

**DIE SPEZIFIZITÄT
DER
SEROLOGISCHEN REAKTIONEN**

VON

DR. K. LANDSTEINER

THE ROCKEFELLER INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH
NEW YORK



SPRINGER-VERLAG
BERLIN HEIDELBERG GMBH
1933

**DIE SPEZIFIZITÄT
DER
SEROLOGISCHEN REAKTIONEN**

VON

DR. K. LANDSTEINER

THE ROCKEFELLER INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH
NEW YORK



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1933

ISBN 978-3-662-32286-4 ISBN 978-3-662-33113-2 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-33113-2

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS
DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1933 BY SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG
URSPRÜNGLICH ERSCHIENEN BEI K. LANDSTEINER, NEW YORK 1933

Inhaltsverzeichnis.

| | Seite |
|--|-------|
| Vorbemerkung. | 1 |
| Lehrbücher der Serologie und Immunitätslehre | 2 |
| Zusammenfassende Darstellungen über die Spezifizität der Serumreaktionen | 2 |
| Monographien über einzelne Kapitel der Serologie und Immunitätslehre | 2 |
| I. Einleitende Bemerkungen. | 4 |
| Literatur S. 7. | |
| II. Die serologische Spezifizität der Proteine | 9 |
| Proteinspezifizität als Ausdruck chemischer Verschiedenheit S. 15. | |
| Verwandtschaftsreaktionen S. 18. Untersuchungen über chemisch veränderte Eiweißkörper S. 19. Glucoproteine S. 26. Nachweis von Artunterschieden mit chemischen Methoden S. 27. Anwendungen der serologischen Proteinreaktionen S. 28. Literatur S. 29. | |
| III. Die Spezifizität der Zellantigene. | 34 |
| Differenzierung nahe verwandter Arten, fraktionierte Absorption der Antikörper S. 35. Unterschiede von Zellen bei Individuen derselben Spezies S. 38. Rassenunterschiede S. 41. Bakterientypen S. 42. Heterogenetische Reaktionen S. 44. Antigenwirkungen spezifischer Zellsubstanzen S. 47. Bau der Zellantigene S. 53. Individuelle Variationen und Speziesdifferenzen S. 57. Literatur S. 60. | |
| IV. Die Spezifizität der Antikörper | 66 |
| Normale Antikörper S. 66. Immunantikörper S. 70. Literatur S. 73. | |
| V. Serologische Reaktionen mit künstlichen Komplexantigenen und einfachen chemischen Substanzen | 75 |
| Serumreaktionen aromatischer Verbindungen S. 78. Komplexantigene mit aliphatischen Seitenketten S. 83. Die Spezifizität stereoisomerer Verbindungen S. 84. Peptid-Azoproteine S. 85. Serumreaktionen mit einfach zusammengesetzten Substanzen bekannter Konstitution S. 86. Überempfindlichkeit gegen einfach zusammengesetzte Substanzen S. 93. Allgemeine Bemerkungen S. 95. Literatur S. 99. | |
| VI. Chemische Untersuchungen über spezifische Zellsubstanzen; Kohlehydrate; Lipide | 102 |
| Bakterielle Polysaccharide S. 102. Serologisches Verhalten der Polysaccharide S. 105. Typenumwandlungen der Pneumokokken S. 108. Fermente mit spezifischer Wirkung auf bakterielle Polysaccharide S. 109. Spezifische, nicht eiweißartige Substanzen in tierischen Zellen und Geweben S. 109. Serumreaktionen mit Phosphatiden und Sterinen S. 113. Literatur S. 115. | |
| Während des Druckes erschienene Mitteilungen | 119 |
| Sachverzeichnis | 122 |

Die vorliegende Schrift beabsichtigt die Untersuchungen des Verfassers und seiner Mitarbeiter über Antigene zusammenzufassen und die — vielfach noch problematischen — Erscheinungen der serologischen Spezifität und einige damit zusammenhängende Gegenstände zu besprechen. Dabei wurden hauptsächlich die Arbeiten chemischer Richtung berücksichtigt und eine beschränkte Auswahl des Stoffes getroffen, wie sie für die Orientierung über grundsätzliche Fragen angemessen erschien.

Erörterungen verwandten Inhalts finden sich in mehreren der nachstehend angeführten Bücher und Abhandlungen, in denen ausführliche systematische Darstellungen der Serologie oder einzelner Teilgebiete gegeben werden. Auf diese Werke sei auch zur Ergänzung der Literaturangaben dieser Abhandlung verwiesen.

Die Reihenfolge der Abschnitte entspricht einigermaßen dem Entwicklungsgang, d. h. es wird zuerst die Spezifität der natürlichen Antigene und Antikörper besprochen, dann die künstlichen komplexen Antigene und serologischen Reaktionen mit einfach zusammengesetzten chemischen Substanzen, und schließlich die neuen Ergebnisse der Chemie der Zellantigene. —

Für ihre sehr wertvolle Mitarbeit bei den Untersuchungen über Antigene ist der Verfasser den Herren Dr. E. PRÁŠEK, H. LAMPL, J. VAN DER SCHEER zu großem Dank verpflichtet.

Lehrbücher der Serologie und Immunitätslehre.

- BORDET: *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses* Paris: Masson 1920.
KARSNER: *The principles of immunology*, Philadelphia and London: Lippincott 1921.
KOLMER: *Infection, Immunity and Biologic Therapy etc.* Philadelphia and London: Saunders, 3rd ed., 1925.
METCHNIKOFF: *L'immunité dans les maladies infectieuses.* Paris: Masson 1901.
MÜLLER, P. TH.: *Vorlesungen über Infektion und Immunität.* Jena: Fischer 1909.
TOPLEY: *The principles of Bacteriology and Immunity.* London: Arnold 1929.
ZINSSER: *Resistance to infectious diseases* 4th ed. New York: Macmillan, 1931.
ASCOLI *Grundriß der Serologie* Leipzig: 3. Aufl. 1921.
HAMMERSCHMIDT u. MÜLLER: *Serologische Untersuchungstechnik.* Jena: Fischer 1926.

Zusammenfassende Darstellungen über die Spezifität der Serumreaktionen.

- DOERR: *Allergie und Anaphylaxie in Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.*, Bd. 1 S. 785, 790. Jena: Fischer 1929.
PICK u. SILBERSTEIN: *Biochemie der Antigene und Antikörper in Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.* Bd. 2 S. 317. Jena: Fischer 1929.
SACHS: *Antigene und Antikörper, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 13 S. 405. Berlin: Julius Springer 1929.
THOMSEN: *Antigens in the light of recent investigations.* Copenhagen: Levin & Munksgaard 1931.
WELLS: *The Chemical Aspects of Immunity*, Chemical Catalog Company. New York 1929. Deutsche Übersetzung von WIGAND. Jena: Fischer 1932.
WITEBSKY: *Biologische Spezifität, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* Bd. 13 (1929) S. 473; Bd. 18 (1932) S. 319.

Monographien über einzelne Kapitel der Serologie und Immunitätslehre.

- Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 1, 2, 3. 3. Aufl. Jena: Fischer.
A *System of Bacteriology etc.*, Bd. 6. London 1931.
The Newer Knowledge of Bacteriology and Immunology, JORDAN u. FALK, The University of Chicago Press, Chicago 1928.
Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, OPPENHEIMER, Bd. 3. Jena: Fischer 1924.
ARRHENIUS: *Immunchemie.* Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1907.
BROWNING: *Immunochemical Studies.* London: Constable 1925.
COCA, WALZER u. THOMMEN: *Asthma and Hay Fever in theory and practice.* Baltimore, Md.: Thomas 1931.
v. DUNGERN: *Die Antikörper.* Jena: Fischer 1903.

FAUST: Die tierischen Gifte, Heft 9. Braunschweig: Vieweg 1906.

GRAETZ: Über Probleme und Tatsachen aus dem Gebiet der biologischen Spezifität der Organantigene usw. Erg. Hyg. Bd. 6 (1924) S. 397.

KLOPSTOCK: Immunität, Medizinische Kolloidlehre. Dresden: Steinkopff 1932.

LEVADITI: Antitoxische Prozesse. Jena: Gustav Fischer 1905.

MOLLISON: Serodiagnostik usw. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1924.

(ABDERHALDEN: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. IX, Teil 1).

OPPENHEIMER: Toxine und Antitoxine. Jena: Fischer 1904.

SACHS u. KLOPSTOCK: Methoden der Hämolyseforschung. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1928. (ABDERHALDEN: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. XIII, Teil 2.)

