DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

XXVII. Jahrgang.

Redaction: **Geh. Med.-Rath Prof. Dr. A. Eulenburg** und **Dr. J. Schwalbe**, Berlin. — Verlag: **Georg Thieme**, Leipzig.
W. Lichtensteinallee 3. W. Am Karlsbad 5. Rabensteinplatz 2.

INHALT.

I. *Aus dem Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.:* Die Schutzstoffe des Blutes. Von Geh. Med.-Rath Prof. Dr. P. Ehrlich. S. 865.

II. *Aus dem hygienischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.:* Ueber die immunisirende Wirkung mit Choleraamboceptoren beladener Choleravibrionen. Von Prof. Dr. R. Pfeiffer. S. 867.

III. Versuche über die Verwendbarkeit des Bacillus Danysz zur Vertilgung der Ratten. Von Phys., Stadtarzt Dr. R. Abel in Hamburg. S. 869.

IV. *Aus der medizinischen Universitätsklinik in Göttingen:* Zur Analyse von Bewegungsstörungen. (Schluss.) Von Priv.-Doz. Dr. A. Bickel, Ass.-Arzt. S. 870.

V. Beitrag zur Kenntniss gerinnselartiger Gebilde im Urin. Von Dr. A. Rothschild in Berlin. S. 873.

VI. Zur parasitären Aetiologie des Carcinoms. Erwiderung auf die Arbeit von Prof. Dr. Ribbert, von Dr. Alexander-Katz in Hamburg, und Bemerkungen dazu von Prof. Dr. Ribbert in Marburg. S. 876.

Feuilleton: Eine Expedition zur Erforschung der physiologischen Wirkungen des Hochgebirges. Von Prof. Dr. A. Loewy in Berlin. S. 877.

Auswärtige Correspondenzen: Römische Briefe. Von Dr. Giov. Galli in Rom. S. 878.

Oeffentliches Sanitätswesen: Zur staatlichen Bekämpfung der Granulose. Von Dr. Löschmann in Allenstein. S. 879.

Standesangelegenheiten: Spezialärzte für Naturheilverfahren. Von Dr. Wiedeburg, Sanatorium Schwarzeck, und Bemerkungen dazu von San.-Rath Dr. Henius in Berlin. S. 883. — R. Kutner, Das ärztliche Fortbildungswesen in Preussen. Ref. San.-Rath Dr. Henius (Berlin). S. 883.

Therapeutische Neuigkeiten: *Aus der niederösterreichischen Landesirrenanstalt Klosterneuburg:* Bericht über die Resultate der Anwendung des Sanatogens. Von Dr. G. Steiner und Dr. Bischoff. S. 881. — Zur Theorie der Aktinotherapie. Von Dr. G. J. Müller in Berlin. S. 882. — Zur Behandlung des Entropiums und der Ptosis. Von Dr. H. Salomonsohn in Berlin. S. 883.

Nekrolog: Karl Schuchardt †. Von Dr. W. Gerdeck in Elberfeld. S. 883.

Mittheilungen über Congresse. S. 883.

Kleine Mittheilungen. S. 884.

I. Aus dem Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.

Die Schutzstoffe des Blutes.[1])

Von Geh. Med.-Rath Prof. Dr. **P. Ehrlich.**

Es sind nun mehr als zehn Jahre vergangen, seit durch die Arbeiten der Flügge'schen und der Buchner'schen Schule die allgemeine Aufmerksamkeit auf die im normalen Blutserum vorhandenen baktericiden Stoffe und ihre Beziehungen zu der natürlichen Immunität gelenkt wurde. Insbesondere nahm Buchner an, dass in dem Serum einer jeden Thierspezies ein einheitlicher, bestimmter Schutzstoff, das Alexin, vorhanden sei, welches befähigt ist, fremdartige Zellen, insbesondere Bakterien und die Blutkörperchen anderer Spezies abzutödten und nach Art eines proteolytischen Fermentes aufzulösen, während es unschädlich für die Zellelemente der eigenen Spezies ist. Die neuere Entwickelung der Immunitätslehre, welche sich an Behring's Entdeckung der Antitoxine anschloss, hat auch über die Natur der normal präformirten Schutzstoffe so vielfache Aufklärungen gebracht, dass es nun angezeigt ist, die gegenseitigen Beziehungen derselben einer eingehenden Betrachtung zu unterwerfen.

Es kann ja kaum einem Zweifel unterliegen, dass entsprechend dem Grundprinzip, welches von Virchow über den Zusammenhang von Zellphysiologie und -Pathologie aufgestellt ist, auch die normalen Schutzstoffe denselben Entstehungsgesetzen folgen werden, welche für die künstlich erzeugten antitoxischen und baktericiden Substanzen gelten. Es versteht sich nun von selbst, dass es bei den künstlich erzeugten Schutzstoffen, insbesondere den Antitoxinen, leichter ist, einen Einblick in den Entstehungs-Mechanismus zu gewinnen, da man in diesem Fall sowohl das auslösende Agens (wie etwa das betreffende Toxin), als auch das entstehende spezifische Produkt (das spezifische Antitoxin) in den Händen hat und die gegenseitigen chemischen Beziehungen beider erforschen kann.

Dies ist aber bei den natürlich vorkommenden Substanzen nicht möglich, da man in diesem Falle bei dem complizirten Chemismus des lebenden Organismus über die physiologisch auslösenden Substanzen wohl noch lange im unklaren sein wird.

Es ist daher kein Zufall, dass es zuerst von den künstlich erzeugten Schutzsubstanzen ausgehend, gelungen ist, eine Bildungstheorie aufzustellen, welche als Seitenketten- oder Receptorentheorie bekannt ist. Nach meiner Ansicht ist diese Theorie auch für die Auffassung der Alexine von der grössten Bedeutung. Ich werde jedoch an erster Stelle meine bezüglichen Anschauungen an der Hand der Antitoxinbildung erörtern, da diese die relativ einfachste Betrachtung zulässt.

Wie Ihnen bekannt, waren es im wesentlichen zwei Anschauungen, welche für die Antitoxinbildung in Betracht gezogen werden können, nämlich die hypothetische Metamorphose von Toxin in Antitoxin und die dem Seitenkettenstandpunkt sich nähernde Sekretionstheorie. Die erstere Anschauung ging von der Beobachtung aus, dass das durch ein bestimmtes Toxin erzeugte Antitoxin nur gerade gegen dieses eine Gift und gegen kein anderes wirksam ist. Diese spezifische Wirkung des Antitoxins ist eine so auffallende Erscheinung, dass man zunächst glaubte, die enge Beziehung des Toxins zum Antitoxin nur dadurch erklären zu können, dass man das Toxin selbst als die Muttersubstanz des Antitoxins ansah. So vertritt z. B. Buchner auch heute noch den Standpunkt, dass die Antitoxine und verwandte Stoffe nicht präformirten oder auch völlig neu gebildeten Bestandtheilen des Organismus entsprechen, sondern ungiftige Umwandlungsprodukte der zum Zweck der Immunisirung eingeführten Substanzen darstellen. Die Verwandtschaft des Antikörpers zu der denselben auslösenden Substanz wäre dann auf die Gleichartigkeit der beiden Componenten zu beziehen. Es würde sich nicht um einen Gegensatz handeln, wie zwischen Säure und Basis, sondern um eine Anziehung von Gleichartigem zu Gleichartigem, wie sie etwa in

[1]) Vortrag, gehalten in der gemeinschaftlichen Sitzung der medizinischen Hauptgruppe der 73. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte, Hamburg, 25. September 1901.

der Polymerisation, in der Krystallisationsausziehung oder im Bau der Stärkekörner verwirklicht ist.

Ich möchte demgegenüber bemerken, dass schon vom rein chemischen Standpunkt aus die Annahme nicht zutreffen kann, weil die als Analoga angeführten Prozesse in conzentrirten Lösungen vor sich gehen, während die Neutralisation von Toxin und Antitoxin in ausserordentlich verdünnten Lösungen erfolgt.

Hauptsächlich sind aber die biologischen Verhältnisse mit der Annahme einer Umbildung von Toxin in Antitoxin ganz unvereinbar. An erster Stelle spricht hiergegen der grosse Mengenunterschied, der zwischen dem eingeführten Toxin und dem resultirenden Antitoxin bestehen kann. Hat doch Knorr gezeigt, dass durch Injektion von Tetanusgift beim Pferd eine Menge Antitoxin, welche das 100 000fache der verwandten Giftdosis zu neutralisiren vermag, gebildet wird. Es handelt sich hier um eine so grosse Disproportionalität, dass diese aus der Buchner'schen Anschauung, nach welcher ja ein Theil Toxin wiederum ein Antitoxinäquivalent liefern müsste, nicht vereinbar ist. Dieses Verhältniss ist nur durch eine Theorie zu erklären, die der Antikörperbildung eine grössere Unabhängigkeit von der auslösenden Substanz vindizirt.

Unvereinbar mit der Anschauung einer Umbildung des Toxins in Antitoxin ist weiterhin der augenfällige Unterschied, welcher zwischen der sogenannten aktiven und passiven Immunität besteht. Wenn man nämlich bei einem Thier durch Gifte oder Bakterien aktive Immunität erzeugt, so kann diese in günstigen Fällen durch Jahre hindurch bestehen, während bei der passiven Immunisirung das fertig eingeführte Antitoxin nur eine recht kurze Existenz im Organismus hat. Ein derartiger Unterschied könnte nicht bestehen, wenn das Antitoxin nichts anderes als umgewandeltes Toxin wäre; denn in diesem Falle müsste es doch vollkommen gleichgültig sein, auf welche Weise das einmal im Organismus befindliche Antitoxin entstanden ist. Der Unterschied beruht eben darauf, dass bei der aktiven Immunität die Gewebe des Körpers das Antitoxin — mit der Ausscheidung desselben Schritt haltend — fort und fort neu erzeugen.

Diese Neuerzeugung des Antitoxins durch die Körperzellen wird auch weiterhin erwiesen durch die interessanten Experimente von Roux und Vaillard, ferner von Salomonsen und Madsen, welche ein aktiv immunisirtes Thier, das einen constanten Antitoxingehalt des Blutes aufwies, binnen kurzem durch Aderlässe eines beträchtlichen Theils seines Blutes beraubten. Wäre die auf diese Weise entzogene Antitoxinmenge aus dem eingeführten Toxin entstanden gewesen, so hätte jetzt, nachdem ja schon längst die letzte Spur des Giftes aus dem Körper verschwunden war, unfehlbar eine ausserordentliche Verarmung des Blutes an Antitoxin eintreten müssen. Es zeigte sich aber im Gegentheil, dass der Antitoxingehalt des Blutes in kurzer Zeit wieder auf das alte Niveau anstieg. Ebenso spricht für die Erzeugung des Antitoxins durch die Körperzellen ein Experiment von Salomonsen und Madsen, welche zeigten, dass der Antitoxingehalt des Blutes eines aktiv immunisirten Thieres steigt, wenn man das Thier mit Stoffen behandelt, welche die Sekretion der Körperzellen überhaupt steigern, wie z. B. mit Pilokarpin. Die zuletzt angeführten Beobachtungen wurden von Salomonsen und Madsen schon in aller Schärfe der Umwandlungshypothese entgegengehalten und zu Gunsten ihrer Sekretionstheorie verwerthet.

Ganz besonders aber wird die Annahme, dass das Antitoxin aus dem Toxin entstände, durch die Thatsache widerlegt, dass auch im Blute normaler Thiere Antitoxine vorkommen können. So findet man im Blute von Pferden Diphtherieantitoxin bei etwa 20—30% der untersuchten Thiere, trotzdem Diphtherieerkrankungen bei diesen Thieren sicher zu den seltensten Ausnahmen gehören. So enthält ferner das Pferdeserum Antikörper gegen eines der vom Tetanusbacillus produzirten Gifte, das Tetanolysin, nicht aber gegen das Krampfgift desselben Bacillus, das Tetanospasmin, während das künstlich durch Toxin erzeugte Immunserum beide Antikörper enthält.

Gerade diese Beobachtungen, die leicht erweitert werden können, sprechen zur Evidenz dafür, dass auch der normale Organismus ohne Vermittelung der betreffenden Bakterienstoffe wirkliche Antitoxine erzeugen kann und dass diese also nicht Umwandlungsprodukte der zugeführten Gifte sein können, sondern schon Produkte der normalen Zellthätigkeit sind. Die Erklärung gerade dieser normalen Vorgänge bildet aber einen der Hauptpunkte der Seitenkettentheorie.

Diese Theorie basirt an erster Stelle auf einer eingehenden Analyse der Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin. Nachdem mit Hilfe von Reagensglasversuchen mit Ricin und verwandten Stoffen, welche auf rothe Blutkörperchen einwirken, äusserst wahrscheinlich geworden war, dass sich Toxin und Antitoxin unmittelbar chemisch beeinflussen und zu einer neuen, unschädlichen Verbindung mit einander paaren, galt es, den Vorgang der Neutralisation der beiden Substanzen eingehend nach allen Richtungen zu prüfen. Ich wählte hierzu das Diphtherietoxin und Antitoxin, weil wir glücklicherweise in dem Meerschweinchenorganismus ein so gleichmässiges Versuchsobjekt besitzen, dass quantitativ genaue Bestimmungen, wie sie in der Chemie und Physik möglich sind, hier auch im Thierexperiment erreichbar sind. Beträgt doch die Fehlergrenze bei der Diphtherieserum-Titrirung nicht mehr als 1%, — gewiss ein erstaunliches Resultat, wenn wir bedenken, dass es sich hier um Substanzen handelt, die vorläufig chemisch vollkommen unfassbar sind.

