

IV.

# SCHLUSSBETRACHTUNGEN

VON

GEH. MED.-R. PROF. D<sup>r</sup>. P. EHRLICH.

In dem längeren Zwischenraume, der aus äusseren Gründen zwischen der ersten Lieferung und dem Erscheinen des Schlussbandes dieses Werkes verstrichen ist, haben die Ansichten, die ich im Vereine mit Lazarus in dem allgemeinen Teile meines Buches vertreten habe, zu unserer Freude eine fast allseitige Beistimmung gefunden. Ich darf wohl sagen, dass die principielle Scheidung der zwei leukocytenbildenden Gewebstypen: des Myeloid- und des lymphatischen Gewebes, worin ich das Facit meiner langjährigen Studien sehe, gerade in den letzten Jahren die moderne Blutforschung beherrscht hat.

Die nächste Consequenz dieser Anschauung war die Scheidung zweier Formen der Leukocytose — der activen, durch Einwanderung der verschiedenen Formen der polynucleären Leukocyten ausgezeichneten, und der passiven, durch Ausschwemmung von Lymphocyten bedingten. Eine weitere Folgerung dieser Anschauung war die, dass jede Form der activen Leukocytose einer analogen Form der Entzündung entsprechen müsste, da jede Zelle, die chemotaktisch in das Gefässsystem einwandern kann, aus gleichem Grunde die Gefässbahn verlassen kann und dem Orte, von welchem die chemotaktische Wirkung ausgeht, zustreben muss. Mit Hilfe dieses Princips haben wir die myeloide Leukaemie trotz ihres Reichthums an mononucleären Elementen der activen Leukocytose zugerechnet — eine Anschauung, die bald durch die schönen Untersuchungen von Milchner und Strauss ihre volle Bestätigung fand.

Wenn wir die Lymphocyten mit den verschiedenen Typen der polynucleären Zellen vergleichen, so sind sie, von den rein morphologischen Kriterien abgesehen, hauptsächlich durch den Mangel wichtiger biologischer Eigenschaften charakterisiert. Ich erwähne hier nur den Mangel der specifischen Granulationen, das Fehlen lebhafter Eigenbewegung und die hiedurch bedingte Unfähigkeit zur Emigration, ferner das von Denys betonte Fehlen bactericider und phagocytärer Eigenschaften, die Abwesenheit peptischer und oxydativer Fermente etc. Es sind dies alles Momente, die in beredter Weise dafür sprechen, dass die biologische Bedeutung des Myeloidgewebes eine weit höhere ist als die des lymphatischen Apparates. Das Knochenmark ist einerseits die Bildungsstätte der roten Blutkörperchen, andererseits der Ort, an welchem sich aus den mononucleären Jugendformen die verschiedenen Typen der polynucleären

Leukocyten allmählich entwickeln; diese erhalten im Verlaufe ihrer Reifung die erhöhte Beweglichkeit, welche sie befähigt, auf jeden chemotaktischen Reiz hin in die Blutbahn einzuwandern. So erfüllt das Knochenmark neben der haemopoetischen Function noch die wichtige Aufgabe eines Schutzorganes, von dem aus bestimmte Schädlichkeiten prompt bekämpft werden können.

Besonders bedeutungsvoll für die Mannigfaltigkeit dieser Functionen sind die anatomisch-histologischen Veränderungen, die das Knochenmark bei allgemeinen Krankheiten erleidet, und die von Muir und Dominici, besonders aber von Roger, studiert worden sind. Es geht aus diesen Studien hervor, dass anaemisierende Einflüsse zunächst eine einseitige Vermehrung der Jugendformen der Erythroblasten, insbesondere der Normoblasten, bedingen (Reaction normoblastique), Infectionen der verschiedensten Art, die mit der banalen neutrophilen Leukocytose verlaufen, bedingen eine Zunahme der mononucleären neutrophilen Zellen (Reaction neutrophile), welcher schliesslich die unter entsprechenden Bedingungen entstehende eosinophile Reaction entspricht.

In seiner Arbeit<sup>1)</sup> äussert sich Roger folgendermaassen: „Mais il n'y a pas, dans ces cas, de lésion, d'altération du tissu. On surprend la moëlle en pleine activité. Les changements sont simplement dus à ce que l'on examine le tissu à des stades différents de sa fonction.“ Es führt also diese Betrachtung zur Überzeugung, dass das Myeloidgewebe nicht einfacher Natur ist, sondern dass es sich aus verschiedenen Zelltypen aufbaut, deren jede eine eigenartige Bedeutung und selbständige Function besitzt.

Für eine originäre Verschiedenheit der neutrophilen, eosinophilen und Mastzellen sprechen auch noch andere Momente, die sich aus der vergleichenden Anatomie, Morphologie und der so differenten chemotaktischen Reizbarkeit ergeben.

Ebenso wie wir annehmen müssen, dass — um die Niere als Beispiel zu wählen — die Zellen der gewundenen Harncanälchen von denen der geraden entwicklungsgeschichtlich, anatomisch und functionell geschieden sind, ebenso müssen wir annehmen, dass das Myeloidgewebe in verschiedene, von einander unabhängige Functionscentren zerlegt werden muss. Die erythroblastische, die neutrophile, die eosinophile Function stellen jede für sich etwas Abgerundetes dar und verlangen daher selbständige Substrate. Ich darf vielleicht an eine von Leichtenstern erhobene Beobachtung erinnern. Derselbe fand, dass bei einem Patienten, der lange Zeit an einer hochgradigen, auf Anchylostomen beruhenden

<sup>1)</sup> La Moëlle osseuse à l'état normal et dans les infections. H. Roger et O. Josué. L'oeuvre Médico-Chirurgical. Paris 1899.

Anaemie erkrankt war, eine starke Eosinophilie sich entwickelt hatte. Die Eosinophilie (12<sup>o</sup>/<sub>o</sub>) blieb trotz vollkommen gelungener Abtreibung des Parasiten noch lange Zeit bestehen. Offenbar hatte sich unter den lang andauernden Reizen eine Hypertrophie des eosinophilen Apparates entwickelt, der auch nach Entfernung der Noxe noch bestehen blieb und sich in der andauernden Eosinophilie bemerkbar machte.

Eine andere wichtige Thatsache betrifft das Vorkommen von Myeloidgewebe ausserhalb des Knochensystems. Ich habe zuerst darauf aufmerksam gemacht — und diese Thatsache ist seither allseitig bestätigt worden —, dass sich bei myelogener Leukaemie das Myeloidgewebe in grösster Menge auch in Milz- und Lymphdrüsen vorfindet. Dominici hat nun den Nachweis erbracht, dass sich bei gewissen Tieren, willkürlich unter dem Einflusse von verschiedenen Krankheiten, sehr leicht eine ausgesprochene myeloide Umwandlung der Milz erzeugen lässt, die durch den Nachweis von kernhaltigen roten Blutkörperchen, mononucleären und pseudoeosinophilen Zellen gekennzeichnet ist. Allerdings habe ich schon im Jahre 1884 darauf hingewiesen, dass es gerade für die Milz ausserordentlich misslich ist, die an einer Tierspecies gewonnenen Resultate ohne weiteres zu verallgemeinern. Für den Menschen habe ich auf Grund meiner damaligen Untersuchungen — insbesondere wegen des Fehlens der kernhaltigen roten Blutkörperchen in der Milz bei schweren Fällen von Anaemie — die haematopoetische Rolle dieses Organes gering veranschlagt und möchte an dieser Ansicht auch heute noch festhalten. Dass aber auch beim Menschen ausnahmsweise sich eine vicariierende myeloide Umwandlung der Milz etablieren kann, beweist eine Beobachtung von Frese, welcher bei einem Falle von metastatischer Knochencarcinose diese metaplastische Umwandlung constatirte.

Die Lehre von den Veränderungen des Blutes, soweit sie auf morphologischen Studien, besonders unter Anwendung der Farbanalyse, beruht, gehört zu den am meisten geklärten Capiteln der gesamten Pathologie und scheint vorläufig zu einem gewissen Abschlusse gelangt zu sein, so dass eigentlich nur noch wenige Punkte der Aufklärung bedürftig sind.

Meine eigenen Untersuchungen der letzten Jahre haben mich aber zu der Überzeugung geführt, dass mit diesen vorwiegend morphologischen Feststellungen eben nur ein Teil, und vielleicht nur ein kleiner Teil, unserer Kenntnis vom Blute gewonnen ist, und dass sich für die Zukunft neue und umfangreiche Gebiete eröffnen, die uns einen erschöpfenden Einblick in die Physiologie und Pathologie des Blutes und der blutbildenden Organe ermöglichen werden.

