[Aus dem Institut für Infectiouskrankheiten in Berlin.]

Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der natürlichen und künstlichen Immunität.¹

Von

Prof. Dr. **A. Wassermann**,
Privatdocent an der Universität.

I. Allgemeiner Theil.

In einer früheren Arbeit² hatte ich auf den scharfen Unterschied aufmerksam gemacht, der zwischen der Seitens des künstlich immunisirten Organismus erfolgenden Production von antitoxischen Stoffen nach v. Behring und derjenigen von specifisch baktericiden Körpern nach R. Pfeiffer besteht. — Diese exacte Trennung ist für das Verständniss der neueren Fortschritte auf dem Gebiete der Immunitätslehre unerlässlich, und ich betone sie deshalb noch einmal, weil ihre Kenntniss offenbar noch immer nicht Allgemeingut der Autoren geworden ist. Denn sehr häufig begegnet man noch heute z. B. dem Ausdruck „Typhus-Antitoxin“ für ein Serum, das einem mit lebenden oder todtten Typhusbacillen vorbehandelten Thiere entstammt, und welches also keine Spur von Antitoxin, sondern baktericide Substanzen enthält. Es ist dies indessen, um einen groben Vergleich zu gebrauchen, ebenso unrichtig, wie wenn wir es als das Gleiche betrachten wollten, zum Schutze gegen eine giftige Schlange ihr die Giftdrüse zu nehmen, das Thier aber am Leben zu lassen, oder anderenfalls die Schlange einfach zu tödten. Diese beiden Vorgänge sind sicherlich, wie Jeder zugeben wird, ganz verschieden, und ebenso verschieden

¹ Eingegangen am 1. April 1901.

² A. Wassermann, *Diese Zeitschrift*. Bd. XXII.

ist die Wirkung eines antitoxischen und eines baktericiden Serums. — Die Antitoxine binden das betreffende Toxin, lassen aber die Bakterien selbst unbeeinflusst, die baktericiden Körper dagegen tödten die lebenden Bakterien und bringen sie zur Auflösung, lassen indessen deren Gifte unbeeinflusst.

Ueber den feineren Mechanismus der Antitoxinwirkung sind wir seit längerer Zeit im Klaren. — Wir wissen, dass es sich bei der Einwirkung zwischen Antitoxin und Toxin um einen rein quantitativ verlaufenden Bindungsvorgang handelt. Jedes Antitoxin hat eine maximale spezifische Affinität zu seinem Gifte, reisst vermöge dieser das Gift auch aus den stärksten Verdünnungen an sich und verhindert es durch diese Bindung, an die betreffende Körperzelle zu gehen, für welche es giftig ist. Es zerstört also das Antitoxin nicht das Gift, sondern es bindet dasselbe, und in der That kann man dies leicht nachweisen. (Calmette, A. Wassermann, Ehrlich, Kossel.)

Wir sehen demnach, dass bei der gegenseitigen Einwirkung zwischen Gift und Antitoxin kein Bestandtheil des lebenden normalen Organismus in Mitwirkung tritt, ein Verhalten, das, wie wir später sehen werden, bei der Wirkung von baktericiden Sera auf lebende Bakterien ganz anders ist.

Ehrlich unterscheidet nun am Gifte jene Gruppe, welche die maximale Bindungsaffinität zum Antitoxin hat, als haptophore Gruppe von jener, welche die Trägerin der Giftwirkung ist, der toxophoren Gruppe. — Diese Unterscheidung ist experimentell wohl begründet, denn es können durch alle möglichen Eingriffe (Wärme u. s. f.), oder auch spontan durch Zersetzungen Bakterientoxine ihre Giftigkeit mehr oder weniger stark verlieren und behalten dabei trotzdem ihre volle Bindungsfähigkeit für Antitoxin (Toxoide). Es wird also in einem solchen Falle die labilere toxophore Gruppe zerstört, während die stabilere haptophore erhalten bleibt. — Das Umgekehrte, d. h. Erhaltung der toxophoren und Zerstörung der haptophoren Gruppe, ist bis jetzt noch nicht beobachtet worden. Wir müssen uns also die haptophore Gruppe eines Toxins als inaktivirtes Gift vorstellen, dem zur Reactivirung seine toxophore Gruppe wieder angefügt werden müsste, eine theoretische Forderung, welche bisher nicht erfüllt werden konnte, da wir, wie gesagt, die toxophore Gruppe eines Giftes bis heute noch nicht isolirt in Händen hatten.

Die haptophore Gruppe des Giftes, welche die spezifische Affinität zum Antitoxin besitzt, ist weiterhin nun auch der Factor, welcher die toxophore Gruppe an die lebende Gewebszelle kettet und sie damit ihre Giftwirkung ausüben lässt. Es besitzt also die haptophore Gruppe auch eine spezifische Affinität zu gewissen Organzellen, bezw. bestimmten Theilen derselben, den Seitenketten (Receptoren Ehrlich's), und Ehrlich gründete

auf diese Annahme seine Seitenkettentheorie. Diese Theorie besagt, dass die Antitoxine nichts anderes seien als jene in das Blut abgestossenen Theile der Zellen, für welche die haptophore Gruppe des betreffenden Giftes die spezifische Affinität hat. — Diese abgestossenen Receptoren binden durch ihre Affinität zur haptophoren Gruppe des Giftes das im Blute kreisende Toxin, sättigen seine Affinität und verhindern so, dass das Gift an die lebenden Zellen des Organismus kommen kann. — Daher die Schutzwirkung der Antitoxine. — Bekannt ist, dass diese Theorie sehr rasch ihre experimentelle Stütze dadurch fand, dass man zwischen Tetanusgift und normalem Centralnervensystem tetanusempfänglicher Thiere spezifische Bindung und damit Schutzwirkung gegenüber dem Tetanusgifte nachweisen konnte.

Aus Alledem ersehen wir, dass die Antitoxintherapie als ein reiner Kampf der Affinitäten zwischen haptophorer Gruppe des Giftes einerseits zu den Organzellen (Receptoren) und andererseits zu den im Blut befindlichen Organseitenketten i. e. Antitoxin aufzufassen ist.

In diesem Kampfe sind nun drei Möglichkeiten denkbar. Erstens, das Gift hat grössere Affinität zu der Gewebszelle als zu dem im Blute kreisenden Antitoxin. Dies ist der ungünstigste Fall, und das Antitoxin kann nichts nützen. Zweitens, die Affinitäten des Giftes zu Zelle und Antitoxin sind gleich. In diesem, dem bis jetzt am häufigsten beobachteten Falle wird das noch nicht an die Gewebszelle verankerte Gift von dem Antitoxin gebunden werden, da es letzteres zuerst in der Blutbahn trifft und daher hier sofort seine Affinität sättigt. Drittens, die Affinität der haptophoren Gruppe des Giftes zum Antitoxin ist grösser als diejenige zum Receptor der lebenden menschlichen Zelle. — Dies ist der günstigste Fall, denn in diesem Falle müsste auch das bereits an die Zelle verankerte Gift vom Antitoxin wieder entrissen werden und daher die Heilwirkung am grössten sein. Thatsächlich haben wir diesen Fall nur in beschränkter Weise und bei Anwendung sehr grosser Mengen von Antitoxin bisher einwandsfrei nachgewiesen gesehen (Dönitz).¹ Indessen ist es sehr wohl möglich, gerade auf diesem Gebiete noch wichtige Fortschritte zu erzielen. Es kommt in dieser Beziehung vor Allem die Wahl des Thieres in Betracht, von welchem wir das Antitoxin gewinnen. Finden wir ein Thier, zu dessen Receptoren ein Gift eine grössere Affinität hat als zu denjenigen des Menschen, dann muss auch das von diesem Thiere gewonnene Antitoxin nach der Seitenkettentheorie eine grössere Affinität

¹ Dönitz, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1897. Nr. 27. — *Arch. internat. de Pharmacodyn.* 1899. — Vgl. auch die Arbeit von Heymans: „Ueber die Bindung von Giften“. *Bull. de l'acad. roy. de Méd. de Belgique*. 1898.

zum Gifte haben als die betreffenden menschlichen Zellen. Ehrlich hat bereits diesem Gedanken Ausdruck gegeben, und den ersten Versuch, ihn praktisch durchzuführen, finde ich in der jüngsten Arbeit von v. Behring und Kitashima¹, indem diese Autoren angeben, dass sie in der Erwartung, ein qualitativ noch besseres Diphtherieantitoxin als bisher zu erzielen, Affen gegen Diphtherie immunisirten. —

Wenden wir uns nach diesem kurzen Referate über den Stand unseres gegenwärtigen Wissens betreffs der Antitoxine zu den specifisch baktericiden Immunsera, so datirt hier die Klärung unserer Kenntnisse erst seit kürzerer Zeit. Die specifisch baktericiden Sera haben bekanntlich die Fähigkeit, lebende Bakterien abzutöden und aufzulösen, ohne indessen deren Gifte nennenswerth zu beeinflussen.

Die Eigenschaft des normalen, frischen, extravasculären Serums, eine gewisse Menge Bakterien abzutöden und aufzulösen, also baktericid zu wirken, ist eine seit langer Zeit bereits bekannte Thatsache (v. Fodor, Nutall, Buchner, Nissen u. s. f.). Diese im normalen Serum vorhandenen baktericiden Stoffe wurden von Buchner als Alexine bezeichnet und mit der natürlichen Immunität in einen directen ursächlichen Zusammenhang gebracht.

In einen scharfen Gegensatz zu diesen baktericiden Eigenschaften des normalen Serums wurden von R. Pfeiffer und mir selbst² die specifisch baktericiden Substanzen des Immunserums gestellt, d. h. jene Substanzen, welche im Serum eines Thieres auftreten, das mit Typhus, Cholera, Pyocyaneuscultur u. s. w. immunisirt worden war. Die Hauptunterschiede, auf welche sich dieser Gegensatz gründete, waren folgende. Das Serum eines gegen Cholera immunisirten Thieres hatte ausserhalb des Organismus, also im Reagensglase, keine stärkere vibrienaauflösende Kraft als normales Serum. Einem Tier in minimalsten Quantitäten einverleibt, vermochte es dagegen ungeheuer grosse Mengen lebender Cholera-vibrien unter Granulabildung aufzulösen und dadurch das Thier vor der Infection zu schützen. Diese baktericide enorme Wirkung hatte in kleinen Quantitäten, unter 0.1^{cem} Serum, nur ein Immunserum gegenüber der Bakterienart, mit welcher das serumspendende Thier immunisirt worden war, gegenüber anderen war sein Wirkungstitre nicht höher als derjenige normalen Serums. Es war also, richtig dosirt, specifisch wirksam, während das normale Serum seine baktericide Kraft in allen Quantitäten, in welchen es überhaupt wirksam war, gegenüber allen möglichen Bakterienarten entfaltete. Zur Erklärung des am meisten auffallenden Factums, dass

¹ *Berliner klin. Wochenschrift.* 1901.

