

Die Therapie der Gegenwart

1901

herausgegeben von Prof. Dr. G. Klemperer
in Berlin.

Mai

Nachdruck verboten.

Ueber Toxine und Antitoxine.¹⁾

Von P. Ehrlich-Frankfurt a. M.

Durch Behring's grosse Entdeckung der Antitoxine ist das Studium der Toxine nicht nur von theoretischer, sondern auch von ausserordentlich hoher praktischer Bedeutung geworden. Wenn die Immunität nichts Anderes ist, als die Reaction des lebenden Organismus gegenüber Toxinen und verwandten Stoffen, so wird allein das Studium dieser antitoxinbildenden Gifte uns die Möglichkeit gewähren, in das Dunkel dieser complicirten Vorgänge einzudringen.

Von der rein chemischen Forschung haben wir vor der Hand wohl nicht viel zu erwarten, wenigstens lehrt uns die Geschichte der Fermente, die, wie dies Roux annahm, zu den Toxinen in nächster Beziehung stehen, in dieser Hinsicht unsere Erwartungen nicht zu hoch zu spannen.

Trotz der Arbeiten vieler Jahrzehnte, an denen sich die besten Chemiker theiligt haben, wissen wir über die Constitution der Fermente und ihre Wirkungsweise noch gar nichts Definitives. Noch immer steht die zunächst eigentlich nebensächliche Frage, ob es sich hierbei um Eiweisskörper oder nicht handele, ungelöst auf der Tagesordnung, während die Hauptsache, die Frage nach dem Wesen der die Fermentthätigkeit bedingenden specifischen Gruppen nach dem Urtheil eines Emil Fischer bei dem jetzigen Standpunkt der Chemie überhaupt nicht zu beantworten ist.

Für die rein chemische Erforschung der Toxine liegen nun offenbar die Verhältnisse noch weit ungünstiger, als bei den Fermenten.

Schon die Beschaffung der benötigten Ausgangsmaterialien bietet viel grössere Schwierigkeit als bei den Fermenten. Dann aber fehlt zur Zeit die Voraussetzung aller rein chemischen Forschung, nämlich die Isolirung des wirksamen Stoffes in reiner Form, da an der Lösung dieser Aufgabe bisher alle Anstrengungen gescheitert sind und voraussichtlich noch lange Zeit scheitern werden.

Es scheint bei dem grossen actuellen Interesse, welches die Toxine für die Therapie der Infectionskrankheiten besitzen, unmöglich, unsere Forschungen solange aufzuschieben, bis die Chemie uns Aufschluss gegeben hat; wir haben vielmehr die dringendste Veranlassung, diesen Fragen auf unserem ureigensten Gebiete, dem des biologischen Experiments, näher zu treten.

Für den Fortschritt unserer Erkenntniss erwies sich als besonders fruchtbringend die Möglichkeit, durch den Thierversuch genaue quantitative Bestimmungen vorzunehmen, und so die zahlenmässigen Grundlagen für das Studium der zwischen Antitoxin und Toxin sich abspielenden Vorgänge zu gewinnen.

Nachdem so mit Sicherheit festgestellt war, dass es sich bei der Einwirkung der Antitoxine auf die Toxine um einen chemischen Vorgang handele, war es eine natürliche Folge, diesen Neutralisationsvorgang nach physikalisch-chemischen Principien zu analysiren. Besonders wichtig waren in dieser Beziehung die Resultate der partiellen Sättigung mit solchen Mengen Antitoxin, dass nur ein gewisser Theil des Giftes neutralisirt wurde.

Wenn ein Gemisch verschieden starker Säuren, z. B. Salz- und Essigsäure, allmählich mit einem Alkali abgesättigt wird, geht dasselbe in der Hauptmenge zuerst an die Säure von stärkerer Avidität, also die Salzsäure, und dann erst an die schwächere Essigsäure. Analoge Erfahrungen habe ich bei der partiellen Sättigung des Diphtheriegiftes gemacht und so aus der curvenmässigen Darstellung des Neutralisationsverlaufs den Nachweis erbringen können, dass die Constitution des Diphtheriegiftes weit complicirter ist, als man vermuthet hatte, und dass insbesondere die Toxine resp. deren Abkömmlinge gegenüber dem Antitoxin eine ganz verschiedene Avidität besitzen. Die von mir gefundenen That-sachen sind für das Diphtheriegift von Madsen bestätigt und vielfach erweitert worden. Auch bei anderen Giften, z. B. dem Tetanolyisin, dem hämolytisch wirkenden Toxin des Tetanusbacillus, und dem

¹⁾ Nach dem Referat zum XIII. internationalen medicinischen Congress in Paris 1900, erstattet in der Sitzung der Section für Bacteriologie vom 4. August.

Schlangengift, sind von Madsen und von Myers ganz analoge Beobachtungen und zwar mit Hilfe von Reagenzglasversuchen gemacht worden, die ein viel leichteres und umfänglicheres Arbeiten zulassen als der Thierversuch.

