

Neuere Forschungen
über
erworbene Immunität.

Von
Prof. Max Gruber.

Vortrag, gehalten den 21. Februar 1900.

Verehrte Frauen und Herren!

Machen Sie sich darauf gefasst, dass Sie heute nichts als Theorie zu hören bekommen! Hoffentlich wird sie Ihnen nicht grau erscheinen. Geheimnisvoll am lichten Tag, will sich die Natur des Schleiers nicht berauben lassen. Das heiße Werben der Forscher um ihre Gunst scheint mir mindestens ebenso spannend zu sein als das irgend eines Fritz oder Richard um seine Hilde, und es wird nur an mir liegen, wenn Sie gelangweilt fortgehen sollten.

Ich habe schon wiederholt die Ehre gehabt, in diesem Kreise über Theorie der Infectionskrankheiten zu sprechen. Ich will mich daher nicht lange bei den Grundbegriffen aufhalten. Sie wissen, dass die Infectionskrankheiten Parasitenkrankheiten sind, die dadurch entstehen, dass fremde Lebewesen in den Organismus eindringen, hier ihre Lebensthätigkeit entfalten und sich vermehren. Sie wissen, dass sich die verschiedenen Arten und Rassen von Thieren und Pflanzen einem bestimmten Parasiten gegenüber sehr verschieden verhalten. Während die einen ihnen eine günstige Entwicklungsstätte darbieten und infolge dessen erkranken, lassen ihn die anderen nicht

aufkommen oder nur kümmerlich gedeihen und bleiben daher gesund oder erkranken nur ganz leicht, selbst dann, wenn ihnen der Parasit in zahlreichen Exemplaren künstlich einverleibt wird. Man spricht daher von einer natürlichen, angeborenen Art- und Rassen-disposition (Empfänglichkeit) und -Immunität (Unempfänglichkeit). Dasselbe, was wir bei den Arten und Rassen sehen, finden wir auch sehr häufig innerhalb der Art, weitgehende Verschiedenheiten im Grade der Empfänglichkeit unter den einzelnen Individuen, ja beim selben Individuum zu verschiedenen Zeiten und unter verschiedenen Umständen.

Neben dieser natürlichen oder angeborenen Immunität gibt es aber auch noch die erworbene. Viele, wenn auch nicht alle Infektionskrankheiten machen das ursprünglich empfängliche Individuum, das ihren Angriff erlitten und überstanden hat, für kürzere oder längere Zeit, nicht selten fürs ganze übrige Leben gegen einen neuen Anfall des Parasiten widerstandsfähig, daher gegen die betreffende Krankheit unempfänglich, immun.

Worauf beruht es nun, dass gewisse Organismen die Fähigkeit besitzen, in dem Blute, in dem lebendigen Gewebe eines anderen Organismus sich anzusiedeln und zu behaupten? Weshalb gelingt ihm das nur bei der einen Art, bei dem einen Individuum und nicht beim anderen? Woher kommt es, dass seine Wucherung, nachdem sie eine Zeitlang ungestört vor sich gegangen ist, so häufig wieder zum Stillstande kommt und abstirbt, die Krankheit in Genesung übergeht, dass dann das genesene In-

dividuum dauernd Immunität erworben hat? Wenn man bedenkt, dass es sich für das Zustandekommen einer Infectionskrankheit um das Leben zweier Organismen handelt und das Leben jedes einzelnen davon die Function zahlreicher Factoren ist, so wird man von vorneherein nicht erwarten, dass die Antworten auf diese Fragen einfach lauten würden.

In der That haben die eindringenden Forschungen ergeben, dass nichts weniger der Wahrheit entsprechen würde, als wenn man von den Bedingungen des einen Falles sofort auf die des anderen schließen würde, und dass jede Infectionskrankheit fast gesondert auf ihre Entstehung und ihre Heilung und auf das Zustandekommen der erworbenen Immunität gegen sie untersucht sein will. Wenn ich Ihnen die Ergebnisse der bisherigen Forschungen über das Wesen der Infectionskrankheiten auch nur in den Grundzügen darlegen wollte, müsste ich stundenlang sprechen. Ich will mich daher beschränken und nur über erworbene Immunität sprechen und auch über diese nur insoferne, als sie erworbene Giftfestigkeit ist. Jene Fälle der erworbenen Immunität, in welcher es sich darum handelt, dass der Organismus die Fähigkeit erlangt, die eindringenden Parasiten an der Fortpflanzung zu hindern und rasch abzutöden, will ich diesmal ganz beiseite lassen. Ich habe Ihnen davon vor zwei Jahren erzählt.

Manche Infectionskrankheiten tragen in so ausgesprochenem Maße den Charakter von Vergiftungen, dass man längst auf die Vermuthung gekommen ist, dass

dabei Gifte im Spiele sein müssten, und dass man seit langem bemüht war, das Vorhandensein solcher Gifte im erkrankten Organismus wie in den Culturen der krankheitserregenden Mikrobien nachzuweisen. Aber erst im Jahre 1888 gelang Roux und Yersin der erste entscheidende Erfolg. Diese beiden Forscher wiesen nämlich nach, dass in den Culturen des Diphtheriebacillus ein Gift sich bildet, welches für sich allein ohne lebende Bacillen alle allgemeinen Krankheitserscheinungen der Diphtherie hervorzurufen vermag, und sie lehrten die Bedingungen kennen, unter welchen man dieses Gift in reichlichen Mengen erhalten kann.

