[Aus dem staatlichen serotherapeutischen Institute in Wien.]
(Vorstand: Prof. R. Paltauf.)

Ueber Bakterienhämolysine und Antihämolysine.

IV. Mittheilung.¹

Von

Privatdocent Dr. R. Kraus,
Assistenten am Institut.

und

Dr. B. Lipschütz.

Einer von uns (Kraus [1]) konnte zeigen, dass normales Serum (Ziege, Pferd) ein acut wirkendes Bakterientoxin nicht sofort, sondern erst nach einer längeren Einwirkung in vitro (1 Std. bei 37°) zu neutralisiren vermag. Im Gegensatz hiezu kann man mit einem durch Immunisirung gewonnenen Antitoxin dieses Toxin sofort paralisiren. Das Immunantitoxin vermag sogar noch einige Zeit nach Injection des Toxins in den Organismus, dasselbe unschädlich zu machen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass, ohne dass normales und künstlich erzeugtes Antitoxin (Ziege) in ihren Werthen Unterschiede aufweisen würden, diese Sera doch verschieden sich verhalten. Das normale Serum neutralisirt die tödtliche Dosis des Toxins nur nach längerer Einwirkung, das Immunantitoxin, welches dieselbe Werthigkeit besitzt wie das normale, wirkt sofort neutralisirend. Zum besseren Verständniss dieser vorgebrachten Thatsachen sei ein derartiger Versuch kurz angeführt.

- a) 1^{cem} Gift + 1.0^{cem} Ser. sofort intravenös Kan. † in 10 Min.
1^{cem} „ + 0.05^{cem} „ 1 Std. bei 37° intrav. Kan. lebt.
- b) 1^{cem} Gift + 0.05^{cem} Immunser. sofort intrav. Kan. lebt.
1^{cem} „ intravenös Kan., nach 5 Min. Immunser. intrav. lebt.

Durch diese Untersuchungen wurde festgestellt, dass Antitoxine trotz ihrer functionellen Identität (specifisches Neutralisationsvermögen) doch noch Eigenschaften besitzen können, die sie nicht

¹ Die ersten drei Mittheilungen sind in der *Wiener klin. Wochenschrift* erschienen.

als völlig gleichwerthig erscheinen lassen. Dass Immunantitoxine (Tetanus) je nach ihrer Concentration verschieden rasch Tetanustoxin zu neutralisiren vermögen, wurde bereits von Behring, Knorr nachgewiesen.

Ob solche oder ähnliche Unterschiede wie die Eingangs angeführten auch zwischen den physiologischer Weise im Organismus vorkommenden Amboceptoren, Agglutininen, Antihämolysinen, Antifermenten u. s. w. und den durch Immunisirung erzeugten Antisubstanzen nachweisbar sind, darüber liegen keine systematischen Versuche vor. Auf einem anderen Wege gelangt Ford (2) zu dem Resultate, dass normale Hämagglutinine und Immnhämagglutinine identisch sind.

Die folgenden Untersuchungen beschäftigen sich mit der Frage, ob auch bei anderen Antisubstanzen trotz functioneller Gleichheit differente Eigenschaften in der angedeuteten Richtung nachzuweisen wären. Die Verallgemeinerung der Eingangs angeführten Thatsachen wäre ja insofern von Belang, als man doch für die Differenzirung normaler Antisubstanzen und der Immunsübstanzen gewisse Anhaltspunkte gewonnen hätte.

Madsen (3) zeigte in der Arbeit „über Heilversuche im Reagensglase“, dass es binnen der ersten 15 Minuten, so lange keine Lösung eingetreten war, möglich ist, durch Tetanusantilysin jede toxische Wirkung des Tetanolymins zu verhindern; dies geschah, trotzdem, wie die Controlversuche zeigten, bedeutende Mengen Tetanolyisin schon an die rothen Blutkörperchen gebunden waren. Aber auch nach 30 Minuten, nachdem die Lösung begonnen hatte und selbst, wenn sie ein bis zwei Stunden nach dem Giftzusatz weit fortgeschritten war, war man durch hinlänglich grosse Antitoxinmengen im Stande, der weiteren Lösung Einhalt zu thun. Kraus und Clairmont (4) fanden, dass auch normale Sera ein Hämolysin nicht nur bei längerer Einwirkung, sondern auch nach Zusatz bereits sofort zu schädigen im Stande sind. Heilversuche im Sinne Madsen's haben (mit dem A-Gifte) negative Resultate ergeben. Die Eingangs erhobenen Thatsachen gaben Veranlassung, diese Heilversuche Madsen's wieder aufzunehmen und nach ähnlichen Unterschieden bei den normalen und künstlichen Antihämolysinen zu suchen, wie wir es für die betreffenden Antitoxine gefunden haben. —

I.

Bevor wir noch an unsere Untersuchungen herantreten, schien es uns von Interesse zu erfahren, ob die von Madsen für das Tetanolyisin gefundenen Heilresultate auch bei anderen Hämolysinen zu erreichen wären. Aus den Untersuchungen von Dönitz hat sich ergeben, dass die Heilerfolge mit Antitoxin im Experiment sich verschieden gestalten, je nachdem verschiedene Giftarten zur Anwendung gelangen. Die Heil-

erfolge, welche Dönitz mit Tetanusantitoxin erzielt hatte, waren viel günstigere als jene mit Diphtherieantitoxin. Bei leichter Tetanusvergiftung gelang es Dönitz, noch nach 20 Stunden Thiere zu retten, wogegen bei $1\frac{1}{2}$ facher Vergiftung mit Diphtherietoxin die Thiere nur nach sechs bis acht Stunden noch am Leben erhalten werden konnten.

Diese Befunde veranlassten uns, zunächst die Versuche Madsen's auch auf andere Hämolsine auszudehnen. Die Versuche wurden mit Tetanolysin, Staphylolysin und Vibriolysin ausgeführt. Die Methodik, die auch in den späteren Versuchen angewendet wurde, sei kurz besprochen. Das Lysin (Filtrate von Bouillonculturen) wurde zunächst auf seinen Werth den Blutkörperchen gegenüber (5 ^{cem} defibr. Kaninchenblut in 0.85% Kochsalzlösung) genau ausgewerthet. Als lösende Dosis wurde diejenige Dosis genommen, welche innerhalb von vier Stunden bei Zimmertemperatur (1 Std. bei 37°) die Blutkörperchen noch aufgelöst hatte, die nächst untere Dosis dürfte innerhalb von 24 Stunden nur noch partielle Hämolyse hervorrufen. Als neutralisirende Serumdosis wurde gerade diejenige Dosis angenommen, welche im Stande war, (nach einstündiger Einwirkung auf das Gift bei 37°) die Hämolyse vollständig zu verhindern (Beobachtungszeit 24 Stunden, zwei Stunden Bluttemperatur, bei Zimmertemperatur). Der Hämoglobingehalt wurde in einzelnen Versuchen mit dem Hämoglobino-meter von Fleischl bestimmt.

