, die dazu ausreicht, daß das Übergewicht des Organismus hergestellt und damit die Heilung der Erkrankung erreicht wird. Es handelt sich bei der Chemotherapie also um nichts anderes als um eine Unterstützung der natürlichen Heilbestrebungen des erkrankten Körpers, d. h. um die Verwirklichung von Forderungen, deren Notwendigkeit, wie ich schon zu Beginn meiner Ausführungen dargelegt habe, bereits von Hieronymus Fracastorius, Thomas Sydenham, Carl Binz und Joseph Lister in klarer Voraussicht betont wurde, die aber erstmals von Emil v. Behring durch die Anwendung von Immunsera erfüllt werden konnten. Daß diese ätiologische Therapie greifbare Gestalt angenommen hat, ist sein unsterbliches Verdienst. Dadurch, daß er mit seinen Mitarbeitern vor nunmehr 50 Jahren die Antitoxine entdeckt hat, hat er nicht nur die Serumtherapie begründet, sondern gleichzeitig auch die Grundlagen zu der wesensverwandten, auf demselben Wirkungsprinzip beruhenden Chemotherapie geschaffen.

Literatur

Über Antigene und Antikörper: Prof. Dr. H. Schmidt, Marburg

- (1) *Rudy*: Chemie und Immunbiologie der Haptene. Sitzgsber. Physik-chem. Soz zu Erlangen. 1935/36. 67. 395.
- (2) *Somoza, R. D.*: Revista Instit. bacteriol. Buenos Aires. 1938. 8. 173.
- (3) *Landsteiner u. Simms*: J. exp. Med. 1923. 38. 127.
- (4) *Sachs, Klopstock u. Weil*: D. med. Woch. 1925. 589, 1017.
Sachs u. Klopstock: Bioch. Zeitschr. 1925. 159. 491.
- (5) *Doerr u. Hallauer*: Zschr. f. Immunitätsforsch. 1926. 47. 291.
- (6) *Albers, H.*: Zschr. angew. Chemie. 1936. 49. 448.
- (7) *Willstätter, Graser u. R. Kuhn*: Zschr. physiol. Chem. 1922. 123. 1.
Willstätter u. Rhodewald: Zschr. physiol. Chem. 1934. 225. 103.
- (8) *Willstätter, R. Kuhn u. Sobotka*: Zschr. physiol. Chem. 1923. 129. 33.
Willstätter u. Pollinger: Zschr. physiol. Chem. 1923. 130. 281.
Kraut u. v. Pantschenko-Jurewicz: Biochem. Zeitschr. 1935. 275. 114.
- (9) *Gonzalez u. Armangué*: C. r. Soc. Biol. 1931. 106. 1007; 1932. 110. 216.
- (10) *Mutsaers*: C. r. Soc. Biol. 1935. 120. 263.
- (11) *Zozaya*: J. exper. Med. 1932. 55. 325.
- (12) *Eaton, M. D.*: Bacteriological Reviews. 1938. 2. 1—45.
- (13) *Pope, C. G., u. Smith*: J. of Pathol. a. Bact. 1932. 35. 573.
- (14) *Pappenheimer*: Journ. biol. Chem. 1937. 120. 543.
- (15) *Nelson*: J. inf. Dis. 1927. 41. 9.
- (16) *Schmidt, S.*: Biochem. Zeitschr. 1932. 256. 158.
- (17) *Follensby u. Hooker*: J. of Immunology 1936. 31. 141.
- (18) *Hewitt*: Biochem. Journ. 1930. 24. 983.
- (19) *Eaton, M. D.*: J. of Immunology 1937. 33. 419.
- (20) *Madsen, Jensen u. Ipsen*: Bull. Johns Hopkins Hosp. 1937. 61. 221.
- (21) *Eaton*: Siehe unter 12. Angabe auf Seite 30.
- (22) *Wadsworth, Quigley u. Sickles*: J. inf. Dis. 1937, 61. 237.
- (23) *Boivin u. Mesrobianu*: C. r. Soc. Biol. 1933. 114. 307.
- (24) *Raistrick u. Topley*: Brit. J. exp. Path. 1934, 15. 2 und 113.
- (25) *Morgan*: Brit. J. exp. Path. 1913. 12. 62.
- (26) *Hotchkiss u. Goebel*: Journ. biol. Chem. 1937. 121. 195.
- (27) *Goebel*: J. exp. Med. 1939. 69. 353.
- (28) *Goebel*: J. exp. Med. 1940. 72. 33.
- (29) *Goebel, Beeson u. Hoagland*: Journ. biol. Chem. 1939. 129. 455.
- (30) *Freudenberg u. Eichel*: Liebigs Annal. 1934. 510. 240.
Freudenberg u. Westphal: Sitzgsber. Heidelberg. Ac. d. Ress. 25. II. 1938.
- (31) *Meyer, K., u. Palmer*: Journ. biolog. Chem. 1936. 114. 689.
- (32) *Kendall, Heidelberger u. Dawson*: Journ. biolog. Chem. 1937. 118. 61.
- (33) *Meyer, Smyth u. Dawson*: Journ. biolog. Chem. 1939. 128. 319.
- (34) *Meyer, K., u. Chaffee*: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1940. 43. 487.
- (35) *Meyer, K., Hobby, Chaffee u. Dawson*: J. exp. Med. 1940. 71. 137.