² R. Pfeiffer und A. Wassermann, *Diese Zeitschrift.* Bd. XIV.

das specifisch baktericide Immunserum in vitro keine stärker bakterienauflösende Fähigkeit als normales Serum, diese aber so ungemein gesteigert im Thierkörper zeigte, nahm R. Pfeiffer¹ an, dass die wirksamen Körper des baktericiden Immunserums dortselbst in einer inactiven Modification vorhanden seien und erst im Thierkörper durch ein Agens activirt werden.

Die Anschauung indessen, dass eine charakteristische Eigenschaft der specifisch baktericiden Immunsera in ihrer bis dahin ausschliesslich im Thierkörper beobachteten bakterienauflösenden Wirkung beruhe, musste sehr bald in Hinblick auf Experimente von Metschnikoff² und Bordet³ aufgegeben werden. Metschnikoff zeigte nämlich, dass nach Zusatz einer ganz geringen Menge normalen Peritonealexsudates zu specifisch baktericidem Immunserum nunmehr die Bakterienauflösung sich auch im hohlen Objectträger genau so wie im lebenden Organismus vollzieht, und weiterhin Bordet, dass in ganz frischem, erst kurze Zeit dem Thiere entzogenen Immunserum das Pfeiffer'sche Phänomen, wie der ganze Vorgang genannt wurde, sogar ohne Zusatz normalen Serums in vitro eintritt. Diese Metschnikoff-Bordet'schen Versuche wurden Jahre lang nicht weiter beachtet, trotzdem sie, wie wir im ferneren Verlaufe sehen werden, als grundlegend für die gesammte Erkenntniss der baktericiden Immunität aufzufassen sind. — Die neue Phase in der Erforschung der Wirkungsweise der baktericiden Immunsera, die nun folgte, gründet sich nun nicht so sehr auf Experimente mit baktericiden, als vielmehr mit hämolytischen Seris. Bereits Buchner⁴ hatte auf die Analogie zwischen baktericider und globulicider, d. h. blutkörperchenlösender Kraft des normalen Serums hingewiesen. Besonderes Interesse für die Immunitätslehre gewann indessen diese globulicide oder hämolytische Fähigkeit des Serums erst, als Bordet⁵ im Anschluss an die Arbeit von Belfanti und Carbone zeigte, dass dieselbe genau wie die baktericide Kraft des normalen Serums gegenüber einer bestimmten Art durch Vorbehandlung eines Thieres mit dieser Art ungemein gesteigert werden kann. Behandelt man also beispielsweise ein Kaninchen durch Injectionen mit Meerschweinchenblut vor, so erzielt man bei dem Kaninchen ein Serum, das einen gegenüber dem Werth des normalen Serums ungemein erhöhten Lösungswerth für Meerschweinchenblutkörperchen im Reagensglase besitzt, aber auch nur für diese Blutkörperchenart, für alle übrigen ist der Lösungswerth nicht grösser als der des normalen Kaninchenserums. Es entsteht

¹ R. Pfeiffer, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1896.

² Metschnikoff, *Annales de l'Institut Pasteur*. 1895.

³ Bordet, *Ebenda*.

⁴ Buchner, *Münchener med. Wochenschrift*. 1892.

⁵ Bordet, *Annales de l'Institut Pasteur*. T. XII.

also, wie diese Versuche Bordet's ergaben, durch Vorbehandlung eines Thieres mit dem Blute einer anderen Spezies ein spezifisch hämolytisches Serum für die Erythrocyten der Art, von welcher die injicirten Blutkörperchen stammen. Bordet¹ konnte nun weiter zeigen, dass die Wirkung des hämolytischen Serums auf dem combinirten Ineinandergreifen zweier im Serum enthaltenen Substanzen beruhe, einer Substanz, welche die Erhitzung auf 55° aushält, und einer anderen sehr labilen, welche bei dieser Temperatur zerstört wird und schon im normalen Serum vorhanden ist. Denn Zusatz einer geringen Menge normalen Serums zu dem auf 55° erhitzten, also inactivirten Serum, stellte dessen hämolytische Kraft wieder her. Die erstere nannte Bordet *substance sensibilatrice* und vindicirte ihr die Rolle, das Blutkörperchen für die Einwirkung der letzteren, welche eine Art verdauenden Fermentes ist und von Bordet als identisch mit dem ebenfalls bei 55° zu Grunde gehenden Buchner'schen Alexin des normalen Serums bezeichnet wurde, empfänglich zu machen.

Die weiteren Fortschritte in dieser Lehre von den Hämolysinen, welche wir wegen ihrer Analogie mit den baktericiden Immuneris und zum Verständniss der gesamten folgenden Arbeit für den diesen Forschungen ferner stehenden Leser etwas genauer referiren müssen, knüpfen sich nun an die Namen von Ehrlich und Morgenroth.² Diese Autoren konnten zeigen, dass der Träger der Specificität eines Hämolysins diejenige Substanz im Serum ist, welche die Erhitzung auf 55° aushält, und welche sie als Immunkörper bezeichneten. Der Immunkörper hat eine maximale Affinität nur zu denjenigen Erythrocyten, für welche das betreffende Serum hämolytisch ist. Die Bindung des Immunkörpers an sein rothes Blutkörperchen ist eine chemische und sehr feste. Versetzten die Autoren beispielsweise ein Hammelblut lösendes inactivirtes Hämolysin mit Hammelblutkörperchen und centrifugirten ab, so wurde aus dem Serum der gesamte Immunkörper für Hammelblut von den rothen Blutkörperchen an sich gerissen. Machten sie den gleichen Versuch mit einer anderen Blutkörperchenart, so blieb der Immunkörper in der Flüssigkeit. Daraus geht also hervor, dass der Träger der Specificität des hämolytischen Serums der Immunkörper ist. Ehrlich und Morgenroth konnten nun weiter zeigen, dass der Immunkörper nicht nur eine spezifische Affinität zu dem aufzulösenden Blutkörperchen, sondern auch zu den im normalen Serum stets vorhandenen auflösenden Fermenten, dem Alexin Buchner's und Bordet's, besitzt. Dieses verdauende Ferment des normalen Serums, das bei 55°

¹ Bordet, *Annales de l'Institut Pasteur*. 1899 u. 1900.

² Ehrlich und Morgenroth, Zur Theorie der Lysinwirkung, sowie vier Aufsätze über „Hämolsine“. *Berliner klin. Wochenschrift*. 1899, 1900 u. 1901.

zerstört wird, nannten diese Autoren Complement. Die Rolle des Immunkörpers besteht also darin, durch diese beiden einerseits am Blutkörperchen, andererseits am Complemente angreifenden haptophoren Gruppen (Bindungsgruppen) das Complement, welches selbst keine Bindungsaffinität zu den Erythrocyten hat, an diesen zu ketten und so die auflösende, zymotoxische Gruppe des Complementes auf das Blutkörperchen wirken zu lassen. Ehrlich und Morgenroth¹ zeigten dann ferner, dass auch bei den im normalen Serum schon vorkommenden Hämolytinen der Mechanismus genau derselbe ist, wie bei diesen durch künstliche Vorbehandlung von Thieren mittels Blutes gewonnenen sogenannten specifisch hämolytischen Serumarten. So löst beispielsweise das normale Ziegen Serum von Haus aus gleichzeitig Meerschweinchen- und Kaninchenblut. Es ist nun darin nicht etwa ein einziger Körper, welcher zu diesen beiden Blutkörperchenarten gleichzeitig Affinität hat, sondern es befinden sich in demselben neben einander, wie Ehrlich und Morgenroth durch die elective Entziehung mittels zugesetzter Meerschweinchen- oder Kaninchenblutkörperchen zeigen konnten, zwei Immunkörper, von denen der eine specifisch für die erstere, der andere für die letztere Erythrocytenart ist.

Diese Versuche der genannten Autoren mit den normalen, also nicht vorbehandelten Thieren entstammenden hämolytischen Serumarten sind nun in principieller Beziehung sehr wichtig. Wie wir oben gesehen haben, sah man einen Hauptunterschied der sogenannten specifisch baktericiden Immunsera gegenüber den baktericiden normalen Sera darin, dass erstere in minimalen Quantitäten nur eine einzige Bakterienart specifisch beeinflussen, während letztere gleichzeitig mehrere Arten, z. B. Typhus, Cholera u. A. m., abtödteten. Man sah also das Buchner'sche Alexin des normalen Serums als eine einheitliche, sagen wir verdauende Substanz an, welche gleichzeitig alle möglichen Arten Bakterien und Blutkörperchen aufzulösen vermag, während in dem specifisch baktericiden Serum künstlich immunisirter Thiere nur eine specifisch auf die betreffende Bakterienart abgestimmte Substanz sein sollte. Die Umstimmung unserer Kenntnisse in dieser Hinsicht durch die obigen Versuche sind nun ganz klar. Auch das im normalen Serum vorhandene Complement besitzt für jede Zelle, welche es zur Auflösung bringt, einen specifischen Immunkörper, ohne diesen vermag das Complement überhaupt nicht zu wirken, und darin besteht also ein Grundunterschied in dem, was Buchner Alexin und Ehrlich Complement nennt. Die scheinbare Nichtspecifität der normalen baktericiden oder globuliciden Sera wird nur dadurch hervorgerufen, dass gleichzeitig mehrere Immunkörper vorhanden sind. Im baktericiden

¹ A. a. O.

bezw. hämolytischen Immunserum dagegen ist in Folge des Immunisirungsprocesses ein einzelner Immunkörper, nämlich der, welcher zu der zur Vorbehandlung verwendeten Zellenart die specifische Affinität besitzt, einseitig stark vermehrt, und daher wirkt dieses in Verdünnungen specifisch nur auf die eine Art.

Somit ergeben sich aus diesen Experimenten folgende Grundthatsachen für die hämolytischen Sera:

1. Die Wirkung beruht auf dem Zusammenwirken von Immunkörper und Complement.

2. Im Immunserum ist nur ein specifischer Zwischenkörper vermehrt, dies ist der einzige Unterschied gegenüber dem normalen Serum.

3. In älteren Immunseris ist nur Zwischenkörper vorhanden, da das sehr labile Complement rasch seine Wirkung verliert.

Diese Thatsachen wurden theils per analogiam von den hämolytischen Seris auf die baktericiden übertragen, theils wurden sie auch durch Versuche mit baktericiden Seris als auch für diese geltend von Bordet bewiesen.