I. Einleitende Bemerkungen.

Die morphologischen Eigentümlichkeiten der Tier- und Pflanzenarten sind der Hauptgegenstand der beschreibenden Naturwissenschaften sowie der Schlüssel ihrer Systematik. Erst die letzten Dezennien brachten die Erkenntnis, daß, wie im Reiche der Krystalle, auch bei den Lebewesen Unterschiede des chemischen Baues den Unterschieden der Gestaltung parallel laufen. Dieses Resultat wurde auf einem Umwege gefunden, nicht als das Ergebnis einer daraufhin gerichteten Untersuchung. Den Anstoß gab die bekanntlich zuerst von JENNER bei Blättern praktisch verwendete Erfahrung, daß das Überstehen einer Infektionskrankheit öfters eine Immunität hinterläßt, die sich auf die betreffende Erkrankung beschränkt. Das Suchen nach der Ursache der merkwürdigen Erscheinung führte zur Auffindung eigenartiger Stoffe im Blutserum, der sogenannten Antikörper, die zum Teil als Schutzstoffe fungieren und außer infolge von Infektionen auch nach Injektion gewisser von Bakterien¹, höheren Pflanzen² und Tieren³ stammender hochmolekularer Gifte (Toxine)⁴ und abgetöteter Bakterien gebildet werden. Eine neue Ära serologischer Forschung begann mit der in erster Linie BORDET zu verdankenden Entdeckung, daß die Immunisierung gegen Mikroben und Toxine nur ein besonderer Fall einer allgemeinen Gesetzmäßigkeit ist, und derselbe Mechanismus zur Wirkung kommt, wenn Tieren organische Materialien, die keine ausgesprochen schädliche Wirkung haben, wie artfremde Eiweißkörper oder Zellen, injiziert werden⁵. Es entstehen auch dann Antikörper, welche die Zellen zusammenballen (Agglutinine) oder zerstören (Lysine) und die Eiweißkörper fällen (Präcipitine)⁶. Allen diesen Antikörpern ist die Eigenschaft der Spezifität gemeinsam, d. i.

¹ BEHRING, KITASATO, PFEIFFER, METCHNIKOFF, GRUBER, KRAUS.

² EHRLICH. ³ CALMETTE, PHISALIX u. BERTRAND. ⁴ ROUX.

⁵ TSCHISTOWITSCH, BORDET, BELFANTI u. CARBONE, v. DUNGERN, LANDSTEINER, UHLENHUTH.

⁶ Die Stoffe, nach deren Einspritzung Antikörper entstehen, werden als Antigene (Agglutinogene, Präcipitinogene usw.) bezeichnet, Gifte, unter deren Einfluß neutralisierende Antikörper gebildet werden, als Toxine, die Agglutination von Blutkörperchen und der Austritt von Hämoglobin aus denselben als Hämagglutination bzw. Hämolyse. Für die spezifische Hämolyse und Bakteriolyse durch Serum ist außer den spezifischen Lysinen (EHRLICHs Amboceptoren) ein labiles, in frischem Blutserum enthaltenes Agens, das sogenannte Komplement (Alexin), nötig [s. (1)].

Unter der Bezeichnung „normale Antikörper“ werden Agglutinine, Lysine

einer Wirkung, die sich auf die für die Immunisierung¹ benützten oder ihnen ähnliche Substanzen beschränkt, z. B. auf bestimmte Bakterien oder Blutkörperchen einer Spezies und der nahe verwandten Arten.

So war durch die Entdeckung der Präcipitine eine allgemeine Methode gefunden, Proteine zu differenzieren, die mit den zur Verfügung stehenden chemischen Verfahren nur schwierig oder nicht zu unterscheiden waren, und es zeigte sich, daß jede Art von Tieren und Pflanzen besondere und für die Spezies charakteristische Eiweißkörper besitzt.

Die Spezifität der Antikörper, deren Wirkungsbereich, wie man jetzt weiß, weit über die Klasse der Proteine hinausreicht und auch einfach gebaute chemische Substanzen umfaßt, ist die Grundlage der Erfolge der Serologie und neben der Frage der Antikörperbildung in theoretischer Beziehung ihr hauptsächlichstes Problem. Zum vollen Verständnis der spezifischen Serumreaktionen reichen die gegenwärtigen chemischen Theorien nicht aus, und man war bisher nicht im Stande, die serologischen Spezifitätserscheinungen in Modellversuchen mit bekannten Substanzen nachzuahmen². Es handelt sich hier um ein besonderes Gebiet der Chemie, in das wahrscheinlich viele wichtige biochemische Reaktionen einzureihen sind. Als solche sind in erster Linie die Fermentwirkungen sowie die pharmakologischen und chemotherapeutischen Effekte zu nennen. Auf auslösende Vorgänge verwandter Art weist vielleicht die feine Differenzierung der durch chemische Reize angeregten Geschmacks- und Geruchsempfindungen hin³.

Die Bezeichnung „Spezifität“ wird häufig benützt um auszudrücken, daß ein bestimmtes Immuserum nur auf eine, unter einer Anzahl biologisch ähnlicher Substanzen einwirkt, z. B. Tetanusantitoxin auf kein anderes als das von Tetanusbacillen produzierte Toxin. In Wirklichkeit ist, wie schon angedeutet, die Elektivität in der Regel nicht absolut, wenn Stoffe verwandter Herkunft mit einem Immuserum geprüft werden. Man spricht dann von Spezifität in dem Sinne, daß die Reaktion mit einer der geprüften Substanzen, nämlich der zur Immuni-

und andere Stoffe verstanden, die im Serum unbehandelter Tiere vorkommen und ähnliche Wirkungen ausüben, wie die nach Injektion von Antigenen im Serum auftretenden Antikörper.

¹ In Erweiterung der ursprünglichen Bezeichnungsweise wird von Immunisierung gesprochen, auch wenn die Antigene nicht schädlich sind und die gebildeten Antikörper keine schützende oder heilende Wirkung ausüben, und ebenso werden alle nach Injektion von Antigenen gewonnenen, Antikörper enthaltenden Seren als Immuseren bezeichnet.

² Die beste Aussicht, dieses Ziel zu erreichen, bietet vielleicht die weitere Erforschung der Molekülverbindungen.

³ Über elektive Adsorption von Fermenten durch anorganische Substanzen s. WILLSTÄTTER (1a), WALDSCHMIDT-LEITZ (2), über spezifische Wirkungen von Farbstoffen auf Fermente QUASTEL (3).

sierung verwendeten, dem sogenannten homologen Antigen, stärker ist als mit allen anderen. Auch diese Begriffsbestimmung ist aber zu enge, da sie eine Reihe von Erscheinungen nicht umfaßt, die mit den Serumreaktionen in allen wesentlichen Punkten übereinstimmen.

In manchen Pflanzen, wie in den Samen von *Abrus precatorius*, *Ricinus communis*, sind Toxine (Abrin, Ricin) und außerdem Substanzen enthalten, die sich ganz ähnlich verhalten wie die Hämagglutinine tierischer Seren, indem sie Blutkörperchen verklumpen¹; solche Hämagglutinine wurden auch in zahlreichen nicht giftigen Pflanzenarten, besonders in Papilionaceen, aufgefunden². Die Wirkung dieser Stoffe, die Antigene und wahrscheinlich Eiweißkörper sind, ist bis zu sehr hohen Verdünnungen nachweisbar und erstreckt sich auf beinahe alle Blutarten. Bringt man aber bestimmte Konzentrationen z. B. von Abrin und Ricin mit dem Blut verschiedener Tiere zusammen, so sieht man, daß die Wirkungen ungleich stark sind, so daß es vorkommt, daß von zwei Blutarten die eine stärker durch Abrin, die andere in höherem Grade durch Ricin agglutiniert wird. Größer sind die Unterschiede bei dem aus Samen von *Croton tiglium* erhaltenen, hämagglutinierenden und hämolysierenden Crotin und gewissen bakteriellen und tierischen Hämolsynen³. Diese wirken auf manche, übrigens gar nicht verwandte, Blutarten intensiv hämolytisch, auf andere sehr wenig oder gar nicht, beispielsweise das in Kreuzspinnen enthaltene Arachnolysin⁴ stark auf Blut von Kaninchen und Menschen, aber nicht auf Pferde- und Meer-schweinchenblut. In diese Kategorie gehören nach der Ansicht des Verfassers auch die normalen Antikörper (s. S. 66).

Da die nicht auf ein einzelnes Substrat abgestimmte, aber doch elektive Wirkung der Pflanzenagglutinine trotz ihres theoretischen Interesses nicht viel Beachtung fand — sie werden in der Literatur gelegentlich als unspezifische Agglutinine bezeichnet — und nur wenige verläßliche Angaben vorliegen, sei das folgende Versuchsbeispiel angeführt. Es wurden die höchsten Verdünnungen bestimmt, in denen aus Samen bereitete Lösungen Aufschwemmungen roter Blutkörperchen eben noch agglutinierten. Die nach einer bestimmten Zeit vorgenommene Titration ergab die in der Tabelle verzeichneten Werte. Entsprechend den Differenzen in der Empfindlichkeit der Blutkörperchen bestehen auch deutliche Unterschiede in ihrem Bindungsvermögen für die Agglutinine.

Es ist angebracht, auch die eben erörterten Reaktionen als spezi-

¹ KOBERT (4), SCHIFF (5)

² LANDSTEINER u. RAUBITSCHER (6). v. EISLER (7), MENDEL (8), KOBERT (9).

³ Die Wirkung der Schlangengifte auf verschiedene Blutarten behandeln ARBEITEN VON KYES und SACHS (10) und KYES (11).