Man kann im Zweifel sein, ob die Behandlung derartiger eben neu eröffneter Gebiete in den Rahmen einer kurzen compendiösen Darstellung

gehört, aber ein Werk, das wie dieses den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft mit möglichster Vollständigkeit repräsentieren soll, muss wenigstens auf neue Strömungen hinweisen, denen vielleicht schon in naher Zukunft eine massgebende Bedeutung zukommen dürfte.

### Vorbemerkungen aus der Immunitätslehre.

Die neuen Grundanschauungen, von denen nach meiner Ansicht eine dauernde und fruchtbringende Beeinflussung der meisten biologischen Disciplinen und in besonderem Masse der Haematologie ausgehen wird, sind auf einem Gebiete gewonnen worden, das zunächst dem hier behandelten Gegenstande ziemlich fernliegend erscheinen muss, auf dem Gebiete der **Immunität**.

Ein kurzer Excurs in die Immunitätslehre wird zum Verständnis der folgenden Auseinandersetzung nicht zu entbehren sein.

Durch Behrings Entdeckung der Antitoxine hat das Studium der Toxine eine ausserordentliche praktische Bedeutung und grosses theoretisches Interesse gewonnen. Ein möglichst erschöpfendes Studium der Toxine und Antitoxine bildet auch heute noch die Grundlage der gesamten Immunitätslehre. Für den Fortschritt unserer Erkenntnis waren folgende Momente<sup>1)</sup> besonders fruchtbringend:

I. Die Erforschung der Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin nach allgemein physikalischen und chemischen Principien. Reagensglasversuche (partielle Sättigung).

II. Die Ausdehnung der stereochemischen Betrachtungsweise, wie sie von E. Fischer bereits für die Fermente angewandt war, auf die Toxine.

III. Das Studium der Verteilungsgesetze, welchen fremde, insbesondere toxische Substanzen im Organismus unterliegen, und die Erforschung der besonderen chemischen und physikalischen Beziehungen dieser Substanzen zu den Geweben.

Es ergaben sich hieraus folgende Anschauungen:

1. Die Toxine sind äusserst labile Substanzen, die als Secretionsproducte pflanzlichen oder auch tierischen Ursprunges auftreten.

2. Eine chemische Charakteristik sämtlicher oder auch einzelner Toxine ist vorläufig unmöglich, da ihrer Reindarstellung in ausreichender Menge vor allem die leichte Zersetzlichkeit im Wege steht und die

<sup>1)</sup> Cf. Ehrlich, Wertbestimmung des Diphtherieheilserum und deren theoretische Grundlagen. Fischer, Jena 1897, und Constitution des Diphtheriegiftes. Deutsche med. Wochenschr., 1898, Nr. 38.

Trennung von gewissen den Toxinen chemisch sehr nahestehenden Modificationen (Toxoiden) kaum durchzuführen sein dürfte.

3. Die einzigen Kriterien für die Toxinnatur einer Substanz sind biologischer Art: die eigenartige Giftwirkung und die Fähigkeit, in geeigneter Weise in den tierischen Organismus eingeführt, die Bildung spezifischer Antitoxine zu veranlassen.

4. Die Fähigkeit der Antitoxinbildung kommt keinem der chemisch definierten Gifte zu. Die Angaben über antitoxische Sera, welche gegen anorganische Gifte, Glycoside oder Alkaloide wirken sollen, beruhen auf Irrthum.

5. Die Giftwirkung der meisten Toxine ist im Gegensatze zu der Wirkung der chemisch definierten Gifte charakterisiert durch die Incubationszeit, die durch keine Vergrößerung der Dosis aufzuheben ist. Einige Substanzen, die ohne Incubationszeit wirken (Schlangengift, giftige Substanzen des Serums), erweisen sich als zu den Toxinen gehörig in erster Linie durch die Fähigkeit der Antitoxinbildung, in zweiter Linie erst durch die höhere Labilität.

6. Aus diesen Besonderheiten der Toxine ist zu schliessen, dass ihre Wirkung im Organismus wesentlich verschieden sein muss von der Wirkung der übrigen Gifte. Die Thatsachen zwingen, für die Toxine als Grundbedingung der Giftwirkung eine spezifisch chemische Bindung an das Protoplasma gewisser Zellbezirke anzunehmen. Für die anderen Gifte, die Alkaloide zum Beispiel, gelten gleichfalls bestimmte Gesetze der Verteilung im Organismus, jedoch beruht die Beziehung zu dem Parenchym nicht auf chemischer Bindung, sondern auf Vorgängen fester Lösung oder lockerer Salzbildung.

In einem Aufsätze über die Bedeutung des substituierenden Schwefelsäurerestes (Therapeut. Monatshefte 1887) habe ich auf Grund von Färbungsversuchen am lebenden Tiere wohl als Erster darauf hingewiesen, dass das Centralnervensystem im allgemeinen nur solche Farbstoffe und Alkaloide in sich aufnimmt, welche aus alkalischen Medien durch Äther extrahiert werden können. Ich habe schon damals diese Vorgänge in Parallele gestellt mit der Ausscheidung der Alkaloide bei dem Stas-Otto'schen Giftermittlungsverfahren und die starke Nervenwirkung der Alkaloide auf dieses Princip zurückgeführt. Die neueren Untersuchungen von Overton, H. Meyer und Spiro haben diese meine Theorie bestätigt und erweitert. Insbesondere hat Overton gezeigt, dass es im Gehirn Lecithin und ähnliche Substanzen sind, die die Speicherung bedingen. Entsprechend dem lockeren Charakter der Bindung ist auch die Wirkung der Alkaloide eine ganz vorübergehende, ein deutlicher Hinweis darauf, dass dieselben nicht fest am Protoplasma sitzen.

Solche Substanzen, welche mit dem Protoplasma eine dauernde Verbindung eingehen, kennt man schon lange, und man bezeichnet sie als „assimilationsfähig“. Man ist gewöhnt, den Charakter der Assimilationsfähigkeit nur einer kleinen Classe von Substanzen, die man zu den eigentlichen Nährstoffen der belebten Materie rechnet, zu vindicieren.

Nun braucht man nur noch einen kleinen Schritt zu thun, um sich das Wesen der Toxinwirkung verständlich zu machen. Es genügt die Annahme, dass auch die Toxine, die ja nach ihrer Entstehungsweise und nach ihren chemischen Eigenschaften den Eiweissstoffen und deren Derivaten sehr nahe stehen, Gruppen besitzen, die denen der richtigen Nährstoffe entsprechen, so dass sie auch befähigt sind, sich mit den „Receptoren“ bestimmter Zellen zu verbinden. Meine Versuche über den Ablauf der Sättigung von Toxin und Antitoxin haben diese Annahme in exact zahlenmässiger Weise bewiesen. Die Atomgruppierung des Toxinmoleküls, welche sowohl die Vereinigung mit dem Antitoxin, als auch die Verkettung an die betreffende Zelle vermittelt, bezeichne ich als haptophore Gruppe. Diese Theorie, nach welcher Toxine und Nährstoffe solche haptophoren Gruppen enthalten, hat gerade in den letzten Zeiten vielfache und ganz unerwartete Bestätigung gefunden, indem es gelang, mit einer ganzen Reihe von Stoffen, die gar keine Gifte, sondern Nahrungsmittel sind, im Organismus echte Antikörper zu erzeugen, die mit dem auslösenden Agens in eine enge spezifische Beziehung treten. Ich erinnere hier nur an die so interessante Beobachtung Bordets, dass Milch, verschiedene Serumarten etc. bei der Einführung in den tierischen Organismus Antistoffe erzeugen, die gerade die betreffenden Eiweissarten in spezifischer Weise coagulieren, indem sie sich mit ihnen verbinden. Mit Rücksicht darauf, dass bestimmte Molekülgruppen des lebenden Protoplasmas die Haftung der Gifte vermitteln und so die wahre Ursache der Empfänglichkeit („Receptibilität“) des Organismus gegen ein bestimmtes Gift bilden, habe ich sie als „Receptoren“ bezeichnet. Nach meiner Theorie der Antitoxinbildung werden nach Einführung der Toxine die Receptoren im Übermasse producirt und schliesslich als unnützer Ballast in die Blutbahn abgestossen. Diese frei circulierenden Receptoren sind die Antitoxine. Entsprechend ihrer Entstehung besitzen sie denjenigen Complex, welcher sich mit der haptophoren Gruppe der Toxine paart, sie sind daher befähigt, schon innerhalb der Blutbahn das Gift abzufangen und von den receptorenführenden und deshalb giftgefährdeten Zellen abzulenken.

