

Kritik der Serumtherapie.*

VON DR. SIGMUND PURJESZ
Professor an der Universität.

Seit kaum 3 Jahren wird das Diphtherie-Serum allgemein verwendet; es hat die Runde nahezu um die ganze Welt gemacht und von allen Seiten hören wir, dass es gehalten, was es versprochen; es hat sich als Heilmittel gegen die Diphtherie prächtig bewährt und heute sterben an dieser schweren Erkrankung bedeutend weniger, als in der Zeit vor dem Serum.

Ich weiss genau, dass es weder eine sympathische noch weniger aber eine dankbare Aufgabe ist, wenn ich, fast der gesammten ärztlichen Meinung gegenüber beweisen muss, dass die günstigere Gestaltung der Mortalitäts- resp. der Heilungsverhältnisse der Diphtheritis, nicht der Anwendung des Serums, sondern ganz anderen Umständen zugeschrieben werden muss.

Wenn wir den Heilwerth des Serum begutachten wollen, dürfen wir nicht vergessen, dass nicht die Empirie uns dieses Mittel in die Hand gegeben, wie so viele andere, sondern dass dasselbe das Ergebniss langer wissenschaftlicher Untersuchungen ist, dessen Werth durch die in der Praxis erreichbaren Erfolge nur sanctionirt werden musste. Eben deshalb müssen wir meiner Meinung nach, bevor wir uns in die Begutachtung der am Krankenbette beobachteten praktischen Erfolge einlassen würden, untersuchen ob die Verlässlichkeit des Serums theoretisch wirklich derart vorbereitet war, dass die Verwendung desselben in der Praxis mit Recht empfohlen werden und ob mit Recht gehöfft werden konnte, dass sich dasselbe auch in der Praxis thatsächlich bewähren wird; denn sollte es offen-

* Nach einem Vortrage gehalten in der ärztlichen Fachsitzung der ärztlich-naturwissenschaftlichen Section des Siebenbürger Museum-Vereines am 26. November 1897.

bar werden, dass dieser Theil der Frage nicht genügend gereift war, so könnte dies natürlicherweise unser Vertrauen in die Heilerfolge schon in vorhinein bedeutend erschüttern.

Es ist bekannt, dass das Serum aus dem Grunde gegen die Diphtheritis des Menschen empfohlen wurde, da es angeblich gelang, mit Diphtherie-Culturen, oder mit diphtheritischem Gifte krank gemachte Thiere, durch das Serum zu heilen; allerdings gehört eine nicht alltägliche Einbildungskraft dazu, um die an den Thieren hervorgerufene Erkrankung auch nur im entferntesten mit den Symptomen der menschlichen Diphtheritis zu vergleichen. Am allerwenigsten halte ich es jedoch für gerechtfertigt, aus den therapeutischen Erscheinungen bei dieser künstlich hervorgerufenen, von der menschlichen Diphtheritis sich jedoch derart unterscheidenden Erkrankung, den directen Schluss zu ziehen, dass die therapeutischen Verhältnisse sich beim Menschen gerade so gestalten werden. Dieser Vorgang wäre um so weniger gerechtfertigt, da ihm die Analogie widerspricht, und wir thatsächlich solche Erkrankungen kennen, mit deren Mikroben wir beim Thiere, der menschlichen Erkrankung sehr ähnliche Veränderungen hervorrufen können, so beispielsweise die Tuberculose, den Anthrax u. s. w.

Nachdem also beim besten Willen nicht behauptet werden kann, dass die künstlich erzeugte Diphtheritis und die menschliche Diphtheritis den Eindruck gleichartiger Erkrankungen machen würden, könnten die experimentellen Ergebnisse BEHRING'S und WERNICKE'S in die Therapie selbst dann nicht einfach und direct übertragen werden, würde der Einwurf KASSOWITZ'S nicht zurecht bestehen, dass in jener Publication, welche der Anwendung der Serumtherapie unmittelbar vorausging, nur eines einzigen Experimentes Erwähnung gethan wurde, wo dieses, die beim Menschen vorkommenden Verhältnisse gleichsam nachahmend, derart durchgeführt wurde, dass das Thier vorerst durch Einspritzung von Diphtheritis-Culturen krank gemacht und erst nach einigen Stunden mit der Serumbehandlung begonnen wurde.

Betrachten wir, wie sich das Serum als empirisches Heilmittel bewährt hat.