1. Versuch mit Tetanolysin Nr. 1 (lös. Dos. 0.05) und Tetanusantitoxin (neutr. Dos. 0.0000005 ^{cem}).

Tetanolysin	Tetanusantitoxin (Pferdeserum)	Art der Einwirkung	Resultat nach 18 Stunden
0.05 (1fach)	0.000 000 5 (1fach)	Gift + Serum + Kaninblut gleichzeitig	partielle Hämolyse
	0.000 001 (2fach)	desgl.	" "
	0.000 003 (6fach)	desgl.	" "
	0.1 (200 000fach)	desgl.	keine Hämolyse
0.05 (1fach)	0.000 000 5 (1fach)	Gift + Blut nach 5' Serum bei 37°	Hämolyse
	0.000 005 (10fach)	desgl.	partielle Hämolyse
	0.000 01 (20fach)	desgl.	" "
	0.5 (1000 000fach)	desgl.	keine Hämolyse
0.05 (1fach)	0.000 000 5 (1fach)	Gift + Blut nach 10' Serum bei 37°	Hämolyse
	0.000 01 (20fach)	desgl.	
	0.001 (2000fach)	desgl.	

2. Versuch mit Tetanolysin Nr. 2 (lös. Dos. 0.2) und Tetanusantitoxin
(neutr. Dos. 0.000 012^{cem}).

Tetanolysin	Tetanusantitoxin	Art der Einwirkung	Resultat nach 18 Stunden
0.2 (1fach)	0.000 012 (1fach)	Gift + Serum + Blut gleichzeitig	Hämolyse
	0.000 06 (5fach)	desgl.	
	0.000 12 (10fach)	desgl.	
	0.000 24 (20fach)	desgl.	
	0.000 6 (50fach)	desgl.	
	0.001 2 (100fach)	desgl.	keine Hämolyse
0.2 (1fach)	0.000 012 (1fach)	Gift + Blut nach 5' Serum bei 37°	Hämolyse
	0.000 6 (50fach)	desgl.	
	0.001 2 (100fach)	desgl.	Hämolyse
0.2 (1fach)	0.001 2 (100fach)	Gift + Blut nach 10' Serum bei 37°	
	0.002 4 (200fach)	desgl.	Hämolyse
0.2 (1fach)	0.002 4 (200fach)	Gift + Blut nach 15' Serum bei 37°	
	0.006 (500fach)	desgl.	

1. Versuch mit Staphylolysin Nr. 3 (lös. Dos. 0.01^{cem}) und Anti-
staphylolysin (0.0005^{cem} neutr. Dos.).

Staphylolysin	Antitoxin (Bockserum bei 58° inaktiv)	Art der Einwirkung	Resultat nach 24 Stunden	Hämo- globin- menge
0.01 (1fach)	0.000 5 (1fach)	Gift + Ser. + Blut gleichzeitig	Spur Hämolyse	200
	0.001 (2fach)	desgl.		100
	0.005 (10fach)	desgl.		Ø
0.01 (1fach)	0.000 5 (1fach)	Gift + Blut nach 5' Serum bei 37°	partielle Hämolyse	250
	0.001 (2fach)	desgl.	beginn. Hämolyse	150
	0.005 (10fach)	desgl.		125
0.01 (1fach)	0.000 5 (1fach)	Gift + Blut nach 15' Serum	partielle Hämolyse	200
	0.001 (2fach)	desgl.		200
	0.005 (10fach)	desgl.		150
0.02 (2fach)	0.005 (10fach)	Gift + Ser. + Blut gleichzeitig	Hämolyse	300
	0.005 (10fach)	desgl.	keine Hämolyse	Ø
0.02 (2fach)	0.005 (10fach)	Gift + Blut nach 5' Serum	partielle Hämolyse	175
	0.01 (20fach)	desgl.	" "	250
0.02 (2fach)	0.005 (10fach)	Gift + Blut nach 15' Serum	Hämolyse	250
	0.01 (20fach)	desgl.	"	225

1. Versuch. (Fortsetzung.)

Staphylolysin	Antitoxin (Bockserum bei 58° inactiv)		Art der Einwirkung	Resultat nach 24 Stunden	Hämo- globin- menge
0·03 (3fach)	0·01	(20fach)	Gift + Ser. + Blut gleichzeitig	Hämolyse	300
	0·1	(200fach)	desgl.	partielle Hämolyse	175
0·03 (3fach)	0·1	(200fach)	Gift + Blut nach 5' Serum	Hämolyse	350
	0·2	(400fach)	desgl.	„	350
0·03 (3fach)	0·1	(200fach)	Gift + Blut nach 15' Serum	„	350
	0·3	(600fach)	desgl.	„	400
0·1 (10fach)	0·1	(200fach)	Gift + Ser. + Blut gleichzeitig	„	250
0·1 (10fach)	1·0	(2000fach)	Gift + Blut nach 5' Serum	„	250

2. Versuch mit Staphylolysin Nr. 3 (lös. Dos. 0·004^{cem}) und Anti-
staphylolysin (neutr. Dos. 0·0008^{cem}).

Staphylolysin	Antitoxin		Art der Einwirkung	Resultat nach 24 Stunden
0·004 (1fach)	0·0008	(1fach)	Gift + Serum + Blut gleichzeitig	Spur Hämolyse
	0·0016	(2fach)	desgl.	„ „
	0·004	(5fach)	desgl.	keine Hämolyse
0·004 (1fach)	0·0008	(1fach)	Gift + Blut nach 5' Serum	Hämolyse
	0·004	(5fach)	desgl.	„
	0·008	(10fach)	desgl.	keine Hämolyse
0·004 (1fach)	0·0008	(1fach)	Gift + Blut nach 10' Serum	Hämolyse
	0·004	(5fach)	desgl.	
	0·008	(10fach)	desgl.	
	0·04	(50fach)	desgl.	
	0·08	(100fach)	desgl.	Spur Hämolyse
	0·8	(1000fach)	desgl.	keine Hämolyse
0·004 (1fach)	0·08	(100fach)	Gift + Blut nach 15' Serum	Spur Hämolyse
	0·8	(1000fach)	desgl.	„ „
0·004 (1fach)	0·8	(1000fach)	Gift + Blut nach 30' Serum	Hämolyse

