© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Strömungen desselben ausgeschlossen sind. Dazu gesellt sich in verschlämmten Teichen noch ein mehr oder minder beträchtliches Quantum von dem schädlichen Methan. Wenn wir uns dem gegenüber das auf pag. 789 Gesagte in Verbindung mit den in den folgenden Tabellen enthaltenen Daten betrachten, so liegt doch wohl der Schluss nicht fern, dass auch hierbei die Stoffwechselprodukte der einzelligen grünen Organismen im Verein mit den durch die Temperaturunterschiede bedingten Strömungen eine ungleich größere Rolle spielen, als der einfache Diffussionsverkehr mit der Luft. Dazu kommt in manchen Teichen und Seen noch die Wirkung der Grundalgen, sowie, wenngleich in geringerem Grade, auch die der höher organisierten Pflanzen, wie namentlich der *Elodea*. So lange diese Pflanzen gezwungen sind, im Dunkeln zu vegetieren, produzieren sie aus dem im Wasser enthaltenen Sauerstoff Kohlensäure, treten sie mithin als Konkurrenten und Feinde der Weißfische auf, während sie umgekehrt, sobald durch die Wuhnen Licht in den Teich dringt, die von den Fischen etc. produzierten Kohlensäurequantitäten zur Sauerstoffbildung verwenden. Einige sehr instruktive Daten lieferten die Beobachtungen in dem mit *Elodea* und diversen einzelligen Grundalgen reichlich bewachsenen „Eggenpfuhl", sowie in einem anderen Tümpel mit zahlreichen am Grunde liegenden Fadenalgen, welche ich in Tab. VII wiedergebe.

So viel mir bekannt, hat man in praktischen Kreisen gerade diesen Faktoren so gut wie noch gar keine Aufmerksamkeit geschenkt und im Gegenteil weit kompliziertere Mittel eher als dieses empfohlen, wie man ja überhaupt der Mikroflora im Gegensatz zur Mikrofauna nur eine untergeordnete, nebensächliche Rolle zuschreibt. Es dürfte sich sicherlich empfehlen nach dieser Richtung hin planmäßige Versuche anzustellen, um solchergestalt auf einfache und billige Manier seinen Teichen genügende Sauerstoffmengen zuführen zu können, zumal die Kultur größerer Algenquantitäten relativ mühelos ist.

Zum Schlusse sei noch darauf hingewiesen, dass wir mehrere Male in gewöhnlichem Brunnenwasser, in dem weder makroskopisch noch mikroskopisch Organismen nachweisbar waren, unter Einwirkung des grellen Sonnenlichtes neben einer alkalischen Reaktion ganz auffallend hohe Sauerstoffzahlen fanden. Im Verlaufe eines Monats bildete sich in diesem Brunnenwasser ein intensiv grüner Niederschlag, den Herr Dr. Kolkwitz als von Protococcus oder Pleurococcus herrührend diagnosticierte. [90]

Toxine und Schutzstoffe.

Die Thatsache, dass das Ueberstehen gewisser Krankheiten die davon betroffenen Menschen auf kürzere oder längere Zeit vor dem Wiederauftreten der Krankheit schützt, ist eine sehr lange bekannte. Namentlich von den Blattern weiß man dies schon seit Jahrhunderten und hat auch

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

schon frühzeitig versucht, Menschen durch Einimpfung von Blatterngift gegen das Erkranken an den Pocken zu schützen. Gemeingut der Wissenschaft ist diese Erfahrungsthatsache seit den denkwürdigen Versuchen von Edward Jenner, dem es gelang, durch Einimpfung von stark abgeschwächtem Blatternvirus den Geimpften für eine bestimmte Zeit vor der Erkrankung an den echten Pocken zu schützen. Man hat später diese Unempfindlichkeit gegen Krankheitsgifte als „Immunität" bezeichnet und unterscheidet nun zwischen der erwähnten „erworbenen" und einer „angeborenen" Immunität, vermöge welcher das sie besitzende Lebewesen von vornherein gegen ein bestimmtes Krankheitsgift unempfänglich ist. So sind z. B. Ratten gegen das Gift der Kaninchenseptihämie immun, das Syphilisgift wirkt überhaupt nur auf den Menschen.

Mit der Erkenntnis der spezifischen pathogenen Wirkung vieler Bakterien nahm auch das Studium der damit zusammenhängenden Frage der Immunität einen ungeheuren Aufschwung, und das geschaffene experimentelle Material über die Giftwirkung und die sie bekämpfenden Schutzkräfte ist ungemein reichhaltig.

Bahnbrechend waren die Untersuchungen von Pasteur (1880), der zuerst Hühner durch Impfung mit abgeschwächten Kulturen der Bacillen der Hühnercholera gegen diese Krankheit immunisieren konnte. Von anderen Autoren wurde ein ähnliches Verhalten für andere Infektionskrankheiten festgestellt.

Man suchte nun nach Erklärungen für diese Thatsachen. Die erste Hypothese von Pasteur und Klebs, dass durch das einmalige Ueberstehen der Krankheit das Nährmaterial des Organismus erschöpft werde (Erschöpfungstheorie), ist allgemein aufgegeben; auch die Phagocytenlehre von Metschnikoff, der annahm, dass die Leukocyten durch die Impfung daran gewöhnt würden, die lebenden Bakterien in sich aufzunehmen und unschädlich zu machen, hat in dieser Form keine Anhänger mehr.

Auf einen wesentlich anderen Standpunkt gelangte die Frage, als man konstatieren konnte, dass in vielen Fällen die entsprechenden Krankheitserscheinungen nicht durch die lebenden Bakterien, sondern allein durch die von ihnen produzierten Gifte, die in den keimfrei gemachten Kulturflüssigkeiten vorhanden sind, erzeugt werden können, und dass diese Gifte auch die Immunisierungserscheinungen herbeizuführen im stande sind. Damit war man von der Zufuhr lebender, vermehrungsfähiger Bakterien, die eine quantitative Abmessung der Giftzufuhr unmöglich macht, dazu gelangt, die Menge des verwendeten Giftes quantitativ regulieren zu können. Man brauchte auch nicht mehr mit abgeschwächten Bakterienkulturen zu arbeiten, sondern lernte nunmehr mit steigenden Dosen des unbelebten Giftes eine allmähliche Immunisierung herbeizuführen.

Die Fragen, die sich nunmehr den Forschern aufdrängten, waren folgende: Ist die Wirkung der immunisierenden Einführung steigender Dosen der Gifte, die man als Toxine bezeichnet, eine physiologische oder eine chemische; d. h. wirkt die Zufuhr des Giftes auf die Zelle so ein, dass sie ihre Widerstandskraft steigert und sie befähigt, immer energischere Einwirkungen des Giftstoffes ohne Schaden zu vertragen; oder aber entstehen unter dem Einfluss des Giftes andere Stoffe, die den Giftstoff so beeinflussen, dass er unschädlich wird und die so im Ueber-

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

schuss gebildet werden, dass sie nunmehr neu zugeführte größere Mengen des Giftes paralysieren?

Die Frage ist im letzteren Sinne entschieden, die Toxine wirken nicht physiologisch auf die Zelle schützend, sondern unter ihrem Einfluss entstehen chemisch wirkende Schutzstoffe, Antitoxine, die das Gift unschädlich machen.

Dies wurde bewiesen dadurch, dass es gelang, die Gifte außerhalb des Organismus, im Reagensglase durch das im Serum der gegen das Gift immunisierten Tiere vorhandene Antitoxin unschädlich zu machen, so dass eine nachherige Einspritzung des so neutralisierten resp. veränderten Giftes selbst in großen Dosen keine schädigenden Einflüsse mehr ausübt.

