

Betrachtungen über den Mechanismus der Ambozeptorwirkung und seine teleologische Bedeutung.

Von

Dr. P. Ehrlich,

Geh. Med.-Rat und Professor in Frankfurt a. M.

I. Ambozeptor und Komplement.

Nachdem in den letzten Jahren der Mechanismus der spezifischen Hämolyse und Bakteriolyse, wie ich ihn in Gemeinschaft mit Morgenroth, im Anschluß an die grundlegenden Untersuchungen von Pfeiffer und Bordet, an dem Beispiel spezifischer Hämolysine klargelegt habe, von vielen Seiten einem eingehenden, immer umfassenderen Studium unterworfen worden ist, hat wohl die Ueberzeugung, daß den mannigfaltigen, hier in Betracht kommenden Vorgängen der Typus der Ambozeptorwirkung zu Grunde liegt, sich bei den meisten Forschern auf diesem Gebiete Eingang verschafft.

Sowohl die immunisatorisch erzeugten Ambozeptoren, wie ihre physiologischen Analoga im normalen Blutserum sind vor allem definiert durch zwei charakteristische Gruppen, die cytophile Gruppe, welche an spezifisch verwandte Rezeptoren der Zellen verankert wird, und die komplementophilen Gruppen, welche ihrerseits Komplemente zu binden und so in Beziehung zur Zelle zu bringen vermögen. Die beiden Gruppen treten in der Regel so in Aktion, daß zuerst der Ambozeptor von den Rezeptoren der Zelle mittels seiner cytophilen Gruppe verankert wird und hierauf durch seine komplementophilen Gruppen, welche durch die Bindung an

die Rezeptoren eine Aviditätssteigerung erfahren haben, Komplemente an sich kettet. Ausschlaggebend für diese Auffassung war die Kältetrennung, welche darauf beruht, daß ein aktives hämolytisches Serum bei 0° unwirksam ist, indem aus demselben nur der Ambozeptor von den Blutkörperchen aufgenommen wird, während das Komplement in der Flüssigkeit zurückbleibt. Bringt man die Blutkörperchen, welche bei 0° nur Ambozeptor verankert haben, bei 37° mit entsprechenden Komplementmengen zusammen, so tritt Hämolyse ein. Es ermöglicht also diese Versuchsanordnung, das Eingreifen der Aviditäten von Ambozeptor und Komplement in den Vorgang der Hämolyse und der Komplementbildung successive zu beobachten.

Was die Komplemente betrifft, so sind dieselben durch zwei Gruppen charakterisiert, eine haptophore Gruppe, welche sich an eine entsprechende komplementophile Gruppe der Ambozeptoren verankert, und eine zymotoxische Gruppe, die Trägerin der eigentlichen Komplementwirkung, der hämolytischen resp. bakteriolytischen Wirkung.

Im Anfang unserer Untersuchungen wurde angenommen, daß in dem Serum einer bestimmten Species das Komplement als eine einheitliche Substanz vorhanden sei, welche ungefähr dem entspreche, was Buchner als Alexin beschrieben und eingehend erforscht hat. Ich habe mich jedoch später davon überzeugen müssen, daß ein „Alexin“ im Sinne Buchners nicht existiert, indem eine eindringende Analyse in einer immen größeren Zahl von Fällen zeigte, daß die Hämolysine normaler Sera nicht einheitliche Substanzen darstellen, sondern komplexer Natur sind, aus Ambozeptor und Komplement bestehen. Dasselbe wurde auch für die Bakteriolytine normaler Sera von Pfeiffer, Moxter, M. Neisser und Wechsberg, Bail und Pettersson gezeigt, so daß man heute Begriff und Namen „Alexin“ am besten ganz fallen ließe, wie es auch P. Th. Müller neuerdings vorschlägt.

Meine Anschauungen haben von einigen Seiten Widerspruch und besonders durch Bordet eine ausdauernde und energische Gegnerschaft erfahren.

Die Beziehungen zwischen Ambozeptor und Zelle treten bei der allereinfachsten Versuchsanordnung so klar zu Tage, daß die Tatsache der Verankerung als solche natürlich außerhalb jeder Diskussion steht. Daß es sich hierbei nicht um irgend einen Vor-

gang der Adsorption oder Flächenanziehung handeln kann, geht schon aus den engen spezifischen Beziehungen zwischen den Zellen und den adäquaten Ambozeptoren hervor, vor allem aber auch aus der Genese der immunisatorisch erzeugten Ambozeptoren. Die Spezifität der immunisatorisch erzeugten Antikörper würde wieder zu einem vollkommen unlösbarem Rätsel werden, das jedem weiteren Vordringen der Immunitätsforschung Halt gebietet, wenn der durch die Theorie hergestellte Zusammenhang zwischen der Bindung der Antikörper an die Zelle und dem Modus ihrer Entstehung wieder gelöst würde. Dies tritt aber in dem Augenblick ein, wo man der Bindung der Ambozeptoren und Agglutinine an die Zelle den chemischen Charakter abspricht und sie in die Reihe der Oberflächenerscheinungen verweist. Denn es ist unmöglich, irgendwelche Beziehung zu sehen zwischen den Eigentümlichkeiten der sichtbaren oder unter der Grenze des Sichtbaren liegenden physikalischen Strukturen und der immunisatorischen Erzeugung von Ambozeptoren und Antikörpern überhaupt, schon deshalb nicht, weil die morphologische Integrität der zur Immunisierung dienenden Zellen eher ein Hindernis, als ein begünstigendes Moment der Antikörperbildung darstellt. Abgesehen von den vielen Fällen, in denen es gelingt, durch zellfreie Lösungen, wie Serum, Harn, Kulturfiltrate von Bakterien, immunisatorische Entstehung von Ambozeptoren zu veranlassen, ist hier als besonders eklatant die Beobachtung R. Pfeiffers anzuführen, welcher zeigte, daß eine Bakterienzelle, wenn sie vor der Injektion aufgelöst wurde; eine erhebliche Mehrbildung von Ambozeptor auslöst, als die intakte Bakterienzelle.