Indessen sind fast alle diese Befunde, soweit sie überhaupt mit baktericiden Seris und Bakterien angestellt wurden, ausserhalb des lebenden Organismus, in vitro vorgenommen worden, so dass stets vielfach der Einwand dagegen erhoben wurde, sie seien für die Vorgänge bei der Immunität in vivo nicht beweisend. — So beziehen Forscher wie Baumgarten¹ und Walz² sowie A. Fischer³ die Auflösung der lebenden Bakterien im extravasculären Serum nicht auf die biologische Thätigkeit eines in dem Serum vorhandenen Fermentes, also des Alexins oder Complementes, sondern führen dieselbe auf physikalische in Veränderung der osmotischen Verhältnisse gelegene Ursachen, auf Plasmolyse zurück. — Diese Forscher und mit ihnen eine grosse Anzahl anderer halten durch die bisherigen Versuche in vitro die Existenz von Complementen in vivo für nicht bewiesen. Wenn dem so wäre, dann würde natürlich die gesammte oben auseinandergesetzte Erklärung für die Wirkung der baktericiden Immunsera im lebenden Organismus in sich zusammenfallen, da ja, wie erinnernlich, nach dieser ohne die Complemente des normalen Serums eine Wirkung der baktericiden Immunsera ausgeschlossen ist.

Ich habe mir daher die Frage vorgelegt, ob es nicht möglich ist, auf experimenteller Grundlage die feineren Vorgänge bei der Wirkung des

¹ *Berliner klin. Wochenschrift.* 1899.

² *Ehenda.*

³ *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXV. 1900.

baktericiden normalen und Immunserums, ferner bei derjenigen der antitoxischen Sera sowie andererseits bei der activen Immunität im lebenden inficirten Thiere zu klären. Damit komme ich zu der eigentlichen Aufgabe dieser Arbeit.

II. Experimenteller Theil.

A. Ueber die natürliche Immunität.¹

Es ist wohl allbekannt, dass zur Erklärung der natürlichen Immunität zwei hauptsächliche Forschungsrichtungen bisher herangezogen wurden, von denen die eine die Thätigkeit der polynucleären Leukocyten, die andere die baktericide Wirkung des extravasculären Serums als ausschlaggebend für die angeborene Resistenz gegenüber gewissen Infectionen zu beweisen suchte. — Diese beiden Anschauungen, welche sich anfangs schroff und einander ausschliessend gegenüberstanden, näherten sich im Verlaufe der Forschung in der Art, als die meisten Experimentatoren zu dem Schlusse kamen, dass die Quelle der im normalen Serum vorhandenen baktericiden Stoffe die Leukocyten seien, durch deren Zerfall also die betreffenden Substanzen, das Alexin Buchner's, in das Serum gelange. — Dieser Ansicht standen und stehen allerdings noch eine nicht geringe Zahl Forscher, an deren erster Stelle, wie schon oben erwähnt, Baumgarten zu nennen ist, gegenüber, welche das vitale Vorhandensein und daher auch die vitale Wirksamkeit des Alexins überhaupt in Abrede stellen. Wir haben also hier ein Gebiet, auf welchem der Forschung noch ein weiter Raum gegeben ist.

Nach den in der Einleitung gegebenen Auseinandersetzungen haben wir uns nach Ehrlich einen bakteriolytischen Complex aus zwei ineinandergreifenden Körpern, einem mit zwei haptophoren Gruppen versehenen Immunkörper und einem dazu einpassenden Complemente, das also eine zu dem Immunkörper passende haptophore und eine verdauende zymotoxische Gruppe besitzt, vorzustellen. Während nun Bordet² und Buchner³ annehmen, dass diese zymotoxische Function an eine einzige im Serum vorhandene Substanz gebunden sei, dass es also nur ein Complement gebe, das zu allen Immunkörpern des Serums passe und deshalb allein alle morphologischen Bestandtheile, Blutkörperchen, alle Arten von

¹ Einen kleinen Theil der hier zu besprechenden Experimente habe ich bereits in Nr. 1 der *Deutschen med. Wochenschrift*, 1901, veröffentlicht.

² A. a. O.

³ *Münchener med. Wochenschrift*. 1900.

Bakterien und andere Zellen aufzulösen vermöge, nimmt Ehrlich auf Grund seiner Experimente mit Morgenroth das Vorhandensein einer grossen Reihe verschiedener, wenn auch sehr ähnlicher Complemente im Serum an, welche mit ihrer haptophoren Gruppe nur zur complementophilen Gruppe bestimmter Immunkörper passen und daher auch nur bestimmte Zellen aufzulösen vermögen, eine Ansicht, die jetzt auch Metschnikoff theilt. Ich werde am Schlusse noch Gelegenheit haben, auf die Frage der Vielheit der Complemente einzugehen, welche ich auf Grund meiner Experimente im Sinne Ehrlich's beantworten muss, und will daher für den Augenblick nicht länger dabei verweilen.

Um also über das Vorhandensein bezw. die Wirkung baktericider Kräfte im lebenden normalen Organismus Gewissheit zu erlangen, war der Versuchsplan nach dem soeben Auseinandergesetzten ganz klar gegeben: Es musste eine der beiden Componenten des baktericiden Serums und zwar entweder der Immunkörper oder das zu seiner complementophilen Gruppe passende Complement im Thierkörper ausgeschaltet werden. Dann konnte eine baktericide Wirkung, die ja an das Ineinandergreifen dieser beiden Complexe gebunden ist, nicht mehr eintreten, und es musste sich dieser Ausfall, falls wirklich dieser Mechanismus der baktericiden Function des normalen Serums ein vitaler Vorgang und mit der angeborenen Resistenz ursächlich zusammenhängender ist, in einer Herabsetzung der Resistenz gegenüber gewissen Infectionen zeigen.

In der That ist die Ausschaltung jedes dieser beiden Componenten durch Bindung mittelst Antikörper möglich. Wie nämlich Bordet¹ und Ehrlich mit Morgenroth² gezeigt haben, lässt sich durch Vorbehandlung von Thieren mit hämolytischem Immunkörper ein Anti-Immunkörper und ferner durch Vorbehandlung von Thieren mit frischem, normalem, also complementhaltigem Serum ein Anticomplement erzielen. Der Zusatz entweder des einen oder des anderen zu dem betreffenden Hämolysin hindert dessen Wirkung, indem im ersten Falle der Zwischenkörper, im zweiten das Complement von dem specifischen Antikörper gebunden wird. Ich habe bei meinen Experimenten vorgezogen, mit Anticomplement zu arbeiten, also die Complemente im lebenden Organismus zu binden zu versuchen und die Wirkung dieses Vorganges auf die natürliche, künstliche passive und active Immunität des Thieres zu beobachten. Dies ist mir bei meinen Experimenten gelungen.

Zu diesem Behufe musste ich mir, da ich die Untersuchungen grössten-

¹ A. a. O.

² A. a. O.

theils an Meerschweinchen ausführte, Meerschweinchen-Anticomplement herstellen, also ein Serum, welches die im normalen Meerschweinchen-serum vorhandenen Complemente zu binden vermag. Dies gelingt sehr leicht, indem man Kaninchen nach dem Vorgange Bordet's und Ehrlich's mit ganz frischem, also möglichst viel Complemente enthaltendem normalen Meerschweinchen-serum vorbehandelt. Nach einiger Zeit, etwa 14 bis 20 tägiger subcutaner Vorbehandlung mit je 6^{cem} Serum in 1 tägigen Intervallen, wird das Serum des Kaninchens entzogen, 1 Stunde auf 55° erhitzt und in vitro auf Anticomplement geprüft. Man kann diese Prüfung eben so gut an einem baktericiden als an einem hämolytischen Serum ausführen, doch ist letztere, da sofort und leicht sichtbar, weit bequemer.

Ich pflegte dieselbe folgendermaassen vorzunehmen: Normales Meerschweinchen-serum ist für Kaninchenblut nicht stark, aber deutlich lösend.¹

Inactivirt man nun Meerschweinchen-serum durch halbstündiges Erwärmen auf 55°, so wird durch Zusatz einer kleinen Menge frischen Meerschweinchen-serums in Folge des darin enthaltenen Complementes die Lösungskraft wiederhergestellt. Mischt man indessen vor dem Zusetzen des frischen complementhaltigen Meerschweinchen-serums diesem abgestufte Mengen von Serum eines mit Meerschweinchen-serum vorbehandelten Kaninchens zu, so bleibt nun, bei Erreichung der genügenden Menge, die Reactivirung des inactiven Meerschweinchen-serums aus, indem die haptophore Gruppe des Complementes im frischen Meerschweinchen-serum von dem Anticomplement des Kaninchen-serums gesättigt und so an dem Zutritt zur complementophilen Gruppe des Zwischenkörpers verhindert wird. Noch schöner sichtbar tritt die Wirkung des Anticomplementes auf, wenn man, wie Bordet, statt normalen inactivirten Meerschweinchen-serums, solches von einem vorher mit Kaninchenblut vorbehandelten Meerschweinchen verwendet. Die Lösungskraft für Kaninchenblut eines derartigen Serums nach Reactivirung ist natürlich weit stärker als diejenige normalen Meerschweinchen-serums, und daher ist auch der sichtbare Unterschied, welchen der Zusatz von Complement und von Complement-Anticomplementmischung hervorruft, ein weit prägnanterer.

Allerdings bestimmen wir mit dieser Methode nur das dem Kaninchen-hämolytischen Complemente entsprechende Anticomplement. Da wir indessen, wie schon oben kurz bemerkt, im Serum sehr viele verschiedene Complemente und daher im Anticomplementserum diesen entsprechende Anticomplemente anzunehmen haben, so giebt sensu strictiori diese quantitative

¹ Ich verwendete stets 5^{cem} 5 procent. Kaninchenblutaufschwemmung in 0.85^{cem} NaCl-Lösung. Die Blut-Serummischungen blieben 2 Stunden bei 37°.

