

einer Gifteinheit entsprechen soll, nicht weniger erhebliche Differenzen. Nur in einem Falle (Gift No. 10) wurde ein Wert ermittelt (1,7), der unter Berücksichtigung der Bestimmungsfehler annähernd der theoretischen Forderung entsprach. Bei den von mir hergestellten Toluolgiften schwankte der Wert D von 5 bis 10 Giftdosen, betrug also durchschnittlich 7 Giftdosen. Eine ganz erhebliche Grösse erreichte er bei Gift No. 6 (17), bei Gift No. 9 (14) und bei Gift No. 11 (28!).

Bevor ich auf die wirkliche Bedeutung dieser Zahlen eingehen kann, ist es notwendig, zuerst die Theorie der Giftneutralisation in kurzen Zügen klarzulegen.

## B. Ueber die Antitoxinwirkung. Theorie der Immunität.

Seit Behring's Entdeckung der antitoxischen Funktionen hat die Frage nach dem Wesen dieser Erscheinung andauernd das Interesse fast aller Vertreter der modernen Richtung beschäftigt, wie zahlreiche diesbezügliche Publikationen beweisen. In einer jüngst veröffentlichten Mitteilung (Fortschritte der Medizin, 1897, No. 2) habe ich den jetzigen Stand dieser Frage kurz präcisiert und durch Reagensglasversuche vorläufig für das Ricin den Beweis erbracht, dass sich Gift und Gegengift direkt chemisch beeinflussen. In Verfolgung dieser Untersuchung habe ich in einem weiteren Falle, über den ich besonders berichten werde, durch Reagensglasversuche den Nachweis erbringen können, dass die Vereinigung von Gift und Antikörper in konzentrierten Lösungen weit schneller vor sich geht, als in verdünnten Lösungen; weiter, dass Wärme den Zusammentritt beschleunigt, Kälte ihn verlangsamt. Analoge Erscheinungen finden sich vielfach in der reinen Chemie, vorwiegend aber bei der Bildung der Doppelsalze. Es dürfte daher immerhin wahrscheinlich sein, dass auch die Neutralisation der Toxine durch Antikörper eine Doppelsalzbildung darstelle. Wie dem auch sei, so sprechen doch alle Beobachtungen, insbesondere die Möglichkeit, die Antikörper ganz genau zu titrieren (die jetzige Methode arbeitet unter günstigen Verhältnissen mit einem Fehler von 1 Proz.) dafür, dass die Einwirkung von Gift und Antitoxin sich nach Verhältnissen einer reinen Aequivalenz abspielt. Ein Molekül Gift bindet eine ganz bestimmte, unveränderliche Menge Antikörper.

Man wird annehmen müssen, dass diese Fähigkeit, Antikörper zu binden, auf Anwesenheit einer spezifischen Atomgruppe des Giftkomplexes zurückzuführen ist, die zu einer bestimmten Atomgruppe des Antitoxinkomplexes eine maximale, spezifische Verwandtschaft zeigt und sich an sie leicht einfügt, wie Schlüssel und Schloss nach einem bekannten Vergleich von Emil Fischer.

Die zwingende Notwendigkeit, im Toxin und Antitoxin zwei derartig aufeinander abgepasste Gruppen anzunehmen, dürfte auch einen Hinweis darauf geben, wie man sich die so rätselhafte Entstehung der Antitoxine am leichtesten denken könnte.

Es ist wohl von der Mehrzahl der Forscher die Ansicht Behring's acceptiert, dass die Antikörper Reaktionsprodukte des lebenden Organismus, nicht aber Umwandlungsprodukte des eingeführten Giftes darstellen<sup>1)</sup>. Wie aber ein solcher Reaktionsvorgang zu erklären ist, bietet dem Verständnis doch erhebliche Schwierigkeiten. Wenn man einem Chemiker die Aufgabe stellen würde, gegen ein Alkaloid oder ein sonstiges Gift ein Antidot zu finden, das eine physiologisch und chemisch indifferente Substanz darstellen sollte, die weder das Gift zerstören, noch in unlöslichem Zustande ausfallen darf, und welches nichtsdestoweniger imstande sein soll, beliebig grosse Quantitäten des Giftes unschädlich zu machen, so würde er ein solches Thema sicher als eine Chimäre zurückweisen.