⁴ H. SACHS (12).

fisch zu bezeichnen und demnach serologische Spezifizität als disproportionale Wirkung einer Reihe ähnlicher Agentien auf eine Reihe verwandter Substrate zu definieren und je nach dem Unterschied der Verhältniszahlen und der Zahl der auftretenden Reaktionen verschiedene

Tabelle 1.

| | B l u t | | | B l u t | |
|-------------------|-----------|-------|-------|---------|-------|
| | Kaninchen | Taube | | Pferd | Taube |
| Bohnenextrakt.. | 125 | 2000 | Abrin | 128 | 256 |
| Linsensextrakt .. | 160 | 0 | Ricin | 4 | 512 |

Grade der Spezifizität und Reaktionsbreite zu unterscheiden. Obgleich diese Definition viele chemische Vorgänge einschließt, genügt sie doch, wenn man sich auf das hier besprochene Gebiet beschränkt, um die serologischen und mit diesen im Wesen verwandte Reaktionen von anderen, anscheinend gleichartigen Erscheinungen abzugrenzen. So gibt es verschiedene Stoffe, die Blut agglutinieren¹, wie Schwermetallsalze, anorganische kolloide Säuren und Basen, basische Eiweißkörper (Protamine², Histone), und manche der Substanzen, z. B. die in sehr hohen Verdünnungen wirksame, noch in einer Konzentration von 0,001⁰/₀₀ durch die Agglutination von Blut nachweisbare kolloide Kieselsäure³ und Tannin⁴ verhalten sich in ihrem hämagglutinierenden und durch Komplement vermittelten hämolytischen Wirkungen so, daß die Effekte als unspezifische Modelle serologischer Reaktionen gelten können und Aufschlüsse über deren Mechanismus vermitteln (REINER). Andererseits fehlt diesen Agentien die charakteristische Eigentümlichkeit der disproportionalen Wirkung und der elektiven Bindung. Die für die Hämagglutination durch Metallsalze beschriebene Spezifizität (19) scheint dem Verfasser nach einigen Versuchen zweifelhaft; es wird bei solchen Proben jedenfalls nötig sein, den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auszuschalten. Ein geringer Grad von Spezifizität wurde bei der Hämolyse durch Saponine nachgewiesen⁵.

Literatur.

(1) SACHS: Handb. d. path. Mikr. Bd. 2 (1929) S. 834. (1a) WILLSTÄTTER: Untersuchungen über Enzyme. Berlin: Julius Springer 1928. Z. physiol. Chem. Bd. 151 (1925) S. 273. (2) WALDSCHMIDT-LEITZ: Vorträge aus dem Gebiete der Eiweißchemie. Leipzig 1931 S. 69. (3) QUASTEL: Biochem. J. Bd. 25 (1931) S. 1121; Proc. roy. Soc. B Bd. 111 (1932) S. 294. (4) KOBERT: Lehrbuch der Intoxika-

¹ Über nichtspezifische Agglutination von Bakterien s. SCHIFF (5).

² THOMPSON (13). ³ LANDSTEINER (14), BROWNING (14a).

⁴ REINER u. Mitarbeiter (15), KRUYT (16), NEUFELD u. ETINGER-TULCZYNSKA (17), J. FREUND (18).

⁵ KOFLEK (20), PONDER (21).

tionen. Stuttgart: Enke 1906. (5) SCHIFF: Oppenheimers Handb. Biochem. Bd. 3 (1924) S. 346. (6) LANDSTEINER u. RAUBITSCHKE: Zbl. Bakter. Orig. Bd. 45 (1907) S. 660. (7) v. EISLER: Z. Immun.forsch. Bd. 1 (1908) S. 151; Zbl. Bakter. Bd. 66 (1912) S. 309. (8) MENDEL: Arch. di Fisiol. Bd. 7 (1909) S. 168. (9) KOBERT: Beitr. z. Kenntn. der vegetabilischen Hämagglutinine, Landwirtsch. Versuchsstat. Bd. 79, 82. Berlin: Parey 1913. (10) KYES u. SACHS: Berl. klin. Wschr. 1903 S. 21. (11) KYES: Z. physiol. Chem. Bd. 41 (1904) S. 273. (12) SACHS, H.: Beitr. z. Chem., Phys. u. Path. Bd. 2 (1902) S. 125. (13) THOMPSON: Z. physiol. Chem. Bd. 29 (1900) S. 11. (14) LANDSTEINER: Münch. med. Wschr. 1904 S. 1185; s. Z. Immun.forsch. Bd. 14 (1912) S. 21. (14a) BROWNING: Immunochemical Studies, S. 227. London: Constable 1925. (15) REINER u. Mitarb.: Z. Immun.forsch. Bd. 61 (1929) S. 317, 397, 459. (16) KRUYT: Kolloid-Z. Bd. 31 (1922) S. 338. (17) NEUFELD u. ETINGER-TULCZYNSKA: Zbl. Bakter. Bd. 114 (1929) S. 252. (18) FREUND, J.: J. of Immun. Bd. 21 (1931) S. 127; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 28 (1931) S. 1010. (19) HIRSCHFELD: Arch. f. Hyg. Bd. 63 (1907) S. 237. (20) KOFLER: Die Saponine. Wien: Julius Springer 1927. (21) PONDER: Biochemic. J. Bd. 24 (1930) S. 805.

II. Die serologische Spezifität der Proteine.

Ogleich die Artspezifität ebenso an Eiweißkörpern höherer Pflanzen und Bakterien, wie an denen der Tiere nachweisbar ist, beruht die Kenntnis der serologischen Artverschiedenheit der Proteine der Hauptsache nach auf Versuchen mit präcipitierenden Immuseren, die erhalten werden, wenn man Tieren, gewöhnlich Kaninchen, das Blutserum anderer Tierarten einspritzt (BORDET, TSCHISTOWITCH). Die Eiweißkörper der Gewebe wurden wegen der größeren Schwierigkeit der Materialbeschaffung nicht ausführlich untersucht, und auch gewöhnlich nicht isolierte Serumeiweißkörper, sondern das im unveränderten Blutserum vorliegende Proteingemisch. Trotz dieser Beschränkungen wurde ein wichtiges allgemeines Resultat erzielt, das sich aus einer Anzahl von Arbeiten¹, besonders aus den Versuchen von NUTTALL (1) ergab, der in der Lage war, Blutproben von mehr als 500 Tierarten zu sammeln, die er mit ungefähr 30 Immuseren prüfte. Das NUTTALL zur Verfügung stehende Material war oft spärlich und nicht immer gut konserviert, und die Proben konnten nicht alle zu gleicher Zeit angestellt werden, aber die sehr sorgfältigen Untersuchungen sind vollkommen ausreichend, um zu zeigen, daß die Immuseren am stärksten auf die zum Immunisieren benützte Serumart einwirken und daneben auf die Seren verwandter Tierarten, und zwar im allgemeinen mit einer Intensität, die der zoologischen Verwandtschaft entspricht. Demnach wäre es, wie an anderer Stelle bemerkt wurde, möglich, den Stammbaum der Säugetiere, an denen die Untersuchungen hauptsächlich vorgenommen wurden, annähernd auf Grund der Serumreaktionen allein aufzustellen².

Als ein Beispiel seien NUTTALLs Reaktionen zweier mit Menschenserum hergestellter Präcipitine angeführt, die zeigen, daß die Niederschlagsbildung an Intensität abnimmt in der Reihe: anthropoide Affen, Affen der Alten Welt, amerikanische Affen. Die Zahlen geben die Volumina der durch die Einwirkung des präcipitierenden Serums in dem Serum verschiedener Arten gebildeten Niederschläge an, im Verhältnis zu der Niederschlagsmenge (100) des Menschenserums. (Die Niederschläge bestehen zum größeren Teil aus Substanzen des Immuserums³.)

¹ UHLENHUTH, WASSERMANN u. a.

² Über Untersuchungen an niederen Tieren s. v. DUNGERN (1a), ERHARDT (2); über Präcipitine für Schlangeneiweiß s. KELLAWAY (3).

³ Siehe WELSH u. CHAPMAN (4).

Tabelle 2.

| | Immunserum 1 | Immunserum 2 |
|-----------------------------|--------------|--------------|
| Mensch | 100 | 100 |
| Orang-Utan | 47 | 80 |
| Cynocephalus mormon . | 30 | 50 |
| Cercopithecus petaurista . | 30 | 50 |
| Ateles vellerosus | 22 | 25 |

Die folgende Tabelle der Reaktionen mit Rinderprotein hergestellter Immunsereen ist einer gründlichen Arbeit von BOYDEN¹ entnommen, die, ebenso wie eine Mitteilung von WOLFE (5a) eine Anzahl ähnlicher Zusammenstellungen enthält. (Die im Original angegebenen Dezimalstellen sind hier weggelassen.)

