Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 107 (1965)

Heft: 3

Artikel: Passive und aktive Tetanusimmunität und ihr Verlauf

Autor: Radvila, P. / Löhrer, J.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-589853

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 05.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Schweizer Archiv für Tierheilkunde

Herausgegeben von der Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte

Band 107 · Heft 3 · März 1965

Aus der Immunisationsabteilung des Schweiz. Serum- und Impfinstitutes, Bern und der Kuranstalt der Eidg. Militärpferdeanstalt, Bern

Passive und aktive Tetanusimmunität und ihr Verlauf

Von P. Radvila und J. Löhrer

Die Tetanusfrage ist nicht nur in der Human-Medizin, sondern auch in der Veterinär-Medizin immer noch akut. Die Mortalität, bezogen auf die Gesamteinwohnerzahl, beträgt in der Schweiz jährlich 60 bis 100 Personen, mehr als an Poliomyelitis, Diphtherie und Scharlach zusammen (Eckmann). Die Morbidität bei den Pferden ist ebenfalls sehr hoch. Statistische Angaben über Tetanus-Erkrankungen bei Pferden und anderen Haustieren bestehen leider nicht. Wir konnten jedoch während eineinhalb Jahren in Bern und Umgebung 15 Erkrankungen feststellen.

Das Vorbeugungsprinzip gegen die Tetanuserkrankung ist in der Praxis bekannt. Die Indikationen der passiven und aktiven Prophylaxe dagegen sind von Land zu Land verschieden. Über die Dauer der passiven und aktiven Immunität weiß man auch nicht viel. Die Dosierung des Antitoxins ist beim Menschen und Tier nicht einheitlich. Einige spritzen das Serum intravenös, während der größte Teil sich an die subkutane bzw. intramuskuläre Applikation hält. Weitere halten es für zweckmäßig, eine große Antitoxin-Menge zu injizieren und die Injektion nicht mehr zu wiederholen, während andere es vorziehen, die Verabreichung auf mehrere Injektionen zu verteilen. Die Indikations-Angaben der Hersteller unterscheiden sich ebenfalls. Der Praktiker aber will genau wissen, wie er bei dem einen oder anderen Fall vorgehen muß. Auf Grund dieser Erwägungen wollten wir in dieser Arbeit unklare und noch zu wenig erforschte Fragen experimentell an großem Tiermaterial abklären.

1. Material und Methoden

Impfstoffe: Zur aktiven Tetanus-Immunisierung verwendeten wir zwei gemischte, ungereinigte Toxoid-Chargen, deren Toxingehalt vor der Entgiftung 1 Million Dosis letalis minima (Dlm) für eine Maus betrug. Das Immunisierungsvermögen des Impfstoffes ergab an Meerschweinchen mehr als 2 IE/ml. Zur aktiven Pferdeimmunisierung wählten wir 10 ml Tetanustoxoid für jede Injektion. Zwischen der ersten und zweiten Applikation war das Zeitintervall 6 Wochen, die dritte Impfung (Auffrischungs-Injektion oder Injection de rappel) erfolgte nach einem Jahr. Zur Immunisierung der Pferde wurden 3 Tetanusimpfstoffe benützt: 1. gewöhnliches, 2. an Aluminiumhydroxyd adasorbiertes und 3. mit Kaliumalaun präzipitiertes Toxoid. Den übrigen Tierarten wurde ausnahmslos der Kaliumalaun-Impfstoff gegeben.

Antitoxin: Für die Pferde wurde das homologe und für die anderen Tierarten auch das heterologe native Tetanus-Antitoxin vom Pferd mit 540 IE/ml verwendet. Als artfremdes Serum für die Pferde benutzten wir das gereinigte Serum vom Rind mit 630 IE/ml und einem Eiweißgehalt von 4,6%. Die Versuche wurden an Pferden, Schafen, Kaninchen, Meerschweinchen und am Hund ausgeführt.

Die Antitoxin-Bestimmung der Versuchstiere wurde nach üblichen Methoden an Mäusen getestet.

2. Dauer der passiven Immunität

Ehrlich wies zum ersten Male auf den Unterschied zwischen passiver und aktiver Immunität hin. Im Laufe der Zeit ist die aktive Immunisierung sehr intensiv und sorgfältig untersucht worden, der passiven Immunisierung dagegen wurde geringes Interesse entgegengebracht. Dies ist um so erstaunlicher, als diese die Grundlage der praktischen Serumtherapie bildet. Infolge dieser Vernachlässigung besteht noch heute eine große Unklarheit in der Indikationsstellung zur Tetanus-Serumtherapie und Serum-Prophylaxe. Eine ungenügende Serum-Injektion oder ihre Unterlassung kann ihre bekannten, unangenehmen Folgen haben.

Bei der Serumtherapie oder Serumprophylaxe stellt sich die Frage: Wie lange dauert die passive Immunität im Organismus? Dies hängt von verschiedenen Faktoren ab: von der Antitoxin-Menge, ob homologes oder heterologes Serum und von der individuellen Prädisposition. Römer und Sames fanden bei Schafen, die subkutan Tetanusserum vom Pferd erhalten hatten, noch mindestens 6 Monate nach der Injektion Pferde-Antitoxin im Blute.

Es ist eine Tatsache, daß große Serumdosen in beträchtlicher Menge länger im Kreislaufe bleiben als kleinere. Hamburger hat vorgeschlagen, kleinere Antitoxin-Mengen mit normalem Pferdeserum auf 300 ml aufzufüllen. Sponck und Hamburger haben experimentell nachgewiesen, daß von zweifachem Serum nach einer gewissen Zeit doppelt so viele Antikörper im Organismus zurückblieben wie von vierfachem Serum mit gleicher Antitoxin-Menge.

Die Abnahme der passiven Immunität wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben. Ramon, Falchetti und Regamey prüften Tetanus-Antitoxine an Kaninchen und Meerschweinchen und fanden, daß das artfremde Serum innert 7 Tagen aus dem Körper eliminiert wird, nach der zweiten Injektion sogar in 3 Tagen. Etwas später wurden ähnliche Versuche von Regamey und Schlegel an Menschen gemacht. Diese Versuche zeigten nicht so steile Abfallkurven, wie es bei den Ramon- und Falchetti-Versuchen am Kaninchen der Fall war. Es scheint uns, daß man diese zwei Versuchs-Tierarten, die besonders stark gegen artfremdes Eiweiß empfindlich sind, nicht als allgemeines Maß nehmen darf. Weiter können wir bei kleinen Laboratoriums-Tieren keine beliebigen Blutmengen und Proben nehmen, denn der Antikörpergehalt im Organismus kann dadurch vermindert werden.

Die Eliminierung des parenteral zugefügten homologen und heterologen Serums können wir mit Hilfe von Tetanus- oder Diphtherie-Antitoxin nach üblicher Auswertungs-Methode (Antikörper-Bestimmung an Mäusen) feststellen; heterologes Serum kann man dagegen auch durch Präzipitations-Reaktion nachweisen, wenn noch genügend artfremdes Eiweiß im Körper vorhanden ist.

Die umstrittene Verweildauer des parenteral zugefügten Serums hat uns veranlaßt, diesbezügliche Versuche an Pferden, Schafen, Hund, Kaninchen

und Meerschweinchen mit kleinen und großen Dosen auszuführen. Die großen Dosen sollen der Serumtherapie, die kleinen der Serumprophylaxe entsprechen. Die Empfindlichkeit der Pferde gegen das Tetanus-Toxin und Immunisierungs-Vermögen ist mit der Empfindlichkeit der Menschen zu vergleichen.

a) *Mit großen Serumdosen*

Zur Ermittlung der Abnahme des Tetanus-Antitoxingehaltes der großen Dosen im Organismus wurden 2 Pferde, 2 Schafe und ein großer Hund benützt. Alle diese Tiere erhielten intravenös oder subkutan je 0,5 IE/g Körpergewicht. Das erste Pferd, das 539 kg wog, erhielt intravenös homologes, natives Tetanus-Antitoxin. Das Tier war 3mal mit gewöhnlichem Toxoid gegen Tetanus immunisiert worden, und der Titer betrug vor der Seruminjektion 0,1 IE/ml. 3 Stunden nach der Verabreichung des Serums wurde die erste Blutprobe vorgenommen. Der Titer betrug 10,8 IE/ml. Nach 24 Stunden sank das Antitoxin auf 9,6 IE/ml (Abb. 1). Durch 23 Blutproben innert 67 Tagen konnte man feststellen, daß der Titer sukzessiv fiel. Am 67. Tag nach der Injektion war der Antitoxin-Gehalt 1,6 IE/ml.

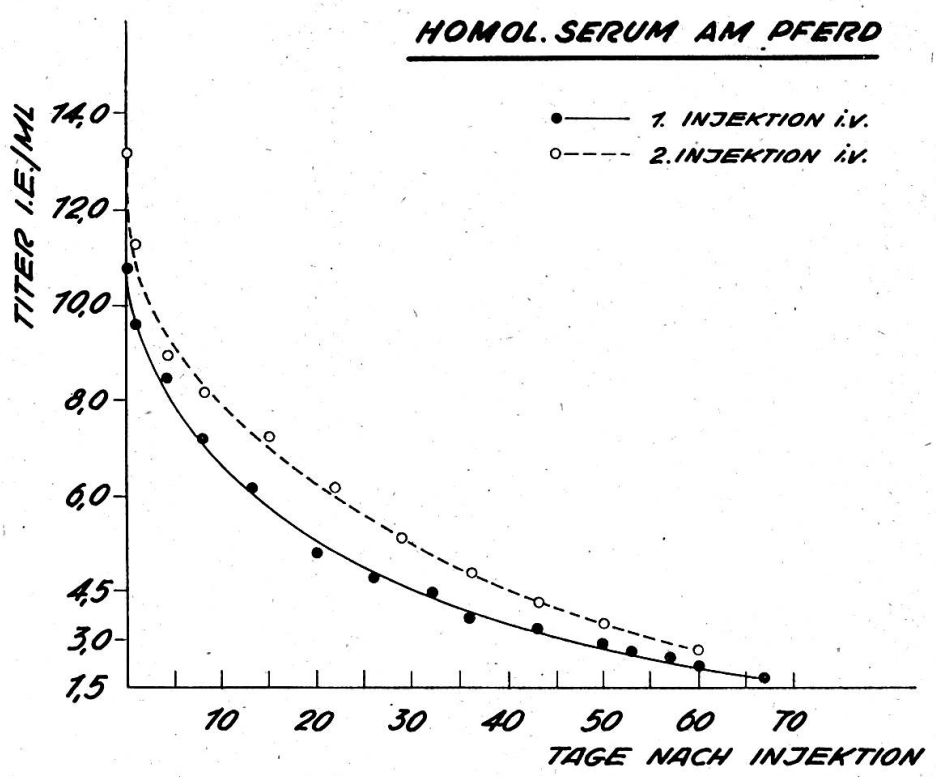

Abb. 1 Die Abnahme des homologen Tetanus-Antitoxins beim Pferd nach intravenöser Injektion von 0,5 IE/g Körpergewicht. Die gleiche Dosis wurde 67 Tage später injiziert.

Nach 67 Tagen wurde demselben Pferd die gleiche Injektionsdosis wieder intravenös verabreicht. Auch diesmal wurde 3 Stunden nach der Applikation die erste Blutprobe entnommen, und der Titer wies 13,2 IE/ml auf. Nach 24 Stunden sank das Antitoxin auf 11,2 IE, und nach 60 Tagen konnte man einen Titer von 2,6 IE/ml feststellen. Aus Abb. 1 ersehen wir, daß die erste und zweite Kurve parallel verlaufen; das zeigt, daß das homologe Serum selbst oder nur der Antikörper auch nach der zweiten Injektion in gleicher Weise ausgeschieden wurde.

Das zweite Pferd wurde in gleicher Weise wie das erste mit gereinigtem Tetanus-Serum vom Rind behandelt. Die beiden Injektionen wurden dem Tier ganz langsam mit dem Infusions-Apparat verabreicht. Es reagierte weder nach der ersten noch nach der zweiten Einspritzung, obschon die Zwischenzeit zur Sensibilisierung genügend lang war. Dieses Versuchstier war nicht gegen Tetanus vorimmunisiert, und Antikörper waren im Blut vor der Seruminjektion nicht nachzuweisen. Eine Stunde nach der ersten intravenösen Injektion wurde eine Blutprobe vorgenommen; der Titer betrug 12,1 IE/ml. Nach 24 Stunden war der Antitoxin-Gehalt 10 IE, nach 18 Tagen 4 IE und nach 60 Tagen 0,005 IE/ml.

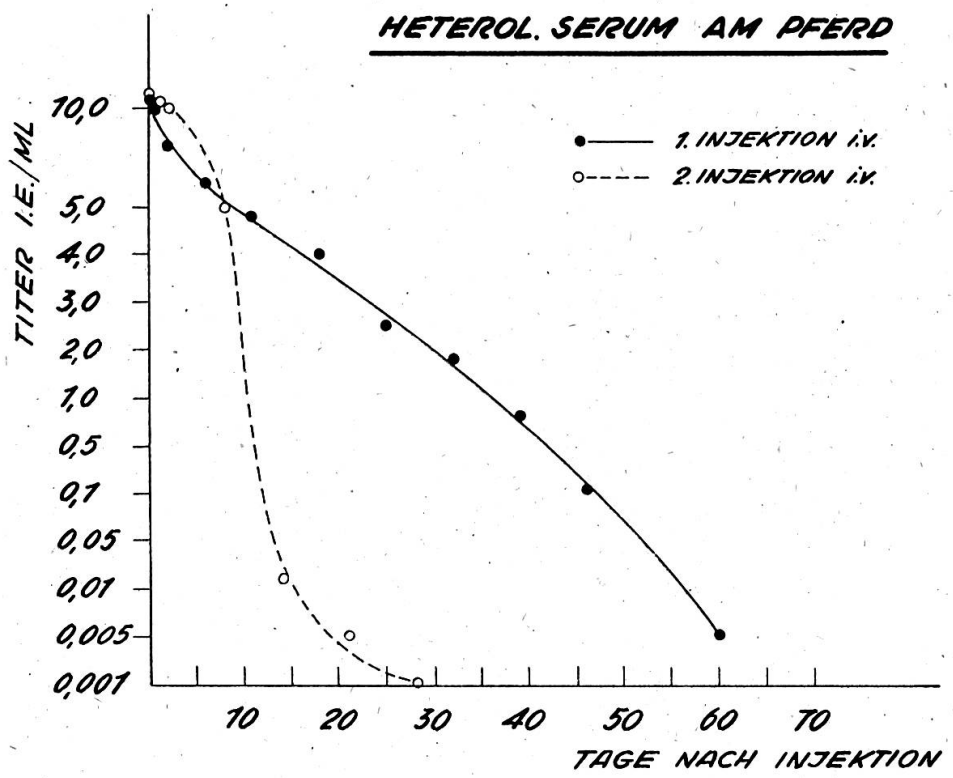

Abb. 2 Die Abnahme des heterologen Tetanus-Antitoxins beim Pferd nach intravenöser Injektion von 0,5 IE/g Körpergewicht. Die gleiche Antikörper-Menge wurde nach 60 Tagen verabreicht.

Die Impfung wurde nach zwei Monaten mit demselben Serum wiederholt. Auch jetzt wurde die erste Blutprobe nach einer Stunde entnommen. Der Titer glich dem Antitoxin-Gehalt der ersten Injektion. Nach 24 Stunden aber sank der Titer auf 11,2 IE, nach 8 Tagen auf 5 IE, nach 2 Wochen auf 0,02 IE und nach 4 Wochen konnte man überhaupt keine Tetanus-Antikörper mehr nachweisen. Mit der indirekten Methode der Präzipitations-Reaktion konnte man das Rindereiweiß im Pferdeblut 46 Tage nach der ersten Serum-Applikation bei einem Antikörper-Gehalt von 0,12 IE und 14 Tage nach der zweiten Injektion bei einem Antikörper-Gehalt von 0,02 IE/ml nachweisen. Nach diesen Zeitpunkten war die Präzipitations-Reaktion negativ. Der Verlauf der beiden Kurven zeigt uns, daß die Nachimpfung mit heterologem Serum nach zwei Monaten beim Pferd eine große Rolle spielt. Das Zeitintervall für eine Sensibilisierung gegen artfremdes Eiweiß war relativ lang.