- (36) Schiff, F.: Klin. Woch. 1935, 14. 750.
- (37) Landsteiner u. Chase: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1935. 32. 713.
- (38) Duthie u. Chain: Nature. 1939. 144. 977.
- (39) Duran-Reynals: Ann. Inst. Pasteur. 1936. 57. 597.
- (40) Dubos, R.: Ergebn. d. Enzymforschg. 1939. 8. 135.
- (41) Eagle, H.: J. exp. Med. 1940. 71. 215.
- (42) Sörensen: Kolloid Zeitschr. 1930. 53. 102. u. ff.
- (43) Hardy: Journ. of Physiol. 1905. 33. 251.
- (44) Mellanby: Journ. of Physiol. 1905. 33. 338.
- (45) Schmitz, A., u. Wulkow: Biochem. Zeitschr. 1932. 245. 409.
- (46) Bennhold, Kylin u. Rusznyak: Die Eiweißkörper des Blutplasmas. — Th. Steinkopff, Dresden. 1938.
- (47) Schmitz, A., u. Fischer: Bioch. Zeitschr. 1933. 259. 53.
- (48) The Svedberg: Kolloid Zeitschr. 1936. 85. 119.
- (49) Mützenbecher, P. v.: Bioch. Zeitschr. 1933. 266. 226; 250, 259.
- (50) McFarlane: Biochem. Journ. 1935. 29. 407, 660, 1175, 1209.
- (51) Eljörd, Grabar u. Fischer: Biochem. Journ. 1936. 30. 92.
- (52) Goodner, Horsfall u. Bauer: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1936. 34. 617.
- (53) Biskoš, Herčík u. Wyckoff: Science. 1936. 83. 602.
- (54) Heidelberger u. Pedersen: J. exp. Med. 1937. 65. 393.
- (55) Chow: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1936. 34. 651.
- (56) Goodner, Horsfall u. Bauer: J. of Immunology 1938, 35. 439.
- (57) Heidelberger u. Pedersen: J. exp. Med. 1937. 65. 393.
- (58) = (51)
- (59) Tiselius: Kolloid Zeitschr. 1938. 85. 129.
- (60) Tiselius: Biochem. Journ. 1937, 31. 1464.
- (61) Longsworth u. Mac Innes: Chemic. Rev. 1939. 24. 271.
- (62) Bourdillon u. Lennette: J. exp. Med. 1940. 72. 11.
- (63) Stenhagen: Biochem. Journ. 1938. 32. 714.
- (64) Kendall, F. E.: Coldspring Harbor Sympos. on quantit. Biology 1938. 6. 376.
- (65) Heidelberger u. Kendall: J. exp. Med. 1935. 62. 697.
- (66) Aberhalden, E., u. Buadze: Fermentforschung. 1933. 13. 505.
- (67) Zit. von Tiselius: = (59).
- (68) Tiselius: = (60).
- Tiselius u. Kabat: Science. 1938. 87. 416.
- (69) Moersch: Zbl. f. Bact. I. O. 1932. 123. 301.
- (70) Imray: Brit. Patent 18340 [1902].
- (71) Pich, E.: Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 1902. 1. 351.
- Mellanby: Proc. Roy. Soc. London (B). 1908. 80. 399.
- Schmidt, A., u. W. Tuljtschinskaya: Zschr. f. Immunitätsf. 1931. 73. 312.
- (72) Rosenheim, A. H.: Biochem. Journ. 1937. 31. 54.
- (73) Pope, C. G.: Brit. J. exp. Path. 1938. 19. 245.
- (74) U. S. A. Patent: Nr. 2065196 und 2123198.
- (75) Pope, C. G.: Brit. J. exp. Path. 1939. 20. 132.
- (76) Haas, R.: Biochem. Zeitschr. 1940. 305. 280.
- (77) Pope, C. G.: Brit. J. exp. Path. 1939. 20. 201.
- (78) Schultze, H. E.: Biochem. Zeitschr. 1940. 305. 196.

- (79) *Bächer, St., u. Kosian:* Biochem. Zeitschr. 1924. 145. 324.
 (80) *Baldassi, G.:* Zeitschr. f. Immunitätsf. 1934. 82. 337.
 (81) *Ramon:* C. r. Soc. Biol. 1923. 88. 167.
 (82) *Liu u. Wu:* Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1939. 41. 144.
 (83) *Marrack u. Smith:* Proc. Roy. Soc. London (B). 1930. 106. 1.
 (84) *Pappenheimer u. Robinson:* J. of Immunology 1937. 32. 291.
 (85) *Locke u. Main:* J. inf. Dis. 1926. 39. 484.
 (86) *Pope, C. G., u. M. Healey:* Brit. J. exp. Path. 1938. 19. 397.
 (87) *Schmidt, H., u. W. Scholz:* Zschr. f. Immunitätsf. 1929. 64. 226.
 (88) *Healey, M., u. Pinfield:* Brit. J. exp. Path. 1935. 16. 535.
 (89) *Pope, C. G., u. Healey:* Brit. J. exp. Path. 1939. 20. 213.

Aktive Immunisierung gegen bakterielle Infektionen: Prof. Dr. H. Kleinschmidt, Berlin