Tabelle 3.

| | Kaninchen- ImmunserumNr.1 für Rindereiweiß | Kaninchen- ImmunserumNr.2 für Rindereiweiß | Hühner- Immunserum für Rindereiweiß |
|-----------------------|--|--|---|
| Rind | 100 | 100 | 100 |
| Schaf | 66 | 50 | 100 |
| Ziege | 50 | 50 | 100 |
| Schwein | 16 | 8 | 12 |
| Pferd | 16 | 8 | 6 |
| Hund | 16 | 8 | 3 |
| Mensch | 8 | 8 | 3 |
| Wilde Ratte | 0—1 | 0—1 | 1—2 |

Bei nahe verwandten Arten ist die Unterscheidung schwierig², doch ist in Anbetracht aller übrigen Erfahrungen nicht zu bezweifeln, daß tatsächlich geringe, vielleicht nur kleine Teile des Moleküls betreffende Verschiedenheiten bestehen, für deren sicheren Nachweis die Schärfe der Proben nicht immer ausreicht. In einem solchen Fall (Kaninchen-Hase) zeigte UHLENHUTH³, daß die Schwierigkeit überwunden werden kann, wenn man die zu untersuchenden Arten selbst für die Herstellung der Immunsereen benützt. Bei diesem Vorgehen ist die Differenzierung wohl deshalb möglich, weil Antikörper nur für die strukturell abweichenden und nicht für die übereinstimmenden Anteile der Proteinmoleküle gebildet werden.

Es ergibt sich nun die Frage, inwieweit die Größe der serologisch gefundenen Unterschiede als Maß der wirklich bestehenden Verschieden-

¹ The Precipitin Reaction in the Study of Animal Relationship (5).

² Vgl. DEAN (6), UHLENHUTH u. SEIFFERT (7); über die Anwendung absorbierter Seren s. S. 37; über die größere Spezifität d. Komplementbindgs-Reakt. (s. S. 25) SACHS u. BAUER (8).

³ (9). In den anderen von UHLENHUTH angeführten Fällen (Mensch — niederer Affe, Taube — Huhn) sind die Arten nicht sehr nahe verwandt und auch gewöhnliche Präcipitinsereen für die Unterscheidung brauchbar.

heit angesehen werden darf. Hier kommt in Betracht, daß verschiedene Methoden der quantitativen Bestimmung¹ ungleiche Resultate ergeben können, schon aus dem Grunde, weil die Niederschlagsmengen bei variierender Antigenkonzentration sich nicht immer in gleicher Weise ändern, wenn mehrere Antigene geprüft werden. Davon abgesehen, können mit dem gleichen Antigen selbst bei Tieren derselben Art hergestellte Immunsereen bis zu einem gewissen Grade abweichende Ergebnisse liefern (s. S. 72). Die Resultate sind daher nur ganz ungefähr richtig, doch erhöht sich die Sicherheit, wenn man verschiedene mit denselben Antigenen bereitete Seren verwendet, mehrere Tierarten zur Immunisierung benützt und beim Vergleich verschiedener Proteine Immunsereen für jedes derselben anwendet und feststellt, ob die erhaltenen Verhältniszahlen übereinstimmen (BOYDEN). Eine beträchtliche Störung kann sich daraus ergeben, daß offenbar der Grad der Verwandtschaft der die Antikörper liefernden Tierarten zu jenen, deren Eiweißkörper untersucht werden, unter Umständen von nicht geringem Einfluß ist. So wurde von mehreren Autoren aus den serologischen Proben der Schluß gezogen, daß Ratten und Mäuse weit voneinander abstehen², während andererseits recht verschiedene Vogelarten, wie Huhn, Taube, Gans, nahe verwandt zu sein schienen. Nach der Meinung des Verfassers liegt hier sozusagen ein Fall unrichtiger Perspektive vor, und das etwas paradoxe Resultat beruht wahrscheinlich darauf, daß, entsprechend dem von UHLENHUTH herangezogenen Prinzip, Kaninchensereen sehr geeignet sind, Unterschiede des Eiweißes anderer Nagetiere aufzudecken, während umgekehrt bei Vogeleiweiß, wenn Kaninchenimmunsereen angewendet werden, die feineren Unterschiede gegenüber den Proteinen von Vögeln gemeinsamen Strukturen zurücktreten.

Abweichungen von dem gewöhnlichen Verhalten, derart, daß manche präzipitierende Immunsereen mit Eiweißlösungen reagieren, die dem homologen Antigen nicht nahe verwandt sind, wurden öfters beschrieben³; sie kommen häufiger bei lange fortgesetzter Immunisierung und Behandlung mit mehreren Antigenen vor⁴. Die Erscheinung

¹ Über die quantitativen Verhältnisse und die Methodik der Präzipitinreaktion s. DEAN (6) S. 424, DEAN u. WEBB (20), HEIDELBERGER u. KENDALL (11), MARRACK u. F. C. SMITH (12), OPIE (13), HAUBOWITZ u. BREINL (14), BOYDEN (5), BOYDEN u. BAIER (15), BAIER (16), HOOKER u. BOYD (17), UHLENHUTH u. SEIFFERT (7) S. 365, MANWARING u. AZEVEDO (18), G. L. TAYLOR (19), COLLIER u. KNOLLER (20), v. DUNGERN (21), LEERS (22), HOEN u. A. (23), WELSH u. CHAPMAN (24), WU, CHENG u. LI (25), WU, SAH u. LI (26), DUNCAN (27), CULBERTSON (28), ARRHENIUS (29), FLEISCHMANN u. MICHAELIS (30), MOLLISON (31), SATOH (260), TAYLOR (261).

² Vgl. (32); HICKS u. LITTLE (33).

³ (34—36), Litt. b. UHLENHUTH (7), S. 374, DOERR (37), vgl. NUTTALL (1) S. 137, 167.

⁴ DOERR (37), S. 797, ROESLI (38), UHLENHUTH (7) S. 407, MANTEUFEL u. BEGER (39), vgl. NICOLAS (40).

kann darauf beruhen, daß gewisse Seren Antikörper von geringer Spezifität enthalten, wie ja überhaupt die einzelnen Immunsere in dem Grade ihrer Spezifität variieren¹; eine andere Möglichkeit ist die, daß die Reaktionen durch dem Eiweiß beigemengte Stoffe² verursacht werden³. Für die generelle Frage der Eiweißspezifität, wie sie durch die in der Regel sehr spezifischen Präcipitine nachweisbar ist, haben übrigens die irregulären Reaktionen, die nur bei manchen Seren auftreten, untergeordnete Bedeutung.

Die Artspezifität ist nicht auf die Serumeiweißkörper beschränkt. So lassen sich Präcipitine herstellen (LEBLANC, IDE, DEMEES), die die Hämoglobine verschiedener Spezies scharf differenzieren⁴. Es ist wohl sicher, daß die Artunterschiede vom Globin abhängen⁵ und die Farbstoffkomponente dabei unwesentlich ist. In dem Fall des Hämoglobins war es möglich, die Speziesunterschiede auch auf anderem Wege nachzuweisen.

Nachdem Unterschiede im Krystallhabitus verschiedener Hämoglobine schon lange bekannt waren, stellten REICHERT und BROWN⁶ krystallographische Untersuchungen des Blutfarbstoffes zahlreicher Tierarten an und fanden, in Übereinstimmung mit dem allgemeinen Ergebnis der serologischen Methode, daß die Formen und Winkel für die einzelnen Arten charakteristisch sind und die Unterschiede, dem Abstände im zoologischen System entsprechend, zunehmen. Die grundsätzliche Richtigkeit dieses Resultats ist nicht zu bezweifeln, wenn auch die Messungen keinen Anspruch auf große Genauigkeit machen können und die Angaben nicht ausreichen, um die Messungsfehler, sowie die Variationsbreite bei Individuen und Arten zu beurteilen. Die Artunterschiede des Hämoglobins ließen sich außerdem durch die Untersuchung der Absorptionsspektren⁷ und durch Löslichkeitsbestimmungen feststellen. Solche Bestimmungen wurden auch auf Grund des hier anwendbaren Satzes ausgeführt⁸, daß die

¹ Siehe MANTEUFEL u. BEGER (39).

² Siehe TSCHISTOVITCH (41), v. DUNGERN (42), MYERS (43), MÜLLER (44), MORGENROTH (45), LANDSTEINER u. v. D. SCHEER (46), SCHIFF (47), vgl. (48—50), BAUER (51).

³ Bei den Beobachtungen von HEKTOEN (52) über unspezifische Reaktionen von Hämoglobinseren ist vielleicht an den Einfluß der allen Hämoglobinen gemeinsamen Farbstoffkomponente zu denken; s. (53).

⁴ LANDSTEINER u. HEIDELBERGER (53) S. 561, HEKTOEN u. SCHULHOF (54), HIGASHI (55), BOOR u. HEKTOEN (56).

⁵ Über Immunkörper für Globin s. GAY u. ROBERTSON (57), OTTENSOOSER u. STRAUSS (58), HEKTOEN u. SCHULHOF (59), BROWNING u. WILSON (60).

⁶ (61). Über einzelne Unstimmigkeiten, die eine Überprüfung erfordern, s. ROBSON (62).

⁷ BARCROFT (63), ANSON, BARCROFT, MIRSKY, OINUMA (64), ROCHE (65). Über Drehung der Polarisationssebene s. (66).

⁸ LANDSTEINER u. HEIDELBERGER (67).

Löslichkeit einer Substanz durch die Anwesenheit eines anderen Stoffes nicht geändert wird, wenn die beiden Substanzen nicht miteinander reagieren. Demnach sollte ein Hämoglobin in der gesättigten wässerigen Lösung eines anderen Hämoglobins dieselbe Löslichkeit haben wie in Wasser, und wirklich hatte eine vorläufige Untersuchung Ergebnisse, die die Voraussetzung bestätigen, außer in dem Falle zweier nahe verwandter Tiere (Pferd — Esel), wo die Bildung von Mischkrystallen anzunehmen sein dürfte.