Es soll nicht in Abrede gestellt werden, dass es nicht immer leicht ist sich von dem Heil-Werthe eines empirischen Mittels zu

überzeugen und noch weniger andere hievon zu überzeugen, wenn dieses Mittel gegen eine nicht absolut tödtliche, sondern gegen eine mehr oder weniger heilbare Krankheit angewendet wird. Dagegen muss ich das Vorgehen eines grossen Theiles meiner ärztlichen Collegen für entschieden unrichtig erklären, wonach sie nach Anwendung des Serums, jede geringste günstige Gestaltung, die sie während des Verlaufes der Diphtheritis beobachten, jeden am Leben bleibenden Fall dem Serum zuguten rechnen, nur deshalb, weil sie das Serum anwendeten. Was würden die Anhänger des Serums dazu sagen, würde es Jemandem einfallen, jede ungünstige Gestaltung, jeden Todesfall, der nach Anwendung des Serums eintritt, dem Serum zuzuschreiben; das eine Vorgehen ist ebenso unrichtig, als es das andere wäre.

Das „post hoc, ergo propter hoc“ — ist zweifelsohne das bequemste, doch eben dieses ist es auch, das in der Therapie stets die grössten Wirren angerichtet. Befassen wir uns nummehr mit jenen Gründen, die für die Verlässlichkeit des Serums angeführt wurden und die den Gegenstand zu einer objectiven Erwägung bieten können. Sehen wir uns gleich das stärkste dieser Argumente an. Von allen Seiten hören wir, dass die Mortalität der Diphtheritis seit Anwendung des Serums eine geringere geworden. Nachfolgende nach ämtlichen Daten des Ministerium des Inneren zusammengestellte Tabelle zeigt, dass die Sterblichkeit an Diphtheritis und demnach zweifellos die Erkankung an Diphtheritis seit dem Jahre 1892, also lange vor Anwendung des Serums ständig und gleichmässig abgenommen, indem in Ungarn an Diphtheritis starben:

Im Jahre 1892	49481	} Abnahme 15298
„ „ 1893	34183	
„ „ 1894	22205	
„ „ 1895	15449	
		} „ 11978
		} „ 6756

Dass diese fallende Tendenz sich nicht nur im ganzen Lande sondern auch an einzelnen, umschriebeneren Theilen desselben zeigt geht aus der untenstehenden Tabelle hervor. indem in Budapest an Diphtheritis verstarben:

Im Jahre 1892	898
„ „ 1893	687
„ „ 1894	484
„ „ 1895	225.

Das nämliche Sinken war beispielsweise auch in Paris zu beobachten, woselbst an Diphtheritis starban:

Im Jahre 1886	1524	Im Jahre 1891	1363
„ „ 1887	1565	„ „ 1892	1398
„ „ 1888	1718	„ „ 1893	1262
„ „ 1889	1706	„ „ 1894	933
„ „ 1890	1639	„ „ 1895	411.

Wenn wir also sehen, dass die Sterblichkeit an Diphtheritis schon seit lange, eine immer geringere wird, gleichviel ob wir das ganze Land, oder einen umschriebenen Theil desselben betrachten, wenn wir sehen, dass diese Abnahme an anderen Orten ebenfalls erfolgte, und zw. bedeutend früher ehe das Serum überhaupt entdeckt wurde, so ist es meiner Meinung nach vollkommen unmöglich mit diesen Zahlen beweisen zu wollen, dass die Verminderung der Sterblichkeit mit dem Serum in irgend welchem Zusammenhang stehe, oder aus diesen Zahlen folgern zu wollen, dass das Serum die Sterblichkeit günstig beeinflusste.

Dass bei uns nicht nur die Sterblichkeit sondern auch die Zahl der Diphtheritiserkrankungen abnehme zeigt folgende Tabelle, nach welcher

In Budapest an Diphtheritis im Jahre 1892 . . .	2683	erkrankten
„ „ „ 1893 . . .	1912	„
„ „ „ 1894 . . .	1550	„
„ „ „ 1895 . . .	1324	„

Interessant wäre es zu erfahren, wie die diesbezüglichen Verhältnisse in anderen Städten liegen. Von Berlin lesen wir, dass die Diphtheritis-Fälle in den letzten Jahren nicht abnahmen, was doch kaum mit Recht behauptet werden kann, wenn man bedenkt, dass in Berlin im Jahre 1886 bei einer Einwohnerzahl von 1.315,287, 6968 Diphtheritisfälle angemeldet wurden, im Jahre 1895 aber 6106 — bei einer Einwohnerzahl von 1.678,859.