Den beiden Schafen wurde ebenfalls heterologes Serum gespritzt; dem ersten Tier intravenös und dem zweiten subkutan. 3 Stunden nach der ersten und zweiten intravenösen Injektion wurden die ersten Blutproben entnommen. Das Zeitintervall

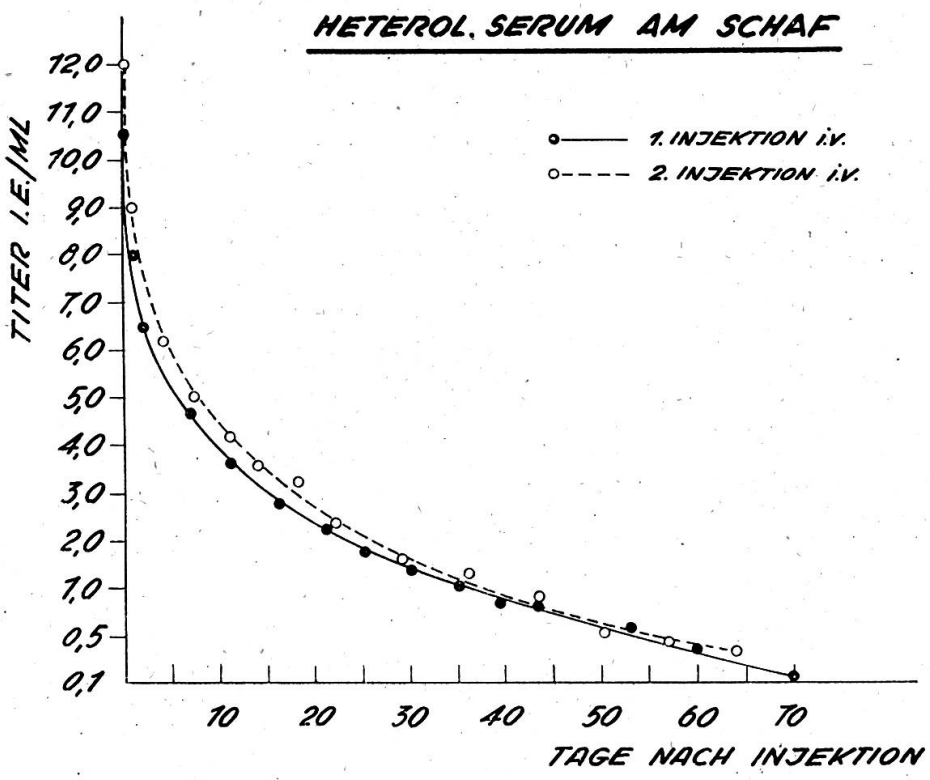

Abb. 3 Die Abnahme des heterologen Tetanus-Antitoxins beim Schaf nach intravenöser Injektion von 0,5 IE/g Körpergewicht. Die gleiche Dosis wurde nach 70 Tagen injiziert.

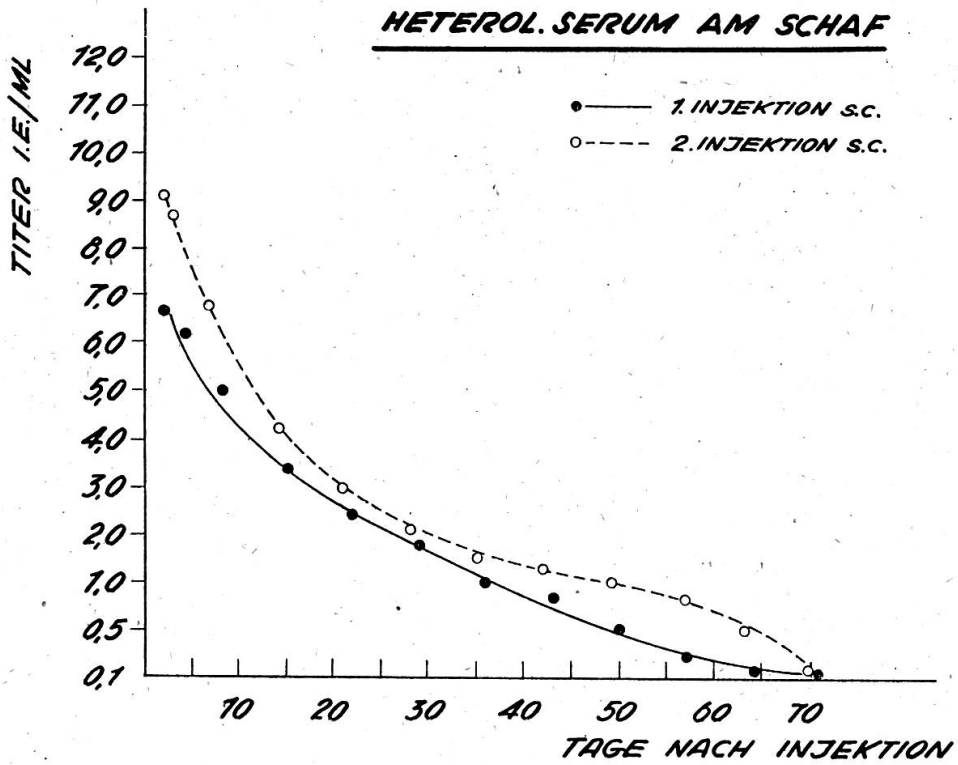

Abb. 4 Die Abnahme des heterologen Tetanus-Antitoxins beim Schaf nach subkutaner Injektion von 0,5 IE/g Körpergewicht. Die zweite Dosis wurde 70 Tage später verabreicht.

zwischen der ersten und zweiten Applikation betrug 70 Tage. Beim ersten Schaf wiesen die ersten Blutproben nach der ersten und zweiten Einspritzung 12 IE/ml auf (Abb. 3). Der kontinuierliche Abfall des Antitoxins im Blut gleicht demjenigen des ersten Pferdes, welches mit homologem Serum behandelt worden war. Beim Schaf wies die Präzipitations-Reaktion das Pferdeeiweiß noch 77 Tage nach der zweiten Injektion nach. Zu dieser Zeit waren 0,13 IE/ml Antitoxin im Blut.

Um die Höhe des Antitoxintiters im Blut nach subkutaner Applikation festzustellen, injizierten wir dem zweiten Schaf die gleiche Serumdosis. Nach 24 Stunden konnte man 6 IE, nach 2 Tagen 6,7 IE und nach 4 Tagen 6,2 IE/ml im Blut feststellen. Die weiteren Blutproben zeigten eine allmähliche Abnahme wie bei dem ersten Schaf. 71 Tage später wurde die gleiche Dosis erneut gespritzt. Nach 24 Stunden zeigte der Titer 4,8 IE, nach 2 Tagen 9,1 IE und nach 4 Tagen 8,7 IE/ml. Nachher nahm der Antikörper-Gehalt sukzessiv ab (Abb. 4).

Die Resorption und die Ausscheidung des artfremden Serums nach der subkutanen Verabreichung wurden auch an einem großen Hund ausprobiert. 24 Stunden nach der Injektion wies der Bluttiter 2,4 IE, nach 2 Tagen 4,2 IE/ml auf. Die gleiche Dosis wurde 63 Tage später wiederum verabreicht (Abb. 5). Diesmal war der Antikörper-Gehalt nach 24 Stunden 1,5 IE, nach 2 Tagen 3,4 IE/ml. Die beiden Kurven verliefen parallel wie bei den Schafen und beim Pferd mit homologem Serum. Es ist auffallend, daß beim Schaf und Hund der Tetanustiter im Blut nach der *subkutanen* Applikation niedriger war als nach der *intravenösen* Einspritzung, und die Resorption dauerte 48 Stunden. Diese Feststellung ist für die Serumtherapie der infektiösen Erkrankungen sehr wichtig.

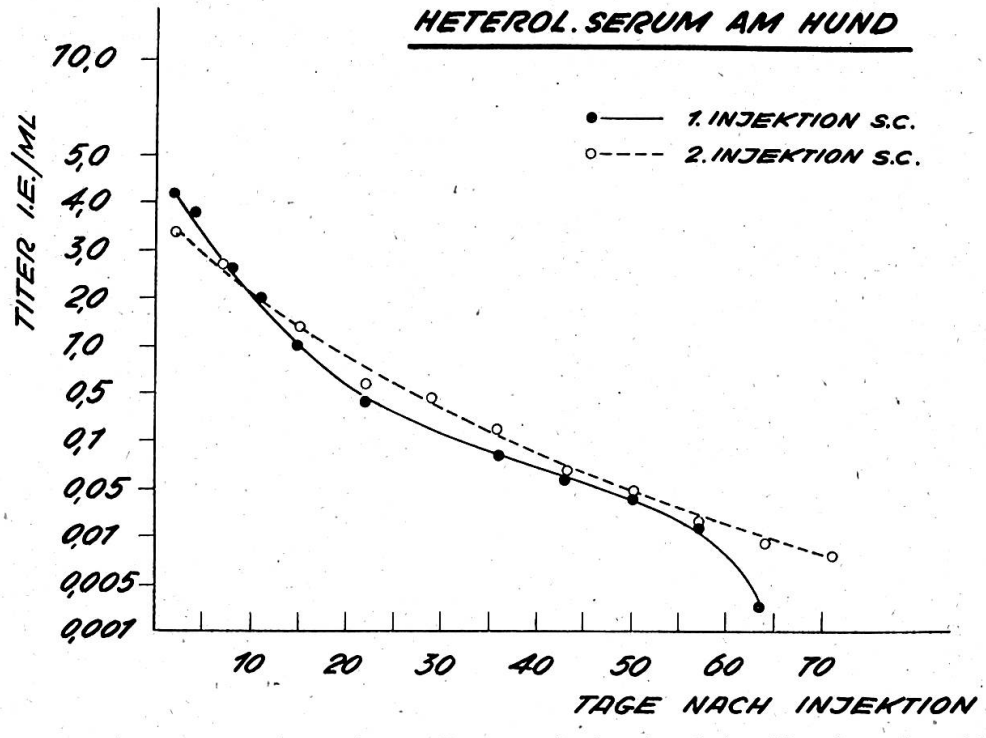

Abb. 5 Die Abnahme des heterologen Tetanus-Antitoxins beim Hund nach subkutaner Injektion 0,5 IE/g Körpergewicht. Die gleiche Dosis wurde nach 63 Tagen verabreicht.

b) *Mit kleinen Serumdosen*

Die Eliminierung der Antitoxine, die in großen Dosen durch die intravenösen und subkutanen Injektionen den Pferden, Schafen und dem Hund

verabreicht wurden, haben wir gezeigt. In gleicher Weise wurden die Versuche der Ausscheidung der Tetanus-Antikörper bei kleinen Dosen, wie sie einer Serumprophylaxe entsprechen, an Pferden, Schafen, Kaninchen und Meerschweinchen ausgeführt. Die Pferde und die Meerschweinchen erhielten homologes und heterologes Serum, die Schafe und Kaninchen nur heterologes.

Zur Prüfung der Dauer der passiven prophylaktischen Immunität haben wir als Grunddosis für Pferd und Schaf je 1500 IE genommen, die man allgemein den Menschen und Pferden zur Serumprophylaxe vorschreibt. Auf Grund von Praxis-Reklamationen in der Human- und Veterinärmedizin, daß die Serumprophylaxe gegen Tetanus mit der Dosis von 1500 IE oft versagt, haben wir diese Dosis verdrei-, versechs- und verzehnfacht und auf Verweildauer, hauptsächlich nach 14 und 21 Tagen, geprüft (Tab. 1). Zur exakten Dosierung wurde die Antitoxin-Menge den Kaninchen und Meerschweinchen pro Gramm-Körpergewicht berechnet. Den Pferden und Schafen haben wir die Tetanus-Antitoxine nicht nach Gramm-Körpergewicht verabreicht, sondern pro Tier wurden 1500 bis 15 000 IE des arteigenen und artfremden Serums subkutan und intravenös appliziert. Die beiden Schafe erhielten je 1500 IE artfremdes Antitoxin, obschon ihre Gewichte einen Unterschied von 11 kg aufwiesen (Tab. 4).

Tabelle 1 Abnahme der passiven Tetanus-Immunität bei den Pferden. Die Pferde Nr. 1 bis 5 wurden intravenös und die übrigen Tiere subkutan geimpft.

Tier Nr.	Art des Serums	IE vor der Injektion	IE pro Tier	Titer nach:			
				3 Tagen	8 Tagen	14 Tagen	21 Tagen
1.	Homol. Nr. 9743	< 0,005	1 500	0,02	0,025	0,02	—
2.		< 0,005	5 000	0,1	0,15	0,15	—
3.		0,007	5 000	0,07	0,07	0,08	—
4.		0,015	15 000	0,2	0,25	0,25	—
5.		< 0,005	15 000	0,2	0,2	0,15	—
6.		< 0,0025	1 500	0,03	0,03	0,02	—
7.		< 0,005	5 000	0,09	0,08	0,07	—
8.		< 0,005	5 000	0,05	0,05	0,06	—
9.		< 0,005	15 000	0,4	0,45	0,26	—
10.	Heter. Nr. 5446	< 0,0025	1 500	0,025	0,015	0,01	0,01
11.		< 0,0025	5 000	0,08	0,05	0,04	0,04
12.		< 0,0025	10 000	0,25	0,2	0,12	0,1
13.		< 0,0025	15 000	0,5	0,25	0,15	0,15

Aus der Tabelle 1 sehen wir, daß die passiven Antikörper bei den Pferden nach subkutaner und intravenöser Injektion keinen Unterschied zeigen. Zwischen homologem und heterologem Serum gibt es nach der ersten Woche keine Differenz, nach 14 Tagen jedoch nimmt der Titer des artfremden Serums etwas schneller ab. Das den Pferden verabreichte homologe Serum von 1500 IE wies nach 3 und 14 Tagen den Titer von 0,02 IE/ml im Blut auf, heterologes Serum dagegen nach 3 Tagen 0,025 IE und nach 14 Tagen 0,01 IE/ml. Ähnliche Verhältnisse zwischen arteigenem und artfremdem Antitoxin sehen wir auch bei höheren Dosen. Wenn wir, wie Regamey und Schlegel, die Schutzwerte der passiven Immunität von 0,05 bis 0,1 IE/ml im

Blut annehmen, dann reichen 1500 IE weder Serum heterologer noch homologer Art aus. Das verabreichte arteigene Antitoxin von 5000 IE war nach 14 Tagen noch im Bereich der Schutzgrenze, heterologe Antikörper dagegen sind in dieser Zeit schon unter die Schutzschwelle gesunken. Das artfremde Tetanus-Antitoxin in der Dosis von 10 000 IE kann das Pferd 21 Tage gegen natürliche Starrkrampf-Intoxikation schützen.

Beim ersten Schaf, dem 1500 IE Antitoxin verabreicht wurden, konnte man nach 14 Tagen keine Antikörper mehr feststellen, beim zweiten Tier lag der Titer noch nach 21 Tagen im Bereich der Schutzgrenze (Tab. 4).

Auf der gleichen Basis wurde die Serum-Eliminierung an Kaninchen und Meerschweinchen geprüft. Damit alle Tiere im Verhältnis ihres Körpergewichtes die gleiche Menge der Antikörper erhielten, wurden die Antitoxin-Einheiten nach Grammgewicht verabreicht. Vor der Serumapplikation wiesen alle Kaninchen im Blut keine Tetanus-Antitoxine auf; bei den Meerschweinchen wurde der Titer nicht geprüft.

Damit der Titer durch die öftere Blutentnahme nach der Seruminjektion nicht sinkt, haben wir von einem Kaninchen nicht mehr als 2mal Blut entnommen; bei den Meerschweinchen nur einmal; so wurde für jeden Zeitpunkt eine neue Tiergruppe geblutet.

Tabelle 2 Die angegebenen Titer der Meerschweinchen sind Durchschnittswerte von 3 Tieren. Die Kaninchen Nr. 2 und 5 erhielten eine zweite Dosis nach 14 Tagen.