Von Eiweißkörpern, deren Artspezifität nachgewiesen wurde, seien noch erwähnt Muskeleiweiß¹, Fibrinogen², Serummucoïd³ und die Proteine des Eies⁴ und der Milch⁵, insbesondere Casein⁶; wahrscheinlich sind auch die Globuline verschiedener Organe hier anzureihen⁷. Obwohl man, wie DOERR betont, von einer vollständigen Kenntnis der Antigene in den Organen noch weit entfernt ist, ist doch nach dem Gesagten schon jetzt zu schließen, daß die übrigen Proteine sich im Prinzip ähnlich verhalten wie die des Serums.

Da die einzelnen Eiweißkörper einer Tierart, z. B. die eben aufgezählten Proteine, serologisch voneinander völlig verschieden sind⁸, so tritt in den Serumreaktionen eine zweifache Spezifität in Erscheinung. Das Blutserum allein enthält wenigstens vier (Globulin, Albumin, Fibrinogen, Serummucoïd) serologisch leicht differenzierbare artspezifische Proteine, und ebenso sind in Milch und Eiern eine Anzahl von Eiweißantigenen nachweisbar. Häufig untersucht wurden die Globuline und Albumine des Blutserums, die, auch wenn sie derselben Spezies entstammen, im Anaphylaxie⁹-Experiment und bei der Prüfung mit Präcipitinseren sich wie verschiedene Substanzen verhalten¹⁰, wäh-

¹ UHLENHUTH u. SEIFFERT, (68), S. 435, s. MORIBE (69).

² BAUER u. ENGEL (70), s. DEMANEZ (71), HEKTOEN (72), KYES u. PORTER (73), SAEKI (74). ³ LEWIS u. WELLS (75).

⁴ UHLENHUTH u. SEIFFERT (7), WELLS (76), HEKTOEN u. COLE (77), WELLS (78).

⁵ WELLS u. OSBORNE (79), WELLS (78). ⁶ BAUER (80), DEMANEZ (80 a).

⁷ WITEBSKY (81); s. FORSSNER (82), GRUND (83).

⁸ Bezüglich der von ABDERHALDEN beschriebenen organ- und artspezifischen Abwehrfermente s. (84), ABDERHALDEN u. BUADZE (85), KLEINMANN u. SCHARR (86).

⁹ Die Erscheinung der Anaphylaxie besteht darin, daß ein mit geringen Mengen eines Antigens (z. B. 0,001 mg Serumglobulin) injiziertes Tier gegen eine zweite, nach einem entsprechenden Intervall gegebene Injektion der Substanz überempfindlich wird, so daß sie das Tier tötet oder charakteristische Symptome hervorruft. Da die Erscheinung auf einer Antigen-Antikörperreaktion beruht, hat sie für die hier besprochenen Fragen die gleiche Bedeutung wie in vitro angestellte Serumreaktionen (s. (37) S. 759, DALE (86 a).

¹⁰ LEBLANC (87), MICHAELIS (88), DALE u. HARTLEY (89), DOERR u. BERGER (90), HEKTOEN u. WELKER (91), KATO (92), LANDSTEINER u. v. D. SCHEER (32), S. 97,

rend andererseits ein starkes Übergreifen der Reaktionen zu beobachten ist, wenn man Globuline oder Albumine nahestehender Tierarten miteinander vergleicht, also z. B. ein mit Rinderglobulin hergestelltes Präcipitins serum auf Schaf- und Ziegenglobulin einwirken läßt. Mit Hilfe der Präcipitinproben ließ sich so die öfters in Zweifel gezogene chemische Besonderheit der Globuline und Albumine und ihr Vorhandensein im unveränderten Blutserum bestätigen und auch feststellen, daß die Angaben über die künstliche Herstellung von Globulin aus Albumin unrichtig sind¹.

Bei einigen Proteinen, wie Keratin² und Thyreoglobulin³ ist die Art-spezifität der Reaktionen nur wenig ausgeprägt oder nicht nachweisbar. Als Paradigma wird gewöhnlich das Eiweiß der Augenlinse angeführt, seit UHLENHUTH⁴ fand, daß mit der Linse eines Tieres hergestellte Präcipitine mit Linsensubstanz der verschiedensten Tierarten reagieren. Auch hier bestehen aber Differenzen, die bei weit voneinander ab-stehenden Arten, wie Säugetieren und Fischen, beträchtlich sein können⁵. Nach WITEBSKY beruht die Verwandtschaft der Linsensubstanzen wenigstens zum Teil darauf, daß sie gemeinsame Lipide enthalten (s. S. 49), und ähnliche Verhältnisse liegen nach WITEBSKY und STEINFELD⁶ bei Hirnsubstanz vor. In diesem Falle ist die Artspezifität daraus zu erkennen, daß Versuche, Immunkörperbildung mit arteigener Hirnsubstanz zu erzielen, erfolglos waren, während dies mit artfremdem Material leicht gelingt.

Die wichtigsten Arbeiten über die Spezifität der Pflanzenproteine stammen von WELLS und OSBORNE⁷; sie verdienen in Anbetracht der Sorgfalt, mit der die geprüften Substanzen gereinigt wurden, besondere Beachtung. In dieser Beziehung bieten gerade einige Typen pflanzlicher Eiweißkörper Vorteile wegen ihrer Krystallisationsfähigkeit (Edestin und ähnliche Globuline) oder der charakteristischen Löslichkeit in verdünntem Alkohol (Gliadin, Hordein, Zein).

Die Literatur über Bakterienproteine und die Chemie der Toxine, welche nach der Ansicht vieler Autoren als niedermolekulare Protein-substanzen anzusehen sind, wird in einer Monographie von PICK und

KIMURA (93), GYÖRFFY (94), ASABA (95). Nach CHICK (96) ist Euglobulin eine Verbindung von Pseudoglobulin und Lipoiden; vgl. JUKES u. KAY (97), WENT u. LISSAK (98).

¹ FANCONI (99). ² KRUSIUS (100).

³ HEKTOEN u. SCHULHOF (101), WITEBSKY (102).

⁴ (103), HOFFMANN (104).

⁵ HEKTOEN u. SCHULHOF (105), s. WITEBSKY (106), KRUSIUS (107), PICK u. SILBERSTEIN (108).

⁶ (109), WITEBSKY (110), PICK u. SILBERSTEIN (111).

⁷ (112), s. WELLS (78), S. 83, JONES u. GERSDORFF (113), WELLS, LEWIS u. JONES (114), LEWIS u. WELLS (115).

SILBERSTEIN¹ ausführlich abgehandelt. Neue Versuche² über die Isolierung und die serologischen Eigenschaften von Bakterienproteinen wurden angestellt, als die Auffindung spezifischer Kohlehydrate den Anstoß gab, die Erforschung der Bakterienantigene wieder aufzunehmen.

Proteinspezifität als Ausdruck chemischer Verschiedenheit³. Bei dem unbefriedigenden Stande der Proteinchemie ist es begreiflich, daß die an natürlichen Antigenen gemachten Beobachtungen und auch die im folgenden referierten, mit veränderten Eiweißsubstanzen erhaltenen Resultate nicht zur Erklärung der spezifischen Proteinreaktionen hinreichen. Fortschritte sind zu erwarten, wenn es gelingen sollte, die Untersuchungen an Spaltprodukten⁴ von Eiweißkörpern auszubauen, und von einer anderen Seite her dürften sich Aufschlüsse aus dem systematischen Studium der Spezifität künstlich hergestellter Antigene ergeben, im besonderen vielleicht aus der serologischen Prüfung von Peptid-Azoproteinen (S. 85).

Die von EHRLICH schon frühzeitig vertretene Ansicht, daß die serologischen Eigenschaften unmittelbar durch die chemische Konstitution bedingt sind, ist jetzt als bewiesen anzusehen und eine zweite, ebenso sichere Aussage ist die, daß die besprochenen Präzipitinreaktionen den Eiweißkörpern selbst zukommen und nicht ihnen anhaftenden Stoffen, was eine Zeitlang für möglich gehalten wurde⁵. Mit größter Wahrscheinlichkeit ergeben sich diese Schlüsse aus den Verwandtschaftsreaktionen in ihrer chemischen Zusammensetzung ähnlicher Proteine und mit voller Sicherheit aus den Untersuchungen über Eiweißderivate⁶ (OBERMAYER und PICK). Das erste Argument wurde auf Grund ihrer Studien über Pflanzenproteine von WELLS und OSBORNE (112) nachdrücklich betont. Als Beispiel der Resultate sei erwähnt, daß in der Gruppe der alkohollöslichen Proteine Weizen- und Roggengliadin sich chemisch und im Anaphylaxieversuch genau gleich verhielten, während das in seiner Zusammensetzung von Gliadin etwas verschiedene Hordein der Gerste (und Glutenin aus Weizen) bei der immunologischen Prüfung

¹ (116), s. WELLS (78) S. 49, 54, ZINSSER (117) SEIBERT (118) (Tuberkulin), MASCHMANN u. KÜSTER (119) (Tuberkulin), MASCHMANN (120) (Tetanustoxin). Die Untersuchungen über die Erzeugung von Antikörpern gegen Fermente besprechen WELLS (78) S. 53, PICK u. SILBERSTEIN (116) S. 380, s. WALTON u. SEGURA (121), BELFANT 121 a) (Antikörper gegen die Lecithinase der Schlangengifte).