Besonders prägnant sind in dieser Beziehung die Versuche von Ehrlich[1]) über die Ricinwirkung. Ricin ist ein in der Ricinuspflanze vorkommender, sehr giftiger Stoff, der namentlich auf Mäuse eminent toxisch wirkt. Wenn man nun aber Mäusen sehr kleine Dosen Ricin verfüttert, und dann kleine Dosen subkutan injiziert, so kann man sie sehr schnell immunisieren, so dass sie in relativ kurzer Zeit die ca. 1000fache Menge der früher tötlichen Dosis vertragen. Das Blutserum der so immunisierten Mäuse enthält nun eine antitoxische Substanz, das Antiricin, das die Fähigkeit hat, im Reagensglas die Wirkung des Ricins aufzuheben. Diese leicht erkennbare Wirkung ist die, dass Ricin schon in sehr kleinen Dosen eine Verklumpung des Blutes bewirkt. Wenn man also Blut mit einer gleichen Menge antiricinhaltigen Serums vermischt, und nun zu verschiedenen Portionen steigende Mengen von Ricin zusetzt, so wird zunächst das Blut unverklumpt bleiben, bis bei einer bestimmten Dosis, die bei dem gleichen Serum stets die gleiche ist, sich gerade der Beginn der Verklumpung zeigt. Jetzt ist also der Neutralisierungspunkt erreicht; und noch größere Dosen Ricin entfalten nunmehr ihre volle Wirkung. Wir sehen also bei diesen Versuchen ein quantitativ feststehendes Verhältnis zwischen Gift und Gegengift, das uns auf chemische Beziehungen hinweist. Aehnliche Resultate hat man auch bei anderen Toxinen, z. B. dem Abrin und Crotin, ebenfalls pflanzlichen Toxalbuminen [Ehrlich, Morgenroth[2])], bei Schlangengiften [Stephens und Myers[3])], dem Labferment [Morgenroth[4])], dem Gift des Aal-Blutes [Kossel[5]), Gley und Camus[6])], sowie vor allem bei gewissen Bakteriengiften, besonders den Toxinen des Tetanus und der Diphtherie erzielt. Auch hier enthält das Serum immunisierter Tiere Schutzstoffe, die chemisch in bestimmten quantitativen Verhältnissen auf das Toxin einwirken und es unschädlich machen.

Welcher Art aber ist diese Einwirkung und woher stammen diese Antikörper?

Zwei Möglichkeiten einer chemischen Beeinflussung eines Stoffes durch einen anderen sind denkbar. Entweder wirkt der Schutzstoff zerstörend auf den Giftstoff resp. auf dessen die Giftwirkung bedingende Atomgruppe,

1) Deutsche mediz. Wochenschr., 1891 s. a. Fortschr. der Medizin, 1897.
2) Berliner klin. Wochenschr., 1898, 12.
3) Lancet. März 1898.
4) Toxine u. Toxoide. Eulenburg's Realencyclop. (Encyclop. Jahrb., VIII).
5) Berliner klin. Wochenschr., 1898, 7.
6) Sem. médic. Febr. 1898.

©Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

die „toxophore“ Gruppe ein oder aber er bindet diese toxophore Gruppe an sich und neutralisiert sie gewissermaßen, ohne eigentlich ihre Individualität zu zerstören, ähnlich wie man die Giftwirkung von Säuren durch Basen und vice versa neutralisiert. Ursprünglich waren Behring und Ehrlich der ersteren Meinung, haben aber selbst ihre Ansicht aufgegeben und sind überzeugt, dass es sich nur um eine Neutralisierung des Giftes durch den Schutzstoff handelt. Namentlich der Umstand, dass man durch gewisse Eingriffe aus dem neutralen Gemisch den Schutzstoff beseitigen kann, wodurch dann die ursprüngliche Giftwirkung wieder hervortritt, spricht für die Annahme einer einfachen Absättigung. Ehrlich[1]) nimmt an, dass es sich um einem der Bildung von Doppelsalzen analogen Vorgang handelt, wozu ihn gewisse chemische Erwägungen, besonders die leichtere Absättigung konzentrierter Gift- und Antitoxinlösung hinführen.

Ueber die Herkunft der Schutzstoffe sind die Meinungen noch geteilt. Während eine Klasse von Forschern nach dem Vorgang von Buchner die Antitoxine als modifizierte Toxine, also als Produkte der Bakterien ansieht, verfechten die anderen unter Führung von Ehrlich die Meinung, dass die Schutzstoffe Produkte des Organismus sind, die er zur Abwehr der eingedrungenen Gifte produziert und in seinem Serum aus dem Körper zu entfernen gestattet, und die z. B. bei der Diphtherieimmunisierung in solchem Ueberschuss gebildet werden, dass man nunmehr in der Lage ist, durch Zufuhr dieses fertigen Antitoxins einen anderen Organismus sofort gegen das Diphtherietoxin zu immunisieren, oder sogar ihn gegen schon vorhandenes Gift zu schützen, wie es bei der Heilserumtherapie geschieht. Man bezeichnet diese Art der Immunisierung als passive gegenüber der bis jetzt besprochenen Methode der aktiven Immunisierung durch Zufuhr von Toxinen.

Ehrlich hat nun zur Erklärung der Gesamtheit der Phänomene der Immunisierung eine Theorie aufgestellt, die man kurz als die Seitenkettentheorie[2]) bezeichnet.

Danach besteht jede Zelle, resp. jedes der ungeheuer komplizierten Protoplasmamoleküle einer Zelle aus einem Leistungskern, der ihre Vitalität aufrecht erhält, und aus Seitenketten, die den Verkehr mit den Einflüssen der Außenwelt vermitteln. Dringt nun ein chemischer Stoff an die Zelle heran, der durch eine bestimmte Gruppe zu einer der vorhandenen Seitenketten eine chemische Verwandtschaft besitzt, so wird er sich mit der Atomgruppe, die diese Verwandtschaft bedingt, an die Seitenkette und damit an die Zelle binden. Der Stoff bindet sich mit dieser „haptophoren“ Gruppe an die Seitenkette. Ist der Stoff dieser giftig, besitzt er also noch außerdem eine „toxophore“ Gruppe, so bringt er diese damit dauernd in intime Berührung mit dem Zellprotoplasma und schafft dadurch Gelegenheit, dass diese toxophore Gruppe nunmehr ihre spezifischen Wirkungen auf die Zelle ausübt, durch die die Zelle geschädigt oder selbst vernichtet werden kann.

Findet ein solches Toxin überhaupt keine Seitenkette, an die es

1) Klin. Jahrbuch 6.
2) Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1885. Klin. Jahrb., 6.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

sich binden kann, kann also die haptophore Gruppe nirgends eingreifen, so ist der Organismus von vornherein gegen dieses Gift immun.

Die Seitenketten verschiedener Organe haben verschiedene Affinitäten gegenüber den haptophoren Gruppen verschiedener Toxine; daraus erklärt sich die Spezifität der Wirkung der einzelnen Toxine. So hat z. B. das Tetanusgift eine besondere Affinität zum Centralnervensystem, sodass sich seine Wirkung hier besonders entfaltet. Und in der That ist es Wassermann[1]) gelungen, nachzuweisen, dass das frisch herausgenommene Centralnervensystem beträchtliche Mengen Tetanusgift binden und unschädlich zu machen im stande ist, so dass das so entstandene Gemisch den Versuchstieren ohne Gefahr eingespritzt werden kann.