Die Resultate, welche ich in den ersten Jahren meiner Untersuchungen erhielt, waren nun geradezu höchst ermuthigend, indem sie der chemischen Auffassung ein unübersteigliches Hemmniss entgegenzusetzen schienen. Entsprechend den Gesetzen der Stöchiometrie müssen wir für chemische Vorgänge die Forderung aufstellen, dass zwei Componenten, welche sich miteinander zu einer dritten Substanz vereinigen, sich in bestimmten äquivalenten Verhältnissen beeinflussen. Dieses Gesetz schien aber bei der Aufeinanderwirkung von Diphtherietoxin und -Antitoxin nicht im mindesten gewahrt zu sein. Ich bestimmte zunächst für 12 verschiedene Giftbouillons das Quantum, welches durch eine constante Menge Antitoxin, im speziellen Falle die der staatlichen Controlle zu Grunde liegende Einheit vollkommen neutralisirt wurde. Die hierbei resultirenden Zahlen waren, wie a priori zu erwarten, sehr wechselnde, indem die 1 I E in dem einen Fall 0,25 ccm, in dem andern Fall 1,5 ccm der Giftbouillon neutralisirte. Dieses Resultat hat zunächst an und für sich gar nichts auffallendes, da bekannt ist, dass je nach der Rasse der Bazillen, nach der Art der Zubereitung der Bouillon etc. die Bakterien wechselnde Mengen ihrer Giftsekrete an die umgebende Flüssigkeit abgeben, sodass starke und schwache Gifte entstehen. Aber man hätte erwarten müssen, dass unter der Voraussetzung, dass Toxinmoleküle sich ausschliesslich nach chemischen Prinzipien mit den Antitoxindosen vereinigen, bei den verschiedenen Giften in dem durch 1 I E neutralisirten Quantum, welches als Lo bezeichnet ward, die gleiche Menge reellen Giftes enthalten sei — oder in anderen Worten, dass die verschiedenen in ihren Lo-Dosen differirenden Gifte nichts anderes repräsentirten, als mehr oder weniger conzentrirte Lösungen des gleichen Giftstoffes. Den Giftgehalt einer Lösung bemisst man nach Gifteinheiten, d. h. nach derjenigen Menge Giftbouillon, welche gerade ausreicht, um ein Meerschweinchen von 250 g in vier Tagen zu tödten. Wenn wir also finden, dass bei einem bestimmten Gift A die durch eine I E neutralisirte Dosis, also die Lo-Dosis 1 ccm beträgt, und wenn wir weiterhin feststellen, dass von dem gleichen Gift 0,01 ccm ausreicht, um ein Meerschweinchen zu tödten, so repräsentirt bei diesem Gift die Lo-Dosis 100 Gifteinheiten. Man hätte also entsprechend dem Gesetze der Aequivalenz erwarten müssen, dass Lo der verschiedenen Gifte genau die gleiche Menge Gifteinheiten enthalten müsste. Thatsächlich war aber das Resultat ein geradezu entgegengesetztes, da die in der Lo-Dosis enthaltenen Gifteinheiten in extremen Fällen von 10 in minimo, bis 150 in maximo schwanken. Unter der damals bestehenden Annahme, dass nur das Toxin einzig und allein die Antitoxinbindung bedinge, musste diese weitgehende Abweichung von dem Gesetz der Aequivalenz zunächst die Annahme erwecken, dass andere als rein chemische Beziehungen zwischen den beiden entgegengesetzten Substanzen bestünden.

Es gelang erst, in das Dunkel Klarheit zu bringen, als ich die in der Wissenschaft so vielfach bewährte genetische Forschungsmethode auf diese Fragen übertrug und ein und dieselbe Giftbouillon zu verschiedenen Zeiten der vergleichenden Untersuchung unterzog. Es sei mir gestattet, die Resultate an einem einfachen, schematisch gewählten Beispiel klarzulegen. Bei einem soeben frisch hergestellten Gift findet man, dass die durch 1 I E neutralisirte Menge, also die Lo-Dosis 1 ccm betrage, welche 100 Gifteinheiten enthalte. Untersucht man das gleiche Gift (etwa nach einem halben Jahre), so ergiebt sich genau dieselbe Lo-Dosis, die aber nur die Hälfte der früher vorhandenen, also 50 Gifteinheiten repräsentirt. Es ergiebt sich also, dass die Giftbouillon genau dieselbe Neutralisationskraft, aber eine schwächere Gift-

wirkung besitzt. Es müssen also die Giftwirkung auf das Thier und das Bindungsvermögen gegenüber dem Antitoxin zwei verschiedene Funktionen darstellen, von denen die erstere constant bleibt, die letztere sich aber vermindert.

Wenn wir diese Verhältnisse vom chemischen Gesichtspunkte aus betrachten, so lassen sie sich in leichter Weise dadurch erklären, dass in den von den Diphtheriebazillen erzeugten Toxinmolekülen zwei verschiedene Gruppen vorhanden sind, von denen die eine, welche als haptophore Gruppe bezeichnet wird, die Bindung an das Antitoxin bewirkt, während die andere, die wir als die toxophore Gruppe bezeichnen wollen, die eigentliche Ursache der Giftigkeit darstellt. Diese beiden Gruppen sind auch in ihrer Haltbarkeit verschieden, da die toxophore Gruppe eine sehr labile, die haptophore eine weit stabilere ist. Giftmodifikationen, in denen nun eine Zerstörung der toxophoren Gruppe bei Erhaltung der haptophoren Gruppe vor sich gegangen ist und welche daher ihre Giftwirkungen oft vollständig eingebüsst haben, werden als Toxoide bezeichnet.

Durch das Vorhandensein solcher Toxoide sind die scheinbaren Abweichungen vom Gesetze der Aequivalenz, welche sich bei den Sättigungsversuchen mit Toxin und Antitoxin zeigen, vollkommen erklärt, und damit ist auch ein neuer, nach meiner Meinung unwiderleglicher Beweis für die chemische Auffassung des Sättigungsvorgangs erbracht.

Es scheint wenigstens beim Diphtheriegift aus Gründen, deren Erörterung hier zu weit führen würde, dass die Aviditäit der haptophoren Gruppe des Toxoidmoleküls gegenüber dem Antitoxin genau die gleiche ist, wie die des unveränderten Toxins. Dies spricht dafür, dass die beiden funktionirenden Complexe des Toxinmoleküls eine relative Selbstständigkeit besitzen. Die Anschauungen über die Constitution des Giftmoleküls, welche ich selbst noch durch verfeinerte Untersuchungsmethoden, wie die partielle Absättigung, zu erweitern versucht habe, haben von verschiedenen Seiten in ihrer thatsächlichen Grundlage eine vollkommene Bestätigung gefunden; ich erwähne hier nur die ausgezeichneten Arbeiten Madsen's über Diphtheriegift und Tetanusgift und die schöne, eben erst publizirte Untersuchung Jacoby's über Ricin und seine Toxoide.

Bei der Unterscheidung der beiden Gruppen des Giftmoleküls handelt es sich nicht nur um eine befriedigende Erklärung des Neutralisationsvorgangs, sondern um weit mehr. Die Anwesenheit dieser Gruppen bietet uns Aufschluss sowohl über das Wesen der Vergiftung, als auch über die Entstehung des Antitoxins.

In letzterer Beziehung sind es insbesondere zwei Thatsachen, welche dafür sprechen, dass die haptophore Gruppe wesentlich an der Immunitätsreaktion des Organismus betheiligt ist. Erstens die Beobachtung, dass die der toxophoren Gruppe entbehrenden Toxoide nichts desto weniger die Erzeugung typischer Antitoxine veranlassen, und zweitens, dass Toxine, deren haptophore Gruppe durch das Antitoxin präoccupirt ist, durch diesen Eingriff ihre Antitoxin bildende Funktion vollständig verlieren. Um nun die ausschlaggebende Rolle der haptophoren Gruppe bei der Bildung der Antitoxine und der Antikörper überhaupt zu verstehen, ist es vor allem nothwendig, auf die andere Seite der Frage einzugehen, welche die Funktionen des lebenden Organismus bei der Antikörperbildung betrifft.

Der Nachweis, dass im Toxinmolekül die haptophore Gruppe es sein muss, welche die Immunitätsauslösung bedingt, drängt eo ipso dahin, die Stoffaufnahme der lebenden Zellen in den Vordergrund dieser Betrachtungen zu stellen. Es ist ja eine allgemeine, schon seit den Anfängen der Medizin herrschende Anschauung, dass chemische Stoffe nur auf die Organe wirken können, mit denen sie befähigt sind, in eine nähere chemische Beziehung zu treten. Mit bekannter Klarheit und Schärfe ist dieser Standpunkt von Virchow in seiner Cellularpathologie vertreten worden. In letzterem Werke heisst es: „Gleichwie die einzelne Zelle eines Pilzes oder einer Alge aus der Flüssigkeit, in der sie lebt, so viel und so beschaffenes Material herauszieht, als sie für ihre Lebenszwecke braucht, so hat auch die Gewebszelle inmitten eines zusammengesetzten Organismus elektive Fähigkeiten, vermöge welcher sie gewisse Stoffe verschmäht, andere aufnimmt und in sich verwendet.“ Ferner:

„Wir wissen, dass eine Reihe von Substanzen existirt, welche, wenn sie in den Körper gebracht werden, ganz besondere Anziehungen zum Nervenapparat darbieten, ja, dass es innerhalb dieser Reihe wieder Substanzen giebt, welche zu ganz bestimmten Theilen des Nervenapparates nähere Beziehungen haben, einige zum Gehirn, andere zum Rückenmark, zu den sympathischen Ganglien, einzelne wieder zu besonderen Theilen des Gehirns, Rückenmarks etc. Ich erinnere hier an Morphium, Atropin, Worara, Strychnin, Digitalin. Andererseits nehmen wir wahr, dass gewisse Stoffe eine nähere Beziehung haben zu bestimmten Sekretionsorganen, dass sie diese Sekretionsorgane mit einer gewissen Wahlverwandtschaft durchdringen, dass sie in ihnen abgeschieden werden und dass bei einer reichlichen Zufuhr solcher Stoffe ein Zustand der Reizung in diesen Organen stattfindet.“

Es ist eine auffällige und beinahe wunderbare Erscheinung, dass dieses Axiom in der Fortbildung der wissenschaftlichen Pharmakologie gar keinen Widerhall gefunden hat und dass erst die letzten Jahre dank den Arbeiten Hofmeister's, Overton's, Spiro's, Hans Meyer's und auch den meinen hierin eine Aenderung zum Besseren geschaffen haben. (Fortsetzung folgt.)

II. Aus dem hygienischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.

Ueber die immunisirende Wirkung mit Choleraamboceptoren beladener Cholera-vibrionen.

Von R. Pfeiffer.

Durch R. Pfeiffer und Marx wurde im Jahre 1898 nachgewiesen, dass die Bildungsstätte der spezifischen Choleraschutzstoffe in der Milz, im Rückenmark und in den Lymphdrüsen zu suchen sei.

Ein Postulat der von Ehrlich aufgestellten sogenannten Seitenkettentheorie der Immunität ist nun die Annahme, dass die bei der Bakterienresorption freiwerdenden bakteriellen Produkte in eben den Organen aufgespeichert und verankert werden, in welchen als Folge davon später die Schutzstoffe gebildet werden, und dass diese Schutzstoffe selbst nichts anderes sind als die im Uebermaass gebildeten und in die Blutbahn abgestossenen Seitenketten des Protoplasmamoleküls der Körperzellen, welche zu den bei der Immunisirung in Aktion tretenden Bestandtheilen der Choleravibrionen Affinität besitzen. Unter diesen Umständen lag die Frage nahe, ob es nicht vielleicht möglich wäre, direkt diese Ablagerung der bakteriellen Produkte in der Milz nachzuweisen im Beginn der Immunisirung noch vor Eintreten der Antikörperproduktion.

Um diese Frage einer experimentellen Prüfung zu unterziehen, wurden zwei Kaninchen je drei Cholerakulturen, welche bei 60° im Wasserbade sterilisirt worden waren, subkutan injizirt. Nach 24, resp. 48 Stunden wurde dann diesen Thieren die Milz herausgenommen und sofort nach der Entnahme mit sterilem Sand sorgfältigst verrieben. Der Sand wurde dann abzentrifugirt, und die gesammte so gewonnene Emulsion je einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle gespritzt. Nach acht Tagen wurde, um zu prüfen, ob bei den so vorbehandelten Meerschweinchen eine aktive Immunisirung gegen Cholera entstanden war, denselben aus der Carotis Blut entnommen und dies nach der bekannten R. Pfeiffer-schen Mischungsmethode auf seinen Gehalt an Choleraimmunstoffen geprüft. Es ergab sich, dass die Milzinjektionen keine Produktion von Choleraschutzstoffen angeregt hatten, da 0,25 und bei dem zweiten Versuch sogar 0,5 des Meerschweinchenserums gegen Cholerainfektion bei der Mischungsmethode sich als absolut unwirksam erwiesen.