² HEIDELBERGER u. KENDALL (122), BRUCE WHITE (123), LANDSTEINER u. FURTH (124), LANCEFIELD (125), NELSON (126), HEIDELBERGER u. MENZEL (127), HEIDELBERGER (128), HEIDELBERGER, SHWARTZMAN u. COHN (129), TOMCSIK u. SZONGOTT (130).

³ Vgl. DOERR (37) S. 790.

⁴ Vgl. S. 93 u. 19. Die verhältnismäßig einfach gebauten Protamine und die Histone waren bisher der serologischen Prüfung nicht zugänglich (s. WELLS (131).

⁵ OBERMAYER u. PICK (132). ⁶ Siehe S. 20, PICK u. SILBERSTEIN (116), S. 333.

sich dem Gliadin ähnlich erwies, aber doch davon zu unterscheiden war. Auch die Legumine von Bohnen, Wicken und Linsen und die Globuline aus *Cucumis melo* und *Cucurbita maxima* sind in chemischer Beziehung, wenn nicht identisch, so doch sehr nahe verwandt und stimmen auch in ihren Immunreaktionen überein.

Für die Vermutung, daß Differenzen der Teilchengröße, die von großem Einfluß auf den Ablauf und die Erscheinungsweise der serologischen Reaktionen sind¹, auch deren Spezifität verändern, hat sich kein sicherer Anhaltspunkt gefunden. Es sind im Gegenteil Beobachtungen bekannt, die zeigen, daß Änderungen des Verteilungszustandes nicht von charakteristischen Verschiedenheiten der Spezifität begleitet sein müssen².

Wenn man beim Versuch, sich eine konkrete Vorstellung von der chemischen Grundlage der Proteinspezifität zu bilden, von der geläufigen Ansicht ausgeht, daß die Proteine aus Peptidketten bestehen³ oder doch aus Aminosäuren aufgebaut sind, so muß die Spezifität irgendwie von der Natur und Anordnung dieser Bausteine abhängen. Würden einzelne Aminosäureradikale für die Reaktionen maßgebend sein, so wäre die sehr elektive Wirkung der Immunsereen nicht verständlich, und selbst aus Di- oder Tripeptiden bestehende Haftstellen würden nicht die ausreichende Zahl von Kombinationen liefern⁴. Man hat wohl, und zwar unabhängig von jeder besonderen Hypothese über die Konstitution der Eiweißkörper anzunehmen, daß ihre Spezifität durch komplizierte Strukturen bedingt wird, oder aber mehrfache Bindungsstellen bestehen, die abgesättigt sein müssen, um die Reaktionen zu ermöglichen. In diesem Falle könnte die gegenseitige räumliche Beziehung der bindenden Gruppen von Bedeutung sein.

Die mögliche Ansicht, daß der spezifische Effekt prinzipiell durch eine Summation von Partialreaktionen hervorgebracht wird, nämlich durch das Zusammenwirken verschiedener, gegen einfache Gruppen gerichteter Antikörper⁵, ist ohne experimentelle Stütze und schwer mit der geringen Häufigkeit unspezifischer Reaktionen zu vereinbaren, sowie damit, daß bei Immunisierung mit mehreren Antigenen nicht größere Störungen erfolgen, als sie wirklich beobachtet wurden⁶.

¹ SACHS u. RONDONI (133), SACHS u. BOCK (134).

² LANDSTEINER u. PRAŠEK (135), LANDSTEINER u. LAMPL (136), THOMSEN (137).

³ Siehe KURT MEYER (138), WALDSCHMIDT-LEITZ (139).

⁴ Die Zahl der Kombinationen mit Wiederholung unter Berücksichtigung der Anordnung ist A^n für n unter A Aminosäuren.

⁵ Versuche über den Nachweis von Antikörpern verschiedener Reaktionsbreite und Spezifität durch partielle Absättigung werden an späterer Stelle (S. 38, 98) zur Sprache kommen.

⁶ Siehe HEKTOEN u. BOOR (140), HEKTOEN u. DELVES (140a), VON GARA (141), ROESLI (142).

Daß nicht alle Teile des Moleküls für die Reaktionen von gleicher Bedeutung sind, folgte aus den Untersuchungen über Eiweißderivate¹, namentlich daraus, daß bei manchen chemischen Veränderungen des Eiweißes die Artspezifität nur wenig beeinträchtigt wird. So führt die Besetzung freier Aminogruppen² mit Methylgruppen durch die Einwirkung von Formaldehyd keine bei der gewöhnlichen Präzipitinreaktion merkliche Änderung der Spezifität herbei³. Übrigens dürfte auch diese Veränderung serologisch nachweisbar sein, da nach Injektion mit Formaldehyd und Alkohol behandelten Kaninchenserums bei Kaninchen Antikörper gegen das verwendete Antigen entstanden. In anderer Beziehung charakteristisch ist das Verhalten durch Pepsinverdauung veränderten Eiweißes. Wird Serumeiweiß mit Pepsin und Salzsäure behandelt, so erlischt sehr rasch die Fällbarkeit durch ein mit dem unveränderten Eiweiß bereitetes Präcipitinserum; bemerkenswerterweise ist aber das Ergebnis anders, wenn man Präcipitine benützt, die nach Injektion eines durch Pepsinverdauung bereiteten Metaproteins entstanden sind. Derartige Seren geben außer mit Metaprotein auch Fällungen mit dem unveränderten Eiweiß⁴, was ebenso wie andere derartige Erfahrungen (s. Seite 97) beweist, daß Strukturunterschiede in den Serumreaktionen nicht immer in gleicher Weise zum Ausdruck kommen.

Das Problem der Eiweißspezifität erfährt dadurch eine Komplikation, daß, wie schon hervorgehoben, die Eiweißkörper eine doppelte Mannigfaltigkeit aufweisen⁵, die Artspezifität und die Verschiedenheit der in einer Tierart auftretenden Proteine. In Anbetracht ihrer chemischen Eigenschaften müssen die Proteine eines Typus Ähnlichkeiten des Baues haben, z. B. alle stark basischen Globine eine Besonderheit der chemischen Struktur, die sie als Globine charakterisiert; aber unter Beibehaltung dieser Eigentümlichkeit existieren fast zahllose Varianten bei den verschiedenen Tierspezies. Was die Grundlage der serologischen Spezifität der einzelnen Typen von Eiweißkörpern anbelangt, so ist in erster Linie in Betracht zu ziehen, daß sie große Unterschiede in dem Gehalt an den verschiedenen Aminosäuren aufweisen. Es ist auch daran zu denken, daß in bestimmten Teilen des Moleküls charakteristische Gruppen enthalten sein können, worauf das Beispiel der phosphorsäurehaltigen Caseine hinweist.

Das Verständnis der artspezifischen Differenzierung ist insofern noch schwieriger, als hier den serologischen Unterschieden keine auffallenden

¹ Vgl. S. 20 ff.

² Siehe VAN SLYKE u. BIRCHARD (143), KOSSEL u. EDLBACHER [143a]; man nimmt an, daß an der Reaktion die Lysinreste beteiligt sind.

³ (136), LANDSTEINER u. JABLONS (144).

⁴ MICHAELIS (145), LANDSTEINER u. V. D. SCHEER (146).

⁵ Siehe DOERR u. BERGER (147).

Differenzen in der chemischen Zusammensetzung entsprechen. Die Art-eigenheit könnte in den Proteinen einer Spezies in unabhängiger Weise ausgebildet sein, so daß z. B. die Strukturen, die Globuline und andererseits Albumine als solche des Menschenserums kennzeichnen, voneinander ganz verschieden sind; es wäre aber auch denkbar, daß die Arteigenheit auf dem Vorkommen gleicher oder ähnlicher Gruppen in den Proteinen einer Spezies beruht. Tatsächliche Anhaltspunkte für diese Annahme liegen nicht vor; es würde dadurch die merkwürdige Erscheinung leichter begreiflich, daß, wie allgemein angenommen wird, arteigene Proteine nicht als Antigene wirken¹, z. B. die Injektion von Kaninchenhämoglobin bei Kaninchen nicht die Bildung von Antikörpern hervorruft, so daß es den Anschein hat, als ob arteigene Eiweißstoffe von den die Antikörper bildenden Zellen der Tiere gewissermaßen als solche erkannt würden. Es ist kaum wahrscheinlich, doch nicht unmöglich, daß Antikörper zwar gebildet, aber durch die in den Tieren vorhandenen homologen Substanzen gebunden werden; dieser Gegenstand wurde noch nicht so gründlich untersucht, als es erforderlich wäre.