Tier Nr. oder Tierzahl	Art des Serums	IE/g Körpergewicht	Titer nach:			
			3 Tagen	8 Tagen	14 Tagen	21 Tagen
Kaninchen						
1.			1,8	0,6	—	—
2.		0,06	—	—	0,05	0,006[1]
3.	Heter. Nr. 9743		—	—	—	0,01
4.			4,5	—	—	—
5.		0,12	—	2,0	0,08	0,0025[1]
6.			—	—	—	0,1
Meerschw.						
3			0,163	—	—	—
3	Heter. Nr. 9743	0,08	—	0,08	—	—
3			—	—	0,006	—
3			—	—	—	0,0025
3			0,086	—	—	—
3	Homol.	0,02	—	0,081	—	—
3			—	—	0,025	—
3			—	—	—	0,025

Aus der Tabelle 2 geht hervor, daß der Titer der Antikörper von 0,06 IE/g Körpergewicht bei den Kaninchen innert einer Woche auf einen Drittel sank, nach 14 Tagen auf einen 36stel; nach 3 Wochen waren die Antikörper unter der Schutzschwelle. Bei der doppelten Dosis war die Abnahme der

[1] Titer der zweiten Injektion nach 7 Tagen.

Immunität in den ersten 14 Tagen im Verhältnis ähnlich wie im obengenannten Fall; nach 21 Tagen jedoch war der Antitoxin-Gehalt noch innerhalb der Schutzgrenze.

Wenn man die Abnahme der passiven Antitoxine beim Meerschweinchen mit derjenigen beim Kaninchen vergleicht, so sehen wir, daß die Eliminierung des artfremden Eiweißes bei den Meerschweinchen viel rascher vor sich geht als bei anderen Haustieren und beim Menschen. Obschon die Meerschweinchen die größere Serumdosis erhalten hatten, sank der Titer nach 2 Wochen weit unter die Schutzgrenze, und nach 3 Wochen konnte man keine Antikörper im Blut mehr nachweisen. Die Abnahme bei der 4mal kleineren Dosis des homologen Serums war viel langsamer, die Antitoxin-Menge nach 2 und 3 Wochen war gleich groß. Auf den Abbau der Antitoxine werden wir noch im Abschnitt der Serum-Prophylaxe zurückkommen.

3. Passive Prophylaxe

Solange die gesamte Bevölkerung und die Haustiere nicht aktiv gegen Tetanus immunisiert sind, müssen wir die passive Prophylaxe bzw. Serumtherapie anwenden. Trotzdem man im allgemeinen mit der präventiven passiven Immunität zufrieden ist, sehen wir in der Praxis, daß die so behandelten Menschen und Tiere nach einer Verletzung bzw. nach einem operativen Eingriff nicht selten an Starrkrampf erkranken.

Bianchi hat in seiner Arbeit von den Anfängen der passiven Prophylaxe bis 1960 5057 passive Prophylaxe-Durchbrüche beim Menschen aus der Weltliteratur festgestellt. Leuthold berichtet, daß ein junges Fohlen von etwa 120 kg, welchem 3 Stunden nach einer Schlagwunde an der Tibia 1500 IE Tetanus-Antitoxin verabreicht wurden, nach 14 Tagen an einem schweren Starrkrampf erkrankte. Vor einer Operation wurde einem Pferd 1500 IE Tetanus-Antitoxin gespritzt und 14 Tage später 5 ml gewöhnliches Toxoid verabreicht. Das Tier ist 4 Tage nach der aktiven Immunisierung an einem leichten Tetanus erkrankt, welcher dann ohne Behandlung ausheilte (Löhrer).

Wegen solchen Versagern stellt sich in der Praxis die Frage, wie viele Antitoxin-Einheiten im menschlichen und tierischen Serum pro ml vorhanden sein sollen, um sicher vor einer Infektion zu schützen. Die passiv verabreichten Antikörper sollten den Verletzten mindestens 14 bis 21 Tage gegen eine natürliche Tetanus-Intoxikation schützen. Im Schrifttum sehen wir, daß die Ansichten von verschiedenen Autoren über die notwendige Dosierung des Antitoxins auseinandergehen.

In der Tabelle 2 und 3 haben wir gezeigt, daß die Antikörper des artfremden Serums bei den Kaninchen und besonders bei den Meerschweinchen viel rascher zurückgegangen sind als bei den Pferden und Schafen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß man bei der passiven Prophylaxe mit artfremdem Serum je nach Tierart verschieden dosieren muß.

Die für die passive Prophylaxe notwendige Antitoxin-Menge haben wir an Meerschweinchen geprüft.

Tabelle 3 Schutzprüfung der passiven Immunität des heterologen und homologen Serums bei Meerschweinchen mit verschiedenen Dosen und Zeitintervallen. Den immunisierten Tieren wurden 2 Dlm und den Kontrolltieren 1 Dlm injiziert.

Art des Serums und IE/g Körpergewicht	Intoxikation nach Tagen	Tierzahl	Reaktionsverlauf			Bemerkungen
			gesunde	kranke	gest.	
Heterolog. 0,02/IE	3	3	3	–	–	
	5	3	3	–	–	
	10	3	–	2	1	
	12	9	–	3	6	
Heterolog. 0,04/IE	8	4	4	–	–	
	14	8	2	3	3	
Heterolog. 0,06/IE	14	9	3	5	–	1 interk. gest.
	17	4	–	–	4	nach 3 bis 4 Tagen gestorben
Heterolog. 0,08/IE	8	4	4	–	–	
	14	5	–	1	4	
Heterolog. 0,12/IE	14	4	3	–	1	
Homolog. 0,02/IE	14	11	11	–	–	
Kontrolle	–	11	–	–	11	nach 2 bis 4 Tagen gestorben

Aus der Tabelle 3 ist zu entnehmen, daß das heterologe Tetanus-Antitoxin von 0,02 IE/g Körpergewicht die Meerschweinchen 5 Tage, solches von 0,04 bis 0,08 IE/g während 8 Tagen schützt. Die Antikörper von 0,12 IE/g Körpergewicht schützen nicht alle Tiere 14 Tage lang, aber dieselbe Antitoxin-Menge pro Gramm-Körpergewicht kann Kaninchen während dieser Zeit schützen. Das homologe Serum dagegen schützt alle Meerschweinchen mit 0,02 IE/g Körpergewicht 2 Wochen lang. Wenn wir die Antitoxin-Menge im Blut nach der passiven Immunisierung in verschiedenen Zeitabschnitten (Tab. 2) mit der gegen 2 letale Dosen schützenden Menge vergleichen (Tab. 3), so sehen wir, daß die sich nach 8 Tagen im Blut befindlichen 0,08 IE/ml genügend schützen. Nach 2 Wochen ist der Titer auf 0,006 IE/ml gesunken. Dieses Quantum Antitoxin vermag die Tiere nicht mehr gegen die gleiche Toxinmenge zu schützen. Das homologe Serum dagegen in der Dosis von 0,02 IE/g Körpergewicht schützt 14 bis 21 Tage, wobei die Antitoxin-Menge von 3 Meerschweinchen im Durchschnitt 0,025 IE/ml betrug. Diese Versuchs-Ergebnisse sprechen auch dafür, daß der Antitoxin-Gehalt von 0,1 bis 0,05 IE/ml im Blut gegen eine natürliche Tetanus-Intoxikation schützen kann.

Es ist interessant, daß das heterologe Antitoxin zwischen den Dosen von 0,04 IE und 0,08 IE/g Körpergewicht bei den Meerschweinchen keinen nennenswerten Unterschied in bezug auf den Schutz macht. Ferner zeigt die Tabelle 2, daß die Ausscheidung der Antikörper meistens in der Zeit vom 8. bis 14. Tag erfolgt. Auch bei der aktiven Immunität werden die Antikörper in dieser Zeit am stärksten gebildet.

Die Antitoxin-Menge von 1500 IE, die einige Serum-Produzenten vorschreiben, reicht für die passive Pferde-Prophylaxe weder bei heterologem noch bei homologem Serum aus (Tab. 1). Die Erkrankung des obgenannten Fohlens und des Pferdes beweist, daß diese Dosis bei beiden Tieren ungenügend war, obschon arteigenes Serum verwendet wurde. Die Dosis von 5000 IE ist für das Pferd ebenfalls zu knapp. Erst die Antikörpermenge von 10 000 IE kann Pferde mit Sicherheit 3 Wochen gegen die Tetanus-Erkrankung schützen. Dieses Einheitsquantum entspricht 0,02 IE/g Körpergewicht. In der Praxis sollte man nach einer Verletzung bzw. vor einer Operation jedem Pferd 7500 bis 10 000 IE verabreichen. Fohlen bis 150 kg Körpergewicht erhalten 5000 IE, schwerere gleichviel wie erwachsene Pferde. Rinder erhalten die gleiche Antitoxin-Menge wie Pferde. Für ein Lamm reichen 1500 IE und bei einem Schaf 3000 IE. Hunde erhalten 500 bis 2500 IE, je nach Größe des Tieres.

Auf Grund der passiven Prophylaxe-Durchbrüche und der Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen (Tab. 2 und 3) sollte man beim Menschen die vorgeschriebene Dosis von 1500 IE 3- bis 4mal (0,06 IE/g Körpergewicht) erhöhen, da er heterologes Serum erhält und eine beschleunigte Ausscheidung des artfremden Eiweißes vorkommen könnte. Wegen dieser eventuellen Sensibilisierung der verletzten Person sollte man das heterologe Serum bei der passiven Prophylaxe immer subkutan applizieren; noch besser wäre es, vor der Injektion einen kutanen Test vorzunehmen.

4. Simultan-Prophylaxe

Nachdem die passive Prophylaxe bei Menschen und Tieren oft versagt hat, mußten neue Wege zum sicheren Schutz von Verletzten gesucht werden.

Zur Behebung dieser Mängel bei der passiven Prophylaxe haben Ramon und Lafaille den Meerschweinchen Serum und Toxoid an getrennten Körperstellen injiziert. Es zeigte sich aber dabei, daß es nach der Serum- und Toxoidgabe zu einer schlechteren aktiven Antikörperbildung kam, als wenn Toxoid allein gespritzt wurde; nach der zweiten Toxoidinjektion aber zeigten diese Tiere auch eine schnellere Antitoxin-Steigerung im Serum als jene, die bei der ersten Impfung kein Serum erhalten hatten. Ähnliche Resultate wurden von Wolters und Dehmel (1938) nach Simultan-Impfungen an Meerschweinchen erzielt. In späteren Versuchen spritzten Wolters und Dehmel den Meerschweinchen 1500 IE Antitoxin und gleichzeitig an getrennten Körperstellen 1 ml Toxoid. Nach 17 Tagen wurden allen Tieren 1000 bis 2000 Dlm des Toxins appliziert. Sie sind alle gestorben. Heinig hat die Immunität nach der Simultan-Impfung an den Schafen in gleicher Weise geprüft. Er gab einem Schaf 3000 bis 12 000 IE Antitoxin und 1 ml Antigen. Alle Tiere waren nach 8 Tagen gegen 5 Dlm

refraktär. Mörl stellte auch die Frage, ob nach der simultanen Prophylaxe ein Dauerschutz erreicht werden kann. Er spritzte 6 Personen, die vor 1 bis 3 Jahren simultan geimpft worden waren, eine Toxoiddosis. Dabei verhielten sich 5 der Untersuchten wie bei genügender Grundimmunität mit ausreichender Antitoxin-Ausschüttung, während ein Fall wie ein unvorbehandelter nicht zeitgerecht reagierte. Bauss impfte 3748 Personen simultan und verabreichte 14 Tage später eine Toxoid-Injektion. Nach dieser Impfung hatte er keine Erkrankungen, dagegen waren vor der Einführung der Simultan-Prophylaxe vier Todesfälle zu verzeichnen. Der Sinn der Simultan-Impfung ist der, daß die passiven Antitoxine, die nach 8 bis 10 Tagen ausgeschieden sind, durch die aktiv gebildeten Antikörper abgelöst werden.

Regamey und Aegerter prüften die Überbrückung von der passiven zur aktiven Immunität der Simultan-Impfung. Ihre Versuchsresultate zeigten, daß die passive Immunität schon nach 8 Tagen die Schutzschwelle unterschritten hatte und die aktiv gebildeten Antikörper nicht meßbar waren. Erst ein paar Tage nach der zweiten Toxoid-Injektion konnte man einen aktiven Schutz feststellen. Wenn die Interferenz zwischen Tetanusantitoxin und Toxoid der Simultan-Impfung die aktive Immunität beeinträchtigt und schon nach 8 Tagen ein schutzloses Intervall entsteht, dann erreichen wir durch die passiv-aktive Prophylaxe unser Ziel nicht. Aus den Regamey-Versuchen sehen wir aber nicht, ob nur die humorale Immunität oder auch die zelluläre Reaktionsbereitschaft nach der Simultan-Prophylaxe fehlen. Um diese Frage zu klären, haben wir einen Versuch an Schafen und Meerschweinchen ausgeführt. Den beiden Tierarten wurde dasselbe TetanusAntitoxin vom Pferd und Alaun-Toxoid verabreicht. Die Schafe erhielten 1500 IE Antitoxin subkutan und 2 ml Alaun-Toxoid Berna intramuskulär. Vor der Injektion wies keines der Tiere Antikörper im Blut auf. Bei den aktiv und simultan geimpften Schafen wurde dieselbe Antigendosis nach 21 Tagen wiederholt.

Tabelle 4 Feststellung der humoralen Antikörper nach der aktiven, simultanen und passiven Immunisierung. Den Schafen wurde Antitoxin von 1500 IE und Toxoid von 2 ml verabreicht. Nach 21 Tagen wurde den aktiv und simultan geimpften Tieren dieselbe Toxoid-Dosis appliziert.

Schaf Nr.	Titer nach der 1. Injektion					Titer nach der 2. Injektion	
	nach 3 Tagen	nach 7 Tagen	nach 10 Tagen	nach 14 Tagen	nach 21 Tagen	nach 5 Tagen	nach 10 Tagen
	aktiv immunisierte Tiere						
252	< 0,0025	< 0,005	0,005	0,005	0,005	0,05	0,4
253	< 0,0025	< 0,005	0,02	0,02	0,05	0,2	1,2
254	< 0,0025	< 0,005	0,01	0,01	0,01	0,06	0,5
255	< 0,0025	< 0,0025	0,02	0,02	0,02	0,2	0,15
	simultan geimpfte Tiere						
256	0,15	0,2	0,2	0,15	0,025	0,03	0,01
257	0,15	0,2	0,2	0,15	0,15	0,04	0,05
258	0,2	0,15	0,15	0,15	0,08	0,1	0,1
259	0,15	0,2	0,1	0,1	0,025	0,025	0,025
260	0,2	0,2	0,15	0,15	0,08	0,05	0,015
	passiv geimpfte Tiere						
261	0,18	0,18	0,08	< 0,0025	< 0,0025	—	—
262	0,35	0,2	0,15	0,09	0,06	—	—

Aus der Tabelle 4 ist zu entnehmen, daß ein passiv immunisiertes Schaf nach 10 Tagen noch genügend Antikörper aufwies. Diese waren aber 4 Tage später nicht mehr nachweisbar. Beim zweiten Tier dagegen lag der Antitoxin-Gehalt nach 3 Wochen noch oberhalb der unteren Schutzwerte. Allgemein eliminieren die Schafe heterologes Eiweiß langsam; vereinzelte Individuen aber können es sehr rasch ausscheiden, was Schlegel auch beim Menschen beobachten konnte.

Die aktiv immunisierten Tiere wiesen nach 7 Tagen noch keine humoralen Antikörper auf, 3 Tage später aber war der Titer markant gestiegen. Bei den simultan geimpften Tieren haben sich die aktiven Antitoxine kaum vermehrt, und die passive Immunität hat die aktiven Antikörper, wenn sie vorhanden waren, verschleiert. Nach der wiederholten Antigen-Injektion stieg der Titer bei den aktiv immunisierten Tieren viel rascher als nach der ersten Applikation und war nach 5 Tagen 5- bis 10mal höher als vor der Nachimpfung. Von den simultan geimpften Schafen hat vielleicht nur das Tier Nr. 258 eine aktive Immunität erhalten, bei den anderen war kein Anzeichen von aktiven, humoralen Antikörpern.

Den Überbrückungs-Versuch von passivem zu aktivem Schutz nach der Sero-Vakzination haben wir an den Meerschweinchen ausgeführt. Zu diesem Zweck wurden 4 Tiergruppen zu je 4 Meerschweinchen verwendet: die erste Gruppe diente als Antigen-, die vierte als Antitoxin-Kontrolle. Obwohl wir aus dem früheren Versuch (s. Tab. 3) wußten, daß das Antitoxin die Meerschweinchen, die vor 17 Tagen mit der Dosis von 0,06 IE/g Körpergewicht geimpft worden waren, gegen 3 Dlm nicht mehr schützen

Tabelle 5 Immunitätsprüfung der simultanen Impfung.