Untersuchungen, die ich in Gemeinschaft mit Dr. Morgenroth (Berliner klin. Wochenschr. 1899/1900) ausgeführt habe, lassen es wahr-

scheinlich erscheinen, dass ausser diesen einfachen Receptoren erster Ordnung, welche die Aufnahme von relativ einfachen Substanzen (Toxinen, Fermenten und anderen Zellsecreten) besorgt, noch weit compliciertere Arten existieren, welche dann in Action treten, wenn es sich um hochmolekulare Eiweissstoffe, wie sie der Inhalt von lebenden Zellen darstellt, handelt.

In diesem Falle ist mit der Fixation der Moleküle erst eine Vorbedingung für die Zellernährung geschaffen. Ein solches Riesenmolekül ist an und für sich für die Zellernährung unverwendbar und kann derselben erst nutzbar gemacht werden, wenn es durch fermentative Prozesse in kleinere Bruchstücke zerlegt wird. In sehr zweckmässiger Weise wird solches erreicht werden können, wenn der „Fangarm“ des Protoplasmas zu gleicher Zeit als Träger einer fermentativen Gruppe diese sofort in nahe räumliche Beziehung zu der zu verdauenden und zu assimilierenden Beute bringt. Derartige zweckmässige Einrichtungen, dass der Fangapparat zugleich verdauende Wirkung ausübt, finden wir ja in der ganzen Reihe der verdauenden höheren Pflanzen in der verschiedensten Art und Form. So secernieren die Tentakeln der *Drosera*, also „Fangarme“ im allergröbsten Sinne, die das gefangene Object umgeben, eine Flüssigkeit, die stark verdauende Wirkung ausübt.

Am einfachsten wird dieser Zweck erreicht werden, wenn der Fangarm des Protoplasmas, welchen wir uns ja als ein compliciertes Gebilde vorzustellen haben, neben der haptophoren Gruppe noch selbst eine zweite active Gruppe besitzt, welche auf das Nahrungsmolekül im Sinne eines Ferments (etwa gerinnungserzeugend) einwirkt (Receptoren zweiter Ordnung).

Auf Grund der bald zu erwähnenden Thatsachen muss aber angenommen werden, dass die Hauptfunction im Zelleben Receptoren dritter Ordnung zufällt, welche zwei haptophore Gruppen besitzen, von denen die eine die Fesselung der Nährstoffe besorgt, während die andere gewisse im Blutplasma kreisende Stoffe, welche fermentähnliche Wirkungen bedingen, an sich reisst. Erst durch die Vereinigung mit diesen Stoffen, welche ich eben wegen dieser ergänzenden Wirkung als „Complemente“ bezeichne, erhält der Receptor dritter Ordnung die Fähigkeit zur fermentativen Verarbeitung der Beute. Die Complemente selbst — und in jedem Blutserum finden sich verschiedene Typen — sind ähnlich den Toxinen aufgebaut. Sie besitzen eine haptophore Gruppe, welche mit dem (complementophilen) Complex des Receptors in Verbindung tritt, und eine active Gruppe, welche dem toxophoren Complex der Toxine entspricht, und die daher, um diese Analogie hervorzuheben, als „zymotoxische“ bezeichnet werde. Folgendes Schema auf Tafel III möge dazu beitragen, meine Anschauungen zu verdeutlichen.



Erzwingt man auf dem Wege der Immunisierung mit pflanzlichen oder tierischen Zellen (z. B. Choleravibrionen) die übermässige Production und Elimination der Receptoren dritter Ordnung, so wird die ganze Seitenkette mit ihren beiden functionierenden Gruppen abgestossen.

Zu diesen Anschauungen führt die Analyse der Erscheinungen, welche sich bei den verschiedenen Arten der Immunisierung zeigen. Ihre fundamentale Bedeutung tritt uns noch mit besonderer Klarheit vor Augen, wenn wir analoge Vorgänge auch physiologisch, unter normalen Lebensbedingungen, im ausgedehnten Masse sich abspielen sehen. Receptoren erster, zweiter und dritter Ordnung sind die Hauptwerkzeuge des inneren Stoffwechsels; sie werden fort und fort verbraucht und neugebildet und können so bei jeder zufällig übermässigen Production leicht in das Blut gelangen. Bei der grossen Zahl der Organe und dem mannigfaltigen Chemismus des Protoplasmas darf es daher nicht Wunder nehmen, wenn das Blut gleichsam als der Repräsentant aller Gewebe von einer Unzahl der verschiedensten Receptoren erfüllt ist. Unter ihnen haben wir vorläufig erst die verschiedenen Arten von Lysinen, Agglutininen, Coagulinen, Complementen, Fermenten, Antitoxinen, Anticomplementen, Antifermenten unterscheiden gelernt.

Die im Blute circulierenden Receptoren dritter Ordnung habe ich früher je nach der Entstehung mit verschiedenen Namen belegt und die durch Immunisierung erzeugten als „Immunkörper“, die natürlich vorkommenden als „Zwischenkörper“ bezeichnet. Erst später habe ich die Gewissheit erhalten, dass es sich in beiden Fällen um Substanzen der gleichen Entstehungsart und von den gleichen biologischen Eigenschaften handelt. Im Hinblick darauf, dass die Vorgänge bei der Immunisierung nur eine Steigerung normaler Lebenserscheinungen darstellen, habe ich mich entschlossen, die doppelte Benennung aufzugeben.

Die ins Blut gelangenden und in ihm frei circulierenden Receptoren dritter Ordnung bezeichne ich fortan, um ihre Herkunft und Wirkungsweise zu kennzeichnen, „als Amboceptoren“,<sup>1)</sup> welche noch im Bedarfsfalle durch die Bezeichnung natürliche oder immunisatorische näher präcisirt werden können. Diese Amboceptoren spielen nun in der Physiologie und Pathologie eine höchst bedeutungsvolle Rolle, da sie die Träger der von Pfeiffer gefundenen Lysinwirkungen darstellen.

Der Vorgang der Bacteriolyse, wie ihn Pfeiffer zuerst am cholera-immunisierten Meerschweinchen zeigte, besteht bekanntlich darin, dass

<sup>1)</sup> Circulierende Receptoren der beiden ersten Classen bezeichne ich, weil sie nur eine haptophore Gruppe besitzen, als Uniceptoren und trenne sie, je nachdem sie von Receptoren erster oder zweiter Ordnung herkommen, als einfache oder complexe. Die Antitoxine und Antifermente entsprechen dem ersten, die Agglutinine und Coaguline wohl dem zweiten Typus.

die Cholera-vibrionen, in die Bauchhöhle des immunen Tieres eingebracht, der sofortigen Auflösung unterliegen. Dasselbe findet statt, wenn die Bacterien zusammen mit einer geringen Menge Immenserum in die Bauchhöhle eines normalen Meerschweinchens eingebracht werden. Später zeigte Pfeiffer, dass vorher ganz unwirksame Choleraserumverdünnungen, wenn sie längere Zeit im Meerschweinchenperitoneum verweilt haben, nun so verändert werden, dass sie auch ausserhalb des Organismus Cholera-vibrionen auflösen. Metschnikoff zeigte dann, dass man den letzten Zweck, die Bacteriolyse, im Reagensglase viel einfacher erreichen kann, wenn man dem an und für sich unwirksamen Immenserum etwas von dem frischen Peritonealexsudat eines Meerschweinchens zufügt. Bordet (Ann. Inst. Pasteur, Juni 1895) stellte dann fest, dass das Immenserum an und für sich die Bacteriolyse in vitro vollbringt, vorausgesetzt, dass es ganz frisch gewonnen ist. Bei längerem Stehen oder bei kurzem Erwärmen auf  $56^{\circ}$  wird es inactiv, wird aber durch den Zusatz schon geringer Mengen normalen Serums reactiviert.

Seither hat man eine grosse Reihe analoger Körper kennen gelernt. Am genauesten studiert sind die durch Einführung von Erythrocyten entstehenden **Haemolysine**, die zuerst von Bordet nachgewiesen wurden. Von Belfanti und Carbone war schon gezeigt worden, dass das Blutserum eines Tieres der Species *A*, welches mit den Erythrocyten der Species *B* behandelt worden, eine hohe Giftigkeit für die Species *B* erlangt. Bordet zeigte dann, dass die Toxicität des Blutes auf der Anwesenheit von typischen und specifischen Haemolysinen beruht, die in ihren Eigenschaften (Inactivierung durch Erwärmung und Reactivierung durch normales Serum) vollkommen den Bacteriolysinen entsprechen.