1. Versuch mit Vibriolysin (lös. Dos. 0·025^{cem}) Antivibrioserum
(neutr. Dos. 0·0001^{cem}).

Vibriolysin	Antitoxin	Art der Einwirkung	Resultat nach 24 Stunden	Hämo- globin- menge
0·025 (1fach)	0·0001 (1fach)	Gift + Ser. + Blut gleichzeitig	partielle Hämolysse	250
	0·001 (10fach)	desgl.	„ „	250
	0·002 (20fach)	desgl.	„ „	250
	0·01 (100fach)	desgl.	Spur Hämolysse	125
	0·05 (500fach)	desgl.	keine Hämolysse	0
0·025 (1fach)	0·05 (500fach)	Gift + Serum nach 15' Blut	Spur Hämolysse	125
	0·1 (1000fach)	desgl.	„ „	125
0·025 (1fach)	0·1 (1000fach)	Gift + Serum nach 30' Blut	„ „	200
	0·2 (2000fach)	desgl.	„ „	200
0·05 (2fach)	0·005 (50fach)	Gift + Ser. + Blut gleichzeitig	Hämolysse	350
	0·01 (100fach)	desgl.	partielle Hämolysse	225
	0·1 (1000fach)	desgl.	keine Hämolysse	0
0·1 (4fach)	0·1 (1000fach)	desgl.	Spur Hämolysse	125
0·1 (4fach)	0·2 (2000fach)	Gift + Blut nach 5' Serum	partielle Hämolysse	200
0·1 (4fach)	0·2 (2000fach)	Gift + Blut nach 15' Serum	Hämolysse	400
0·1 (4fach)	0·5 (5000fach)	Gift + Blut nach 30' Serum	„	400

Zunächst ergibt sich aus diesen Versuchsreihen conform den Resultaten Madsen's, dass es gelingt, auch nach vorherigem Giftzusatz zu Blutkörperchen durch nachträgliche Einwirkung von Antihämolysin dieselben vor der Auflösung zu schützen. Madsen gelang es nach 15 Minuten, nachdem bereits Gift auf die Blutkörperchen eingewirkt hatte, die Hämolysse vollständig zu verhüten. Um gleiche Heilerfolge zu erzielen, hat Madsen nach 5 Minuten ungefähr das Doppelte, nach 15 Minuten das Dreifache, nach 30 Minuten ungefähr das Fünffache derjenigen Antitoxinmenge, welche sofort zur Erzielung des gleichen Effectes nothwendig war, verbraucht.

Wenn wir unsere Versuche durchgehen, so finden wir, dass diejenige Menge Antitoxins, welche gerade ausgereicht hatte, die einfach lösende Dosis nach einstündiger Einwirkung zu neutralisiren, nicht im Stande war, bei sofortiger Einwirkung des Giftes auf's Blut dasselbe vor Hämolysse zu schützen. So gelang es beispielsweise nicht einmal mit der fünfzigfachen im Versuch mit Tetanolysin oder mit der hundertfachen im Ver-

such mit Vibriolysin, die Giftwirkung zu paralysiren. Im Versuch mit Tetanolysin konnten die bereits 5 Minuten vergifteten Blutkörperchen selbst mit der hundertfachen, im Versuch mit Vibriolysin mit der tausendfachen der neutralisirenden Dosis vor der Auflösung nicht geschützt werden. Im Gegensatz dazu sehen wir in den Versuchen mit Staphylo-lysin, dass 5 Minuten nach Zusatz des Lysins schon die zehnfache neutralisirende Dosis, nach 10 Minuten die tausendfache hinreicht, um die Hämolyse zu verhüten.

Diese Ergebnisse decken sich vollkommen mit den bereits angeführten Versuchen von Dönitz, wonach die Heilerfolge bei Tetanus und Diphtherievergiftungen ganz verschieden sich gestalten. Auch noch in einer anderen Richtung finden diese Versuche eine Analogie mit den von Dönitz ausgeführten.

Dönitz fand nämlich, dass bei siebenfacher Vergiftung mit Diphtherietoxin die neutralisirende Serummenge selbst dann noch schützt, wenn sie erst 10 Minuten später gegeben wird. Wählt man indessen noch stärkere Vergiftungen, z. B. die 60fach tödtliche Dosis, so vermochte das nach 7 Minuten gegebene dreifache Multiplum das Gift nicht mehr zu neutralisiren. In unserem Versuch mit Staphylo-lysin sehen wir, dass bei der dreifachen das zehnfache und bei der zehnfachen das hundertfache Multiplum nicht mehr zur Neutralisation des Giftes genügt.

Der Mechanismus der Heilung mittels der Antitoxine-Antihämolsine findet seine Erklärung im Sinne von Dönitz (5) in den Versuchen von Heymanns (6) und Madsen. Auf Grund dieser Experimente nehmen wir an, dass die **Heilung** eine Neutralisation des bereits an die giftempfindlichen Zellen gebundenen Giftes sei und dass der Heilerfolg von der Art der Bindung (feste oder lockere Bindung) abhängen dürfte. —

Es hat bereits Madsen in seiner Arbeit gezeigt, dass das Tetanolysin ziemlich rasch an die Blutkörperchen gebunden werden kann. Ob die verschiedenen Gifte zu verschiedenen Zeiten gebunden werden, oder die Bindung an die giftempfindlichen Zellen bei verschiedenen Giften gleichzeitig erfolgt, war durch weitere Versuche zu entscheiden. (Unsere diesbezüglichen Versuche wurden in der Weise ausgeführt, dass zu einer bestimmten Menge [5 ^{ccm} defibr. Kaninblut in 0.85% Kochsalzlösung] die genau vorher ausgewerthete lösende Giftdosis¹ zugesetzt wurde und nach verschiedenen Zeiten die durch Centrifugiren abgesetzten Blutkörperchen nach zweimaligem Auswaschen mit isol. Kochsalzlösung wieder aufge-

¹ Die Gifte für die Bindungsversuche waren dieselben wie die in den Heilversuchen.

schwemmt wurden und nach 24 Stunden der Hämoglobingehalt des aufgelösten Blutes bestimmt wurde.) Auf diese Weise und gleichzeitig durch die Bestimmung des Lysins in der abzufüllenden Flüssigkeit konnte aus dem Hämoglobingehalt auf die gebundene Menge des Lysins geschlossen werden.

1. Versuch. Vibriolysin 0.025 ^{cem} wird zu 5 ^{cem} Kaninchenblut in 0.85% Kochsalz zugesetzt, nach verschiedenen Zeiten zentrifug., das Centrifugat versetzt mit Kochsalz und die abpip. Flüssigkeit mit def. Kaninchenblut. Der Hämoglobingehalt wird nach 24 Stunden bestimmt.