Dieses negative Resultat konnte nach den Voraussetzungen der Ehrlich'schen Theorie dahin gedeutet werden, dass eben in den Organen selber eine so feste Bindung und Verankerung sämmtlicher Gruppen der Bakterienmoleküle schon nach 24, resp. 48 Stunden stattgefunden hatte, dass nunmehr eine Wirkung der Milzextrakte auf die Zellen eines zweiten Thieres nicht mehr zu Stande kommen konnte. Wenn dies der Fall war, so musste es voraussichtlich gelingen, auch im Reagensglase eine derartige Absättigung der Cholerabakterien mit ihren zugehörigen Immunstoffen zu erzielen, und es wurde zur Prüfung dieser Annahme eine Reihe von Versuchen in den Jahren 1900 bis 1901 angestellt, welche unter meiner Leitung von den Assistenten des Instituts, Dr. V. Mertens und Dr. Friedberger, ausgeführt wurden. Es sollen an dieser Stelle die sehr zahlreichen Versuche nicht in extenso angeführt, sondern nur die Hauptresultate kurz wiedergegeben werden.

bazillen in einem mehr oder weniger grossen Prozentsatz der untersuchten Proben enthielt. Besonders zeigte es sich, dass die Mischmilch grosser Viehbestände, namentlich die Milch in Sammelmolkereien fast stets Tuberkelbazillen enthielt. Weiterhin haben die Untersuchungen der Marktbutter zu einem gleichen Ergebniss geführt. Auf Veranlassung der Minister der geistlichen, Unterrichts- und Medizinal-Angelegenheiten, für Landwirthschaft, des Innern und für Handel sind die preussischen hygienischen Institute mit der Untersuchung der Marktbutter auf Tuberkelbazillen im Frühjahr 1899 betraut worden. Diese zahlreichen zuverlässigen Untersuchungen haben nun in der That dargethan, dass die Butter aus Sammelbetrieben fast immer, aus kleineren Betrieben auch bisweilen tuberkelbazillenhaltig ist. Ebenso sind auch in Buttermilch und Käse Tuberkelbazillen nachgewiesen worden. Es lag daher offenbar, im Hinblick auf die ungeheuren Mengen von Milch und Butter, welche in ungekochtem Zustande genossen werden, eine grosse Gefahr, namentlich für die Kinder vor, der wirksam zu begegnen, mit allen Kräften anzustreben war. Die näheren Studien über die Ausscheidung der Tuberkelbazillen durch die Milch von tuberkulösen Thieren haben nun ergeben, dass Tuberkelbazillen hauptsächlich von solchen Kühen ausgeschieden werden, welche an Eutertuberkulose und an vorgeschrittener, klinisch leicht erkennbarer allgemeiner Tuberkulose leiden. Diese Thiere machen etwa 1—2% des gesammten Rindviehbestandes aus, während die Zahl der auf Tuberkulin reagirenden, also irgend welche tuberkulöse Veränderungen enthaltenden Rinder sich auf 40—50, stellenweise sogar noch höher, auf über 90% stellen soll. Durch neuere, auf ministerielle Veranlassung angestellte Untersuchungen von Ostertag ist nachgewiesen, dass die Milch lediglich reagirender Kühe keine Tuberkelbazillen enthält. Ostertag hat 20 Ferkel 4 Monate lang mit täglich 1—4 Liter und 10 Kälber 8—11 Wochen lang mit täglich 7—12 Liter Milch von lediglich auf Tuberkulin reagirenden Kühen gefüttert. Ebenso hat er zahlreiche Meerschweinchen mit dem Rahmbodensatzgemenge der Milch von 10 reagirenden Versuchskühen infizirt und gefüttert, ohne dass ein einziges der Thiere erkrankt ist. Er kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Ergebniss, dass die Ausmerzung der eutertuberkulösen und klinisch erkennbaren tuberkulösen Kühe als die wichtigste Maassnahme zur Verhütung der Tuberkuloseübertragung durch die Milch zu bezeichnen sei, eine Forderung, welche auch von dem Milchwirthschaftlichen Verein als berechtigt und erfüllbar anerkannt worden ist.

Soweit waren die Verhältnisse gediehen, als Koch auf dem diesjährigen internationalen Tuberkulosecongress in London die bis dahin allgemein als bestehend anerkannte Gefahr der Uebertragbarkeit der Bazillen der Rindertuberkulose auf den Menschen in Frage stellte. Durch einwandsfreie Versuche hat er dargethan, dass die menschlichen Tuberkelbazillen beim Rinde nicht haften oder doch nur geringe, lokal bleibende Veränderungen hervorrufen, während die Rindertuberkelbazillen sogar bei subkutaner Einspritzung schnell zu allgemeiner schwerer Tuberkulose bei den Rindern führen, dass also die Menschentuberkulose von der Rindertuberkulose verschieden ist. Die Beantwortung der sich hier mit aufdrängenden Frage, wie es nun mit der Empfänglichkeit des Menschen für die Rindertuberkulose stehe, konnte er natürlich auf experimentellem Wege nicht geben. Er wies aber darauf hin, dass die Milch und die Butter namentlich in grösseren Städten oft in nicht unbeträchtlicher Menge die Bazillen der Perlsucht enthalte, dass aber gleichwohl Fälle von primärer Darmtuberkulose, welche auf die Infektion durch tuberkelbazillenhaltige Nahrungsmittel zurückgeführt werden müssten, zu den grössten Seltenheiten gehörten. Hiernach ist es zweifelhaft, ob die Perlsuchtbazillen überhaupt auf den Menschen übertragbar sind. Es sind nun freilich in der Litteratur eine Anzahl von Fällen mitgetheilt, so von Demme, Olivier, Prümers, Leonhardt, Sonntag, Meyerhoff, Stang, Schöngen, Uffelmann, Hermsdorf und Johne, nach welcher Kinder gesunder Eltern in Folge des Genusses von roher Milch perlsüchtiger Kühe an Tuberkulose erkrankt und gestorben sind. Diesen Fällen vermag ich noch einen weiteren hinzuzufügen, welcher von C. Ernst in einem Bericht mitgetheilt wird, den er über die auf Veranlassung der Massachusetts Society for Promoting Agriculture angestellten Untersuchungen über die Gefahren der Tuberkuloseübertragung durch von Rindern stammende Nahrungsmittel auf den Menschen erstattet hat.

Harold C. Ernst hat bei zahlreichen Aerzten und Thierärzten eine Rundfrage angestellt darüber, ob der Betreffende je einen Fall von Tuberkulose gesehen hätte, den er mit Wahrscheinlichkeit auf Infektion durch Milch zurückzuführen vermöchte.

168 Aerzte und 11 Thierärzte haben ihm geantwortet. Elf haben sich im positiven Sinne geäussert, aber die Angaben sind so vage, dass man aus denselben Schlüsse kaum ziehen kann. Nur ein von dem Thierarzt Peabody berichteter Fall scheint bemerkenswerth. Derselbe constatirte am 15. Juni 1878 bei einer Kuh hochgradige Tuberkulose und rieth, das Thier zu tödten. Die Familie trank die Milch derselben. Am 12. Dezember sah er die Kuh wieder, der Milchertrag hatte nachgelassen. Wiederum rieth er, die Kuh zu tödten und die Milch nicht zu benutzen. Am 22. Februar 1879 war die Kuh noch weiter heruntergekommen und lieferte nur noch geringe Quantitäten Milch. Er ertheilte wiederum den gleichen Rath. Am 30. Mai fand er die Kuh in jämmerlichem Zustande. Sie hatte seit einer Woche keine Milch gegeben und starb drei Stunden später. Bei der Obduktion fand er tuberkulöse Heerde in allen Organen, auch im Euter. Im August wurde das Baby der Familie krank und starb nach etwa sieben Wochen. Bei der Sektion fand sich ausgebreitete Tuberkulose der Meningen und Tuberkulose der Lunge. 1881 starb ein etwa drei Jahre altes Kind an tuberkulöser Bronchitis, und 1886 ein neun Jahre alter Knabe, der drei bis vier Jahre lang sehr zart gewesen war, an Auszehrung. Eltern und Grosseltern waren gesund. Nach dieser Beschreibung hat es den Anschein, als ob das Baby durch die Milch der Eutertuberkulösen Kuh infizirt sei und dass dessen Geschwister weiterhin sich von demselben infizirt haben können. Beweisend ist natürlich auch dieser Fall nicht. Zum abschliessenden Beweise würde es gehören, wie Koch hervorhebt, Reinkulturen aus den tuberkulösen Heerden zu gewinnen und durch Verimpfung auf Rinder darauf zu prüfen, ob sie der Rindertuberkulose angehören. Koch ist mit bezüglichen Untersuchungen beschäftigt. Bei der Seltenheit derartiger Fälle wird das abschliessende Urtheil noch längere Zeit auf sich warten lassen.

Eine ganz überraschende Bestätigung, bezw. Ergänzung haben die Koch'schen Ansichten erhalten durch eine Mittheilung Baumgarten's. Vor 20 Jahren bereits hat ein Arzt inoporable Sarkome und Carcinome durch Einimpfung von Tuberkelbazillen zu heilen versucht. Da gerade keine Reinkulturen vom Menschen zur Verfügung standen, wurden Perlsuchtbazillen verwendet. Aber obwohl erhebliche Mengen dieser Bazillen den Kranken unter die Haut gespritzt worden waren — die Versuche erstreckten sich über mehr als ½ Dutzend Fälle — ist weder örtliche noch allgemeine Tuberkulose beobachtet worden. Bisweilen sollen an den Impfstellen kleine Eiterheerdchen aufgetreten sein, deren Inhalt anfangs Tuberkelbazillen mehr oder minder reichlich habe erkennen lassen, die aber mit der Heilung dieser kleinen örtlichen Schäden allmählich verschwunden seien. Er selbst fand bei der ihm amtlich zufallenden Leichenöffnung der in Folge ihres Geschwulstleidens Gestorbenen an den Impfstellen nur kleine Narben, die, wie die spätere mikroskopische Untersuchung ergab, frei von Tuberkeln und Tuberkelbazillen waren. Weder in den den Impfstellen benachbarten Lymphdrüsen, noch in einem der inneren Organe, ebensowenig in der Substanz der über die verschiedensten Organe verbreiteten Geschwülste konnte trotz sehr genauer Untersuchung weder makro- noch mikroskopisch irgend eine Spur von Tuberkeln oder Tuberkelbazillen entdeckt werden. „Diese Impfung mit hochvirulenten Perlsuchtbazillen an Menschen" sagt Baumgarten, „waren ebenso negativ verlaufen, wie meine und Koch's Impfungen mit menschlichen Tuberkelbazillen an den Rindern, obwohl die meisten der in Rede stehenden Kranken die Impfung mehrere Monate bis ein Jahr und darüber überlebt hatten." (Schluss folgt.)

II. Aus dem Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.

Die Schutzstoffe des Blutes.

Von Geh. Med.-Rath Prof. Dr. **P. Ehrlich.**

(Fortsetzung aus No. 50.)

Es kann nach diesen neueren Arbeiten nicht dem mindesten Zweifel unterliegen, dass die Ursachen der elektiven Speicherung in bestimmten Zellterritorien nicht einheitlicher Natur sind. Im allgemeinen wird jetzt von der modernen pharmakologischen Schule angenommen, dass die gewöhnlichen körperfremden Stoffe, wie die indifferenten Narkotica, Alkaloide, Antipyretica,

Antiseptica mit den Körperelementen keine feste chemische Verbindung eingehen, sondern dass ihre Vertheilung nach den Gesetzen der starren Lösung oder einer lockeren Salzbildung erfolge. Für die Gifte, welche auf das Centralnervensystem wirken, sind es besonders die fettähnlichen Stoffe desselben, die sogenannten Lipoide, welche die Narkotica in sich aufspeichern, wie der Aether die Alkaloide bei dem Stas-Otto'schen Giftermittelungsverfahren. Es sprechen eine Reihe von Gründen dafür, dass die hier in Frage kommenden pharmakologischen Agentien ungeändert als solche in den Zellen, resp. in gewissen Bestandtheilen derselben, besonders den fettähnlichen, gespeichert werden.

Natürlich soll die Möglichkeit nicht geleugnet werden, dass gewisse körperfremde Substanzen auch substituirend in das Eiweissmolekül eintreten können. Behandelt man z. B. Protoplasma mit Salpetersäure, so tritt unter Gelbfärbung die Nitrogruppe in den Eiweissrest.

Derartige Substitutionen werden aber für gewöhnlich unter den Verhältnissen, unter denen pharmakologische Wirkungen stattfinden können, nur von Verbindungen ausgelöst werden, die durch eine eminente innere Spannung für solche Additionsreaktionen besonders befähigt sind. Solches dürfte der Fall sein bei dem Vinylamin, welches nach den in meinem Laboratorium ausgeführten Untersuchungen Levaditi's bei einer grossen Reihe von Thieren Nekrose der Nierenpapille hervorruft, die wohl auf eine solche chemische Verankerung zu beziehen ist.

Die gewöhnlichen Arzneistoffe sind aber nach ihrem Bau nicht befähigt, solche energischen Wirkungen auszuüben, so dass wir im allgemeinen annehmen können, dass bei ihrer Vertheilung chemisch-synthetische Prozesse keine hervorragende Rolle spielen.

Andererseits ist es eine absolut feststehende Thatsache, dass synthetische Prozesse nach einer anderen Richtung eine hervorragende Bedeutung im Leben der Zelle besitzen. Wenn wir aus Zellmaterialien erst durch Kochen mit Säure bestimmte Gruppen (wie die des Zuckers etc.) abspalten können, so beweist dies eben den chemischen Charakter dieser Bindung. In der That hat der allgemeine Sprachgebrauch längst die beiden hier in Frage kommenden Erscheinungsreihen getrennt und den Namen der Assimilirbarkeit ausschliesslich für diejenigen Substanzen reservirt, welche synthetisch in den Zellen verankert werden und welche dann durch diese Verankerung geradezu Bestandtheile des Protoplasmas werden. Es wird ja keinem Menschen einfallen, etwa das Morphium, das Methylenblau, welche in gewisse Zellen eindringen und sich in ihnen speichern, als assimilationsfähig zu bezeichnen.