Blumenthal[2]) und Milchner[3]) haben dann überdies nachgewiesen, dass das Gift nicht etwa rein chemisch sich an irgend einen gelösten Bestandteil des Centralnervensystems heftet, sondern dass es thatsächlich an die Zellen gebunden wird. Wassermann hat diesen Vorgang im Sinne Ehrlich's als Seitenkettenimmunität bezeichnet, da man auch durch Injektion von Centralnervensystemsubstanz bei Tieren Immunität gegen Tetanus erzeugen kann.

Aehnliche Befunde haben Kempner und Schepilewski[4]) beim Botulismusgift (Fleischvergiftung) erhoben, das ebenfalls durch normales Gehirn gebunden wird. Sie fanden ferner, dass zwar Cholesterin und Lecithin, also gelöste Bestandteile des Gehirns, das Gift neutralisieren, aber viel zu schwach, um die Wirkung zu erklären; außerdem wirkten sie auch nur in vitro giftbindend, nicht bei vorheriger Einführung in den Organismus immunisierend. (Uebrigens fanden Phisalix[5]) und Fraser[6]), dass Cholesterin auch Schlangengift bindet, und Wehrmann[7]), dass es die giftige Wirkung des Aalblutes schwächt.)

Aehnlich sind ferner die Resultate von Babes[8]) bei Lyssa, wo ebenfalls normales Rückenmark das giftige paralysiert.

Diese Seitenketten sind nun nicht etwa von vornherein dazu prädestiniert, etwa auftretende Toxine an sich zu fesseln: sondern sie haben im normalen Haushalt der Zelle irgend eine andere, bestimmte Funktion; diese Funktion wird aber durch das Anschließen der haptophoren Gruppe des Toxins außer Betrieb gesetzt, die Seitenkette gewissermaßen ausgeschaltet. Es entsteht hier also ein physiologischer Defekt. Dieser Defekt wirkt nach der Anschauung von Weigert[9]) als bioplastischer Reiz. Es entstehen also neue Seitenketten zum Ersatz der ausgeschalteten, die wieder die Fähigkeit haben, die haptophore Gruppe des Toxins zu binden. Da sie in Folge des starken Reizes im Uebermaß entstehen, so stößt die Zelle die überflüssigen ab; und diese freigewordenen Seitenketten sind es nun, die in der Blutbahn kreisen und die Antikörper darstellen. So

1) Berliner klin. Wochenschr., 1898, 1, 10.
2) Deutsche mediz. Wochenschr., 1898.
3) Berl. klin. Wochenschr., 1899.
4) Zeitschr. f. Hyg., 27.
5) Compt. Rend., 1897, 1053.
6) Brit. med. Journ., 1897, 3. Juli.
7) Ann. Past., 1897, 11.
8) Berl. klin. Wochenschr., 1899, 17.
9) Verh. d. Kongr. d. Naturf. u. Aerzte, 1896.

Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

lange das Gift im Körper weilt, so lange werden immer mehr überschüssige Seitenketten als Schutzmittel in die Blutbahn geworfen, um das Gift abzufangen, bevor es an die lebende Zelle heran kann. Diese Antitoxine werden vielleicht teilweise durch die Galle ausgeschieden; wenigstens hat man bei Lyssa [1]) und Rinderpest [2]) eine antitoxische Wirkung der Galle gefunden. Meist findet man die Antitoxine im Blut, resp. Serum, z. B. Diphtherie, Maul- und Klauenseuche (Löffler). Gelangt das Gift also in das Blut des so immunisierten Tieres, so wird es durch diese zirkulierenden Seitenketten unschädlich gemacht; bringt man es dagegen mit dem von ihm am meisten bedrohten Organ direkt in Verbindung, so entfaltet es trotzdem seine Wirksamkeit: so vergiftet dieselbe Quantität Tetanustoxin, das subkutan oder intraperitoneal beim immunisierten Tier unschädlich ist, das Tier, wenn man es direkt mit der Centralnervensubstanz in Berührung bringt. Umgekehrt hat man erfolgreiche Versuche gemacht, bereits vergiftete (nicht immunisierte) Tiere durch Einspritzung von Tetanusantitoxin in den Subduralraum zu schützen (bis 24 Stunden nach der Vergiftung) [Dönitz [3])]. Entsprechende Heilversuche beim Menschen sind von keinem sicheren Erfolg gewesen.

Ehrlich nimmt zur Erklärung an, dass die losgelösten Seitenketten eine stärkere Affinität zu dem Gifte haben, als die an die Zelle gebundenen.

Da beim angeboren immunen Tiere keine Seitenketten vorhanden sind, die die haptophore Gruppe binden, so werden auch keine Antikörper gebildet; das Serum solcher angeboren immuner Tiere hat also keinerlei antitoxische Eigenschaften. Diese befremdende Thatsache wird also durch die Theorie aufs Einfachste erklärt.

Bei der großen praktischen Bedeutung, die die Frage nach der Wirkung der Antitoxine durch die Heilserumtherapie erlangt hat, war es natürlich von größter Wichtigkeit, über die quantitativen Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin ins klare zu kommen. Die Frage wird an sich schon erschwert dadurch, dass wir das Gift nicht in reinem Zustande darstellen können, sondern es ausschließlich nach seiner Wirkung auf die Versuchstiere bemessen können, also auf Gifteinheiten von bestimmter Wirkung reduzieren müssen. Sie wird indess noch wesentlich kompliziert dadurch, dass die Gifteinheit nicht stets die gleiche Menge Antitoxin zu binden vermag, sondern dass diese beiden Werte in wechselndem Verhältnis stehen, sowie dadurch, dass die Gifte in ihrer Wirkung nicht stabil bleiben, sondern meist allmählich eine bedeutende Abschwächung erleiden. Es ist das Verdienst von Ehrlich, in langen mühevollen Arbeiten Klarheit in diese Verhältnisse gebracht zu haben.

Die jetzt geschaffenen zahlenmäßigen Grundlagen sind folgende:

Als einfach tötliche Dosis bezeichnet Ehrlich [4]) diejenige Giftmenge, die ein Meerschweinchen von 250 g im Laufe von 4—5 Tagen grade noch tötet. Eine einfach letale Dosis enthält also (bei reinen Giftlösungen) eine Gifteinheit.

Das Normalgift wäre nach Behring's Vorschlag eine Giftlösung,

1) Babes. Berliner klin. Wochenschr., 99.
2) Koch s. b. Babes l. c.
3) Deutsche mediz. Wochenschr., 1897, 27.
4) Klin. Jahrb., 6.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

von der 0,01 ccm ein Meerschweinchen von 250 g grade noch tötet, wo also 0,01 ccm der „einfach letalen Dosis“ entspricht[1]).

Auf diese hypothetische Gifteinheit ist nun die Antitoxineinheit eingestellt. Ein „einfaches“ Serum ist ein solches, von dem 0,1 ccm 10 letale Dosen, also 0,1 ccm des hypothetischen Normalgiftes binden kann.

Als Immunitätseinheit gilt 1 ccm dieses einfachen Serums (J.E.). Dies könnte also von Giftlösungen nach der Art des Normalgiftes hundert Einheiten binden, ehe seine Schutzwirkung ihr Ende findet. Diese Einheit, die jetzt einfach empirisch festgelegt ist, da ja das ursprüngliche Gift nicht mehr vorhanden ist, ist von Ehrlich ein für allemal gesichert. Ein Serum von 1700facher Stärke ist in festem Zustande im Vacuum, bei Gegenwart von Phosphorsäureanhydrid, kühl und dunkel in vielen Röhrchen zu je 2 g aufbewahrt, damit es sich nicht verändern kann. Zum Gebrauch wird ein Röhrchen geöffnet und das Serum so weit mit Wasser und Glyzerin verdünnt, dass 1 ccm grade einer J.E. entspricht, also 1:1700. Auf dieses Serum wird dann ein Gift durch Titrierung eingestellt, das nun als Testgift zur Prüfung der neu gewonnenen Immunsera dient.