Aber auch noch in anderer Richtung hat die moderne Chemie ein helles Licht auf das Toxinproblem geworfen. Emil Fischer hat gezeigt, dass in den Fermenten bestimmte Atomgruppierungen von besonderer Configuration vorhanden sind, welche für die ganze Wirkung vor allem maassgebend sind. Nur solche Stoffe, welche eine Gruppe besitzen, auf die die Fermentgruppe passt, wie der Schlüssel zum Schloss, unterliegen der Wirkung eines bestimmten Ferments, da eben nur durch die Beziehung der beiden Gruppen zu einander diejenige räumliche Verbindung der beiden Moleküle vermittelt wird, welche die Voraussetzung der chemischen Einwirkung ist. Ich habe diese stereochemischen Anschauungen auf das Toxingebiet übertragen, da ja die spezifische Verwandtschaft eines Toxins zu einem Antitoxin am einfachsten durch die Annahme zweier, in ihrer Configuration entsprechenden Gruppen zu erklären ist. Gestützt auf diese Anschauungen, für die sich mir im Laufe der Jahre vielfache experimentelle Beweise ergaben, habe ich versucht, zu einer Definition des Toxin-Moleküls zu gelangen und in ihm eine Zweizahl von functionirenden Gruppen, einer haptophoren und toxophoren, festgestellt.

Für die Aufstellung einer besonderen toxophoren Gruppe waren leitend die reichen Erfahrungen, die über den Zusammenhang von chemischer Constitution und Wirkung gemacht waren. Hatte es sich doch herausgestellt, dass gewisse pharmakologische Wirkungen nicht dem ganzen Complex des Arzneimittels, sondern nur gewissen Theilgruppen zugeschrieben werden mussten. So wirkte in einer grossen Reihe von Schlafmitteln nur die in ihnen enthaltene Aethylgruppe, bei einer grossen Zahl von Anästheticis nur der Benzoesäurerest. Es war daher naheliegend, auch bei den Toxinen eine besondere giftigkeitsbedingende, toxophore Gruppe anzunehmen.

So hat die moderne Chemie, die bei der Isolirung der Giftstoffe vorläufig noch versagte, nach anderen Richtungen eine Fülle von Anregungen gegeben, die ausreichen, wenigstens diejenigen Seiten des Toxinproblems, die für uns Mediciner am wichtigsten sind, dem Verständniss näher zu

bringen, nämlich die Erklärung der Toxinwirkung einerseits, diejenige der Antitoxinbildung andererseits.

Die praktisch in erster Linie in Betracht kommenden Toxine, wie etwa Tetanus-, Diphtherie- und Botulismusgift, sind toxische Secretionsprodukte der Bacterien. In nächster Beziehung zu ihnen stehen die giftigen pflanzlichen Eiweissstoffe, wie Ricin, Abrin, Crotin resp. auch solche des thierischen Körpers, wie die Schlangengifte. Nahe verwandt mit ihnen sind die Hämatoxine der normalen thierischen Sera, welche als complexe Toxine zu betrachten sind und deren bekanntester Vertreter das Ichthyotoxikon, das Gift des Aalserums, ist.

Da eine chemische Charakteristik der eigentlichen Toxine nicht möglich ist, sind die Kriterien der Toxinnatur rein biologischer Art, im Besonderen die eigenartige Giftwirkung und die Fähigkeit, im thierischen Organismus die Bildung spezifischer Antikörper zu veranlassen. Die letztere Eigenschaft theilen die Toxine, wie gerade die letzten Jahre gezeigt haben, mit einer Reihe von Stoffen, die theils, wie die Fermente, eine gewisse schädliche Wirkung besitzen, theils derselben aber, wie Eiweissarten und Zellsubstanzen, ganz entbehren können.

Die Giftwirkung der Toxine ist, im Gegensatz zu der Mehrzahl der sonstigen chemisch definirten Giftstoffe, charakterisirt durch eine Incubationsperiode, deren Dauer abhängig ist von der Art des betreffenden Giftes, derart, dass für ein bestimmtes Gift die Minimalzeit durch keine Vergrösserung der Dosis noch weiter verkürzt werden kann. Für die Mehrzahl der Toxine beträgt die Latenzperiode 6—24 Stunden, dagegen kann sie sich bei bestimmten Substanzen, z. B. dem Diphtherietoxon auf 14—20 Tage erstrecken. Ob aber die Incubationsperiode als ein wesentliches Characteristicum der Toxinnatur anzusehen ist, muss im Hinblick darauf bezweifelt werden, dass das den Toxinen im Uebrigen so nahe stehende Schlangengift ebenso wie das Ichthyotoxin und die verwandten Hämatoxine ihre toxischen Wirkungen ohne Verzug entfalten.

Eine viel grössere definirende Bedeutung ist aber der Fähigkeit, Antitoxin zu erzeugen, beizumessen, weil einerseits diese Eigenschaft allen bis jetzt untersuchten Toxinen innewohnt und weil andererseits diese Fähigkeit keinem der chemisch wohl charakterisirten Gifte zukommt. Ich selbst habe durch lange Zeit versucht, gegen Alkaloide, toxische Glyko-

side und andere giftig wirkende Substanzen bekannter Constitution Antitoxine zu erzeugen, bin aber ebenso wie eine Reihe anderer Untersucher zu vollkommen negativen Resultaten gelangt. Ebensovienig konnte die von italienischer Seite gemachte Angabe, dass Tetanusserum ein Antitoxin gegen Strychnin enthalte, von mir bestätigt werden. Weiterhin beruht auch nach den Untersuchungen Bashford's die Angabe eines Antisolalinserums auf einem Irrthum.