Es ist aus diesen Darlegungen ersichtlich, dass ich den Begriff der Assimilationsfähigkeit etwas enger fasse, als dies gewöhnlich geschieht, und denselben ausschliesslich für die spezifischen Nährstoffe des lebenden Protoplasmas reservire. In diesem Sinne ist der Assimilationsvorgang der Zelle ein synthetischer Vorgang, welcher die Anwesenheit zweier die Synthese vermittelnden Gruppen zur Voraussetzung hat, die zu einander eine starke chemische Affinität haben.

Ich nehme also dementsprechend an, dass das lebende Protoplasma Seitenketten oder Receptoren besitzt, welche zu bestimmten Gruppen der spezifischen Nährstoffe eine maximale chemische Verwandtschaft haben und sie deshalb an die Zelle verankern. Der Receptorenapparat der Zellen ist ein ausserordentlich complizirter, indem z. B. die rothen Blutkörperchen vielleicht hundert verschiedene Receptorentypen enthalten können.

Wenn man diesen Standpunkt acceptirt und sich erinnert, dass beim Toxinmolekül die haptophore Gruppe die Immunitätsauslösung bedingt, so bedarf es nur eines sehr kleinen Schrittes, um in das Wesen der Antitoxinbildung einzudringen — nämlich der gewiss naheliegenden Annahme, dass der haptophore Complex des Toxins vielleicht durch das Spiel des Zufalls unter den verschiedenen Receptoren einen solchen trifft, der zu ihm eine besondere Affinität besitzt. Es ist gar nicht nothwendig, dass jedes beliebige Bakterientoxin bei jeder beliebigen Thierspezies passende, i. e. toxophile Receptoren vorfinden muss. Ein solcher Mangel an Receptoren stellt vielmehr einen der Gründe dar, welche die Immunität gewisser Thierspezies gegen bestimmte Gifte vermitteln können. Andererseits deutet das gesammte Thatsachenmaterial darauf hin, dass die Empfänglichkeit, die Receptibilität eines Organismus gegen ein bestimmtes Toxin an die Anwesenheit solcher toxophilen Gruppen des Protoplasmas gebunden ist, was in dem Ausdruck „Receptoren" einen entsprechenden Ausdruck findet.

Durch die Verankerung des Toxinmoleküls mittels der haptophoren Gruppe wird die Zelle nach zwei verschiedenen Richtungen hin beeinflusst. An erster Stelle wird sie durch den dauernden Einfluss der toxophoren Gruppe in den Zustand der Erkrankung versetzt, welcher sich durch gestörte Funktion und eventuell pathologisch-anatomische Veränderungen äussert. Ausserdem wird aber nach einem bald näher zu besprechenden Modus ein regenerativer Vorgang eingeleitet, der zur Erzeugung von Antitoxin führen kann. Da der Regenerationsvorgang in gleicher Weise wie durch Toxin auch durch die der toxophoren Gruppe beraubten Toxoide herbeigeführt wird, müssen wir denselben in engere Beziehung mit der haptophoren Gruppe bringen. Es sind also die beiden nebeneinander laufenden Prozesse der Antitoxinbildung und der Giftwirkung insofern von einander unabhängig, als sie von zwei differenten Gruppen ausgelöst werden. In bestem Einklang mit dieser Anschauung steht die Thatsache, dass die beiden Prozesse einander stören können insofern, als eine erhebliche Erkrankung den Regenerationsprozess verringern oder gar aufheben kann. Im letzteren Sinne erinnere ich nur daran, dass es bei gewissen gegen das Tetanusgift hochempfindlichen kleinen Thieren, wie Mäusen und Meerschweinchen, fast unmöglich ist, durch unverändertes Gift Antitoxin zu erzeugen, während dies bei Anwendung von Toxoiden leicht und schnell erreicht werden kann.

Was nun den Regenerationsvorgang, welcher zur Bildung von Antitoxin führt, anbetrifft, so hat dieser für den, welcher sich mit den von Carl Weigert aufgestellten biologischen Grundprinzipien vertraut gemacht hat, nichts Auffallendes. Der Receptor, welcher die haptophore Gruppe des Toxin- und Toxoidmoleküls an sich gefesselt hat, ist durch die Besetzung für die Zelle unbrauchbar geworden, da er seine normale Funktion, die Anziehung von Nährstoffen, nicht mehr auszuüben vermag. Es ist also ein Defekt im Zellleibe eingetreten, der wieder ersetzt werden muss.

Bei solchen Vorgängen ist es, wie durch Weigert's Forschungen bekannt ist, etwas sehr gewöhnliches, dass zunächst nicht ein einfacher Ersatz der zerstörten Gewebselemente stattfindet, sondern ein Ueberschuss in der Neubildung eintritt. So wird auch bei der methodisch durchgeführten Immunisirung unter der fortgesetzten und stets gesteigerten Zuführung der immunisirenden Substanz ein Theil der neugebildeten und an der Zelle noch immer befindlichen Receptoren von neuem besetzt und in der Folge durch eine über das ursprüngliche Maass hinausgehende Regeneration wieder ersetzt. Das Protoplasma wird durch die gesteigerte Inanspruchnahme in einer bestimmten Richtung gewissermaassen trainirt, einseitig eine bestimmte Art von Bestandtheilen, und zwar die betreffenden Receptoren neu zu produziren. Schliesslich wird ein solches Uebermaass von Receptoren erzeugt, dass dieselben nicht mehr an dem Protoplasma Platz haben, sondern als freie Moleküle abgestossen und in die Körpersäfte übergeführt werden. Das Antitoxin ist also nach dieser Theorie nichts als der abgestossene Receptorenapparat des Protoplasmas, also ein normaler, nur übermässig erzeugter Zellbestandtheil.

Es sei mir gestattet, aus dem reichen, schon jetzt vorliegenden Thatsachenmaterial hier einige Momente zu erörtern, welche als weitere Beweismittel für die Richtigkeit dieser Hypothese, welche als Seitenkettentheorie bekannt ist, dienen können.

Der erste Punkt betrifft den Nachweis der von der Theorie supponirten toxinophilen Receptoren in normalen Geweben. Wenn eine solche Verankerung des Giftes in den Organen schon durch den klinischen Ablauf der Vergiftung und durch die von Dönitz angestellten Heilversuche an mit Tetanusgift und Diphtheriegift vergifteten Thieren wahrscheinlich gemacht worden ist, so hat Wassermann zuerst den direkten Nachweis erbracht, dass auch im Reagensglase gewisse Körperbestandtheile Toxin an sich verankern und nach Art eines Antitoxins unschädlich machen. Versetzte er Tetanusgift mit zerriebenem frischem Meerschweinchengehirn, so verankerte das Gehirn das Gift in der Weise an sich, dass nicht nur die darüberstehende Flüssigkeit entgiftet war, sondern dass auch das mit Tetanusgift beladene Gehirn keine Giftwirkung mehr ausübte. Man kann daraus entnehmen, dass hier eine chemische Bindung von Bestandtheilen der Ganglienzelle mit dem Tetanusgift stattgefunden hat, die so fest ist, dass

sie bei Einführung in den Thierkörper nicht gelöst wird, so dass das Gift unwirksam bleibt.

Dass es sich hier in der That um eine wirkliche spezifische Reaktion und nicht etwa um Absorption handelt, geht einmal daraus hervor, dass gekochtes Gehirn, in dem die betreffenden Gruppen zerstört sind, diese Wirkung ebensowenig ausübt, wie die Verreibung beliebiger anderer Meerschweinchenorgane.

Von Ransom ist weiterhin der Nachweis erbracht worden, dass auch das Gehirn lebender Thiere die gleiche giftzerstörende Funktion besitzt. Im Hinblick auf diese Feststellung dürften die Einwände von Danysz, welche sich auf das abweichende Verhalten des zersetzten Gehirnbreis beziehen, keine ausschlaggebende Bedeutung besitzen. Verhehlen will ich nicht, dass das günstige beim Tetanus erhaltene Resultat offenbar nur dem Umstande zuzuschreiben ist, dass zufälligerweise die tetanophilen Receptoren in grosser Menge im Gehirn vorhanden sind. Ein solcher Zufall braucht aber nicht für jedes Gift zuzutreffen. Sind in den giftgefährdeten Organen, z. B. dem Gehirn nur spärliche Giftreceptoren vorhanden, so werden diese sich bei der immerhin rohen Untersuchungsmethode dem Nachweis entziehen, wie dies z. B. bei dem Botulismusgift und dem Diphtheriegift der Fall ist.

Ein solches verwirrendes Spiel des Zufalls kann man aber mit Sicherheit ausschliessen, wenn man mit künstlich erzeugten Giften arbeitet, die durch ihre Entstehungsart gegen eine ganz bestimmte Zellart gerichtet sind, wie die durch Blutinjektion erzeugten mannigfaltigen Hämolysine, die Spermotoxine und die zahlreichen anderen Cytotoxine. In allen diesen Fällen kann man mit absoluter Sicherheit erweisen, dass das betreffende Gift von der giftempfindlichen Zelle stets in spezifischer Weise verankert wird.

Ein zweiter Punkt betrifft die Prämisse meiner Theorie, dass dieselben Organe, welche eine spezifische Beziehung zu dem Giftmolekül besitzen, gleichzeitig Antitoxin produziren können. In dieser Hinsicht möchte ich besonders die eleganten Versuche von Römer über Abrinimmunisirung anführen. Wie bekannt, ist das Abrin, das Toxalbumin der Jequiritybohne, befähigt, ausserordentlich starke Entzündungen der Conjunctiva bei Thieren und bei Menschen hervorzurufen. Ich habe weiterhin gezeigt, dass es gelingt, durch conjunktivale Instillation Kaninchen aktiv gegen Abrin zu immunisiren. Römer hat nun ein Kaninchen vom rechten Auge aus mit schnell gesteigerten Dosen immunisirt und das Thier nach drei Wochen getödtet. Es zeigte sich dann, dass die Conjunctiva des rechten Auges, an welchem sich die Entzündungserscheinungen abgespielt hatten, bei der Verreibung mit einer geeigneten Menge von Abrin die Wirkung desselben fast vollkommen aufhob, während die Verreibung der anderen Conjunctiva mit Abrin das Versuchsthier nicht vor dem Tode schützte. Römer folgert daraus mit Recht, dass bei der conjunktivalen Immunisirung ein Theil des Antitoxins von der lokal reagirenden Conjunctiva geliefert wird. Ich glaube, dass diese Feststellung der lokalen Entstehung des Antitoxins am Ort der Injektion, abgesehen von ihrem theoretischen Interesse, auch eine grosse praktische Bedeutung hat. Es ist hierdurch in gewissen Fällen die Möglichkeit gegeben, im Laufe der Immunisirung einen Theil der Antitoxinproduktion von den lebenswichtigen Organen abzulenken und in das indifferente Bindegewebe zu verlegen.

Ein dritter Punkt betrifft die Abstossung der übermässig produzirten Receptoren. Die Voraussetzung einer solchen Abstossung ist, dass die betreffenden Receptoren, die normal fest mit dem Protoplasmamolekül zusammenhängen, eine Lockerung des Verbandes erfahren, die eben die Abstossung ermöglicht. In einigen günstigen Fällen, welche sich allerdings nicht auf lösliche Gifte, sondern auf Immunisirung mit Bakterien beziehen, ist es gelungen, auch dieses Postulat der Theorie durch Experimente zu verifiziren. Pfeiffer und Marx gelang der Nachweis, dass es bei einer zweckmässig geleiteten Choleraimmunisirung möglich ist, einen Zeitabschnitt zu treffen, in welchem das Blut noch frei ist von Schutzstoffen, während es gelingt, den blutbildenden Organen durch Verreiben mit Kochsalzlösung die spezifischen Schutzstoffe zu entziehen.

Es kann sich hier nach meiner Ansicht nur um eine Herauslösung der kurz vor der Abstossung befindlichen und daher nur locker sitzenden Receptoren handeln.

Etwa gleichzeitig mit Pfeiffer und Marx hat Wassermann beim Typhus genau dieselben Resultate erhalten, wie sie später auch von Deutsch bestätigt wurden. In allen diesen Versuchen stellt das hämatopoëtische System, auf dessen Bedeutung für den Immunisirungsvorgang die Metschnikoff'sche Lehre hinweist, die Bildungsstätte der Antikörper dar.

Diese wenigen Beispiele werden ausreichen, um zu zeigen, dass die Seitenkettentheorie die Probe des Versuchs auf das beste bestanden hat. Mir selbst ist im Laufe meiner langjährigen experimentellen Thätigkeit keine Thatsache aufgestossen, die mit dieser Theorie in Widerspruch steht und sie zu widerlegen geeignet ist. Ich darf dieselbe daher als wohl fundirt betrachten und einige wichtige Consequenzen, die sich aus ihr ableiten, hier ausführlich erörtern.