Bestimmung eines einzigen hämolytischen Anticomplementes noch keinen sicheren Massstab über den Gehalt an anderen, besonders zu baktericiden Complementen passenden Anticomplementen. In der That sind mir einige Male Serumarten vorgekommen, welche nur sehr wenig hämolytisches Anticomplement und trotzdem, wie aus Versuchen mit baktericidem Immunserum hervorging, einen sehr starken Gehalt an baktericidem Anticomplement gegenüber Typhus besaßen, eine Thatsache, die gleichfalls sicher für die Vielheit der Complemente spricht. In der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle dagegen konnte ich, falls die Prüfung das Vorhandensein von zu hämolytischem Complement passenden Anticomplement ergab, stets auch das Vorhandensein entsprechender Mengen der den baktericiden Complementen entsprechenden Anticomplemente nachweisen, so dass also die obige Methode einen für praktische Zwecke genügenden Rückschluss auch auf die Quantität der übrigen Anticomplemente gestattet. Der Anticomplementgehalt im Serum ist genügend, wenn 2 Theile des, wie schon oben angegeben, vorher eine Stunde auf 55° erhitzten, anticomplementhaltigen Serums einen Theil frischen Meerschweinchenserums neutralisiren. Sind also beispielsweise zum Reactiviren 0.3^{cem} frischen Meerschweinchenserums nöthig, so müssen 0.6^{cem} Anticomplement diese reactivirende Wirkung aufheben.¹

Ich habe nun meine Experimente, die zunächst die Frage betrafen, ob überhaupt in vivo Complemente vorhanden sind und welche Rolle dieselben bei der natürlichen Resistenz spielen, hauptsächlich an Meerschweinchen mit Typhus abdominalis, ausgeführt. Der Typhusbacillus eignet sich zu diesen Versuchen aus mehreren Gründen besonders gut. Der Meerschweinchenorganismus besitzt gegenüber der Infection mit Typhusbacillen eine ausgesprochene angeborene Resistenz, so dass er auch von der virulentesten Cultur grosse Mengen Typhusbacillen für sich unschädlich zu machen vermag und erst bei der Infection mit relativ grossen Mengen Bacillen, für welche seine natürlichen Schutzkräfte nicht mehr ausreichen, der Infection erliegt. Es genügt also für die Infection mit Typhus nicht etwa wie mit Milzbrand oder Tuberculose eine einfache Impfung mit einem oder mehreren Bacillen, sondern es bedarf zur Tödtung des Thieres der Injection von Millionen Typhusbacillen, und selbst bei diesen Massen geht das Thier erst sicher zu Grunde, wenn wir die Infection direct in das Peritoneum verpflanzen. Bei subcutaner Infection liegt die Dosis letalis certe efficax noch bedeutend höher. Diese ausgesprochene natürliche Resistenz lässt sich nun, wie Issaeff² und

¹ Ich habe bei meinen Versuchen oft auch weit stärkeres Anticomplement erzielt, doch ist dies unnöthig.

² Diese Zeitschrift. Bd. XVI.

R. Pfeiffer und Kolle¹ zeigten, sehr leicht noch erhöhen, indem die subcutane oder besonders intraperitoneale vorherige Injection aller möglichen Flüssigkeiten, normales Serum, Bouillon, Urin, Tuberculin, andersartige Culturen u. s. w., die Meerschweinchen gegenüber dem mehrfachen Multiplum einer für normale Thiere sicher tödtlichen Typhusdosis widerstandsfähig macht. Ja selbst die gleichzeitig mit der Culturinjection vorgenommene Injection von allen möglichen Flüssigkeiten, besonders normalen Serums, erhöht die Resistenz sehr und setzt die tödtliche Dosis bedeutend herauf. So schützt 1 bis 2 ^{cem} normalen Serums, gleichzeitig mit der Cultur gegeben, Meerschweinchen gegen eine Oese sehr virulenter Typhusbacillen, während dieselbe Menge Cultur in 1 ^{cem} Bouillon aufgeschwemmt alle Thiere tödtet. Das Vehikel und dessen Volum, in welchem die betreffende Typhusculturmengung suspendirt ist, spielt also bei Typhusversuchen wegen dieser leicht zu erhöhenden angeborenen Resistenz der Meerschweinchen nach Issaëff, R. Pfeiffer und Kolle eine hervorragende Rolle. Aus allen diesen Ursachen ist die Typhusinfection an Meerschweinchen ein vorzüglich geeignetes Experimentalgebiet zu Studien über die angeborene Resistenz, zumal wir bei ihr alle intraperitonealen Vorgänge während des Versuches durch kleine mittels Glascapillaren entnommene Exsudatproben mikroskopisch verfolgen können.

Die von mir verwendete Typhuscultur hat eine mittlere Virulenz, so dass Meerschweinchen von circa 200 ^{gramm} bei intraperitonealer Infection mit $\frac{1}{15}$ Oese (zu 2 ^{mg} Fassungsgewicht) einer 24stündigen Agarcultur in 1 ^{cem} Bouillon aufgeschwemmt, erst subcut in 5 bis 6 Tagen zu Grunde gehen, bei geringeren Mengen als $\frac{1}{20}$ Oese am Leben bleiben, die intraperitoneale Infection mit $\frac{1}{2}$ und 1 Oese dieser Cultur in 1 ^{cem} Bouillon tödtet ausnahmslos innerhalb 10 Stunden. Die gleichzeitige intraperitoneale Injection von 2 bis 3 ^{cem} normalen Kaninchenserums erhöht die angeborene Resistenz gegenüber dieser Cultur derart, dass unter diesen Umständen selbst die intraperitoneale Injection von 1 Oese Typhus von sämtlichen Thieren überstanden wurde. Schon nach $\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ Stunde war unter diesen Umständen das Peritoneum der infectirten Thiere frei von beweglichen Typhusbacillen, also alle Bakterien durch die natürlichen Kräfte des Organismus abgetödtet und in Auflösung begriffen.

Welchen Einfluss auf diese natürliche Resistenz hat nun die gleichzeitig mit der Infection erfolgende Einverleibung von Serum, das gegenüber den Complementen des Meerschweinchen-serums anticomplementhaltig ist? Nachfolgende Versuchstabelle I möge dies zeigen.

¹ Diese Zeitschrift. Bd. XXI.

Tabelle I.

Meerschw. I	Meerschw. II	Meerschw. III	Meerschw. IV
5. XII. 1900. $\frac{1}{25}$ Oese Typh. in 1 ^{cem} Bouillon gleichzeitig mit 3 ^{cem} Anticomplement-Ser. intraperitoneal, nach 1 Stunde im Periton. massenhaft bewegliche Typhusbac. Abends †. Obduction: massenhaft Typhusbac. im Periton.	5. XII. 1900. $\frac{1}{25}$ Oese Typh. in 1 ^{cem} Bouillon gleichzeitig mit 2 ^{cem} Anticomplement-Ser. intraperitoneal, nach 1 Std. derselbe Befund wie vorstehend. 6. XII. † gefunden. Obduction: Typhusbacillen im Periton.	5. XII. 1900. $\frac{1}{25}$ Oese Typh. in 1 ^{cem} Bouillon intraperitoneal gleichzeitig mit 3 ^{cem} normalen, vorher auf 55° erwärmten Kaninchen-Serum, nach 1 Stunde Peritoneum fast steril. 4. XII. munter, lebt.	5. XII. 1900. $\frac{1}{25}$ Oese Typhus in 1 ^{cem} Bouillon intraperitoneal, nach 1 Stunde im Periton. wenige unbewegliche Typhusbacillen. 8. XII. munter, lebt.

Der vorstehende Versuch I, den ich an einer grösseren Reihe von Meerschweinchen mit von verschiedenen Kaninchen stammendem Anticomplemente stets mit dem gleichen Erfolge wiederholte, ergibt uns ein sehr wichtiges und klares Resultat. Die Einverleibung von Anticomplement setzt die natürliche Resistenz des Meerschweinchens gegenüber der Typhusinfektion stark herab. Während alle Thiere ohne Anticomplementverabreichung die Typhusbacillen vernichteten und am Leben blieben, sind die mit Anticomplement acut der fortschreitenden Infection erlegen. Diese Herabsetzung der natürlichen Resistenz durch die Anticomplemente ist um so stärker, als, wie schon erwähnt, die gleichzeitige Injection von normalem nicht anticomplementhaltigem Kaninchenserum im Gegentheil die angeborene Resistenz bedeutend erhöht, so dass die Thiere dann selbst sehr hohe Dosen von Typhus vertragen, wie nachfolgender Versuch zeigt.

Tabelle II.

Meerschw. I	Meerschw. II	Meerschw. III	Meerschw. IV
1. XI. 1900. 1 Oese Typhus + 3 ^{cem} Anticomplement intra-per., nach 1 Stunde massenhaft bewegl. Typhusbacillen, zahlreiche Leukocyten. Abends †.	1. XI. 1900. 1 Oese Typhus + 3 ^{cem} norm. Kaninchenserum (vorher 1 Stunde auf 58° erhitzt) nach 1 Stunde Peritoneum fast steril. 2. XI. munter lebt.	1. XI. 1900. 3 ^{cem} Anticomplement intra-peritoneal. Munter, lebt.	1. XI. 1900. 1 Oese Typhus in 1 ^{cem} Bouillon. Abends †.

Wir sehen aus vorstehendem Versuche, dass in der That normales Kaninchenserum die Resistenz stark erhöht, während das Thier mit der gleichen Menge Anticomplementserums an dieser starken Dose natürlich acut zu Grunde ging. Thier III zeigt uns, dass die Einverleibung von 3^{cem} Anticomplement allein nicht die geringsten krankhaften Störungen

bei Meerschweinchen hervorruft. Die gleichen Versuche habe ich auch mit *Staphylococcus aureus* an intraperitoneal inficirten Meerschweinchen gemacht. Dieselben ergaben ganz analoge Resultate, weshalb ich sie der Kürze halber hier nicht in extenso anführe.

Da nun, wie wir aus den Untersuchungen von Bordet¹, Ehrlich und Morgenroth² wissen, ein Anticomplement ein streng spezifischer Körper ist, der ausschliesslich nur Complement bindet und ausschaltet, genau wie beispielsweise das Diphtherie-Antitoxin das Diphtherie-Toxin, so können wir aus den vorstehenden Versuchen den wichtigen Schluss ziehen, dass im lebenden Organismus und nicht nur im postmortalen extravasculären Serum Complemente bezw. Alexine³ vorhanden sind und diesen eine bedeutende Rolle bei den Ursachen der angeborenen Resistenz zukommt, wie dies Buchner u. A. seit Langem in ihren Arbeiten vertraten.

Injectiren wir nun das anticomplementhaltige Serum statt gleichzeitig mit der Cultur mehrere Stunden vorher und inficiren nachher, so tritt keine Herabsetzung der Resistenz mehr ein. Es erklärt sich dies leicht aus den Resultaten der unter meiner Leitung angefertigten Arbeit von Schütze und Scheller⁴, welche auf einem anderen Wege das intravitale Vorhandensein von Complementen und deren Aufbrauch nachwiesen sowie vor Allem zeigten, dass die Regeneration der gebundenen bezw. verbrauchten Complemente bereits nach einigen Stunden wieder vollendet ist. Nachfolgende Versuche (Tabelle III) zeigen dies.

Fragen wir uns weiter, ob diese von uns in den bisherigen Versuchen erwiesene Rolle der Complemente oder Alexine für die natürliche Resistenz die einzige Ursache für diese, sowie überhaupt für die angeborene Immunität ist, so müssen wir dies verneinen. Ich werde später noch auf den ersteren Punkt zurückkommen. Hier möchte ich vor Allem nunmehr die zweite Frage beantworten, ob wir eine ursächliche Rolle der Complemente für alle Arten von natürlicher Immunität annehmen dürfen.

¹ A. a. O.

² A. a. O.