- (1) *v. Behring, E.:* Deutsche Revue Januar 1905.
 (2) *v. Behring, E.:* Beitr. z. experimentellen Therapie. H. 11, 1906.
 (3) *v. Behring, E.:* Deutsche med. Wschr. 1890, Nr. 49 und 50.
 (4) *v. Behring u. Wernicke:* Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 12, 1892.
 (5) *v. Behring, E.:* Die Blutserumtherapie I, 1892.
 (6) *Emmerich u. Mastbaum:* Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten 1891.
 (7) *Pfeiffer u. Kolle:* Deutsche med. Wschr. 1896, Nr. 46.
 Pfeiffer: Typhus im Handb. d. ärztl. Erfahrungen im Weltkriege Bd. 7.
 (8) *Pfeiffer u. Bessau:* Zentralbl. f. Bakt. Abt. I, Bd. 56.
 (9) *Kaup:* Münchn. med. Wschr. 1938, Nr. 32.
 (10) *Bieling u. Oelrichs:* Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1939, 95, 57.
 (11) *Ehrismann:* Med. Klinik 1940, Nr. 8.
 (12) *Prigge:* Klinische Wschr. 1940, Nr. 15.
 (13) *Kestermann u. Vogt:* Klinische Wschr. 1940, Nr. 41.
 (14) *Kleinschmidt:* Klinische Wschr. 1931, Nr. 40.
 (15) *Sauer:* J. Am. med. Ass. 1939, 112, 305.
 (16) *Madsen:* Deutsche med. Wochenschr. 1929, 559.
 (17) *Rietschel:* Med. Klinik, 19, 1939.
 (18) *Opitz:* Kinderärztl. Praxis, 9. Jahrgang, S. 66.
 (19) *v. Behring, E.:* Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Berlin 1912.
 (20) *v. Behring, E.:* Beitr. z. experimentellen Therapie, H. 5, 1902.
 (21) *Römer:* in Technik u. Methodik der Immunitätsforschung von Kraus-Levaditi, Bd. 1, 1908.
 (22) *Much:* Immunität im Handbuch der Tuberkulose von Brauer, Schröder, Blumenfeld, 3. Aufl. Bd. I, 1923.
 (23) *Uhlenhuth:* Beitr. z. Klinik der Tuberkulose Bd. 67.
 (24) *Wallgren:* Annales de Médecine Bd. 42, 1937.
 (25) *Selter:* Deutsche med. Wschr. 1939, Nr. 27.
 (26) *Kleinschmidt:* Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1931, Nr. 4.
 (27) *Kleinschmidt:* „Der öffentliche Gesundheitsdienst“ 1940, H. 14.
 (28) *Bessau:* Berliner klin. Wschr. 1916, 29, 801.
 (29) *Saenz:* C. r. Soc. Biol. Paris 125, 1937.
 (30) *Hensel:* Arch. f. Kdhlkd. 116, 1939.
 (31) *Selter u. Weiland:* Zeitschr. f. Tuberkulose 74, 1935.
 (32) *Bessau:* Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose 67, 1927.
 (33) *Heimbeck:* Ref. i. Zentralbl. f. d. ges. Tbc.-Forschung 48, S. 532.
 (34) *Pincherle:* Ref. i. Zentralbl. f. d. ges. Tbc.-Forschung 48, S. 669.
 (35) *Faggiolo:* Riv. Pat. e Clin. Tbc. 12, 1938.

- (36) *Petragnani*: Boll. Acad. med. Roma 63, 1937.
 (37) *Arima*: Deutsche med. Wschr. 1933, Nr. 30, u. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose 90, 1937.
 (38) *Vásárhelyi*: Zeitschr. f. Tuberkulose 74, 1936.
 (39) *Kleinschmidt*: Kinderärztl. Praxis. 8. Jahrg. H. 7.
 (40) *Kleinschmidt*: Beitr. z. Klinik d. Infektionskr. und Immunitätsforschung Bd. III, 1914.
 (41) *Kleinschmidt* u. *Viereck*: Deutsche med. Wschr. 1913, Nr. 41.
 (42) *Kleinschmidt*: Deutsche med. Wschr. 1934, Nr. 21.
 (43) *Kleinschmidt*: Diphtherie im Handbuch d. experimentellen Therapie, Serum- und Chemotherapie von Wolff-Eisner, 2. Aufl. 1926 und 1931.
 (44) *Kleinschmidt*: Jahrb. f. Kdhlkd. Bd. 78, 1913.
 (45) *v. Behring, E.*: Diphtherie, Berlin 1901.
 (46) *v. Behring, E.*: Gesammelte Abhandlungen. Neue Folge. Bonn 1915.
 (47) *Kleinschmidt*: Deutsche med. Wschr. 1925, Nr. 40.
 (48) *Zeiss* u. *Biding*: Behring, Gestalt u. Werk 1940.
 (49) *Ramon*: siehe H. Schmidt, Grundlagen der spezifischen Therapie. Berlin 1940.
 (50) *Prigge*: Deutsche med. Wschr. 1937, Nr. 39.
 (51) *Prigge*: in Organismen u. Umwelt, Dresden und Leipzig, 1939.
 (52) *Gundel*: Veröffentl. a. d. Gebiete d. Volksgesundheitsdienstes 47, 1936.
 (53) *Wohlfeil*: Veröffentl. a. d. Gebiete d. Volksgesundheitsdienstes 52, 1939.
 (54) *Kleinschmidt*: Monatsschr. f. Kdhlkd. Bd. 75.
 (55) *Ramon*: Bull. et mém. de la Société méd. des Hopitaux de Paris, 1938.
 (56) *Kleinschmidt*: Jahrb. f. Kdhlkd. 81 u. 85.
 (57) *Hansen*: Klin. Wschr. 1939, 877.
 (58) *Ramon*: Annales de Médecine 42, 1937.
 (59) *Prigge*: Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1940, 10.
 (60) *Wolters* u. *Dehmel*: Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr. 122, 1940.
 (61) *Droste*: 114. Sitzung d. Vereinigung rhein.-westf. Kinderärzte, 1940.
 (62) *Czerny*: Zeitschr. f. klin. Med. 108, 1928.
 (63) *v. Behring, E.*: Beitr. z. exper. Therapie, H. 8, 1904.

Tuberkulose: Prof. Dr. R. Rössle, Berlin

- (1) *v. Behring, E.*: Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Berlin 1912. 12. Kap.
 (2) *v. Behring, E.*: D. med. Wo. Schr. 1903, 39.
 (3) *v. Behring, E.*: Einführung. S. 99.
 (4) *v. Behring, E.*: Vergl. l. c. S. 354.
 (5) *Virchow*: Gesammelte Abhandlungen 2. Bd. Berlin 1879, S. 627.
 (6) *Heller*: D. med. Wo. 1902 Nr. 39.
 (7) *Wagener*: Berl. Klin. Wo. 1905, Nr. 5.
 (8) *Edens*: Berl. Klin. Wo. 1905 Nr. 49/50.
 (9) *Beitzke*: Virch. Arch. 1907, Bd. 184.
 (10) *Oesterreich, E.*: Beitr. Klin. Tub. 89, 1937, S. 128.
 (11) *Orth, J.*: Berl. Klin. Wo. 1907, Nr. 8, S. 213.
 (12) *Lange, B.*: Zeitschr. d. Tub. 1937, 78 Bd.
 (13) *Schürmann, P.*, u. *Kleinschmidt, H.*: Arb. a. d. Reichsgesundheitsamt. Bd. 69. 1934.
 (14) *Orth, J.*: Berl. Klin. Wo. 1904, Nr. 11-18.
 (15) *v. Behring, E.*: Casseler Vortrag.
 (16) *Schürmann, P.*: Schweiz. med. Wo. Schr. 1933 N. 45, S. 1145.
 (17) *v. Behring, E.*: Vergl. Deutsch. med. Wo. Schr. 1904, Nr. 6, S. 193.
 (18) *v. Behring, E.*: Berl. Klin. Wo. 1904.
 (19) *v. Behring, E.*: l. c.
 (20) *Ossoinig*: Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose, Bd. 64, 1926, S. 657.
 (21) *Bieling* u. *Oelrichs*: Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose, 90, Bd. 1937, S. 491.