Die Seitenkettentheorie erklärt zunächst die spezifischen Beziehungen, die zwischen einem Toxin und dem entsprechenden Antitoxin bestehen, in der ungezwungensten Weise. Weiterhin macht die Theorie die immunisirende Wirkung der Antitoxine durchaus verständlich. Die Gifte werden, wenn sie in der üblichen Weise durch subkutane Injektion den Versuchsthieren zugeführt werden, zu den mit toxinophilen Receptoren ausgestatteten und daher giftgefährdeten Organen durch Vermittelung der Blutbahn geführt. Treffen sie nun schon im Blute freie toxinophile Gruppen, so werden sie sich sofort mit denselben vereinigen und so von den giftgefährdeten Organen abgeleitet werden.

v. Behring hat dieser Hypothese folgenden Ausdruck gegeben: „Dieselbe Substanz im lebenden Körper, welche, in der Zelle gelegen, Voraussetzung und Bedingung einer Vergiftung ist, wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet."

Es handelt sich hier nach meiner Ansicht um ein allgemeines biologischen Gesetz, welches sich nicht auf die Toxine beschränkt, sondern auf viele, wenn nicht auf alle Giftsubstanzen anwendbar ist. Ich erinnere hier nur an die Solaninvergiftung der rothen Blutkörperchen. Ransom fand einerseits, dass die rothen Blutkörperchen vermittels ihres Gehaltes an Cholestearin Solanin in sich aufspeichern und so den deletären Wirkungen desselben unterliegen, und andererseits, dass der Schutz, welchen gewisse Serumarten gegenüber der Solaninvergiftung ausüben, auf die identische Ursache, den Cholestearingehalt des betreffenden Serums, zu beziehen ist.

Weiterhin ergiebt ja die Theorie ohne weiteres, dass die Gewebe eines immunisirten Thieres als solche unter Bedingungen, unter welchen ein Eingreifen des im Serum enthaltenen Antitoxins ausgeschlossen ist, der Einwirkung des Giftes unterliegen. So constatirte Roux, dass tetanusimmune Kaninchen, wenn das Tetanusgift durch intracerebrale Injektion direkt mit den Hirnzellen in Berührung gebracht wurde, der Vergiftung so schnell wie die normalen Controllthiere unterliegen. Dieses Ergebniss war nach meiner Theorie geradezu nothwendig, da ja die Ganglienzellen immunisirter Thiere einen Ueberschuss von toxinophilen Gruppen enthalten und hierdurch ganz besonders geeignet sind, das sie schädigende Gift zu verankern. Es war ein erheblicher Irrthum von Roux, wenn er glaubte, durch diesen Versuch die Seitenkettentheorie widerlegt zu haben. Roux meinte, dass nach meiner Anschauung in den Gehirnzellen sich Antitoxin angehäuft hätte und dass daher die immunisirten Thiere nun auch eine lokale Hirnimmunität besitzen müssten. Es handelt sich hier um ein Missverständniss des Wortes „Antitoxin". Ebenso wie man nicht eine beliebige Eisenmasse als Blitzableiter bezeichnen kann, sondern diesen Namen nur für solche Eisentheile verwenden wird, die den Blitz von bestimmten Orten ablenken, wird man den Namen Antitoxin nur jenen toxinophilen Gruppen vindiziren, welche als solche im Blute kreisen und so das Gift von den gefährdeten Organen ableiten können. Die in den lebenswichtigen Organen befindlichen toxinophilen Gruppen sind keine Giftableiter, sondern Giftzuleiter.

Weiterhin wird auch durch die Theorie verständlich gemacht, dass die Fähigkeit, Antitoxine zu erzeugen, nur gewissen Stoffwechselprodukten lebender Zellen zukommt. Alle Versuche, mit wohldefinirten toxischen Substanzen, wie Morphin, Strychnin, Saponinen etc. Antikörper zu erzeugen, sind gescheitert.

Wenn wir uns erinnern, dass die Vertheilung dieser Substanzen im Organismus nicht durch chemische Bindung und daher ohne Vermittelung von Receptoren vor sich geht, wird der negative Ausfall dieser Versuche nicht mehr Wunder nehmen. Die Fähigkeit der Antitoxinbildung kommt eben nur solchen Stoffen zu, welche einen Complex besitzen, der mit den der Assimilation dienenden Seitenketten, den Receptoren, sich vereinigen kann. Man muss sich hierbei erinnern, dass die Antitoxin aus-

lösenden Gifte insgesammt hochcomplizirte Produkte thierischer und pflanzlicher Zellen darstellen, welche sich durch ihre chemischen Eigenschaften am meisten den eigentlichen Eiweisstoffen und den Peptonen nähern. Als ich im Jahre 1897 zuerst durch meine Theorie die Antitoxinbildung und die nährstoffartige Bindung in Connex brachte, war noch nichts davon bekannt, dass auch gewöhnliche Nährstoffe zu einer analogen Leistung befähigt seien. Ich habe es daher als eine erfreuliche Bestätigung meiner Anschauung auffassen dürfen, dass diese aus meiner Hypothese sich ergebende Consequenz innerhalb Jahresfrist eine thatsächliche und mannigfache Bestätigung fand, welche sich zunächst an den Namen Bordet anknüpft.

Injizirt man Versuchsthieren Milch, so gewinnt deren Serum die Eigenschaft, Milch in Flocken auszufällen. Auch diese Ausfällung ist durchaus spezifisch, da aus zahlreichen Versuchen hervorgeht, dass das durch Ziegenmilch erzeugte koagulirende Serum nur die Ziegenmilch, nicht aber die Milch anderer Spezies, z. B. des Menschen oder der Kuh, zu koaguliren vermag.

Aehnlich verhält es sich, wenn man den Thieren andere eiweisshaltige Substanzen, z. B. die Sera verschiedener Spezies oder Eiereiweiss einführt. Es treten dann im Serum solche, als Coaguline bezeichnete, Stoffe auf, welche die betreffende Eiweissart in spezifischer Weise ausfällen.

Abweichungen von dem Gesetz der Spezifität kommen nur insofern vor, als bei nahestehenden Thierspezies die Serumstoffe mehr oder weniger gleichartig sein können. So fällt das durch Behandlung von Kaninchen mit Menschenserum erhaltene Coagulin nach den Untersuchungen von Uhlenhuth und Wassermann nur das Menschenserum und das Serum der nächststehenden Spezies, der Affen, so dass diese Reaktion zur forensischen Identifizirung von Blut in Vorschlag gebracht werden konnte.

Wir sehen also, dass im Sinne meiner Anschauungen auch durch die Einführung von Nährstoffen typische Antikörper gebildet werden, die mit dem auslösenden Nährstoff sich in spezifischer Weise verbinden. Ein analoger Vorgang spielt sich auch bei den normalen Vorgängen der Zellernährung ab und bildet die Hauptquelle der im normalen Blute in grosser Anzahl vorhandenen Schutzstoffe.

Viel complizirter als in den bis jetzt geschilderten Fällen liegen die Verhältnisse, wenn an Stelle der relativ einfachen löslichen Stoffwechselprodukte lebendes Bakterienmaterial in Betracht kommt, wie dies bei der Immunisirung gegen Cholera, Typhus, Milzbrand, Schweinerothlauf und viele andere Infektionskrankheiten der Fall ist.

Hier entstehen unter Umständen neben den durch die Giftstoffe der Bakterien erzeugten Antitoxinen mannigfache andere Reaktionsprodukte. Dies kommt daher, dass jedes Bakterium ja eine hochcomplizirte lebende Zelle ist, die bei ihrer Auflösung im Thierkörper eine grosse Anzahl verschiedenartiger Componenten liefert, von denen eine grosse Anzahl im Stande ist, Antikörper hervorzubringen.

So sehen wir durch die Einführung von Bakterienkulturen neben den spezifischen Bakteriolysinen, welche eine Auflösung der Bakterien bewirken, Produkte entstehen, wie die Coaguline (Kraus, Bordet), d. h. Stoffe, die in spezifischer Weise gewisse in die Kulturflüssigkeit übergehende Eiweisskörper ausfällen, ferner die in neuerer Zeit so viel besprochenen Agglutinine (Gruber, Durham, Pfeiffer), endlich die Antifermente (v. Dungern, Morgenroth, Briot).

Die interessantesten und wichtigsten bei einer solchen Immunisirung entstehenden Stoffe sind ohne Zweifel die Bakteriolysine, um deren Erforschung sich Pfeiffer und Bordet besondere Verdienste erworben haben. Es ist ja zunächst im höchsten Grade erstaunlich, dass nach der Einführung des Choleravibrio in den Thierkörper eine Substanz gebildet wird, die den Choleravibrio, und nur diesen, aufzulösen im Stande ist. Es handelt sich hier um einen anscheinend so zweckmässigen und neuartigen Vorgang, dass derselbe aus dem Rahmen der dem Körper normal zur Verfügung stehenden Kräfte vollkommen herauszufallen scheint. Es musste von grösster Bedeutung sein, auch die Entstehung dieser Substanzen vom Standpunkt der Cellularphysiologie aus zu erklären. Die Lösung dieses Problems bot recht erhebliche Schwierigkeiten und gelang erst, als man an Stelle der Bakteriolysine die Hämolysine zu den Versuchen verwandte.

Haemolysine sind eigenartige Gifte, welche rothe Blutkörperchen zerstören. Solche Hämolysine kommen theils in bestimmten normalen Serumarten vor, theils können sie in der gleich zu besprechenden Weise künstlich erzeugt werden. In ihren fundamentalen Eingenschaften entsprechen sie vollkommen den Bakteriolysinen, haben aber vor diesen den grossen Vorzug voraus, dass sie in einfacher Weise die Verwendung von Reagensglasversuchen gestatten, welche die Variabilität des Thierkörpers ausschliessen und daher ein genau quantitatives arbeiten zulassen.

Von Belfanti und Carbone ist die merkwürdige Thatsache entdeckt worden, dass Pferde, welche mit Blutkörperchen von Kaninchen behandelt sind, in ihrem Serum Stoffe enthalten, welche auf Kaninchen, aber auch nur auf diese, hochtoxisch wirken. Als Ursache dieser Giftigkeit wies Bordet ein spezifisches, gerade gegen die Blutkörperchen des Kaninchens gerichtetes Hämolysin nach.

Er wies weiter nach, dass derartige, durch Injektion fremder Blutkörperchen erzeugte Hämolysine durch halbstündiges Erwärmen auf 55° ihrer blutlösenden Fähigkeit beraubt werden. Bordet fügte ferner die neue Thatsache hinzu, dass die blutlösende Eigenschaft dieser durch Erwärmen inaktivirten Sera wieder hergestellt wird, wenn man gewisse normale Sera zufügt. Durch diese wichtigen Beobachtungen war aber eine vollständige Analogie nachgewiesen mit den Erscheinungen, wie sie für die Bakteriolysine durch Pfeiffer, Metschnikoff und insbesondere Bordet ermittelt waren. Es hatte sich hierbei herausgestellt, dass frisch von einer choleraimmunisirten Ziege gewonnenes Serum die Auflösung der Choleravibrionen — das sogenannte Pfeiffersche Phänomen — bedingt. Diese Wirkung verschwindet anscheinend spontan beim Stehen des Serums, schnell aber bei Erwärmen auf 55°. Das durch Erhitzen wirkungslos gemachte Choleraserum übt im Thierversuche unveränderte Schutzkraft und gewinnt auch im Reagensglase die ursprüngliche Lösungskraft durch Zusatz einer kleinen Menge normalen Ziegen- oder Meerschweinchenserums, welche an und für sich die Choleravibrionen nicht schädigen.

Es geht aus diesem Versuche hervor, dass bei der Bakteriolyse zwei Substanzen neben- und miteinander wirken, eine im Immunblute enthaltene relativ beständige Substanz, welche den Träger der spezifischen Schutzwirkung darstellt und welche daher vorläufig als Immunkörper bezeichnet werde, und eine zweite, leicht zerstörbare Substanz, welche in jedem normalen Serum, vorkommt und die wegen ihrer die Funktion des Immunkörpers ergänzenden Wirkung als Complement bezeichnet wird.

In Gemeinschaft mit Dr. Morgenroth habe ich nun zunächst bei den, für das Experiment unendlich bequemeren Hämolysinen die Frage zu lösen gesucht, wie man sich den Mechanismus der Einwirkung beider Componenten auf das empfindliche Substrat, die rothen Blutkörperchen, vorzustellen habe. Zu diesem Zwecke wurden zunächst Lösungen, die entweder nur den Immunkörper oder nur das Complement enthielten, mit den entsprechenden Blutkörperchen in Berührung gebracht und dann nach der Trennung der Flüssigkeit und der Blutkörperchen durch die Centrifuge untersucht, ob diese Substanzen von den betreffenden Blutkörperchen aufgenommen werden. Dabei stellte sich heraus, dass die Blutkörperchen nicht befähigt sind, Complement allein aufzunehmen, dagegen den Immunkörper an sich reissen. Enthält aber das Serum beide Componenten, so werden beide von den betreffenden Blutkörperchen gebunden. (Schluss folgt.)

III. Aus dem hygienischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.

Ueber die immunisirende Wirkung mit Choleraamboceptoren beladener Choleravibrionen.

Von **R. Pfeiffer.**

(Schluss aus No. 50.)

Ferner war der schwerwiegende Einwand möglich, dass eine Absättigung der Choleravibrionen mit Amboceptoren der Ziege vielleicht nur einen Theil der Affinitäten dieses complizirten Gebildes für die Rezeptoren des Kaninchens sättigt, während andere frei bleiben und zur Produktion von Schutzstoffen anregen könnten.