Nachdem einmal der Weg gezeigt war, wurden bald auch andere verwandte Gifte, so das Gift des Wundstarrkrampfes, das der Cholera, das der Tuberculose aufgefunden. Diese Gifte sind nahe verwandt mit dem Schlangengifte, dem Scorpionengifte und den eigenthümlichen Giften, welche sich in gewissen Pflanzensamen finden, so dem Abrin in der Paternostererbse, dem Ricin im Ricinusamen, dem Robin aus der *Robinia pseudacacia*. Welche die chemische Natur aller dieser Gifte ist, ist noch immer unbekannt, da man noch nicht vermocht hat, sie rein darzustellen, und da man keine anderen Reactionen zu ihrem Nachweise kennt als physiologische, d. h. ihre Wirksamkeit gegenüber dem Organismus und seinen Theilen. Da sie viele Reactionen der Eiweißkörper mitmachen, hat man sie durch einige Zeit zu den Eiweißkörpern gezählt, und manche von ihnen scheinen auch wirklich zu dieser Gruppe zu gehören. Manche Eigenschaften haben

sie mit den sogenannten ungeformten Fermenten, den Euzymen, z. B. mit dem Pepsin, dem Labfermente des Magensaftes gemeinsam. Ihre Giftigkeit ist eine furchtbare. So hat man aus Tetanusculturen ein Toxin gewonnen, von dem $\frac{1}{4}$ mg ausreichen dürfte, einen Menschen zu tödten, während von den heftigsten bisher bekannten Giften, wie Blausäure oder Strychnin, mindestens 30—100 mg dazu erforderlich sind. Von dem Wurstgifte, dem Producte des *Bacillus botulinus*, würden sogar $\frac{35}{1000}$ mg bereits zur Tödtung genügen, wenn der Mensch gegenüber dem Gifte ebenso empfindlich sein sollte wie die Thiere.

Trotz der ungeheuren Gefährlichkeit dieser Gifte ist es möglich, z. B. dadurch, dass man, mit kleinsten Dosen beginnend, in längeren Zwischenräumen immer größere Mengen des Giftes einspritzt, Thiere, welche ursprünglich außerordentlich empfindlich gegen das Gift waren, zu immunisieren, „giftfest“ zu machen, so dass sie nun das Vielhundertfache der für normale Thiere sicher tödlichen Dosis ohne Schaden vertragen. Diese Giftfestigkeit hat ihre Grade, die man, wie Ehrlich zuerst gezeigt hat, an den Giftmengen messen kann, die man dem Thiere eben noch beibringen kann, ohne dass es Krankheitserscheinungen zeigt. Je öfter die Giftinjectionen wiederholt werden, je größer die einverleibten Giftmengen sind, umso größer wird auch die Giftfestigkeit, welche fast unbegrenzt steigerungsfähig ist.

Eine solche erworbene Giftfestigkeit war nichts Unerhörtes. Schon das Alterthum wusste, dass man sie ge-

winnen kann, und erzählte Wunder von der Kunst des Königs Mithridates, sich gegen Gifte unempfindlich zu machen. Man kennt die Arsenikesser Steiermarks. Beispiele einer gewissen Gewöhnung an Tabak, an Alkohol, an Morphinum sind uns täglich vor Augen. In allen diesen Fällen wird die Unempfindlichkeit des Organismus durch fortgesetzte Aufnahme kleiner, allmählich größerer Dosen des Giftes erreicht.

Die nächstliegende Annahme zur Erklärung der erworbenen Giftfestigkeit gegenüber den Bacterientoxinen war daher die, dass sich der Organismus, seine Zellen allmählich an das Gift „gewöhnen“, was freilich nur ein Wort ist und nichts darüber aussagt, welche Veränderungen denn in den Zellen vorgehen, indem sie unempfindlich werden.

Da überraschten im Jahre 1890 Behring und Kitasato mit der Entdeckung der sogenannten passiven Immunisierung. Blut oder Blutserum von gegen Diphtherie-, beziehungsweise Tetanustoxin immunisierten Thieren schützt, normalen, nicht behandelten Thieren beigebracht, diese sofort gegen die Vergiftung, ja vermag sogar bereits an der Vergiftung erkrankte Thiere zu heilen. Das mit dem Blutserum behandelte Thier verhält sich dabei scheinbar ganz passiv, hat zu seiner Immunisierung nichts dazu zu thun, daher die Bezeichnung der auf diesem Wege hergestellten Immunität als „passiver“ im Gegensatze zur „activen“, die ein Thier durch Reaction auf Giftinjectionen allmählich erwirbt.

Wie Behring und Kitasato sofort zeigten, ist für

eine bestimmte Menge einer solchen Giftlösung eine ganz bestimmte Menge Immuserum, wie man das Blutserum immunisierter Thiere kurz nennt, erforderlich, um jede Vergiftungserscheinung zu verhüten. Der berühmte Grundversuch besteht darin, dass man in eine Anzahl Gläser gleiche Portionen Toxinlösung, die das Mehrfache der kleinsten tödlichen Dosis ausmachen, bringt, abgestufte Mengen des Immuserums hinzufügt und nun die Gemische empfänglichen Thieren beibringt. Je nach der Menge des zugefügten Immuserums erkranken nun die Thiere in ungleichem Grade. Je mehr Immuserum zugefügt war, umso länger dauert die Krankheit, bevor sie endlich zum Tode führt, bei noch größeren Serumengen tritt Genesung ein, und bei einem gewissen Zusatze bleibt endlich überhaupt jede Krankheitserscheinung aus; das Gift ist vollkommen unschädlich gemacht.