Im Vereine mit Dr. Morgenroth habe ich dann versucht, den Mechanismus der Haemolyse aufzuhellen und festzustellen, wie die beiden Componenten des Hämolysins, der specifische thermostabile Immunkörper und der normale, leicht zerstörbare Serumbestandteil, das Complement, sich in ihrer Wirkung ergänzen. Wir haben hierbei gefunden, dass die Erythrocyten die Immunsbstanz quantitativ absorbieren, während sie das Complement nicht an sich reissen. Wir müssen also annehmen, dass für ein bestimmtes Haemolysin das rote Blutkörperchen die correspondierende haptophore Gruppe besitzt, welche sich mit der haptophoren Gruppe des Immunkörpers vereinigt. Im Gegensatze hierzu liess sich nachweisen, dass das rote Blutkörperchen durch die vorhergehende Fixation des Immunkörpers befähigt wird, Complement zu verankern. Es muss also der Immunkörper zwei verschiedene Gruppen besitzen, von denen die eine Verwandtschaft zu einer Gruppe des roten Blutkörperchens besitzt, während die zweite das Complement verankert. Es stellt also der Immunkörper sozusagen ein Zwischenglied dar, welches das

Complement an das rote Blutkörperchen fesselt und es so unter den Einfluss der zymotoxischen Complementgruppe stellt. Da diese Thatsachen von allen Seiten bestätigt und diese Erklärung nach Widerlegung einiger Einwände wohl von der Mehrzahl der Specialforscher (zuletzt noch von Metschnikoff) acceptiert worden ist, habe ich für den specifisch wirkenden Bestandteil des Haemolysins, welchen ich früher als Immunkörper bezeichnet hatte, den Ausdruck „Amboceptor“ gewählt. Da aber diese Amboceptoren sich nicht im Blute selbst bilden können, sondern von Gewebszellen abstammen, müssen wir in den Zellen Seitenketten, die eine gewisse Selbständigkeit besitzen und die mit zwei haptophoren Gruppen versehen sind, annehmen. Solche Seitenketten bezeichne ich eben als Receptoren dritter Ordnung. Erzwingt man durch Immunisierung die übermässige Neubildung und Abstossung dieser Receptoren, so wird die ganze Kette mit ihren beiden functionierenden Gruppen abgestossen und stellt so den Amboceptor dar. Auf diese Weise ist die so überraschend zweckmässige Einrichtung, dass durch Einführung auch einer Bacterie ein Stoff erzeugt wird, der die Bacterie durch Auflösung vernichtet, einfach und natürlich erklärt. Es ist diese Erscheinung nichts als die Reproduction eines Vorganges des normalen Zellebens.

### Über den Receptorenapparat der roten Blutkörperchen.

Indem ich nun dazu übergehe, diesen neugewonnenen Standpunkt auf die Lehre vom Blute zu übertragen, möchte ich zunächst die Erythrocyten in den Kreis der Betrachtung ziehen.

Wir kennen eine grosse Reihe von Agentien, die imstande sind, die roten Blutkörperchen zu schädigen oder zu töten. In einem Beitrage: „Zur Physiologie und Pathologie der roten Blutscheiben“ (Charité-Annalen, Bd. 10) habe ich gezeigt, dass die Auflösung der roten Blutkörperchen durch alle Agentien (mechanischer, thermischer oder chemischer Art) herbeigeführt wird, welche protoplasmatötend wirken. Ich stellte schon damals die Hypothese auf, dass in den Erythrocyten ein eigenartiges Protoplasma, das Discoplasma, vorhanden ist, dessen Hauptfunction darin besteht, den Austritt des Haemoglobins in das Blutplasma zu verhindern. Wird das Discoplasma abgetötet, so folgt sofort die Diffusion des Haemoglobins, d. h. das Blut wird lackfarben. Mit den Verhältnissen der Isotonie hat dieser Vorgang gar nichts zu thun, da bei zahlreichen Blutgiften, z. B. Digitoxin, Veratrin, Solanin, Sublimat, die Zerstörung schon bei den grössten Verdünnungen erfolgt, welche die Concentrationsverhältnisse der Zwischenflüssigkeit so gut wie gar nicht beeinflussen.

Die gewöhnlichen Blutgifte, deren Zahl eine sehr grosse ist (Saponin-substanzen, die Helvellasäure, aromatische Amine, Aldehyde, Polyphenole u. s. w.), sind chemisch scharf definierte Substanzen; sie üben ihre deletäre Wirkung genau nach den Principien aus, die wir bei der Verteilung der pharmakologischen Agentien (Alkaloide u. s. w.) oben gewürdigt haben. Die neuesten Zeiten haben nun gelehrt, dass es noch eine andere Gruppe von Blutgiften giebt, welche ihre Schädigung nach Art der Toxine, d. h. durch Vermittlung besonderer haptophorer Gruppen, ausüben, die in passende Receptoren eingreifen. Alle diese Stoffe sind hochcomplicirte, im chemischen Sinne vorläufig nicht näher bestimmbare Derivate lebender pflanzlicher oder tierischer Zellen. Es gehören in diese Classe, um zunächst nur die einfachsten Typen zu erwähnen: 1. giftige Phytalbumosen: Ricin, Abrin, Crotin, Phallin; 2. Bacteriensecrete: Tetanolysin (Ehrlich, Madsen), Staphylo toxin (van de Velde, M. Neisser und F. Wechsberg), Pyocyaneusgift (Bulloch), Streptococcengift (v. Lingelsheim), Cholera und wohl noch viele andere; 3. giftige Tiersecrete, insbesondere die verschiedenen Schlangengifte.

Die Mehrzahl der angeführten Substanzen, insbesondere die Gesamtheit der Bacterienproducte, bewirken eine gewöhnliche Haemolyse. Im Gegensatze hierzu bedingen Abrin und Ricin, wie Kobert gezeigt hat, eine schnell eintretende Verklumpung der Erythrocyten, die den von Gruber, Durham und Widal studierten Agglutinationsvorgängen analog ist. Ein fundamentaler Unterschied von Haemolyse und Agglutination lässt sich jedoch bei den giftigen Phytalbumosen nicht annehmen, da die eine von ihnen, das Crotin, nach Elfstrand auf gewisse Blutarten (Schaf, Schwein, Rind) agglutinierend, auf andere (Kaninchen) rein lösend einwirkt.<sup>1)</sup>

Besonders wichtig ist es aber, dass alle diese Gifte nach Einführung in den Tierkörper die spezifischen Antitoxine bilden (Antiricin, Anti-abrin, Ehrlich; Anticrotin, Morgenroth; Antitetanolysin, Madsen; Antileucocidin, van de Velde). Diese Thatsache genügt nach dem früher Besprochenen an und für sich, um allen diesen Stoffen eine ihre Toxicität bedingende haptophore Gruppe zuzuschreiben. Sie besitzen weiterhin genau wie die richtigen Toxine noch einen zweiten die Giftigkeit bedingenden Complex. Es gelingt, wie dies von Madsen für das Tetanolysin, von M. Neisser und F. Wechsberg für das Staphylo lysin erwiesen ist, diese

<sup>1)</sup> Auch das scheinbar rein agglutinierende Ricin übt auf das Discoplasma eine die Haemolyse bedingende Einwirkung aus. Dieselbe wird bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung nur dadurch verdeckt, dass in den agglutinierten Haufen die Bedingungen für die Diffusion sehr ungünstige sind. Wenn man aber durch Zerschütteln der Häufchen bessere Bedingungen schafft, überzeugt man sich leicht von dem Austritte des Haemoglobins.

Gifte in Modificationen überzuführen, die der Toxicität mehr oder weniger ermangeln und welche nichtsdestoweniger die durch die haptophore Gruppe bedingten Eigenschaften (Verwandtschaft zum Antikörper, Auslösung der Immunität) vollkommen erhalten haben. Diese Modificationen, die ich beim Diphtheriegift zuerst erkannt und als Toxoide beschrieben habe, beruhen auf der isolierten Zerstörung der, wohl sehr labilen, toxophoren Gruppe.

Indem ich nun zu den im Blutplasma enthaltenen Substanzen übergehe, habe ich an erster Stelle die Agglutinine zu besprechen. Schon im normalen Serum finden sich häufig Stoffe, welche bestimmte Bacterien und Erythrocyten zur Verklumpung bringen. Wenn man früher, entsprechend den Buchner'schen Anschauungen, eine einzige Substanz für die verschiedenen Effecte verantwortlich machte, wird wohl jetzt der von mir zuerst vertretene pluralistische Standpunkt allgemein angenommen. Der Nachweis der Vielheit der normalen Agglutinine war sofort zu erbringen, als man — wie dies Bordet und Malkow thaten — mein Princip der specifischen Verankerung auf diese Fragen übertrug. Schüttelt man Ziegen Serum, welches die Erythrocyten von Taube, Mensch, Kaninchen agglutiniert, mit einer dieser Blutarten (z. B. Taube), so kann man nach Malkow in der abcentrifugierten Flüssigkeit noch die zwei anderen Agglutinine in ungeänderter Menge nachweisen, während das Taubenagglutinin fehlt.