Nach diesen Erwägungen mussten wir erwarten, dass die Verwendung des Serums choleraimmuner Kaninchen in unseren Ver-

gefunden, dass, wenn man die Milch wie vorgeschrieben erhitzt, sie sich fünf Stunden und darüber auf über 50° erhält, und dass, wenn sie dann kalt wird, in derselben alle pathogenen Keime zu Grunde gegangen sind. Hagemann ist der Ansicht, dass die Apparate nicht alle gleich gut funktioniren. Es müsste also die Thermophorgesellschaft darauf hingewiesen werden, dass sie jeden einzelnen Apparat, welchen sie verkauft, vorher erst genau auf seine Leistungsfähigkeit prüft und dass sie nicht etwa die fabrikmässig hergestellten Apparate ohne weiteres in den Handel giebt. In neuester Zeit hat Verney behauptet, dass durch die Temperatur, welche in den Thermophoren erreicht wird, pathogene Keime, welche künstlich zur Milch zugesetzt worden, nicht abgetödtet werden, ja er hat behauptet, dass nach Verlauf von etwa sechs bis sieben Stunden ein kolossales Wuchern der Keime wieder vor sich geht, weil ja dann die Milch eine Temperatur unter 40° erreicht hat, welche ganz besonders geeignet ist, um die sporenbildenden Organismen zur Vermehrung zu bringen. Er vermag deshalb auf Grund seiner Untersuchungen die Anwendung des Thermophors zum Warmhalten der Säuglingsmilch nicht zu empfehlen.

Damit möchte ich schliessen, wiewohl das Thema noch keineswegs vollständig erschöpft ist. Sie haben gesehen, meine Herren, dass auf dem Gebiete der Hygiene der Molkereiprodukte in neuerer Zeit ausserordentlich viel gearbeitet worden ist. Wir wollen anerkennen, dass grosse Fortschritte gezeitigt worden sind, dass die Milch und die Molkereiprodukte im grossen und ganzen sehr viel besser geworden sind wie früher und dass ein hygienisches Verständniss auch bei den Produzenten Platz gegriffen hat. Aber vom hygienischen Standpunkte müssen wir gleichwohl betonen, dass bestimmte Gefahren trotz aller Vorsicht doch noch bestehen bleiben. Es sind dies, abgesehen von den giftigen Stoffen der Futtermittel, die Gefahren der Uebertragung der für den Menschen pathogenen Organismen und die Gefahren, welche durch die Zersetzung der Milch bedingt sind. Um diesen Gefahren vorzubeugen, ist es nöthig, vom hygienischen Standpunkte aus zu verlangen, dass alle Milch, welche in den Handel kommt, nun auch sicher vorher von diesen krankheitserregenden Keimen und Zersetzungskeimen befreit wird. Das kann erzielt werden durch ein pasteurisiren auf eine Temperatur von 85°. Praktisch wichtig aber ist es vor allen Dingen, dass in den Molkereien alle diese Vorsichtsmaassregeln in der strengsten Weise durchgeführt werden, dass alle Milch pasteurisirt wird und dass auch, wie Schlegtendal bei Besprechung der Typhuserkrankungen, welche durch Milch hervorgerufen sind, hervorhebt, die Milchkannen, welche die Milchproduzenten liefern, in der Molkerei nicht nur sorgfältig gereinigt, sondern auch durch Dampf sterilisirt werden. Gerade durch die nicht gereinigten Kannen soll sehr vielfach der Typhuskeim verbreitet worden sein. Es ist zu verlangen, dass gute brauchbare Sterilisations- und Pasteurisationsapparate angewendet werden, wie solche in grosser Zahl zu Gebote stehen. Herr Prof. Weigmann aus Kiel hat mir mitgetheilt, dass er eine Anzahl von solchen Apparaten, über deren Gebrauchsfähigkeit er Untersuchungen angestellt hat, nachher hier demonstriren wird.

M. H.! Wenn diese hygienischen Forderungen im Molkereibetriebe erfüllt werden, dann können wir sicher sein, dass weiterhin die Erkrankungen in der ganzen Bevölkerung, namentlich in der Kinderwelt, abnehmen werden. Es wird dadurch ein ganz ausserordentlicher Fortschritt in der Hygiene gezeitigt sein.

IV. Aus dem Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.

Die Schutzstoffe des Blutes.

Von Geh. Med.-Rath Prof. Dr. **P. Ehrlich.**

(Schluss aus No. 51.)

In Bestätigung dieser Thatsache constatirte auch Bordet, dass Blutkörperchen oder Bakterien, welche durch vorhergehende Behandlung mit dem Immunkörper beladen sind, nun befähigt sind, aus complementhaltigen Flüssigkeiten dieses mit grosser Begier an sich zu reissen. Aus diesen Thatsachen, welche von vielen Seiten bestätigt sind, ergiebt sich, dass die Blutkörperchen, resp. die Bakterien zwar den Immunkörper, aber nicht das Complement verankern — dass aber nach Verankerung des Immunkörpers auch das Complement gebunden wird.

In Gemeinschaft mit Morgenroth habe ich diese Verhältnisse durch folgende Annahmen über die Constitution des Immunkörpers und des Complementes dem Verständniss näher gebracht.

Wir glaubten, dem Immunkörper zweierlei haptophore Gruppen vindiziren zu müssen — eine von grösserer Avidität, welche sich an eine entsprechende Receptorengruppe der rothen Blutscheibe oder der Bakterien lagert, und eine zweite Gruppe von geringerer Avidität, welche das die Zellschädigung bedingende Complement verankert. Es stellt also der Immunkörper gewissermaassen das Zwischenglied, welches Complement und rothe Blutkörperchen aneinander fesselt, dar. Um diese Funktion zu präzisiren, habe ich den Namen Amboceptor vorgeschlagen, welcher die doppelseitig wirkende Fangkraft ausdrücken soll.

Das Complement besitzt nach unserer Auffassung eine Constitution, welche zu der des Toxins in Analogie steht. Es besitzt zunächst eine haptophore Gruppe, welche die spezifische Verankerung an den Amboceptor vermittelt und welche überdies durch die Existenz eines den Antitoxinen entsprechenden Anticomplementes sichergestellt ist. Ausserdem besitzt das Complement noch eine zweite, die Schädigung bedingende Gruppe, welche das Analogon des toxophoren Complexes des Toxins repräsentirt. Im Hinblick auf die theils toxischen, theils fermentähnlich wirkenden Kräfte dieses Complexes habe ich für denselben den Namen des zymotoxischen gewählt. — Wenn man sich das Zusammenwirken von beiden Componenten an einem groben Beispiel klarmachen will, kann man zum Vergleich Gewehr und Munition herbeiziehen. Ist doch das Complement an und für sich unschädlich, gleich einer Patrone, welche erst durch die Einführung in die Waffe zerstörende Kraft gewinnt. So wird auch erst durch die ausschliessliche Vermittelung des Amboceptors die schädliche Wirkung des Complements ausgelöst und auf bestimmte Elemente übertragen.

Im Gegensatz zu dieser Auffassung vertritt Bordet den Standpunkt, dass sich nicht — wie wir wollen — Complement und Immunkörper mit einander vereinigen, sondern dass durch den Eintritt des Immunkörpers in die Zellsubstanz dieselbe eine spezifische Schädigung erfährt, die darin zu Tage tritt, dass die Zellen nun dem Einfluss der im Blutserum vorhandenen einheitlichen Schutzsubstanz, des Alexins Buchner's, unterliegen. Es werden also die Blutkörperchen durch die Immunsubstanzen sozusagen für das Alexin empfänglich gemacht oder sensibilisirt. Dementsprechend bezeichnet Bordet das, was ich als Immunkörper oder Amboceptor bezeichne, als sensibilisirende Substanz und unser Complement als das Alexin.

Ich kann aus vielen Gründen dieser auch von Buchner acceptirten Anschauung nicht zustimmen. Zunächst ist es ganz unmöglich, sich über das Wesen der Sensibilisation überhaupt eine Vorstellung zu machen. Wenn Bordet meint, der Sensibilisator wirke nach Art eines Sicherheitsschlüssels, welcher, in ein bestimmtes Schloss eingeführt, die Einführung eines zweiten Schlüssels ermögliche, so muss ich sagen, dass mir das Verständniss dieses Vergleiches vollkommen abgeht. Das rothe Blutkörperchen hat, wie sicher zu erweisen ist, keine complementophilen Gruppen, da es weder im normalen Zustande, noch nach der Abtödtung Complement an sich reisst. Sowohl das lebende, als auch das durch Erhitzen abgetödtete Blutkörperchen gewinnt aber die Fähigkeit der Complementsverankerung durch die Besetzung mit dem Immunkörper. Da liegt es doch viel näher, daran zu denken, dass eben der Immunkörper, der Amboceptor, von vornherein die complementbindende Gruppe an sich trägt, als die Annahme zu machen, dass unter dem Einfluss der Sensibilisation neue complementbindende Gruppen entstünden. Schliesslich könnte man sich einen solchen Vorgang bei einer lebenden und daher veränderungsfähigen Zelle noch vorstellen, aber für das todte, mit Hitze und durch allerlei Chemikalien behandelte und so zu sagen stabilisirte Eiweiss ist eine solche Annahme doch ganz unzulässig.

Weiterhin erklärt die Bordet'sche Annahme nicht im mindesten die Thatsache, dass ein von einer bestimmten Thierspezies stammender Immunkörper am sichersten von dem von der gleichen Spezies stammenden Serum aktivirt wird. Es wäre ja ein absolut räthselhafter Vorgang, wie im Sinne der Bordet-schen Theorie der beim Hammel gewonnene Milzbrandimmunkörper den Bacillus gerade gegen das Hammelalexin, der vom Kaninchen gewonnene Schutzstoff gerade gegen das Kaninchenalexin empfindlich machen sollte. Im Sinne der Amboceptorentheorie bietet aber ein solcher Vorgang nicht die geringste

Schwierigkeit, da eben die im Blute jeder Thierspezies kreisenden Amboceptoren selbstverständlich auf die eigenen Complemente eingestellt sind.

Ich will hier nur noch einen Punkt erwähnen, welcher in den Anschauungen Bordet's eine grosse Rolle spielt. Bordet nimmt an, dass das Alexin eine einheitliche Substanz darstellt, während ich eine Vielheit der Complemente vertrete. Jüngst hat nun Bordet sehr interessante Versuche veröffentlicht, welche für diese unitarische Auffassung zu sprechen schienen.

Bordet ermittelte zunächst, dass ein bestimmtes Serum, z. B. Meerschweinchenserum, im Stande sei, zwei verschiedene Immunkörper, z. B. einen Choleraimmunkörper und einen hämolytischen Immunkörper zu aktiviren. Nahm Bordet nun das Meerschweinchenserum, versetzte dasselbe mit den sensibilisirten, d. h. complementgierigen und complementempfindlichen Blutkörperchen und wartete den Eintritt der Hämolyse ab, so war hiernach das Meerschweinchenserum der Fähigkeit beraubt, die Auflösung der sensibilisirten Choleravibrionen zu vermitteln. Das gleiche Resultat trat ein, wenn die Reihenfolge umgekehrt wurde.

So leicht es nun war, diesen Versuch eines so ausgezeichneten Experimentators zu bestätigen, so wenig konnte ich mich der Schlussfolgerung Bordet's anschliessen. Beweisend im Sinne der Einheit des Alexins, also der Identität des bakteriolytischen und hämolytischen Alexins ist dieser Versuch doch nur dann, wenn erwiesen ist, dass an den beiden in Aktion tretenden Immunkörpern nur eine einzige complementophile Gruppe und nicht eine Vielheit derselben wirksam ist. Frühere Untersuchungen hatten aber ergeben, dass die künstlich erzeugten Immunsera nicht einheitlicher Art waren, sondern eine Reihe verschiedener, mit differenten complementophilen Gruppen versehener Amboceptoren enthielten,

Ich habe aber doch die Bordet'schen Versuche für so bedeutsam gehalten, dass ich nochmals eine eingehende Untersuchung der Frage durch Herrn Dr. Sachs und Dr. Morgenroth veranlasst habe. Es gelang diesen Herren, sichere und positive Beweise für die Verschiedenheit der Complemente zu erbringen. So z. B. hat Dr. Sachs die bezüglichen Verhältnisse beim Ziegenserum untersucht. Er wandte zu diesem Behufe fünf verschiedene Immunkörpercombinationen, von denen jede durch Ziegenserum completirungsfähig war, an. War in dem Ziegenserum nur ein einziges Complement vorhanden, so mussten bei Beeinflussung des Complements die fünf Versuchsreihen identisch verlaufen. Im Gegensatz hierzu wurde aber constatirt, dass z. B. unter dem Einfluss der Verdauung eine Completirung vollkommen erhalten blieb, während vier andere Completirungen verschwanden. Auf dem Wege der Absorption ergaben sich weitere analoge Differenzen, welche die Annahme von vier verschiedenen Complementen, die hier in Aktion traten, sicherstellten. Auf die Beibringung meines anderweitigen Beweismaterials glaube ich hier verzichten zu können, da die erwähnten positiven Befunde die Vielheit der Complemente ganz sicherstellten.

Wenn ich diese Beobachtungen resumire, so finde ich in denselben eine Bestätigung meiner Anschauung, dass die Amboceptorentheorie den Mechanismus der Hämo- und Bakteriolyse in der einfachsten Weise aufhellt.

Was die Entstehung der beiden hieran betheiligten Componenten anbetrifft, so unterliegt es nicht dem mindesten Zweifel, dass dieselben cellularen Ursprungs sein müssen.