Verwandtschaftsreaktionen. Zur Erklärung der Verwandtschaftsreaktionen eines Präcipitinsersums mit den Proteinen verwandter Tierarten wurde auf Grund der Vorstellung, daß Antikörper ganz spezifisch auf ein bestimmtes Antigen eingestellt sind, eine Hypothese vertreten, die in der Fassung von ARRHENIUS² wiedergegeben sei:

„Wahrscheinlich enthält das Schafserum außer der Hauptsubstanz einige andere, die auch in den Seren der Ziege und des Rindes vorhanden sind, und nach Injektion in die Venen des Kaninchens Antikörper gegen diese Seren erzeugen, wenn auch in geringerer Menge als das Präcipitin, das von der Hauptsubstanz des Schafserums erzeugt wird.“

Diese Hypothese erklärt nicht die vergrößerte Reaktionsbreite von Immunsereen, die durch veränderte Proteine erzeugt werden³ und führt zu unwahrscheinlichen Konsequenzen, wenn man nicht, wie in dem angeführten Fall, nur wenige, sondern eine große Zahl von Arten in Betracht zieht. Man hätte dann anzunehmen, daß jedes normale Serum sehr viele Eiweißkörper enthält, die mit Proteinen anderer Arten identisch sind und in Mengen auftreten, die vom Grade der Verwandtschaft abhängen⁴. Dementsprechend sollte das Hämoglobin eines Tieres viele verschiedene Krystallformen aufweisen, was mit den Beobachtungen in Widerspruch steht. Eine viel einfachere Erklärung gibt die durch Untersuchungen an Azoproteinen (s. S. 97) sichergestellte Tatsache, daß die

¹ Über die Bildung von Antikörpern gegen arteigenes Thyreoglobulin s. HEKTOEN u. SCHULHOF (148). ² (149), s. NICOLLE (150). ³ s. S. 24.

⁴ Daß doch in nahe verwandten Tierarten identische Proteine vorkommen könnten, läßt sich auf Grund des vorliegenden Beobachtungsmaterials vorläufig nicht sicher ausschließen.

Wirkung eines Antikörpers sich auf dem homologen Antigen chemisch ähnliche Substanzen erstreckt. Die serologischen Verwandtschaftsreaktionen der Proteine nahestehender Tierarten erscheinen demnach als eine natürliche Folge ihres ähnlichen chemischen Baues und sind ebenso aufzufassen wie die Gruppenreaktionen der von WELLS und OSBORNE untersuchten chemisch verwandten Pflanzenproteine.

Neuere Untersuchungen lehrten zwar, daß Proteine, die für einheitlich gehalten wurden, in Fraktionen zerlegbar sind (s. S. 28), aber die Erwartung dürfte berechtigt sein, daß in solchen Fällen auch die Fraktionen sich als artspezifisch erweisen werden, ähnlich wie die Globuline und Albumine eines Serums. Generell wurde die Meinung, daß die Protein komplizierte Mischungen darstellen, von SÖRENSEN¹ vertreten, nach dessen experimentellen Resultaten die Eiweißstoffe in biologischen Flüssigkeiten „... als Gemische von größeren und kleineren Komponentensystemen anzusehen sind, welche sich in einem durch die Umstände bedingten Gleichgewichtszustand befinden, welcher Zustand sich reversibel und sehr leicht durch Änderung der Zusammensetzung der betreffenden Flüssigkeit ändert“. Die in der gewöhnlichen Weise isolierten Proteine, z. B. Serumglobulin, sind nach der Ansicht von SÖRENSEN (s. SVEDBERG (153)) nicht mit den ursprünglich vorhandenen identisch, sondern aus den Komponenten in anderer Weise zusammengesetzte, lockere Verbindungen. Wenn diese Anschauungen zutreffen, so müßte die serologische Spezifität der Proteine schon den kleinsten nicht reversibel spaltbaren Einheiten zukommen, da es sonst, was nicht der Fall ist, möglich sein sollte, durch geringfügige Eingriffe, wie Aussalzen von Proteinen, spezifische Eigenschaften zu erzeugen oder zu zerstören und durch Mischen verschiedenartiger Eiweiße neue, spezifisch reagierende „Komponentensysteme“ darzustellen. In diesem Sinne äußern sich auch HOOKER und BOYD (153a).

Untersuchungen über chemisch veränderte Eiweißkörper². Durch chemische Einwirkungen werden die Antigeneigenschaften von Eiweißkörpern in verschiedener Weise beeinflußt. Zur Abschwächung und Aufhebung der Antigenfunktionen führt die Behandlung mit Verdauungsfermenten³ oder mit Alkalien⁴ und Säuren. Alkalien sind weit

¹ (151), vgl. BERGMANN (152).

² Eine Zusammenfassung der Untersuchungen über das serologische Verhalten erhitzten und mit Alkohol behandelten Eiweißes gibt HARTLEY (154).

³ Die Bemühungen zur Herstellung von Antikörpern für Albumosen (s. S. 93) hatten meistens keine befriedigenden und konstanten Ergebnisse. Berichte über die umfängliche Literatur finden sich bei FINK (155), WELLS (78), S. 33, PICK u. SILBERSTEIN (116), HARTLEY (154) S. 230. Über Immunisierung mit Azoalbumosen s. (156).

⁴ WELLS (76), DAKIN (157), TEN BROECK (158), L. u. BARRON (159), JOHNSON u. WORMALL (160).

wirksamer als Säuren. Nach JOHNSON und WORMALL verliert Serum-eiweiß im Verlauf von 24 Stunden bei p_H 13 und einer Temperatur von 19° seine Reaktionsfähigkeit mit Präcipitinen und unter ähnlichen Bedingungen das Immunisierungsvermögen, obwohl in den Lösungen noch hochmolekulares Eiweiß vorhanden ist.

Den Verlust der Antigenwirkung durch Alkalien führt DAKIN darauf zurück, daß racemisiertes Eiweiß von proteolytischen Fermenten nicht angegriffen und im Harn unverändert ausgeschieden wird. Nach LIN, WU, CHEN (161) ist übrigens die Resistenz des durch Alkali veränderten Eiweißes keine vollständige. Ob die Erklärung DAKINS zureicht, oder ob durch die Behandlung mit Laugen besondere für die Antigenfunktion nötige Strukturen zerstört werden, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen, solange es unbekannt ist, durch welche Eigentümlichkeiten des Eiweißes die immunisierende Wirkung bedingt wird und worauf die Unterschiede im Immunisierungsvermögen¹ einzelner Proteine beruhen. Daß Eiweißderivate (acylierte Proteine) existieren, die gegen Pepsin und Trypsin resistent sind und trotzdem immunisieren, ist nicht ganz beweisend, weil eine fermentative Spaltung dieser Antigene im Tierkörper stattfinden könnte. Wichtiger ist, daß, wie HARTLEY hervorhebt², durch Lauge eine sehr beträchtliche Verminderung der Antigenwirkung erfolgt, bevor die Racemisierung vollständig ist, und daß die Antigenwirkung mit Alkali behandelten Eiweißes durch Nitrierung und in geringerem Grade durch Jodierung restituiert werden kann (159) (160).

Von größerem Interesse als die im wesentlichen zerstörenden Eingriffe sind jene, die bei erhaltener immunisierender Wirkung und Reaktionsfähigkeit des Eiweißes charakteristische Änderungen der Spezifität verursachen. Solche Reaktionen wurden zuerst in sehr wichtigen Untersuchungen von OBERMAYER und PICK (163) aufgefunden, nachdem vorher nur Versuche über die Beeinflussung der Antigeneigenschaften durch Erwärmen und Fermentwirkungen vorlagen³.

Bei gewissen Reaktionen, z. B. Kupplung mit Diazobenzol oder Oxydation durch Permanganat, blieb die Artspezifität wenigstens zum großen Teil erhalten. Durch Permanganat werden aus Eiweiß saure Produkte, sogenannte Oxyprotsulfonsäuren, gebildet. Mit diesen Substanzen hergestellte Präcipitine reagieren mit dem Antigen selbst, aber, wie die Autoren angeben, nicht mit dem ursprünglichen Eiweiß und auch nicht mit Oxyprotsulfonsäuren aus anderen Eiweißkörpern.

Weitergehende Veränderungen des serologischen Verhaltens fanden OBERMAYER und PICK bei der Einwirkung von Salpetersäure, salpetriger

¹ DOERR u. BERGER (162). ² (154) S. 229.

³ MICHAELIS u. OPPENHEIMER (164). In früheren Versuchen von P. TH. MÜLLER (165) über jodiertes Casein wurde eine Änderung der Spezifität nicht nachgewiesen.