Es zeigt diese Beobachtung auch auf dem Wege der Immunisierung, wie außerordentlich zahlreich die Rezeptoren in der Zelle vorhanden sein können, ein Umstand, der ja auch in der Fähigkeit der Bakterienzellen, außerordentlich hohe Multipla, bis zum 10000-fachen, der wirksamen Ambozeptor- und Agglutininmengen zu binden, seinen Ausdruck findet.

Erscheint so die Beziehung zwischen Ambozeptor und Zelle, wie sie sich aus meinen theoretischen Anschauungen ableitet, auf einfache experimentelle Tatsachen gestützt und daher für Einwände von gegnerischer Seite schwer erreichbar, so ist es um so mehr das Verhältnis von Ambozeptor und Komplement, welches beständigen Angriffen, besonders von seiten Bordets, ausgesetzt ist. Bordet gibt eine Vereinigung von Ambozeptor und Komplement

ment nicht zu und gibt noch neuerdings¹⁾ seinen ablehnenden Standpunkt in folgenden Sätzen zum Ausdruck: „Somme toute, rien ne porte à faire croire que la sensibilisatrice s'unit à l'alexine. Je conclus, jusqu'à nouvel ordre, et conformément aux résultats immédiats des expériences, que cette combinaison ne se réalise pas. Au contraire, l'absorption de l'alexine par les éléments (microbes, globules) traités au préalable par une sensibilisatrice appropriée, se dénote très aisément et s'opère avec une frappante activité. Or, comme nous savons, d'autre part, que le même élément non sensibilisé ne montre pour l'alexine qu'une affinité nulle ou très faible, nous dirons que la sensibilisatrice modifie l'élément de manière à lui faire acquérir le pouvoir de fixer directement l'alexine avec beaucoup d'énergie. Elle agit comme un mordant. Quelle est au juste la modification imprimée à l'élément? On l'ignore. Est-ce une coagulation de certains éléments constitutifs? Les hypothèses ne serviraient à déguiser l'imperfection de nos connaissances.“

Ich möchte vor allem bemerken, daß der von Bordet hier und auch schon früher gewählte Vergleich des Ambozeptors mit einer Beize durchaus kein glücklich gewählter ist, da er nach unseren Kenntnissen der chemischen Vorgänge bei der Beizenfärbung viel mehr in unserem Sinne spricht, als in dem seinigen.

Betrachten wir z. B. die Färbung der Wollfaser mit Alizarin mit Hilfe einer Beize, z. B. eines Aluminium-, Eisen-, Chrom- oder Zinnsalzes. Nach Bordet würden nun die Verhältnisse so liegen, daß die Faser, welche an und für sich nicht im stande ist, das Alizarin als solches aufzunehmen, durch die Beize dem Farbstoff Alizarin zugänglich würde. Eine direkte Beziehung zwischen Beize und Farbstoff bestünde nicht, ebensowenig wie zwischen Ambozeptor und Komplement, sondern die Beize „sensibilisierte“ lediglich die Faser, sie rief eine Zustandsänderung in ihr hervor, die sie direkt dem Farbstoff, so wie er ist, zugänglich machte. Man müßte nun nach dieser Anschauung, nach der Faser und Farbstoff unmittelbar miteinander in Verbindung treten, erwarten, daß sich die betreffende Faser in dem Tone des freien Alizarins anfärbt. Dies ist aber, wie bekannt, nicht der Fall, indem die Faser sich je nach der angewandten Beize in ganz verschiedenen

1) Bericht für den Kongreß für Hygiene und Demographie in Brüssel 1903.

Farben färbt, denselben Farben, die man mit Leichtigkeit im Reagenzglas erhält, wenn man Farbe und Beize zum „Farblack“ sich vereinigen läßt. So sind die Aluminiumlacke des Alizarins orange bis rot, die Eisenlacke violett, die Chromlacke bordeaux und die Zinnlacke orange gefärbt, und dementsprechend fallen auch die Färbungen der mit den verschiedenen Beizen vorbehandelten Fasern aus. Die Farblacke sind also, wie dies allgemein geschieht, als Verbindungen des Alizarins mit Eisen, Chrom, Alaun, Zinn etc. aufzufassen und Beize und Farbstoff stehen demnach in der innigsten chemischen Beziehung, ja ihr Verhalten bietet eines der anschaulichsten Analoga für die Beziehungen von Ambozeptor und Komplement gemäß unserer Auffassung. Es verläuft gerade die von Bordet mit Vorliebe gegen unsere Auffassung angeführte Beizenfärbung nach dem Ambozeptortypus, indem die Beize sich einerseits mit der Faser, andererseits mit dem Farbstoff zu einer anders gefärbten Verbindung paart.

Ich möchte hier erwähnen, daß auch sonst nach den toxikologischen Erfahrungen die direkte gegenseitige Reaktion zweier Substanzen ohne Vermittelung der Zelle im Sinne einer Verminderung oder einer Erhöhung der Giftigkeit eine wichtige Rolle spielt. Wenn wir z. B. sehen, daß die Blausäure durch Wasserstoffsperoxyd entgiftet wird, so geschieht dies infolge einer direkten oxydativen Einwirkung. Aehnlich liegen die Verhältnisse auch bei der Entgiftung der Blausäure durch unterschweflige Salze oder durch Kobaltsalze, wo sich ungiftige Rhodanverbindungen resp. ungiftige Kobaltsalze bilden. So ist auch bei dem entgegengesetzten Prozeß, wo eine Substanz die Giftigkeit einer anderen im Tierkörper erhöht, an eine direkte Einwirkung zu denken. Injiziert man z. B. einem Kaninchen Amygdalin und hernach Emulsin, so erliegt das Tier nach kurzer Zeit der Vergiftung durch die Blausäure, welche innerhalb der Blutbahn durch die direkte fermentative Einwirkung des Emulsins auf das Amygdalin entsteht. So hat ja auch in der Immunitätslehre die Annahme indirekter, durch celluläre Lebensvorgänge vermittelter Wirkungen, wie sie lange Zeit eine bedeutende Rolle spielte, endgültig der Annahme einfacher direkter chemischer Wirkungen Platz machen müssen; ich denke hier an die frühere Anschauung von Roux und Buchner, daß die Antitoxine nicht auf die Toxine einwirken, sondern nur die Zelle selbst immunisieren,