Wenn wir die Zahlen der obigen Tabellen betrachten und jene vielfältig gemachte Erfahrung nicht ausser Acht lassen, dass mit Verminderung der Epidemie sich die Erkrankungen milder gestalten und dann auch die Zahl der leichteren Fälle eine grössere zu werden pflegt, so wäre es meiner Meinung nach schwer die Zulässigkeit der Folgerung bestreiten zu wollen, dass die *Diphtheritis in den*

letzten Jahren *thatsächlich eine mildere geworden*, was übrigens diejenigen bekräftigen können, deren Erfahrung auf eine etwas längere Zeit zurückreicht.

Falls aber die Anhänger und Vertheidiger des Serums trotz der obigen Zahlen leugnen wollten, dass die Epidemie wirklich eine mildere geworden, dann wäre ich neugierig zu erfahren, wie sie den Umstand deuten, dass vom Jahre 1892—1894, also während 3 Jahren, wo wir noch kein Serum hatten, die Mortalität eine um über die Hälfte geringere wurde.

Es werden Daten angeführt, mit welchen man beweisen will, dass bei Anwendung des Serum die relative Sterblichkeit eine geringere ist; d. h. dass unter einer gewissen Zahl Erkrankter, weniger sterben, wenn Serum angewendet wird, als wenn die Kranken ohne Serum bleiben, oder auf andere Art behandelt werden. Betrachten wir diese Daten in zwei Gruppen getheilt. In die erste reihen wir jene Daten ein, die in kleineren oder grösseren Territorien, Städten, Comitaten oder selbst im ganzen Lande gesammelt wurden. Am nächsten liegen uns die Ausweise der Sanitäts Abtheilung des Ministeriums des Inneren. Nach den daselbst eingelangten Daten wurden im Laufe des Jahres 1895 unter 3761 an Diphtheritis Erkrankten Kindern 872 mit Serum behandelt, von diesen starben 156 d. i. 17·9%; nicht mit Serum wurden 2889 behandelt, von denen 1187, also 41·1% starben.

Zweifelsohne ein auffallender Erfolg. 17·9% Sterblichkeit auf der einen, 41·1% auf der anderen Seite *ist ein derartig augenfälliger Unterschied, dass in dem Falle als diese Zahlen factisch bestehende Verhältnisse nachweisen würden, die Verlässlichkeit des Serums keines weiteren Beweises mehr bedürfte.*

Leider sind aber diese Zahlen nicht nur nicht fehlerfrei, sondern sie haben eine sehr bedeutende Correction nöthig. Fehlerhaft sind die Zahlen deshalb, da sie bekannte Daten unbekanntem gegenüberstellen, was nicht nur vom Gesichtspunkte einer therapeutischen Statistik, sondern auch vom Gesichtspunkte der einfachen Arithmetik, ganz unzulässig ist.

Um bei den obigen Zahlen zu bleiben, so ist es bei diesen zweifellos bekannt, dass die 156 Sterbefälle von jenen 872 Diphtheritiskranken herrühren, von welchen 872 Fällen jedem einzelnen

Serum injicirt wurde, doch darauf könnten wir schon kaum eine verlässliche Antwort geben von wie viel Fällen jene 1187 mit Serum nicht behandelte Todesfälle herrühren, die alle kein Serum erhielten. — Allerdings heisst es in der officiellen Meldung von 2889 nicht mit Serum behandelten Kranken. Doch derjenige, der die Natur dieser Meldungen kennt, weis ganz genau, dass dort noch eine grosse Anzahl solcher Kranken war, die kein Serum erhielten; nur wurden diese eben nicht angemeldet. Und welche Kranken pflegen nicht angemeldet zu werden? — diejenigen die weder sterben, noch so schwer Krank sind, dass sie zur Kenntniss des Arztes gelangen würden, also die *leichten und leichtesten Fällen. Auf der einen Seite sind also die schweren und leichten Fälle beisammen, auf der anderen Seite aber fehlen eben die leichten Fälle.*

In die Zweite Gruppe stellen wir jene Fälle, die ein Einzelner in grosser Zahl beobachtete und behandelte. Solche Beobachtungen stammen zumeist aus Spitätern. Im Budapester Stefanie-Kinder-Spital wurden bis zum 1. Jänner 1896, 402 Fälle mit Serum behandelt, bei einer 22·5%-igen Mortalität; im Sct. Ladislaus-Spital 500 Diphth. Kranke, von denen 21·6% verstarb. Dies ist ein dergartig günstiges Resultat, dass, falls dasselbe den wirklichen Verhältnissen entsprechen würde, und man auf Grund dessen, die Verwendung des Serums und die Mortalitätsverhältnisse der Diphtheritis verallgemeinern könnte, die Verlässlichkeit des Serums überhaupt nicht weiter den Gegenstand der Discussion bilden dürfte. *Diese Verallgemeinerung ist aber leider unzulässig, da diese Günstiggestaltung der Mortalität nicht die Folge der Anwendung des Serums, sondern die Folge ganz anderen Verhältnisse sein kann.*