- (22) Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 77, 1931, S. 396.
 (23) Vergl. Medlar und Sasano. Am. Rev. Tbc. 28, 1933.
 (24) Die Virulenz des Typus humanus für Rinder nimmt ab, je länger ein Tuberkelbazillus im Menschen verweilt hat (Behring, D. M. W. 1904, Aussprache).
 (25) D. M. W. 1903 39.

Zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen: Prof. Dr. G. Domagk, Elberfeld
 Literatur bis 1939 siehe Domagk und Hegler: Chemotherapie der bakteriellen Infektionen (Hirzel 1940, Leipzig).

- Bosse:* Fortschr. d. Therap. 1939, Heft 4, S. 202.
Colebrook u. Maxted: Lancet 1940, Nr. 6071, S. 21.
Doerffel: Über Prontosilbehandlung des Milzbrands. Dtsch. med. Wschr. 1940, Nr. 30, S. 827.
Dohmen: Über eine geheilte Gonokokkenendocarditis. (Neo-Uliron). Med. Welt 1940, Nr. 31, S. 793.
Enger: Dtsch. med. Wschr. 1940, Nr. 47, S. 1292.
Felke: (siehe Lindemann).
Ferenczi: Über eine neue Behandlung des Milzbrands. Dtsch. med. Wschr. 1940, Bd. 66, Nr. 16, S. 435.
Franciscis u. Fabricio: Pathologica 1940, XXXII.
Gounelle, Bohn u. a.: Soc. Med. Hop. de Paris 9. VIII. 40.
Guleke: Die vorbeugende Behandlung des Gasödems nach Schußverletzungen. Dtsch. med. Wschr. 1940, S. 337.
Hinojar u. Corvacho: Arch. Schiffs- u. Tropenhygiene 1940, Bd. 44, Nr. 8, S. 343.
Hoche: Die wehrchirurgische Behandlung der Verwundeten. Med. Klin. 1940, Nr. 38, S. 1051.
Horan u. French: Vorbeugung von Mastoiditis. Lancet 1940, Nr. 6085, S. 680.
Horst u. Paul: Dtsch. med. Wschr. 1940, Nr. 39, S. 1081.
Jäger: Zur Therapie mit Sulfonamidpräparaten unter besonderer Berücksichtigung ihrer lokalen Anwendung. Fortschr. d. Therap. 1940, Nr. 6, S. 203.
Jasseron u. Morad: Zur Trachombehandlung mit Sulfonamiden. Presse med. 1940, Nr. 20/21, S. 234.
Jewell: Die Anwendung von Sulfanilamid zur Scharlachprophylaxe. Journ. Am. Med. Assn. 1940, Bd. 114, S. 1478.
Klemke: Zur Anwendung von Peritonitiss serum „Behring“ bei Bauchfellentzündung nach perforierter Appendicitis. Chirurg 1940, Nr. 21, S. 638.
Koszler: Die Beeinflussung der Vaccination durch Prontosil. Wien. klin. Wschr. 1940, Nr. 12, S. 243. Arch. Kinderheilkd. 1940, Bd. 120, S. 113.
Krieger: Beitrag zum Problem der toxischen Ruhr. Med. Welt 1940, S. 1137
Legroux: Pariser Académie de Chirurg. Sitzung 17. April 1940.
Le Lorier: Liège Médical 1939, Nr. 42, S. 841.
Lindemann, Felke und Schleiff: Dtsch. med. Wschr. 1940, Nr. 15, S. 401.
Linser: Die Beeinflussung des Lupus erythematoses durch Prontosil und Uliron. Arch. Derm. u. Syph. 1940, Bd. 180, S. 98.
Löhe: Med. Klinik 1940, Nr. 5, S. 150.
v. Haberer: Über die Beeinflussung der Wundinfektion durch die Wundversorgung. Münch. med. Wschr. 1940, S. 1077.
Miescher: Schweiz. med. Wschr. 1940, Nr. 26, S. 621, Nr. 37, S. 891.
v. Pastinsky: Über die Behandlung des Ulcus molle durch Sulfonamide. Münch. med. Wschr. 1940, Nr. 7, S. 454.
Sainz de Aja; Gay
Prieto; Lana Martinez: Actas Dermosiflograficas III. span. Derm. Kongress Sevilla 1939.
Schenk: Welche Therapie erscheint bei den toxischen Diphtherien — neben der Serumtherapie — als die erfolgreichste? Münch. med. Wschr. 1940, S. 784.
Schubert: Die Geschlechtskrankheiten im Kriege. Med. Welt. 1940, Nr. 41, S. 1037.
Unterberger: Vortrag 2. Medizin. Woche in Wien 1940. Wien. klin. Wschr. 1940. Arch. für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkrankheiten, Bd. 149, H. 1 u. 2.
Wagner: Wiener med. Wschr. 1940, Nr. 35, S. 663.
Zeissler: Kolle Wassermann. Handbuch der pathog. Mikroorganismen. 4. Bd. 2. Teil
Zeissler: Dtsch. med. Wschr. 1940, S. 340.