Künstlich kann man diese Substanzen häufig erhalten, wenn man nach dem Vorgang von Belfanti und Bordet Tieren fremdartige Blutkörperchen in grösserer Menge injiziert (Blutkörperchenimmunisierung). Von den hierbei gleichzeitig entstehenden Haemolysinen lassen sie sich leicht durch halbstündiges Erwärmen auf 56° trennen. Während hierbei die Wirkung der Amboceptorenlysine durch die Zerstörung des Complements verloren geht, werden die Agglutinine selbst nicht geschädigt. Steigert man allerdings die Temperatur über 70°, so gelingt es auch, die Agglutininwirkung aufzuheben; Zusatz von normalem Serum wirkt dann aber nicht mehr reactivierend. Es folgt aus dem Gesagten, dass die Agglutinine<sup>1)</sup> nicht so complex zusammengesetzt sind wie die Amboceptorenlysine; sie enthalten, ähnlich wie die Toxine, eine haptophore Gruppe und eine, den Gerinnungsvorgang auslösende zymophore. Dementsprechend nehme ich an, dass die Agglutinine nichts anderes sind als freigewordene Receptoren zweiter Ordnung. (Auf Tafel III.)

Wir kommen nun zu den so wichtigen Substanzen des Serums, welche die Haemolyse bedingen. Dass es sich hier stets um Amboceptoren

---

<sup>1)</sup> Die uns hier beschäftigenden Agglutinine veranlassen im Gegensatze zu dem Ricin und Abrin keine tieferen Schädigungen des Discoplasmas.

handelt, welche Blutkörperchen und Complement anziehen, habe ich schon früher ausführlich erörtert. Ich kann mich daher an dieser Stelle auf einige ergänzende Bemerkungen beschränken. Dass das Blutserum einer Species die Erythrocyten anderer Tierclassen schädigt und auflöst, ist längst bekannt. Es ist dies nicht nur der Fall bei weit von einander stehenden Typen (Fische und Säugetiere), sondern auch, wie die Periode der therapeutischen Bluttransfusionen lehrte, bei relativ nahe verwandten Species. Buchner, welcher diese Erscheinung zuerst in ihrer principiellen Bedeutung würdigte, nahm an, dass in dem Serum eine für den Träger unschädliche Substanz vorhanden sei, die auf fremdartige Elemente (Bakterien und Blutkörperchen) vernichtend einwirke, und die er deshalb als Alexine bezeichnete. Erst als es in späteren Jahren gelang, die Wirkungsweise der künstlich erzeugten Lysine aufzuhellen, erwies sich diese unitarische Anschauung als unhaltbar. Es zeigte sich zunächst, dass die Lysine der normalen Blutflüssigkeit nicht einheitlicher Natur sind, sondern dass sie genau wie die künstlich erzeugten aus zwei Componenten, dem Amboceptor und dem passenden Complement, bestehen. Weiterhin liess sich entsprechend den Befunden bei den Agglutininen und nach denselben Methoden erweisen, dass ein Serum eine grosse Zahl von verschiedenen Amboceptorenlysinen enthalten kann. Wenn eine Serumart (z. B. vom Hunde) verschiedene Arten von Erythrocyten löst, so beruht dies, wie die spezifischen Verankerungen beweisen, auf dem Vorhandensein differenter Amboceptoren, von denen jeder nur zu der einen Blutkörperchenart in Beziehung steht. Ja es scheint sogar, dass den differenten Amboceptoren auch noch verschiedene Complemente entsprechen können.

Nach dem Gesagten sind wir nun in der glücklichen Lage, alle hier erwähnten blutschädigenden Agentien von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus aufzufassen. Ob es sich um pflanzliche oder um tierische Producte, ob um Lysine oder um Agglutinine handelt, ob Substanzen von toxinähnlicher Natur oder das compliciertere Amboceptorensystem in Action treten — die Voraussetzung und die Ursache der Giftwirkung ist in all diesen Fällen die Anwesenheit von geeigneten an den Blutscheiben befindlichen Receptoren, welche in die haptophoren Gruppen des Toxins, beziehungsweise in die entsprechenden des Amboceptors eingreifen. Die Gründe, welche für diese bei den Toxinvergiftungen schon allgemein anerkannte Anschauung sprechen, sind zweierlei Art. Zuerst der bei den mannigfaltigen Blutgiften mit Sicherheit erbrachte Nachweis, dass der schädigenden Wirkung immer die Verankerung an die Blutscheibe vorangeht. Nur solche Blutkörperchenarten — und das ist bei den Amboceptorenlysinen immer und immer wieder bestätigt worden — besitzen gegen ein bestimmtes Haemolysin Empfindlichkeit, welche dasselbe zu binden vermögen; umgekehrt besteht also zwischen

der natürlichen Immunität und dem Receptorenmangel der innigste Zusammenhang. Dass die Fixation der Gifte nicht etwa mechanisch, durch Flächenanziehung, bedingt ist, sondern einen chemischen Vorgang darstellt, ergibt sich schon aus der strengen Specificität, die wir gerade bei den immunisatorisch erzeugten Amboceptorenlysinen so häufig beobachten, und welche der vielfältigen und wahllosen Action der Flächenanziehung (Kohle etc.) schroff gegenübersteht. Zweitens spricht gegen die obige Annahme die Thatsache, dass die Wirkung eines bestimmten Giftes, aber auch nur dieses einen, durch das entsprechende Antitoxin aufgehoben wird. Nach meinen Anschauungen wird ja jetzt die Wirkung der Antitoxine so erklärt, dass sie die haptophoren Gruppen des Toxinmoleküls in Beschlag nehmen und sie verhindern, an die Receptoren der Gewebe heranzutreten. Wie man aber vom Boden der mechanischen Auffassung die Specificität der Antitoxine in einfacherer Weise erklären will, ist mir nicht recht verständlich.

Wir kommen nun zu einem sehr wichtigen Punkt, nämlich der überraschenden Vielheit der Receptoren. Jedes Antiserum schützt auch bei den Blutgiften nur gegen den Stoff, durch welchen es immunisatorisch erzeugt ist. Dieses Gesetz der Specificität, das bei den Infectionskrankheiten so vielfach festgestellt ist, zeigt sich also auch auf diesem Gebiete in unveränderter Form. Antiricinserum schützt die Blutscheiben eben nur gegen Ricin, Antitetanolyisin nur gegen Tetanolyisin, jeder Antiamboceptor nur gegen den einen entsprechenden Amboceptor.

Wir werden daher bei einer Blutkörperchenart so viel verschiedenartige Receptoren annehmen müssen, als Gifte existieren. Das ist nun offenbar eine ausserordentlich grosse Zahl. Wenn z. B. die Blutscheiben des Kaninchens durch Ricin, Crocin, Abrin, Phallin, die verschiedensten Bacterien-Stoffwechselproducte und eine grosse Reihe von andersartigen Seris geschädigt werden, so werden wir für jeden Fall einen bestimmten Receptor (Ricinreceptor u. s. w.) anzunehmen haben. Mit jedem Tage aber lernen wir neue derartige Blutgifte kennen, und so erweitert sich auch die Zahl der bestimmbaren Receptoren immer mehr.

Ich möchte in diesem Sinne hier Resultate anführen, die ich in Gemeinschaft mit Dr. Morgenroth erhalten habe bei dem Versuch, „Autolysine“ zu erzeugen, indem wir Ziegen nicht mit dem Blut einer fremden, sondern der gleichen Species, also mit Ziegenblut, immunisierten. Nur in einem einzigen Falle haben wir diese Absicht erreicht, d. h. eine Auflösung der eigenen Blutkörperchen erzielt. In allen anderen Fällen erhielten wir nur ein Isolyisin, welches zwar nicht die eigenen Blutkörperchen, wohl aber diejenigen anderer Ziegen auflösten. Prüft man mit einem bestimmten Isolyisin das Blut einer grösseren Zahl von Ziegen, so findet man einzelne, die hochempfindlich, andere, die schwach empfindlich, und

wieder andere, die ganz unempfindlich sind. An den empfindlichen Arten lässt sich zeigen, dass das Isolysin aus dem sich verankernden Amboceptor und einem der normalen Ziegencomplemente besteht. Wir haben nun im Laufe der Zeit 13 derartige Sera hergestellt und zu unserer Überraschung constatirt, dass alle von einander verschieden sind, d. h. differente Isolysine repräsentieren. Das erste Serum löste etwa die Blutkörperchen von Ziege *A* und *B*, ein zweites von *C* und *D*, ein drittes von *A* und *D* u. s. w. Wir haben also durch diese eine Versuchsanordnung 13 verschiedene neue Lysine kennen gelernt, denen doch eine gleiche Zahl von Receptoren entsprechen muss. Es war ein glücklicher Umstand, dass in den Blutkörperchen eines Tieres nicht die Gesamtheit der Receptoren, sondern nur ein Teil derselben enthalten war, da nur hierdurch die Trennung der verschiedenen Arten ermöglicht wurde.