Die günstige Gestaltung der relativen Mortalität im Jahre 1895 kann deshalb nicht einfach dem Serum zugeschrieben werden, da im Jahre 1892 ein Krankenmaterial ganz anderer Zusammensetzung in das Spital kam, als im Jahre 1895, so dass diese beiden nicht mit einander verglichen werden können. Dies erhellt daraus, dass im Jahre 1892 von den in Budapest vorgekommenen 2683 Erkrankungen 325 in das Stephanie-Spital aufgenommen wurden, — also 12%, während im Jahre 1895 von den 1324 Erkrankten 302, also 22% aufgenommen wurden. Das Sct. Ladislaus Spital nahm im Jahre 1893 von den 1912 Diphtheritis Kranken 313 also 11%

auf, im Jahre 1895 von den 1324 Erkrankten 401 — also 30%. Beide Spitäler zusammen nahmen daher 50% der Erkrankten, gegen die früheren 23% auf. Wir wissen, dass die Spitäler stets Sammelplatz der schwereren Fälle sind. Nachdem nun im Jahre 1895 eine verhältnissmässig viel grössere Anzahl die Spitäler aufsuchte, müssen wir entweder annehmen, dass in diesem Jahre die Epidemie besonders schwer war, was jedoch nicht der Fall war — oder wir müssen folgern, dass sich in diesem Jahre viele so leichte Fälle aufnehmen liessen, die früher das Spital nicht aufsuchten. *Und ist dies der Fall, kann nicht mehr von der Gleichheit, von der Vergleichbarkeit des Materials die Rede sein und die Verhältnisse hätten sich dann gerade so gestaltet, würden die Kranken nicht einen Tropfen Serum erhalten haben.*

Und dass dies in der That so war beweist auch der Umstand, dass in anderen Städten, in anderen Spitälern die Verhältnisse gerade dieselben waren. Und was die Kranken dazu bewog dass sie die Spitäler in so grosser Anzahl aufsuchten, braucht wohl kaum erörtert zu werden. Allgemein war es verbreitet, dass das Serum die Diphtheritis sicher heile, aber nur dann, wenn es genügend früh injicirt wird. Wo hätte die für das Leben ihres Kindes zitternde Mutter dieses Arcanum sicherer, rascher und sagen wir billiger erhalten können, als wenn sie das Kind ins Spital brachte. In diesen rein menschlichen und alltäglichen Motiven sehe ich die Erklärung dass in allen Spitälern so ungewohnt viele Kranke aufgenommen wurden, die früher in so grosser Anzahl kaum in das Spital kamen, *was einzig und allein schon das Sinken des Mortalitätsverhältnisses von 40% auf 20% erklären kann, selbst wenn wir das allmähliche Milderwerden der Diphtheritis und das Wegfallen des bislang geübten barbarischen Behandlungsverfahrens ganz ausser Acht lassen.*

Ein fascinirend wirkendes Argument der Vertheidiger des Serums ist, dass dieses um so sicherer wirkt, dass umsoweniger Kranke sterben, je früher das Serum angewendet wird. Wenn wir von der vollständigen Unzuverlässigkeit der Angaben über den Beginn der Erkrankung absehen (denn objective Kriterien mittelst welcher die Dauer der Diphtheritis genau bestimmt werden kann, kenne ich nicht), und auch jene lange gekannte Thatsache nicht in Betracht ziehen, dass an Infectionskrankheiten Erkrankte ein um so günstigeres Heilungsverhältniss aufweisen, je früher sie in zweck-