57211

nos. 1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/11/12/13/14/15/16/17/18/19/20/21/22/23/24/25/26/27/28/29/30/31/32/33/34/35/36/37/38/39/40/41/42/43/44/45/46/47/48/49/50/51/52/53/54/55/56/57/58/59/60/61/62/63/64/65/66/67/68/69/70/71/72/73/74/75/76/77/78/79/80/81/82/83/84/85/86/87/88/89/90/91/92/93/94/95/96/97/98/99/100



ABBILDUNGEN



Blick vom linken Lahnufer auf die Universitätsstadt Marburg und das Landgrafenschloss



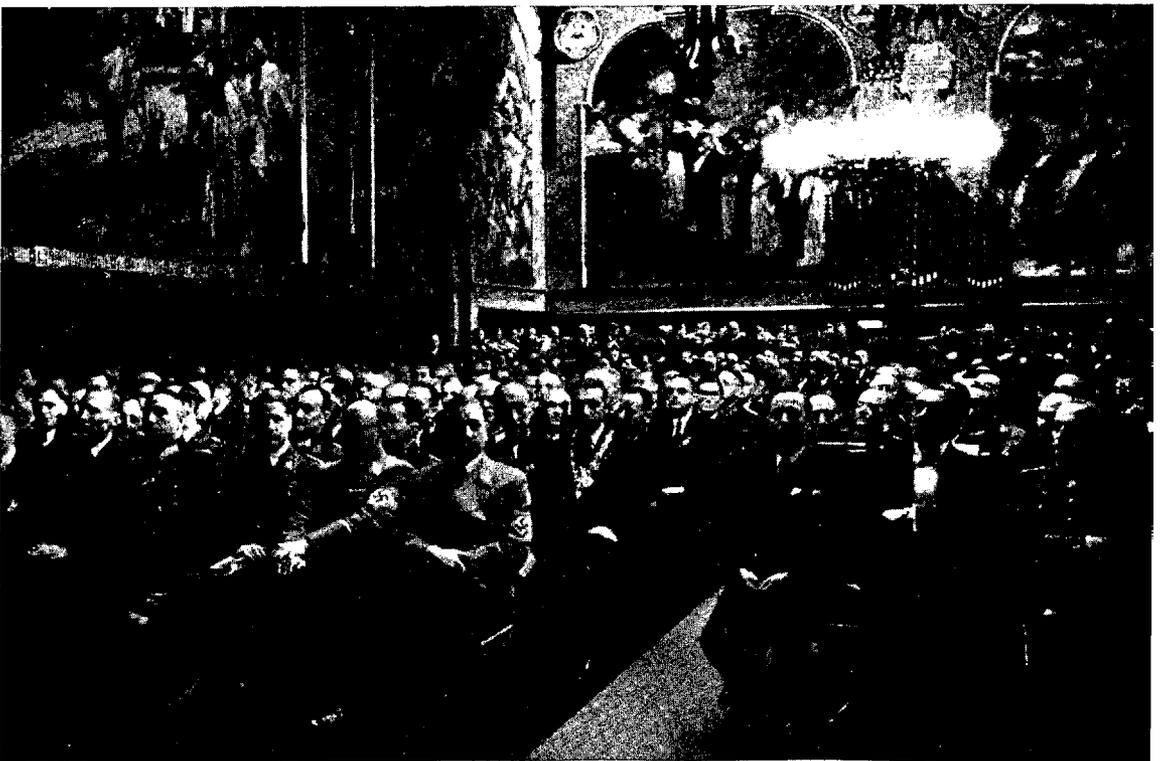
Das historische Universitätsgebäude (gegründet 1527) an der Lahn



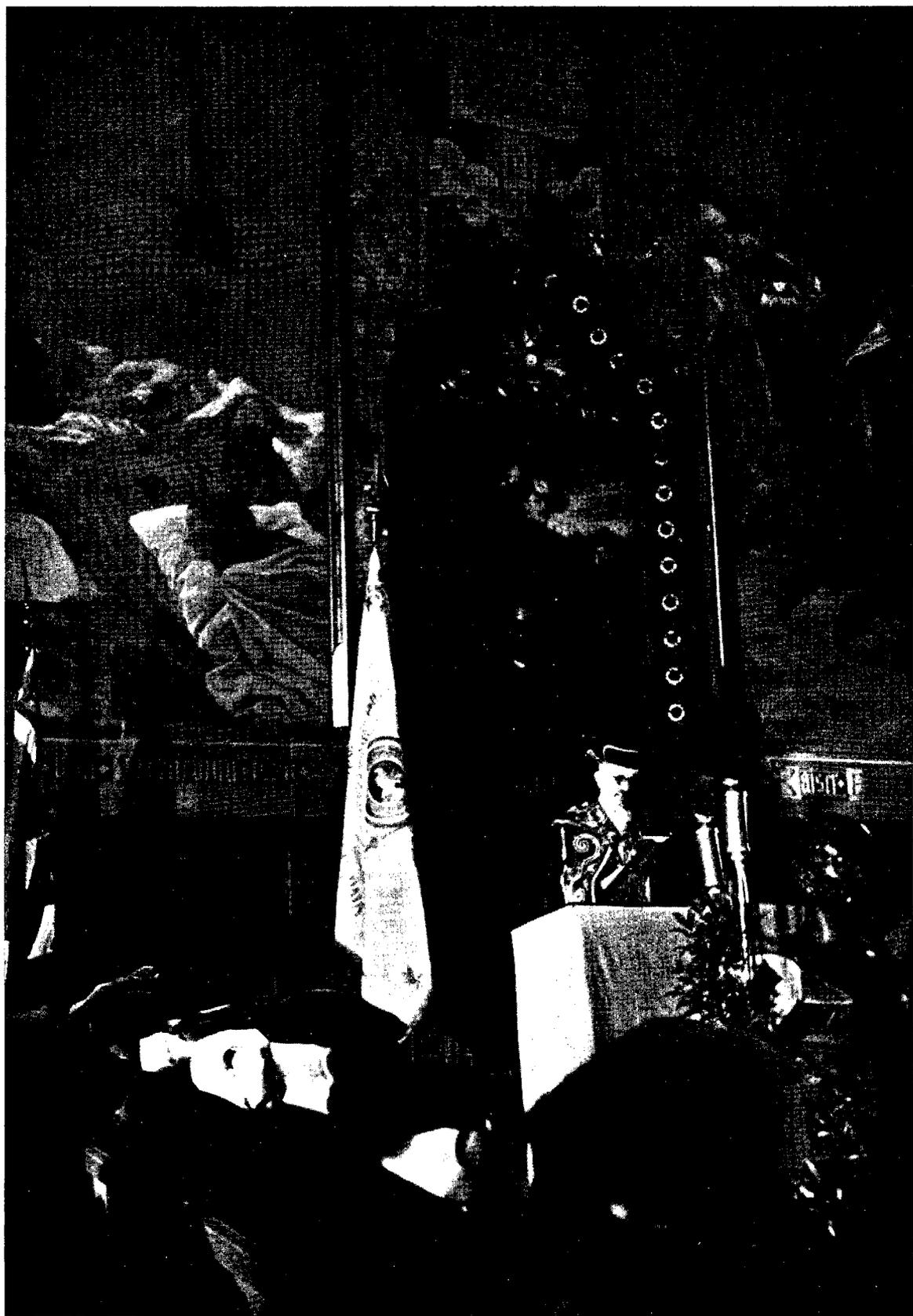
Einer der schönsten Festsäle Deutschlands, die Aula in der Universität zu Marburg. Hier fand der grosse Festakt der Behring-Erinnerungsfeier statt