Für das Morphinum ist jüngst im Schmiedeberg'schen Laboratorium nachgewiesen worden, dass die Gewöhnung nicht auf die Anwesenheit von Antikörpern, sondern auf erhöhtes Oxydationsvermögen zurückzuführen ist, durch welches der Ueberschuss von Morphinum zerstört wird.

Gerade der prinzipielle Unterschied, der zwischen den Toxinen und den übrigen, chemisch wohl definirten Giften nach dieser Richtung besteht, deutet mit Evidenz darauf hin, dass diese Stoffe ihre Wirkung gegenüber dem Organismus in wesentlich verschiedener Weise ausüben müssen. Da jede toxische Action auf einer Speicherung in bestimmten Gewebssystemen beruht, wird man folgern müssen, dass die Gründe der Localisation bei den uns beschäftigenden zwei Typen von Giftstoffen auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sind. Die Alkaloide, Antipyretica, Farbstoffe befinden sich in den Geweben nur im Zustand einer sehr lockeren Bindung. Es wird dies dadurch bewiesen, dass man dieselben den Geweben schnell und mit Leichtigkeit durch Verminderung ihrer Concentration im Blutplasma oder durch indifferente Lösungsmittel entziehen kann, was nicht möglich wäre, wenn diese Substanzen synthetisch in den Zellen verankert wären. Wir können daher die Speicherung, die solche Gifte in bestimmten Organen erfahren, nicht auf eine feste chemische Bindung, sondern nur auf Vorgänge zurückführen, die in das Gebiet der starren Lösung resp. einer lockeren Salzbindung gehören.

Schon vor 15 Jahren habe ich auf Grund von Färbungsversuchen am lebenden Gehirn und Fett darauf hingewiesen, dass diese Organe im Allgemeinen nur solche Farbstoffe und Alkaloide in sich aufnehmen, welche aus schwach alkalischen Medien (wie ja das Blutserum ein solches darstellt) durch Aether extrahirt werden. Ich habe damals schon diese Vorgänge in Parallele gestellt mit der Ausschüttelung der Alkaloide bei dem Stas-Otto'schen

Giftermittlungsverfahren und so die starke Nervenwirkung der Alkaloide auf dieses Princip zurückgeführt.

Die neueren Untersuchungen von Overton, H. Mayer, Spiro haben diese meine Ausschüttelungstheorie bestätigt und bewiesen, dass im Gehirn es besonders die fettähnlichen Substanzen, Lecithin und ähnliche sind, die die Speicherung von Alkaloiden, Farbstoffen etc. im Centralnervensystem bedingen.

Entsprechend dem lockeren Charakter der Bindung ist auch die Wirkung der Alkaloide, Farbstoffe etc. eine ganz vorübergehende im Gegensatz zu der langandauernden Schädigung, welche die Toxine bedingen, und welche ohne Weiteres darauf hindeutet, dass die letzteren fest am Protoplasma sitzen. Solche Substanzen, welche mit dem Protoplasma eine dauernde Verbindung eingehen und in die Constitution desselben eintreten, kennt man schon lange und bezeichnet sie als assimilationsfähig. Man ist gewohnt, den Charakter der Assimilationsfähigkeit nur einer kleinen Klasse von Substanzen, die man zu den eigentlichen Nährstoffen der belebten Materie rechnet, zu vindiciren.

Wenn man sich nun die Frage vorlegt, auf welche Momente die Assimilationsfähigkeit zurückzuführen ist, so ist es gar keinem Zweifel unterworfen, dass es sich hier um eine chemische Synthese handelt. Wenn man gewisse Proteide mit starken Säuren behandeln muss, um den in ihnen enthaltenen Zucker in Freiheit zu setzen, so beweist dies eben den chemischen Charakter der Fixation. Solche Synthesen setzen aber zwei Gruppen voraus, die zu einander Affinität haben. Ich habe daher angenommen, dass das Protoplasma Seitenketten oder Receptoren besitzt, welche zu bestimmten Gruppen der specifischen Nährstoffe eine maximale chemische Verwandtschaft haben und sie deshalb an die Zelle verankern.

Man braucht nun nur noch einen kleinen Schritt zu thun, um sich das Wesen der Toxinwirkung verständlich zu machen. Es genügt die Annahme, dass auch die Toxine, die ja nach ihrer Entstehungsweise und nach ihren chemischen Eigenschaften den Eiweissstoffen, Peptonen etc. nahe stehen dürften, Gruppen besitzen, die denen der eigentlichen Nährstoffe entsprechen und die also befähigt sind, sich mit den Receptoren bestimmter Zellen zu verbinden.

Derartige Atomgruppen des Toxin-Moleculs nannte ich, weil sie die Haftung an die Zelle bedingen, haptophore Gruppen.

Diese Theorie, die ich vor drei Jahren aufstellte, hat gerade in den letzten Zeiten vielseitige und ganz unerwartete Bestätigung gefunden, indem es gelang, mit einer ganzen Reihe von Stoffen, die gar keine Gifte, sondern Nährstoffe sind, im Organismus echte Antikörper zu erzeugen, welche mit dem auslösenden Agens in eine eng spezifische Beziehung treten. Ich erinnere hier nur an die so interessante Beobachtung Bordet's, dass Milch, verschiedene Serumarten etc. bei der Einführung in den thierischen Organismus Antistoffe erzeugen, die gerade die betreffenden Eiweissarten in spezifischer Weise coaguliren, indem sie sich mit ihnen verbinden.