Meerschw. Nr.	Toxoid-Dosis	Antitoxin-Dosis	Intoxikations-Dlm nach 17 Tagen	Ergebnisse
23	0,2 ml	—	3	Gesund
24	0,2 ml	—	3	Gesund
25	0,4 ml	—	3	Gesund
26	0,4 ml	—	3	Gesund
27	0,2 ml	0,04 IE/g Körpergewicht	3	Tot nach 3½ Tagen
28	0,2 ml		3	Tot nach 3½ Tagen
29	0,2 ml		3	krank, aber überlebend
30	0,2 ml		3	Tot nach 3½ Tagen
31	0,4 ml	0,04 IE/g Körpergewicht	3	Tot nach 3½ Tagen
32	0,4 ml		3	krank, aber überlebend
33	0,4 ml		3	Gesund
34	0,4 ml		3	Tot nach 4 Tagen
35	—	0,04 IE/g Körpergewicht	3	Tot nach 3½ Tagen
36	—		3	Tot nach 3 Tagen
37	—		3	Tot nach 3½ Tagen
38	—		3	Tot nach 3 Tagen

konnte, wurden nochmals 4 Tiere zur Kontrolle der passiven Immunität mit dem Serum geimpft. Die zweite und die dritte Gruppe wurden simultan geimpft. Die zweite Gruppe erhielt nur eine halb so große Antigendosis wie die dritte Gruppe.

Aus der Tabelle 5 geht hervor, daß die aktiv immunisierten Meerschweinchen gegen 3 tödliche Dosen refraktär waren. Die simultan behandelten 4 Tiere der zweiten Gruppe erkrankten alle, und nur eines überlebte. Bei der dritten Gruppe mit doppelter Toxoiddosis blieb eines gesund, 3 erkrankten, und von diesen überlebte nur eines. Der Versuch zur aktiven Bildung von Antitoxinen bei Schafen (s. Tab. 4) hat ähnliche Resultate ergeben wie bei Meerschweinchen. Weiter haben uns die Versuche an Schafen gezeigt, daß die Überbrückung von der passiven zur aktiven Immunität bei der Simultan-Impfung nur in vereinzelten Fällen möglich ist und nur dann, wenn genügend Antigen verabreicht wird. Dieses Impfverfahren bei den Schafen und Meerschweinchen zeigt eindeutig, daß das Antitoxin des Antigen stark neutralisiert.

Wenn das zugefügte Antitoxin das Toxoid bei der Simultan-Impfung beeinträchtigt, dann sollte das Antigen gegenseitig die passiven Antikörper in gewissem Grad durch den Bindungsprozeß auch vermindern. Zur Feststellung, inwieweit eine Senkung der passiven Immunität erfolgt, haben wir einen Versuch auch an Meerschweinchen ausgeführt.

Damit die Tiere gleich viel und genügend Antikörper erhielten, haben wir 0,08 IE/g Körpergewicht verabreicht. Wir haben je 5 Tiere simultan bzw. passiv immunisiert, die die gleiche Antitoxin-Menge pro Gramm Körpergewicht erhalten haben. Die simultan geimpften Meerschweinchen erhielten an getrennten Körperstellen je 0,4 ml Kalialaun-Toxoid. Die verwendeten Tiere wogen etwa 710 g. 7 Tage nach der Impfung wurden alle Tiere entblutet und das Serum an Mäusen getestet.

Bei den simultan geimpften Tieren war der Durchschnittstiter 0,074 IE und bei den passiv immunisierten 0,142 IE/ml im Serum. Einige Autoren nehmen an, daß die Verminderung der passiven Antikörper nach der Sero-Vakzination 10% beträgt. Nach unseren Versuchen ist die Beeinträchtigung der passiven Immunität 48%. Wenn man diese gegenseitige Hemmung proportional betrachten will, dann sehen wir, daß das Toxoid mehr in seiner antigenen Wirkung eingebüßt hat als das Immunserum.

Eine Nachimpfung Wolters und Dehmels mit Toxoid nach 14 Tagen bei simultan geimpften Meerschweinchen, die während der Sero-Vakzination mit Sporensplittern infiziert worden waren, schützte nach weiteren 2 Wochen nicht mehr. Dieses Ergebnis bestätigt unseren Befund, daß die Überbrückung von passiver zu aktiver Immunität nicht stattgefunden hat.

Wenn vereinzelte simultangeimpfte Meerschweinchen 3 Dlm überstehen, dann sollten sie auch eine potentielle Immunität erhalten haben. Damit das schutzlose Intervall verkürzt oder ganz beseitigt wird, haben wir die Nachimpfung mit Toxoid 10 und 14 Tage nach der Sero-Vakzination durchgeführt.

Aus der Tabelle 5a sieht man, daß die aktive Immunität schon 4 Tage nach der Nachimpfung, die 10 Tage nach der Simultan-Impfung verabreicht wurde, deutlich gestiegen ist. 7 und 10 Tage nach der Nachimpfung waren alle Tiere gegen 3 Dlm refraktär. Schon 4 Tage nach der Nachimpfung, die 14 Tage nach der Simultan-Impfung vorgenommen wurde, waren alle Versuchstiere gegen 3 tödliche Dosen vollkommen immun. Die aktive Immuni-

tät allein schützt die Versuchstiere nach der Ausscheidung der passiven Antikörper bei der Simultan-Prophylaxe nicht, aber es hat sich genügend potentielle Immunität entwickelt. Dieser Versuch weist darauf hin, daß die Nachimpfung innert 10 bis 14 Tagen nach der Simultan-Impfung gemacht werden muß. So behandelte Impflinge bekommen 15 bis 17 Tage nach der Simultan-Prophylaxe eine aktive, solide Immunität. Ohne Nachimpfung mit Toxoid können nur solche Individuen einen aktiven Schutz bekommen, die eine besonders starke Sensibilität gegen Tetanus-Antigen besitzen.

Tabelle 5a Immunitätsprüfung der Nachimpfung nach der Sero-Vakzination. Die Meerschweinchen erhielten gleichzeitig an getrennten Körperstellen 0,04 IE/g Körpergewicht heterologes Tetanusserum und 0,4 ml Alauntoxoid.

Meerschw. Nr.	Nachimpfung mit 0,4 ml Alauntoxoid	Immunitätsprüfung nach der Nachimpfung	Toxin-Dosis Dlm	Ergebnis
43	10 Tage nach der Serovakzination	nach 4 Tagen	3	leicht. Tet.
44			3	gesund
45			3	tot
46			3	leicht. Tet.
47		nach 7 Tagen	3	gesund
48			3	gesund
49			3	gesund
50		nach 10 Tagen	3	gesund
51			3	gesund
52			3	gesund
53	14 Tage nach der Serovakzination	nach 4 Tagen	3	gesund
54			3	gesund
55			3	gesund
56			3	gesund
57		nach 7 Tagen	3	gesund
58			3	gesund
59			3	gesund
60			3	gesund
61		nach 10 Tagen	22	gesund
62			22	gesund
63			22	gesund
64			22	gesund
65	Kontrolle	—	1	tot nach 2 ½ Tagen
66	Kontrolle	—	3	tot nach 1 ½ Tagen

Nach den Angaben von Ramon und Lafaille, Wolters und Dehmel stört das artfremde Tetanus-Antitoxin die Bildung der aktiven Immunität bei der Simultan-Impfung nicht oder wenigstens nicht wesentlich. Heinig meint, daß Schafe, die 3000 bis 12 000 IE Tetanus-Antitoxin plus 1 ml Toxoid erhalten haben, schon nach 8 Tagen wegen des aktiven Schutzes gegen 5 Dlm refraktär waren. In diesem Fall hat eine übergroße Antitoxindosis das Antigen so stark beeinträchtigt, daß nur die passiven Antikörper die Reintoxikation von 5 Dlm neutralisiert haben. Unsere Ergebnisse der Simultan-Impfung differieren mit Resultaten anderer Autoren deshalb, weil diese den Tieren im Verhältnis zum Antigen zuviel Antitoxin verabreichten.

5. Aktive Immunität

Die Notwendigkeit der aktiven Immunisierung ist unbestritten. Dies hat Leuthold vor ein paar Jahren in dieser Zeitschrift auch für das Pferd ausführlich dargelegt. Man weiß heute, daß die aktive Immunität beim Menschen und beim Tier den sichersten Schutz gegen eine Tetanuserkrankung gewährleistet. Für die aktive Tetanusprophylaxe werden in der Praxis verschiedene Impfstoffe gebraucht: ein gewöhnliches[1], ein an Aluminiumhydroxyd-, ein an Aluminiumphosphat adsorbiertes[2], ein mit Kali Alaun versetztes und anderes Toxoid. Obschon das gewöhnliche Tetanus-Toxoid im allgemeinen eine gute Immunität erzeugt, will man diesen Impfstoff noch verbessern. Der Wert eines Impfstoffes wird in erster Linie durch die Schutzwirkung charakterisiert. Das Toxoid soll vollkommen unschädlich sein und ein gutes Immunisierungsvermögen besitzen.

a) *Natürliches Tetanus-Antitoxin*

Unter den tetanusempfänglichen Tieren findet man vereinzelte Individuen, die gegen diese Krankheit resistent sind. 1909 hat Römer zufällig entdeckt, daß einige ungeimpfte Rinder Tetanus-Antikörper im Blut besaßen. Später hat Ramon ähnliche Befunde bei Rindern und anderen Wiederkäuern festgestellt; bei Pferden dagegen konnte er keine Normalantitoxine nachweisen. Seemüller fand einen hohen Prozentsatz des Tetanusantitoxins bei unbehandelten Kühen, Rindern und Ochsen, aber niemals bei Stieren. Wolters und Dehmel konnten bei Rindern und Pferden das Normal-Antitoxin in einem größeren Prozentsatz nachweisen, aber niemals bei Menschen. Tenbroeck und Bauer konnten bei Chinesen, bei denen im Stuhl Tetanus-Bazillen gefunden wurden, Normal-Antitoxin im Blut finden. Andere Autoren haben bei Europäern nie ein natürliches Antitoxin gefunden.

Wir konnten bei 84 untersuchten Pferden 10 und bei 120 Rindern 58 Tiere mit Normaltiter feststellen. Diejenigen Rinder, die einen Titer unter 0,005 IE/ml besaßen, haben wir nicht gezählt:

0,005	— 0,01	IE	=	13 Stück
0,02	— 0,1	IE	=	9 Stück
0,15	— 0,5	IE	=	33 Stück
0,6	— 1,5	IE	=	2 Stück
	6,6	IE	=	1 Stück

Bei den Pferden lag der Antikörper-Gehalt zwischen 0,005 bis 2 IE/ml im Blut. Der Prozentsatz und der Antitoxin-Gehalt waren bei den Rindern größer als bei den Pferden. Nach Wolters sind diejenigen Tiere, die ein Normalantitoxin besitzen, für die Gewinnung hochwertiger Tetanus-Sera geeignet. Pferde, die einen Normaltiter aufweisen, können aber nicht 7 bis 4 tödliche Dosen überstehen (Heinig).

Piringer und andere Autoren konnten bei menschlichen Tetanus-Leichen Bazillen aus Blut, Lymphdrüsen, Leber, Milz, Nieren und Nerven züchten. Es ist bekannt, daß die Starrkrampfkeime auch in gesundem Gewebe wochenlang, ohne eine Läsion zu

[1] Das gewöhnliche Toxoid ist unter dem Namen Te Anatoxin Berna im Handel.

[2] Der Tetanus-Adsorbatimpfstoff ist unter dem geschützten Markennamen Te Anatoxal Berna im Handel.

verursachen, leben können. Nur unter geeigneten Bedingungen können sie sich vermehren und dann Tetanus erzeugen.

Ohne Zweifel entsteht das Normalantitoxin bei den Tieren durch den Reiz des Tetanus-Antigens. Ob die natürliche Immunität durch die Bazillenleiber oder durch deren Toxine zustande kommt, wissen wir nicht genau.

Das Normalantitoxin-Phänomen können wir folgendermaßen erklären: Der Organismus mit der natürlichen Immunität hat von Natur aus besonders starke Reaktionsfähigkeit gegen Tetanus-Antigen. Er braucht nur eine kleine Menge des Antigens, um eine Reaktion auszulösen; ein anderer Organismus dagegen mit schwacher Reaktionsfähigkeit braucht viel mehr Antigen und Zeit, um dasselbe Antitoxin-Quantum zu produzieren. Die Tiere, die ein schwaches Sensibilisierungsvermögen besitzen, reagieren auf die Antigenspur überhaupt nicht, und infolgedessen entsteht bei solchen Individuen kein Normalantitoxin. Diese Tatsache konnten wir an vielen Hunderten von Tieren beobachten. Zum Beispiel besaß ein Pferd vor der ersten Toxoidinjektion einen Normaltiter von 0,08 IE/ml. 10 Tage nach der ersten Verabreichung von Antigen stieg der Titer auf 7 IE/ml und 10 Tage nach der zweiten Injektion auf 32 IE/ml im Blut. Bei Tieren, die kein Normalantitoxin besitzen, steigt der Titer nach der ersten Injektion niemals so hoch. Der negative Befund des Normal-Antitoxins beim Menschen spricht dafür, daß die menschliche Nahrung mutmaßlich sehr selten mit Tetanussporen verunreinigt ist.

b) *Die Adjuvantien des Toxoids*

Zur Aktivierung der Diphtherie- und Tetanusimpfstoffe haben Ramon und seine Mitarbeiter Tapioka und Kalziumchlorid beigefügt. Glenny und Pope benützten Kalialaun. Etwas später wurden Aluminiumhydroxyd und Al-Phosphat als Impfstoffaktivatoren eingeführt. Tapioka adsorbiert den Impfstoff nicht, sondern reizt das Gewebe lokal. Nach Glenny immunisiert das präzipitierte Kalialauntoxoid besser als der Tapiokaimpfstoff. Prigge zeigte, daß die mit Aluminiumverbindungen aktivierten Starrkrampfvakzinen eine mindestens 70fache Steigerung der Wirksamkeit ergeben. Diese Behauptung von Prigge bestätigt unser Resultat, welches wir 10 Tage nach der zweiten Impfung (s. Tab. 6 und 8) erhalten haben. Die Ursache der besseren Antitoxinbildung mit Alaunpräzipitat bzw. $Al(OH)_3$ adsorbiertem Toxoid ist in einer verzögerten Resorption zu suchen. Andere Autoren schreiben den Aluminiumverbindungen eine allgemeine Stimulierung des antikörperbildenden Immunitätsmechanismus zu. Nach dem Farago und Ujhelyj-Versuch hat $Al(OH)_3$ überhaupt keine unspezifische Reizwirkung auf die Antikörperbildung. Das an $Al(OH)_3$ adsorbierte Toxoid hält das Antigen lange im Organismus fest und verursacht dadurch eine starke Antitoxinbildung. Das Aluminiumhydroxyd hat sehr wahrscheinlich nicht nur eine Depotwirkung, sondern auch eine Schleppfunktion des Antigens in unverdünntem Zustand in die antikörperbildenden Zentren. Freund hat durch eine histologische Untersuchung gezeigt, daß bereits wenige Stunden nach der Applikation einer wässerigen Ölemulsion (Freundsch. Adjuvans) ein kleiner Teil die Lymphknoten des Injektionsgebietes erreicht hatte. Auch Hagen und Levine konnten die Ölteilchen nach subkutaner Injektion in anderen Körperregionen nachweisen: vor allem in den Lungen, in der Milz und in verschiedenen Lymphknoten. Diese Befunde weisen daraufhin, daß das $Al(OH)_3$ nicht nur an der Injektionsstelle als Depot wirkt, sondern auch den Impfstoff

im Sinne einer Schutz- und Transportfunktion durch das lymphatische System bis zu den antikörperbildenden Stellen führt.

Die großen, kompakten $Al(OH)_3$-Flocken können durch die Gewebespalten andere Regionen des Organismus nicht erreichen. In diesem Falle ist der Adsorbatimpfstoff sehr schwer resorbierbar, er bleibt lokal und wirkt wie ein Fremdkörper.

In der Praxis können wir beobachten, daß der Immunitätswert nach der aktiven Immunisierung nicht immer gleich ist und die Tiere lokal verschieden reagieren. Die Ursache dieser Reaktionsvariabilität ist mutmaßlich das $Al(OH)_3$. Der Impfstoff soll nicht nur gut immunisieren, sondern auch keine starke Reaktion hervorrufen. Deshalb haben wir das Aluminiumhydroxyd auf diese Eigenschaften geprüft.