Die Wirkung des Immuserums hat also völlig den Charakter einer chemischen Reaction auf das Toxin. Das Wesen der Immunität schien auf das einfachste aufgeklärt. Behring deutete seine Beobachtungen so: Während der activen Immunisierung bildet sich in dem Blute und in den Säften des Thieres allmählich Gegengift, „Antitoxin“; für jedes Gift ein entsprechendes Gegengift, welches das Toxin irgendwie zerstört. Die steigende Gewöhnung besteht darin, dass sich im Blute des Thieres immer mehr Antitoxin anhäuft, so dass also auch immer größere Giftmengen zerstört werden können. Haben sich einmal reichliche Mengen Antitoxin im Blute angehäuft, so ist in einer kleinen Menge Serum dann genug davon ent-

halten, um auch dem Blute und den Säften eines normalen Thieres die Fähigkeit der Giftzerstörung zu verleihen, und darauf beruht die passive Immunisierung.

Diese Lehre Behrings fand lebhaften Beifall, aber auch energischen Widerspruch. So wie sie da ausgesprochen war, griff sie ja an das Fundament unserer biologischen Anschauungen. Ein Vorgang von solcher Wichtigkeit wie die active Immunisierung sollte sich ausschließlich in den Flüssigkeiten des Körpers abspielen, während wir seit Virchow alle wichtigen Lebensvorgänge in die Zellen verlegen. Ebenso erschien es ganz abenteuerlich, dass der Organismus ganz neue Functionen lernen und infolge einer rein zufälligen Infection mit diesem oder jenem Parasiten aus seinen eigenen Bestandtheilen sofort gerade das für den einzelnen Fall passende Gegengift bilden sollte. Das schien eine prästabilierte Harmonie vorauszusetzen, die sonst nirgends in der Natur zu treffen ist.

Man deutete daher die Thatsachen anders: das Antitoxin ist ein Derivat des Toxins und wird aus diesem von den Zellen des activ immunisierten Thieres gebildet, die allmählich gegen das Gift immer unempfindlicher werden. Das Antitoxin zerstört nicht das Toxin und wirkt nicht direct auf dasselbe ein, sondern wirkt als Reiz auf die Zellen des passiv immunisierten Thieres, die dadurch gegen das Gift widerstandsfähiger werden oder erst das eigentliche Gegengift erzeugen. Durch diese Hypothesen war den Zellen ihre entscheidende Position gewahrt, und der specifische Charakter der Antitoxine in einfachster

Weise erklärt; als Derivate der Toxine mussten sie mit diesen in engster chemischer Verwandtschaft stehen.

Man bemühte sich sofort, durch Experimente zwischen den beiden Theorien zu entscheiden. Ihr Ausfall schien anfänglich entschieden gegen Behrings Auffassung zu sprechen. Zunächst stellte sich sehr bald heraus, dass von einer Zerstörung des Toxins durch das Antitoxin keine Rede sein kann. Ich will in dieser Beziehung nur die entscheidenden Experimente von Calmette, Physalix und Bertrand anführen. Das Antitoxin gegen Schlangengift wird bei 68° zerstört, während das Schlangengift selbst durch diese Temperatur nicht geschädigt wird. Calmette mischte nun Schlangengift mit soviel Immuneserum, dass das Gemisch vollkommen unschädlich wurde, dann erhitzte er es auf 68° und — siehe da — durch das Erhitzen wurde seine volle, dem Toxingehalte entsprechende Giftigkeit wieder hergestellt. Das Gift ist also im unschädlichen Gemische mit dem Immuneserum noch da; es wird durch das Antitoxin nur seine Wirksamkeit aufgehoben. Ganz dasselbe konnte bezüglich der Gemische der Pflanzengifte Abrin und Ricin und des Toxins des Bacillus des blauen Eiters mit ihren Immuneseris constatirt werden.

Damit schien also bewiesen, dass das Antitoxin bei der sogenannten passiven Immunisierung nicht direct, sondern indirect wirke und die Bezeichnung „passive Immunisierung“ insoferne unzutreffend sei, als auch hier eine Reaction, eine Thätigkeit des Organismus zum Zustandekommen der Immunität erforderlich ist.

Für die active Immunisierung völlig war — so nahm es den Anschein — die Antitoxinbildung nur eine an sich unwesentliche Begleiterscheinung. Denn active Immunität kann — so schien es — eintreten, ohne dass Antitoxin im Blute nachweisbar ist. Roux und Vaillard immunisierten Lapins, indem sie ihnen an einer wenig empfindlichen Körperstelle giftfreie Tetanussporen mit Milchsäure zusammen beibrachten. Die Thiere wurden immun aber ohne dass man durch ihr Serum anderen Thieren Immunität verleihen konnte. — Bei activ immunisierten Thieren ist noch Immunität, eine Unterempfindlichkeit gegen Diphtheriegift nachweisbar, wenn ihr Blut längst nicht mehr passiv zu immunisieren vermag. Dagegen kommt es vor, dass activ immunisierte Thiere, deren Blut mit Antitoxin beladen ist, bei erneuter Gifteinspritzung die schwersten Vergiftungserscheinungen zeigen, ja manchmal stärker reagieren als normale Thiere, wenn die Immunisierung zu rasch und unvorsichtig durchgeführt wird. Die activ immunisierten Thiere können also zeitweise sogar gegenüber dem Gifte „überempfindlich“ sein, trotzdem die kleinste Menge ihres Blutes andere Thiere gegen das Gift sicher schützt; eine paradoxe Thatsache, die Behring selbst ermittelt hat.