Mit Hülfe der haptophoren Gruppe wird also das Toxinmolekül an die Zelle verankert. Die Giftwirkung als solche findet jedoch hierdurch noch keine ausreichende Erklärung, sondern hat zur Voraussetzung noch die Anwesenheit einer zweiten Gruppe des Toxinmoleküls, der schon erwähnten toxophoren Gruppe, deren Wirkungsbereich das Protoplasma durch Vermittelung der haptophoren Gruppe unterworfen wird. Beweis hierfür ist der Umstand, dass Modificationen der Toxine, Toxoide, existiren, die noch an die Zellen herantreten, aber keine Giftwirkung mehr ausüben, die also nur noch die haptophore, nicht aber die toxophore Gruppe besitzen.

Bemerkenswerth ist, dass sich die Wirkungen der haptophoren und toxophoren Gruppe in gewissen Fällen experimentell von einander trennen lassen. So hat Morgenroth die schöne Courmont'sche Beobachtung, dass Frösche nur bei höheren Temperaturen dem Tetanusgift unterliegen, dadurch erklärt, dass nach seinen Versuchen die haptophore Gruppe in der Kälte, die toxophore aber erst bei höheren Temperaturen in Aktion tritt.

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht in der Art der zeitlichen Wirkung. Aus den Versuchen von Dönitz mit intravenöser Injection von Tetanus- und Diphtheriegift geht hervor, dass diese Gifte sehr schnell von den giftempfänglichen Organen gebunden werden, dass also die haptophore Gruppe fast sofort in Action tritt. Genau zu demselben Schluss gelangte Heymans auf einem ganz anderen Wege, dem der Transfusion.

Es ist daher die Incubationsperiode ausschliesslich auf die nur langsam eintretende Wirkung der toxophoren Gruppe zu beziehen.

Sehr bedeutungsvoll ist weiterhin die Rolle derjenigen Gruppen des lebenden Protoplasmas, welche im Stande sind, die haptophoren Gruppen des Toxins an sich und somit an die Zellen zu fesseln. Gerade in Rücksicht darauf, dass offenbar die Empfänglichkeit des Organismus gegen Gifte, seine Receptibilität von solchen Protoplasmagruppen abhängig ist, habe ich für diese den Namen „Receptoren“ gewählt. Ich glaube, dass das Studium der Receptoren, und es handelt sich hier um Verhältnisse, die der genauen experimentellen Bearbeitung fähig sind, berufen ist, in die dunklen Fragen der Immunität und der Disposition Licht zu bringen. Man kann wohl jetzt schon sagen, dass vielfach gewisse Formen der natürlichen Immunität und auch einige Arten der erworbenen auf den Mangel an geeigneten Receptoren zurückzuführen sind. Wenn wir finden, dass gewisse Gifte, z. B. das Botulismusgift, manche Thierspecies (z. B. Hund) nur in allergrössten Mengen schädigt, während andere (Kaninchen, Affe) nach minimalen Dosen erliegen, wenn wir sehen, dass das Crocin individuell auf Kaninchen bald hochtoxisch, bald kaum giftig wirkt, so dürfte hier vor allem Receptoren-mangel in Frage kommen. Streng nachgewiesen habe ich das für eine Reihe von Blutgiften, den Isolysinen des Ziegenblutes, da hier sicher zu zeigen war, dass nur solche Ziegenblutkörperchen giftempfindlich sind, welche das Isolysin binden, d. h. welche passende Receptoren besitzen.

Aber noch in anderer Beziehung hat das Studium der Receptoren resp. ihre Vertheilung in den einzelnen Systemen des Organismus grosse Bedeutung. Es ist möglich und für einzelne Fälle auch nachgewiesen, dass bestimmte Receptoren nur in einem einzigen System vorhanden sind. Solches ist z. B. der Fall beim Tetanusgift im Organismus von Maus und Meerschweinchen insofern, als hier die Versuche von Dönitz und Roux nach ganz verschiedenen Methoden beweisen, dass nur das Nervensystem zu dem Toxin Beziehung hat. Dem entspricht auch die grosse Empfänglichkeit gerade dieser Thiere gegen dieses Agens und die Schwierigkeit, mit unverändertem Toxin Immunität zu erzeugen.

Ist aber eine bestimmte Receptorenart in einer grossen Reihe von Organen, theils lebenswichtigen, theils solchen von untergeordneter Dignität verbreitet, so wird das in die Blutbahn gelangende Gift auf die verschiedensten Organe vertheilt,

es werden daher um so grössere Mengen Gift nothwendig sein, um den Tod herbeizuführen, je stärker die indifferenten Organe das Gift an sich ziehen und es so von den lebenswichtigen Organen ableiten. Von besonderer praktischer Bedeutung dürfte nach dieser Richtung hin das gewöhnliche Bindegewebe sein. Die starken Indurationen, welche Diphtheriegift, Tuberkulosegifte, Ricin, Abrin bei subcutaner Injection hervorrufen, sind nur durch eine solche Verankerung der Gifte in den Zellen des subcutanen Bindegewebes zu verstehen.

Dass auch in dieser Richtung Verschiedenheiten je nach der Thierart bestehen, zeigt das Diphtheriegift, das selbst in den allergrössten Dosen das so zarte Hautgewebe der Maus ohne alle Schädigung lässt, während der hundert oder tausendste Theil beim Meerschweinchen eine ausgedehnte Nekrose hervorruft.