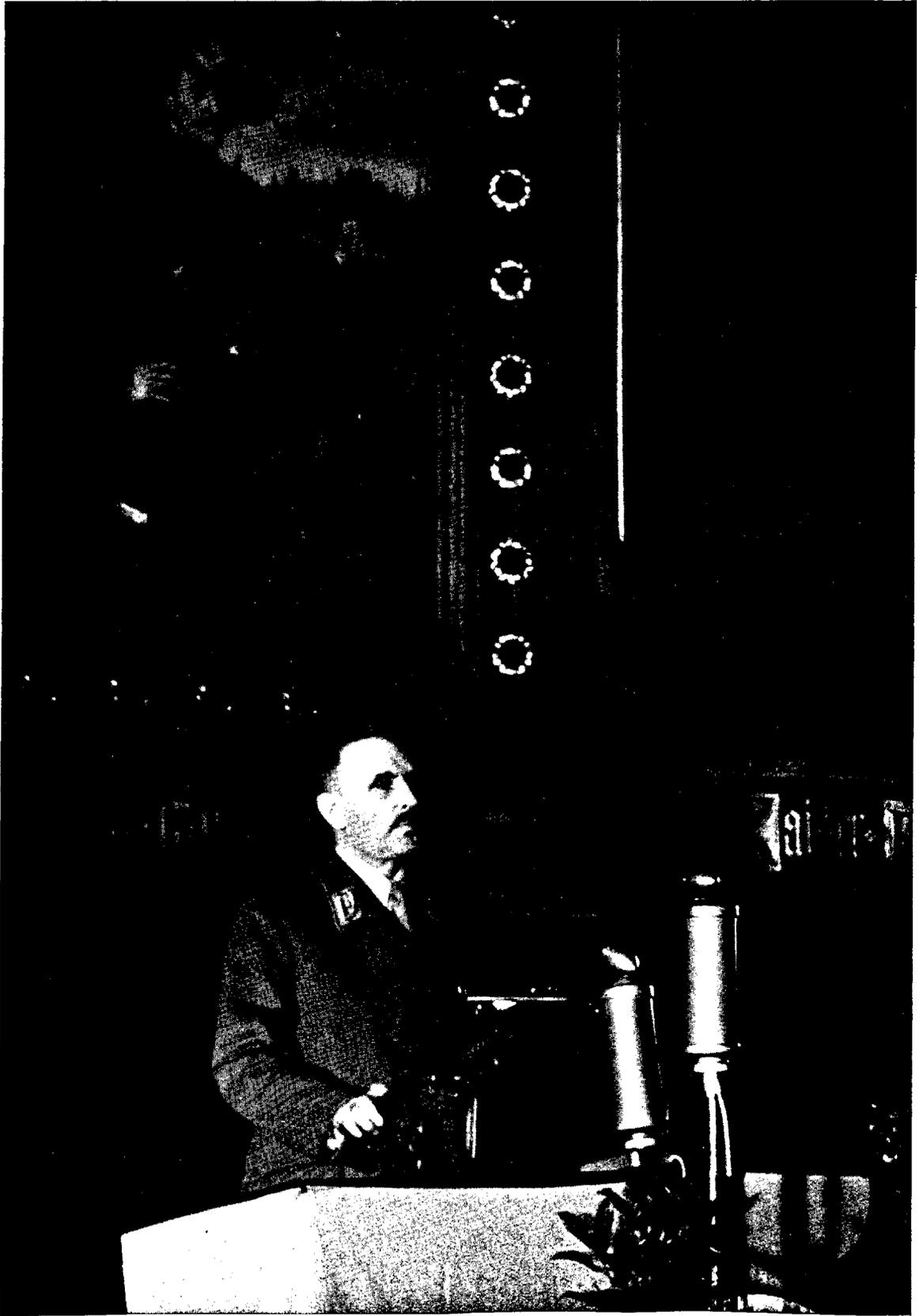
Reichsminister Dr. h. c. B. Rust während des Einzugs des Lehrkörpers zum Festakt in die Aula der Universität; an der Spitze S. Magnifenz der Rektor Prof. Dr. Th. Mayer und der Dekan der Medizinischen Fakultät, Prof. Dr. H. Becher