Nach diesen Erfahrungen könnte es also als ausgemacht erscheinen, dass die active Immunität mit der Anwesenheit von Antitoxin im Blute nichts zu thun habe und ausschließlich in einer Gewöhnung, in einer Veränderung der Zellen bestehe, durch welche sie entweder giftunempfindlich werden oder das eigentliche giftzer-

störende Gegengift bereiten lernen. Diese Anschauung wird auch heute noch, namentlich von Metchnikoff und anderen französischen Forschern festgehalten.

Sie weisen dabei auch auf Analogien hin. Das Blut von ganz normalen Thieren wirkt manchmal antitoxisch, passiv immunisierend auf andere Thiere, obwohl der Blutspender selbst giftempfindlich ist. So ist z. B. der Flusskrebis ungemein empfindlich gegen Scorpionengift, während eine kleine Menge Krebsblut Mäuse gegen dieses Gift vollkommen schützt. Dagegen gibt es Kaninchen, welche von Natur gegen Tetanus, Meerschweine, welche von Natur gegen Diphtherie unempfindlich, beziehungsweise sehr wenig empfindlich sind, ohne dass ihr Blut Antitoxin enthalte.

Andererseits ist es sichergestellt, dass Zellen an Gifte gewöhnt werden können. So gewöhnen sich nach den Untersuchungen von Stahl, Haffkine und Metchnikoff Plasmodien allmählich so sehr an concentrirtere Zuckerlösungen, an kohlensaure, an arseniksaure Alkalien, die für sie anfänglich Gifte sind, dass sie zugrunde gehen, wenn ihnen diese Gifte rasch entzogen oder in größerer Verdünnung dargeboten werden. Dass auch gegenüber Giften, welche den Bacterientoxinen nahe verwandt sind, Gewöhnung möglich ist, haben Calmette und Delearde stricte bewiesen. Frösche sind gegen Abrin sehr empfindlich. Man kann sie aber gegen große Giftmengen unempfindlich machen und kann sich dann davon überzeugen, dass die Thiere gesund bleiben, wenn auch große Mengen vollwirksamen Giftes in ihrem Blute

kreisen, d. h. obwohl man mit einer kleinen Quantität ihres Blutes andere Frösche vergiften kann.

Angesichts dieser Befunde kann es wohl nicht länger bestritten werden, dass die erworbene Giftfestigkeit gegenüber manchen Giften auf erworbener Giftunempfindlichkeit der Zellen, der Gewebe beruhe.

Allein verhält es sich mit der Giftfestigkeit gegenüber den Bacterientoxinen auch so?

Beim Diphtherietoxin und Tetanustoxin scheint es nicht so zu sein. Darin scheint Behring völlig Recht behalten zu sollen. Nach Behrings Untersuchungen zeigen sich Thiere, welche gegen diese Gifte activ immunisiert worden sind, nicht im geringsten unterempfindlicher gegen die Gifte als normale Thiere, wenn nur einmal das Blut wieder ganz frei von Antitoxin geworden ist, was nach Aufhören der Giftinjectionen früher oder später eintritt. Die Unterempfindlichkeit wird nur vorgetäuscht, wenn noch ein Theil von Antitoxin im Blute vorhanden ist, soviel, um das Thier selbst zu schützen, aber nicht mehr genug, um mit kleinen Mengen Blut andere Thiere schützen zu können. So erklärt Behring auch die Immunität der von Roux und Vaillard mit Tetanussporen und Milchsäure immunisierten Lapins. Würde bei der activen Immunisierung gegen Diphtherie- oder Tetanustoxin eine Veränderung der Zellen der Gewebe selbst herbeigeführt werden, so müsste sich etwas von der Veränderung auf die Nachkommenschaft übertragen. Dies ist aber nach Behrings Beobachtungen nicht der Fall. Selbst wenn Vater und Mutter activ hoch

immunisiert sind, zeigen die Jungen nur insoferne und solange einen gewissen Grad von Immunität, als ihnen durch das mütterliche Blut oder durch die Milch Antitoxine zugeführt werden.

Bei der activen wie bei der passiven Immunität gegen Diphtherie- und Tetanustoxin ist also die Anwesenheit des Antitoxins im Blute doch die Hauptsache!

Und gegenüber diesen Toxinen wirken die Antitoxine bei der passiven Immunisierung doch unmittelbar, rein chemisch, wenn sie auch das Gift nicht zerstören.

Dass die Antitoxine hier nicht indirect als Reize wirken, kann man schon aus der Raschheit der Wirkung erschließen. Das Gemisch von Toxin und Antitoxin im richtigen Verhältnisse ist von der ersten Minute an unwirksam. Die Reaction des Organismus müsste also sofort in vollem Umfange eintreten; etwas ganz Unerhörtes.