Nichtsdestoweniger ist der lebende Organismus imstande, diese Aufgabe sozusagen spielend, häufig in einer Spanne weniger Tage und für eine Vielheit von Giften zu lösen. Es würde in die Zeiten der Naturphilosophie zurückführen, wenn man dem Organismus, resp. seinen Zellen eine, ich möchte sagen, erfinderische Thätigkeit vindizieren wollte, die sie befähigte je nach Bedarf neuartige Atomgruppierungen zu schaffen. Entsprechend unseren Kenntnissen von der Zellfunktion, insbesondere von den synthetischen Vorgängen, werden wir vielmehr annehmen müssen, dass es sich bei der Bildung von Antikörpern nicht um eine Schaffung neuartiger Atomgruppierungen, sondern um eine Reproduktion normaler Zelleistung handle. Es müssen sich im Organismus resp. dessen Zellen physiologische Analoga der spezifisch bindenden Antikörpergruppe vorfinden.

Zu der gleichen logischen Folgerung gelangt man aber auch auf einem ganz anderen Wege. Am einfachsten lassen sich diese Verhältnisse am Tetanus exemplifizieren. Führt man einem Versuchstier Tetanusgift in geringen Quantitäten zu, so lässt sich in scharfer Weise erweisen, dass dasselbe schnell vom Centralnervensystem, wohl den motorischen Ganglienzellen, fest gebunden wird, dass das Centralnervensystem vor allen anderen Organen das Tetanusgift an sich reisst und die einmal aufgenommenen Giftmoleküle ausserordentlich fest hält. Die Prädilektion des Nervensystems, die langsame Entwicklung der ersten Krankheitserscheinungen einerseits, deren lange Persistenz andererseits weisen darauf hin, dass im Nervensystem, resp. seinen

---

1) Im Gegensatz hierzu nimmt Buchner an, dass die Antitoxine modifizierte Toxine darstellen. Den gleichen Standpunkt nehmen Smirnow und Metschnikoff ein, wie aus dessen jüngster Veröffentlichung (Handbuch der Hygiene von Weyl), Bd. IX, Heft 1, S. 48) ersichtlich.

Ganglienzellen, Gruppen vorhanden sein müssen, die zum Tetanusgift eine maximale spezifische Verwandtschaft besitzen.

In meiner Schrift über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus habe ich angenommen, dass jedes funktionierende Protoplasma aus einem Kern, dem Leistungskern, und demselben angefügten Seitenketten von verschiedener Funktion bestehe. Wenn man annimmt, dass eine derartige Seitenkette die spezifisch bindende Atomgruppierung trägt, so erklären sich die Erscheinungen der Tetanusvergiftung sehr einfach. Es wird mit Hilfe dieser Seitenkette das Tetanusgift an die Zelle sozusagen fest verankert, und dadurch das lebende Protoplasma, solange eben die Bindung währt, unter den andauernden physiologischen Einfluss des Tetanusgiftes gebracht, der langsam einsetzende und langwährende Funktionsstörungen bedingt. Nimmt man an, und die lange Krankheitsdauer spricht dafür, dass die gegenseitige Bindung von Seitenkette und Gift eine dauernde ist, so gelangen wir jetzt zu der Anschauung, die die Entstehung der Antikörper zu erklären geeignet ist.

Es ist ganz selbstverständlich, dass in der Norm diese spezifisch bindende Gruppe bestimmte physiologische Funktionen ausübt und dass es ein ausser jeder Beziehung zur normalen Zelleistung stehendes und daher gewissermassen zufälliges Zusammentreffen ist, wenn sie zu gleicher Zeit auch die Eigenschaft besitzt, bestimmte Gifte (Diphtherie, Tetanus, Schlangengift, Abrin, Ricin, Crotin) zu binden. Ist aber diese Bindung eingetreten, so ist die Seitenkette durch den dauernden Charakter derselben physiologisch ausgeschaltet und wird der Defekt, wie dies im Sinne der modernen Anschauungen, die besonders von C. Weigert entwickelt sind, anzunehmen ist, durch eine Neubildung derselben Gruppe ersetzt werden. Führt man nun in angemessenen Zeiträumen und in entsprechender Dosierung ein neues Quantum Gift zu, so werden die neugebildeten Gruppen wieder vom Gift occupiert und so die sekundäre Regeneration weiterer Seitenketten hervorgerufen. Im Verlaufe des typischen Immunisierungsverfahrens wird die Zelle sozusagen trainiert, die betreffende Seitenkette in immer ausgehnterem Masse zu erzeugen. Bei derartigen Regenerationsvorgängen ist nicht die Kompensation, sondern eine Ueberkompensation die Regel, und wird es bei den gewaltigen Steigerungen der Giftdosen endlich zu einem Punkte kommen müssen, an welchem ein solcher Ueberschuss von Seitenketten produziert wird, dass dieselben, um einen trivialen Ausdruck zu gebrauchen, der Zelle selbst zu viel werden und als unnützer Ballast nach Art eines Exkretes an das Blut abgegeben werden. Es stellen nach dieser Auffassung die Antikörper die übermässig erzeugten und daher abgestossenen Seitenketten des Zellprotoplasmas dar. Dieselben müssen also eine spezifische Verwandtschaft zum Gift besitzen. Dass die in Freiheit

