

## Fermente und Toxine.

Von Dr. phil. et med. Carl Oppenheimer in Berlin.

Nachdem ich in meinem Buche über die Fermente<sup>1)</sup> die Idee einer Verwandtschaft zwischen Fermenten und Toxinen zwar durchaus nicht zuerst ausgesprochen, wohl aber zuerst mit größserer Ausführlichkeit behandelt habe, ist dieses Thema von seiten verschiedener Autoren wieder aufgenommen worden. Einige, wie Korschun und Neumann-Wender, haben die Analogisierung energischer vertreten, andere haben weitergehende Schlüsse abgelehnt. Meine Ausführungen sind dabei vielfach angezogen worden, aber nicht immer in einer Art, der ich zustimmen könnte. Die unmittelbare Veranlassung, auch meinerseits noch einmal auf diese Dinge zurückzukommen, gibt mir eine Arbeit von v. Liebermann<sup>2)</sup> die sich gegen eine irgendwie weitgehende Vergleichung zwischen beiden aktiven Stoffen wendet und bei dieser Gelegenheit auch mich als Vertreter dieser Ansicht heranzieht und meine Ansichten bekämpft. Ich muß aus zwei Gründen dagegen Stellung nehmen. Einerseits habe ich eine Analogisierung in dem Sinne, wie sie v. Liebermann nicht anerkennt, nicht vertreten, andererseits habe ich aber auch sachlich gegen die Ausführungen einiges einzuwenden.

Die Ähnlichkeiten zwischen beiden Klassen von Substanzen, die ich hervorgehoben habe, beziehen sich auf folgende Punkte: Zuerst in die Augen springend sind die Analogien in der Natur beider Stoffe, ihre chemische Eigenart, ihre Beziehungen zu den Eiweißsubstanzen, ihre Fällbarkeit durch Niederschläge, ihr Verhalten bei der Dialyse und vor allem ihre große Empfindlichkeit gegen die Einwirkung physikalischer und chemischer Agentien. Alle diese Dinge sind so offenkundig, daß sich gegen eine Vergleichung in diesen Beziehungen wohl kaum Widerspruch erheben läßt. Es handelt sich dabei, wie mir wohl bewußt ist, um ganz äußerliche, an der Oberfläche liegende Ähnlichkeiten, aus denen irgend welche Schlüsse, eine tiefere Beziehung betreffend, sich nicht ableiten lassen. Diese Dinge stehen also kaum zur Diskussion. Ich ziehe sie hier auch nur deshalb heran, um zu betonen, daß sich mit diesen Analogisierungen das so ziemlich erschöpft, was ich über eine Verwandtschaft zwischen Fermenten und Toxinen positiv ausgesprochen habe. Alles andere ruht auf mehr theoretischem Gebiet, sind Hypothesen, die ich zwar zur Diskussion gestellt habe, weil das Thema zum Nachdenken anregt und einige Tatsachen vorhanden sind, die uns vielleicht weiter in die Geheimnisse dieser Prozesse hineinführen können; ich bin mir aber wohl bewußt und habe dies nach meiner Ansicht deutlich genug ausgesprochen, daß wir uns hier auf einem außerordentlich schlüpfrigen Gebiete bewegen, wo ein unvorsichtiges Theoretisieren mehr Schaden als Nutzen stiften muß. Daß von anderer Seite das, was ich mit größter Vorsicht angedeutet habe, was ich ausdrücklich als „tastenden Versuch“ (S. 63 meines Buches) bezeichnet habe, nun beinahe als bewiesene Wahrheit hingestellt wird, ist ebenso unberechtigt wie eine absolute Ablehnung der zahlreichen, interessanten Beziehungen, die sich auffinden lassen.

Das Gebiet, auf dem ich einer Verwandtschaft zwischen beiden Körperklassen nachgespürt habe, ist die Ehrlichsche Seitenkettentheorie. Das Tertium comparationis wurde gesucht in der Frage der spezifischen Bindung. Wie bekannt, beruhen unsere Ansichten über die spezifische Wirkung der Toxine darauf, daß wir eine Bindung des Toxinmoleküls an eine Zelle voraussetzen, die geeignete haptophore Gruppen hat, um das Toxin festzuhalten. Nur wo diese spezifische Bindung möglich ist, kann die Wirkung einsetzen, nicht aber ist die spezifische Bindung die Wirkung selbst oder hat überhaupt mit der Wirkung irgend etwas zu tun. Zwar kann eine Wirkung ohne Bindung nicht eintreten, wohl aber eine Bindung ohne Wirkung. Das Problem der Wirkung an sich ist ein ganz anderes, mit anderen Mitteln zu untersuchendes, und nur weil bei den Toxinen das Problem der spezifischen Bindung zuerst genauer studiert worden ist, wird das so häufig zusammengeworfen.