Ich muss es mir versagen, auf andere wichtige, die Receptoren berührende Fragen hier einzugehen und will hier nur die Bedeutung der Receptoren für die Entstehung der Antitoxine kurz berühren.

Ist die Receptorengruppe einer Zelle durch ein Toxin besetzt, so bedeutet dies einen Defect im Zellleben — die betreffende Seitenkette kann ihre normale Function, die spezifische Anziehung besonderer Nährmaterialien nicht mehr ausüben. Entsprechend dem von Weigert präcisirten Grundgesetz wird durch Regeneration ein solcher Defect nicht nur compensirt, sondern übercompensirt. Diese Uebercompensation kann durch geeignete Behandlungsweise — Fortführung der Injection mit steigenden Mengen — zu einer solchen Grösse gebracht werden, dass die im Uebermaass gebildeten Receptoren der Zelle zu viel werden, und dass sie als unnützer Ballast in die Blutflüssigkeit abgestossen werden. Diese nun freigewordenen Receptoren sind nach meiner Theorie die Antitoxine. Gemäss ihrer Entsehung besitzen sie denjenigen Complex, welcher sich mit der haptophoren Gruppe des Toxins paart.

Dementsprechend sind daher die im Blut kreisenden Antitoxine im Stande, innerhalb der Blutbahn Gift abzufangen und es so von den giftempfindlichen und daher giftgefährdeten Organen abzuleiten. Diese Theorie der Antitoxinbildung ist im Stande, die ausserordentliche Mannigfaltigkeit der Antitoxine und ihren spezifischen Charakter auf der Basis normaler physiologischer Prozesse zu erklären, ohne dass man dem Organismus eine völlig räthselhafte, ich

möchte sagen, erfinderische Thätigkeit zuzuschreiben brauchte. Ihrer Entstehung entsprechend sind die Beziehungen der Antitoxine zu den Toxinen rein chemischer Natur, sie vereinigen sich zu einer neuen, für den Thierkörper indifferenten Verbindung, wie auch durch Fraser, den Vortragenden, Cherry und Martin, Behring und Knorr nachgewiesen ist.¹⁾

Nach dieser Besprechung einiger genereller Punkte möchte ich noch einige Specialfragen kurz berühren, die sich bei der eingehenden Untersuchung von Einzelgiften ergeben haben.

Ich habe die Ueberzeugung gewonnen, dass die Constitution der Gifte, wie sie von der lebenden Bacterienzelle secernirt werden, eine weit complicirtere ist, als man gemeinhin annahm. Wenn wir überlegen, welche Reihe von Stoffen eine einzelne Zelle producirt, wenn wir bedenken, dass in den Rindenzellen des Chinabaumes allein

¹⁾ Nachträglicher Zusatz. Gegenüber diesen Anschauungen hält Buchner daran fest, dass die Antitoxine und verwandte Stoffe nicht präformirten Bestandtheilen des Organismus entsprechen, sondern ungiftige Umwandlungsproducte der eingeführten Substanzen seien. Die Verwandtschaft des Antikörpers zur spezifischen 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 der Polymerisation, in Crystallisations-Anziehung oder im Bau der Stärkekörner verwirklicht ist.

Ich möchte demgegenüber bemerken, dass schon vom rein chemischen Standpunkt diese Annahme nicht zutreffen kann, weil die angeführten Prozesse in concentrirten Lösungen vor sich gehen, während die Neutralisation zwischen Toxin und Antitoxin in unendlich verdünnten Lösungen erfolgt.

Hauptsächlich sind aber die biologischen Verhältnisse mit der Umbildung von Toxin in Antitoxin ganz unvereinbar. Es sei hier nur die Disproportionalität zwischen Toxin und resultirendem Antitoxin, der von Roux erbrachte Nachweis, dass nach Aderlassen sich das Antitoxin ohne Zuführung von neuem Gift rasch regenerirt, die von Salomonson und Madsen gefundene Steigerung des Antitoxingehaltes durch secretionsbeschleunigende Mittel erwähnt. Ganz beweisend gegen die Annahme Buchner's spricht aber die Verschiedenheit der activen und passiven Immunität. Wenn in der That die Antitoxine nichts anderes wären als umgewandelte Toxine, so könnte man den zeitlichen Unterschied der Dauer zwischen den beiden Formen der Immunität gar nicht verstehen, da es dann ganz gleichgültig wäre, ob die betreffende Umwandlung in dem Organismus selbst vor sich geht oder ob man das fertige Umwandlungsproduct einem zweiten Organismus einverleibt. Alle diese Umstände, insbesondere aber die lange Dauer der activen Immunität haben die überwiegende Mehrzahl der Forscher, unter denen ich hier nur Behring, Roux, Metschnikow, Salomonson, Babes, v. Dungern erwähne, zu der Ueberzeugung geführt, dass die Antitoxine Reactionsproducte des Organismus sind, nicht Umwandlungsproducte des Toxins.