Während der Aufführung der „Rheinischen Symphonie“ von Schumann durch das Collegium musicum der Universität unter der Stabführung von Professor H. Stephani



S. Magnifizienz Prof. Dr. Th. Mayer eröffnete die Feier mit der Begrüssung seiner Gäste aus dem In- und Auslande sowie mit einer grundlegenden Rede über die Stellung der Universität in Gegenwart und Zukunft



Der Reichsminister für Wissenschaft, Erziehung und Volksbildung, Dr. h. c. Bernhard Rust, während seiner bedeutungsvollen Rede



Der Reichsgesundheitsführer, Staatssekretär Dr. L. Conti, hielt eine richtungweisende Rede



Hohe Vertreter von Staat, Partei und Wehrmacht sowie der in- und ausländischen Wissenschaft nahmen an dem Festakt teil



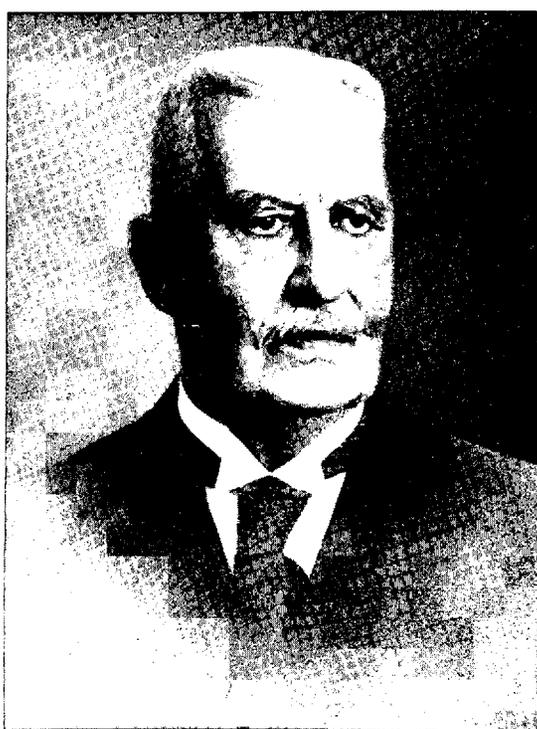
Gauleiter Staatsrat K. Weinrich bei seiner Ansprache, die in der Ehrung des Führers gipfelte



Prof. Dr. C. L. Lautenschläger über-
gab dem Rektor die Urkunde über den
gross-angesehenen Neubau des Behring-
Institutes



Prof. Dr. H. Reiter, der Präsident des Reichsgesundheits-
amtes, legte die wissenschaftliche Bedeutung Behrings in
grundlegenden Ausführungen dar



Prof. Dr. L. Brauer schilderte die Persönlichkeit Behrings,
mit dem ihn viele Jahre gemeinsamen Wirkens in der Medi-
zischen Fakultät zu Marburg verbanden



Die Spitze des Festzuges
Im Hintergrund
die 1527 gegründete Universität



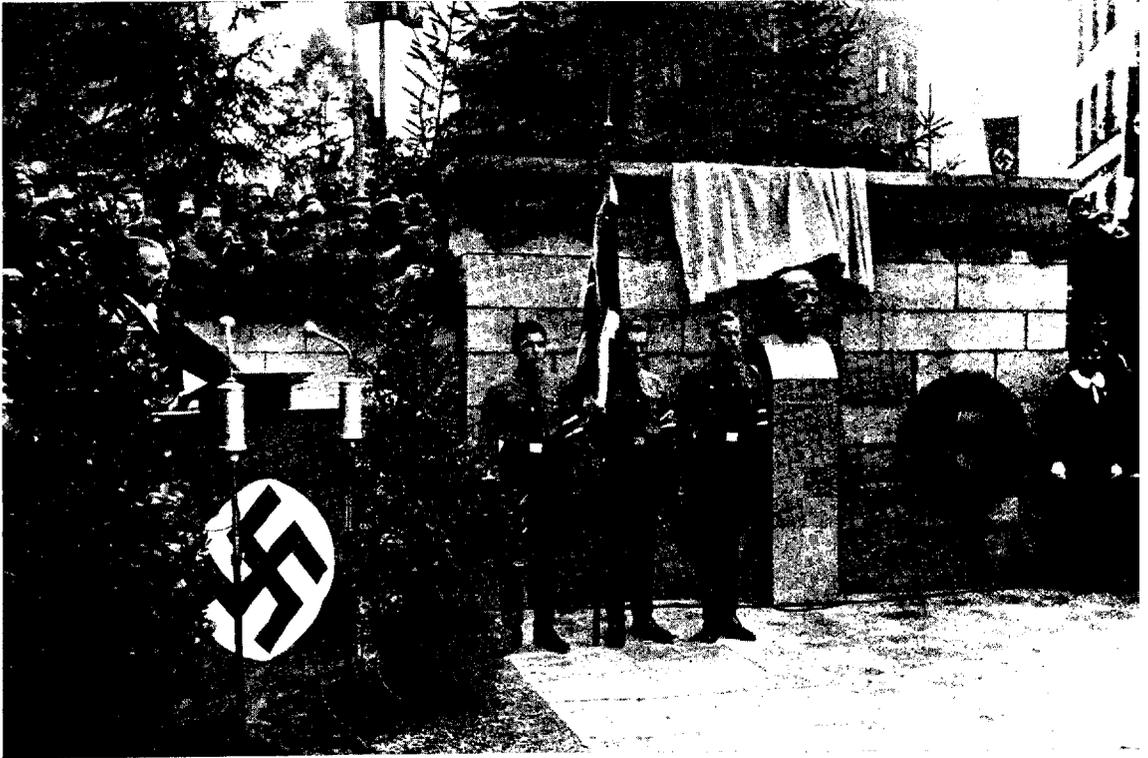
Der Festzug führte an der alten Universitätskirche vorbei