³ Auf den Unterschied zwischen dem Buchner'schen und Bordet'schen einheitlichen Alexin und den multiplen aus haptophorer und zymotoxischer Gruppe bestehenden Ehrlich'schen Complementen habe ich schon vorher hingewiesen. — Inzwischen ist sowohl Müller (*Centralblatt für Bakteriologie*, 1901) wie Ehrlich u. Morgenroth (*Berliner klin. Wochenschrift*) der thatsächliche experimentelle Beweis gelungen, dass die Complemente aus haptophorer und zymotoxischer Gruppe bestehen. Die inactivirten Complemente, welche die zymotoxische Gruppe in Folge Erwärmung auf 55° verloren haben, dagegen die thermostabilere haptophore Gruppe noch besitzen und daher auch noch Anticomplemente erzeugen können, nennt Ehrlich in Analogie zu den Toxoiden Complementoide.

⁴ Diese Zeitschrift. Bd. XXXVI. S. 459.

Tabelle III.

Meerschweinchen I	Meerschweinchen II
9. I. 1901. 3 ^{com} Anticomplement-Serum intraperitoneal, nach 5 Stunden 1 Oese Typhus intraperitoneal, nach 1 Stunde fast steril, sehr starke Leukocytose im Peritoneum. 10. I. munter, lebt.	21. I. 1901. 3 ^{com} Anticomplement-Serum intraperitoneal. — 22. I. 1 Oese Typhus intraperitoneal, nach 1 Stunde sehr wenige, theils degenerirte unbewegliche Typhusbacillen, massenhaft Leukocyten. 23. I. munter, lebt.

Auch die natürliche Immunität hat ihre verschiedenen Grade, wie die künstliche. Während, wie wir gesehen haben, das Meerschweinchen von Haus aus eine Resistenz gegen Typhus besitzt, so dass es niemals spontan an Typhusinfection erkrankt, grösseren einverleibten Mengen von Typhusbacillen aber sicher erliegt, so können wir von diesem Punkte an eine genaue Stufenleiter der natürlichen Immunität bei verschiedenen Thierarten für gewisse Infectionen bis herauf zu vollständiger Unempfänglichkeit feststellen. So besitzt die Taube für Milzbrand schon einen viel höheren Grad der natürlichen Immunität, für Tetanus einen noch stärkeren, und für Influenzabacillen, Lepra (excidirte und emulsionirte Knoten mit massenhaften Bacillen) u. s. f. verhalten sich unsere Laboratoriumsthierc völlig refractär.

Ich habe nun allen diesen Infectionen gegenüber den Einfluss der Complemente durch Bindung mittelst Anticomplemente studirt. Nur für die Immunität der Tauben gegenüber Milzbrand konnte ich, und auch hier möchte ich mich sehr zurückhaltend aussprechen, nach meinen Experimenten vielleicht einen Zusammenhang zwischen der natürlichen Immunität und den Complementen des Serums nachweisen, indem von den mit Anticomplement¹ behandelten und gleichzeitig subcutan inficirten Tauben ca. ein Drittel mehr der Infection erlagen als von den Controlthieren. Doch musste auch in diesen Fällen die Infection eine sehr starke sein, eine grosse Oese einer hochvirulenten Cultur. Also jedenfalls ist hier ausser den Complementen noch ein anderer Factor die Hauptursache der Immunität.

Bei den übrigen obengenannten Infectionen: Influenzabacillen, Lepra, gegen welche, wie oben erwähnt, Meerschweinchen sich völlig refractär verhalten, konnte ich einen Einfluss der Anticomplemente überhaupt nicht verzeichnen. Die Immunität der Meerschweinchen gegenüber diesen Affectionen muss also noch auf anderen Ursachen beruhen als die an-

¹ Das Anticomplement wurde durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Taubenserum gewonnen.

geborene Resistenz gegenüber Typhus und Staphylokokken, falls wir nicht die unwahrscheinliche Annahme machen wollen, dass gerade die für diese Infection in Frage kommenden Complemente keine Anticomplemente bildeten und daher von unserem Anticomplementserum nicht gebunden wurden. Ich kann daher auf Grund aller dieser Experimente den Complementen bezw. Alexinen nur eine ausschlaggebende intravitale Rolle zuschreiben für die Ursachen der angeborenen „Halb-Immunität“, wie ich diesen Zustand nennen möchte, bei dem also Individuen beträchtlichen Mengen eines Infectionserregers widerstehen, demnach niemals spontan an der betreffenden Infection erkranken, grösseren eingebrachten Mengen aber regelmässig erliegen. Es entspricht, wie wir sehen, dieser Zustand am meisten dem, was wir in der menschlichen Pathologie als Disposition und Prädisposition bezeichnen. Weiterhin sind die Complemente, wie sich leicht im Experimente zeigen lässt, die Ursache für den acuten oder subacuten bezw. chronischen Verlauf mancher Infectionen, wie nachfolgender Versuch demonstirt.

Tabelle IV.

Meerschweinchen I	Meerschweinchen II
4. I. 1901. $\frac{1}{15}$ Oese Typhus und 3 cem Anticomplement intraperitoneal.	4. I. 1901. $\frac{1}{15}$ Oese Typhus intraper.
5. I. Morgens † gefunden, im Peritoneum sehr viele Typhusbacillen.	5. I. munter.
	6. I. „
	7. I. magert ab.
	8. I. „
	9. I. „
	10. I. †. Im Peritoneum sehr viele Leukocyten, mässig viele Typhusbacillen.

Nachdem wir durch die bisherigen Versuche die Wichtigkeit der Complemente für viele Vorgänge bei Infectionen kennen gelernt haben, wollen wir uns nunmehr zur Erörterung der Frage nach der Quelle der Complemente wenden. Auch diesen Punkt habe ich experimentell durch den Thierversuch zu lösen versucht, da die bisherigen Experimente in vitro, welche in den Leukocyten die Quelle der baktericiden Kraft des Serums suchten und in der Art angestellt wurden, dass man Leukocyten auflöste und den Extract auf Baktericidität prüfte, oder die baktericide Kraft leukocytenreicher Exsudate mit der des Serums verglich, keine sichere Entscheidung der Frage brachten, ob die Leukocyten wirklich die Quelle der baktericiden Kraft des Serums seien. Metschnikoff und Buchner sind die Hauptverfechter der Ansicht, dass die Leukocyten die

Matrix der baktericiden Körper seien, eine Ansicht, welche durch die Experimente dieser Autoren sowie von Hahn, Schattenfroh, Bail, Havet, Jacob, van der Velde, Denys, Laschtschenko u. A. m. gestützt, von dem leider so früh verstorbenen Moxter dagegen auf Grund seiner Experimente bestritten wurde.

Diese Frage dürfte nun durch Versuche ausserhalb des lebenden Organismus überhaupt schwer einwandsfrei zu beantworten sein. Denn einerseits ist das Maceriren und Auflösen der Leukocyten ein immerhin so eingreifender Act, dass selbst wenn in den Leukocyten Complemente vorhanden sind, diese labilen Körper unter diesen Umständen zum grössten Theil zerstört werden. Andererseits ist ein Extract von Leukocyten ein chemisch und physikalisch so sehr von den gewöhnlichen Nährböden unterschiedenes Medium, dass auch beim positiven Ausfalle, also beim Untergange vieler Bakterien in demselben, die Gegner der vitalen Auffassung der baktericiden Kräfte genügend Anhaltspunkte gegen das Beweisen eines solchen Versuches haben.

Dahingegen ist dieser Punkt ganz einwandsfrei zu lösen, wenn es gelingt, durch Vorbehandlung von Thieren mittels Leukocyten, welche von jeder Spur Serums befreit sind, spezifische Anticomplemente zu erzielen. Ich habe derartige Versuche angestellt, indem ich Meerschweinchen, längere Zeit hindurch, mehrmals gewaschene und abcentrifugirte sterile Kaninchenleukocyten aus Aleuronat-exsudaten der Pleura intraperitoneal injicirte. In der That erhielt ich sodann in dem Serum dieser Meerschweinchen schwache aber deutliche Anticomplemente gegenüber den Complementen des Kaninchenserums. Ich prüfte dieselben in der Art, dass ich zu frischem Kaninchenserum, welches Ziegenblut löst, das Anticomplement in genügender Menge zumischte und constatirte, dass dann die Lösung ausblieb bzw. verringert wurde, während vermehrter Zusatz von Complement die Lösungsfähigkeit wieder herstellte. Tabelle V möge einen derartigen Versuch zeigen.

Tabelle V.

Grosses Meerschweinchen.

29. XII. 1900. Die drei Mal mit physiol. Kochsalzlösung gewaschenen und abcentrifugirten Leukocyten aus zwei Pleura-Exsudaten von Kaninchen intraperitoneal.

6. I. 1901. desgl.

12. I. " "

18. I. " "

24. I. " "

3. II. Meerschweinchen wird entblutet, das abgeschiedene Serum eine Stunde auf 56° erwärmt.

Prüfung des Serums vorstehenden Meerschweinchens
auf Anticomplement.

5. II. 1901. 3^{cem} 5 procent. Ziegenblut in physiol. NaCl-Lösung mit 1^{cem} frischen Kaninchenserums versetzt und bei 37° aufbewahrt: nach einer Stunde complete Lösung.

3^{cem} 5 procent. Ziegenblut in physiol. NaCl-Lösung mit Gemisch von 1^{cem} frischen Kaninchenserums und 2^{cem} des inactivirten von leukocyten-behandeltem Meerschweinchen stammenden Serums versetzt und bei 37° belassen: nach einer Stunde kaum Beginn von Lösung.

Erneuter Zusatz von frischem Kaninchenserum: nach einigen Minuten Lösung complet.

3^{cem} 5 procent. Ziegenblut in physiol. NaCl-Lösung mit Gemisch von 1^{cem} frischen Kaninchen- und 2^{cem} inactivirten normalen Meerschweinchen-serums versetzt, bei 37° belassen: nach einer Stunde bis auf kleine Kuppe Lösung complet.

Wir ersehen aus dem vorstehenden Versuche, dass entsprechend den Ansichten von Metschnikoff, Buchner, Bordet u. A. thatsächlich die Leukocyten eine Quelle der Complemente sind, da sie im lebenden Thierkörper Anticomplemente zu bilden vermögen. Ich glaube indessen nicht, dass die Leukocyten die einzige und ausschliessliche Quelle der Complemente bilden, denn sonst müssten die mit grossen Mengen Leukocyten vorbehandelten Thiere bedeutend mehr Anticomplement gebildet haben. Vielmehr dürften auch andere Organzellen für die Bildung von Complementen in Frage kommen, was auch bei der Vielheit der Complemente im Serum durchaus naheliegend ist. Es wäre eine naturwissenschaftlich kaum zu fassende Annahme, dass eine einzige Zellenart alle im Organismus vorkommenden Arten von Complementen zu bilden vermag. So weist beispielsweise das Experiment von Ehrlich und Morgenroth¹, welche nach Leberzerstörung in Folge Phosphor ein Complement aus dem Serum schwinden sahen, auch auf die Leber als eine Bildungsstätte für diese Körper hin. Wir werden später sehen, dass den Complementen eine so allgemeine biologische Aufgabe im lebenden Organismus zukommt, dass ihre Bildung wohl eine auf die meisten, vielleicht alle mesodermalen Zellen vertheilte Einrichtung ist. Es müsste zu diesem Zwecke versucht werden, ob nicht auch die Vorbehandlung von Thieren mit gänzlich von Serum befreiten anderen Organzellen als den Leukocyten Anticomplemente erzielt. Die Thatsache aber, dass die Leukocyten eine Quelle der Complemente sind, weist jedenfalls darauf hin, dass auch diesen Elementen neben den Complementen eine ursächliche Rolle bei der angeborenen Resistenz zukommt.