mässige Pflege gelangen, so wäre doch die Folgerung, dass weil von den am ersten Tage injicirten Kranken beispielsweise 5%, von den am 8-ten Tage injicirten Kranken 75% sterben, dies alles nur darum so geschähe, weil ein Theil der Kranken am ersten Tag der Erkrankung, ein anderer Theil am achten Tage injicirt wurde, eine sehr gewagte und würde eine geringe ärztliche Logik verrathen. — Oder glauben etwa die Anhänger der Serumtherapie dass derjenige Kranke, der am achten Tage seiner Erkrankung das erstemal zum Arzt oder in das Spital gebracht wird, sich von dem Kranken der bereits am ersten Tage dahin gebracht wurde, nur darin unterscheidet, dass der eine frühzeitig, der andere aber spät das Serum bekommen hat? Derjenige Kranke den man am achten Tage seiner Erkrankung zum Arzt bringt, wird ja nur deshalb gebracht, da er immer schlimmer wurde; würde dem nicht so gewesen sein, so würde man ihm ebensowenig gebracht haben, als man dies bis dahin nicht gethaen und ebensowenig als man seine eventuell kranken Gefährten nicht bringt, die sich nicht verschlimmerten, trotzdem sie kein Serum erhielten. Oder glauben die Anhänger des Serum, dass unter den Kindern, die am ersten Tag Serum erhielten, sich nicht eine Anzahl solcher befindet, deren Zustand sich auch ohne Serum am achten Tage derart gebessert haben würde, dass sie dann nicht mehr in das Spital gebracht worden wären? Dies alles könnte nur dann angenommen werden, wenn vor Entdeckung des Serum kein einziges diphtheritiskrankes Kind am 7-ten oder 8-ten Tag besser geworden wäre, was wohl die grössten Enthusiasten des Serum kaum behaupten dürften.

Und wie könnte man auch zwischen dem Tag der Injection und dem Heilerfolge irgend einen Zusammenhang suchen, wo die Erfolge zweier so hervorragender Verfechter des Serums wie HEUBNER und BAGINSKY, in einer und derselben Stadt, in einem und demselben Jahre, so von einander abweichen. HEUBNER bekam bei Injectionen am 4-ten Tage eine Mortalität von 5·5%, BAGINSKY bei Injectionen am 4-ten Tage eine solche von 23·07%.

Aus den Gesagten erhellt zur Genüge, dass weder die experimentelle Grundlage, noch die statistischen Daten, die zur Vertheidigung des Serums vorgebracht wurden, derartige sind, dass sie unbedingt für die Heilwirkung des Serums sprechen würden. Betracht-

ten wir also inwieferne die klinischen Symptome für den Heilwerth des Serums reden.

Was in dieser Hinsicht angeführt werden kann, lässt sich sehr kurz zusammenfassen, doch schon aus diesem Wenigen wird es klar, wie weit der Erfolg davon entfernt ist, was BEHRING als Kriterium des Serums aufstellt. Nehmen wir zuerst die localen Symptome. Das Weiterschreiten derselben hört sogleich nach der Injection auf, behaupten Einzelne; nach Anderen erfolgt dies erst am 2—3 Tag; während es auch solche Beobachter giebt, die einen ähnlichen Einfluss des Serums nicht sahen. Eben so verschieden sind die Erfahrungen bezüglich des Pulses, der Körpertemperatur und des Allgemeinbefindens, der auftretenden Albuminurie und der nachfolgenden Lähmungen.

Wenn wir sehen dass die Beobachter in dem Verhältnisse zwischen den klinischen Symptomen und dem Serum ein derartig widersprechendes um nicht zu sagen chaotisches Verhalten constatiren, besteht dann auch nur der Schein der Berechtigung, dass wir zwischen dem Serum und diesen Symptomen irgend einen ursächlichen Zusammenhang voraussetzen? ist es nicht einfacher und hat es nicht eine grössere Berechtigung zu folgern, dass zwischen dem Serum und zwischen der Gestaltung der klin. Symptome eben gar kein Zusammenhang besteht. Oder würden wir das Chinin, das Quecksilber auch nur für eine Minute als Specificum ansehen, würden die Symptome nach Application desselben ein derartig chaotisches Verhalten zeigen.

Ich sage nicht das Serum könne kein schätzbares Mittel gegen die Diphtheritis sein; doch kann von Jenen, die das Serum für ein solches halten mit Recht gefordert werden, dass sie, wenn sie nicht nur ihrer subjectiven Anschauung Ausdruck verleihen, sondern ihre Ansicht mit objectiven Argumenten stützen wollen, derartige Gründe vorbringen, welche bestimmter für die Verlässlichkeit ihrer Behauptung sprechen, als dies die bis jetzt vorgebrachten Argumente thun.

Insolange dies nicht geschieht, kann ich nach den Angeführten, meiner Meinung nach, noch mit grösserer Berechtigung, als gelegentlich meines letzten Vortrages sagen: *nicht subjective Eindrücke, sondern gut beobachtete und durch die Kritik naturwissenschaftlichen Denkens geläuterte Thatsachen, zweckentsprechend durchgeführte Versuche und Beobachtungen müssen darüber entscheiden, ob die Stunde der Serumtherapie geschlagen hat.*