Eisler und Eibl fanden zunächst, daß die kleinsten Teilchen einer $Al(OH)_3$-Suspension relativ mehr Toxoid adsorbieren als die größeren Teilchen und bei subkutaner Injektion die kleineren Al-Toxoidkomplexe Antigen wirksamer waren als die größeren. Die für die Herstellung eines guten Adsorbatimpfstoffes geeigneten $Al(OH)_3$-Eigenschaften haben wir gründlich untersucht. Von einem guten adsorbierenden Stoff verlangt Dehmel, daß er eine hohe Adsorbationskraft besitzt und langsam sedimentiert.

Zur Prüfung der $Al(OH)_3$-Aktivität haben wir diese mit derjenigen von Kalialaun [$KAl(SO_4)_2$] verglichen. Die Zugabe des Alauns verursacht eine Ausfällung bei der alkalischen Reaktion. Dieses Kalialaunpräzipitat ist nichts anderes als frisches Aluminiumhydroxyd, und mutmaßlich besitzt es alle erwünschten Eigenschaften. Damit die Menge des von K-Alaun gebildeten Aluminiumhydroxyds dem zu prüfenden $Al(OH)_3$-Gel entspricht, haben wir den Aluminiumanteil in beiden Komponenten gleich groß bemessen. Darauf haben wir 2 Tetanusadsorbat-Impfstoffe hergestellt, die bei gleicher Toxoid-Antigenmenge den gleichen Al-Anteil in Form von Alaun und $Al(OH)_3$-Gel erhielten.

Nephelometrisch	$KAl(SO_4)_2$	$Al(OH)_3$
Opazität des Adsorbatimpfstoffes	91	60
Opazität der überstehenden Flüssigkeit des Impfstoffes	15	17
Sedimentation		
Nach 4 Stunden	13 cm	3 cm
Nach 3 Tagen	6 cm	2 cm

Die nephelometrischen Messungen haben eindeutig gezeigt, daß das mit Alaunpräzipitat adsorbierte Toxoid mehr Licht absorbiert als $Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoff. Die Alaunfällung adsorbierte das Antigen besser. Die Sedimentation wies einen noch krasseren Unterschied auf. Die Sedimentationssäule des Alaunpräzipitat-Impfstoffes von anfänglich 25 cm Vakzinehöhe maß nach 4 Stunden 13 cm, das $Al(OH)_3$-Impfstoffsediment dagegen betrug nach der gleichen Zeit nur 3 cm. Auch nach 3 Tagen wiesen die beiden Vakzinen einen markanten Unterschied auf.

Von den beiden obengenannten Impfstoffen wurden die Sedimente im Elektronenmikroskop photographiert.

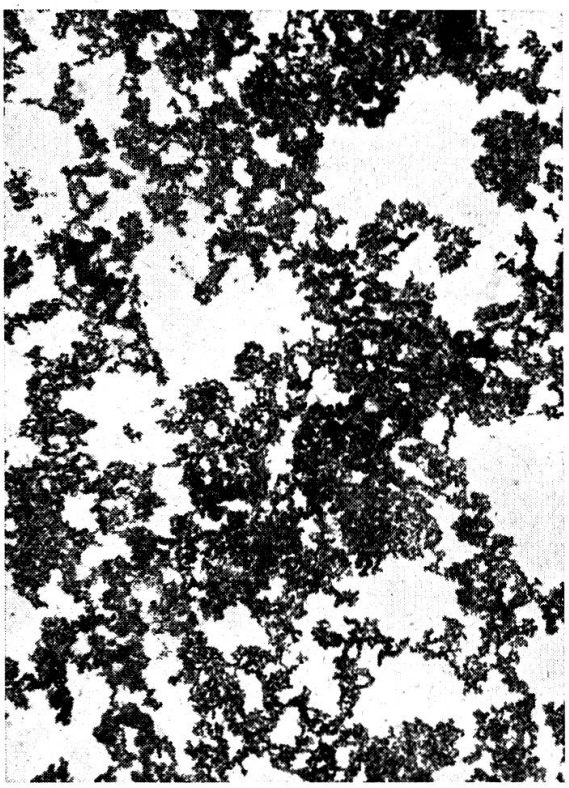

Abb. 1 An K-Alaun adsorbiertes Tetanus-Toxoid. Vergr. 5000 ×

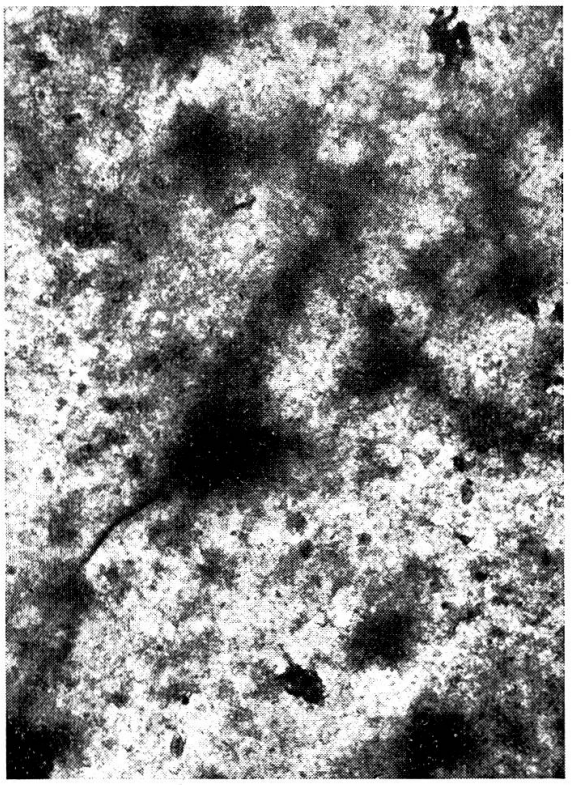

Abb. 2 An Al-Hydroxyd adsorbiertes Tetanustoxoid. Vergr. 5000 ×

Die beiden nebeneinanderstehenden Bilder zeigen einen großen Unterschied: Der Alaunpräzipitat-Impfstoff zeigt ein lungenalveolen-ähnliches Bild, der $Al(OH)_3$-Impfstoff dagegen eine homogene Masse. Das Alaunpräzipitat kann durch die schwammartige Beschaffenheit viel Flüssigkeit aufnehmen.

Die Veränderungen des Aluminiumhydroxyds bestehen darin, daß es mit der Zeit bei längerem Stehenlassen viel von der in Gallerten enthaltenen Flüssigkeit allmählich verliert und so weniger voluminös wird. In diesem Fall ist Aluminiumhydroxyd reaktionsträg geworden. Diesen Umwandlungsprozeß bezeichnen Jander und Spandau als das «Altern» der Gallerten. Ein solch alternder, kompakter Niederschlag adsorbiert flüssige Stoffe schlecht und reizt auch stärker an der Impfstelle. Dieser Versuch weist darauf hin, daß die adsorbierenden Stoffe für die Vakzineherstellung geprüft werden müssen.

c) *Die aktive Prophylaxe*

Noch vor etwa 70 Jahren hat Ehrlich Tetanustoxin mit primitiven Mitteln entgiftet und die Tiere aktiv immunisiert. Später konnten Löwenstein und Glenny, unabhängig voneinander, die bakteriellen Toxine mit Formaldehyd entgiften und damit eine aktive Tetanusimmunität bei den Tieren erzielen. Erst 1923 haben Ramon und seine Mitarbeiter einen für

Menschenimmunisierung brauchbaren Impfstoff hergestellt. Heute bestehen über die Unschädlichkeit und das Immunisierungsvermögen der Tetanustoxoid-Impfstoffe keine Zweifel mehr.

Zur lebenslänglichen Verhütung der Starrkrampferkrankung bei Menschen und Tieren ist die aktive Immunisierung erforderlich. Obwohl in der aktiven Tetanusprophylaxe gute Resultate erzielt wurden, gehen die Anschauungen über den Zeitpunkt des ersten wirksamen Schutzes auseinander. Viele sind der Meinung, daß der Tetanusadsorbat-Impfstoff große Reaktionen oder sogar Abszesse verursachen kann. Weder gewöhnliches noch an $Al(OH)_3$ adsorbiertes Toxoid dürfte eine starke Reaktion oder einen Abszeß hervorrufen[1]. Es ist von großer Bedeutung, eine richtige Dosierung und einen Applikationsmodus festzulegen, damit der Impfling einen erwünschten Schutz ohne merkbare Reaktion erhält.

Zu diesem Zweck wurden 3 Tetanusimpfstoffe mit demselben Toxoid hergestellt: ein gewöhnliches, ein mit Kalialaun präzipitiertes und ein an $Al(OH)_3$ adsorbiertes Toxoid. Mit jedem Impfstoff wurden jeweils 20 Pferde immunisiert.

Tabelle 6 Die Pferde wurden mit gewöhnlichem Tetanustoxoid subkutan immunisiert. Die zweite Impfung wurde nach 6 Wochen wiederholt.

Pferd Nr.	Titer vor der 1. Injektion	Titer nach		
		6 Wochen nach 1. Injektion	10 Tage nach 2. Injektion	6 Wochen nach 2. Injektion
1.	0,0025	0,0025	0,3	0,15
2.	< 0,0025	0,02	0,5	0,1
3.	< 0,0025	0,003	0,125	0,04
4.	< 0,0025	0,003	0,125	0,03
5.	0,0025	0,003	1,25	0,2
6.	< 0,0025	0,026	0,5	0,25
7.	< 0,0025	0,025	0,5	0,12
8.	< 0,0025	0,01	0,26	0,04
9.	< 0,0025	0,0025	0,27	0,04
10.	< 0,0025	0,0025	1,25	0,3
11.	0,006	0,005	0,09	0,0025
12.	< 0,0025	0,005	0,08	0,0025
13.	0,005	0,15	0,2	0,025
14.	< 0,0025	0,02	0,2	0,03
15.	0,006	0,02	0,2	0,01
16.	0,005	0,015	0,05	0,01
17.	0,005	0,005	0,005	0,003
18.	0,005	0,005	0,125	0,02
19.	0,005	0,03	0,2	0,005
20.	< 0,0025	0,005	0,06	0,02
Durchschnittstiter		0,018	0,314	0,07

Aus Tabelle 6 ist zu entnehmen, daß die humorale Immunität bei manchen Pferden 6 Wochen nach der ersten Injektion fraglich ist. 10 Tage nach

[1] In ganz seltenen Fällen reagieren Menschen ungewöhnlich stark lokal auf die Injektion. Ursache ist vielleicht Allergie unbekannter Spezifität.

der zweiten Applikation war der Titer bei allen Tieren etwa 16mal höher als vorher. Nach weiteren 32 Tagen war die Antikörpermenge schon 4,5mal geringer. Bei der Pferdeimmunisierung mit gewöhnlichem Tetanustoxoid erzielte Leuthold ähnliche Resultate.

Die zweite 20 Pferdegruppe wurde mit 1%igem $Al(OH)_3$-Adsorbattoxoid immunisiert. Wegen zu starken Reaktionen konnten wir keine höheren Aluminiumhydroxyddosen verwenden.

Tabelle 7 Die Pferde wurden mit 1%igem Aluminiumhydroxyd-adsorbiertem Tetanustoxoid subkutan geimpft. Die Injektion wurde nach 6 Wochen wiederholt.

Pferd Nr.	Titer vor der 1. Injektion	Titer nach		
		6 Wochen nach 1. Injektion	10 Tage nach 2. Injektion	6 Wochen nach 2. Injektion
1.	< 0,0025	0,003	0,25	0,04
2.	< 0,0025	0,003	0,3	0,25
3.	< 0,0025	0,0125	0,25	0,1
4.	0,005	0,0625	1,3	0,2
5.	< 0,0025	0,02	0,7	0,3
6.	0,0025	0,0125	0,8	0,3
7.	< 0,0025	0,026	0,8	0,3
8.	0,08	7,000	32,0	23,0
9.	< 0,0025	0,0125	0,6	0,1
10.	< 0,0025	0,003	0,3	0,12
11.	0,0025	0,01	0,2	0,01
12.	0,005	0,02	0,01	0,005
13.	0,005	0,15	0,3	0,02
14.	< 0,0025	0,01	0,01	0,005
15.	0,05	0,03	1,00	0,2
16.	0,005	0,005	0,3	0,02
17.	0,004	0,04	0,25	0,015
18.	< 0,0025	0,01	0,2	0,005
19.	< 0,0025	0,01	0,03	0,01
20.	< 0,0025	0,01	0,22	0,04
Durchschnittstiter		0,023	0,41	0,107

Tabelle 7 zeigt, daß der Durchschnittstiter nach den beiden Injektionen höher ist als bei den Tieren, die mit gewöhnlichem Toxoid geimpft worden waren. Das Pferd Nr. 8 hatte einen Normaltiter, und die Antikörper sind nach den beiden Einspritzungen stark gestiegen. Wir haben den Antitoxingehalt dieses Tieres nicht zum Durchschnittswert der anderen 19 Pferde gezählt. Auch hier ist die Zu- und Abnahme des Titers im gleichen Verhältnis verlaufen wie in Tabelle 6.

Die dritte Pferdegruppe wurde mit alaunpräzipitiertem Toxoid intramuskulär immunisiert. Der Aluminiumanteil des 0,4%igen Kalialaunpräzipitat-Impfstoffes entspricht dem Al-Anteil des 3%igen $Al(OH)_3$-Toxoid (2%iges $Al(OH)_3$-Gel als 100%ig betrachtet). In allen 3 Gruppen wurden 6 Wochen nach der ersten Injektion Blutproben genommen und am gleichen Tag die zweite Dosis verabreicht.

Aus Tabelle 8 geht hervor, daß sich die aktive Immunität 10 Tage nach der ersten Injektion bei sämtlichen Pferden genügend entwickelt hat. Diese Antitoxinmenge kann ohne Zweifel gegen jede natürliche Tetanusinfektion schützen. Ein noch krasserer Unterschied besteht zwischen dem Titer der dritten und dem der zwei ersten Gruppen 10 Tage nach der zweiten Injektion. Diesen großen Antitoxingehalt kann man nach drei Impfungen mit gewöhnlichem bzw. mit 1%igem $Al(OH)_3$-Toxoid niemals erreichen. Für die aktive Pferdeimmunisierung haben wir eine Impfdosis von 10 ml gewählt, weil die Tiere diese Impfstoffmenge gut vertragen und eine solide Immunität erhalten. Der verwendete 1%ige $Al(OH)_3$-Impfstoff gibt die gleiche lokale Reaktion wie 0,4%iges Alaunpräzipitat-Toxoid, obschon der Al-Anteil hier 3mal größer war.

5 oder 10 ml subkutan appliziertes Adsorbattoxoid zeigt meistens eine kaum unterscheidbare, lokale Infiltration, die nach 2 bis 3 Tagen zurückgeht. Zur Vermeidung dieser unbedeutenden Impfschwellung haben wir den Impfstoff anstatt subkutan intramuskulär verabreicht. Wir haben viele Hunderte von Pferden mit Adsorbattoxoid immunisiert und nie eine Impfschwellung beobachtet. Zur Verhütung von Aluminiumhydroxyd-Granulomen spritzen die Engländer in der Humanmedizin die Impfstoffe intra-

Tabelle 8 Die Pferde wurden mit 4%igem Kalium-präzipitiertem Tetanustoxoid intramuskulär immunisiert. Die zweite Dosis wurde 6 Wochen später appliziert.