¹ A. a. O.

B. Ueber die künstliche Immunität.

Wir unterscheiden bekanntlich bei der künstlichen Immunität die active und die durch Immunserum übertragene passive Immunität. Je nachdem dabei antitoxische oder baktericide Substanzen des Serums (vgl. oben Einleitung) mitwirken, kann die künstliche Immunität eine specifisch antitoxische oder specifisch baktericide sein. Zu diesen vier Arten von specifischer Immunität kommt nun noch der Zustand, welchen R. Pfeiffer als künstliche nicht specifische Resistenz bezeichnet. Diese besteht darin, dass ein Thier, welchem, wie schon oben erwähnt, eine gewisse Menge von irgend einer Flüssigkeit, Serum, Urin, Tuberculin, Bouillon, physiologische Kochsalzlösung einverleibt wird, sofort nach der Injection für ein mehrfaches Multiplum der tödtlichen Dose verschiedene Bakterienarten widerstandsfähig wird, ohne dass in seinem Serum vermehrte Immunstoffe auftreten. Auch ist dieser Zustand sehr rasch vorübergehend. Schon einige Tage nach der Injection der betreffenden Substanz ist die erhöhte Resistenz wieder geschwunden.

Bei meinen Versuchen über die feineren Vorgänge während der künstlichen Immunität im lebenden Organismus habe ich mich zunächst mit dem Mechanismus der Wirkung des specifisch baktericiden Immunserums beschäftigt.

Wie aus der Einleitung erinnerlich ist, besagen uns die Versuche von Metschnikoff¹, Bordet², Ehrlich und Morgenroth³, dass zur Wirkung eines specifisch baktericiden bezw. hämolytischen Serums zwei Substanzen, der Immunkörper und das Complement, erforderlich sind. Diese Resultate sind durch Experimente in vitro gewonnen, und es musste daher wie schon erwähnt vor Allem aus den schon oben erwähnten und aus praktischen Gründen wichtig erscheinen, ob auch im lebenden Organismus den Complementen diese ausschlaggebende Rolle bei der baktericiden Immunität zukommt.

Die Versuchsanordnung zur Lösung dieser Frage war eine sehr einfache. Wenn die Complemente des normalen lebenden Organismus zum Inkrafttreten des specifisch baktericiden Immunserums unumgänglich nöthig sind, dann muss das complementfreie also nur aus Immunkörper bestehende Immunserum seine Wirkung in einem Thiere, dessen Complemente wir durch Anticomplemente gebunden haben, verlieren. Dies ist der Fall, wie die nachfolgende Tabelle klar ergibt. Das zu dem Versuche benutzte Typhusimmunserum stammte von einem gegen Typhus immunisirten Esel. Sein Titre war derart, dass 0.001 bei Mischung

¹ A. a. O. ² A. a. O. ³ A. a. O.

gegen 1 Oese Typhus schützte, bei 0·0005 starben die Thiere. Es war mit 0·5 Procent Carbol versetzt und circa 2 Monate alt, also frei von Complementen.

Tabelle VI.

Meerschw. I	Meerschw. II	Meerschw. III	Meerschw. IV	Meerschw. V
4. XII. 1900. 1 Oese Typhus gemischt mit 0·002 Typh.-Immunser. + 3 ^{cem} Anticomplement intraperitoneal, nach 1 Stunde sehr zahlreiche Typhusbacillen. 5. XII. †. Im Peritoneum Typhusbacillen.	4. XII. 1900. 1 Oese Typhus gemischt mit 0·003 Typh.-Immunser. + 3 ^{cem} Anticomplement intraperiton., n. 1 Stde. noch sehr zahlreiche bewegliche Typhusbacillen. 5. XII. †. Typhusinfection.	4. XII. 1900. 1 Oese Typhus gemischt mit 0·004 Typh.-Immunser. + 3 ^{cem} Anticomplement intraperiton., n. 1 Stde. zahlr. Typhusbacillen. 5. XII. †. Typhusinfection.	4. XII. 1900. 1 Oese Typhus gemischt mit 0·001 Typh.-Immunser. intraperitoneal, nach 1 Stunde nur mehr wenige unbewegliche Typhusbacillen. 5. XII. munter lebt.	4. XII. 1900. 1 Oese Typhus gemischt mit 0·002 Typh.-Immunser. intraperitoneal, nach 1 Stunde nur wenige unbewegliche Typhusbacillen. 5. XII. munter lebt.

Das Resultat der vorstehenden Versuchsreihe ist ein sehr klares und beweisendes. Während 0·001^{cem} des Immunserums ein normales Thier gegenüber einer Oese Typhus schützt, vermag selbst das Vierfache dieser Dose, also 0·004 Immunserum, ein Thier, dessen Complemente durch das Anticomplement gebunden sind, nicht vor der Infection zu retten. Damit ist der Beweis erbracht, dass das specifisch baktericide Immunserum ganz im Einklange mit den oben erwähnten Resultaten von Metschnikoff, Bordet, Ehrlich und Morgenroth im lebenden Organismus nicht zu wirken vermag, wenn es nicht sein Complement dort genügend und frei vorfindet, eine praktisch äusserst wichtige Thatsache.

Ich habe dann weiterhin die Frage in das Bereich meiner Versuche gezogen, ob nicht, wie wir es bei den Antitoxinen und Toxinen, sowie bei manchen Thatsachen in der Chemie sehen, durch Einverleibung grösserer, concentrirter Mengen von specifisch baktericidem Immunkörper, die Affinität zwischen diesem und dem Complement vermehrt wird, so dass also das Complement dann trotz Anwesenheit des Anticomplementes an die complementophile Gruppe des Immunkörpers geht und so das Thier am Leben bleibt. Es ist dies ein auch praktisch wichtiger Punkt, da wir durch die Untersuchungen v. Dungern's¹ wissen, dass die Complemente unter

¹ *Münchener med. Wochenschrift.* 1900.
Zeitschr. f. Hygiene. XXXVII.

Umständen von den Organen verankert werden können und es daher von Wichtigkeit ist, ob durch Mehreinfuhr von Immunserum eventuell auch solches nicht freies Complement durch Vermehrung der Affinität zur Vereinigung mit dem Immunkörper gebracht werden kann.

Dies ist mir in einer Reihe von Versuchen gelungen. Durch Injection sehr grosser Multipla von specifischem Immunserum blieb eine Reihe von Thieren trotz Anticomplementes am Leben, indem hier durch Massenwirkung des Immunkörpers die Affinität zwischen diesem und dem Complement grösser wurde als zwischen Complement und Anticomplement. Praktisch folgt hieraus, dass die Anwendung möglichst grosser Gaben Immunserums, weit über die nach theoretischer und Körpergewichtsberechnung nöthige Menge hinausgehend, bei Heil injectionen wissenschaftliche Begründung hat.

Tabelle VII.

Meerschweinchen I	Meerschweinchen II	Meerschweinchen III
10. XII. 1900. 1 Oese Typh. + 0.2 Immunserum + 3 ^{cem} Anticomplement-Serum intraperitoneal. — Nach 1 Stunde sehr wenige Typhusbacillen. 11. XII. munter, lebt.	10. XII. 1900. 1 Oese Typh. + 0.004 Immunserum + 3 ^{cem} Anticomplement-Serum intraperiton. — Nach 1 Std. zahlreiche bewegl. Typhusbacillen. 11. XII. + Typhusinfection.	10. XII. 1900. 1 Oese Typh. + 0.001 Immunserum intraperitoneal. — Nach 1 Stunde wenige bewegliche Typhusbacillen. 11. XII. munter, lebt.

Die Anwendung des 200fachen Multiplums der immunisirenden Serumdose schützte also das Thier trotz Anticomplementes aus den soeben auseinander gesetzten Gründen, während das nur mit dem vierfachen Multiplum behandelte der Infection erlag.

Während wir aus den bisherigen Versuchen die Wichtigkeit der Complemente für alle baktericiden Vorgänge im lebenden Organismus kennen gelernt haben, spielen dieselben nach den in der Einleitung gegebenen Auseinandersetzungen für die antitoxische Immunität, bei der sich einfach nur Gift und Antitoxin ohne Mitwirkung eines dritten Körpers binden, keine Rolle. Wenn dies richtig ist, dann darf ein antitoxisches Serum durch Anticomplement nicht in seiner Wirkung im lebenden Organismus herabgesetzt werden.

Das zu diesen Versuchen nöthige genau titrirte antitoxische Serum (Diphtherieserum), sowie das Standardgift verdankte ich der Liebenswürdigkeit des Hrn. Geheimrath Ehrlich.

Das Serum war 17fach normal, das Gift so eingestellt, dass bei der Mischung von 0.45 Gift mit einer Immunitätseinheit noch ein geringer Giftüberschuss bleibt, und ein 250 grm schweres Meerschweinchen nicht vor dem sechsten Tage nach der Injection sterben darf.

Tabelle VIII.

Meerschweinchen I, 253 grm	Meerschweinchen II, 246 grm
1. III. 1901. 4 ccm Diphtherieserum (Verdünnung 1:68) = eine I.-E. + 0.45 Diphtheriegift + 3 ccm Anticomplementum Serum subcutan.	1. III. 1901. 4 ccm Diphtherieserum (Verdünnung 1:68) = eine I.-E. + 0.45 Diphtheriegift subcutan.
2. III. mässiges Infiltrat, ziemlich weich.	2. III. deutlicher Strang.
3. III. desgl.	3. III. etwas stärker.
4. III. magert ab.	4. III. progredient.
8. III. dyspnoisch, Abends †.	5. III. desgl.
Obduction: Diphtheriebefund.	9. III. †
	Obduction: Diphtheriebefund.

Wir ersehen somit, dass bei dem antitoxischen Serum im Gegensatze zu dem baktericiden die Bindung der Complemente im lebenden Organismus keinen Einfluss hat.