Z e i t	Centrifug. + Kochsalz	Abpip. Fl. + Blut
sofort	150	100
5'	175	80
10'	200	ø
15'	200	ø
20'	200	ø
30'	200	ø

2. Versuch. Tetanolysin 0.1 ^{cem} lösende Dosis.

Z e i t	Centrifug. + Kochsalz	Abpip. Fl. + Blut
sofort	40	175
5'	125	175
10'	150	125
15'	150	100
20'	175	100
30'	200	80

3. Versuch. Staphylolysin 0.01 ^{cem} lösende Dosis.

Z e i t	Centrifug. + Kochsalz
sofort	175
5'	350
10'	400
15'	400
30'	500

Diese Versuche lehren zunächst, dass im Allgemeinen die Bindung eines Giftes an die Blutkörperchen rasch erfolgen kann, was übrigens bereits von Madsen und festgestellt wurde. Ausserdem ergibt sich aus den Versuchen noch, dass die Menge des gebundenen Giftes mit der Versuchsdauer zunimmt.

Bei den verschiedenen Giften erfolgt die Bindung der einfach lösenden Menge quantitativ zeitlich verschieden, indem

beispielsweise die lösende Dosis des Vibriolysins bereits nach 5 Minuten vollständig gebunden ist, beim Tetanolysin noch nach 30 Minuten ein Theil der Giftdosis frei nachweisbar sein kann. (In zwei Versuchen mit Tetanolysin, die wir weiter nicht anführen, konnten wir sogar nachweisen, dass das Gift in den ersten 10 Minuten überhaupt von den Blutkörperchen nicht gebunden wurde.) Darnach würde unsere Auffassung über den Mechanismus der Heilversuche in Uebereinstimmung mit Dönitz, Madsen, Heymanns, Decroly und Ronsse (7) dahin gehen, dass im Allgemeinen die Gifte, die von giftempfindlichen Elementen ziemlich rasch gebunden werden können, auch im gebundenen Zustand neutralisirt werden. Die gesammte Giftmenge (einfach lösende Dosis) wird bei der einfach lösenden Dosis nicht sofort gebunden, sondern erfolgt allmählich, bei einem Gift rascher als bei einem anderen.

Die Auflösung der Blutkörperchen oder die Vergiftungserscheinungen beim Tetanus, Diphtherie u. s. w. sind, was bereits Dönitz hervorgehoben hat, nicht die Folge der eingetretenen Bindung des Giftes. Wie die Versuche von Madsen und unsere Versuche lehren, kann man in den Versuchen mit Hämolytinen eine sofortige Bindung einer gewissen Giftmenge direct nachweisen, ohne dass gleichzeitig Hämolyse erfolgen würde. Trotz sofortiger Bindung erfolgt aber bei einem Gifte die Hämolyse rascher als beim anderen Gifte. Diese verschiedene zeitliche Giftwirkung der Hämolytine nach erfolgter Bindung und auch anderer Gifte würde, wie aus den angeführten und aus anderen Versuchen direct hervorgeht, vielleicht zunächst von der Menge des gebundenen Giftes abhängen, die bei einem Gifte (Vibriolysin) in der Zeiteinheit grösser ist als bei dem anderen (Tetanolysin). Die Versuche von Schur (8) mit Multiplis von Gift würden im selben Sinne sprechen, dass nämlich die Hämolyse um so rascher erfolgt, je mehr Gift verwendet wird. Verwendet man ein Multiplum eines Lysins, dessen gerade lösende Dosis in 4 Stunden eine bestimmte Menge Blutkörperchen löst, so findet man, dass diese Menge Blut in viel kürzerer Zeit aufgelöst wird. Der Bindungsversuch, den Volk (9) ausgeführt hat, ergab, dass die Blutkörperchen in derselben Zeit bei Verwendung von Multiplis mehr Lysin binden als bei der einfach lösenden Dosis. Es würde darnach zunächst die Verschiedenheit der Wirkung der verschiedenen Gifte darauf beruhen, dass eine Gifteinheit in relativ kürzerer Zeit vollständiger von den giftempfindlichen Zellen gebunden wird als die eines anderen Giftes. Wenn auch die Bindung nicht der Ausdruck der sichtbaren Schädigung der Zelle ist, so müssen wir doch annehmen, dass von der Dauer des bereits gebundenen Giftes und der Menge (= Latenzstadium) die Schädigung der Zelle abhängig sein dürfte. Wird beispielsweise die Gifteinheit

des Vibriolysins früher gebunden als die des Tetanolysins, so erfolgt die Hämolyse der Blutkörperchen um so früher.

Aus dem Gesagten lassen sich bereits die Verschiedenheiten der Heilerfolge mit Antitoxin bei verschiedenen Giften erklären. Dass bereits gebundenes Gift noch neutralisirt werden kann, war nach den Versuchen von Dönitz und Heymans wahrscheinlich und wurde durch die Versuche von Madsen direct nachgewiesen. Die Verschiedenheit der Heilerfolge mit Antihämolysin ist, wie aus unseren Versuchen hervorgeht, abhängig von der Avidität der Gifte zu den giftempfindlichen Zellen. Die Resultate der Heilversuche mit Antivibriolysin sind viel ungünstiger als die mit Antitetanolysin. Das Vibriolysin ist ein rasch lösendes Gift, das Tetanolysin ein langsam lösendes Gift. Die Bindung der lösenden Dosis beim Vibriolysin ist bereits in 10 Minuten erfolgt, wogegen das Tetanolysin noch nach 30 Minuten zum Theil ungebunden nachgewiesen werden kann. Neben der Raschheit der Bindung des Giftes einerseits hängt aber die Heilwirkung, wie aus den Versuchen mit Staphylolysin hervorgeht, auch noch von der Art der Bindung und der Toxicität des Giftes ab. Trotzdem vom Staphylolysin in den ersten Minuten bereits grosse Giftmengen gebunden sind, finden wir die Heilerfolge relativ günstiger als beim Tetanolysin.

Fassen wir die Bedingungen für die Heilerfolge eines Antitoxins in kurzen Worten zusammen, so müssen wir auf Grund der festgestellten That-sachen annehmen, dass die Heilung einerseits von der Raschheit der Bindung eines Giftes abhängt (Avidität), von der Menge des gebundenen Giftes und der Toxicität des Giftes. Je grösser die Bindungsgeschwindigkeit eines Toxins, um so grössere Mengen Antitoxins werden nach gleichen Zeiten zu seiner Neutralisation nothwendig, und je grösser die Toxicität des Giftes, um so schneller wird die Zellschädigung erfolgen und die Heilung unmöglich machen.