giftunempfindlich machen. Wir dürfen nach alledem schon a priori auch für Ambozeptor und Komplement die Anschauung für die wahrscheinlichste halten, daß die beiden in ihrer Wirkung sich ergänzenden Substanzen direkt miteinander in Beziehung treten.

Daß es möglich sein wird, die direkte Verbindung von Ambozeptor und Komplement auf chemischem Wege zu erweisen, ist wohl für die nächste Zeit nicht zu erwarten. Vor allem bildet die außerordentliche Labilität der Komplemente, welche die meisten, auch nur wenig eingreifenden chemischen Prozeduren verbietet, und ferner die sehr geringe Konzentration der wirksamen Substanzen neben großen Mengen von inerten Stoffen, besonders Eiweißkörpern, bis jetzt ein unübersteigbares Hindernis für chemische Forschung, auch wenn sie noch nicht auf das fernliegende Ziel der Reindarstellung ausgeht.

Es ist daher von großem Wert, daß es neuerdings gelungen ist, ein Hämolyisin chemischen Methoden zugänglich zu machen, das in allen wesentlichen Punkten den komplexen Serumhämolyisinen entspricht. Wie schon durch die Untersuchungen von Kyes und von Sachs bekannt war, enthält das Cobragift einen hämolytischen Ambozeptor, als dessen aktivierendes Agens nicht ein labiles, in verschwindend kleinen Mengen vorhandenes Komplement, sondern ein stabiler, chemisch faßbarer Körper, das Lecithin, fungiert. Nur dann, wenn der Ambozeptor des Cobragiftes die nötigen Mengen Lecithin vorfindet, sei es, daß sie ihm in disponibler Form in den Blutkörperchen selbst geboten werden, wie dies bei einigen Blutarten der Fall ist, sei es, daß sie erst in Lösung zugesetzt werden, findet Hämolyse statt. Die Verbindung des Cobraambozeptors mit dem Lecithin, wie sie von Anfang an als vollkommenes Analogon der Kombination Ambozeptor-Komplement postuliert wurde, läßt sich nun, wie Kyes neuerdings gezeigt hat, nach einer einfachen Methode isolieren. Man schüttelt die wässrige Lösung des Cobraambozeptors mit einer Lösung von Lecithin in Chloroform aus, wobei der Cobraambozeptor fast quantitativ in die Chloroformschicht übergeht, und erhält dann durch Fällung des Chloroformanteils mit Aether (in welchem das freie Lecithin gelöst bleibt) einen Niederschlag, der sich in allen seinen Eigenschaften als das geforderte Lecithid des Cobraambozeptors kennzeichnet.

Es ist ohne weiteres klar, daß in diesem Befund ein ausgezeichneter Beweis für die Ambozeptorthorie zu erblicken ist.

Bei den gewöhnlichen Komplettierungen hämolytischer Sera ist uns dieser einfache Weg chemischer Darstellung natürlich einstweilen verschlossen und wir müssen uns mit indirekten Beweisen zufrieden geben.

Als eines der wichtigsten Argumente für die engen Beziehungen zwischen Ambozeptor und Komplement habe ich stets die allgemein beobachtete Erscheinungen gesehen, daß die durch Immunisierung bei irgend einer Tierart erzeugten Ambozeptoren fast immer in dem normalen Serum der gleichen Tierart die wirksamsten Komplemente finden. Ich darf hier besonders an den von Wechsberg beschriebenen interessanten Fall erinnern, daß die beim Kaninchen durch Immunisierung mit dem *Vibrio Metschnikowii* erhaltenen spezifischen Ambozeptoren durch Kaninchenserum, nicht aber durch Taubenserum aktiviert werden, während umgekehrt die von der Taube gebildeten Ambozeptoren wohl durch Taubenserum, nicht aber durch Kaninchenserum aktiviert werden, wie sich das besonders in der relativen Schutzkraft der Immunsera verschiedenen Ursprungs im Tierversuch dokumentiert.

Ein weiteres wichtiges Beweismittel für die Verbindung von Ambozeptor und Komplement beruht ferner in den eigentümlichen Ablenkungsvorgängen, die M. Neisser und Wechsberg bei einer Anzahl bakterizider Sera aufgefunden und eingehend untersucht haben. Das Phänomen besteht bekanntlich darin, daß im bakteriziden Reagenzglasversuche die Abtötung einer bestimmten Bakterienaussaat, bei Gegenwart einer konstanten Komplementmenge in der Weise von der Menge des spezifischen Ambozeptors abhängig ist, daß mit zunehmender Ambozeptormenge zunächst die Bakteriolyse bis zu einem Maximum, eventuell kompletter Bakteriolyse, zunimmt, um bei weiterer Verstärkung des Ambozeptors wieder abzunehmen und endlich gleich null zu werden.

Die einzige Deutung, welche diesem Versuche bisher gegeben werden konnte, ist die, daß ein Ueberschuß von freiem Ambozeptor das Komplement von dem an die Bakterienzelle gebundenen Ambozeptor ablenkt und es so der Stelle entzieht, an welcher es seine bakteriolytische Wirkung ausüben könnte. Diese rationelle Erklärung ist aber nur unter der Annahme einer direkten Bindung von Ambozeptor und Komplement möglich.