Ein weiterer Punkt in der Immunitätslehre, der uns wissenschaftlich und praktisch interessiren muss, ist die Frage, ob auch bei der activen baktericiden Immunität den Complementen eine ebenso wichtige Stellung zukommt, wie wir sie bisher bei der passiven kennen gelernt haben. Es ist ja bekannt, dass im Anfange der Entwicklung, als die ersten Befunde über das Immunserum bekannt wurden, die Ansichten sehr darüber aus einander gingen und auch heute noch nicht einig sind, ob die Anwesenheit des Immunserums und besonders des baktericiden Immunserums im Organismus die Ursache der activen Immunität des Trägers seien. So nahm selbst der Schöpfer der Blutserumtherapie v. Behring eine in den Geweben und eine andere im Vorhandensein des Immunserums begründete active Immunität an. Und in der That sehen wir gerade bei denjenigen Vertretern der activen Immunität, die ausschliesslich grosse praktische Verbreitung gefunden haben, wie bei den Schutzpocken, der Hundswuth und der Tuberculinimpfung, keine besonderen Mengen von specifischen Immunkörpern im Serum auftreten, während umgekehrt diejenigen Vertreter der activen Immunität, bei welchen wir grosse Mengen specifischer Immunkörper im Blute finden, wie bei Typhus, Cholera, Pest u. a. m., sich keiner allgemeinen Anerkennung für die Praxis bis jetzt erfreuen.

Ich konnte nun für die active Immunität bei Typhus den Nachweis liefern, dass hier die active Immunität thatsächlich an das Vorhandensein des specifisch baktericiden Serums im activ immunisirten Organismus gebunden ist, denn die Bindung der Complemente, also die Ausschaltung des specifischen Immunserums lässt sofort die active Immunität verschwinden, wie die nachfolgende Versuchstabelle klar zeigt.

Tabelle IX.

a) Active Immunisirung zweier Meerschweinchen gegen Typhus abdominalis.

Meerschweinchen I	Meerschweinchen II
19. I. 1901. 2 Oesen abget. Typh. intrap.	19. I. 1901. 2 Oesen abget. Typh. intrap.
26. I. $\frac{1}{2}$ Oese Typhus lebend intraperit.	26. I. $\frac{1}{4}$ Oese Typhus lebend intraperit.
30. I. $\frac{1}{2}$ Oese desgl.	30. I. $\frac{1}{2}$ Oese desgl.
6. II. 1 Oese desgl.	6. II. 1 Oese desgl.

b) Prüfung vorstehender Thiere auf active Immunität.

Meerschweinchen I, activ immun	Meerschweinchen II, activ immun	Meerschweinchen III, normale Controle
18. II. 1901. 1 Oese Typhus intraperitoneal.	18. II. 1901. 1 Oese Typhus intraperitoneal.	18. II. 1901. 1 Oese Typhus intraperitoneal. Abends †.
19. II. munter, lebt.	19. II. munter, lebt.	

c) Versuch, ob die active Typhusimmunität vorstehender Meerschweinchen I und II auf der Anwesenheit des specifisch baktericiden Immunserums in ihrem Organismus beruht.

Meerschweinchen I	Meerschweinchen II
25. II. 1901. 1 Oese Typhus + 3 ^{cem} Anticomplement intraperiton., nach 1 Std. sehr zahlreiche bewegl. Typhusbac. im Peritoneum.	27. II. 1901. 1 Oese Typhus + 3 ^{cem} Anticomplement intraperiton., nach 1 Std. bewegl. Typhusbacillen im Periton.
26. II. 1901 †. Typhus-Infection.	28. II. 1901 †. Typhus-Infection.

Wir ersehen somit, dass die active Immunität der Meerschweinchen gegen Typhus durch Ausschaltung der Complemente aufgehoben wird, also auf ihrem Gehalt an Immunserum beruht.

Es wäre wichtig zu untersuchen, wie sich dies für andere Arten activer Immunität verhält, besonders für die langdauernde Vaccine- oder

Rabiesimmunität, und ob wir dann hier nicht denselben Befund erheben können wie bei der schon erörterten natürlichen Immunität, dass gerade wie auch dort die dauerndsten und höchsten Grade der Immunität noch auf anderen uns unbekannten Factoren als nur auf den bisher erforschten Vorgängen im Serum beruhen.

Ausser der künstlichen activen und passiven Immunität giebt es, wie schon erwähnt, bei manchen Infectionen noch die nicht specifische künstliche Resistenz nach R. Pfeiffer, zu deren experimenteller Ergründung wir uns nunmehr wenden wollen.

Injectirt man einem Meerschweinchen vorher normales Serum u. s. w., so wird dies Thier gegenüber einer nachfolgenden sonst tödtlichen Infection mit Typhus oder Cholera widerstandsfähig. Worauf beruht dies?

Tabelle X.

Meerschweinchen I	Meerschweinchen II	Meerschweinchen III
9. I. 1901. 3 ^{ccm} normales Kaninchenserum (1 Std. auf 58° erwärmt) intraperitoneal.	9. I. 1901. 3 ^{ccm} normales Kaninchenserum (1 Std. auf 58° erwärmt) intraperitoneal.	10. I. 1901. 1 Oese Typh. intraperitoneal.
10. I. 1 Oese Typh. intraperitoneal. — Nach 1 Stunde noch bewegliche Typhusbacillen, die meisten unbeweglich und degenerirt.	10. I. 1 Oese Typh. + 3 ^{ccm} Anticomplement-Serum intraperitoneal. — Nach 1 Stunde massenhaft bewegliche Typhusbacillen.	— Abends †. Typhusinfection.
11. I. munter, lebt.	11. I. † Typhusinfection.	

Wir ersehen aus dem vorstehenden Versuche, dass zweifellos die künstlich erhöhte Resistenz nach Injection verschiedener Substanzen, besonders normalen Serums, im engsten unmittelbaren Zusammenhange mit den Complementen bzw. Alexinen des Organismus steht und nicht etwa auf veränderte Resorptionsbedingungen in Folge der vorangehenden Injection zurückzuführen ist.

Das Nächstliegende wäre nun, weiterhin anzunehmen, dass durch die vorhergehende resistenzauslösende Injection die Complemente vermehrt worden sind, und sich hierdurch die Resistenz erkläre. In der That geben sowohl Nolf¹ wie Müller² an, dass sie bei Thieren nach der Injection von Serum, Pepton, Aleuronat, steriler Bouillon u. s. w. eine Vermehrung der hämolytischen Complemente im Serum der injectirten Thiere nachweisen konnten. Ich habe deshalb auch bei den Meerschweinchen, deren

¹ *Annales de l'Institut Pasteur.* 1900.

² *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901.

erhöhte Resistenz gegen Typhus nach Injection von normalem Serum wir soeben gesehen haben, quantitativ geprüft, ob sich nach einer solchen Injection von normalem Serum die Vermehrung eines Complementes im Serum nachweisen lasse. Ich konnte dies indessen bei der von mir gewählten Versuchsanordnung nicht constatiren.

Dieselbe bestand in Folgendem: Normales Kalbsserum löst Meerschweinchenblut. Nun zeigten Ehrlich und Morgenroth¹, dass das hämolytische Meerschweinchencomplement zu dem im Kalbsserum vorhandenen Immunkörper passt und demnach das inactivirte Kalbsserum durch Zusatz frischen Meerschweinchenserums reactivirt wird. Versetzt man also Meerschweinchenblutkörperchen mit inactivem Kalbsserum und bringt nun eine genügende Menge frischen Meerschweinchenserums als Complement hinzu, so löst sich nun durch Vermittelung des Kalbsimmunkörpers das Meerschweinchenblut in seinem eigenen Complement.

Ich habe die zur Reactivirung eines bestimmten Volumens inactiven Kalbsserums nöthige Menge frischen Serums von verschiedenen Meerschweinchen quantitativ geprüft, diesen Meerschweinchen alsdann normales Serum intraperitoneal eingespritzt, so dass sie typhusresistent wurden, hierauf wiederum ihr Serum quantitativ auf Complement durch Reactivirung des inactiven Kalbsserums bestimmt und bei dieser Versuchsanordnung nie eine Vermehrung des Complementes feststellen können.

In einer Vermehrung der Complemente kann also die künstlich erhöhte Resistenz ihre Ursache nicht haben, in der That bedarf es auch zur Aufhebung derselben nicht mehr Anticomplemente. Dagegen sprechen weiterhin noch andere, schon von Issaeff² erhobene Befunde.

So tritt die künstliche Resistenz zuverlässig gegenüber mehrfachen Multiplen der tödtlichen Dose nur dann ein, wenn Vorbehandlung und Infection an derselben Körperstelle, intraperitoneal, vorgenommen werden. Bei subcutaner Vorbehandlung und intraperitonealer Infection ist dieselbe nicht annähernd so ausgesprochen.

Weiterhin sind die Mengen der Substanzen, welche zur Auslösung der erhöhten Resistenz nöthig sind, sowie der Grad der ausgelösten Resistenz sehr verschieden, je nach der chemischen Natur dieser Substanz. — Je reicher an complicirten, den Eiweissstoffen nahestehenden Stickstoffverbindungen die betreffende Substanz ist, desto weniger ist zur Resistenzauslösung erforderlich, desto höher ist diese. Stets ist dieselbe eine sehr schnelle, schon nach 48 Stunden abnehmende und vorübergehende Erscheinung. — Issaeff, welcher alle diese Beobachtungen in ausserordentlich sorgfältig angelegten Experimenten gemacht hat, stellt folgende Stufen-

¹ A. a. O.

² A. a. O.

leiter des Resistenzgrades in Folge Einspritzung verschiedener Substanzen auf. Es wirkt am schwächsten resistenzerhöhend bei Meerschweinchen die Injection von:

Physiologischer Kochsalzlösung;

es folgen dann, zunehmend an resistenzauslösender Kraft:

Urin,

Bouillon,

menschliches Blutserum,

Nucleinlösung,

Tuberculin.

Es wirken also, wie schon gesagt, diejenigen Substanzen am stärksten resistenzerhöhend, welche am reichsten an grossen complicirten, stickstoffhaltigen Molekülen sind, d. h. vor ihrer Resorption im Organismus verdaut werden müssen. — Da wir nun experimentell wissen, dass die Complemente verdauende Fermente sind, und die Resistenz, wie aus unseren Versuchen in Tabelle X hervorgeht, mit den Complementen zusammenhängt, so dürfte die Ursache der künstlichen Resistenz darin begründet sein, dass durch die vorhergehende Einspritzung nicht die Complemente vermehrt, sondern zwecks Verdauung der betreffenden Substanz an dem Orte der Injection concentrirt werden, und falls darunter Complemente sind, welche auf einen Infectionserreger passen, wie dies z. B. für Cholera und Typhus der Fall ist, nicht aber z. B. für Milzbrand, Tuberkelbacillus u. s. w. — so wird im ersteren Falle auch dieser mit verdaut, d. h. aufgelöst, im anderen Falle nicht. — Es erklärt uns dies alle experimentellen Befunde, die stärkere Wirksamkeit der hochmolecularen Verbindungen, das rasche Schwinden der künstlichen Resistenz, ihre Nichtspecificität, das regelmässige Auftreten derselben, sofern resistenzauslösende Injection und Infection an derselben Körperstelle vor sich gehen, und endlich den Mangel einer Complementvermehrung im Organismus. — Ganz besonders aber wird diese Erklärung der Resistenzerhöhung durch Experimente gestützt, die ich angestellt habe. — Während nämlich das Serum einer fremden Thierspecies sehr stark resistenzerhöhend wirkt, thut dies das Serum der eigenen Species nicht annähernd in demselben Grade, indem hier die meisten im Serum vorhandenen Substanzen als mit denen des eigenen Organismus identisch ohne vorhergehende Umwandlung assimilirt werden können. —

Demnach ist die künstlich erhöhte Resistenz nichts anderes als ein activ erhöhtes Zuströmen von Complementen zwecks Verdauung nach einer Stelle des Organismus, sie ist ein vollständiges Analogon zum passiv erhöhten Complementgehalt eines Körpertheiles durch Umschnüren und Verhindern des

venösen Abflusses, von dem wir ebenfalls experimentell wissen, dass er die Resistenz dieses Körpertheiles erhöht.