II.

Die Frage über die Grenzen der Wirksamkeit der Immunantihämolysine musste schon aus dem Grunde ausführlich behandelt werden, da nur nach genauer Analyse der Wirksamkeit dieser Körper eventuelle Verschiedenheiten zwischen diesen und den normalen Antihämolysinen festgestellt werden konnten. Im Folgenden handelte es sich darum, was auch bereits einleitend ausgeführt wurde, die von uns gefundenen Differenzen des normalen Antitoxins und des Immunantitoxins (Antivibriolysin) auf eine allgemeine Gültigkeit zu prüfen und nachzusehen, ob solche Verschieden-

heiten auch andere Antikörper aufweisen. Da uns die chemische Natur der Antikörper überhaupt unbekannt ist, auf chemischem Wege eine Differenzierung der physiologischen Antisubstanzen von den künstlich hervorgerufenen Immunsustanzen derzeit unlösbar erscheint, glauben wir, auf dem biologischen Wege der Lösung dieser Frage näher treten zu können.

Bevor wir an die vergleichenden Untersuchungen über Heilerfolge mit normalen Antihämolysinen und Immunantihämolysinen herantreten, wollen wir in einer anderen Richtung einige orientierende Versuche über die Wirksamkeit beider Substanzen anführen.

Dass das Immunantihämolysin und auch normales Antihämolysin nach einstündiger Einwirkung bei 37° die Bakterienhämolsine zu paralisieren vermögen, war nach früheren Arbeiten bekannt. Aus den Heilversuchen dürfte man schliessen, dass das Hämolysin vom entsprechenden Immunserum bereits viel früher neutralisirt werden musste. Aus dem folgenden Versuch ergibt sich ohne Weiteres, dass sowohl Immunantihämolysin, als auch das normale Antihämolysin das Hämolysin bereits nach 5 Minuten unwirksam zu machen im Stande sind.

Staphylo- lysin	Anti- hämolysin	Nach	Resultat nach 18 Stunden	Hämolyse	Normales Pferde- serum	Nach	Resultat nach 18 Stunden
0.004 + 0.0008		40'	keine Hämolyse	0.004 + 0.0008		40'	keine Hämolyse
"		30'		"		30'	
"		10'		"		10'	
"		5'		"		5'	
0.004	—	—	Hämolyse				

Es verhält sich demnach das normale Antihämolysin (Anti-staphylo-lysin) und das Immunantihämolysin in Bezug auf seine Avidität zum Gift ganz gleich, ganz im Gegensatz zum Eingangs besprochenen Antitoxin. Das acut wirkende Vibriotoxin vermag, wie erörtert wurde, das normale Antitoxin nur nach längerer Einwirkung zu paralisieren, das Immunantitoxin dagegen neutralisirt das Toxin bereits sofort nach Zusatz, ja es vermag sogar das bereits 5 Minuten vorher in den Kreislauf gelangte Toxin noch unschädlich zu machen. In dem angeführten Versuch sehen wir, dass sich beide Antihämolsine ganz gleich verhalten, indem die gerade neutralisirende Serumdosis nicht nur nach 1 Stunde, sondern bereits schon nach 5 Minuten das Gift neutralisirt. Wir werden sehen, dass auch in den folgenden Versuchen diese Substanzen sich in ihrer Wirksamkeit gleich verhalten, so dass wir schon jetzt sagen können, dass die Unterschiede, die wir für das normale Antitoxin und das Immunantitoxin (Antivibriotoxin) haben, keine allgemeine Geltung für die anderen Antisubstanzen haben dürften.

Der weitere Versuch zeigt ebenfalls, dass das normale Antihämolysin sowie das Immunantihämolysin gleiche Wirksamkeit besitzen. In der Arbeit über das acut wirkende Bakterientoxin konnten wir nachweisen, dass ausser den angeführten Unterschieden zwischen normalen und Immunantitoxinen noch weitere Unterschiede bestehen, so z. B. konnten wir Multipla von Gift mit Multiplis des Immunserums neutralisiren, nicht mit Multiplis von normalem Serum.

Ob solche Unterschiede die normalen Antihämolysine und die Immunantihämolysine aufweisen, soll durch folgende Versuche entschieden werden.

1. Versuch.¹

Menge des Staphylolysin I	Menge des Immunantihämolysin (Bockserum)	Resultat nach 18 Stunden	Menge des normalen Pferdeserum I	Resultat nach 18 Stunden
0·02 (1 fach) (lös. Dos.)	0·00007 (1 f.) (neur. Dos.)	keine Hämolyse	0·05 (1 fach)	keine Hämolyse
0·04 (2 fach)	0·00014 (2 f.)	„	0·1 (2 „)	
0·08 (4 „)	0·00028 (4 f.)	„	0·2 (4 „)	
0·12 (6 „)	0·00042 (6 f.)	„	0·3 (6 „)	
0·16 (8 „)	0·00056 (8 f.)	„	0·4 (8 „)	
0·2 (10 „)	0·0007 (10 f.)	Hämolyse	0·5 (10 „)	Hämolyse
0·2 (10 „)	0·00105 (15 f.)	keine Hämolyse	1·0 (20 „)	keine Hämolyse
0·4 (20 „)	0·0014 (20 f.)	Hämolyse		
0·4 (20 „)	0·0021 (30 f.)	keine Hämolyse		
0·8 (40 „)	0·0028 (40 f.)	Hämolyse		

2. Versuch.

Menge des Staphylolysin II	Menge des Immunantihämolysin (Bockserum)	Resultat nach 18 Stunden	Menge des normalen Pferdeserum II	Resultat nach 18 Stunden
0·004 (1 fach)	0·0006 (1 fach)	keine Hämolyse	0·08 (1 fach)	keine Hämolyse
0·008 (2 „)	0·0012 (2 „)		0·16 (2 „)	
0·016 (4 „)	0·0024 (4 „)		0·32 (4 „)	
0·024 (6 „)	0·0036 (6 „)		0·48 (6 „)	
0·032 (8 „)	0·0048 (8 „)		0·64 (8 „)	
0·04 (10 „)	0·006 (10 „)		0·8 (10 „)	

Aus diesen Versuchen ergibt sich mit voller Sicherheit, dass sowohl Immunserum, als auch normales Serum im Stande sind, Multipla von Giftdosen in Multiplis zu neutralisiren.