Gegen die Richtigkeit der Tatsache ist wohl von keiner Seite Widerspruch erhoben worden, und einigen Einwänden gegen die

Deutung, wie sie von Metschnikoff und von Gruber vorgebracht wurden, ist von Lipstein und von Wechsberg mit Erfolg begegnet worden. Der einzige Einwand, der noch nicht von unserer Seite gewürdigt wurde, ist die von Levaditi aufgestellte Forderung, daß zur Sicherung der von Neisser und Wechsberg gegebenen Deutung des Versuches der Nachweis von Ambozeptor-Komplement in der Flüssigkeit bei der Komplementablenkung fehle. Es ist diesem Punkt aber an und für sich eine grundlegende Bedeutung nicht beizulegen. Vor allem wäre der Nachweis der Kombination Ambozeptor-Komplement in der Flüssigkeit nur dann möglich, wenn der an Komplement gebundene gelöste Ambozeptor eine genügend hohe Avidität zu der Bakterienzelle besäße und nicht in Konkurrenz träte mit einer großen Zahl ebenso stark oder stärker aviden, nicht besetzter Ambozeptoren. Dann aber muß man auch, als an ein leicht mögliches Vorkommnis, daran denken, was Wechsberg schon gegenüber Gruber hervorgehoben hat, daß Ambozeptoren durch Zerstörung ihrer cytophilen Gruppe in Ambozeptoide übergehen können, welche eine höhere Verwandtschaft zum Komplement besitzen, als die unveränderten Ambozeptoren, und welche nun ganz besonders geeignet wären, ablenkend zu wirken. Im übrigen decken sich die Vorstellungen Levaditis, was die Bindung von Ambozeptor und Komplement betrifft, mit unserem Standpunkt. Ich glaube daher, daß der Versuch von Neisser und Wechsberg in der einfachsten und befriedigendsten Weise nur durch die Komplementablenkung erklärt werden kann.

Besonders bemerkenswert ist es, daß ganz analoge Ablenkungserscheinungen, wie sie bei bakteriziden Sera von Neisser und Wechsberg beobachtet wurden, auch für die Hämolyse durch Cobragift festgestellt werden konnten. Auch hier wird die Hämolyse durch einen Ueberschuß von Cobraambozeptor gehemmt. Nun ist gerade für diesen Fall, wie schon oben erwähnt, auf chemischem Wege die direkte Beziehung zwischen Ambozeptor und dem als Komplement dienenden Lecithin festgestellt, so daß hier die Neisser-Wechsbergsche Erklärung der Ablenkung eine sichere tatsächliche Stütze erhält.

Als letztes Glied in die Reihe der Ablenkungserscheinungen hat neuerdings Morgenroth die Komplementablenkung durch hämolytische Ambozeptoren eingefügt. Es zeigte sich für diesen Fall, daß der Ambozeptor an und für sich eine zu geringe Avidität

zum Komplement besitzt, um auch in sehr großen Mengen die Komplementablenkung hervorzubringen, daß dieselbe aber dann eintritt, wenn durch Verankerung des Ambozeptors an Antiambozeptor die Avidität des ersteren eine solche Erhöhung erfährt, daß er mit dem an die Zelle verankerten Ambozeptor um das Komplement konkurrieren kann.

Neuere Versuche von Muir, welche für einen bestimmten Fall zeigen, daß der Komplementverbrauch der Menge des verankerten Ambozeptors direkt proportional ist, sprechen gleichfalls auf das klarste für eine unmittelbare Beziehung von Ambozeptor und Komplement.

Aus unseren Darlegungen ergibt sich, daß sowohl von allgemeinen Gesichtspunkten aus als auch durch die speziell hierauf gerichteten Untersuchungen eine direkte Kombination von Ambozeptor und Komplement, die unter bestimmten Bedingungen stattfindet, als ein sicher festgestelltes Faktum dasteht.

Den Gegnern dieser Anschauung, insbesondere Bordet, ist es nicht gelungen, auch nur eine einzige Tatsache beizubringen, die für ihre Auffassung, daß die Wirkung des Komplements nur eine indirekte sei und ohne unmittelbare Vermittelung des Ambozeptors stattfände, spräche. Insbesondere haben sich die Annahmen, daß der Ambozeptor durch bestimmte, erkennbare Veränderungen der angegriffenen Zellelemente eine Sensibilisierung derselben hervorbringe, als unhaltbar erwiesen, da mit Sicherheit angenommen werden darf, daß die Ambozeptoren von den Agglutininen scharf zu trennen sind, somit die Agglutination nichts mit der Hämolyse und Bakteriolyse zu tun hat. Jede Annahme der Art, wie sie z. B. Bordet andeutet, wenn er die Koagulation gewisser Zellbestandteile bei der „Sensibilisierung“ durch Ambozeptoren in Frage zieht, bildet eben nur eine *petitio principii*, konstruiert, um für die vermeintliche Sensibilisierung der Zellelemente ein greifbares Substrat anzugeben. Nachdem also keiner unserer Versuche durch die Kritik der Gegner als irrtümlich erwiesen wurde und haltbare Argumente gegen unsere Anschauung nicht vorgebracht wurden, bleibt unsere Annahme, daß der hämolytischen und bakteriolytischen Wirkung der Sera der Ambozeptortypus zu Grunde liegt, als richtig bestehen ¹⁾.