Ich nehme an, dass in den Zellen neben den gewöhnlichen Receptoren, welche der Aufnahme relativ einfacher Materialien dienen, noch eine höhere Art Receptoren vorhanden ist, welche dazu bestimmt sind, hochmolekulare Eiweissstoffe, wie sie z. B. der Inhalt lebender Zellen darstellt, an sich zu reissen. In diesem Falle ist aber mit der Fixation eines solchen Moleküls erst eine Vorbedingung für die Zellernährung geschaffen. Ein solches Riesenmolekül ist für die Zellernährung an und für sich unverwendbar und kann derselben erst nutzbar gemacht werden, wenn es durch fermentative Prozesse in kleinere Bruchstücke zerlegt wird. Dies wird am einfachsten erreicht werden, wenn der Fangarm des Protoplasmas zugleich Träger einer oder verschiedener fermentativer Gruppen ist, die dann sofort in eine nahe räumliche Beziehung zu der zu assimilirenden Beute treten. Es scheint dem Haushalt des Zelllebens am besten zu entsprechen, wenn die benöthigten fermentativen Gruppen nur zeitweise, vielleicht nur im Bedarfsfalle in Aktion treten. Ein solcher Zweck kann dadurch am einfachsten erreicht werden, dass der Fangarm eine andere haptophore Gruppe enthält, welche die im Serum kreisenden fermentähnlichen Stoffe, wie sie durch die Complemente repräsentirt werden, verankern kann. Es enthält also ein solcher Receptor höherer Ordnung zwei haptophore Gruppen, von denen die eine die Fesselung der Nährstoffe besorgt, während die andere complementophil ist.

Es ist ohne weiteres ersichtlich, dass solche Receptoren zweiter Ordnung, wenn sie im Falle von Immunisirungen ins Blut gelangen, hier die Eigenschaften zeigen müssen, die wir für den Amboceptorentypus festgestellt haben. Der eminent zweckmässige Modus der Bakteriolyse erklärt sich so in der einfachsten Weise als das Widerspiel uralter Protoplasmaweisheit.

Was den zweiten Bestandtheil, die Complemente, anbetrifft, so wird man nicht fehl gehen, wenn man dieselben als einfache, den Zwecken des inneren Stoffwechsels dienende Zellsekrete auffasst, an deren Produktion vielfach im Sinne Metschnikoff's die Leukocyten an erster Stelle betheiligt sind.

Unter diesen Gesichtspunkten verliert die Immunitätsreaktion des Organismus ihr mystisches Ansehen, das man dann annehmen müsste, wenn die künstlich erzeugten Schutzstoffe einen dem Organismus und dessen physiologischem Haushalt ursprünglich fremden Bestandtheil darstellten.

Aber wir haben gesehen, und ich stimme hier zu meiner Freude mit einem so hervorragenden Forscher wie Metschnikoff vollkommen überein, dass die Immunität nichts anderes darstellt, als ein Kapitel der allgemeinen Ernährungsphysiologie. Vorgänge, die denen der Antikörperbildung vollkommen analog sind, spielen sich im Haushalt des normalen Stoffwechsels fort und fort ab; in allen möglichen Zellen des Organismus kann die Aufnahme von Nährstoffen, resp. Produkten des intermediären Stoffwechsels, Neubildung, resp. Abstossung von Receptoren veranlassen. Bei der grossen Zahl der Organe und dem mannigfaltigen Chemismus ihrer Zellen darf es daher nicht Wunder nehmen, dass das Blutplasma — gleichsam als Repräsentant aller Gewebe — von einer Unzahl solcher abgestossenen Receptoren erfüllt ist, welche ich unter dem Namen der Haptine zusammenfassend bezeichne. Dank der neugewonnenen theoretischen Einsicht sind wir überhaupt erst in den letzten Jahren in die Lage versetzt, wenigstens den ersten Blick in diese grosse Mannigfaltigkeit zu werfen.

Ausser den eigentlichen Fermenten und den schon erwähnten fermentähnlich wirkenden Complementen finden wir normalerweise im Blut eine Reihe von Stoffen, welche gegen bestimmte in Lösung befindliche Substanzen in spezifischer Weise wirksam sind.

An erster Stelle erwähne ich hier die normalen Antitoxine, als deren Vertreter ich hier nur das Diphtherieantitoxin und das Antitetanolysin des normalen Pferdeserums, das Antistaphylotoxin des normalen Menschenserums und das Anticrotin des Schweineserums anführen will. Ihnen schliessen sich die Antifermente, wie Antilab, Antithrombase, Anticynarase und andere an. Desgleichen finden wir normalerweise schon Stoffe, welche die Wirkung der spezifischen Hämo- und Bakteriolysine aufheben, indem sie sich bald gegen den Amboceptor, bald gegen das Complement richten. So habe ich im Ziegenblut einen Antiamboceptor nachgewiesen, welcher gegen ein nach dem Bordet'schen Verfahren gewonnenes Ziegenbluthämolysin gerichtet war, während P. Müller in Graz im Blut einer Thierspezies Antikörper vorfand, welche gewissen Complementen anderer Thiere entgegengerichtet waren und daher als normale Anticomplemente zu bezeichnen sind.

Noch interessanter sind aber diejenigen Haptine, welche sich gegen lebende Zellen der verschiedensten Art wenden, und zwar sowohl gegen pflanzliche, wie die Bakterien, als auch gegen thierische, wie die rothen Blutkörperchen, Leukocyten, Spermatozoën, Epithelien und andere. Die zellfeindlichen Haptine zerfallen ihrerseits in zwei Hauptgruppen: erstens die Agglutinine, welche die betreffenden Bakterien oder Zellen zur Verklebung bringen und welche dank den Arbeiten von Gruber, Durham und Widal eine so grosse diagnostische Bedeutung gewonnen haben, und zweitens die baktericiden, resp. cytotoxischen Substanzen, welche mit der natürlichen Immunität in engerer Beziehung stehen. Man bezeichnet diese Substanzen für den Fall, dass mit der Abtödtung auch ein Lösungsprozess verbunden ist, als Lysine, und spricht also von Hämolysinen, Bakteriolysinen etc. Es übt also ein bestimmtes Blutserum, z. B. das Serum des Hundes, gleichzeitig und nebeneinander die erwähnten

antitoxischen, antifermentativen, agglutinirenden, bakteriolytischen und cytotoxischen Wirkungen gegenüber den geeigneten Substanzen aus. Betrachten wir eine dieser Funktionen, z. B. das Agglutinationsvermögen eines bestimmten Serums gesondert, so wird zunächst die Frage zu entscheiden sein, ob diese Funktion einer einheitlichen Substanz, also dem Agglutinin zukommt. Vielfache Versuche haben erwiesen, dass dem nicht so ist, sondern dass bei dem Fällungsvorgang genau so viele verschiedene Agglutinine mitwirken, als verschiedene agglutinationsfähige Materialien in dem betreffenden Fall vorliegen. Der Nachweis dieser Vielfältigkeit gelingt leicht nach dem von mir gefundenen Prinzip der spezifischen Verankerung.

Sei z. B. ein gewisses Serum im Stande, zwei Arten von Blutkörperchen, etwa die des Kaninchens und der Taube, und zwei Arten Bakterien, wie Choleravibrionen und Typhusbazillen zur Verklumpung zu bringen, so müsste, unter der Voraussetzung, dass ein einheitliches Agglutinin diesen vierfachen Effekt bedinge, es möglich sein, durch Absorption mit einem der Elemente, z. B. mit Choleravibrionen, auch die drei anderen Wirkungen aufzuheben. Thatsächlich ist das Verhalten aber so, dass das mit Choleravibrionen geschüttelte Serum zwar nicht mehr die Choleravibrionen, wohl aber noch die drei anderen Gebilde der Agglutination zuführt, und umgekehrt. Es treten also in dem genannten Falle vier verschiedene Agglutinine in Aktion.

Ganz analoge Resultate ergeben sich, wenn man die anderen Funktionsgruppen des Blutes, z. B. die antitoxische, bakteriolytische etc. in entsprechender Weise untersucht. Alle diese Thatsachen sprechen für die von mir zuerst vertretene plurimistische Anschauung, nach der in jedem Blutserum viele Hunderte, vielleicht Tausende wirkungskräftiger Haptine vorhanden sind. Diese Substanzen verdanken — vielleicht nur mit Ausnahme der Fermente und der Complemente — ihre Entstehung einem Uebermaass des assimilatorischen Stoffwechsels, und ihre eigenartige Wirkung auf gewisse körperfremde Substanzen einem sozusagen zufälligen Zusammentreffen. Sie sind also, wenigstens zum grössten Theil, nur als Luxusprodukte aufzufassen, die als solche von keiner bedeutsamen Funktion für das Leben des Organismus sind. Was soll es dem Thier, was dem Menschen frommen, dass in ihrem Blute die verschiedensten Stoffe kreisen, welche gegen ganz heterogene Materialien gerichtet sind, die unter normalen Verhältnissen gar nicht in Frage kommen und welche höchstens die Willkür des Experimentators mit diesen in Beziehung bringt? Was nutzt es einer Ziege, dass in ihrem Blute Stoffe vorhanden sind, die gegen die rothen Blutkörperchen, gegen die Spermatozoën anderer Thiere gerichtet sind, da diese normalerweise niemals in die Blutbahn eindringen? Es ist weiterhin eine jedem Experimentator stets von neuem aufstossende Thatsache, dass das Blutserum in den meisten seiner Haptine einem ständigen Wechsel unterworfen ist, welcher der Annahme widerspricht, dass die Gesammtheit dieser Stoffe in freiem Zustande eine bedeutungsvolle oder gar nothwendige Rolle im Organismus spiele.

Dass sich bei dem Uebermaass der vorhandenen Combinationen in jedem Serum auch Substanzen vorfinden, die an und für sich oder im Verein mit Complementen eindringende Schädlinge, insbesondere Bakterien zu vernichten vermögen und welche deshalb im Sinne von Vertheidigungsmitteln wirken, soll und kann von mir natürlich nicht geleugnet werden. Aber ich halte es trotzdem nicht für richtig, gestützt auf solche Ausnahmen, das so unendlich complizirte Haptinsystem unter dem Namen des Alexins zu subsumiren, da hierdurch eine falsche unitarische Vorstellung erweckt wird, welche dem Fortschritt der Wissenschaft nicht dienen kann. Ich möchte durch diese Bemerkung nicht die ausserordentlichen Verdienste Buchner's herabsetzen; seine Alexinarbeit muss, im Lichte ihrer Zeit und nach dem damaligen Stande der Wissenschaft beurtheilt, als ein Meisterwerk angesehen werden, das die Entwickelung unserer Wissenschaft in hervorragendem Maasse gefördert hat.

Eine weitere Meinungsdifferenz, die zwischen Buchner und mir besteht, betrifft die dem normalen Blutserum zukommende bakericide oder hämolytische Kraft, die Buchner wiederum auf Wirkung seines einheitlich gedachten Alexins bezieht. Ich habe demgegenüber nachgewiesen, dass die Verhältnisse der normalen Hämolyse genau die gleichen sind wie bei der künstlichen, indem auch hier zwei verschiedene Componenten, deren eine wärmebeständig ist, deren andere dem Complement entspricht, gleichzeitig zusammenwirken müssen. Die Thatsache ist von einer grossen Zahl von Beobachtern, unter denen ich v. Dungern, Moxter, London, P. Müller, Meltzer erwähnen möchte, vollinhaltlich bestätigt worden. Alle diese Autoren sind, wie ich, zu der Ueberzeugung gelangt, dass die wärmebeständige, für den Lösungsvorgang nothwendige Substanz nach jeder Richtung den künstlich erzeugten Immunkörpern oder Amboceptoren entspricht. Natürlich vorkommende und immunisatorisch erzeugte Hämolysine entfalten ihre Wirkung genau nach dem gleichen Mechanismus. Nach den Beobachtungen von Pfeiffer, Moxter sowie noch zu publizirenden Versuchen von Wechsberg und M. Neisser gilt das gleiche auch für die baktericiden Substanzen.

Demgegenüber vertritt Buchner, welcher natürlich in einer Reihe von Fällen das grobe Thatsachenmaterial bestätigte, die Meinung, dass die thermostabilen Stoffe der normalen Sera keine Analoga der Immunkörper sind, sondern etwas besonderes darstellen. Er belegt sie demgemäss mit dem besonderen Namen der „Hilfskörper". Abgesehen davon, dass eine solche Trennung unserer auf Virchow's Schulung beruhenden Anschauungsweise über den Zusammenhang von Physiologischem und Pathologischem widerspricht, finde ich Buchner's Beweisführung für die Sonderheit der Hilfskörper unzureichend. Dieselbe ist eine vollkommen negative und besteht darin, dass nach Buchner der Nachweis nicht erbracht wäre, dass jedesmal bei der normalen Hämolyse ein Hilfskörper in Aktion treten muss. Ich habe dem gegenüber zu betonen, dass bei einer sehr grossen Zahl von Einzelfällen normaler Hämolyse, welche ich und meine Mitarbeiter im Laufe von Jahren untersucht haben, es stets gelang — manchmal allerdings nach sehr langer Arbeit und dem Durchprobiren aller möglichen Complementquellen —, den auslösenden Amboceptor ausfindig zu machen. Experimente, bei welchen, wie in den letzthin von Buchner publizirten, aus der grossen Zahl von möglichen Combinationen nur eine beliebig gewählte zur Verwendung kam, sprechen bei negativem Ausfall nicht gegen die Anwesenheit von Amboceptoren, da von keinem Fachmanne angenommen wird, dass jeder beliebige Amboceptor in jedem beliebigen Serum ein Complement finden müsse. Der Nachweis, dass Hämolyse allein durch das Alexin vermittelt werden kann, ist von Buchner also nicht erbracht.