Sehr bemerkenswert ist es, dass manche Receptoren in relativ grosser Menge in den Blutkörperchen enthalten sein können. Bezeichnen wir die Menge eines bestimmten Amboceptors, der, mit der ausreichenden Menge Complement versehen, eine constante Menge Blut gerade vollständig auflösen kann, als die einfache Dosis letalis (D. L.), so kann man bei Verwendung der durch Erwärmen inactivierten Amboceptorenlösungen verschiedener Stärke leicht feststellen, wie viel D. L. von der betreffenden Blutmenge gebunden werden können. Es hat sich hierbei herausgestellt, dass in einigen Fällen gerade nur die einfache D. L. fixiert wird. Häufiger ist das Bindungsvermögen der Erythrocyten ein viel höheres, indem das Zwei- bis Zehn- und sogar das Fünfzigfache der D. L. verankert wird. Es handelt sich also hier um einen erheblichen Überschuss der betreffenden Receptoren. Ein analoger Fall ist übrigens durch Wassermanns schöne Untersuchungen über die tetanusbindende Kraft der Gehirnschubstanz lange bekannt. Absorbiert doch auch das Gehirn vermöge eines solchen Überschusses an Tetanusreceptoren ein erhebliches Multiplum der D. L. Man kann daher mit dem Hirn eines an Tetanus gestorbenen Meerschweinchens im Reagensglase noch erhebliche Mengen Gift neutralisieren.

Alle diese Thatsachen führen zu der Anschauung, dass die roten Blutkörperchen mit einer ausserordentlich grossen Zahl von Receptoren versehen sind, die wahrscheinlich Hunderten von verschiedenen Typen angehören, und von denen wieder einzelne in verhältnismässig grossen Mengen vorhanden sind. Diese Thatsache ist insofern überraschend, als sie mit den bis jetzt herrschenden Anschauungen über die Function der roten Blutkörperchen in einem gewissen Widerspruche steht. Man kann sich gar nicht vorstellen, dass für den einfachen Sauerstoffaustausch, der ja eine rein chemische Function des Haemoglobins darstellt, so mannigfaltige Verrichtungen, wie sie hier geschildert sind, nötig sein sollen. Es



deutet daher dieser grosse Apparat meines Erachtens darauf hin, dass thatsächlich die roten Blutscheiben noch andere, bis dahin übersehene Functionen ausüben. Wenn wir bedenken, dass die Receptoren im allgemeinen dazu dienen, Nährstoffe, beziehungsweise die Producte des inneren Stoffwechsels aufzunehmen, so liegt die Vermutung sehr nahe, dass auch der Receptorenapparat der Erythrocyten den gleichen Zwecken dient. Da nun aber nach all dem, was wir wissen, die Vita propria der Blutscheiben eine minimale ist, werden wir annehmen müssen, dass die aufgenommenen Stoffe nicht dem Eigenbedarf dienen, sondern dazu bestimmt sind, an andere Organe abgegeben zu werden. Die roten Blutkörperchen haben also als Speicherungscentren zu dienen, in dem Sinne, dass sie mannigfaltige, aus der Nahrung oder dem inneren Stoffwechsel herrührende Substanzen, die durch das Vorhandensein von haptophoren Gruppen ausgezeichnet sind, provisorisch in sich aufnehmen. Vielleicht darf ich in dieser Richtung noch auf die Thatsache hinweisen, dass die Erythrocyten vorwiegend Receptoren erster Ordnung enthalten, d. h. solche, welche zwar Substanzen aufnehmen, nicht aber weiter verarbeiten.

Nach diesen Auseinandersetzungen fühle ich mich zu der Annahme berechtigt, dass durch die Receptorenstudien eine neue und bedeutungsvolle Richtung der biologischen Forschung eröffnet worden ist. Um das Verständnis dessen, was ich meine, zu erleichtern, möchte ich folgenden Abschnitt aus Verworn (Beiträge zur Physiologie des Centralnervensystems, 1. Theil, S. 68), welcher den Stand unserer jetzigen Kenntnisse resumiert, hier anführen: „Die lebendige Substanz jeder Zelle, so lange sie sich im Zustande actuellen Lebens befindet und Lebenserscheinungen zeigt, zersetzt sich fortwährend von selbst und bildet fortwährend neue Substanzen. Die Dissimilation und die Assimilation sind die Grundphänomene des Stoffwechsels und zugleich die beiden Phasen des Lebensprocesses.

„Auf Grund zahlreicher Thatsachen sind wir bekanntlich zu der hauptsächlich von Pflüger begründeten Annahme gelangt, dass im Mittelpunkte des Stoffwechsels complicierte Eiweissverbindungen stehen, die Pflüger als lebendiges Eiweiss bezeichnet. Diese Verbindungen sind ausserordentlich labil und zersetzen sich in gewissem Grade schon fortwährend von selbst, in grösserem Umfange auf Reizung. Da es sich in diesen Verbindungen um chemische Stoffe handelt, deren Moleküle eben durch ihre Zersetzbarkeit eine wesentlich andere chemische Constitution verräth als die uns bekannten leblosen Eiweisskörper, so habe ich vorgeschlagen, den Namen ‚lebendiges Eiweissmolekül‘ lieber durch den Namen ‚Biogenmolekül‘ zu ersetzen. Die Zersetzung und die Neubildung der Biogene bildet also den Angelpunkt des Lebens-

processes in jeder lebenden Zelle. Die Stoffe, welche von der Zelle nach aussen abgegeben werden, stammen aus der Zersetzung der Biogene, das Material für die Bildung neuer Biogenmoleküle liefert die in der Zelle aufgenommene und umgeformte Nahrung. Allein ich habe (Allg. Physiologie, Jena 1897) darauf hingewiesen, dass diese Vorstellung noch nach einer Seite hin einer Erweiterung bedarf, insofern als eine Reihe von Thatsachen zu der Annahme drängt, dass der Zerfall des Biogenmoleküls kein vollständiger ist, und dass nicht alle aus ihm hervorgehenden Atomgruppen nach aussen abgegeben werden.“

Diesen Auseinandersetzungen entsprechend, nimmt Verworn an, dass bei dem Zerfall der Biogene immer Reste erhalten bleiben, welche Nahrungsstoffe wieder aufnehmen und so das Biogenmolekül regenerieren. Es ist Verworn ganz entgangen, dass ich schon zwölf Jahre vorher ganz analoge Anschauungen in meiner Monographie „Über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus“ (Berlin 1885) viel ausführlicher begründet habe. Ich nahm an, dass im lebenden Protoplasma („Biogen“ Verworns) ein Kern von besonderer Structur die spezifische eigenartige Zelleistung bedinge, und dass an diesen Kern sich als Seitenketten Atome und Atom-complexe anlagern, die für die spezifische Zelleistung von untergeordneter Dignität sind, nicht aber für das Leben selbst. Alles weise darauf hin, dass eben die indifferenten Seitenketten es sind, die den Ausgangs- und Angriffspunkt der physiologischen Verbrennung darstellen, indem ein Teil von ihnen (die „Sauerstofforte“) die Verbrennung durch Sauerstoffabgabe vermittelt, der andere hierbei consumiert wird. „Die Frage, in welcher Weise die Regeneration der jeweilig consumierten Seitenketten geschehe,“ äusserte ich S. 11 meiner Monographie, „muss naturgemäss ein hohes Interesse erwecken, und kann man sich vorstellen, dass gewisse Orte des Leistungskernes verbrennbare Molekülgruppen fixieren können, die eben durch diese Bindung leichter der vollkommenen Verbrennung unterliegen.“ Man sieht ohne weiteres, dass diese fixierenden Orte, die ich jetzt als Receptoren bezeichne, in ihrem Wesen genau den Biogenresten Verworns entsprechen.