Bevor man sich sichere Vorstellungen über diese Fragen gebildet hatte, sind allerdings Vergleiche zwischen Toxinen und Fermenten ziemlich obenhin ausgesprochen worden, so besonders der immer wieder zitierte von Roux über das Diphtheriegift. Doch bezogen sie sich ohne Zweifel vorwiegend auf die oben erwähnten äußerlichen Ähnlichkeiten, und selbst wenn sie als weitergehend gemeint waren, sollten sie heute nicht mehr als klassische Zeugnisse verwertet werden, da ihnen bei der damaligen mangelhaften Kenntnis ein für die heutige Streitfrage bedeutungsvoller Sinn nicht mehr inne wohnen kann. Es war doch sehr begreiflich, daß die ersten Beobachter dieser seltsamen Substanzen sich nach

1) Leipzig, 2. Aufl. 1903. — 2) Sind Toxine Fermente? Deutsche medizinische Wochenschrift No. 33.

etwas möglichst ähnlichem nmsahen, um den Fachgenossen eine annähernde Vorstellung von dem Wesen dieser Stoffe zu geben. Heute, wo wir uns wenigstens einige theoretische Vorstellungen von der Art dieser Körper gebildet haben, muß man natürlich mit solchen Vergleichen ganz erheblich vorsichtiger sein. Ich habe selbst in meinem Buche über Toxine und Antitoxine<sup>1)</sup> darauf hingewiesen, daß die „gedankenlose Uebertragung“ des Fermentvergleiches auf die Antitoxine eine durchaus abzulehnende Folge des ursprünglichen Ronschen Vergleiches ist.

Der Vergleich nun, den ich im Verfolg Ehrlichscher Gedanken zwischen Toxinen und Fermenten gezogen habe, erstreckt sich anschließend auf die spezifische Bindung. Ich bin mit größter Vorsicht dem Gedanken näher getreten, ob es möglich ist, in irgend einer Form unsere Ansichten, die wir aus der Seitenkettentheorie über die Bindung der Toxine an ihr Substrat, sei es die Zelle oder die Antitoxine, uns gebildet haben, auf die spezifische Affinität der Fermente zu ihrem Substrat zu übertragen. Ich bin dabei zu dem Resultat gekommen, daß es allerdings eine Reihe von Tatsachen und Erwägungen gibt, die auf die Möglichkeit hinweisen, auch für die spezifische Bindung der Enzyme an ihr Substrat die Seitenkettentheorie heranzuziehen, habe aber selbst sehr energisch darauf aufmerksam gemacht, daß diese Art der Anschauung noch enorme Schwierigkeiten darbietet. Die Beweismaterialien einer solchen Ansicht beruhen im wesentlichen auf drei Dingen. Erstens die verschiedentlich gefundene tatsächliche Bindung von Enzymen, zweitens die mathematischen Deduktionen, besonders Henris, der eine intermediäre Bindung vor der eigentlichen Spaltung annimmt und endlich die immer sich mehrenden Befunde, daß einige Enzyme im Körper genau so gut Antifermente bilden, wie die Toxine Antitoxine. Dabei sind andere, weniger wesentliche Dinge außer acht gelassen, wie die Frage der Enterokinase und die behauptete Existenz von noch spezifisch bindenden, aber an sich nicht wirk-samen Fermentoiden nach Analogie mit den Toxoiden (Kor-schn n. a.).

Den Hauptgrund ferner, sich überhaupt mit dieser Frage der spezifischen Bindung näher zu befassen, bietet das Problem der so außerordentlich subtilen Spezifität einiger Fermente, die in augenscheinlichem Zusammenhang mit sterischen Eigenheiten des Substrates steht, wie besonders die in ihrem großen theoretischen Wert nie genug gewürdigten Arbeiten Fischers über die Enzyme der stereomeren Glykoside erweisen.

Wenn ich also meinen Standpunkt, wie ich ihn in den Ausführungen an den genannten Stellen wiedergegeben habe, rekapitulieren darf: Es ist erlaubt, für die Vorstellung der spezifischen Bindung der Fermente, soweit sich diese zur Erklärung der spezifischen Wirkung als notwendig erweist, die Seitenkettentheorie oder ihr ähnliche Ideen als Hilfhypothese heranzuziehen, wobei man sich bewußt bleiben muß, daß man sich auf einem außerordentlich schlüpfrigen Terrain bewegt. Ob man damit weiterkommen oder ob die Idee sich als unfruchtbar erweisen wird, habe ich ausdrücklich offen gelassen, und es ist nicht meine Schuld, wenn andere die von mir gegebenen Anregungen nun so auffassen, als wenn ich die Erklärung der Fermentbindung auf der Grundlage der Seitenkettentheorie als fertige Hypothese in die Welt gesetzt hätte, mit der sich nun munter alles erklären ließe.