¹ Gift + Gegengift werden, nachdem sie 60' bis 37' gestanden sind, mit 5 ccm defibrinirtem 5procent. Kaninchenblut in 0·85 Procent Kochsalz versetzt.

Hiermit wäre wieder im Gegensatz zu den Versuchen mit Vibrioantitoxin eine gleiche Wirksamkeit beider Antihämolysine statuirt.

Dem Gesetz der multiplen Proportionen anscheinend widersprechend sehen wir am ersten Versuch, dass die 10fache Giftdosis durch die 10fache neutralisirende Serumdosis nicht neutralisirt wurde, ebenso wie die 20fache mit der 20fachen, die 40fache mit der 40fachen Serumdosis. Wohl wird aber die 10fache Giftdosis mit der 15fachen Serumdosis, die 20fache Giftdosis mit der 30fachen Serumdosis neutralisirt. Da wir im Versuch 2 Staphylolysin II diese Erscheinung nicht beobachten konnten, wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, um dieses abweichende Verhalten aufzuklären. Es wurden zunächst Versuche mit verschiedenaltigen Staphylolysinen, dann auch mit Tetanolysin und Vibriolysin angestellt.

1. Versuch.

Menge ¹ des Staphylolysin III	Menge des Immun- hämolyisin (Bockserum)	Resultat nach 18 Stunden	Menge des normalen Pferdeserum I	Resultat nach 18 Stunden
0.01 (1fach)	0.0005 (1fach)	keine Hämolyse	0.01 (1fach)	keine Hämolyse
0.02 (2 „)	0.001 (2 „)		0.02 (2 „)	Hämolyse
0.04 (4 „)	0.002 (4 „)		0.04 (4 „)	
0.08 (8 „)	0.004 (8 „)	Hämolyse	0.08 (8 „)	
0.08 (8 „)	0.01 (20 „)	keine Hämolyse	0.3 (30 „)	keine Hämolyse
0.1 (10 „)	0.005 (10 „)	Hämolyse	0.1 (10 „)	Hämolyse

2. Versuch.

Menge des Staphylo- lysin IV	Menge des Immun- hämolyisin	Resultat nach 18 Std.	Menge des Pferde- serum II	Resultat nach 18 Std.	Menge des Pferde- serum III	Resultat nach 18 Std.
0.004 (1 f.)	0.0001 (1 f.)	keine Hämol.	0.0008 (1 f.)	keine Hämo- lyse	0.01 (1 f.)	Hämo- lyse
0.008 (2 f.)	0.0002 (2 f.)	Spur Hämol.	0.0016 (2 f.)		0.02 (2 f.)	
0.016 (4 f.)	0.0004 (4 f.)	Hämo- lyse	0.0032 (4 f.)		0.04 (4 f.)	
0.032 (8 f.)	0.0008 (8 f.)		0.0064 (8 f.)	Spur Hämol.	0.08 (8 f.)	keine Hämol.
0.04 (10 f.)	0.001 (10 f.)	keine Hämol.	0.008 (10 f.)	Hämol.	0.1 (10 f.)	
0.04 (10 f.)	0.002 (20 f.)				0.2 (20 f.)	
0.08 (20 f.)	0.004 (40 f.)				0.3 (30 f.)	

¹ Die Giftdosis ebenso wie die neutrale Serumdosis werden genau festgestellt. Als einfache Giftdosis wurde jene Giftmenge genommen, welche innerhalb 4 Stunden 5^{cem} 5procentiges Kaninchenblut vollständig löst, wobei die nächst untere Dosis in 18 Stunden noch incomplete Hämolyse hervorruft. Als neutralisirende Serumdosis wurde diejenige Dosis genommen, welche gerade noch im Stande war, die einfach lösende Dosis zu neutralisiren.

Menge des Vibriolysin	Menge des Serumhämolysin (Ziegenserum)	Resultat nach 18 Std.
0·025 (1 fach)	0·0001 (1 fach)	keine Hämolyse
0·05 (2 „)	0·0002 (2 „)	} Spur Hämolyse
0·1 (4 „)	0·0004 (4 „)	
0·15 (6 „)	0·0006 (6 „)	} Hämolyse
0·2 (8 „)	0·0008 (8 „)	
0·25 (10 „)	0·001 (10 „)	
0·5 (20 „)	0·002 (20 „)	

Diese anscheinenden Widersprüche gegen das Gesetz der multiplen Proportionen finden in der Annahme von Toxoiden ihre vollkommene Erklärung. Durch die Untersuchungen von Madsen, Neisser und Wechsberg (10), Volk und Lipschütz (11) sind Toxoide der Bakterienhämolsine nachgewiesen worden. In unseren Versuchen konnten wir des Oeffteren beobachten, dass die Bakterienhämolsine verschiedener Bakterien verschieden rasch ihre hämolytische Fähigkeit verlieren. So sahen wir beispielsweise, dass Tetanolysin, Megateriumhämolysin, das wir an einem Tage frisch ausgewerthet hatten, bereits am nächsten Tage vollständig seine hämolytische Fähigkeit verloren hatte oder im Werthe stark gesunken war.

In diesen letzten Versuchen begegnen wir wieder derselben Thatsache wie in den erstangeführten Versuchen mit Multiplis, dass das Immunsorum in Multiplis angewendet sich genau so verhält wie das normale Antihämolysin. Dort, wo es nicht gelungen ist, ein Multiplum einer Giftdosis mit dem entsprechenden Multiplum des Immunsorums zu neutralisiren, hat auch das normale Serum versagt und umgekehrt. —

Aus den bisherigen Ausführungen geht zur Genüge hervor, dass das normale Antihämolysin in seiner Wirksamkeit sich ebenso verhält wie das Immunsorum, indem es in derselben Zeit bei Anwendung derselben wirksamen Menge eine bestimmte Giftmenge neutralisirt, indem es weiter durch Multiplis Multipla der einfachen Giftmenge unwirksam machen kann sowie das Immunsorum.

Es blieb zum Schluss noch die Frage zu entscheiden, ob das normale Antihämolysin im Heilversuche im Reagensglase sich auch noch so verhalte, wie wir es vom Immunsorum wissen. In der bereits öfters citirten Arbeit über das Vibriolysin konnten Heilversuche mit normalem Antitoxin gar nicht angeführt werden, da das normale Antitoxin nur nach längerer Einwirkung das Toxin zu paralysiren vermochte. Wurde Gift und normales Antitoxin gemischt und sofort Kaninchen intravenös injicirt, gingen die Thiere innerhalb 30 Minuten sowie das Controlthier

zu Grunde. Nachdem gezeigt wurde, dass normale Antihämolysine schon sofort nach Zusatz zum Hämolysin dasselbe neutralisieren, waren die Aus-
sichten auf Heilerfolge mit normalem Antihämolysin als günstig zu
bezeichnen.