Nun wäre es natürlich viel einfacher, wenn man ein einmal gekanntes Gift aufbewahren und als Testgift benutzen könnte. Dies ist indess nicht angängig, weil die Gifte ihre Wirksamkeit zum Teil einbüßen, so dass ihre einfach letale Dosis sich erhöht. Nun wäre auch dies noch nicht von großem Belang; es bedürfte nur der erneuten Einstellung der einfach letalen Dosis des abgeschwächten Giftes; aber abgesehen davon, dass dies eine sehr mühsame Arbeit ist, scheitert diese Möglichkeit daran, dass sich zwar die Giftwirkung der Produkte ändert, nicht aber seine Neutralisationsmenge. Eine J.E. bindet nach wie vor dieselbe Menge im absoluten Maß, aber diese Menge enthält nun weniger Gifteinheiten. Es hat also eine Veränderung des Giftes in der Art stattgefunden, dass zwar die Giftwirkung schwächer geworden, aber die Affinitätsgröße zum Antitoxin die gleiche geblieben ist. Um im Bilde der Seitenkettentheorie zu sprechen: die toxophore Gruppe ist bei einem Teil des Giftes zerstört, die haptophore bestehen geblieben.

Zum näheren Studium dieser Verhältnisse führt Ehrlich zwei Grenzwerte ein. Der eine den er (limes) L_0 nennt, stellt diejenige Giftmenge dar, die grade hinreicht, um eine Immunitätseinheit (JE) zu neutralisieren; die andere bezeichnet diejenige Giftmenge, die, zu JE zugesetzt grade noch hinreicht, um ein Meerschweinchen von 250 g in vier Tagen zu töten, und heißt $L\dagger$. Es ist klar, dass diese Giftmenge außer der zur Neutralisation hinreichenden Menge noch eine einfach tötliche Dosis enthalten muss. Bei reinen Giftlösungen müsste also $L\dagger - L_0$. die Differenz (D) genau gleich einer Gifteinheit sein.

L_0, der Sättigungsgrenzwert, sollte bei Giften nach der Art des Normalgiftes hundert Gifteinheiten binden. Dies ist indessen, wenigstens bei nicht frischen Giften, meist nicht der Fall. Ebensowenig entspricht $D = (L\dagger - L_0)$ dem geforderten Wert einer Gifteinheit. Bei einer Untersuchung von 11 Giften fand Ehrlich, dass L_0 zwischen 27 und 109 Gift einheiten, D zwischen 1,7 und 28 Einheiten schwankte.

1) Behring bezeichnet dies Gift kurz als DTN^1M^{250}: Diphtherie Toxin normal einfach, Meerschweinchen von 250 g.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Die Erklärung für diese Unregelmäßigkeiten giebt eben die erwähnte Bildung von modifizierten Giftstoffen, die bei gleichgebliebener Sättigungsgröße ungiftig geworden sind. Diese veränderten Toxine nennt Ehrlich Toxoide. Er fand ihre Existenz zuerst bei Tetanusversuchen[1]). Er behandelte Tetanustoxin mit Schwefelkohlenstoff. Dadurch wurde die Giftbouillon so gut wie völlig entgiftet, so dass er Mäusen relativ große Mengen ohne Schaden zuführen konnte. Die Mäuse wurden durch dieses veränderte Toxin sehr schnell bis zu einem gewissen Grade immunisiert, und das Toxoid hatte auch die Fähigkeit behalten, im Reagensglas Antikörper zu binden.

Ganz ähnliche Verhältnisse findet man bei Diphtherietoxinen. Bei einem Gift fand Ehrlich die L_o-Dosis zu 0,31 ccm. Nimmt man nun die Normalzahl 100 Einheiten für diese 0,31 ccm an, so würde die Einheit, die einfach letale Dosis 0,0031 betragen. In der That zeigte das Gift in frischem Zustande diese letale Dosis, während es bei der erneuten Feststellung der L_o-Dosis, $^3/_4$ Jahr später, nur noch den Wert von 0,009, also dreifach geringeren Giftwert besaß. Es waren also $^2/_3$ des Toxins in Toxoid übergegangen, ohne dass der Neutralisationswert sich geändert hatte. Von da an blieben sowohl Giftwert wie L_o-Dosis konstant.

Aehnliche Toxoidbildungen scheinen auch bei den pflanzlichen Giften von der Art des Ricins vorzukommen. Das Robin, das Toxalbumin der *Robinia pseudacacia*, wirkt viel schwächer als Ricin, hat aber die Fähigkeit, in dem Serum der mit ihm vergifteten Tiere einen Stoff zu erzeugen, der dem Antiricin völlig entspricht; es scheint also das Robin ein Toxoid des Ricins zu sein.

Wie wir oben erwähnt haben, entspricht die Differenz $L\dagger - L_o$ (D) niemals der bei einem reinen Gift erforderlichen Größe einer Gifteinheit. Es müssen also die Toxoide auch diese Größe beeinflussen.

A priori sind drei Formen von Toxoiden denkbar, nämlich solche, die eine größere Affinität zum Antitoxin besitzen als das Toxin, solche die die gleiche und solche die eine geringere Affinität besitzen. Ehrlich benennt sie Pro-, Syn- und Epitoxoide. Den Namen Epitoxoide hat er später durch Toxone ersetzt. Er konnte nämlich nachweisen, dass die Toxone sich in der Beziehung von den anderen Toxoiden unterscheiden, dass sie nicht sekundäre Umwandlungsprodukte des Toxins, sondern primäre Produkte der Bakterienthätigkeit, also schon in ganz frischen Kulturen vorhanden sind.

Auf Grund sehr einfacher Ueberlegungen führt nun Ehrlich den Nachweis, dass weder die Protoxoide, noch die Syntoxoide die $L\dagger$-Dosis im angegebenen Sinne beeinflussen können.

Bei den Protoxoiden liegt die Sache so, dass ein Zusatz von 1 Aequivalent Toxin zu dem physiologisch-neutralen Gemisch genügt, um $L\dagger$ zu erreichen, ja dass selbst ein Zusatz von 1 Aequivalent des ungiftigen Protoxoids dazu hinreichen würde, weil dies aus dem neutralen Gemisch ein Aequivalent Toxin in Freiheit setzen würde. Eine Gleichung mag dies versinnbildlichen (T = Toxin, P = Protoxoid, A = Antitoxin) z. B.

$$99\ \text{P-A} + 1\ \text{T-A} = \text{physiol. neutral } (L_o)$$
$$+ 1\ \text{T} = 99\ \text{P-A} + 1\ \text{T-A} + 1\ \text{T (frei)} = L\dagger \quad \text{oder}$$
$$+ 1\ \text{P} = 100\ \text{P-A} + 1\ \text{T (frei)} = L\dagger.$$

1) Zeitschr. f. Hyg., 18.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Ebensowenig können, wie leicht einzusehen, die Syntoxoide die Differenz D beeinflussen. Man muss eben zu dem L_0-Gemisch so viel Gift zusetzen, bis eine Einheit über die neutrale Menge vorhanden ist; die Anwesenheit von Syntoxoiden, die die Bindung Toxin-Antitoxin nicht beeinflussen können, ist dabei gleichgiltig.