¹⁾ Nach neuen Versuchen von Moreschi (Berlin. klin. Woch., 1903, No. 43/44) kommen beim Menschen komplexe Isolysine vor, deren

II. Ueber die Pluralität der Komplemente.

In der ersten, gemeinschaftlich mit Morgenroth veröffentlichten Mitteilung über Hämolyse haben wir, wie schon erwähnt, noch angenommen, daß es ein einziges, einheitliches Komplement sei, was durch den Ambozeptor aus einem aktiven Serum herausgenommen und an die Blutkörperchen verankert werde. Wir sahen dieses einheitliche Komplement ursprünglich, nach dem Vorgang von Pfeiffer und von Buchner, als eine Art verdauendes Ferment an. Im Laufe unserer weiteren Untersuchungen zeigte sich jedoch bald, daß diese Auffassung nicht ganz zutreffend sein könne, da wir zunächst auf gelegentliche Beobachtungen stießen, die uns Veranlassung gaben, an der Einheitlichkeit des Komplements zu zweifeln. Es war dies vor allem der zufällige Befund eines thermostabilen Komplements.

Bekanntlich wurde nach dem Vorgange von Darèmbèrg und Buchner angenommen, daß es eine allgemeine Eigenschaft der „Alexine“ sei, daß sie durch halbstündiges Erwärmen auf 55° unwirksam, inaktiviert würden. Wir fanden nun, besonders im Serum eines mit Hammelblut immunisierten Bockes, ein Komplement, welches den durch die spezifische Immunisierung erzeugten, auf Hammelblut wirkenden Ambozeptor aktivierte und welches entgegen allen bisherigen Erfahrungen durch die gewöhnliche Inaktivierungstemperatur überhaupt nicht geschädigt und erst durch Einwirkung chemischer Agentien, besonders von Säure, inaktiviert werden konnte. Da im Gegensatz hierzu die hämolytische Fähigkeit des Serums für Kaninchenblut und Meerschweinchenblut durch Erwärmen auf 55° wie gewöhnlich zerstört wurde, war man gezwungen, anzunehmen, daß das thermostabile Komplement für den immunisatorisch erzeugten Ambozeptor verschieden sei von den sonstigen „Alexinen“, d. h. den Komplementen

Ambozeptoren durch Erwärmen auf 56° so verändert werden, daß sie von der Zelle zwar verankert werden, aber kein Komplement mehr aufnehmen. Nach unserer Vorstellungsweise sind hier cytophile Ambozeptoide entstanden. Stellt man sich aber auf den Standpunkt Bordets, so gelangt man zu einer komplizierten Vorstellung, indem man dem Ambozeptor zwei Gruppen zuschreiben muß, deren eine der Verankerung dient, deren andere als „ergophore“ Gruppe die Zustandsänderung der Zelle hervorruft, die die Alexinabsorption bedingt. Dann ist aber diese Auffassung komplizierter als die unserige.

normaler Ambozeptoren. Buchner hat zwar die Existenz des thermostabilen Komplements angezweifelt, es dürfte dies aber heute um so weniger berechtigt erscheinen, als inzwischen auch in einem der wichtigsten und von jeher mit besonderem Interesse verfolgten Falle eines bakteriziden Serums, nämlich bei der starken Bakterizidie des Kaninchenserums und Rattenserums für Milzbrandbazillen, Bail und Pettersson sowie Rémy die Existenz eines in hohem Grade thermostabilen Komplements nachgewiesen haben, ein Nachweis, den unabhängig davon auch Dr. Shiga hier erbracht hat¹⁾.

Auch für die Komplemente normal vorkommender Ambozeptoren führte die Vertiefung unserer Hämolysinstudien bald auf die Notwendigkeit pluralistischer Anschauungen. So erwies sich vor allem der Filtrationsversuch, bei dem die elektive Adsorption poröser Körper zur Geltung kam, als geeignet, zwei Komplemente zu trennen, von denen das eine einen normalen, den Kaninchenblutkörperchen verwandten Ambozeptor, das andere einen Ambozeptor für Meerschweinchenblut aktivierte.

Um den so außerordentlich wichtigen Gegenstand zu einem gewissen Abschluß zu bringen, habe ich in Gemeinschaft mit Sachs die Komplemente des Ziegenserums einer sehr eingehenden Analyse unterworfen und unter Heranziehung des gesamten, zu diesem Zweck bis jetzt verfügbaren methodischen Apparates das Vorhandensein von fünf verschiedenen Komplementen für die gleiche Zahl von untersuchten verschiedenen Fällen der Hämolyse erwiesen. Durch die Einwirkung thermischer Einflüsse, chemischer Agentien (Alkali, Papayotolverdauung) und durch spezifische Bindung trat eine Differenzierung der Komplemente zu Tage, wie sie die Tabelle auf S. 520 zur Anschauung bringt.

Zu ganz entsprechenden Resultaten gelangte auch Wendelstadt durch Anwendung abgestufter Inaktivierungstemperaturen.

1) Ich möchte hier bemerken, daß im Gegensatz hierzu sich auch Komplemente finden, welche eine viel höhere Thermolabilität besitzen, als den früher angenommenen Regeln entspricht. So hat Sachs Komplemente im Hundeserum gefunden, die schon durch halbstündiges Erwärmen auf 49—50° inaktiviert werden, während Noguchi für die Komplemente im Kaltblüterserum eine offenbar gesetzmäßige allgemeine höhere Wärmeempfindlichkeit (Inaktivierungstemperatur 45—50°) nachgewiesen hat. Für die Definition der Komplemente muß also die Inaktivierungstemperatur zurücktreten und vor allem die Erkenntnis des Wirkungsmechanismus maßgebend sein.

Kompletterungsfähigkeit des Ziegenserums nach:

für	a. Ver- dauung durch Papain	b. Ein- wirkung von Soda	c. Erhitzen auf 50°	d. Absorption durch Kaninchen- blut	e. Absorption durch Meer- schweinchen- blut	f. Absorption durch Meer- schweinchen- blutstromata
Fall I	o	o	o	+	o	o
Fall II	o	o	o	+	o	o
Fall III	+	+	+	+	+	+
Fall IV	o	o	+	1/4	+	1/4
Fall V	o	o	1/37	1/7	+	+

Auch neuere Beobachtungen von Sachs über die isolierte Steigerung der Kompletterungsfähigkeit des Kaninchenserums für eine bestimmte Kombination von Blutkörperchen und Ambozeptor zeigen klar die Vielheit der Komplemente.