Ankunft am Denkmalplatz



Abordnungen der Marburger Studentenschaft



Oberbürgermeister Dr. E. Scheller nahm die Enthüllung vor



Ansprache des Kurators der Universität, Regierungspräsident a. D. Geheimrat Dr. E. v. Hülsen



Das von Prof. Georg Müller (München) geschaffene Denkmal, das am 4. Dezember 1940 in Marburg a. d. Lahn enthüllt wurde



Nach der Enthüllung des Denkmals ehrte zuerst die Jugend ihren Retter



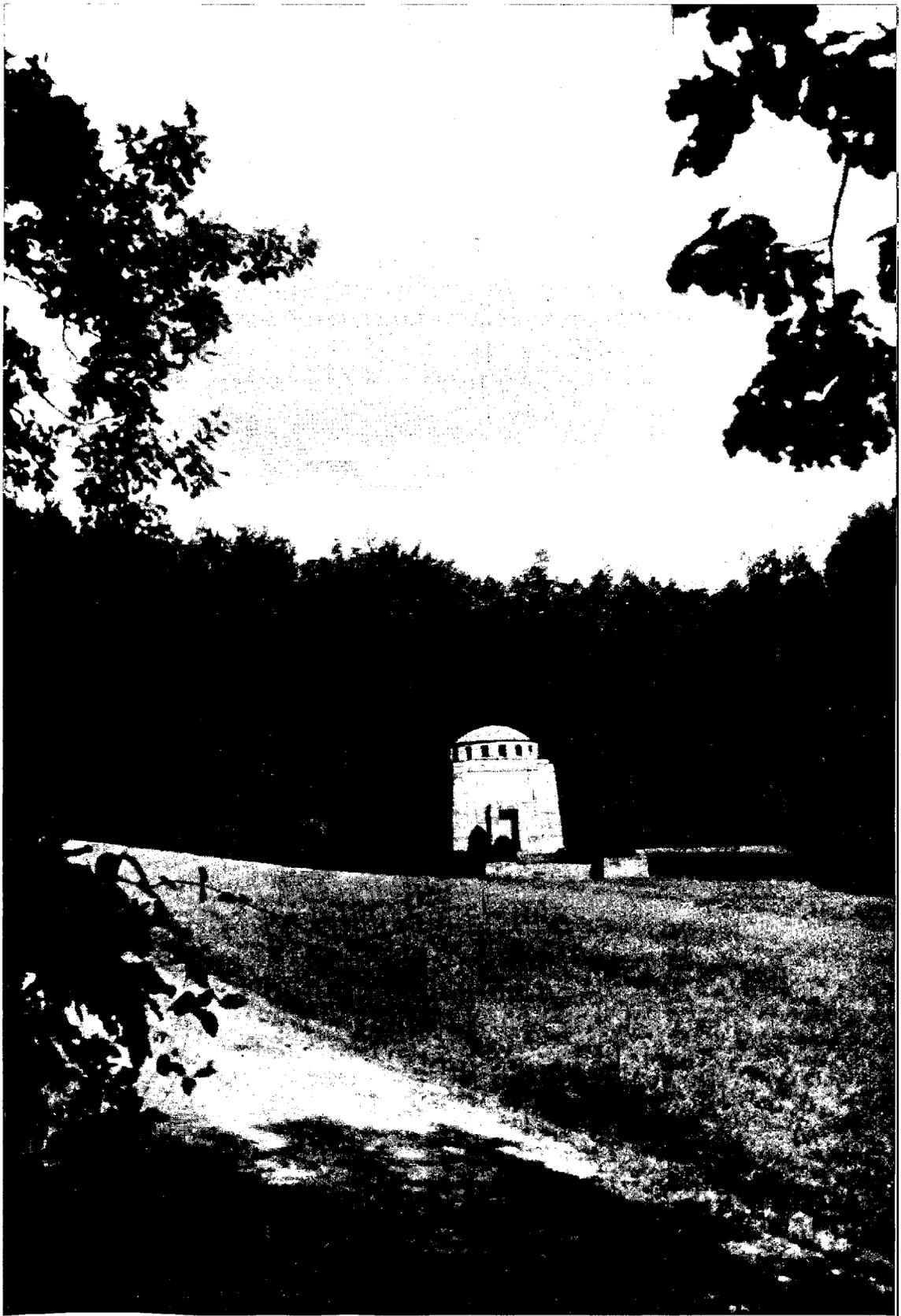
Auch die Mütter dankten dem Beschützer ihrer Kinder



Ein Teil der Ehrengäste während der Enthüllung des Behring-Denkmal



Die Lieder der Nation beschlossen den Weiheakt



Das Grabmal Behrings auf einer Höhe oberhalb der Stadt Marburg



Im Auftrage von 26 Nationen wurden in der Gruft Kränze niedergelegt . Hitlerjungen hielten im Mausoleum die Ehrenwache



Nach der eindrucksvollen Huldigung der Welt am Grabe Behrings



Der Ehrenvorsitzende der wissenschaftlichen Tagung, Geheimrat Prof. Dr. P. Uhlenhuth, Nachfolger Behrings in der Leitung des „Instituts für experimentelle Therapie E. v. Behring“ in den Jahren 1921 bis 1923



Prof. Dr. W. Pfannenstiel, der Direktor des Marburger Hygienischen Instituts, das Behring viele Jahre geleitet hat, eröffnete die wissenschaftliche Tagung



Professor Dr. C. L. Lautenschläger, Frankfurt am Main, im Gespräch mit Dr. Th. Madsen, Kopenhagen, einem der hohen ausländischen Gäste



Blick in das Auditorium maximum während eines Vortrages





ROTANOX
oczyszczanie
styczeń 2008

e

Berichtigung!

Seite V Zeile 10 v. u. und
Seite 215 Bildunterschrift unten statt:
Regierungspräsident lies „Oberpräsident“.

Seite 10 Zeile 6 v. o. statt:
Autotoxins lies „Antitoxins“.

BIBLIOTEKA



VNIWERSYTETSKA

57211

W TORUNIU