etwa 20 verschiedene Alkaloide, wie Chinin, Cinchonin, Cinchonidin etc. sich finden, wenn wir die analogen Erfahrungen aus der Alkaloidchemie uns zurückrufen, wird die Annahme, dass eine Bacterienzelle nur einen einheitlichen Giftstoff produciren müsse, schon a priori sehr unwahrscheinlich. Ich glaube, dass man, vielmehr als dies bisher geschehen ist, mit der Möglichkeit rechnen muss, dass die Secretionsproducte der Bacterien ganz verschiedenartige Giftstoffe enthalten. So habe ich nachgewiesen, um nur ein Beispiel zu erwähnen, dass das Tetanusgift neben dem krampferregenden Stoff noch eine Componente enthält, die die rothen Blutkörperchen auflöst, das Tetanolysin. Durch meine eigenen und später durch die ausgedehnten Untersuchungen von Madsen ist nachgewiesen, dass das Tetanolysin und das Tetanospasmin verschiedene haptophore Gruppen besitzen, die auf verschiedenartige Receptoren eingestellt sind. So sind die rothen Blutkörperchen nur im Stande, das Tetanolysin aufzunehmen, nicht aber das Tetanospasmin. Dementsprechend existiren auch zwei verschiedene Antikörper, die bei der Immunisirung gemeinschaftlich, aber in wechselnden Verhältnissen gebildet werden.

Eine weitere Frage ist die, ob wenigstens diejenigen Secretionsproducte der Bacterien, welche die gleiche haptophore Gruppe besitzen, einheitlicher Natur sind. Die Untersuchungen des Diphtheriegiftes haben mir gezeigt, dass auch dieses nicht zutrifft, sondern dass Giftvarietäten existiren, denen eine gemeinschaftliche haptophore Gruppe zukommt. Insbesondere möchte ich hier erwähnen, dass der Diphtheriebacillus neben dem typischen Toxin gleichzeitig und häufig in der gleichen Menge ein zweites Produkt, das Toxon, secernirt, das durch seine biologischen Eigenschaften streng von dem Hauptgift geschieden ist. Durch Madsen's Untersuchungen, die durch mich, Woodhead, und andere bestätigt wurden, wissen wir, dass das Toxon der Träger der langsam eintretenden Veränderungen des Nervensystems ist. Das Toxon unterscheidet sich ferner von dem Toxin durch eine weit geringere Wirkung, es ruft nie die typischen Nekrosen hervor, sondern nur schwache, rasch vorübergehende Entzündungen, die bei kleineren Dosen ganz fehlen können. Haben doch Madsen, ich und Woodhead Lähmungen eintreten sehen nach Injection von toxonhaltigen Gemischen, die überhaupt gar keine Veränderungen am

Hautsystem erzeugt hatten. Man muss annehmen, dass das Toxon dieselbe haptophore Gruppe besitzt, wie das Toxin, da es durch das normale Antitoxin vollkommen gesättigt wird.

Die Verwandtschaft der haptophoren Toxongruppe zum Antitoxin ist allerdings eine erheblich geringere, als die des Toxins. Es werden deshalb bei partiellen Absättigungen einer Mischung der beiden Substanzen zuerst die Toxine vom Antitoxin in Beschlag genommen und erst später die Toxone, ähnlich wie bei der Sättigung von Salz- und Essigsäure-Mischung zuerst die Salzsäure gebunden wird. Der functionelle Unterschied der beiden Körper ist wohl im Wesentlichen darauf zu beziehen, dass die toxophoren Gruppen differenter Natur sind. Hervorheben möchte ich, dass die Toxone nicht Umwandlungsprodukte des Toxins darstellen, da sie auch bei Infectionen mit lebenden Bacillen — sei es im Experiment, sei es am Krankenbett — deutlich ihre Wirkung erkennen lassen. Da wir nun annehmen, dass die toxischen Produkte, die im Innern des Körpers producirt werden, sofort resorbirt werden, ohne Zeit zu haben, in die bald zu besprechende Modification überzugehen, ist eine primäre Entstehung der Toxone anzunehmen, für die übrigens auch andere, rein klinische Beobachtungen sprechen.

Von grosser Bedeutung sind weiterhin gewisse Modificationen des Giftes, die Toxoide. Wenn wir finden, dass die gleiche Menge Antitoxin (z. B. die Immunitäts-Einheit) bei einem Gift ein Quantum absättigt, das 100 Meerschweinchen tödten kann, bei einem zweiten aber nur die für 15 Meerschweinchen ausreichende Dosis, so weisen diese Vorkommnisse darauf hin, dass in der Giftbouillon ausser dem Toxin noch andere Substanzen vorkommen müssen, die eine spezifische Verwandtschaft zum Antitoxin besitzen. Genauerem Aufschluss über die Bedeutung dieser Substanzen gab aber erst die fortlaufende Untersuchung über die Abschwächung des Giftes. Es stellte sich hierbei heraus, dass bei der spontanen Abschwächung der Giftbouillon die Neutralisationsconstanten (L_0 und L_+) sich vollkommen unverändert halten können, während die absolute Toxicität auf die Hälfte oder mehr herabgesunken ist. Gerade aus diesem quantitativen Verlauf der Abschwächung des Giftes geht hervor, dass nur die toxophoren Gruppen, nicht aber die haptophoren geschädigt sein können. Wir müssen daher annehmen, dass der toxophore Complex chemischen oder ther-

mischen Schädigungen leichter unterliegt, als der haptophore, und dass so jene ungiftigen, aber noch bindungsfähigen Giftmodifikationen entstehen, für die ich den Namen Toxoide eingeführt habe.

Schon in dem Aufsatz über die Werthbestimmung des Diphtherieheilserums (Klin. Jahrb. 1897) habe ich angegeben, dass eine genaue Charakteristik der Toxoide voraussichtlich auf lange Zeit unmöglich sein dürfte und dass es daher nöthig ist, ein bestimmtes Toxoid zunächst durch eine möglichst genaue Definition der Bedingungen, unter denen es gebildet wurde, zu bestimmen.