Pferd Nr.	Titer vor der Injektion	Titer nach			
		10 Tage nach 1. Injektion	6 Wochen nach 1. Injektion	10 Tage nach 2. Injektion	6 Wochen nach 2. Injektion
1.	< 0,0025	0,2	0,15	86,00	14,00
2.	< 0,0025	0,12	0,2	47,00	10,00
3.	< 0,0025	0,03	0,08	6,5	0,8
4.	< 0,0025	0,4	0,15	34,00	3,6
5.	< 0,0025	0,09	0,08	1,5	0,1
6.	0,0025	0,06	0,09	3,5	1,4
7.	< 0,0025	0,03	0,1	1,6	0,1
8.	< 0,0025	0,06	0,1	55,00	7,2
9.	< 0,0025	0,03	0,1	5,5	0,8
10.	< 0,0025	0,2	0,15	19,8	4,2
11.	< 0,0025	0,11	0,1	47,00	7,5
12.	< 0,0025	0,06	0,08	3,00	1,6
13.	< 0,0025	0,15	0,1	0,8	0,35
14.	< 0,0025	0,12	0,1	17,0	4,6
15.	< 0,0025	0,1	0,08	4,2	0,6
16.	< 0,0025	0,07	0,2	22,0	4,8
17.	< 0,0025	0,007	0,07	9,0	1,6
18.	< 0,0025	0,09	0,08	38,0	8,2
19.	< 0,0025	0,08	0,05	2,7	0,6
20.	< 0,0025	0,03	2,7	22,0	5,2
Durchschnittstiter		0,101	0,238	21,2	3,86

muskulär (Scheibel). Die intramuskuläre Injektion erzeugt auch eine bessere Immunität. *Allgemein sollte man auch beim Tier für den Adsorbatimpfstoff immer eine sterilisierte Spritze und Nadel benützen wie selbstverständlich beim Menschen.*

Viele Autoren sind der Meinung, daß die aktive Immunität erst 4 bis 6 Wochen nach der Verabreichung des Impfstoffes erfolgt. Man sollte die Geschwindigkeit der Antikörperentstehung zwischen erster und zweiter bzw. dritter Injektion unterscheiden. Unsere Versuchsergebnisse weisen daraufhin, daß humorale Antikörper 7 Tage nach der ersten Vakzination noch fehlen können und erst nach 10 Tagen im Blut nachweisbar sind (s. Tab. 4 und 8).

Wir zeigen die Geschwindigkeit der Titerzunahme einiger Pferde, die vorher 1- bis 3mal aktiv gegen Tetanus immunisiert waren:

Nach:	Titer vor der Injektion	nach 2 Tagen	nach 4 Tagen	nach 6 Tagen	nach 8 Tagen	nach 10 Tagen
2. Injektion	0,18 IE	0,8 IE	1,2 IE	30 IE	34 IE	35 IE
4. Injektion	0,15 IE	0,15 IE	0,2 IE	2,5 IE	4,7 IE	6 IE
3. Injektion	0,75 IE	0,7 IE	1,5 IE	— IE	29 IE	32 IE
3. Injektion	0,45 IE	0,35 IE	0,7 IE	— IE	21 IE	22 IE
4. Injektion	0,015 IE	0,01 IE	0,05 IE	0,2 IE	1 IE	2,2 IE

Diese Zusammenstellung zeigt deutlich, daß die Ausschüttung der Antikörper bei den sensibilisierten Individuen sehr schnell vor sich geht. Die größte Intensität der Antikörper-Bildung nach der ersten Injektion liegt zwischen dem 8. und 12. Tag und nach der zweiten bzw. dritten Injektion zwischen dem 4. und 8. Tag. Die Kenntnis der Immunitätsentstehung nach einer Impfstoffverabreichung kann dem Praktiker die richtige Behandlung eines Verletzten erleichtern.

Die erste Vakzination sollte den Impfling schon nach 10 Tagen gegen eine natürliche Tetanusinfektion schützen. Unsere mit Alaunpräzipitat-Toxoid immunisierten Pferde und Schafe hatten nach dieser Zeit im Blut genügend aktive humorale Antikörper. Nach Saxinger und Heinig waren die Pferde, die einmal mit Tetanus-Adsorbattoxoid geimpft waren, nach 12 bis 20 Tagen gegen 3 tödliche Dosen refraktär. Dieselben Resultate konnten sie auch bei Schafen erzielen. Wenn Eckmann der Ansicht ist, daß die erste Injektion des Tetanustoxoids Menschen noch nicht schützen kann, dann dürfte das an der Dosierung des Antigens liegen. Die erste aktive Impfung sollte auch Menschen nach einer gewissen Zeit schützen. Wir haben keinen Anlaß anzunehmen, daß der Mensch sich schlechter immunisieren läßt als die Laboratoriums- und Haustiere. Nach üblicher Anweisung bekommt eine erwachsene Person 2 Injektionen zu 0,5 ml Adsorbattoxoid in einem Intervall von 3 bis 5 Wochen. Ein erwachsener Mensch sollte aber die dreifache Dosis des Impfstoffes, als vorgeschrieben ist, erhalten. Eckmann gibt zu, daß 1 ml Adsorbat-Impfstoff beim Menschen eine kräftigere Antitoxin-

bildung verursacht als 0,5 ml. Diese höhere Dosis kann einen Menschen 10 Tage nach der ersten Impfung sicher gegen eine natürliche Tetanusinfektion schützen.

d) *Dauer der aktiven Immunität*

Das Tetanus-Toxoid, mit Adjuvantien versehen, erzeugt bei Menschen und Tieren eine ausgezeichnete Immunität. In bezug auf die aktive Immunitätsdauer haben die Humanmediziner in den letzten 3 Jahrzehnten große Erfahrung gesammelt. Sie berichten, daß der aktive Schutz von zwei Injektionen noch nach 5 bis 10 Jahren die gleiche Abwehrbereitschaft besitzt.

Ein Mann, der vor 20 Jahren 3mal aktiv gegen Tetanus immunisiert worden war, hatte sich an der Stirn verletzt und ist an einem leichten, lokalen Tetanus erkrankt. Der Mann wurde ohne Behandlung gesund (mündlicher Bericht von Dr. Stirnemann). Man konnte in der Wunde bakteriologische Tetanusbazillen einwandfrei nachweisen. Zum weiteren Beweis, daß die aktive Immunität lange Zeit im Organismus anhält, haben Wolters und Dehmel sich selbst 2½ bzw. 3½ Jahre nach der aktiven Tetanusimmunisierung 2 bis 3 tödliche Toxindosen injizieren lassen. Sie konnten diese Giftmenge reaktionslos vertragen, obschon die humoralen Antikörper niedrig waren. Becker und Pilz vertreten die Ansicht, daß die aktive Immunität ohne Nachimpfung mindestens 10 Jahre anhält und eine Auffrischung in Abständen von 2 bis 5 Jahren bei der Bevölkerung nicht notwendig sei. Nach Montant und Mottironi besteht über die Dauer des aktiven Impfschutzes mit Toxoid noch keine Klarheit. Andere Autoren behaupten, daß der aktive Schutz nach der «Injection de rappel» 10 Jahre dauern kann. Boyer hat aber bei vorher in bisher üblicher Weise aktiv geimpften Personen 10 Tetanusfälle gesehen.

Es besteht kein Zweifel, daß die aktive Immunität im Organismus des Menschen und des Tieres lange Zeit anhält. Trotz dieser Tatsache haben wir während vieler Jahre einige Beobachtungen und Experimente gemacht. Pettenella spritzte nichtvorimmunisierten Pferden 10 ml Tetanus-Toxoid und nach 10 Tagen die gleiche Menge hochgiftiges Toxin. Die Tiere waren refraktär. In gleicher Weise haben auch wir Pferde behandelt, aber einige Tiere sind an leichtem Tetanus erkrankt. Weiter haben wir 3mal aktiv vorimmunisierten Pferden Toxin an der Halsseite subkutan injiziert: dem ersten 2 ml (1500 Dlm), dem zweiten 9 ml (7000 Dlm). Das erste Tier besaß 0,15 IE/ml, das zweite 0,3 IE/ml im Blut. Die kleinste tödliche Dosis des Toxins war für die Maus 2×10^{-6} ml. Beim ersten Pferd hat sich der lokale Tetanus nach 6 und beim zweiten nach 2½ Tagen entwickelt. Beim zweiten Tier trat eine so starke Halskrümmung auf, daß es mit dem Hinterhuf die Impfstelle angriff und in diesem Moment zu Boden stürzte. Es hatte aber keine Maulsperre, und an den anderen Körperteilen war keine Muskelstarre. Wegen der enorm starken, lokalen Läsion wurde das Tier abgetan. Beim ersten Pferd ist die Halskrümmung allmählich während 3 Wochen zurückgegangen.

Die Pferde, die vor 2 Jahren 2- bis 3mal aktiv gegen Tetanus immunisiert worden waren, hatten meistens Antikörper im Blut. Unter diesen Pferden finden sich jedoch solche Tiere, die keine Antitoxine im Blut besitzen, aber

nach der Auffrischungsinjektion reagieren sie gleich wie diejenigen, die einen Titer hatten. Von einigen Hundert der untersuchten Pferde zeigen wir die Reaktionsfähigkeit derjenigen Tiere, die nach der wiederholten Toxoidapplikation einen niederen oder nicht nachweisbaren Titer aufwiesen.

Pferdenamen	Titer vor der Injektion	Titer 10 Tage nach der Injektion
Trompete	< 0,0025 IE	21 IE
Taucher	< 0,004 IE	9,5 IE
Histrio	0,01 IE	42 IE
Bobina	0,005 IE	10 IE
Pusiola	0,008 IE	60 IE
Cistella	< 0,0025 IE	1,5 IE
Conduite	0,005 IE	36 IE

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß der Organismus des Impflings ohne humorale Antikörper auf eine neu zugeführte kleine Antigenmenge enorm stark reagierte. In diesem Fall kann wegen der potenziellen Immunität keine natürliche Tetanusintoxikation stattfinden. Durch die Antigenprovokation können die Körperzellen in kurzer Zeit und in großen Mengen Antitoxin produzieren, wenn sie vorher einmal mit dem betreffenden Antigen sensibilisiert waren.

Weil über die Dauer der aktiven Immunität noch verschiedene Ansichten bestehen, haben wir in dieser Richtung einen Versuch an aktiv immunisierten Pferden durchgeführt. Leider konnten wir für unseren Versuch nur solche Tiere verwenden, die vor 1½ bis 4¼ Jahren aktiv immunisiert worden waren, da in der Schweiz an Pferden erst seit etwa 5 Jahren in großer Zahl die aktive Prophylaxe durchgeführt wurde.

Zur Durchführung dieses Versuches haben wir die kleinste letale Dosis an 3 Pferden bestimmt. Vor der Intoxikation zeigte keines der 3 Tiere humorale Antikörper im Blut. Zwei Pferde erhielten je 28 mg und das dritte 100 mg trockenes Toxin an der Vorderbrust subkutan. Obwohl beim ersten Tier keine Antitoxine festgestellt wurden, war es gegen 28 mg Toxin widerstandsfähig, und 8 Tage nach der Intoxikation wies es 0,01 IE/ml im Blut auf. Dieses Tier zeigte zwar keine humoralen Antikörper, aber es besaß eine starke potentielle Immunität. Das zweite Pferd, das ebenfalls 28 mg Toxin erhalten hatte, zeigte am 8. Tag eine leichte Tetanuserkrankung und am Morgen des 9. Tages manifesten Starrkrampf. Das Tier wurde gleich geschlachtet. Das dritte Versuchstier, welchem 100 mg trockenes Gift verabreicht wurde, erkrankte nach 5 Tagen an manifestem Tetanus. Dieses Pferd wurde ebenfalls geschlachtet. Wir nehmen an, daß die Toxinmenge von 28 mg eine und 100 mg 3 tödliche Dosen für die Pferde darstellen.

Zur Prüfung der aktiven Immunitätsdauer haben wir 19 Pferde benützt, die zu verschiedenen Zeitpunkten 3mal mit gewöhnlichem Tetanus-Toxoid immunisiert worden waren. Um einen lokalen Tetanus zu vermeiden, wurden allen Tieren wie den obengenannten 3 Pferden 3 letale Dosen an der Vorderbrust im lockeren Gewebe subkutan injiziert. Nach der Ankunft der Versuchstiere wurde nicht auf den Antitoxin-Gehalt im Blut geachtet, sondern die Blutproben genommen und gleich Toxin injiziert.

Aus der Tabelle 9 ist zu entnehmen, daß sämtliche Pferde vor der Intoxi-

Tabelle 9 Prüfung der Schutzdauer nach dreimaliger aktiver Immunisierung der Pferde. Den Tieren wurde 3 Dlm des Toxins injiziert.

Pferdenamen	Zeitdauer nach letzter Toxoidinjektion gerechnet nach Jahren	Titer vor der Intoxikation	Titer 10 Tage nach der Intoxikation
Calvin	2	0,01 IE	0,9 IE
Afragola	3	1,2 IE	6,5 IE
Dieburg	2 ¼	0,2 IE	5,4 IE
Astrid	1 ½	0,01 IE	5,4 IE
Biskra	2	0,2 IE	4,5 IE
Cuilmore	1 ¼	0,015 IE	0,4 IE
Cuzna	4	0,3 IE	12 IE
Rumba	3	0,12 IE	4,5 IE
Culebrina	2	0,005 IE	3,2 IE
Agosto	3	0,4 IE	3,3 IE
Leda	3 ¼	5,0 IE	14 IE
Ahnung	2 ½	0,02 IE	4,2 IE
Dusternis	2	0,01 IE	3,0 IE
Dagaly	3	0,12 IE	2,3 IE
Custozza	2	0,04 IE	1,0 IE
Botany	3	0,005 IE	0,3 IE
Ritroso	3	0,8 IE	7,0 IE
Athanasia	3	0,025 IE	0,7 IE
Wullowa	4 ¼	0,5 IE	3,0 IE

kation Antikörper im Blut besaßen. Nach der Intoxikation mit 3 tödlichen Dosen sind sie weder an einem allgemeinen noch lokalen Tetanus erkrankt. Im Verhältnis zur verabreichten Giftmenge ist der Titer bei allen Versuchstieren stark gestiegen. Diese Versuchsresultate weisen darauf hin, daß nicht nur die potentielle Immunität jahrelang im Organismus bleiben kann, sondern auch die humoralen Antikörper. Woher kommt diese Persistenz des aktiven Antitoxins im Blut? Nach unserer Kenntnis gibt es zwei Möglichkeiten: Die Antikörper werden durch den Tetanus-Antigenreiz immer wieder neu gebildet, oder es besteht eine gesetzmäßige regulierende Ausschüttung durch Körperzellen, die vorher sensibilisiert worden waren.

Wenn ein relativ hoher Antitoxintiter sukzessiv abnimmt, dann kann auch eine niedrige Antikörpermenge (0,1 bis 0,005 IE/ml) im Laufe der Zeit vollständig aus dem Blut verschwinden. In Wirklichkeit sehen wir, daß die humoralen Tetanus-Antitoxine nur bei vereinzelten Individuen nach längerer Zeit vollkommen ausgeschieden werden. Antigen in Spuren kann bloß eine kleine Antitoxinmenge produzieren. Nur solche Tiere können ein großes Antitoxinquantum erzeugen, die ein großes Reaktionsvermögen besitzen. Aus dieser Überlegung sind wir der Ansicht, daß die Antikörper-Persistenz der aktiven Prophylaxe durch den Reiz des Tetanusantigens zustande kommt.

Summa summarum können wir sagen, *daß der Mensch und besonders die Tiere nach der aktiven Prophylaxe lebenslang gegen Tetanus immun sein kön-*

nen, wenn die Impflinge genügend Antigen bekommen haben und nach der Regel geimpft sind.

e) *Immunitätsübertragung an Neugeborenen*

Es ist eine bekannte Tatsache, daß das Kolostrum und die Milch, abgesehen von ihrem großen Nährwert, für den allgemeinen Gesundheitszustand des Säuglings von großer Bedeutung sind, zudem verleihen sie einen vorübergehenden Schutz gegen Infektionskrankheiten. Die Antikörper sind entweder beim Neugeborenen passiv von der Mutter her durch die Plazenta erworben oder sie erhalten sie in den ersten Lebenstagen passiv durch Kolostrum und Milch. Eine aktive Immunität ist beim Neugeborenen umstritten.

Nach heutiger Kenntnis werden bei gewissen Tierarten normalerweise keine mütterlichen Antikörper auf den Fötus übertragen. In diesem Fall erhält das Neugeborene die Antikörper mit dem mütterlichen Kolostrum und der Milch über den Verdauungstrakt. Beim Menschen und bei verschiedenen Tierarten bekommt der Fötus die passive Immunität auch diaplazentar. Die Übertragung der Antikörper von der Mutter auf das Kind hängt hauptsächlich vom histologischen Bau der Plazenta ab. Auf Grund der Plazentastruktur unterscheidet Grosser bei Säugetieren 4 Hauptgruppen. Bei den ersten 2 Gruppen erfolgt die Durchlässigkeit der Antikörper beinahe ausschließlich über die Brustdrüsen und bei der 4. Gruppe über die Plazenta. Zwischen diesen beiden Gruppen liegt noch eine Zwischenstufe, wonach das Muttertier die Antikörper dem Fötus über die Plazenta spendet und das Neugeborene sie außerdem noch über die Milchdrüse erhalten kann. Zu dieser Zwischenstufe gehören Hündin, Katze usw. Die erste Gruppe repräsentieren Stute, Kuh, und die vierte Gruppe Frau, weibliche Primaten und Nagetiere. Bei Frauen mit hohem Immunitätsgrad enthält das Kolostrum auch Antikörper.