Anders ist es bei den Toxonen. Fügt man zu einem neutralen Gemisch von Toxin-Antitoxin und Toxon-Antitoxin neue Toxinmengen zu, so setzt das Toxin zunächst infolge seiner größeren Affinität die Toxonäquivalente in Freiheit: erst wenn alle frei sind, erzeugt jetzt ein Aequivalent Toxin die Dosis L† z. B.

90 T-A + 10 Toxon-A = L_0
+ 10 T = 100 T-A + 10 Toxon frei (ungiftig!) = L_0
+ 1 T = 100 T-A + 10 Toxon + 1 T frei = L†.

Wenn also ein Gift nur aus Toxin und Toxonen bestünde, so wäre D nach Abzug der schließlich wirksamen Toxineinheit das Maß für die vorhandenen Toxone. Ein Gift wird also zwischen L_0 und L† nach der eben angegebenen Gleichung freie Toxone enthalten. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass Gifte in dieser Mischung leichte Giftwirkungen zeigen, die sich aber von den Wirkungen nicht tötlicher Toxin-Dosen wesentlich unterscheiden. Es sind also in dem „Differentialgebiet" schwach wirkende Stoffe anderer Art, nicht aber zwar schon über die Neutralität hinausgehende, aber noch nicht tötliche Toxindosen vorhanden. Es sind bei Diphtheriegiften leichte Hautindurationen und hin und wieder spät auftretende Lähmungen beobachtet worden, die also nicht auf Toxine, sondern auf Toxone zu beziehen sind.

Es besteht also ganz allgemein ein Gift aus

x Toxoid + y T + z Toxon.

Fügt man bis zu L_0-Antitoxin zu, so entsteht

x Toxoid-A. + y Toxin-A. + z Toxon-A. = lo

L† dagegen ist

x Toxoid-A. + (y + z) Toxin-A. + z Toxon (frei) + 1 Toxin = L†.

Wir sahen bereits, dass bei Giften, die nur aus Toxin und Toxon bestünden, D — 1 = z sein müsste. Diese Größe nennt Ehrlich β. Gegenwart anderer Toxoide beeinflusst β, so dass diese Zahl nur einen relativen Wert hat und so als F (Funktion) β bezeichnet wird. Es ist also jede bestimmte Giftlösung auszudrücken durch:

x Toxoid + α Toxin + F (β) Toxon.

Das frische Gift, auf dem im Grunde alle diese Berechnungen sich aufbauen, und das die Basis für die Immunitätseinheit lieferte, jenes Gift, das Behring als Normalgift bezeichnet hat, wurde, wie wir sahen, so als Einheit gewählt, dass hundert seiner Gifteinheiten die „Immunitätseinheit" binden sollen. Es könnte nun aber auch Gifte von der gleichen letalen Dosis (0,01 ccm) geben, die aber ganz andere Neutralisationspunkte L_0 und L† liefern, also eine ganz andere Beimischung von Toxoiden und Toxonen besitzen. Wenn man aber frische Gifte untersucht, so findet man, dass die meisten thatsächlich L_0 = 100 ergeben, während alte Gifte stets niedrigere Zahlen für L_0 liefern.

Es stellt sich dabei heraus, dass das Toxin entweder direkt in gleiche Teile Toxin und Toxoid zerfällt; dann wird L_0 = ca. 50; oder tricho-

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

tomisch, dass 2 Teile Toxoid und 1 Teil Toxin entstehen: L_o wird = ca. 33.

Was nun die absolute Bindungskraft der Immunisierungseinheit anbetrifft, so glaubt Ehrlich mit Sicherheit annehmen zu können, dass sie gleich 200 Bindungseinheiten sein muss. Diese 200 Bindungseinheiten verteilen sich auf Toxin, Toxoide und Toxone.

Zu dieser Zahl gelangt Ehrlich aus folgenden Erwägungen:

Wie bereits erwähnt findet man häufig, dass die Immunisierungseinheit grade 100 Gifteinheiten bindet, oder andere Mengen, die mit der Zahl hundert in einfachen Verhältnissen stehn, z. B. 50 oder $33^1/_3$ etc. Da nun das Gift in einfachen Verhältnissen zerfällt, ferner die höchste bis jetzt gefundene $L\dagger$-Dosis 160 Einheiten beträgt bei einem Gift, das auch noch nicht rein ist (Madsen), so lässt sich daraus erschließen, dass die L_o-Dosis bei einem absolut reinen Gift grade 200, die $L\dagger$-Dosis dann 201 Gifteinheiten beträgt, und dass bei nicht reinen Giften zwar die Zahl der Gifteinheiten geringer, aber die Zahl der gesamten Sättigungseinheiten ebenfalls 200 beträgt. Unter dieser Annahme lässt sich für jedes Gift, dessen L_o- und $L\dagger$-Dosen bestimmt sind, für die Menge der Toxone (z) nach der von Ehrlich aufgestellten Formel $z = \frac{200\ \beta}{\alpha + \beta}$ berechnen, wobei α die Zahl der in $L\dagger$ enthaltenen Gifteinheiten, β die oben entwickelte Größe $D - 1\ |(L\dagger - L_o) - 1|$ darstellt; dabei findet sich dann, dass für die meisten Gifte sich eine Toxonzahl ergiebt, die ebenfalls mit 100 in den einfachsten Verhältnissen steht (25, 50, 100, 33, 66). Wie Ehrlich sich ausdrückt, ist „nach diesen Ermittlungen die Immunisierungseinheit . . . eine exakt bestimmbare und jederzeit reproduzierbare Größe“ [1]).

Späterhin hat Ehrlich [2]) seine mühevollen Untersuchungen auch noch auf das Studium der Protoxoide und Syntoxoide ausgedehnt. Er verfährt dabei in der Weise, dass er die Giftmenge, welche durch 1 JE. gebunden wurde, also 200 Sättigungseinheiten, nunmehr mit steigenden Bruchteilen einer JE. versetzte und die nun auftretenden Giftigkeitsverhältnisse studierte. Dabei sättigen sich zunächst die Protoxoide ab; dann die Toxine und Syntoxoide, und schließlich die Toxone. Dadurch wird anfangs die Giftigkeit nur schwach sinken, da nur die an sich ungiftigen Protoxoide gesättigt werden, dann schneller, da nun die Toxine an die Reihe kommen, und zum Schluss wieder langsamer, wenn die Toxone sich binden. Im übrigen fand Ehrlich bei diesen Versuchen die Verhältnisse noch ungleich komplizierter, als er vorausgesehen. Er stellt die gefundenen Beziehungen zwischen Absättigungsgrad und Giftigkeit graphisch in sogen. Giftspektren dar. Die verheißene ausführliche Darlegung ist bis jetzt nicht erschienen; ich muss mich also damit begnügen, aus der Zusammenfassung, die Ehrlich in seiner vorläufigen Mitteilung giebt, das neue, noch nicht besprochene herauszugreifen:

Die Toxine sind an sich nicht einheitlich, sondern es giebt in frischen Giften drei Unterabteilungen, die verschiedene Avidität gegen das Antitoxin besitzen. Proto-, Deutero-, Tritotoxin. Jede dieser Formen

1) Klin. Jahrb., VI, S. 324.
2) Deutsche mediz. Wochenschr., 1898.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

besteht aus einer α- und β-Modifikation zu gleichen Teilen, von denen beim Altern der Bouillon die α-Form leicht in das entsprechende Toxoid übergeht (Proto-, Deutero-, Tritotoxoid). Dabei entstehen also halbwertige Gifte (Hemitoxin). Auch die β-Modifikation ist leicht zersetzlich bei dem Tritotoxin, weniger leicht beim Prototoxin, sehr beständig dagegen beim Deuterotoxin. Eine Stabilität des Giftwertes tritt erst dann ein, wenn nur noch β-Deuterotoxin von dem ursprünglichen Giftgehalt vorhanden ist. Die Avidität gegen das Antitoxin bleibt bei diesen Umwandlungen ungeändert: die haptophore Gruppe bleibt bestehen; die toxophore allein verschwindet. Die L_o-Dosis kann mitunter anfangs zunehmen durch Veränderung der Toxone, die die haptophore Gruppe beeinträchtigt (Toxonoidbildung). Bei stärkerer Einwirkung auf die Giftlösung kann man auch die haptophore Gruppe der Toxine beeinträchtigen, dadurch wird also auch $L\dagger$ erhöht. Die Beweise für diese außerordentlich komplizierten Verhältnisse sind, wie gesagt, noch nicht in vollem Umfang veröffentlicht.