Auch heute noch stehe ich auf demselben Standpunkte und möchte annehmen, dass alle stärkeren Eingriffe thermischer oder chemischer Art die toxophore Gruppe vollständig ausschalten, so dass vollkommen ungiftige Toxoide resultiren. Es ist verständlich, dass bei dem complicirten Bau der toxophoren Gruppe, welche vielleicht eine grössere Zahl functionirende Theilreste besitzt, die Zersetzung etappenweise verlaufen kann, und dass schonende Behandlungsarten zu Toxoiden führen, die noch eine partielle Giftwirkung besitzen, die darin zu Tage tritt, dass nur noch bestimmte Thierspecies geschädigt werden.

Besonders werthvoll für die Beurtheilung der Schädigung des toxophoren Complexes dürften nach den Mittheilungen von Knorr und Behring die Untersuchungen über die Empfindlichkeitsbreite sein.

Ueber die Ursache der Toxoidbildung lassen sich z. Zt. bestimmte Vorstellungen nicht bilden. Die von Behring neuerdings betonte Möglichkeit, dass sich gewisse Substanzen dem toxophoren Complex anlagern, habe ich schon vor 4 Jahren in Betracht gezogen, und glaube auch heute noch, dass dieselbe für Einzelfälle zutreffen könne. Im Allgemeinen nehme ich aber an, dass es sich für gewöhnlich um eine Zerstörung der betreffenden Substanzen handele und stütze mich hier insbesondere auf die vollkommen analogen Vorgänge an den Hämolytinen, die eine andere Deutung garnicht zulassen.¹⁾

¹⁾ Nachträgliche Bemerkung. Neuerdings hat v. Behring (Bibliothek von Coler, Band II, S. 90—94) in lebhafter Weise meine Anschauungen über Diphtheriegift angegriffen. Neue, auf das Diphtheriegift bezügliche Thatsachen, welche meine Theorie widerlegen, sind von ihm nicht beigebracht worden. Dagegen glaubt v. Behring, dass seine Versuche mit Tuberkulosegiften ausreichen, um zu neuen Anschauungen auch über die Natur des so durchaus andersartigen Diphtheriegiftes zu gelangen, welche darin gipfeln, dass sich an einen einheitlichen

Von Wichtigkeit ist es, dass man die specifischen Antitoxine nicht nur mit den Toxinen, sondern auch mit Toxoiden erzeugen kann. Können doch hochempfindliche Thiere (Mäuse, Meerschweinchen) gegen Tetanus nur mit Hilfe von Toxoiden in sicherer und schneller Weise immunisirt werden. Dieses Factum erklärte sich nach der Seitenkettentheorie in ungezwungener Weise, da die Antitoxinebildung eine Reaction des Receptoren-Apparates darstellt, welche von den haptophoren Gruppen ausgelöst wird, die ja in den Toxoiden noch enthalten ist. Auf jeden Fall wird man aber daran denken müssen, diese Eigenschaft der Toxoide dann zu verwerthen, wo es sich darum handelt, Kranke und überempfindliche Individuen auf die schonendste Weise zu immunisiren.

specifischen Giftkern allerlei chemische Gruppen, welche indifferenten Proteinen angehören, anlagern können, wodurch dann die quantitative Wirksamkeit des Giftkerns erheblich modificirt werden könne (Giftabschwächung).

Ich will an dieser Stelle nur bemerken, dass mir die Grundlage dieser Deduction als eine durchaus unzutreffende erscheint. v. Behring glaubt in einem aus Tuberkulinsäure und anderen tuberkulosegiftigen Materialien hergestellten, krystallisirten Körper von einfacher Zusammensetzung, welchen er als Tuberkulosin bezeichnet, den specifischen Giftkern dargestellt zu haben. Es muss also im Sinne der v. Behring'schen Definition das Tuberkulosin eine eminente Toxicität besitzen, welche diejenige der bekannten Tuberkulosegifte erheblich übertrifft. Thatsächlich ergibt sich aber aus den Angaben v. Behrings grade das entgegengesetzte Resultat.

Ein Gramm Tuberkulosin entspricht an Wirksamkeit 25—30 ccm Koch'schem Tuberkulin. Aus dieser Menge kann man nun nach dem Koch'schen Verfahren durch Fällung mit 60% Alkohol etwa 1/2 Gramm eines festen Tuberkulin herstellen, welches die Gesamtwirkung der 30 ccm repräsentirt. 1 Gramm Tuberkulosin ist also nur 0,5 des nach Koch ausgefallten Präparats äquivalent. Die Untersuchungen von W. Kühne (Zeitschrift für Biologie, Bd. 30) haben ergeben, dass in dem festen Tuberkulin ausser Aschebestandtheilen (20%) vorwiegend Eiweissderivate (wie Akroalbumose, Deuteroalbumose, Albuminat, Pepton) vorhanden sind, welche aus der Nährbouillon stammen und mit der Giftwirkung nichts zu thun haben.

Diesen indifferenten Proteiden, welche die Hauptmasse des festen Tuberkulins ausmachen, haftet das eigentliche, specifische Tuberkulingift nur in Spuren an. Man kann daher erlauben, um wie viel schwächer das v. Behring'sche Tuberkulosin gegenüber dem im Koch'schen Tuberkulin enthaltenem Giftstoffe ist, da 1 g Tuberkulosin doch nur einer ganz geringen Menge des im Koch'schen Tuberkulin enthaltenen wirklichen Giftstoffes gleichwerthig ist.