Die neugeborenen Säuglinge besitzen fast kein Gamma-Globulin. Sie erhalten dies erst nach dem Saugen von Kolostrum und im Laufe der ersten Lebenswochen.

Die Neugeborenen können durch Schlundsonde zugeführtes arteigenes Serum länger und schneller vom Darm in das Blut resorbieren als artfremdes Serum. Im ersten Fall ist dieser Prozeß bei den Säuglingen bis zum 20. Tag und im zweiten Fall bis zum 10. Tag nach der Geburt möglich.

Wir haben zwei neugeborene Fohlen eines gegen Tetanus vorimmunisierten Muttertieres, die von zwei verschiedenen Geburten stammten, auf übertragene passive Antikörper in verschiedenen Zeitintervallen geprüft. Vor einigen Jahren ist ein Fohlen von dieser Stute, welche damals noch nicht immunisiert war, gleich nach der Geburt an einem Tetanus erkrankt und eingegangen. Ein paar Jahre später wurde dieses Muttertier aktiv gegen Tetanus immunisiert. Vor der Immunisierung hatte es Normalantitoxin von 0,015 IE/ml im Blut. Die erste Impfung wurde der trächtigen Stute 2½ Monate, die zweite 6 Wochen vor der Geburt gemacht. 4 Tage vor der Geburt zeigte das Tier 7 IE/ml im Blut. Für die beiden ersten Injektionen wurde das native Toxoid verwendet. Das Muttertier und das Neugeborene hatten folgenden Antitoxin-Gehalt nach verschiedenen Zeitabschnitten:

	nach einem Monat	nach 2½ Monaten	nach 6 Monaten
Muttertier	5,4 IE	2,6 IE	1,7 IE
Fohlen	1,6 IE	0,7 IE	0,15 IE

Aus diesen Ergebnissen sehen wir, daß das Fohlen nach 6 Monaten noch vollkommen genügend Antikörper gegen eine natürliche Tetanus-Intoxika-

tion besaß. In diesem Fall wäre es noch zu früh, dieses Tier aktiv zu immunisieren, da diese Antitoxin-Menge das Antigen zu stark neutralisieren könnte. In der Folge ist der Titer beim Fohlen nach 6 Monaten viel rascher gesunken als beim Muttertier. Das spricht dafür, daß beim Fohlen bloß eine passive Immunität vorhanden war. Immerhin hatte es nach einem Jahr noch 0,005 IE/ml im Blut.

Bei derselben Stute wurde ein Monat vor der zweiten Geburt eine «Injection de rappel» vorgenommen. 10 Tage nach dieser Injektion war der Titer 28 IE/ml. Nach der Geburt wurde hauptsächlich die Abnahme der Antikörper in der Milch verfolgt:

Muttertier:	einen Monat nach der Geburt	15,5 IE/ml
Fohlen:	einen Monat nach der Geburt	0,3 IE/ml
Kolostrum:	2 Tage vor der Geburt	6,5 IE/ml
Milch:	18 Stunden nach der Geburt	0,9 IE/ml
	9 Tage nach der Geburt	0,35 IE/ml
	einen Monat nach der Geburt	0,15 IE/ml
	2½ Monate nach der Geburt	0,05 IE/ml

Die Zusammenstellung zeigt uns, daß der Titer beim zweiten Fohlen einen Monat nach der Geburt 5mal niedriger war als beim ersten Fohlen, obwohl das Muttertier einen Monat nach der zweiten Geburt einen 3mal höheren Titer hatte.

Der Tetanus neonatorum kommt nicht nur bei Tieren, sondern auch bei Menschen vor. Nach Scheibel erkranken in Dänemark pro Jahr mehr als 30 neugeborene Kinder an Tetanus. Zum Schutz der Neugeborenen gegen Starrkrampf-Erkrankung sollte man die Mutter bzw. die Muttertiere im letzten Drittel der Gravidität aktiv immunisieren. Bei denjenigen Individuen, die vor längerer Zeit aktiv geimpft worden waren, wäre eine Auffrischungs-Injektion am Platze, weil ihnen die genügenden humoralen Antikörper fehlen könnten, da die latente zelluläre Immunität nicht übertragbar ist.

6. Diskussion

a) *Die Abnahme der passiven Antikörper*

Aus der human-medizinischen Praxis sehen wir, daß in seltenen Fällen ein Mensch nach einer passiven Prophylaxe mit heterologem Serum einen eventuell sogar tödlichen Schock bekommen kann, was wir bei den Haus- und Laboratoriumstieren nach einer Injektion nie beobachten konnten. Anderseits ist die Ausscheidung des homologen und heterologen Serums bei den kleinen Laboratoriumstieren schneller als bei den großen Haustieren. Diese unterschiedliche Ausscheidung des Serums sollte man im Stoffwechselvorgang suchen.

Im Organismus sind sämtliche Zellen einem ständigen Umbau, Neubau, Abbau unterworfen, was entsprechende Energie erfordert. Da kleine Individuen einen relativ höheren Energieverbrauch aufweisen, muß ihr Eiweißumsatz rascher verlaufen. Der rasche Eiweißumsatz bei den kleinen Tieren

wird die Ursache sein, warum bei den Kaninchen und besonders bei den Meerschweinchen die passiven Antikörper schneller aus dem Organismus ausscheiden als bei den großen Haustieren. Weiter fanden wir, daß bei 20 Pferden die aktiven Tetanus-Antitoxine während 32 Tagen durchschnittlich auf den 5,4ten Teil absanken. In der gleichen Zeit nach der passiven Immunisierung mit heterologem Serum sanken die Titer ab: beim Pferd auf den 6,8-, beim Schaf auf den 7,1- und beim Hund auf den 11ten Teil. Zwischen aktiver und passiver Antitoxin-Abnahme ist ein relativ kleiner Unterschied, und die Ursache der Ausscheidung muß wieder im Stoffwechselprozeß gesucht werden.

Inwieweit der Organismus das artfremde Eiweiß für den eigenen Haushalt-Bedarf benützt, wissen wir nicht genau. Es ist aber anzunehmen, daß der Wirt sich auch das umgebaute artfremde Eiweiß durch enzymatische Prozesse für den eigenen Organismus zunutze machen wird. Nach mehrmaligen Applikationen wird das heterologe Serum weniger toleriert, weil der Körper durch den wiederholten Reiz Antikörper gegen das betreffende Eiweiß gebildet hat, was dessen Eliminierung aus dem Blut beschleunigt.

b) *Zur passiven Prophylaxe*

Die Versuche über die Dauer der passiven Immunität haben gezeigt, daß die Antikörper nach der Lebewesenart und dem Alter dosiert werden müssen. Die jungen Individuen und kleinen Tierarten brauchen im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht viel mehr Antikörper als Erwachsene und große Tierarten. Beispielsweise nach der subkutanen Verabreichung der gleichen arteigenen Antitoxin-Menge pro Gramm Körpergewicht ist der Titer 14 Tage später bei den Meerschweinchen 0,015 IE und beim Pferd 0,16 IE/ml im Blut. Bei heterologem Serum findet man einen noch krasseren Unterschied zwischen diesen beiden Tierarten.

Im allgemeinen kann das arteigene Antitoxin von 0,02 IE/g Körpergewicht während 14 bis 21 Tagen gegen eine natürliche Tetanus-Intoxikation schützen. Aber dieselbe Antitoxin-Menge als artfremdes Serum kann zwar die großen Haustiere in der gleichen Zeit noch schützen, jedoch die kleinen Laboratoriumstiere nicht mehr. Verschiedenen Autoren nach zu urteilen gilt letzteres auch beim Menschen, der als Antitoxin stets heterologes Serum erhielt. In diesem Fall sollte man die Dosen *des heterologen Serums bei Menschen und bei kleinen Tierarten verdreifachen und zwar 0,06 IE/g Körpergewicht.* Nach dieser Berechnung soll ein Mann nach der Verletzung 5000 IE erhalten. Auch Regamey (1955) und Schlegel (1951) konnten am Menschen nachweisen, daß die Dosis von 1500 IE die untere Schutzgrenze nach 7 bis 8 Tagen und die Dosis von 5000 IE dieselbe erst nach 17 bis 18 Tagen erreichen kann.

Beim verletzten Pferd ergibt die passive Prophylaxe in der vorgeschlagenen Dosierung einen genügenden 3wöchigen Schutz gegen den Starrkrampf.

c) *Zur simultanen Prophylaxe*

Man kann sich gut vorstellen, daß die passiven Antikörper bei der Simultan-Impfung einen gewissen Teil des zugefügten Tetanus-Toxoid im Organismus neutralisieren, wie es nach der natürlichen Intoxikation geschieht. Umgekehrt sind die passiven Antikörper auch von Antigen beinahe um die Hälfte herabgesetzt. In diesem Fall kann das Antigen im Organismus nicht in vollem Umfang wirken. Aber nach Ramon und Lafaille, Heinig, Wolters und Dehmel hat die einmalige Simultan-Impfung genügend Antikörper gebildet, um einer natürlichen Intoxikation zu begegnen. Auf Grund der Versuche der obengenannten Autoren vertreten Becker und Pilz die Ansicht, daß der Arzt bzw. Tierarzt nach der Simultan-Prophylaxe nicht gezwungen ist, 14 Tage später wieder eine Simultan- bzw. Toxoid-Nachimpfung vorzunehmen.

Eckmann fand bei den Menschen, die vor 1 bis 6 Jahren gleichzeitig mit Serum und Toxoid geimpft waren, keine humoralen Antikörper, aber nach der Nachimpfung mit Antigen stieg der Titer bei allen Personen. Nach ihm beginnen die aktiven Antikörper erst nach 3 Wochen zu wirken. Regamey und Aegerter dagegen fanden, daß die passive Immunität beim Impfling 7 bis 10 Tage nach der Sero-Vakzination abgelaufen ist und die aktiven Antikörper noch nicht gebildet sind.

Unsere Versuchsergebnisse an Schafen und Meerschweinchen weisen daraufhin, daß die passiven Antitoxine der Simultan-Impfung das Antigen stark gehemmt haben. Hier sind keine humoralen Antikörper entstanden, sondern ausschließlich zelluläre Reaktionsbereitschaft.

Auf Grund dieses Befundes sollten Arzt und Tierarzt eine Nachimpfung mit Toxoid nach der Sero-Vakzination nicht unterlassen, besonders bei großen, beschmutzten Rißwunden, perforierenden Knochenbrüchen, Verbrennungen usw. Nach dieser kombinierten Prophylaxe ist es erforderlich, 10 bis 14 Tage später eine Nachimpfung mit Adsorbattoxoid vorzunehmen; so können wir den Spät-Tetanus besser bekämpfen. Der Zeitpunkt dieser aktiven Applikation hängt von der Ausscheidung der passiven Antikörper ab. Wenn das heterologe Serum mutmaßlich nach 10 Tagen unter die Schutzschwelle gefallen ist, ist die Verabreichung des Toxoids in dieser Zeit notwendig. Die *Toxoid-Injektion erfolgt 10 Tage nach der Simultan-Impfung, wenn die Person 3000 IE Antitoxin bekommen hat und nach 14 Tagen, wenn der Impfling 5000 IE erhalten hat.*

Im Hinblick auf die aktive Immunitäts-Entstehung können wir die erste, alleinige Toxoid-Nachimpfung nach der Sero-Vakzination mit der ersten Injektion der aktiven Prophylaxe vergleichen, und die zweite Nachimpfung nach 6 bis 12 Wochen entspricht auch der zweiten aktiven Immunisierung. Es muß angenommen werden, daß die Immunität nach der ersten Nachimpfung etwas stärker ist als nach der ersten Injektion der aktiven Prophylaxe, weil die aktiven Antikörper schon nach 4 Tagen gebildet sind. Zur Ver-

stärkung der Immunität folgt die Auffrischungs-Injektion (Injection de rappel) wie üblich nach einem oder mehreren Jahren.

Für die Simultan-Impfung und Nachimpfung sollte man ausschließlich Adsorbat-Impfstoff verwenden. Der Erfolg dieses Impfverfahrens hängt auch sehr viel von der Dosierung ab. Die Tabelle 5 zeigt uns, daß die Doppel-Dosis des Impfstoffes bei der Simultan-Prophylaxe mehr Meerschweinchen gegen 3 Dlm schützte als eine Halb-Dosis. Analog sollte eine *verletzte Person anstatt 0,5 ml 1 bis 2 ml Adsorbattoxoid intramuskulär erhalten*, besonders bei schweren Läsionen. Aus der gleichen Tabelle sehen wir weiter, daß alle passiv immunisierten Tiere mit der gleichen Antitoxin-Menge, wie die simultan geimpften, 17 Tage später 3 tödlichen Dosen nicht widerstanden; dagegen blieb ein Teil der sero-vakzinierten Tiere gesund, oder die erkrankten überlebten.

Die Versuche zeigen deutlich, daß die immunisierten Meerschweinchen 4 bis 6 Tage nach der ersten aktiven Nachimpfung der Sero-Vakzination immun waren (s. Tab. 5a), was bei der ersten Injektion der aktiven Prophylaxe nach der gleichen Zeit nicht der Fall ist. Infolgedessen wurde das schutzlose Intervall verkürzt, und somit ist das kombinierte Impfverfahren der rein passiven Prophylaxe überlegen.

Die simultane Tetanus-Prophylaxe kommt nur dort in Frage, wo die Verletzten noch nie aktiv immunisiert waren. Weiter ist dieses Immunisierungs-Verfahren dort angezeigt, wo die betreffenden Individuen ein artfremdes Immun-Serum erhalten müssen und eventuell das betreffende Eiweiß wegen Allergie nicht vertragen können.

Im Gegensatz zum Menschen sind die Vorteile der simultanen Prophylaxe beim Pferd nicht so groß. Wenn zusätzlich aktiv immunisiert werden soll, erfolgt die erste Toxoid-Injektion besser 3 Wochen nach der passiven Prophylaxe.

d) *Zur aktiven Immunität*

In der Human- und Veterinärmedizin kann kaum jemand am Erfolg der aktiven Schutzimpfung gegen den Tetanus zweifeln. Die aktive Prophylaxe mit Alaun-Toxoid zeigt eindeutig, daß zum Beispiel die Pferde 10 Tage nach der ersten Injektion gegen eine vielfache tödliche Dosis vollkommen immun sind (Tab. 8). Nach der zweiten Impfung im Intervall von 6 bis 12 Wochen bekommen die Tiere eine Immunität, die auf Lebzeiten gegen eine natürliche Tetanus-Intoxikation schützen kann. Nach einem oder mehreren Jahren kann eine «Injection de rappel» die aktive Immunität noch verstärken. Diese Auffrischungsinjektion ist besonders beim Menschen empfehlenswert, da er im Verhältnis eine kleinere Toxoiddosis erhält und normalerweise länger lebt als Haustiere. Nach verschiedenen Autoren entsteht die langdauernde Immunität auch bei Menschen. Wenn der Mensch und das Pferd nach einer bagatellen Verletzung an einem Starrkrampf erkranken können, *dann sollte die ganze Bevölkerung im Kindesalter und der ganze Pferdebestand aktiv gegen Tetanus*

immunisiert werden. Es kommt nicht selten vor, daß man bei den Erkrankten keine Wunde findet. In solchen Fällen befinden sich die Tetanus-Bazillen wahrscheinlich irgendwo im gesunden oberflächlichen Gewebe, wo sie sich an durch Druck bzw. Schlag lädierter Stelle vermehren und eine Intoxikation verursachen könnten. Schon die erste aktive Tetanus-Toxoid-Injektion sollte jeden Menschen und jedes Tier gegen eine natürliche Intoxikation schützen. Wenn dies nicht der Fall ist, liegt die Ursache in der Dosierung oder an der Impfstoffqualität. Das Immunisierungsvermögen des Adsorbat-Impfstoffes ist gegenüber dem gewöhnlichen Toxoid nach unseren Versuchen 68mal größer (Tab. 6 und 8).

Zur Erzielung einer soliden aktiven Immunität sollten erfahrungsgemäß Pferd und Rind 10 ml, das Schaf 2 ml und der Hund 0,5 bis 2 ml Adsorbat-Impfstoff erhalten.