Im Anschluss hieran möchte ich an die Thatsache erinnern, dass die im normalen Serum vorhandene Alexin- oder Complementwirkung nicht einem einzigen Stoff, sondern einer Vielheit von Substanzen ihre Entstehung verdankt. Jedes Complement ist an und für sich unschädlich, da erst durch die Vermittelung des Amboceptors die schädliche Wirkung auf bestimmte Gewebe übertragen wird — dann aber auch gleichmässig auf eigene wie auf fremde. Es ist ein überraschendes Schauspiel, zu sehen, wie Meerschweinchen-Blutkörperchen, die mit gewissen Amboceptoren beladen oder sensibilisirt sind, sich sofort auflösen, wenn man das eigene Serum, welches dann also wie ein tödtliches Gift wirkt, hinzufügt. Es steht also auch die Rolle der Complemente als Fremdenpolizei auf mehr als schwanken Füssen. Dieselbe wird nur durch den von mir als „horror autotoxicus" bezeichneten Mechanismus vorgetäuscht, welcher verhindert, dass im Organismus Amboceptoren entstehen, welche gegen die eigenen Gewebe gerichtet sind.

Bei diesem Horror autotoxicus handelt es sich um einen zweckmässigen Regulationsvorgang, auf den ich vielleicht noch mit einigen Worten eingehen darf. Aus den Untersuchungen zahlreicher Autoren weiss man, dass man durch Injektion von beliebigem fremdartigen Zellmaterial bei Thieren cytotoxische Substanzen erzeugen kann, welche gerade gegen das zur Immunisirung dienende Material gerichtet sind. Immunisirt man z. B. einen Hund mit einer Emulsion von Gänsegehirn, so wirkt das Serum des Hundes nun höchst toxisch auf Gänse, indem es dieselben unter cerebralen Erscheinungen tödtet. In gleicher Weise kann man beliebige Gifte hervorrufen, Hepatotoxine, Nephrotoxine etc., von denen also jedes nur für ein bestimmtes Organ einer bestimmten Spezies wirkt. In der menschlichen Pathologie kommt aber nicht die Resorption fremder, sondern der eigenen Körperbestandtheile in Betracht, die unter vielfachen Umständen eintreten kann, wie bei Höhlenblutungen, bei der Resorption von Lymphdrüsentumoren bei dem febrilen Schwund der Körperparenchyme. Es wäre in höchstem Grade dysteleologisch, wenn unter diesen Umständen sich Eigengifte der Parenchyme, Autotoxine, bilden würden. Ich habe diese Fragen dadurch zu entscheiden versucht, dass ich Ziegen mit dem Blute anderer Ziegen immunisirte. Das Serum der so behandelten Thiere löste nicht die eigenen Blutkörperchen auf, wohl aber diejenigen von anderen Ziegen; es enthielt also kein Autotoxin, sondern ein Isotoxin — entsprechend dem

Gesetz, welches ich als das des „Horror autotoxicus" bezeichne.

Ich vermuthe, dass die Isotoxine vielleicht eine grosse Rolle in der Diagnostik und Pathologie spielen werden. Metschnikoff fand, dass sich in dem Blutserum von Hunden, bei denen er eine Chromnephritis erzeugt hatte, ein Isonephrotoxin entwickelt hatte, da dieses Serum, normalen Hunden injizirt, eine Nephritis hervorrief. Es ist mehr als wahrscheinlich — von verschiedenen Autoren, wie Landsteiner, Ascoli, für das Blut schon mit Sicherheit erwiesen —, dass auch bei Menschen sich die verschiedensten Isotoxine bilden.

Beim Menschen können wir freilich mit Ausnahme der rothen Blutkörperchen keine Untersuchungen betreffend die Isotoxine der Parenchyme anstellen, aber es sprechen viele Momente dafür, dass es möglich sein wird, diese Versuche beim Affen durchzuführen und so eine neue Basis für die Pathologie und Therapie auch beim Menschen zu gewinnen.

Aus der unendlich grossen Zahl von Verbindungen, welche im Blutserum vorhanden sind und den in stetem Wechsel befindlichen Haptinapparat darstellen, sind es besonders die Stoffe vom Typus der Amboceptoren, welche zu den Vorgängen der natürlichen Immunität in engsten Beziehungen stehen, da sie im Verein mit den Complementen die Abtödtung der schädlichen Bakterien bedingen. Wenn also ein Verlust der natürlichen Immunität eintritt, so wird es sich zunächst darum handeln, ob Mangel an Complement oder Amboceptor vorliegt.

Ich bin der Ueberzeugung, dass diese Haptinstudien eine neue und bedeutungsvolle Richtung der biologischen Forschung und der Erkenntniss des Assimilationsvorganges eröffnen, weit wichtiger dürften sie aber noch für die Klinik werden. Da ich selbst nicht in der Lage bin, derartige Untersuchungen an einem grösseren Krankenmaterial durchzuführen, habe ich es für meine Pflicht gehalten, die Gesichtspunkte klarzulegen und so die Basis für die Bearbeitung eines Gebietes zu schaffen, dessen Bedeutung für die Pathologie und Therapie vielleicht erst nach Jahren voll gewürdigt werden wird.

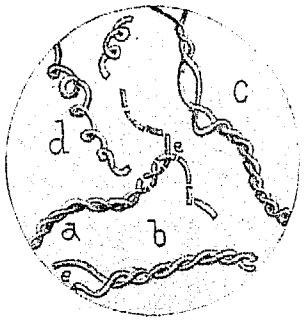
V. Weitere Mittheilung über biologische Untersuchungen von natürlichem Eisenwasser.

Von cand. med. **Oscar Adler** in Prag.

Bis vor kurzem wurde der Frage bezüglich der mangelnden Haltbarkeit der natürlichen Eisenwässer nicht die gebührende Aufmerksamkeit zu Theil, und es finden sich hierüber nur wenige einschlägige Beobachtungen. Erst durch die Publikation von Binz[1]) trat die Frage in den Vordergrund. Während in der zitirten Arbeit die chemischen Momente mit Nachdruck betont werden, jedoch ausdrücklich hervorgehoben wird, dass dieselben zur Erklärung nicht ausreichen können, finden wir einen wesentlichen Faktor nicht erwähnt: die biologischen Vorgänge, auf deren Bedeutung für das Ausfallen des Eisens ich in meiner vorläufigen Mittheilung[2]) an der Hand der Untersuchungen über die Karlsbader Eisenquelle aufmerksam gemacht habe. Dort versuchte ich den Nachweis zu erbringen, dass eisenspeichernde Organismen an der mangelnden Haltbarkeit der natürlichen Eisenwässer einen wesentlichen Antheil haben.

Was den in der Karlsbader Eisenquelle vorkommenden eisenspeichernden Organismus anlangt, so habe ich auf sein massenhaftes Auftreten und sein Verhalten in den Wandanlagerungen der Flaschen und im Niederschlage bereits hingewiesen. Zum genaueren Studium dieser Organismen empfiehlt es sich, relativ frisches, ungefähr 3—4 Tage altes Eisenquellwasser zu verwenden oder dieselben kurze Zeit in gewöhnlichem Brunnen- oder Leitungswasser zu züchten, da auf diese Weise die störenden Inkrustationen von Eisenoxydhydrat wegfallen. Es zeigt sich dann, dass wir es mit bandartigen Fäden zu thun haben, welche die Tendenz besitzen, sich mehr oder weniger spiralig zu ringeln (Fig. 1 d). Der charakteristische und häufigste Befund jedoch sind zopfartige Gebilde, welche sich als eine Vereinigung von zwei, seltener mehr solcher Fäden darstellen, die sich gegenseitig aneinander aufwinden (Fig. 1 a, b, c); hier und da zeigt sich ein Zerfall in einzelne Theilstücke. An den Stellen, wo sich die Fäden aus ihrer zopfförmigen Vereinigung lösen, kann, namentlich bei stärkerer Inkrustation, eine Verzweigung vorgetäuscht werden. — Eisenspeichernde Organismen, denen die hier erwähnten charakteristischen Merkmale zukommen, die also mit denen der Karlsbader Eisenquelle identisch zu sein scheinen, habe

Fig. 1.



Vergrösserung 1100.
Pseudodichotomie.

ich ferner im Rothen Säuerling bei Karlsbad, im Wasser des Elisabethbrunnens zu Homburg sowie im Stahlbrunnen zu Schwalbach und in der Gleichenberger Klausenquelle (Steiermark) gefunden.

Um über den Zustand der gebräuchlichen eisenhaltigen Wässer ein übersichtliches Urtheil zu gewinnen, habe ich eine grosse Anzahl der im Handel befindlichen Wässer aus den verschiedensten Ländern untersucht. Von diesen seien folgende erwähnt:

Deutschland: Homburg (Elisabethbrunnen), Pyrmont (Hauptquelle), Schwalbach (Stahlbrunnen, Weinbrunnen), Wildungen (Georg-Victor-Quelle).

Oesterreich: Marienbad (Ambrosiusbrunn), Franzensbad (Stahlquelle, Franzensbrunn), Königswart (Victorsquelle), Gleichenberg (Klausenquelle, Constantinquelle); die schwefelsauren Wässer: Guberquelle, Levico, Roncegno, Mitterbad.

Frankreich: Eau minérale naturelle de Contrexéville (Source du Pavillon), eau ferrugineuse d'Orezza (Corsica).

Belgien: Spa.

Schweiz: Tarasp.

Die Untersuchung dieser Wässer wurde in folgender Weise durchgeführt: Zuerst wurde das Wasser einer makroskopischen Untersuchung unterzogen. Hierbei konnte man in den meisten Fällen reichlichen Niederschlag, nach dem Aufschütteln Trübung, in vielen Fällen auch Wandanlagerungen beobachten. Bei dieser Gelegenheit zeigte sich, wie sehr die Controlle durch das dunkle Glas der Flaschen erschwert wird; es wird sich daher empfehlen, an der Forderung streng festzuhalten, dass das Wasser nur in Flaschen aus farblosem, vollständig durchsichtigem Glase gefüllt wird. Auf einer Reihe von Flaschen fand sich die Bemerkung: „die Flasche beim Oeffnen nicht zu rütteln, da sonst der Niederschlag von Eisenoxydhydrat das Wasser trübt"; dies steht in merkwürdigem Gegensatz zu einer anderen Bemerkung, welche mit Recht den Niederschlag als einen wesentlichen Bestandtheil der Quelle bezeichnet. Es scheint allerdings sehr zweifelhaft, ob der Genuss des — wie wir sehen werden — mit organisirter Substanz reich durchsetzten Niederschlages als einwandfrei bezeichnet werden kann. — Nach Entfernung der Flaschenkapsel wurde der darunter befindliche Theil des Korkes mikroskopisch untersucht, wobei sich die von früheren Beobachtern gemachte Wahrnehmung bestätigte, dass die Flaschenkapsel keinen wirksamen Schutz des Korkes bilde, denn in der Mehrzahl der Fälle wurden Schimmelfäden und -Sporen gefunden. Es wäre wohl in Erwägung zu ziehen, ob die, wahrscheinlich nur aus ästhetischen Gründen so beliebte Flaschenkapsel nicht durch geeignetere Schutzmittel ersetzt werden sollte. Nach Oeffnung der Flasche wurde das Wasser sogleich mikroskopisch untersucht, in einer Anzahl von Fällen sofort die chemische Prüfung auf den Gehalt an gelöstem Eisen vorgenommen. Mit wenigen Ausnahmen konnte ich in den untersuchten Eisenwässern Organismen nachweisen, häufig erwies sich der Niederschlag ganz durchsetzt von denselben. Ich will auf die botanischen Details nicht näher eingehen und behalte mir vor, an anderer Stelle hierüber ausführlich zu berichten. Was das Ergebniss der chemischen Analysen anlangt, die ich in Gemeinschaft mit stud. chem. Rudolf Adler vorgenommen habe, so erwiesen sich in den meisten Fällen grosse Verluste an gelöstem Eisen. Die folgende Tabelle mag einige wenige Beispiele geben:

Quelle	In 10 000 Theilen: Ursprünglicher Gehalt an FeO	In 10 000 Theilen: FeO-Gehalt zur Zeit der Untersuchung	Verlust an FeO in Procenten
Liebwerdaer Stahlbrunnen . .	0,1227	0,0144	88,3
Gleichenberger Klausenquelle .	0,0644	0,0162	74,8
Homburger Elisabethbrunnen .	0,1292	0,0864	33,1
Pyrmonter Hauptquelle . . .	0,3116	0,1950	37,4
Schwalbacher Weinbrunnen . .	0,23	0,0828	64

Ein Vergleich dieser Resultate mit den von Binz (l. c.) an Eisenwässern gewonnenen ergiebt ohne weiteres eine gewisse Uebereinstimmung. Ausdrücklich will ich betonen, dass nicht nur die hier speziell genannten, sondern die meisten von mir untersuchten Wässer erhebliche Verluste an gelöstem Eisen aufwiesen. Andererseits ist zu constatiren, dass bei einigen mir zur Verfügung stehenden Proben nur unbedeutende Verluste nachzuweisen waren, wobei allerdings hinzugefügt werden muss, dass die Zeit der Füllung nicht genau festzustellen war.

[1]) C. Binz, Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 14, S. 212 f.

[2]) O. Adler, Biologische Untersuchungen von natürlichem Eisenwasser. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 26.