Mit dieser Feststellung ist die Grundlage der Behring'schen Deductionen, welche meinen Anschauungen widersprechen sollen, vollkommen erschüttert, und es ist hier nicht weiter nöthig die auf dieser Grundlage beruhenden weiteren Einwände Behring's noch speciell zu widerlegen.

Die Annahme zweier functionirender Gruppen dürfte nicht nur für die Toxine von Bedeutung sein, sondern sie ist auch geeignet, uns das Verständniss der Fermentwirkung um vieles näher zu bringen. Auch bei den Fermenten kann man ungezwungen, wie dies zuerst von Morgenroth hervorgehoben ist, zwei charakteristische Gruppen annehmen, eine haptophore, welche in das Substrat eingreift, und eine zymophore als Trägerin der Enzymwirkung (cf. auch Oppenheimer, Die Fermente).

Zum Schlusse möchte ich noch mit wenigen Worten auf die Hämolysine und die mannigfaltigen Cytolysine hinweisen, deren Studium durch Bordet inauguriert wurde.

Abgesehen von dem theoretischen Interesse beruht die Wichtigkeit dieser Substanzen auf ihrer vollkommenen Analogie mit den Bakteriolytinen Pfeiffers.

Auf Grund der Bindungsversuche liess sich feststellen, dass die beiden Componenten eines Hämolysins, der Immunkörper und das Complement, sich miteinander zu der wirksamen Substanz vereinigen, die das Analogon eines einfachen Toxins ist und sich nur dadurch von einem solchen unterscheidet, dass sie aus zwei Theilstücken zusammengesetzt ist, von denen das eine (der Immunkörper) die haptophore, das andere (Complement) die toxophore Gruppe trägt.

In Bezug auf die Bedeutung der Phagocytose für die Immunität weiche ich in mancher Richtung von den Anschauungen Metschnikoffs ab. Wenn ich in dieser Beziehung einen mehr pluralistischen Standpunkt vertrete, wenn ich die Leukocyten im allgemeinen nicht als die einzige Ursprungsstelle der Antikörper ansehe,

sondern die Concurrenz, eventuell das alleinige Hervortreten anderer Bildungsstätten für bestimmte Fälle zulasse, so soll durch diese Restriction die ausserordentlich grosse Bedeutung der Phagocytentheorie nicht verringert werden. Nachdem ich so viele Jahre das Studium der Leukocyten histologisch und klinisch verfolgt habe, wäre ich wohl der letzte, diesen Elementen eine hervorragende biologische Bedeutung abzusprechen. Ich stelle mir vor, dass die weissen Blutkörperchen sich von den anderen Gewebselementen durch einen ausserordentlichen Reichthum an den verschiedenartigsten Typen von Receptoren unterscheiden. Bei dieser grossen Zahl verschiedener Typen kann von jedem einzelnen Typus nur eine kleine Menge von Receptoren vorhanden sein, die aber durch eine eminente Regenerationsfähigkeit charakterisirt sind und die daher im Bedarfsfalle rasch in grosser Menge gebildet werden könnten. Im Gegensatz hierzu wird man für die Gewebszellen mit stabiler Function annehmen dürfen, dass diese zwar nur wenige Typen, diese aber in zahlreichen Exemplaren führen.

Wie dem auch sei, — so können wir doch jetzt schon die Hoffnung aussprechen, dass diese Fragen, die durch die specifischen Verankerungsvorgänge einer experimentellen Prüfung zugänglich sind, binnen absehbarer Zeit ihrer Lösung entgegenzusehen.

Ich möchte nun schliessen und die Hoffnung aussprechen, dass meine Theorie sich auch in Zukunft als eine heuristische bewähren und dazu beitragen möge, Licht in die wichtigen Vorgänge der Immunität zu bringen.

Das Purgatol, ein neues Abführmittel.¹⁾

Von C. A. Ewald - Berlin.

M. H.! Bekanntlich sind aus der grossen Gruppe der pflanzlichen Abführmittel — mögen sie nun zu den milden oder scharf wirkenden, den Aperientien oder Drasticis gehören, eine Anzahl von specifischen, chemisch gut charakterisirten Körpern resp. Substanzen ermittelt, die wir mit mehr weniger Recht als die Ursache der abführenden Wirkung ansehen. Dahin gehören das Kathartin resp. die Kathartinsäure aus der Senna und der Faulbaumrinde, das Erythretin, Phäoretin, Aporetin und Emo-

¹⁾ Diese Mittheilung war für den XIX. Congress für innere Medicin bestimmt.

din aus der Rhabarberwurzel, von denen das Letztere auch in der Cascar. Sagrad. (Cort. Rhamni Purshiani) vorkommt, ferner das Colocynthin und Citrullin aus den Colocynthen, das Aloin aus der Aloë u. s. f. Aber alle diese Substanzen sind, abgesehen davon, dass ihre Wirkung mehr weniger unsicher ist, aus der Mutter-Droge hergestellt und chemisch rein nur durch ein umständliches und mühsames Verfahren zu gewinnen.

In dem Purgatol liegt zum ersten Mal ein auf synthetischem Wege dargestelltes und demzufolge ganz rein erhältliches Prä-