Nach üblicher Gebrauchsanweisung bekommt der Mensch 0,5 ml Adsorbat-Impfstoff oder 1 bis 2 ml gewöhnliches Toxoid. Das erscheint im Vergleich zu den Haus- und Labortieren als zu wenig Antigen. Es wundert uns nicht, daß der Mensch nach der ersten Toxoid-Injektion noch keinen Schutz besitzt. Bei der aktiven Prophylaxe sollte er 1 bis 2 ml Adsorbat-Toxoid bekommen. Auf alle Fälle ist *die Dosis von 0,5 ml Impfstoff bei der Simultan-Impfung zu niedrig.* In diesem Fall sollte man ihm 2 ml Adsorbat-Toxoid verabreichen. Nach der Einspritzung einer größeren Impfstoff-Dosis besteht kein Anlaß, eine lokale Reaktion zu befürchten. Es ist empfehlenswert, die Adsorbat-Impfstoffe anstatt subkutan intramuskulär zu applizieren. Der so injizierte Impfstoff kann sich lokal besser verteilen, leichter resorbiert werden, und es entsteht keine lokale Induration. *Die benützten Spritzen und Nadeln müssen selbstverständlich steril sein.*

Tetanus-Erkrankungen können auch bei Neugeborenen vorkommen. Deshalb ist die aktive Immunisierung der Mutter während der Gravidität angezeigt. Der Fötus bekommt die nötigen Antikörper diaplazentar und das Neugeborene durch die Milchdrüsen.

Leonhard und Varley fanden, daß die Sulfate, die nach der Zugabe des Alauns in das Toxoid entstehen, bei Pferden eine Nierenschädigung verursachen. Der Mensch bekommt auf einmal 0,004 g und das Pferd 0,04 g Alaun pro aktive Impfdosis. Auch nach der Immunisierung der Tiere mit großen Alaun-Toxoid-Dosen konnten wir niemals eine solche Schädigung feststellen.

Zusammenfassung

1. Die Tetanus-Antikörper des homologen Serums, von welchem einem Pferd 0,5 IE/g Körpergewicht intravenös injiziert wurden, sind allmählich während 67 Tagen von 10,8 auf 1,6 IE/ml gesunken. Die Kurve der zweiten wiederholten Injektion, die im Intervall von 67 Tagen verabreicht wurde, verlief parallel zur ersten Injektionskurve.

2. Einem zweiten Pferd wurde die gleiche Dosis, aber von heterologem Serum, in gleicher Weise injiziert wie beim ersten Tier. Hier sind die Antikörper von 12,1 auf 0,005 IE/ml während 60 Tagen sukzessiv gesunken. Nach der zweiten Injektion, die

60 Tage später verabreicht wurde, sank der Titer von 11,2 auf 0,02 IE/ml während 14 Tagen, und nach zwei weiteren Wochen konnte man keine Antikörper mehr nachweisen. Durch die Präzipitations-Reaktion wurde artfremdes Serum 46 Tage nach der ersten Injektion bei 0,12 IE/ml und 14 Tage nach der zweiten Applikation bei 0,02 IE/ml nachgewiesen.

3. Dieselbe Antikörper-Menge des heterologen Serums wurde auch zwei Schafen verabreicht: das erste erhielt das Serum intravenös und das zweite subkutan. Bei beiden Tieren verliefen die beiden Kurven parallel wie beim Pferd mit homologem Serum. Jedoch beim subkutan geimpften Schaf war der Titer im Blut markant niedriger als beim ersten Schaf und bei den Pferden. Das heterologe Serum konnte man mit Präzipitations-Reaktion beim ersten Schaf 77 Tage nach der ersten Injektion bei 0,13 IE/ml im Blut feststellen.

4. Nach zwei subkutanen Applikationen des heterologen Serums im Intervall von 63 Tagen war der Titer beim Hund noch niedriger als beim zweiten Schaf nach subkutaner Injektion; die beiden Kurven aber sind parallel verlaufen.

5. Wenn man als passiv schützenden Antikörper-Gehalt 0,1–0,05 IE/ml im Blut annimmt, dann reicht eine Dosis von 1500 IE weder in heterologem noch in homologem Serum für ein Pferd aus. 5000 IE sind auch zu knapp. Aber 7500 bis 10 000 IE des heterologen oder homologen Serums können ein Pferd 3 Wochen lang gegen eine natürliche Tetanus-Intoxikation schützen. Die passiven Antikörper des heterologen Serums von 1500 IE schützen nicht alle Schafe 3 Wochen lang. Das homologe Serum von 0,02 IE/g Körpergewicht kann alle Tierarten 21 Tage schützen, dagegen schützt eine dreifache Dosis des artfremden Serums Kaninchen 14 Tage und eine vierfache Dosis Meerschweinchen etwa 10 Tage. Analog sollte der Mensch zur passiven Prophylaxe anstatt 1500 IE 5000 IE erhalten.

6. Nach Simultan-Impfung bei Meerschweinchen entsteht eine gegenseitige Hemmung von Antitoxin und Toxoid. Das Antigen hat im Verhältnis zum Antikörper mehr eingebüßt. Durch das Antigen haben die passiven Antikörper 48% ihrer Wirksamkeit innert 7 Tagen ebenfalls verloren. Die Sero-Vakzination ist der passiven Prophylaxe mit heterologem Serum überlegen. Durch eine Nachimpfung von Toxoid, 10 bis 14 Tage nach der Simultan-Impfung, wird das schutzlose Intervall stark verkürzt.

7. Bei 120 untersuchten Rindern wurden 58 und bei 84 untersuchten Pferden 10 Tiere mit natürlichem Antitoxin festgestellt.

8. Der Adsorbat-Impfstoff erzeugt bei den Pferden eine 68 mal stärkere Immunität als gewöhnliches Toxoid. 10 Tage nach der ersten Injektion mit Adsorbat-Impfstoff sind die Tiere vollkommen immun. Die Pferde, die vor 4 Jahren 3 Injektionen gewöhnliches Toxoid erhalten haben, vertragen 3 tödliche Dosen reaktionslos.

9. Zwischen der ersten und der zweiten Toxoidinjektion beträgt das Zeitintervall bei der aktiven Prophylaxe 6 bis 12 Wochen.

10. Das für den Impfstoff verwendete Aluminiumhydroxyd-Gel soll auf seine Aktivität als Adjuvans geprüft werden.

11. Die während der Gravidität aktiv immunisierte Mutterstute kann dem neugeborenen Fohlen reichlich Tetanus-Antikörper durch das Kolostrum und die Milch spenden, so daß nach 6 Monaten das Neugeborene genügend Antikörper im Blut besitzen kann.

Résumé

On a contrôlé la diminution de l'antitoxine tétanique hétérologue et homologue à hautes doses chez des chevaux, des moutons et le chien. Après l'administration du sérum immunisant hétérologue avec intervalle de deux mois, les courbes sont restées parallèles. Chez le cheval, en revanche, le titre est tombé beaucoup plus rapidement, après la seconde application, qu'avec le sérum homologue. Les anticorps injectés par

voie sous-cutanée apparaissent en plus petite quantité dans le sang qu'après une injection intraveineuse.

Les lapins et surtout les cobayes éliminent le sérum hétérologue beaucoup plus rapidement que l'homme et les grands animaux domestiques. En général, une dose de sérum homologue de 0,02 UI/g par kg de poids vif est nécessaire pour une prophylaxie passive. Pour cette même prophylaxie, il faut recourir à une dose 3–4 fois plus grande de sérum hétérologue.

Lors de vaccination simultanée, une dépréciation réciproque s'exerce entre l'antitoxine et l'antigène. Lorsqu'on recourt à un sérum d'une autre espèce, l'immunisation simultanée par revaccination avec un toxoïde adsorbé est supérieure à la prophylaxie purement passive.

On a décelé chez les chevaux et surtout chez le bœuf un taux élevé d'antitoxine tétanique naturelle.

Le vaccin tétanique adsorbé engendre chez les chevaux une immunité 68 fois plus forte qu'un toxoïde ordinaire. L'hydroxyde d'alumine devrait être contrôlé quant à son activité avant emploi.

Les chevaux ayant été immunisés activement 3 à 4 ans auparavant, résistent à 3 doses mortelles.

La jument qui a été immunisée activement pendant la gravidité, transmet avec abondance à son poulain nouveau-né des anticorps tétaniques au moyen du colostrum et du lait.

Riassunto

Si è controllato la diminuzione dell'antitossina tetanica eterologa e di quella omologa a dosi elevate nei cavalli, nei montoni e nel cane. Dopo la somministrazione del siero eterologo immunizzante con intervallo di due mesi le curve sono rimaste parallele, mentre nel cavallo il titolo dopo la seconda applicazione è diminuito molto più in fretta che nel siero omologo. Gli anticorpi iniettati sottocute compaiono in minore quantità nel sangue che dopo un'iniezione endovenosa.

I conigli e soprattutto le cavie eliminano più rapidamente il siero eterologo che l'uomo ed i grandi animali. In generale una dose di siero omologo di 0,02 UI g per kg di peso vivo è necessaria per una profilassi passiva. Per questa medesima profilassi bisogna ricorrere ad una dose 3–4 volte maggiore di siero eterologo.

In caso di vaccinazione simultanea, si verifica un deprezzamento reciproco fra l'antitossina e l'antigene. Quando si ricorre ad un siero di altra specie, l'immunizzazione simultanea per rivaccinazione con un'anatossina adsorbita è superiore alla profilassi puramente passiva.

Nei cavalli e soprattutto nei bovini si è accertata una percentuale forte di antitossina tetanica naturale.

Il vaccino tetanico, adsorbito produce nel cavallo un'immunità 68 volte più intensa dell'anatossina ordinaria. L'idrossido di alluminio dovrebbe essere controllato nella sua attività prima dell'uso.

I cavalli immunizzati attivamente 3–4 anni prima, resistono a tre dosi mortali.

La cavalla che è stata immunizzata durante la gestazione, trasmette in abbondanza al suo puledro neonato gli anticorpi tetanici con il colostro ed il latte.

Summary

The elimination of large doses of heterological and homological tetanus-antitoxin was tested on horses, sheep and dogs. After administration of the heterological immune serum at an interval of two months both graphs ran parallel, but in the horse the titre sank after the second dose much more quickly than with the homological serum. Antibodies injected subcutaneously appear in smaller quantities in the blood than those injected intravenously.

In rabbits and still more in guinea-pigs the heterological serum was expelled much more rapidly than in human beings and large domestic animals. In general a dose of 0,02 I. U. pro gram body weight of homological serum is required for passive prophylaxis, while for the same prophylaxis three or four times as much heterological serum is necessary.

Simultaneous vaccination causes the antitoxin and the antigen to act unfavourably upon each other. When serum is used from another species, simultaneous immunisation with adsorbatetoxoid-revaccination is superior to purely passive prophylaxis.

In horses and still more in cattle a great proportion of natural tetanus antitoxin was found.

Tetanus adsorbate-vaccine produces in the horse 68 times as effective immunity as normal toxoid. Aluminium hydroxide should be tested for its activity before use.

Horses immunised three or four years previously are resistant to three lethal doses.

Mares immunised actively during pregnancy give the new-born foal aboundant tetanus antibodies through the colostrum and the milk.

Literatur

Baus A.: Münch. med. Wschr. 918 (1954). – Becker M. und Pilz H.: Arch. exp. Vet.-Med. *9*, 648 (1955). – Bianchi R.L.: Inaug. Diss. Bern 1962. – Chodnik, Watson und Hepple: The Vet. Record *71*, 43, 904 (1959). – Dehmel H.: Zschr. f. Imm.-Forsch. *106*, 174 (1949). – Eckmann L.: Schweiz. med. Wschr. *86*, 641 (1956); ebenda *89*, 311 (1959); Deutsch. med. Wschr. *82*, 435 (1957); Tet. Prophyl. u. Therapie, Beno Schwabe Basel 1960; Tägl. Praxis *1*, 227 (1960). – Eisler M. und Löwenstein E.: Zbl. f. Bakt. *61*, 271 (1911). – Eisler M. und Eibel: zit. nach Schmidt, H.: Pathol. Therapie u. Prophyl. des Tetanus, Marburg/Lahn 1952. – Farago und Ujhelyi: Zschr. f. Imm.-Forsch. *101*, 178 (1942). – Finger H.: Zschr. f. Imm.-Forsch. *122*, 15 (1961). – Gelz H.J.: Tierärztl. Rundsch. *45*, 424 (1939). – Glenny A.T.: zit. nach Schmidt H.: Grundl. spezif. Therapie u. Prophyl., Berlin 1940. – Grosser: zit. nach Schmidt H.: Fortschritte der Serologie, 1955. – Hamburger F.: W.kl. Wschr. *37* (1916). – Heinig A.: Arch. f. exp. Vet.-Med. *8*, 394 (1954). – Jander und Spandau: Lehrbuch d. anorg. Chemie, Berlin 1960. – Kayser W.: Tierärztl. Rundsch. *171* (1932). – Krech Ul.: Zschr. f. Imm.-Forsch. *106*, 241 (1949). – Leonhard und Varley: zit. nach Schmidt H.: Grundl. spezif. Therapie u. Prophylaxe, Berlin 1940. – Leuthold A.: Schweiz. Arch. Tierheilk. *103*, 1 (1961). – Mörl: Deutsch. Zschr. f. Chirurg. *284*, 125 (1956). – Montant und Mottironi: Schweiz. med. Wschr. *5*, 108 (1955). – Pfützner W.: Zschr. f. Infek.-Kr. u. Hyg. *51*, 43 (1937). – Piringer: Zbl. f. Bakt. I. Org. *141*, 375 (1938). – Ramon G. und Falchetti E.: C.r. Soc. Biol. *118*, 1039 (1935). – Ramon G. und Lafaille A.: zit. nach Schmidt H.: Grundl. Spezif. Therapie u. Prophyl., Berlin 1940. – Regamey R. und Schlegel J.: Schweiz. med. Wschr. *80*, 919 (1950); Schweiz. Z. Path. Bakt. *14*, 550 (1951). – Regamey R. und Aegerter W.: Schweiz. Z. Path. Bakt. *14*, 554 (1951). – Regamey R.: Praxis *44*, 268 (1955); Ergebn. Mikrobiol. Imm.-Forsch. exp. Ther. *32*, 270 (1959). – Römer P.: Zschr. f. Imm.-Forsch. *1*, 171 (1909); ebenda *1*, 363 (1909). – Römer P. und Sames Th.: Zschr. f. Imm.-Forsch. *4*, 270 (1910). – Saxinger und Heinig A.: Mh. Vet.-Med. *6*, 434 (1951). – Scheibel J.: Zbl. f. Bakt. I. Ref. *163* (1957). – Schlegel J.: Helvet. Chirurg. Acta *18*, 378 (1951); Deutsch. Zschr. f. Chirurg. *284*, 80 (1956). – Schmidt H.: Grundl. Spezif. Therapie u. Prophylaxe, Berlin 1940; Fortschritte der Serologie, Darmstadt 1955; Pathog. Therapie u. Prophyl. des Tetanus, Marburg/Lahn 1952. – Seemüller H.: Schweiz. Z. Path. u. Bakt. *6*, 120 (1943). – Seibold und Bachmann: Deutsch. med. Wschr. *80*, 1188 (1955). – Spronck C. und Hamburger F.: zit. nach Eisler: Handbuch der path. Mikroorg. Bd IV, 2 1928. – Tenbroeck und Bauer: zit. nach Schmidt H.: Grundl. spezif. Therapie u. Prophylaxe, Berlin 1940. – Weisschedel E.: Deutsch. Zschr. f. Chirurg. *284*, 138 (1956). – Wiedhopf: Deutsch. Zschr. f. Chirurg. *232*, 105 (1931). – Wolters K.L.: Berl. tierärztl. Wschr. *48*, 429 (1932). – Wolters K.L. und Dehmel H.: Zbl. f. Bakt., I. Abt. Orig. *138*, 221 (1937); Berl. tierärztl. Wschr. *61*, (1938); Zschr. f. Infekt.-Kr. u. Hyg. *53*, 140 (1938); ebenda *122*, 603 (1940). – Wolters K.L.: Berl. tierärztl. Wschr. *141* (1941). – Wolters K.L. und Dehmel H.: Zschr. f. Infekt.-Kr. u. Hyg. *124*, 326 (1943); ebenda *132*, 582 (1951). – Wolters K.L. und Fischoeder E.: Zschr. f. Hyg. *139*, 541 (1954).