Nehmen wir indessen jetzt der Einfachheit halber an, ich hätte diese Idee nicht mit dem Wall von Vorbehalten und Einwänden umgeben, wie ich es tatsächlich getan habe, sondern ich hätte ohne Umschweife die Seitenkettentheorie als henristisches Prinzip für die Erklärung der spezifischen Fermentbindung proklamiert. Dann bleibt immer noch die Hauptsache bestehen, daß sich nämlich dieser ganze Gedankengang ausschließlich auf die Frage der Bindung erstreckt, aber nicht auf die der Wirkung. Um im Bilde zu bleiben, habe ich stets nur die haptophoren Gruppen in Analogie gesetzt, aber nie die ergophoren. Es ist mir nie eingefallen, den katalytischen Zerfall chemischer Substanzen, der der spezifischen Anheftung an das Substrat folgen sollte, mit der toxischen Wirkung auf die lebende Zelle in direkten Vergleich zu setzen. Ich habe vielmehr auf Seite 62 der „Fermente“ ausdrücklich gesagt, daß mit der spezifischen Bindung auch das Spezifische der Wirkung aufgehört hat und daß, wenn die spezifische Bindung einmal eingetreten ist, nunmehr die zymophore Gruppe „vergleichbar katalytischen Substanzen“ wirken könne. Und auf Seite 66 sage ich ausdrücklich von den Toxinen: „Fermentwirkung, wenn überhaupt vorhanden, stark zurücktretend“. Ich glaube, mich darin doch deutlich ausgedrückt zu haben. Denn die Einschränkung „wenn überhaupt vorhanden“ soll doch eben andeuten, daß die Meinung, daß den Toxinen auch eine fermentähnliche Wirkung zukommt, die ja doch ausgesprochen worden ist, mir nicht znsagt. Gerade diesen Punkt greift nun aber Liebermann in seiner Kritik herans. Er snppo-

niert, daß ich nun andere die Wirkung in Parallele gesetzt haben, und bringt neue Versuche, daß sich die Toxine nicht wie katalytische Substanzen gegen ihr Substrat verhalten, da sie verbraucht werden.

Versuche ähnlichen Zieles sind schon mehrfach angestellt worden, und die Arbeiten Ehrlichs über die Absättigungsverhältnisse von Diphtherietoxin und Antitoxin sind ja geradezu die Grundlage aller unserer Ansichten über die spezifische Bindung geworden. Hier herrscht das Gesetz der Multipla im chemischen Sinne, denn wenn a Teile eines Toxins b Teile Antitoxin binden, so binden zehn a Teile zehn b Teile etc. An der lebenden Zelle lassen sich diese Zahlenbeziehungen natürlich nicht feststellen.

Aber was besagen denn solche Versuche für die Wirkung der Toxine? Das Toxin wird verbraucht, sei es durch sein Antitoxin oder die lebende Zelle, das heißt: es wird durch seine haptophore Gruppe gefesselt und kann nun nicht mehr weiter wirken. Dabei spielt die Eigenart der ergophoren Gruppe gar nicht mit; denn auch unwirksame Toxide werden genau so gebunden. Die Bindung Ferment-Substrat ist nach Henris Annahme eine sehr lockere, sodaß die aktive, ergophore Gruppe immer wieder frei wird und so das Enzym eigenartige, katalytische Wirkung immer von neuem entfalten kann. Die Bindung Toxin-Antitoxin ist nach Ehrlich eine viel festere, sodaß das einmal gebundene Toxin nicht mehr auf ein neues Substrat wirken kann. Alle solche Versuche richten sich immer wieder nur auf die Tätigkeit der Haptophoren, können aber über die Ergophoren nichts ansagen.