gesetzte Seitenkette nicht nur die gleiche, sondern sogar eine grössere Verwandtschaft zum Tetanusgift besitzt, als in ihrem ursprünglichen Verbande mit dem grossen Protoplasmakomplex, ist mehr als wahrscheinlich. Wenigstens deuten darauf die immunisierenden, insbesondere aber die heilenden Funktionen der Antikörper hin<sup>1)</sup>.

Ich stehe nicht an, diese Theorie auf die ganze Reihe der antitoxinbildenden Gifte auszudehnen. Wie bekannt, geht allen krystallisierten Giften, giftigen Alkaloiden, Glykosiden und allen anderen, chemisch gut definierten Substanzen die Fähigkeit ab, Antitoxine zu erzeugen. Dieselbe beschränkt sich auf die Gruppe der Toxine, Fermente und Toxalbumine, in denen wir ganz eigenartige, der jetzigen Chemie noch unzugängliche, toxophore Atomkomplexe annehmen müssen. Es spricht die Wahrscheinlichkeit dafür, dass alle derartigen Körper nur dann in einem Organismus toxisch wirken können, wenn derselbe die Fähigkeit besitzt, in bestimmten lebenswichtigen Organen die toxophoren Gruppen zu verankern. Mangelt diese Eigenschaft, so fehlt auch der Grund für die Giftigkeit des betreffenden Stoffes und möchte sich mancher Fall der angeborenen Immunität auf diesen Umstand zurückführen lassen. Wenn also das Vorhandensein derartiger aufnahmefähiger Seitenketten die Vorbedingung für das Auftreten der Giftwirkung ist, so erklärt eben dieser Umstand nach dem gegebenen Prinzip in der einfachsten Weise die Entstehung der Antikörper.

Ich behalte mir vor später auf die Konsequenzen dieser Auffassung, nach welcher die Bildung der Antitoxine das Analogon eines Regenerationsprozesses darstellt, ausführlicher zurück zu kommen.

### C. Ueber Toxoide.

Aus der kurz vorher (S. 306—308) angeführten Tabelle geht hervor, dass die beiden Grenzwerte  $L_0$  und  $L_+$ , wenn sie durch das Multiplum der einfach tödlichen Dosis ausgedrückt werden, Schwankungen allererheblichsten Grades aufweisen. So schwanken für den Glatzwert  $L_0$  die Zahlen zwischen 20 und 120 Gifteinheiten. Dieses Verhalten ist der Mehrzahl der engeren Fachgenossen, wie mich eine ausgedehnte Korrespondenz mit diesen belehrt, bekannt und auch von ihnen als sehr störendes Moment bei der Prüfung empfunden worden. Die Thatsache, dass Neutralisationsvermögen und absolute Giftigkeit in keinem untrennbaren Zusammenhange stehen, ist mir schon seit vielen Jahren bekannt. Ich hatte schon sehr frühzeitig Gelegenheit, Beobachtungen zu machen, die auf die Deutung dieser Erscheinung

1) Herr Prof. Dönitz hat in einer im Institut ausgeführten Arbeit nachgewiesen, dass man bei Vergiftung mit der doppelten Tetanustoxindosis noch nach 20 Stunden mit Hilfe des Antikörpers den Nervenzellen das in ihnen fixierte Gift entziehen kann.