Da die Toxoide ebenfalls Antitoxinbildung auslösen, so erzeugen sie auch bei Tieren eine, allerdings nicht sehr hochgradige Immunität. Auf die Bildung von solchen immunisierenden Toxoiden ist vielleicht die Wirksamkeit der sog. „künstlichen Heilsera" zurückzuführen, die man durch elektrische Ströme resp. dabei stattfindende chemische und thermische Umsetzungen bekommen haben will, die aber in Wirklichkeit nur abgeschwächte Gifte sind [Smirnow[1]), Krüger[2]), d'Arsonval und Charrin[3]), Marmier[4])].

Sind so durch die Ehrlich'schen Arbeiten die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin dem Verständnis näher gebracht, so ist über die chemische Natur der Toxine noch sehr wenig bekannt. Man hat in den Kulturen der verschiedensten Bakterien derartige giftige Stoffe gefunden; es würde zu weit führen, alle diesbezüglichen Arbeiten zu erwähnen. Manche Toxine erzeugen im Organismus Antitoxine; die Hauptrepräsentanten dieser Klasse sind das Diphtheriegift, das Tetanusgift, Pyocyaneus [Wassermann[5])], das Botulismusgift [Kempner[6])]. Im Tetanusgift hat Ehrlich[7]) ein zweites Toxin gefunden, das blutlösend wirkt. Ein spezifisches antitoxisches Milzbrandserum hat neuerdings Sobernheim[8]) darstellen können. Andere Gifte haben diese Fähigkeit nicht, besonders Cholera- und Typhusgift, auf die wir noch ausführlich zurückkommen werden. Aus Tuberkelbacillen haben Behring und Ruppel wohlcharakterisierte chemische Stoffe, Tuberkulosamin und Tuberkulinsäure dargestellt, denen sie die Eigenschaften des specifischen Giftes vindizieren.

Früher fasste man alle Bakteriengifte, die erwähnten Pflanzengifte der Ricingruppe und die Schlangengifte, unter dem Namen der Toxalbumine zusammen. Während nun aber für die letzteren die eiweißähnliche Natur sehr wahrscheinlich ist, scheint dies bei den meisten

1) A. d. scienc. biol. de l'Inst. med. exp. St. Petersbourg, IV, 5.
2) Deutsche mediz. Wochenschr., 1895, 21.
3) C. R. de l'Acad., 122, 1896.
4) Ann. Pasteur, 1896, 8.
5) Zeitschr. f. Hyg., XXII, 2.
6) Zeitschr. f. Hyg., XXVI.
7) Berliner klin. Wochenschr., 1898, 12.
8) Zeitschr. f. Hyg., 1899.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Bakteriengiften nicht der Fall zu sein. Im Gegenteil, je reiner man die Toxine darstellt, um so mehr verschwinden die Eiweißreaktionen, so dass die Toxine also keine Eiweißsubstanzen zu sein scheinen. Die reinsten Diphtheriegifte erzielten Brieger und Boer[1]), denen es auch gelang, auf eiweißfreien Nährböden, z. B. dialysiertem Harn, allerdings sehr geringe Mengen Toxin zu erhalten. Aehnliche Resultate erhielt Uschinsky[2]).

Von verschiedenen Autoren wird die Natur der Toxine als eine den Fermenten ähnliche hingestellt, namentlich von Roux und Yersin schon vor längerer Zeit. In der That sind sie ihnen in ihren Eigenschaften in vielen Beziehungen ähnlich. Die Wirksamkeit geringer Mengen, die außerordentliche Empfindlichkeit gegen chemische Einflüsse und Wärme, sowie die Fähigkeit gewisser Fermente, spezifische Antikörper zu bilden (Morgenroth beim Labferment) sprechen für eine ähnliche Konstitution. Auch die Fermente streifen ihre scheinbar eiweißähnliche Natur um so mehr ab, je reiner man sie darzustellen lernt.

Für das Tetanusgift nehmen einige Autoren an, dass es als Ferment in der Weise wirke, dass es erst aus den Eiweißkörpern des Organismus das eigentliche Gift abspalte. Courmont und Doyon[3]) wollen damit die Inkubationszeit erklären, sowie die Thatsache, dass bei mit Tetanus vergifteten Fröschen der Tetanus erst beim Erwärmen ausbricht. Sie haben dieses sekundäre Gift aus Blut, Muskeln und Harn tetanischer Tiere dargestellt und damit Tetanus ohne Inkubationszeit erzielt. Blumenthal[4]) nimmt ebenfalls an, dass das eigentliche Tetanusgift ein sekundäres, aus dem angeführten Toxin und dem Zellstoff (Seitenketten) gebildetes sei, vor Allem, weil bei Ausbruch der tetanischen Erscheinungen kein Toxin mehr nachzuweisen ist. In Folge dessen kann auch das Heilserum nur vor Ausbruch der Erscheinungen wirksam sein.

Ein eigentümliches Toxin ist das Botulismusgift, das van Ermengem[5]) entdeckt hat, und das von dem ausschließlich saprophytisch im Fleisch wuchernden *Bacillus botulinus*, der in jedem lebenden Organismus schnell zu Grunde geht, erzeugt wird. Es wirkt sehr energisch toxisch.

Von anderen Giften sei noch das von Ransom[6]) dargestellte feste Choleragift erwähnt, das aber nach Pfeiffer[7]) nicht das eigentliche Choleragift darstellt, sondern ein stark verändertes, schwächeres.

Die Vergiftungs- und Immunisierungserscheinungen bei der Cholera und ähnlich beim Typhus zeigen eine so abweichende Erscheinungsform, dass wir sie genauer besprechen müssen.

Die eigentlichen Gifte dieser Bakterien scheinen nämlich im Gegensatz zu Diphtherie, Tetanus etc. von den Bakterien nicht secerniert zu werden; sondern sie bleiben fest an ihnen haften. Wenn sie überhaupt in Freiheit gesetzt werden, so geschieht dies nur im Organismus. Es ist indessen auch möglich, dass diese Stoffe ähnlich wie diejenigen Fermente

1) Deutsche mediz. Wochenschr., 1896, 49.
2) Centralbl. f. Bakt., XXI, 4 (1897).
3) A. d. physiologie, 1893, 1.
4) Deutsche mediz. Wochenschr., 1898.
5) A. internat. d. pharmakodynamie, III. Zeitschr. f. Hyg., 26, 1.
6) Deutsche mediz. Wochenschr., 1895.
7) Deutsche mediz. Wochenschr., 1896, 7 u. 8.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

wirken, die nur im Protoplasmaverband ihre Eigenschaften entfalten, wie man es bis zu Buchner's Versuchen von der Hefe annahm, und wie es heute noch für das Ferment der *Monilia candida*[1]) gilt.