An der Wichtigkeit dieser Deductionen wird wohl niemand, der sich ernsthaft mit diesen Fragen beschäftigt hat, zweifeln. Wenn aber trotz der Jahrzehnte, die seit Pflügers Publication verstrichen sind, wir noch keinen Schritt in der experimentellen Erkenntnis vorwärts gekommen sind, so liegt dies an unendlichen Schwierigkeiten, die durch das Wesen und die Labilität der lebenden Materie bedingt sind. Ich hoffe, dass meine Theorie berufen ist, diese klaffende Lücke endlich auszufüllen. Die Erkenntnis, dass eben die zahlreichen Antikörper nichts darstellen als die abgesprengten Receptoren der Zellen, muss es ermöglichen, in das Wesen der Assimilationsvorgänge näher einzudringen. Auf dem Wege der Immu-

nisation erzwingen wir in bewusster Weise die Abstossung bestimmter Receptoren, die sich im Serum anhäufen, und die in diesem Zustande, losgelöst vom störenden Verbande des Protoplasmas, der chemisch-biologischen Erforschung keine weiteren Schwierigkeiten mehr bereiten. In diesem Sinne glaube ich, dass das, was ich über die Wirkung der Uni-receptoren und Ambo-receptoren festgestellt habe, einen neuen Schritt zu der wirklichen Erkenntnis der Lebensvorgänge darstellt.

Es kann wohl keinem Zweifel mehr unterliegen, dass die roten Blutkörperchen wegen ihrer relativ einfachen Structur und der Leichtigkeit ihrer Handhabung sich zunächst mehr als andere Zellelemente für diese Zwecke eignen. Ich glaube nun, dass die Klinik berufen ist, bei der Lösung dieser Probleme die erste Rolle zu spielen, da eben die Krankheitstypen eine viel grössere Variation der Lebensbedingungen bieten, als wir sie durch Experimente erreichen können. Auch abgesehen von der Förderung der reinen biologischen Erkenntnis dürfte die Klinik aus diesen Studien den grössten Vorteil ziehen, da es sich, wie schon erwähnt, hierbei um eine wirkliche Erkenntnis der Pathologie der roten Blutkörperchen handelt.

Um eine solche Arbeit zu erleichtern, dürfte vielleicht eine kurze Darstellung desjenigen, was ich im Vereine mit meinem langjährigen Mitarbeiter Dr. Morgenroth bisher über die Physiologie der Receptoren festgestellt habe, nicht überflüssig sein.

Bei der grossen Zahl von Receptoren, die jeder Blutkörperchenart zukommt, überrascht es nicht, dass gewisse Typen der Mehrzahl, wenn nicht der Gesamtheit der Wirbeltierarten gemeinsam sind. In dieser Beziehung erwähne ich bloss Receptoren für Ricin, Abrin, Ichthyotoxin, welche eine sehr grosse Zahl verschiedener Erythrocyten schädigen, in der Tierreihe sehr weit verbreitet sind. Neben solchen allgemein verbreiteten Gruppen finden sich aber Typen, welche nur auf einen relativ engen Kreis von Tierclassen beschränkt sind. So haben wir auf dem Wege der gekreuzten Immunisierung nachgewiesen, dass die Blutkörperchen von Ziege und Hammel einige Specialreceptoren gemeinsam haben. Es ergab sich dies aus der Thatsache, dass die durch Ziegenblutinjection von Ziegen gewonnenen Isolysine gewöhnlich — wenn auch in schwächerem Masse — die Auflösung von Hammelblutkörperchen bedingen. Als wir nun den Gegenversuch anstellten und Ziegen- mit Hammelblutkörperchen immunisierten, erzielten wir ausser dem Hammel-lysin auch das auf Ziegen wirksame Isolysin.

Dass weiterhin auch Gruppen von Receptoren vorkommen, die für jede Tierart specifisch sind, erkennt man am besten aus dem normalen Ablauf der Belfanti-Bordet'schen Versuche. Denn hier werden im all-

gemeinen nur die spezifischen Haemolysine gebildet, welche sich gegen die die Immunisation auslösenden Erythrocyten richten.<sup>1)</sup>

Solche Verschiedenheiten in der zoologischen Verbreitung bestimmter Receptoren (auch der Complemente etc.) erklären sich in natürlicher Weise durch die eigentlich selbstverständliche Annahme, dass die Stoffwechselforgänge, deren Indicator ja die Receptoren darstellen, ganz entsprechende Variationen zeigen. Dass gewisse Assimilationsvorgänge genau in der gleichen Weise bei Mensch und Frosch verlaufen, ist ebensowenig zu bezweifeln als die Thatsache anderer, eben nur für eine Tierart spezifischer Vorgänge.

Sehr wichtig ist weiterhin, dass bei einer Tierart eine ausserordentliche individuelle Variation der Receptoren vorkommen kann, was bei Crocinversuchen am Kaninchen zuerst erkannt wurde. Am meisten beweisend sind nach dieser Richtung die mit unseren Ziegenisolysinen erhobenen Befunde. Es waren aus der Zahl unserer Probeziegen, wie schon erwähnt, immer nur einzelne, die auf eines der dreizehn verschiedenen Isolysine reagierten.

Bei dieser Gelegenheit haben wir uns von einer zweiten bedeutsamen Thatsache überzeugt: die Empfänglichkeit eines bestimmten Individuums kann sich im Laufe relativ kurzer Zeit ändern. Wir constatierten, dass eine Ziege, welche auf ein bestimmtes Isolysin reagierte, nach wenigen Wochen unempfindlich wurde, und stellten hierbei fest, dass hier ein Ausfall der vorher nachgewiesenen besonderen Receptoren eingetreten war. Auch den entgegengesetzten Fall, das Neuaufreten von Receptoren, haben wir angetroffen.

Offenbar spiegelt dieses Kommen und Gehen besonderer Receptoren interne Vorgänge des Stoffwechsels wieder, die von einer grossen Reihe äusserer oder innerer Factoren abhängig sein können. Besonders interessant ist die von Kossel gefundene Thatsache, dass im Verlaufe der Immunisierung mit Aalblut die Blutkörperchen des Kaninchens eine grosse Widerstandsfähigkeit gegen das Gift gewinnen, die wir wohl auf einen Receptorenmangel beziehen sollten. Es handelt sich hier um etwas für Aalblutimmunisierung Spezifisches, da wir bei den Immunisierungen des Kaninchens mit zwei anderen Blutgiften (Crocin und Tetanolysin) nichts derartiges nachweisen konnten.

Die Experimente von Kossel, Gley, Tschistowitsch geben auch einen gewissen Hinweis auf den Mechanismus der Vorgänge; es geht aus ihnen hervor, dass die erste Phase der Immunisierung die der Antitoxinbildung ist, und dass erst im späteren Verlaufe sich die Unempfindlichkeit der roten Blutkörperchen einstellt.

<sup>1)</sup> Ganz analoge Erfahrungen haben wir auch bei anderen Bestandteilen des Bluterserums, z. B. bei den Complementen, erheben können.

Auf welche Weise sich eine Unempfindlichkeit der vorher gegen ein bestimmtes Gift empfindlichen Erythrocyten ausbilden kann, ist auf einfache Weise zu erklären. Wir haben oben gesehen, dass diejenigen Blutkörperchen für ein Gift (z. B. Aalblut) empfänglich sind, die mit entsprechenden Receptoren ausgestattet sind. Unter physiologischen Verhältnissen fällt diesen die Aufgabe zu, ein bestimmtes Product des Stoffwechsels X zu fesseln. Wird nun durch die Behandlung mit dem Gift das spezifische Antitoxin erzeugt und in die Circulation gebracht, so ist dieses imstande, nicht nur das Gift, sondern auch das normale Stoffwechselproduct X an sich zu reissen und somit dessen Verbindung mit dem Erythrocyten zu verhindern. Da hierbei die betreffenden Receptoren dauernd ausser Function gesetzt werden, ist die Möglichkeit ihres Schwundes — nach Art der Inactivitätsatrophie — ohne weiteres gegeben. Am ehesten wird dieser Vorgang eintreten, wenn die Substanz X für das Leben der Zelle leicht entbehrt werden kann, d. h. wenn sie, wie z. B. der Zucker, durch ein andersartiges Material (z. B. durch Fett) ersetzt werden kann.<sup>1)</sup>

Aber auch ohne das Auftreten eines solchen ablenkenden Antikörpers kann Receptorenschwund eintreten, wie wir bei den Isolytischen Versuchen gesehen haben. Am nächsten liegt die Deutung, dass hier das Verschwinden eines inconstanten, etwa nur temporär vorhandenen Stoffwechselproductes den Receptorenmangel erzeugt habe. Vielleicht könnte die interessante Beobachtung Gleys, dass die Blutkörperchen neugeborener Kaninchen gegen Aalgift sehr widerstandsfähig sind und erst im Verlaufe von Wochen die normale hohe Empfindlichkeit erlangen, mit solchen Verhältnissen in Zusammenhang zu bringen sein.