Eine weitere Möglichkeit, gewisse Komplemente zu trennen, bot das gelegentliche Vorkommen eines Partialantikomplements, wie es Marshall und Morgenroth beobachteten. Es handelte sich hier um eine Ascitesflüssigkeit, welche eine erhebliche Antikomplementwirkung gegen Meerschweinchenblut bei der Aktivierung eines auf Ochsenblut wirkenden Ambozeptors besaß, dagegen demselben komplementhaltigen Serum gegenüber unwirksam war bei Kompletterung eines für Hammelblut spezifischen Ambozeptors. Hieraus ergab sich ohne weiteres die Verschiedenheit der hier in Betracht kommenden Komplemente. Auch bei der Analyse der bakteriziden Wirkung der Sera muß man zu einer pluralistischen Auffassung gelangen. Ich erinnere hier nur an die interessanten Untersuchungen Wassermanns, aus denen dieser Autor mit Recht auf die Funktion zweier verschiedener Komplemente bei der Aktivierung des Cholera- und des Pyocyaneusserums im Meerschweinchenperitoneum schloß.

Gegen die Aufstellung multipler Komplemente auf Grund der oben erwähnten Versuche der Zerstörung oder Abschwächung von Einzelkomplementen hat Bordet neuerdings nun einen Einwand erhoben, der hier kurz besprochen werden soll. Bordet bemerkt folgendes:

„Une même alexine n'attaque pas avec la même facilité des éléments différents, diverses races de globules par exemple. Toutefois, employée à dose suffisante, elle pourra souvent les détruire tous, surtout s'ils sont convenablement sensibilisés; dans ces con-

ditions, les résultats seront uniformes et aucune différence nette apparaîtra. Mais si l'on ne fait intervenir qu'une dose d'alexine faible, ou bien encore si l'on met en jeu cette matière après l'avoir diluée ou quelque peu altérée et affaiblie sous l'influence d'agents physiques ou chimiques quelconques, il pourra fort bien arriver que l'alexine attaquera exclusivement certains éléments, ceux qu'elle a le plus de tendance naturelle à atteindre, tandis qu'elle sera désormais impuissante vis-à-vis des autres, pour lesquels elle ne convient."

Dieser Einwand ist im Grunde ganz unverständlich und nur so zu erklären, daß Bordet die vorhandenen Mitteilungen nicht genau genug berücksichtigt hat, da ja die ganze Versuchsanordnung mit Rücksicht auf die Ausschließung dieses so naheliegenden Einwandes angelegt ist. Man kann sich sehr gut vorstellen, daß bei einem einheitlich gedachten Alexin eine bestimmte Menge desselben z. B. mehrere verschiedene, sensibilisierte Blutkörperchenarten auflöst, daß aber, wenn die Alexinkonzentration durch irgendwelche Eingriffe auf $\frac{1}{4}$ gebracht ist, die betreffende Maßeinheit des Alexins noch die Blutkörperchen a, nicht aber b und c zur Auflösung bringt. Es ist aber ohne weiteres ersichtlich, daß unter dieser Voraussetzung die Resistenz der Blutkörperchen stets die gleiche Reihenfolge aufweisen muß, gleichgültig, durch welchen Eingriff man die Abschwächung „des Alexins“ herbeigeführt hat. Wenn wir aber finden, daß nach einem bestimmten Eingriff ein Serum die Blutkörperchen a auflöst, b aber nicht mehr, nach einem anderen Eingriff aber b noch auflöst, nicht mehr a, so ist das eben mit der Bordetschen Vorstellung eines einheitlichen Komplements und dessen Abschwächung absolut unvereinbar.

Wir kommen nun zu einem sehr wichtigen Punkt, der die Grundlage der Bordetschen Anschauung berührt; es ist dies der von Bordet so oft angeführte Absorptionsversuch. Bordet findet nämlich, daß mit Ambozeptor beladene Blutkörperchen oder Bakterien aus einem Serum sämtliche Komplemente herausnehmen, eine Versuchsanordnung, die er in zahlreichen Fällen mit dem gleichen Resultat durchführen konnte.

Aus diesem sehr interessanten Versuch folgert nun Bordet, daß in einem bestimmten Serum nur ein einziges Komplement vorhanden sein könne, welches der Absorption unterliegt, und daß dieser Versuch mit der Anschauung von der Pluralität der Komplemente unvereinbar sei. Es ist dies jedoch ein Standpunkt, der angesichts der Gesamtheit des heute vorliegenden Versuchs-

materiales durchaus nicht haltbar ist. Es ist ganz klar, daß, wenn einmal die Pluralität der Komplemente auf anderem Wege nachgewiesen ist, der Bordetsche Versuch eben einfach vom pluralistischen Standpunkt aus bewertet werden muß, keinesfalls aber dazu verwendet werden kann, eine anderweitig experimentell sichergestellte Pluralität auszuschließen. Schon die Tatsache, daß ein so ausgezeichnete Forscher des Institutes Pasteur, wie Metschnikoff, zwei verschiedene Komplemente, eines für die Hämolyse (Makrocytase) und ein anderes für die Bakteriolyse (Mikrocytase), unterscheiden zu müssen glaubt, zeigt, daß das von Bordet beschriebene Phänomen, bei dessen Deutung sogar diese beiden großen Komplementgruppen zusammengeworfen werden, unmöglich für die Einheit der Komplemente sprechen kann. Wenn aber einmal das vermeintliche Gesetz der Einheitlichkeit des Komplements durchbrochen ist, dann ist es im Prinzip ganz gleichgültig, ob nachher zwei oder mehr Komplemente angenommen werden müssen.