Ganz abweichend von den für Diphtherie und Tetanus entwickelten Gesetzen ist auch die Art der Immunisierung gegen Cholera. Das Serum der choleraimmunisierten Tiere enthält nämlich keinerlei Antitoxine; d. h. Stoffe, die im Stande wären, das Gift zu neutralisieren, sondern ausschließlich baktericide Stoffe; d. h. solche, die die lebenden Erreger abzutöten und aufzulösen im stande sind.

Baktericide Stoffe enthält in geringem Maße jedes normale Serum; bei Reagensglasversuchen ist nun aber auch die baktericide Kraft des Choleraimmunserums nicht wesentlich höher als die des normalen Serums. Es entfaltet seine Kraft erst dann, wenn es in den lebenden Organismus gelangt, wenn z. B. lebende Choleravibrionen und Immunserum gleichzeitig einem Versuchstier in die Bauchhöhle einspritzt. Dann gehen die Choleravibrionen — und nur diese — sehr schnell zu grunde. Das Serum entfaltet also unter diesen Umständen eine streng-spezifische Wirkung.

Man kann sogar dem Choleraserum auch die geringe baktericide Kraft, die es außerhalb des Körpers zeigt, völlig nehmen; sobald man es aber dann wieder in die Bauchhöhle einspritzt, entfaltet es die ursprüngliche baktericide Kraft.

Dieselbe „Aktivierung" kann man aber auch in vitro durch Zusatz von Peritonealflüssigkeit oder normalem Blutserum erzielen[2]).

Dabei hat, wie gesagt, das Serum keinerlei antitoxische Kraft. Sobald erst das in den Vibrionen enthaltene Gift seine Wirkung entfaltet hat, ist das Serum machtlos. So gingen Versuchstiere, denen Pfeiffer[3]) lebende Choleravibrionen und nach 3 Stunden Serum in die Bauchhöhle eingespritzt hatte, zu grunde, obwohl die lebenden Vibrionen durch das Serum völlig vernichtet wurden. Pfeiffer nimmt an[4]), dass die giftige und die immunisierende Substanz identisch seien; und dass ferner die im Immunserum enthaltenen Stoffe die Vorstufen des eigentlichen bakteriolytischen Fermentes seien, das erst im Tierkörper aus diesen abgespalten würde (resp. durch die normalen Stoffe des Tierkörpers, z. B. Serum), ähnlich wie sich aus Glykogen Zucker bildet. Die Ansicht Metschnikoff's, dass die Leukocyten resp. deren Zerfallsprodukte an sich einen Hauptanteil an der Bildung der bakteriolytischen Stoffe habe (Phagolyse), weist Pfeiffer zurück, da sehr leukocytenreiche Flüssigkeiten, wie Eiter und leukocytenreiche Pleuraexsudate, nicht wirksamer sind als Serum; vor allem aber verwendet er die Spezifizität der Immunsera gegen diese Anschauung. Andere Vibrionen, ferner Typhus- und Kolibacillen verhalten sich ganz analog. Als Bildungsstätte dieser Schutzstoffe haben Pfeiffer und Marx[5]) in erster Linie Milz und Knochenmark nachgewiesen. Leukocyten sind weniger wirksam als Serum. Moxter[6]) hat die Auflösung direkt unter

1) E. Fischer und Lindner, Ber. d. deutsch. chem. Ges., 28.
2) Metschnikoff, Bordet, Ann. Past., 1895.
3) Zeitschr. f. Hyg., XX.
4) Deutsche mediz. Wochenschr., 1896, 7.
5) Zeitschr. f. Hyg., 27.
6) Deutsche mediz. Wochenschr., 1899, 42 (Litteratur).

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

dem Mikroskop beobachtet und ebenfalls keine Ueberlegenheit der leukocytenreichen Flüssigkeiten gefunden.

Beiläufig sei hier noch erwähnt, dass Stoffe, die an sich (ohne „Aktivierung") baktericid wirken, in Immunseris nur nachgewiesen sind beim Milzbrand der Ratten und dem Vibrio Metschnikoff bei Mäusen. Baktericide Stoffe sind ferner von Schattenfroh, Buchner, Bail in den Leukocyten gefunden. A. u. H. Kossel[1]) wiesen nach, dass es Nukleinsäure ist. Auch Protamine wirken baktericid.

Um nun die oben geschilderten bakteriolytischen Erscheinungen zu erklären, gehen Ehrlich und Morgenroth[2]) von den analogen Thatsachen aus, die man bei Studium der Hämolysine findet. Eine der Auflösung von Bakterien durch spezifische Immunsera verwandte Erscheinung fand nämlich Bordet[3]). Wenn man Meerschweinchen Kaninchenblut injiziert, so hat das Serum dieser Meerschweinchen die Fähigkeit erlangt, in vitro Kaninchenblut aufzulösen, nach anfänglicher Agglutination. Es wirkt nunmehr auf Kaninchen giftig. Erwärmt man dieses hämolytische Serum $^1/_2$ Stunde auf 55°, so geht die hämolytische Fähigkeit verloren, die agglutinierende bleibt bestehen. Bei Zusatz von normalem Serum kehrt die Wirksamkeit zurück. Aehnliche Resultate erzielte Ehrlich (l. c.). Er injizierte einer Ziege Hammelblut. Das Ziegenserum löste dann Hammelblut; durch Erwärmen geht die Fähigkeit verloren, wird durch normales Serum reaktiviert. Das normale Serum wird aber bald, selbst im Dunkeln und auf Eis, unfähig zu der Reaktivierung. Es liegt hier also ein der Bakteriolyse ganz ähnlicher Fall vor. Die roten Blutkörperchen des Hammels sind also gewissermaßen wie Bakterien dem Ziegenorganismus schädlich; es werden zur Auflösung dieses Schädlings Schutzstoffe gebildet (Immunkörper), die außerhalb des Organismus ihre Wirksamkeit nicht entfalten, resp. einbüßen, wenn ihnen nicht im frischen Serum, am besten des angegriffenen Tieres, ein Etwas zugeführt wird, das, zum Immunserum zugesetzt, diesem die Wirksamkeit verleiht, die es im lebenden Organismus, dank des daselbst stets vorhandenen frischen Serums, stets entfaltet. Dieses „Etwas" das dem für gewöhnlich unwirksamen Immunserum seine Wirksamkeit verleiht, nennt Ehrlich mit dem in nichts vorgreifenden Namen „Addiment".

Die Erklärung, die Ehrlich aus seiner Seitenkettentheorie für diese Erscheinung giebt, ist folgende:

Es dringt ein Schädling in den Organismus ein, der die Fähigkeit der Bindung an die Seitenketten hat. Ist dieser Stoff nun gelöst (Toxin) so wird er einfach an die Seitenketten gebunden und neutralisiert. Genau ebenso ein protoplasmatischer Körper (ein Blutkörperchen oder ein Bakterium). Es bindet sich also bei der Hämolyse der Schutzstoff des Immunserums an das rote Blutkörperchen des fremden Blutes.