Auch noch ein anderer Versuch spricht entscheidend gegen die Annahme der indirecten, der Reizwirkung. Würde das Antitoxin auf den Organismus und nicht auf das Toxin wirken, so müsste es gleichgiltig sein, ob man Antitoxin und Toxin gemischt an derselben Stelle oder getrennt an verschiedenen Stellen in den Körper einführt. Man müsste im Gegentheile erwarten, dass das Antitoxin viel stärker wirken muss, wenn man es einige Zeit vor dem Toxin dem Körper einverleibt. Das Experiment lehrt aber das Gegentheile: wenn man das Antitoxin vor dem Toxin einführt, so braucht man vier- bis

achtmal soviel davon, um die Erkrankung zu verhüten, als wenn man Antitoxin und Toxin von vorneherein mischt.

Diese Thatsache ist aber ganz leicht verständlich, wenn man annimmt, dass Antitoxin und Toxin mit einander chemisch reagieren, denn dann muss die Reaction umso rascher und vollkommener verlaufen, je concentrirter die beiden Substanzen zusammentreffen. Dass es sich wirklich so verhält, kann man auch durch Versuche „in vitro“, im Glase constatieren.

Wenn man Antitoxin und Toxin mischt, und im Glase durch einige Zeit stehen lässt, bevor man sie den Thieren beibringt, kann man sich davon überzeugen, dass ein und dieselbe Menge Antitoxin eine bestimmte Menge Toxin umso vollkommener unschädlich macht, je länger sie darauf einwirkt, umso rascher, je concentrirter es angewendet wird, je höher die Temperatur ist, bei welcher das Gemisch aufbewahrt wird. In allen diesen Theilen muss es sich so verhalten, wenn das Antitoxin auf das Toxin chemisch wirkt; während alles unverständlich bliebe, wenn das Antitoxin erst im Thierkörper zur Wirkung gelangen würde.

Ganz im selben Sinne spricht in entscheidender Weise, dass das Antitoxin das Toxin genau nach dem Gesetze der Multiplen unwirksam macht, d. h. also wenn z. B. 1 cm^3 Serum 50 tödliche Dosen unschädlich macht, so 2 cm^3 2×50 , 3 cm^3 3×50 u. s. f., eine Erscheinung, welche bei einer chemischen Reaction von vorneherein erwartet werden muss, dagegen bei einer Reizwirkung ganz ohne Analogie wäre.

Obwohl schon alle diese Thatsachen für eine unmittelbare Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin sprechen, hat man sich doch bemüht, augenfällige Beweise dafür zu erbringen.

Viele Toxinlösungen üben eine eigenthümliche Wirkung auf das Blut aus, indem sie die normale Blutgerinnung hindern oder die rothen Blutkörperchen auflösen. Kanthack hat nun für das Gift der Brillenschlange, Ehrlich für das Ricin gezeigt, dass diese Wirkungen bereits *in vitro* durch die betreffenden Immunsera gehemmt und endlich aufgehoben werden. Es ist somit bewiesen, dass die Antitoxinlösungen bereits *in vitro* auf die Toxinlösungen wirken.

Diese und andere gleichsinnige Experimente haben aber nicht so großes Gewicht, als man ihnen anfänglich zugeschrieben hat, da sich herausgestellt hat, dass die Stoffe, welche auf die Blutkörperchen einwirken, nicht identisch mit den Toxinen sind, und da in jüngster Zeit ein trefflicher junger Wiener Forscher, Dr. Kraus, gezeigt hat, dass gewöhnliches Blutserum ebenso wie Immuns serum die Giftwirkung hemmt.

Dagegen ist ein Versuch von Martin und Cherry vollkommen beweisend. Das freie Tetanustoxin filtriert unter Druck durch ein dünnes Gelatinehäutchen. Wenn man aber die Toxinlösung mit Antitoxin vermischt, so geht immer weniger Gift durch, je mehr Antitoxin zugesetzt wird, bis schließlich bei vollkommener Neutralisation des Toxins die Filtrate völlig ungiftig werden.

Für das Diphtherie-Antitoxin und das Tetanus-Anti-

toxin also wenigstens muss es heute als erwiesen angesehen werden, dass es dadurch wirkt, dass es mit dem Toxin eine chemische Verbindung eingeht, welche ungiftig ist. Der Atomcomplex des Toxins wird dabei nur nicht zerstört, und die entstehende Verbindung ist locker, dissociierbar d. h. durch Hitze lösbar, woraus sich der Ausfall des früher beschriebenen Versuches von Calmette, Physalix und Bertrand erklärt, dass ungiftige Gemische durch Erwärmen wieder giftig werden.

Woher stammen nun diese wunderbaren Körper, diese Antitoxine? Wie ist es ohne prästabilierte Harmonie möglich, dass stets gerade das richtige Antitoxin gebildet wird, eine Substanz, die gerade nur gegen das eingeführte Gift wirksam ist?

Diesbezüglich haben die Versuche erwiesen, dass die oben erwähnte einfachste Erklärung, wonach die Antitoxine Derivate der Toxine sind, aus ihnen durch chemische Umwandlung entstehen, nicht aufrecht erhalten werden kann. Niemals ist es bisher gelungen, außerhalb des Thierkörpers aus den Toxinen Antitoxine zu erzeugen. Man kann allerdings die Giftlösungen entgiften, aber man kann mit den entgifteten Lösungen nur activ immunisieren, und niemals passiv. Viel wichtiger aber und entscheidend ist es, dass die Antitoxinmengen, die sich im activ immunisierten Thiere bilden, außer allem Verhältnisse zu der einverleibten Toxinmenge stehen. So konnte z. B. Knorr bei zwei Pferden, die in verschiedener Weise vorbehandelt waren, mit der gleichen Toxinmenge Antitoxin-

mengen erzeugen, die um das 20.000 fache auseinandergehen.