Wie dem auch sei, so drängt alles zu der Überzeugung, dass zwischen der Art des jeweiligen Stoffwechsels und der Art der vorhandenen Receptoren ein organisch harmonischer Zusammenhang besteht. Er beruht eben darauf, dass Substanzen mit haptophoren Gruppen einen Reiz auf das Protoplasma ausüben, welcher die Neubildung der betreffenden Receptoren auslöst.

Zum Schlusse wollte ich noch erwähnen, dass viele Thatsachen dafür sprechen, dass die an den Erythrocyten vorhandenen Receptorenarten sich auch in den Zellen anderer Organe vorfinden können. So wird, um nur ein Beispiel zu erwähnen, das Tetanolysin nicht nur von den Erythrocyten, sondern auch vom Gehirn und anderen Organen verankert. Auch im Immunisierungsversuch tritt diese Erscheinung zutage. So fand v. Dungern, dass Serum von Kaninchen, welche mit Trachealepithel von

<sup>1)</sup> Es ist wahrscheinlich, dass diese Prozesse sich besonders leicht an den jugendlichen, noch im Knochenmark befindlichen Erythrocyten, respective deren Vorstufen werden, ausbilden können.

Rindern behandelt waren, neben epithelfeindlichen Functionen auch eine ausgesprochene Haemolyse gegen Rinderblut entfalteten. Den Einwand Metschnikoffs, dass hier ein Versuchsfehler (Injection von beigemengten Blutkörperchen) vorgelegen habe, hat v. Dungern in schlagender Weise dadurch widerlegt, dass auch Injectionen von Kuhmilch — also eines absolut blutkörperchenfreien Agens — dieselben Haemolysine erzeugten. Es müssen demnach bestimmte Receptoren dem roten Blutkörperchen und dem Epithelgewebe (respective der sich davon ableitenden Milch) gemeinsam sein.

Die vielfache Verbreitungsart einer bestimmten bindenden Gruppe steht mit den Annahmen über die Function des Receptorenapparates der roten Blutkörperchen, die wir eingangs erörtert haben, im besten Einklange. Wenn die roten Blutkörperchen nach dem Vergleich Mieschers als Contocurrentbank dienen, wo der Überschuss jeweiliger Stoffwechselproducte vorübergehend aufgespeichert wird, so wird die Abgabe an bestimmte Organe eben das Vorhandensein geeigneter Receptoren in diesen zur Voraussetzung haben. Der Austausch wird um so ergiebiger stattfinden können, wenn die Avidität der Gewebsreceptoren eine höhere ist als die der Blutreceptoren. Manche Gründe, die ich an anderer Stelle auseinandersetzen werde, sprechen dafür, dass die Avidität der Gewebsreceptoren keine constante ist, sondern durch gewisse Reize (assimilatorische Reize) erheblich gesteigert wird. Dass der Hunger, wenn wir diesen Ausdruck auf rein celluläre Vorgänge anwenden können, einen der wichtigsten assimilatorischen Reize darstellen muss, bedarf keiner weiteren Begründung. Wir hätten so in der functionellen Erhöhung der Avidität ein wundervolles Beispiel der Zweckmässigkeit des Assimilationsvorganges.

Nun noch einige Worte über die Methodik. Man benützt 5%ige Aufschwemmungen von Blut in physiologischer (0.85%) Kochsalzlösung und bestimmt dann für jedes Blut die Empfindlichkeit gegenüber einem bestimmten Blutgift (Lysin oder Agglutinin), indem man einer grösseren Reihe mit 2 *ccm* Blutmischung beschickter Röhren steigende Mengen der betreffenden Giftlösungen zuführt. Man ermittelt so die beiden Fundamentalwerte, einerseits die gerade complet auflösende Dosis und andererseits die Null-Dosis, welche keine schädigende Wirkung mehr ausübt. Da man mit wenigen Cubikcentimetern Blut, die jederzeit ohne Schädigung oder Belästigung von der Versuchsperson gewonnen werden können, viele hunderte Reagensglasversuche anzustellen in der Lage ist, kann man an jedem Einzelblut eine grössere Zahl verschiedener Bestimmungen vornehmen.

Die Technik der Versuche ist also an und für sich eine sehr einfache und nicht im mindesten schwieriger als die schon immer aus-

geführten Resistenzbestimmungen. Die Schwierigkeiten dieser Untersuchung liegen in einer ganz anderen Richtung und beginnen bei der Beschaffung der geeigneten Blutgifte. Allerdings dürfte nach den schon vorliegenden Erfahrungen diese Schwierigkeit keine übermässig grosse sein, da wir ja schon eine ziemlich grosse Zahl solcher Substanzen kennen und bei einer weiteren systematischen Durchforschung beliebig viel in Betracht gezogen werden können. Am wertvollsten dürften natürlich für den vorliegenden Zweck Blutgifte sein, welche die für die Differenzierung verschiedener Blutkörperchen erforderliche Election (Beschränkung auf einzelne Individuen) besitzen. Nach unseren Ziegenversuchen dürften die Isoagglutinine und Isolysine gerade nach dieser Richtung hin die meisten Chancen des Erfolges bieten. Auch beim Menschen kommen ja — wie aus den Untersuchungen Landsteiners,<sup>1)</sup> Donaths<sup>2)</sup>, Halbans<sup>3)</sup> und Ascolis<sup>4)</sup> hervorgeht — Anthropeisolysine und -Agglutinine genau so vor wie bei der Ziege. Besonders interessant sind die von Halban angestellten Versuche, in denen einerseits das Serum der Mutter auf fötale Blutkörperchen, andererseits das kindliche Serum auf die Erythrocyten der Mutter einwirkten. Es stellte sich hierbei heraus, dass die beiden Sera sich so verhielten, als stammten sie von zwei verschiedenen Individuen. In den Fällen, in welchen das mütterliche Serum fremdes Blut agglutinierte, agglutinierte es auch das Blut des eigenen Kindes und vice versa. Analoge Erscheinungen ergeben sich auch bei den Isolysinen, indem in den mütterlichen Blutkörperchen Receptoren existieren, die den fötalen fehlen und umgekehrt. In Rücksicht auf die Selbständigkeit des fötalen Stoffwechsels bieten diese Erscheinungen für den, welcher meine Anschauungen teilt, nichts Auffälliges mehr.

Sehr bedeutungsvoll ist es, dass bei Infectiouskrankheiten vielfach Isoagglutinine im Blutplasma vorhanden sind. In einer ganz neuen Arbeit haben Monaco und Panichi<sup>5)</sup> den Nachweis erbracht, dass bei Malariaerkrankung das Serum der Kranken stets isoagglutinierende Eigenschaften besitzt, die nach Behandlung mit Chinin und erfolgter Heilung rasch verschwinden. Nach den Beschreibungen der Autoren handelt es sich hierbei um ein Agglutinin, welches, im Gegensatze zu den Individual-Isolysinen unserer Ziegen, die verschiedenartigsten Menschenblutkörperchen agglutiniert — also um Pan-Isolysine. Bei einem Falle von künstlicher Malariainfektion haben die Autoren den genauen Verlauf der Agglutinincurve, den langsamen Anstieg in der Incubationsperiode, das rasche Ansteigen

<sup>1)</sup> Centralbl. f. Bacteriologie 1900, Nr. 10/11.

<sup>2)</sup> Wiener klin. Wochenschr. 1900, Nr. 22.

<sup>3)</sup> Wiener klin. Wochenschr. 1900, Nr. 24.

<sup>4)</sup> Clinica medica 1901, Nr. I.

<sup>5)</sup> Academia d. Lincei, Sitzung vom 16. December 1900.

nach Ausbruch der Fiebersteigerungen und den Abfall nach Chininbehandlung in sehr übersichtlicher Weise dargestellt. Auf Grund dieser Untersuchungen kommen sie zu dem Schlusse, dass die Agglutinationsphänomene eine grosse Bedeutung für die Klinik der Malariaerkrankungen besitzen. So viel über die spärlichen, bis jetzt vom Menschen vorliegenden Thatsachen!

Da ich selbst nicht in der Lage bin, derartige Untersuchungen an einem grösseren Krankenmateriale durchzuführen, habe ich es für meine Pflicht gehalten, die Gesichtspunkte, welche sich aus meiner Seitenkettentheorie ergeben, ausführlicher darzustellen und so die Basis für die eingehende Bearbeitung eines Gebietes zu schaffen, dessen Bedeutung für die Biologie, die Pathologie und die Klinik vielleicht erst nach Jahren in ihrem vollen Masse erkannt werden wird.