Es können sich aber auch tatsächlich in bezug auf die Bindung die Fermente, oder wenigstens einige, ganz analog den Toxinen verhalten. Versuche, wie sie Liebermann an Toxinen angestellt hat, lassen sich ganz ähnlich auch z. B. mit Labferment vornehmen. Bekanntlich ist durch die Forschungen besonders von Morgenroth die Existenz eines immunisatorisch zu erzielenden Antilabs erwiesen. Wenn man nun mit einer solchen Lablösung Absorptionsversuche mit Antilab vornimmt, so findet man, daß das Ferment sich nach bestimmten Proportionen von seinem Antiferment binden läßt. Das Lab verhält sich also gegen das Antilab genau wie ein Toxin gegen sein Antitoxin; von der Tätigkeit der ergophoren Gruppe ist hier gar keine Rede, da sie an dem Antilab keine Wirkungen entfaltet. Es tritt eben ausschließlich die spezifische Bindung ein, und in diesem Falle ist damit die Reaktion ebenso gut erledigt, wie wenn sich ein Toxin mit seinem Antitoxin absättigt. Von der katalytischen Fermentnatur und -wirkung des Labs ist also bei dieser Reaktion nichts nachzuweisen. Sobald man aber das Lab auf Kasein wirken läßt, tritt diese Seite auffallend in den Vordergrund, so auffallend, daß dagegen die Bindung anscheinend zurücktritt und erst durch mühsame Beobachtungen wieder wahrscheinlich gemacht werden kann. Und damit verschwindet auch scheinbar die toxinähnliche Eigenschaft des Labferments, quantitativ absorbiert zu werden, und die katalytische, also eigentliche Fermentwirkung beherrscht das Feld; denn geringe Labmengen können sehr große Kaseinmengen in Parakasein umwandeln, nach Hammarsten 1:400 000. Man sieht also an diesem Beispiel, daß unter Umständen sich echte Fermente in bezug auf die Bindung und Absorption den Toxinen ganz analog verhalten können.

Die Wirkungen der Ergophoren bei Fermenten und Toxinen sind überhaupt nicht vergleichbar. Bei den Fermenten nehmen wir jetzt wohl allgemein an, daß die Wirkung eine katalytische ist, über die der Toxine können wir überhaupt nichts weiter aussagen, als daß sie einen schädlichen Einfluß auf die Zelle hat, an die das Toxin einmal durch die Haptophore gebunden ist. Vergleiche zwischen einer uns heute einigermaßen verständlichen chemischen Wirkung und einer völlig unerklärten physiologischen sind aber nicht zu ziehen.

Eine Kritik des Vergleiches zwischen Fermenten und Toxinen muß also stets an dem Punkte ansetzen, der eigentlich zur Diskussion steht, nämlich der Frage der Bindung, nicht aber an der der Wirkung. Warum aber v. Liebermann gerade an diesem Punkte ansetzt, sagt er selbst. Nach seiner Meinung ist ein Ferment nur dadurch charakterisiert, daß es als Katalysator wirkt, das heißt, daß es eine Reaktion beschleunigt, ohne scheinbar daran teilzunehmen. Er nimmt also nur die Wirkung als das allein Maßgebende herans, spricht also der spezifischen Bindung keine Bedeutung zu. Es ist dies die Konsequenz der von mir ja mehrfach bekämpften Bredigischen Ansicht, daß die Begriffe Katalysator und Ferment einfach gleichzusetzen sind, anstatt daß man die Fermente als eine eigene Art von Katalysatoren, nämlich solche mit spezifischer Bindung ansieht. Es ist hier nicht der Ort, auf diese Streitfrage wieder einzugehen. Nimmt man aber an, daß die Fermente einfache Katalysatoren sind, so fällt damit die spezifische

1) Jena 1904, S. 25.

Bindung.<sup>1)</sup> Und da, wenigstens von meiner Seite, nur für diese Vergleiche zwischen Toxinen und Fermenten gezogen sind, so kann man auf dem Boden dieser Ansicht auch garnicht gegen diesen Vergleich polemisieren, da der Turnierplatz dazu fehlt. Einen Vergleich zwischen Toxinen und Katalysatoren habe ich nie gezogen, da hier nach meiner Meinung jeder Vergleichspunkt fehlt, und wenn man die Fermente ohne Einschränkung mit den Katalysatoren identifiziert, so ist eben zwischen Fermenten in diesem Sinne und den Toxinen ein Vergleich von mir nie gezogen worden. Nur wer mit mir die Fermente als Katalysatoren besonderer Art betrachtet, die erst nach erfolgter spezifischer Bindung wirken, kann den von mir herangezogenen Vergleich in den Kreis seiner Kritik ziehen, da er als eine Konsequenz meiner Betrachtungsweise erscheint. Ich möchte aber zum Schluß nochmals betonen, daß dieser Vergleich, also die Beziehung der spezifischen Bindung auf die Seitenkettentheorie, von mir nicht in apodiktischer Form ausgesprochen worden ist, sondern mit aller Vorsicht, als ein Weg, der sich vielleicht als gangbar erweisen wird. Als unbestreitbare Analogien zwischen Fermenten und Toxinen habe ich, wie ich wiederhole, nur die in die Augen springenden, äußeren Ähnlichkeiten, die oben erwähnt sind, hingestellt.