In der einfachsten Weise erklärt sich nun das Bordetsche Phänomen durch die von uns gemachte Annahme, daß der Ambozeptor nicht mit einer einzigen komplementophilen Gruppe versehen ist, wie wir anfangs angenommen haben, sondern mit einer ganz großen Reihe derselben, die im stande sind, die verschiedensten Komplemente zu verankern, eine Einrichtung, über deren biologische Bedeutung noch zu sprechen sein wird.

Wenn wir bedenken, daß in der Leberzelle nach einer Zusammenstellung Hofmeisters 10 verschiedene Fermente vorhanden sind, wenn wir uns der hochgradigen spezifischen Differenzierung der autolytischen Endofermente der Organe erinnern, wie sie von Jacoby festgestellt und neuerdings von Richet bestätigt wurde, so wird schon a priori die Annahme, daß das Alexin ein einheitlicher Körper sei, welcher sich bald gegen Bakterien, bald gegen Blutkörperchen, bald gegen andere Körperzellen richtet, im höchsten Grade unwahrscheinlich. Weiterhin haben gerade die jüngsten Untersuchungen über Fermente gezeigt, daß das, was wir früher als einheitliches Ferment aufzufassen gewohnt waren, tatsächlich weit davon entfernt ist, eine einheitliche Substanz darzustellen.

So hatte man sich früher damit begnügt, den Abbau der Stärke auf ein einziges Ferment, die Diastase, zurückzuführen. Neuerdings sind aber verschiedene Untersucher zu der Notwendig-

keit geführt worden, die successive Einwirkung verschiedener Fermente anzunehmen, mindestens von zweien, von denen das eine die Stärke in Dextrin überführt, das andere die Spaltung bis zur Maltose vollführt. So fungieren offenbar auch bei der Spaltung der Raffinose durch Hefenzymen zwei verschiedene Enzyme nacheinander, indem zuerst ein Disaccharid, die Melibiose, abgespalten wird, das dann in d-Galaktose und d-Glukose durch ein zweites Ferment zerfällt¹⁾. Von besonderem Interesse ist auch der von Delezenne geführte Nachweis, daß bei der Wirkung des Pankreatins eine zweite Substanz, die Enterokinase, eine unentbehrliche Rolle spielt, die als eine Art Zwischenkörper, vielleicht ähnlich wie ein Ambozeptor, wirkt.

Es müssen solche Pluralitäten der Fermente mit den intimsten Vorgängen des Zellenlebens in Zusammenhang stehen, und es ist der allgemeine Standpunkt von Bordet nicht zu begreifen, welcher fordert, nie mehrere Stoffe anzunehmen, wenn man zur Erklärung der Vorgänge mit einem einzigen ausreicht.

Derartige Bedenken, welche sich aus der Bequemlichkeit oder einer vermeintlichen Oekonomie des Denkens ergeben, können für die biologische Wissenschaft nicht existieren, die ausschließlich sich an die Tatsachen zu halten hat und vor komplizierten Annahmen nicht zurückschrecken darf, wenn die Tatsachen es erfordern.

Wir haben uns nun noch die Frage vorzulegen, welchem biologischen Zweck die Vielheit der Komplemente wohl entspricht. Wir gelangen meines Erachtens in dieser Hinsicht zu einer richtigen Vorstellung, wenn wir von der Anschauung ausgehen, daß im allgemeinen die spezifischen Ambozeptoren in ihrem komplementophilen Teil einen einheitlichen Bau aufweisen, dagegen in ihrer cytophilien Gruppe, welche physiologisch der Nährstoffaufnahme dient, in hohem Maße differieren.

1) Hierher gehört auch das eigentümliche Zusammenwirken von Pankreatin und Erepsin bei der Darmverdauung, wie es aus Cohnheims neueren Untersuchungen hervorgeht. Das Erepsin wirkt im Gegensatz zum Pankreatin auf genuine Eiweißkörper gar nicht ein, sondern nur auf Albumosen und Peptone, ist also vor allem im stande, die Produkte der Pankreasverdauung, welche die weitere Fermentwirkung hindern, wegzuräumen.

Wir müssen uns zunächst darüber klar werden, daß ein bestimmter Ambozeptor befähigt ist, eine ganze Reihe verschiedener Substanzen an sich zu fesseln. Der Ambozeptor wird Substanzen der verschiedensten Art binden können, wenn dieselben nur in der Gruppe, welche der haptophoren Gruppe des Ambozeptors entspricht, übereinstimmen. Der Rest des Nährstoffmoleküls kann die größten Verschiedenheiten aufweisen, kann z. B. in dem einen Fall ein Caseinmolekül, in dem anderen Fall ein kompliziert gebautes Lecithid oder ein Glykoproteid darstellen. Nun ist es leicht verständlich, daß die Anwesenheit eines einzigen Komplements nur für den Fall funktionell ausreichend sein dürfte, wo es sich stets um die Verankerung eines einzigen bestimmten und ganz einfachen Moleküls durch den Ambozeptor handelte. Ist aber das zu verankernde Molekül, wie dies a priori wahrscheinlich ist, ein höchst zusammengesetztes, aus verschiedenartigen Bestandteilen bestehendes, so werden mehrere fermentartig wirkende Komplemente nacheinander in Aktion treten müssen, und dies wird in weit höherem Maße noch der Fall sein, wenn der Ambozeptor ganz verschiedenartige Substanzen zu verankern im stande ist.

Wenn wir weiterhin bedenken, daß an die verschiedenartigen Ambozeptoren eine nicht groß genug zu denkende Zahl der verschiedenartigsten Komplexe gebunden werden kann, so müssen wir a priori zu der Vorstellung kommen, daß der höchste Grad von Zweckmäßigkeit dann erfüllt ist, wenn der komplementophile Teil der Ambozeptoren eine möglichst große Zahl von Komplementen an sich ziehen kann, indem so für die Verarbeitung der jeweilig aufgenommenen Nährstoffe ein weiter Spielraum vorhanden ist, und ungünstige Zufälle, daß z. B. bestimmte Nährstoffe von der Zelle nicht verwertet werden können, möglichst ausgeschlossen sind.