Die Antitoxinmengen entstehen auch nicht im Blute oder in den Säften, sondern im lebenden Gewebe, in gewissen Zellen. Der ganze Verlauf der Bildung dieser Stoffe beweist dies. Tagelang dauert es nach der Toxin-injection, bis das Antitoxin im Blute aufzutreten beginnt. Ist die Toxinbildung aber einmal in Gang gekommen, dann geht sie wochenlang, ja monatelang fort. Daher kommt es, dass die active Immunität im allgemeinen um soviel länger anhält als die passive: für das Antitoxin, das im Blute zerstört wird, kommt immer neuer Ersatz aus den Antitoxin bildenden Organen. Thieren, welche lange Zeit vorher gegen das Tetanusgift activ immunisiert waren, haben Roux und Vaillard binnen wenigen Tagen soviel Blut durch Aderlass entzogen, als ihrer ganzen ursprünglichen Blutmaße gleichkam. Das neugebildete Blut enthielt nun nicht weniger Antitoxin als das zuerst entleerte!

Also wirklich ist es so, dass dieses merkwürdige Antitoxin auf dem Wege der Reaction vom Organismus aus seinen eigenen Leibesbestandtheilen neu gebildet wird! Wie das denkbar ist, darüber hat eine im Jahre 1897 aufgestellte geniale Hypothese Paul Ehrlichs, des geistreichsten unter den lebenden Pathologen, Licht verbreitet.

Nach Ehrlich sind nur solche Stoffe Gifte, welche mit einem Bestandtheile des Organismus sich chemisch verbinden, dadurch die physiologische Function des be-

treffenden Bestandtheiles und damit die normale Thätigkeit des Protoplasmas einzelner Zellen, ganzer Organe oder des ganzen Körpers stören oder aufheben.

Stoffe, welche sich mit Bestandtheilen der Körperflüssigkeit verbinden, nennt Ehrlich Humoralgifte; ein solches wäre z. B. das Kohlenoxyd, das sich mit dem Blutfarbstoffe verbindet und diesen zum Transporte des Sauerstoffes im Körper untauglich macht. Andere Gifte finden in allen Zellen des Organismus Stoffe, mit denen sie sich verbinden, diese Gifte wären daher als allgemeine Zellgifte zu bezeichnen. Endlich gibt es ganz spezifische Zellgifte, die nur in ganz bestimmten Arten von Zellen gebunden werden und daher auch nur diese vergiften.

Zu diesen spezifischen Zellgiften gehören nun auch die Bacterientoxine. Zum Beispiel wirkt das Tetanustoxin bei den meisten Thieren wahrscheinlich ausschließlich auf das Nervensystem, und zwar auf die graue Nervensubstanz, auf die Ganglienzellen. Bei der gewöhnlichen Aufnahme des Giftes in den Körper wird vor allem die graue Substanz in den Vorderhörnern des Rückenmarkes vom Gifte getroffen, welche die Zusammenziehung der Muskeln vermittelt; daher die furchtbaren Muskelkrämpfe, die dem Starrkrampfe seinen Namen verschafft haben. Thatsächlich hat Goldscheider vor kurzer Zeit gezeigt, dass man in den Vorderhornzellen des Rückenmarkes von Tetanischen mit Hilfe des Mikroskops anatomische Veränderungen wahrnehmen kann.

Mit den Vorstellungen Ehrlichs stimmt es voll-

kommen überein, dass man bei Thieren, welche gegen Tetanustoxin unempfindlich sind, die ganze eingespritzte Toxinmenge noch nach langer Zeit unverändert im Blute vorfindet, während bei empfindlichen Thieren das Toxin binnen kurzer Zeit aus dem Blute verschwindet, dass man bei Thieren, welche mit Tetanustoxin vergiftet worden sind, das Toxin in allen Organen vorfindet, nur nicht im Centralnervensystem, Gehirn und Rückenmark, offenbar, weil es hier gebunden worden ist, dass das Tetanustoxin, unmittelbar ins Gehirn eingebracht, unvergleichlich heftiger und in kleineren Mengen vergiftet, als wenn man es unter die Haut oder direct ins Blut bringt, weil im ersteren Falle der Zutritt des Giftes zu den empfindlichen Zellen eben ungemein erleichtert ist.

Wir müssen aber den Vorstellungen Ehrlichs über die Bindung der Gifte durch die empfindlichen Zellen noch genauer nachgehen. Ehrlich stellt sich das Protoplasma, die lebende Substanz der Zellen als ein riesiges chemisches Molecül vor, das ähnlich z. B. wie die sogenannten aromatischen Substanzen, die Benzolverbindungen, einen fester zusammenhaltenden Kern, eine stabilere Atomgruppe, die dem ganzen Molecüle seinen chemischen Charakter ertheilt, besitzt, an welchen andere Atomgruppen verschiedener Art angelagert sind. Nach der Ausdrucksweise der Chemiker nennt Ehrlich diese Atomgruppen „Seitenketten“. Die Centralgruppe von Atomen nennt er „Leistungskern“.