Die Versuchsanordnung der Heilversuche war genau die gleiche, wie
die mit Immunserum. Das normale Pferdeserum und Schweineserum wurde
auf einer genau ausgewertheten gerade noch lösenden Giftdosis eingestellt.
Diejenige Dosis wurde als neutralisirende genommen, welche nach ein-
stündiger Mischung bei 37° gerade noch die Hämolysinswirkung der ein-
fach lösenden Giftdosis verhüten konnte. Im Heilversuch wurde Gift
verschieden lange mit Blutkörperchen zusammengebracht, und durch nach-
träglichen Zusatz von normalem Antihämolysin sollte die Giftwirkung
paralysirt werden.

1. Versuch (Staphylolysin, normales Antistaphylolysin).

Menge des Staphylo- lysin	Menge des Immunserum	Art der Ein- wirkung	Hämo- globin- menge	Menge des normalen Pferde- serum	Art der Ein- wirkung	Hämo- globin- menge
0·01 (1f.)	0·0005 (1f.)	Gift + Blut dazu sofort Serum	200	0·01 (1f.)	Gift + Blut dazu sofort Serum	200
0·01 (1f.)	0·001 (2f.)	desgl.	100	0·02 (2f.)	desgl.	200
0·01 (1f.)	0·005 (10f.)	desgl.	0	0·1 (10f.)	desgl.	125
0·01 (1f.)	0·0005 (1f.)	Gift + Blut nach 5' Ser.	250	0·01 (1f.)	Gift + Blut nach 5' Ser.	225
0·01 (1f.)	0·001 (2f.)	desgl.	150	—	Gift + Blut dazu nach 5' Serum	—
0·01 (1f.)	0·005 (10f.)	desgl.	125	0·1 (10f.)	desgl.	150
0·01 (1f.)	0·0005 (1f.)	Gift + Blut n. 15' Ser.	200	0·01 (1f.)	Gift + Blut n. 15' Ser.	200
	0·001 (2f.)	desgl.	200	0·02 (2f.)	desgl.	—
	0·005 (10f.)	desgl.	150	0·1 (10f.)	desgl.	175
0·02 (2f.)	0·001 (2f.)	Gift + Blut sofort Ser.	300	0·02 (2f.)	Gift + Blut sofort Ser.	250
	0·005 (10f.)	desgl.	keine Hämolysse	0·1 (10f.)	desgl.	225
	0·01 (20f.)	desgl.	desgl.	0·2 (20f.)	desgl.	keine Hämolysse

1. Versuch. (Fortsetzung.)

Menge des normalen Staphylo-lysin	Menge des Immunserum	Art der Einwirkung	Hämo-globin-menge	Menge des normalen Pferdeserum	Art der Einwirkung	Hämo-globin-menge
0.02 (2f.)	0.001 (2f.)	Gift + Blut nach 5' Ser.	250	0.02 (2f.)	Gift + Blut nach 5' Ser.	300
	0.005 (10f.)	desgl.	175	0.1 (10f.)	desgl.	300
	0.01 (20f.)	desgl.	150	0.2 (20f.)	desgl.	250
0.02 (2f.)	0.001 (2f.)	Gift + Blut n. 15' Ser.	275	0.02 (2f.)	Gift + Blut n. 15' Ser.	250
	0.005 (10f.)	desgl.	250	0.1 (10f.)	desgl.	250
	0.01 (20f.)	desgl.	225	0.02 (2f.)	desgl.	225
0.06 (6f.)	0.003 (6f.)	Gift + Blut sofort Ser.	350	0.06 (6f.)	Gift + Blut sofort Ser.	335
	0.01 (20f.)	desgl.	300	0.1 (10f.)	desgl.	125
	0.1 (200f.)	desgl.	175	1.0 (100f.)	desgl.	keine Hämolyse
0.06 (6f.)	0.003 (6f.)	Gift + Blut nach 5' Ser.	325	0.06 (6f.)	Gift + Blut nach 5' Ser.	250
	0.1 (200f.)	desgl.	350	0.1 (10f.)	desgl.	350
	0.2 (400f.)	desgl.	350	1.0 (100f.)	desgl.	keine Hämolyse
0.06 (6f.)	0.003 (6f.)	Gift + Blut n. 15' Ser.	350	0.06 (6f.)	Gift + Blut n. 15' Ser.	325
	0.1 (200f.)	desgl.	350	0.1 (10f.)	desgl.	—
	0.3 (600f.)	desgl.	400	1.0 (100f.)	desgl.	150
0.1 (10f.)	1.0 (2000f.)	Gift + Blut nach 5' Ser.	250	1.0 (100f.)	Gift + Blut nach 5' Ser.	175
0.1 (10f.)	1.0 (2000f.)	Gift + Blut n. 15' Ser.	250	—	—	—

2. Versuch (Staphylo-lysin, normales Antistaphylo-lysin).

Menge des Staphylo-lysin	Menge des Immunserum	Art der Einwirkung	Resultat nach 24 Std.	Menge des Pferdeserum II	Resultat nach 24 Std.	Menge des Pferdeserum III	Hämo-globin-menge
0.004 (1f.)	0.0008 (1f.)	Gift + Blut sofort Ser.	Spur Hämol.	0.0008 (1f.)	Spur Hämol.	0.008 (1f.)	Spur Hämol.
	0.004 (5f.)	desgl.	Kuppe Hämol.	0.004 (5f.)	desgl.	0.04 (5f.)	keine Hämol.
	0.008 (10f.)	desgl.	keine Hämol.	0.008 (10f.)	keine Hämol.	—	—
	0.0008 (1f.)	Gift + Blut nach 5' Ser.	partielle Hämol.	0.0008 (1f.)	} Spur Hämol.	0.008 (1f.)	Spur Hämol.
	0.004 (5f.)	desgl.	desgl.	0.008 (10f.)		—	} Spur Hämol.
	0.008 (10f.)	desgl.	keine Hämol.	0.04 (50f.)	keine Hämol.	0.08 (10f.)	
	0.0008 (1f.)	Gift + Blut n. 10' Ser.	} partiell. Hämol.	0.0008 (1f.)	Hämol.	0.008 (1f.)	} partiell. Hämol.
	0.008 (10f.)	desgl.		0.008 (10f.)	desgl.	0.08 (10f.)	