Es geht aus dem Gesagten hervor, daß es nicht absolut notwendig ist, daß in einem bestimmten Falle auch alle von einem Ambozeptor verankerten Komplemente zur Wirkung gelangen, sondern es ist nach unseren Ausführungen verständlich, daß für einen bestimmten Einzelfall nur ganz bestimmte Komplemente in Tätigkeit treten. Wir haben ein solches Verhalten auch tatsächlich nachweisen können, das zugleich ein Licht auf die Oekonomie der Komplementwirkung zu werfen geeignet ist.

Läßt man nämlich Meerschweinchenserum auf Ochsenblutkörperchen, die mit Ambozeptor beladen sind, einwirken und unter-

sucht dann nach eingetretener Hämolyse den Komplementgehalt der Flüssigkeit für mit Ambozeptor beladene Hammelblutkörperchen, so findet man, daß anscheinend auch dieses Komplement verbraucht wurde, ganz entsprechend den tatsächlichen Angaben Bordets für eine Anzahl anderer Fälle. Wir waren nun in der Lage, durch den Besitz des schon erwähnten Partialantikkomplements die Hämolyse der Ochsenblutkörperchen durch das Meerschweinchenserum zu verhindern. Ließ man nun Meerschweinchenserum, dessen hämolytische Wirkung durch das Antikomplement aufgehoben war, längere Zeit auf die mit Ambozeptor beladenen Ochsenblutkörperchen einwirken, so bleibt das Komplement für den auf Hammelblut wirkenden Ambozeptor vollkommen erhalten.

Es zeigt dieser Fall, daß die Bindung des zweiten Komplements erst dann erfolgt, wenn vorher das erste Komplement verankert worden ist.

Ich bezeichne dieses erste Komplement, dessen Wirksamkeit dem Eingreifen anderer Komplemente des Serums für einen bestimmten Fall vorangehen muß, als das dominante Komplement.

Es zeigt dieser Versuch auf das klarste, daß für die verschiedenartigen Funktionen nicht alle Komplemente in Betracht kommen, welche an einen Ambozeptor verankert werden können, sondern daß offenbar in einem bestimmten Fall die Wirksamkeit einzelner Komplemente schon genügt.

Diese Betrachtungen liefern nun auch eine Erklärung der gewiß sehr auffälligen Tatsache, daß vielfach bei der Besetzung der cytophilien Gruppe des Ambozeptors eine Aviditätserhöhung der komplementophilen Gruppe nachweisbar ist, wie dies auch aus dem Bordetschen Absorptionsversuch mit Sicherheit hervorgeht. Haben wir z. B. in einer Lösung zehn verschiedene Ambozeptoren, deren jeder durch ein und dasselbe Komplement aktiviert werden kann, so wird, wenn wir für einen der Ambozeptoren ein passendes Substrat zuführen, das Komplement eben nur von diesem einen Ambozeptor, durch den es zur Wirkung gelangen kann, aufgenommen. Dies wird aber nur ermöglicht durch die Aviditätssteigerung.

Welche innere Bedeutung kommt aber dieser Aviditätssteigerung zu? Um uns hierüber klar zu werden, müssen wir den Ambozeptor in seiner physiologischen Situation im Zellverband betrachten.

Derselbe besitzt eine haptophore Gruppe, die ihn befähigt, verschiedenartige Nährstoffe anzuziehen, die zu ihrer Ausnutzung eine bestimmte Qualität und Intensität fermentativer Vorgänge erfordern. Es könnte dieser Zweck ja am einfachsten dadurch erreicht werden, daß an dem Ambozeptor von vornherein diese modifizierenden Gruppen präformiert wären. Dies ist ja auch bei gewissen Rezeptortypen der Fall, nämlich bei den Rezeptoren zweiter Ordnung, die nach ihrer Abstoßung als Agglutinine fungieren. Nun muß man sich fragen, warum denn dieser Typus des Rezeptors zweiter Ordnung nicht bei den lytisch wirkenden Typen wiederkehrt, und hier scheint uns die allgemeine Beobachtung einen Hinweis zu geben, daß die Agglutinine in ihrer Konstitution weit fester sind, als die Körper von Komplementtypus; während die Agglutinine in der Regel ohne Schaden über 56° erwärmt werden können, erleiden die Komplemente bei dieser Temperatur, häufig schon beim Stehen bei Zimmertemperatur, eingreifende Veränderungen. Wir werden uns also vielleicht den Unterschied der beiden Typen so zu erklären haben, daß die Einrichtung einer stets vorhandenen, fixierten wirksamen Gruppe nur bei solchen Formen zweckmäßig ist, die eine gewisse Stabilität besitzen, daß sie aber einen unzweckmäßigen Typus darstellt bei Körpern, die so leicht zerstörbar sind, daß sie im Laufe des Zelllebens stets zu Grunde gehen und stets erneuert werden. Es dürfte vom teleologischen Standpunkt aus der Ambozeptor weit zweckmäßiger sein, dessen Grundprinzip darin besteht, daß die Zelle die leicht zerstörbaren fermentartigen Körper nicht als konstituierenden Bestandteil besitzt, sondern sie im Bedarfsfall jeden Augenblick aufnehmen kann. Diese Aufnahmefähigkeit beruht nun gerade darauf, daß in dem Moment, in welchem die haptophore Gruppe einen Fang ausgeführt hat, die Erhöhung der Avidität der komplementophilen Gruppe eintritt, die die Verankerung der benötigten fermentähnlichen Körper bedingt.

Wenn wir nun bedenken, daß beim Ambozeptortypus immer eine große Zahl verschiedenartiger Komplemente erfordert wird, werden wir in der gesamten Einrichtung einen höchst wunderbaren Sparvorgang des tierischen Organismus erblicken dürfen.