Je nach ihrem chemischen Charakter können die Seitenketten wieder andere Atomgruppen, mit denen sie

mehr oder weniger zufällig in Berührung kommen, binden. Durch diese Bindung wird der chemische Charakter des ganzen Riesenmolecüls, ebenso wie die Reactionsfähigkeit der Seitenketten und der neu angelagerten Atomcomplexe mehr oder weniger geändert, wie wir dies in der organischen Chemie jederzeit beobachten. So kann es z. B. kommen, dass die neu angelagerten Atomgruppen leichter der Oxydation des Blutsauerstoffes verfallen, als solange sie als freie Verbindung im Blute circulieren, dass sie verbrennen und dabei dem Organismus lebendige Energie liefern. So ungefähr stellt sich Ehrlich den Stoffwechsel, den Verbrauch der verschiedenen Nährstoffe im Körper vor.

Ein unglücklicher Zufall will es, dass nun auch die eine oder andere Seitenkette chemische Affinität mit dem einen oder anderen Toxin hat. Dieses wird angelagert, setzt die Seitenkette außer normale Function und beeinflusst durch seine Anlagerung mehr oder weniger auch den ganzen Chemismus des Protoplasmamolecüls. Da der chemische Bau des Zellprotoplasmas verschiedener Thiere, wie der verschiedenen Zellarten desselben Thieres sehr verschieden gedacht werden muss, namentlich in Bezug auf die Seitenketten, und da auch der chemische Bau der verschiedenen Toxine ein höchst verschiedener ist, so erklärt es sich, dass jedes Toxin nur für gewisse Zellarten gewisser Thierspecies giftig ist und für andere nicht.

Es ist verständlich, dass je nach der Menge des Toxins, welche angelagert wird, Störungen sehr ver-

schiedenen Grades entstehen können; je nach der Menge des Toxins wird ja die Zahl gleichartiger Seitenketten, die außer Function gesetzt wird, eine sehr verschieden große sein können; es ist denkbar, dass je nach der Menge des Toxins auch verschiedene Verbindungen entstehen, indem z. B. an eine Seitenkette nur ein oder zwei oder mehrere Toxinmolecüle angelagert werden oder vielleicht verschiedenartige Seitenketten von verschieden starker Affinität zum Toxin vorhanden sind, von denen jene mit schwächerer Affinität erst dann Toxin binden können, wenn dieses in größerer Menge vorhanden ist.

Bei starker Reaction wird die Störung des Chemismus des Protoplasmamolecüls so bedeutend sein können, dass deutliche Functionsstörungen der Zelle, ja selbst ihr Tod eintritt.

Was geschieht aber, wenn die Störung des Chemismus der Zelle eine geringfügigere ist, die Zelle ohne wesentliche Störung weiterleben kann? Hier macht nun Ehrlich eine gewagte Übertragung aus der Biologie in die Chemie der Zelle.

Wenn ein Gewebe einen Substanzverlust erlitten, bei dieser Verletzung aber seine Lebensfähigkeit nicht verloren hat, sehen wir eine Gewebsneubildung zum Ersatz für das verloren gegangene eintreten. Ebenso, nimmt Ehrlich an, wird das Protoplasmamolecül, wenn gewisse Seitenketten außer Function gesetzt worden sind, ohne dass die Zelle ernstlich geschädigt ist, eine neue gleichartige Seitenkette als Ersatz zu bilden suchen,

um so wieder zu vollkommen normaler Function zu gelangen.

Nun hat Weigert im Jahre 1896 mit Nachdruck die Aufmerksamkeit auf eine Eigenthümlichkeit solcher Gewebsneubildungen gelenkt: dass nämlich, wenn ein Gewebe einen Defect erlitten hat, ohne dass das Gewebe seine Lebensfähigkeit verloren hat, die nunmehr eintretende Gewebsneubildung im Übermaß erfolgt, so dass mehr Gewebe neugebildet wird, als früher zerstört wurde oder verloren gieng. Ganz ebenso, nimmt Ehrlich an, werde nun auch die beschädigte Zelle zu einer Überproduction von Seitenketten angeregt; und er nimmt weiter an, dass die überschüssig gebildeten Seitenketten abgestoßen werden und in die Säfte und ins Blut gelangen.

Diese im Überschuss erzeugten, abgestoßenen, ins Blut übergegangenen Seitenketten sind das Antitoxin. Denn es ist klar, dass, wenn jetzt Toxin ins Blut gelangt, dieses sofort von den hier kreisenden Seitenketten mit Beschlag belegt und so unschädlich gemacht werden muss. Die Verbindung zwischen der Seitenkette und dem Toxin bringt in diesem Falle keinen Schaden, da die Seitenkette ja überschüssig, überflüssig war.

Also dieselbe Substanz, welche in der Zelle Bedingung der Vergiftung ist, ist im Blute Ursache des Schutzes! Die Seitenkette im Protoplasma der Zelle wirkt nach Ehrlichs trefflichem Vergleich wie der eiserne Träger im Hause, der den Blitz anzieht und dadurch den Brand veranlasst. Die Seitenkette im Blute ist dann der Blitz-

ableiter, der auch den Blitz anzieht, aber unschädlich ableitet.

Sie verstehen, dass, wenn man Ehrlich seine Voraussetzungen zugibt, durch seine Hypothese eine völlig befriedigende Aufklärung über die spezifische Natur der Antitoxine gegeben wird. Das Antitoxin ist keine ganz neue, dem Organismus bisher fremde Substanz, sondern ein normaler Bestandtheil des Körpers, der nur infolge des Zellreizes, der durch die Bindung der Seitenkette im Protoplasma durch das Toxin ausgelöst wird, in abnorm großer, überschüssiger Menge gebildet wird. Die spezifische Verwandtschaft des Toxins zum Antitoxin ist durch die in der beiderseitigen chemischen Constitution begründete spezifische Verwandtschaft des Toxins zur Seitenkette bedingt.