2. Versuch. (Fortsetzung.)

Menge des Staphylo- lysin	Menge des Immun- serum	Art der Ein- wirkung	Resultat nach 24 Std.	Menge des Pferde- serum II	Resultat nach 24 Std.	Menge des Pferde- serum III	Hämo- globin- menge
0.004 (1 f.)	0.08 (100f.)	Gift + Blut n. 10' Ser.	Spur Hämol.	0.08 (100f.)	Spur Hämol.	0.8 (100f.)	partielle Hämol.
	0.8 (1000f.)	desgl.	keine Hämol.	0.8 (1000f.)	keine Hämol.	—	} Hämolyse
	0.08 (100f.)	Gift + Blut n. 15' Ser.	Spur Hämol.	0.08 (100f.)	Spur Hämol.	0.8 (100f.)	
	0.8 (1000f.)	desgl.	Kuppe Hämol.	0.8 (1000f.)	desgl.	—	
	0.8 (1000f.)	Gift + Blut n. 30' Ser.	Hämo- lyse	—	—	—	—

3. Versuch (Vibriolysin — normales Antilysin).

Menge des Vibriolysin	Menge des Immunserum	Art der Einwirkung	Hbg. Resultat nach 24 Std.	Menge des Schweine- serum	Resultat nach 24 Std.
0.025 (1 fach)	0.001 (1 f.)	Gift + Blut sofort Serum	Hämolyse 350 Hbg.	0.5 (1 fach)	100
	0.01 (10 f.)	desgl.	150 Hbg.	1.0 (2 fach)	keine Häm.
	0.05 (50 f.)	desgl.	keine Häm.		
0.025 (1 fach)	0.001 (1 f.)	Gift + Blut nach 5' Serum	300	1.0 (2 fach)	100
	0.05 (50 f.)	desgl.	100	1.0 (2 fach)	150
0.025 (1 fach)	0.01 (10 f.)	Gift + Blut nach 10' Ser.	350		
	0.05 (50 f.)	desgl.	100		
0.025 (1 fach)	0.01 (10 f.)	Gift + Blut nach 15' Ser.	200	1.0 (2 fach)	200
	0.05 (50 f.)	desgl.	200	2.0 (4 fach)	200
	0.1 (100 f.)	desgl.	200		
	0.1 (100 f.)	Gift + Blut nach 30' Ser.	350	1.0 (2 fach)	350
	0.2 (200 f.)	desgl.	350	3.0 (6 fach)	350
0.05 (2 fach)	0.002 (2 f.)	Gift + Blut sofort Serum	400	1.0 (2 fach)	150
	0.05 (50 f.)	desgl.	200	2.0 (4 fach)	keine Häm.
	0.1 (100 f.)	desgl.	keine Häm.		
	0.05 (50 f.)	Gift + Blut nach 50' Ser.	400	1.0 (2 fach)	350
	0.1 (100 f.)	Gift + Blut nach 15' Ser.	400	4.0 (8 fach)	400

Im Allgemeinen ergibt sich aus diesen Versuchen die Thatsache, dass das normale Serum (Antistaphylolysin, Antivibriolysin) ebenso bereits vergiftete Blutkörperchen vor der Auflösung zu schützen vermag wie Immunserum. Schon aus den früher angeführten Versuchen, in welchen gezeigt wurde, dass normales Serum, ebenso wie das Immunserum das Gift nicht nur, wenn es längere Zeit auf dasselbe eingewirkt hatte, neutralisirte, sondern nach Zusatz bereits sofort unwirksam zu machen vermag, war es wahrscheinlich, dass die Heilversuche sich ebenso gestalten würden wie die mit Immunserum.

Diese Versuche lehren, dass die Heilerfolge mit normalen Seris nach verschiedenen Zeiten sich ganz ähnlich gestalten wie mit Immunserum. Der Heilerfolg hängt auch hier einerseits von der Giftart, deren Avidität zu den giftempfindlichen Blutkörperchen, deren Toxizität, andererseits von der Menge der angewendeten Antitoxineinheiten ab. Im Grossen und Ganzen kann man sagen, dass vom Immunserum zur Heilung ebensoviel Einheiten nothwendig sind wie vom normalen Antitoxin. Ob die Heilerfolge mit normalem Schweineserum im Versuch mit Vibriolysin, wobei die zweifach und vierfach neutralisirende Serumdosis gegenüber der fünfzigfachen des Immunserums als wirksam sich erwiesen hat, von der grossen Menge des Serums allein (1 und 2 ^{ccm}) abhängig sind (Salzgehalt) oder von einer grösseren Avidität des normalen Antitoxins, wollen wir vor der Hand unentschieden lassen. Wichtig schien es uns, die Frage zu entscheiden, ob das normale Antihämolysin zu Heilzwecken ebenso geeignet erscheint wie das Immunantitoxin. Nach allen den vorangegangenen Versuchen muss man den normalen Antihämolysinen dieselbe Wirksamkeit zuschreiben wie den Immunantihämolysinen, die normalen Antihämolysine sind ebenso wie die Immunantihämolysine im Stande, Multipla von Hämolysin in Multiplis zu neutralisiren, sie binden ebenso rasch die Hämolysine wie das entsprechende Immunserum und vermögen das bereits verankerte Hämolysin unschädlich zu machen, bereits vergiftete Blutkörperchen zu heilen wie das Immunserum.

Unterschiedlich sind die normalen Antihämolysine von den Immunantihämolysinen nur dadurch, dass die Werthe der normalen Antihämolysine innerhalb bestimmter Grenzen sich bewegen, die Immunantihämolysine viel höhere Werthe erreichen können. Die Verschiedenheit beider Antihämolysine ist bloss graduell, nicht functionell. Diese Resultate decken sich mit solchen, die Ford erheben konnte über die Identität der physiologischen Hämagglutinine und der durch Immunisirung gewonnenen.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Kraus, *Centralblatt für Bakteriologie*. 1903.
2. Ford, *Diese Zeitschrift*. 1902.
3. Madsen, *Diese Zeitschrift*. Bd. XXXII.
4. Kraus u. Clairmont, *Wiener klin. Wochenschrift*. 1899.
5. Dönitz, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1897. — *Arch. intern. de pharmacodyn.* Vol. V.
6. Heymanns, *Bull. de l'ac. r. de Belg.* 1898 — *Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér.* 1896.
7. Decroly u. Rousse, *Ebenda*. 1899.
8. Schur, Hofmeister's *Beiträge zur chem. Phys. u. Path.* Bd. III.
9. Volk, *Centralblatt für Bakteriologie*. 1903.
10. Neisser und Wechsberg, *Diese Zeitschrift*. Bd. XXXVI.
11. Volk und Lipschütz, *Wiener klin. Wochenschrift*. 1903.