Die Richtigkeit dieser Voraussetzung ergiebt folgender Versuch:

Immunserum der Ziege wird auf 56° erwärmt, also das „Addiment" vernichtet; es ist nun inaktiv. Dann setzt man Hammelblut zu und centrifugiert die Hammelblutkörperchen ab. Diese enthalten nun die gesamten Schutzstoffe; denn wenn man jetzt erneut Hammelblut zusetzt und

1) ebenda (Litteratur).
2) Berl. klin. Wochenschr., 1899, 2.
3) Ann. Past., 12.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

normales Serum, um das Addiment wieder herzustellen, erfolgt keine Auflösung, die aber sofort eintritt, wenn man jetzt einen Kochsalzlösungsauszug der abcentrifugierten Blutkörperchen hinzufügt. Nimmt man aber statt des Hammelblutes zu Anfang Ziegen- oder Kaninchenblut, so binden deren rote Blutkörperchen nichts von dem Schutzstoff; dann tritt also nach dem Centrifugieren, Zusatz von Hammelblut und Addiment sofort Lösung ein. Andererseits konnte Ehrlich nachweisen, dass aus Gemischen von Immunserum und Addiment die roten Blutkörperchen zum mindesten in der Kälte ausschließlich den Schutzstoff binden, während das Addiment in Lösung bleibt.

Beim gelinden Erwärmen bindet sich auch das Addiment zum Teil an den Niederschlag, und zwar, da reines Addiment von den Erythrocyten auch in der Wärme garnicht gebunden wird, an den Schutzstoff. Die Sache verhält sich also folgendermaßen: Der Immunkörper hat 2 haptophore Gruppen, deren eine an das Protoplasma der fremden Zelle (Bakterium oder Erythrocyt) sich bindet, während die andere das Addiment bindet. Da nun der Immunkörper keine Lysinwirkung hat, in Verbindung mit dem Addiment dagegen den Eiweißleib der Zelle löst, so muss das Addiment ein proteolytisches (eiweiß-verdauendes) Enzym sein, wie sie ja längst in sehr geringer Menge im Blut nachgewiesen sind. Die Aufgabe des „Immunkörpers" beschränkt sich also nach dieser Auffassung lediglich darauf, das Ferment zu sammeln und seine konzentrierte Wirkung auf den protoplasmatischen Eindringling hinzulenken. Das Addiment braucht keine spezifische Natur zu besitzen; es könnte also stets dasselbe sein, während die Immunkörper naturgemäß für jeden Fall verschieden sein müssen. Bei den Erscheinungen der Bakterio- resp. Hämolyse in vitro wird dies schnell sich zersetzende Ferment durch jedes normale Serum zugeführt, so lange dieses frisch ist. Zu dem Toxin hat dieser ausschließlich baktericide Immunkörper keine passende haptophore Gruppe, wirkt also nicht antitoxisch.

Nach dieser Auffassung sind also die Phänomene der Lysinwirkung leicht zu verstehen. Es kommt die wesentliche definitive Wirkung auf eine Fermentation hinaus, wie schon Nencki[1]), Pfeiffer[2]) und Schweinitz[3]) angenommen haben.

Während aber Ehrlich annimmt, dass die Fermente dem angegriffenen Organismus entstammen, vertreten Emmerich und Löw[4]) den Standpunkt, dass die Bakterienkulturen selbst Fermente bilden. Sie fanden, dass sich selbst überlassene *Pyocyaneus*-Kulturen sich schließlich auflösen, infolge einer Fermentbildung.

Es giebt spezifische Fermente, die nur eine Art von Zellen auflösen, nur ihnen „conform" sind, allen anderen „heteroform" und solche die mehreren Zellarten gegenüber conform sind. Ebenso, wie die pflanzlichen Enzyme sich mit den zu spaltenden Stoffen gleichzeitig bilden (Emulsin-Amygdalin etc.), so bilden auch die Bakterien gleichzeitig Fermente, die sie selbst schließlich auflösen. Manchmal indessen wirken die

1) Schweizer Wochenschr. f. Pharm., 1891, 29.
2) Deutsche mediz. Wochenschr., 1896, 7 u. 8.
3) Med. News, 1892.
4) Zeitschr. f. Hyg., 1899, XXXI, 1.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Fermente grade auf die Substanz des erzeugenden Körpers nicht, wohl durch Anpassung (Blutalexine nur auf fremdes Blut). Diese kernlösenden Enzyme nennt Emmerich Nukleasen; eine solche ist die erwähnte Pyocyanase. Diese und ähnliche Fermente (Typhase etc.) sollen sich im Organismus mit einem den Leukocyten entstammenden Eiweißkörper zu einem Immunkörper, dem Immunproteidin, verbinden, das auch aus dem Ferment in vitro dargestellt werden kann. Die Pyocyanase lässt sich in festem Zustande darstellen und löst nun Milzbrandbacillen, Typhusbacillen etc. in vitro. Sie tötet sie auch im Organismus, wirkt aber nicht immunisierend; dies bewirkt erst ihre Eiweißverbindung, das Immunproteidin. Die Immunsera von Cholera und Typhus lösen auch in vitro die Bacillen, wenn der Sauerstoff abgeschlossen wird. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den oben beschriebenen Resultaten von Pfeiffer.

Den Unterschied, dass die Pyocyanase die Bakterien auch aerob schnell vernichtet, während die Immunsera, die alle das „Immunproteidin" enthalten sollen, dies nur anaerob thun, versucht Emmerich dadurch zu erklären, dass er folgendes ausführt: die Bakterien vernichten in ihrem Stoffwechsel stetig eine gewisse Menge Enzym. Ist dies aber in frei wirkendem, gelösten Zustande, wie in der Pyocyanase vorhanden, so überwiegt seine zerstörende Wirkung; das hochmolekulare Immunproteidin dringt dagegen immer nur sehr langsam in das Bakterium ein, wird also stets wieder im Stoffwechsel vernichtet, wenn man nicht diesen Stoffwechsel durch Sauerstoffentziehung ausschaltet.

Die Bakterienenzyme wirken auch auf Gifte. Pyocyanase entgiftet Diphtherietoxin, sie ist bei 100° beständig, löst Fibrin und Hühnereiweiß, ist völlig ungiftig.

Die Bakterienenzyme sind die eigentlich immunisierenden Substanzen. Tuberkelbacillen bilden keine Enzyme, folglich ist eine Immunisierung mit Tuberkulin unmöglich. Die eigentlichen Giftstoffe sind im Gegensatz zu den gelösten Enzymen an die Bakterienleiber gebunden; infolge dessen kann man mit Bakterienpresssäften nur vergiften, nicht immunisieren.

Auch Verdauungsfermente entgiften Toxine (Pankreasferment Diphtherietoxin).

Ein antibakterielles Serum kann auch antitoxisch wirken, dagegen muss ein antitoxisches (weil es nach Emmerich stets ein Ferment ist) auch antibakteriell wirken.

Zum Schluss prophezeit Emmerich die Darstellung von „Heilserum" ohne Tier und empfiehlt die Anwendung seiner Pyocyanase gegen Diphtherie.

Nach Meinung des Ref. lassen sich auch Emmerich's Befunde wohl mit Ehrlich's Seitenkettentheorie vereinbaren: z. B. würde das „Immunproteidin" dem Immunkörper + Addiment Ehrlich's entsprechen, während in der Pyocyanase ein einfach proteolytisches Ferment, also das „Addiment", aber in konzentrierterer Form als im Blut anzunehmen wäre. Die anaerobe Wirksamkeit ließe sich dadurch erklären, dass das im frischen Serum enthaltene Addiment eben nur bei Sauerstoffzufuhr so leicht zerstört wird, wie es nach Ehrlich's Befunden thatsächlich geschieht.

Oktober 1899. **C. Oppenheimer** (Erlangen). [84]

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Biologisches Zentralblatt

Jahr/Year: 1899

Band/Volume: 19

Autor(en)/Author(s): Oppenheimer Carl

Artikel/Article: Toxine und Schutzstoffe. 799-814