Ehrlichs Hypothese machte umso größeres Aufsehen, als ihrer Veröffentlichung bald die Bekanntmachung von Experimenten folgte, die auf ihre Anregung hin unternommen wurden und sie schlagend zu bestätigen schienen.

Wassermann sagte sich, wenn Ehrlich Recht hat, muss die graue Nervensubstanz gegen Tetanustoxin antitoxisch wirken. Er verrieb daher Hirnbrei empfindlicher Thiere mit Tetanustoxin und injicierte das Gemisch empfänglichen Thieren. Und siehe da, mit Hirnbrei zusammen wurde selbst die zehnfache tödliche Dosis ohne Schaden ertragen, während der Brei anderer Organe die Vergiftung nicht zu verhindern im Stande war.

Es scheint jedoch, dass dieser schöne Versuch nicht

als Stütze der Ehrlich'schen Theorie herangezogen werden darf. Behring fand nämlich, dass ein Gemisch von Hirnbrei und Toxin zur vollständigen Neutralisation, also bis zum Wegfall jeder Wirkung auf empfängliche Thiere gerade soviel Antitoxin erfordert als die gleiche Menge Toxin allein, was natürlich nicht möglich wäre, wenn die todte Nervensubstanz mit dem Antitoxin im Blute identisch wäre. Die Abschwächung der Toxinwirkung durch den Hirnbrei muss daher auf andere Ursachen zu beziehen sein. Dafür spricht auch die andere von Behring ermittelte Thatsache, dass der Speichel mehrerer Thiere genau so wirkt wie Hirnbrei, d. h. Toxin mit Speichel wirkt viel schwächer als Toxin allein, zur vollen Neutralisation braucht aber Toxin mit Speichel ebenso viel Antitoxin wie Toxin allein.

Fällt somit der experimentelle Beweis hinweg, so liegt andererseits auch keine Thatsache vor, welche die Hypothese als unzulässig erscheinen ließe. Sie hat ja ihre unleugbaren Schwächen. Von klaren Analogien mit chemischen Vorgängen beginnend, macht sie plötzlich einen Sprung ins Biologische und postuliert sie chemische Prozesse, für welche es nichts Vergleichbares außerhalb des Organismus gibt, und endet sie schließlich, genau besehen, doch wieder beim „Reize“, d. h. vor dem Lebensräthsel. Aber, wenn wir die rein chemischen Prozesse beiseite lassen und andere physiologische Vorgänge heranziehen, fehlt es nicht mehr an Analogien; findet doch beim normalen Wachsthum des Organismus, bei der Zunahme der Organe, z. B. der Muskeln bei

Übung ebenfalls die räthselhafte scheinbare Neubildung von Gleichartigem aus Gleichartigem statt.

Eine kleine Correctur verlangt sie jedenfalls. Wenn das Blutantitoxin mit den Seitenketten identisch wäre, wäre eine Heilung der Krankheit durch Antitoxinbehandlung unmöglich. Denn wenn einmal die Seitenkette des Protoplasmas das Toxin gebunden hat, könnte es ihm durch die Seitenkette im Blute nie mehr entzogen werden; das ist nach den Gesetzen der Chemie unmöglich. Indessen ist es auch unmöglich, dass das freie Antitoxin mit der im Protoplasma gebundenen Seitenkette völlig identisch sei. Die Anlagerung der Seitenkette an den Leistungskern geht höchst wahrscheinlich unter Austritt gewisser Atomgruppen vor sich, die dann beim Freiwerden der Seitenkette wieder angelagert werden müssen. Aber wenn dies auch nicht der Fall wäre, sondern eine sogenannte Molekülverbindung vorläge, muss doch die Verbindung mit dem zweiten Molekül die chemische Reactionsfähigkeit der Seitenkette beeinflussen. Dafür gibt es tausend Beispiele in der Chemie, und es ist daher von vorneherein anzunehmen, dass das freie Antitoxin eine andere Affinität zum Toxin besitzt als die Seitenkette, also möglicherweise auch eine höhere, so dass sie der Seitenkette das Toxin zu entziehen vermag.

Wir dürfen also nicht annehmen und brauchen nicht anzunehmen, dass das Antitoxin mit der Seitenkette identisch sei. Es genügt für die Hypothese, wenn das Antitoxin das Derivat der Seitenkette ist und beide dieselbe Atomgruppe enthalten, welche das Toxin zu binden vermag.

Eine Hypothese, wenn sie auch noch so schön ist, hat keinen selbständigen Wert. Ihr Wert ist im wesentlichen ein heuristischer: sie muss sich dadurch bewähren, dass sie neue Wege eröffnet, uns auf neue Erkenntnisse, auf neue Thatsachen und Zusammenhänge führt. So wollen wir also auch in diesem Falle abwarten, wie sich unter der Führung der Ehrlich'schen Hypothese die Erkenntnis der erworbenen Immunität weiter entwickeln wird.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Schriften des Vereins zur Verbreitung naturwissenschaftlicher Kenntnisse Wien](#)

Jahr/Year: 1900

Band/Volume: [40](#)

Autor(en)/Author(s): Gruber Max von

Artikel/Article: [Neuere Forschungen über erworbene Immunität. 455-482](#)