Ich habe diese Vorgänge der künstlich erhöhten Resistenz sowohl aus praktischen Rücksichten, wie auch besonders deshalb etwas ausführlicher erörtert, weil sie geeignet sind, uns eine erweiterte Anschauung über die biologische Rolle der Complemente zu geben. Ich nähere mich dabei vollständig den von Ehrlich in seiner jüngsten Monographie¹ aus einander gesetzten Ansichten. Ihrem ganzen verdauenden Charakter, ihrer Vielfältigkeit, ihrer Verbreitung und raschen Vertheilungsfähigkeit im Organismus nach müssen die Complemente eine allgemeinere biologische Aufgabe haben, als nur die Vernichtung einiger Arten Bakterien und fremder Blutkörperchen. Diese dürfen wir nach dem oben Erörterten wohl darin suchen, dass sie die Verdauungsfactoren des intermediären Stoffwechsels sind und physiologisch eine ebenso wichtige Rolle im Haushalte des Organismus spielen, wie die seit Langem physiologisch erforschten peptischen Fermente der grossen Verdauungsdrüsen, eine Anschauung, welche auch Buchner² bereits zum Ausdrucke brachte.

Zum Schlusse dieser Arbeit will ich noch die experimentellen Belege für eine Behauptung nachholen, die ich im Laufe derselben oftmals aufgestellt habe, ohne, des Zusammenhanges wegen, sie früher geben zu können.

Dieselbe betrifft den Nachweis, dass es in einem Serum nicht ein, sondern verschiedene Complemente giebt.³ Ehrlich und Morgenroth⁴ haben diesen Nachweis bereits in der Art gebracht, indem sie zeigten, dass man durch Filtriren normalen Ziegenserums mittels Pukallfilter dem Serum das Complement für Kaninchenblut fast völlig entziehen kann, während das auf Meerschweinchenblut wirkende Complement das Filter passirt.

Ich bin der Lösung dieser Frage in anderer Weise nahegetreten, da uns bei unseren Versuchen vornehmlich die Frage interessirt, ob das zu einem baktericiden und hämolytischen Immunkörper passende Complement einheitlich oder multipel ist. Bordet⁵ beantwortet diese Frage auf Grund seiner Experimente im ersteren Sinne.

¹ Nothnagel's *Specielle Pathologie und Therapie*. Die Anämieen. Schlussheft 1901.

² *Münchener med. Wochenschrift* 1899.

³ Ich verweise bei dieser Gelegenheit auf ein früheres Experiment von mir (Experimentelle Beiträge zur Serumtherapie. *Deutsche medicinische Wochenschrift*. 1897. Nr. 17), aus dem die Verschiedenheit der Complemente sich ebenfalls ergibt.

⁴ A. a. O.

⁵ A. a. O.

Meine Versuchsanordnung war folgende:

Normales Ziegen Serum löst Meerschweinchenblut. Inactivirt man Ziegen Serum, setzt es zu Meerschweinchenblut zu und giebt normales Meerschweinchenserum als Complement bei, so wird hierdurch das inactive Ziegen Serum nicht reactivirt.

Tabelle XI.

Meerschweinchen I	Meerschweinchen II
12. IX. 1900. 5 ^{ccm} 5 procent. Meerschweinchenblut + 0.5 ^{ccm} normales Ziegen Serum. Bei 37° fast sofortige complete Lösung.	12. IX. 1900. 5 ^{ccm} 5 procent. Meerschweinchenblut + 1 ^{ccm} inact. Ziegen Serum + 1 ^{ccm} frisches Meerschweinchenserum. Bei 37° nach 2 Std. kaum Spur von Lösung.

Es besitzt also das Meerschweinchenserum kein für den hämolytischen Immunkörper des Ziegen Serums passendes Complement.

Immunisirt man indessen diese nämliche Ziege, von der das Serum stammte, gegen Cholera, inactivirt sodann dies baktericide Immunserum dieser Ziege und injicirt es Meerschweinchen oder versetzt es in vitro mit frischem Meerschweinchenserum, so wird das inactivirte baktericide Ziegen Serum nun wieder reactivirt, und es tritt rasche Auflösung der Bakterien ein. Das Meerschweinchenserum besitzt also im Gegensatze zum ersten Versuch ein passendes Complement für den bakteriden Immunkörper des Ziegen Serums. Aus diesem Versuch geht die Multiplicität der Complemente, d. h. die Thatsache im Ehrlich'schen Sinne sicher hervor, dass ein Complement nicht auf alle Immunkörper passt, sondern dass es verschiedene Complemente giebt.

Diese Thatsache, dass es verschiedene Complemente giebt, die bald zu dem von einer Thierart stammenden Immunkörper passen, zu dem von einer anderen nicht u. s. f., ist auch praktisch grundlegend wichtig. — Es gewinnt dadurch die Art des Thieres, welches wir zwecks Gewinnung von baktericidem Schutz- und Heilserum für den Menschen immunisiren, eine grosse Bedeutung. — Denn wenn wir auch nach unseren experimentellen Ergebnissen annehmen müssen, dass die meisten Complemente den verschiedenen Säugethieren gemeinschaftlich sind, so giebt es doch unter diesen, wie wir wissen, und nachweisen können, wieder subtilste Unterschiede, die sie als nicht völlig identisch erscheinen lassen.

Daher ist die Annahme, welche wir heute noch fast allgemein machen, dass ein Immunserum von einer Thierart A, dessen Titre wir durch die

Prüfung auf Schutzwert bei einer Thierart B feststellen, nun auch denselben Schutzwert für ein Thier C, z. B. den Menschen, habe, nicht ohne Weiteres gerechtfertigt. — Das Verhalten zwischen Immunkörper von Thier A und Complement von Thier B kann ein sehr verschiedenes sein von dem zwischen A und C. — In der That haben wir für das Bestehen dieser Verhältnisse bereits genügende experimentelle Beweise. So schützt das von Schafen stammende Milzbrand-Immunserum nach Sobernheim Kaninchen, findet also dort passendes Complement, nicht aber Mäuse und Meerschweinchen, indem hier das entsprechende Complement nicht vorhanden ist. Ganz analoge Verhältnisse konnte die deutsche Pestexpedition für die Pestimmunität bei verschiedenen Affenrassen nachweisen.

Angesichts der eminent praktischen vitalen Wichtigkeit der Complemente, welche, wie ich glaube, ich hier durch die Experimente in vivo genügend gezeigt habe, und deren Studium mich schon seit einer langen Zeit beschäftigt, habe ich auch Versuche darüber angestellt, sie im lebenden Organismus zu vermehren. Ich bin dabei in der Art vorgegangen, dass ich Thiere längere Zeit mit ihrem Anticomplement vorbehandelte, in der Erwartung, hierdurch nach den in der Immunität geltenden Gesetzen eine Steigerung der Production der entsprechenden Complemente und damit eine erhöhte Resistenz oder bei solchen Thieren bessere Heilresultate mit Immunserum in Folge erhöhten Complementgehaltes zu erlangen.

Ich habe Meerschweinchen Wochen lang mit Anticomplement vorbehandelt, aber alsdann weder eine constante deutliche Vermehrung ihrer Complemente, noch eine erhöhte Resistenz oder einen besseren Heilungs-Coëfficienten mit Regelmässigkeit und Sicherheit constatiren können. Ich will indessen diese negativen Versuche der Kürze halber nicht mit ihren Protocollen hier anführen.

III. Schlussfolgerungen.

Fassen wir die experimentellen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammen, so sind dies folgende:

1. Die Complemente sind intravital vorhandene Substanzen.
2. Den Complementen kommt eine ausschlaggebende ursächliche Rolle bei gewissen Arten der natürlichen Widerstandsfähigkeit gegenüber Infectionen zu.
3. Die Complemente sind indessen nicht die einzige Ursache dieser natürlichen Resistenz.
4. Für gewisse Arten von angeborener hoher Immunität konnte durch die bisherigen Methoden keine ursächliche Betheiligung der Complemente nachgewiesen werden.
5. Bei der Typhusinfection der Meerschweinchen haben die Complemente einen directen Einfluss auf den acuten, subacuten oder chronischen Verlauf derselben.
6. Die Wirkung des specifisch baktericiden Immunserums beruht auch im lebenden Organismus auf der combinirten Wirkung zweier Substanzen, des Immunkörpers (R. Pfeiffer und Ehrlich), d. h. Substance sensibilatrice (Bordet) und des Complementes (Ehrlich), d. h. Alexins (Bordet, Buchner).
7. Grosse Dosen Immunkörper erhöhen die Affinität zwischen diesem und seinem entsprechenden Complemente.
8. Bei der Wirkung der specifisch antitoxischen Sera im lebenden Organismus spielen dagegen die Complemente keine Rolle.
9. Die active Typhusimmunität des Meerschweinchens beruht auf dem Circuliren des specifisch baktericiden Immunserums im Organismus des activimmunen Thieres, ist also eine hämatogene und keine histogene Immunität.
10. Die künstliche Resistenz gegenüber gewissen Infectionen nach Injection verschiedener nicht specifischer Substanzen hat ihren Grund in dem activen Zuströmen von Complementen nach der Stelle des Organismus, woselbst die resistenz-auslösende Injection vorgenommen wurde.

11. Eine länger dauernde Vermehrung der Complemente im Organismus auf künstlichem Wege ist uns nicht gelungen.

12. Die Complemente sind biologisch nicht nur bakterio- und cytolytische Substanzen, sondern allgemein eiweissverdauende Fermente.

13. Die Complemente des Serums sind multipel, doch sind gewisse Arten den meisten bisher untersuchten Säugethieren gemeinsam.

14. Eine sichere, indessen nicht die einzige Quelle der Complemente sind die Leukocyten.