Säure und Jod. Der gemeinsame Effekt dieser Eingriffe ist der, daß die dem Eiweiß ursprünglich zukommende Spezifität teilweise oder ganz verlorenght, und eine neue Spezifität zum Vorschein kommt, in den Worten PICKS¹:

„Stellt man z. B. aus Kaninchenserumeiweiß durch Vorbehandlung desselben mit konzentrierter Salpetersäure ein Nitro-Eiweiß, das sogenannte Xanthoprotein; dar, so gelingt es leicht, mit demselben Kaninchen zu immunisieren und ein Immunpräcipitin zu erhalten, das sich durchaus nicht in seiner Wirkung von einem Immunpräcipitin unterscheidet, welches mit einem Xanthoprotein einer artfremden Abstammung hergestellt worden war; beide so gewonnenen Immunsera vermögen mit den Xanthoproteinen der ganzen Tierreihe, ja sogar mit Pflanzenxanthoprotein spezifisch zu reagieren, während sie die Fähigkeit, mit dem normalen Serumeiweiß zu präcipitieren, mehr oder weniger eingebüßt haben. Ähnliche Verhältnisse bieten die jodierten und diazotierten Eiweißkörper dar. In allen Fällen ist die ursprüngliche Artspezifität verschwunden und an ihre Stelle eine neue Spezifität getreten . . .“

Nach OBERMAYER und PICK ist die serologische Umwandlung, die übrigens nicht nur die Artspezifität betrifft, „hauptsächlich durch den Charakter und die Stellung der substituierenden Gruppe im aromatischen Kern und die den Substitutionsprozeß begleitenden Änderungen der Gesamtstruktur des Moleküls“ bestimmt (166). In der Literatur wird bei der Diskussion dieses Gegenstandes gewöhnlich die Art der Substituenten als allein maßgebend betrachtet und der Sachverhalt so dargestellt, als ob die Antikörper gegen die drei genannten Antigene spezifisch auf die in den aromatischen Kern eingetretene Nitro- bzw. Diazogruppe oder Jod eingestellt wären. Diese Auffassung, die sich übrigens nicht mit der zitierten Äußerung PICKS deckt, ist unzutreffend. Daß die Verhältnisse nicht so einfach liegen, geht schon aus den Unterschieden in dem Verhalten jodierter Nitroproteine und nitrierter Jodproteine hervor² und wird klar, wenn man die Spezifität der zwei oder drei hauptsächlich in Betracht kommenden Eiweißderivate einer genaueren Prüfung unterzieht.

Aus Untersuchungen von WORMALL³ (s. S. 92) ist zu schließen, daß die die Antikörper bindenden Gruppen des Jod- und Bromproteins Teile des veränderten Eiweißmoleküls sind, nämlich in 3,5 Stellung durch Halogen disubstituierte Tyrosinreste. Ob das Halogen Jod oder Brom ist, macht nur einen verhältnismäßig geringen Unterschied. Die abweichenden Resultate von BRUYNOGHE und ADANT (170) beruhen vermutlich darauf, daß bei dem von den Autoren benützten Verfahren, Einwirkung von Brom in warmer alkalischer Lösung, außer Bromierung auch Oxydation des Eiweißes erfolgt⁴.

¹ (166). ² (166) S. 707, Tabelle I. ³ (167), vgl. JACOBS (167a). Über Jodprotein s. BAUER u. STRAUSS (168), STRAUSS (169).

⁴ Siehe GOLDSCHMIDT u. STEIGERWALD (171), FINKELSTEIN (171a).

Für die Beurteilung der Reaktionen des Xanthoproteins¹ ist es wichtig, daß, wie Tabelle 4 zeigt, dieses Präparat und das mit salpetriger Säure hergestellte Diazoprotein² serologisch kaum differenziert werden können, obwohl die zwei Substituenten, die Nitro- und die Diazogruppe, verschieden sind.

Tabelle 4. Präcipitation verschiedener Antigene durch ein Immunserum für Pferde-Xanthoprotein. Konzentration der Antigene 0,01 %.

| Xanthoprotein, Pferd | Xanthoprotein, Rind | Diazoprotein, Pferd | Diazoprotein, Rind | Diazoprotein, Huhn |
|-------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| ++ | +++ | +++ | +++ | +++ |

(In dieser und nachfolgenden Tabellen wird die Stärke der Niederschlagsbildung durch die Zeichen: 0, \pm (= Spur), \pm , \pm , +, \pm , ++, usw. ausgedrückt.)

Die beiden Substanzen gemeinsame gelbe Farbe, die durch das Vorhandensein einer Nitro- oder Diazogruppe nicht ohne weiteres erklärt werden kann, weist auf eine chinoide Struktur³ der substituierten aromatischen Ringe hin, und es ist demnach vermutlich die ausgesprochene serologische Eigentümlichkeit und Verwandtschaft des Nitro- oder Diazoeiweißes nicht so sehr auf die Natur der in den aromatischen Kern eingetretenen Substituenten als auf die Veränderung des Tyrosinrestes zu beziehen⁴.

Daß gerade nach bestimmten Veränderungen die Proteine serologisch gleichartig reagieren, obwohl ihre ursprünglichen chemischen Differenzen nicht verschwunden sein können, ist eine auffallende Erscheinung. Auch wenn bei den Reaktionen charakteristische Gruppen zerstört werden mögen, so muß man zur Erklärung wohl annehmen, daß dieses Verhalten auf dem überwiegenden Einfluß der z. B. durch Jodierung und Nitrierung neu entstandenen, im Molekül mehrfach vorhandenen Strukturen beruht, wodurch die im übrigen bestehenden chemischen Unterschiede gewissermaßen verdeckt werden.

OBERMAYER und PICK trachteten, ihre sehr bemerkenswerten Befunde zu Schlüssen auf die Reaktionen der nativen Proteine zu benützen. Da chemische Reaktionen, die mit einer Substitution aromatischer Kerne

¹ KESTNER (172), OTTENSOOSER u. STRAUSS (173), BAUER u. STRAUSS (168).

² LANDSTEINER u. PRÁŠEK (135) S. 211, WORMALL (167). Über die Bildung von Diazokörpern durch die Einwirkung von salpetriger Säure auf Eiweiß und Phenole s. LANDSTEINER (174), MOREL u. SISLEY (175), ROHRLICH (175a). Über die Nitrierung des Tryptophans im Protein s. LIEBEN (176).

³ Siehe ARMSTRONG (177), HANTZSCH (178).

⁴ Das durch Reduktion aus Xanthoprotein entstehende sogenannte Desamidoalbumin PICK (166), S. 707, ist nicht genügend untersucht, um eine Erörterung zuzulassen.

einhergehen, die Antigeneigenschaften in hohem Grade verändern, kamen sie zu der Auffassung, daß „die artspezifische Gruppierung im Eiweißmolekül in der Hauptsache von Gruppen beeinflusst wird, welche mit dem aromatischen Kern des Eiweißes zusammenhängen“. Ihre Hypothese wurde dadurch unterstützt, daß ein Eiweißkörper, in dem Tyrosin (und Tryptophan) nicht vorhanden ist, nämlich Gelatine, nicht die Bildung von Antikörpern hervorruft¹, während die Abwesenheit anderer Aminosäuren in dieser Beziehung ohne Einfluß ist. So enthält, nach Angaben der Literatur, Casein wenig Cystin, kein Glykokoll, Ovalbumin kein Glykokoll, Gliadin wenig Lysin, Zein weder Lysin noch Glykokoll noch Tryptophan, und Hordein geringe Mengen von Diaminosäuren, und doch haben diese Substanzen antigene Wirkung. Da nun die zwei Eigenschaften der Antigene, die Fähigkeit, Antikörper auszulösen und mit den gebildeten Antikörpern zu reagieren, als zusammengehörig angesehen wurden², lag die Folgerung nahe, daß aromatische Gruppen, in erster Linie Tyrosin, auch für die Reaktionen der Antigene *in vitro* von besonderer Wichtigkeit sind. Die Bedeutung dieses Arguments wird dadurch abgeschwächt, daß, wie man jetzt weiß, Substanzen, die nicht immunisierend wirken, und namentlich auch solche ohne aromatische Gruppen mit Antikörpern spezifisch reagieren. (s. S. 86, 102). Auch haben Proteine, die aromatische Kerne enthalten, nicht ausnahmslos deutliche Antigenwirkung; ein solches Verhalten zeigen, wie schon erwähnt, Eiweißkörper, die einer genügend intensiven Behandlung mit Säuren oder Alkalien unterworfen wurden. In letzterem Falle ließ sich allerdings unter bestimmten Bedingungen die Antigenwirkung durch Nitrierung zum Teil wieder herstellen (S. 20).

Es ist nicht wahrscheinlich, daß bei Jodierung und Nitrierung neben den durch die Substitution bedingten andere chemische Änderungen stattfinden, die die Spezifität wesentlich beeinflussen. Wichtiger als diese Frage ist für die Beurteilung der Hypothese von OBERMAYER und PICK, daß nicht alle Reaktionen, die an den aromatischen Ringen angreifen, Verlust der Artspezifität bedingen. Die bei der Kupplung von Eiweiß mit Diazobenzol entstehenden Azoproteine reagieren deutlich artspezifisch, obwohl in den auf diese Weise hergestellten Antigenen die Azogruppen ohne Zweifel mit den Ringen des Tyrosins (und Histidins) verbunden sind³. Andererseits kann die serologische Arteigenheit auch durch Eingriffe vermindert werden, bei denen keine Substitution der

¹ WELLS (179), LANDSTEINER u. BARRON (159), S. 152, PABIS u. RAGAZZI (180), STARIN (181), POLETTINI (182). Daß das Fehlen der Antigenfunktion eine direkte Folge des Mangels aromatischer Kerne ist, läßt sich übrigens nicht sicher behaupten. Mit Gelatinederivaten waren ADANT (183) und HOOKER u. BOYD (184) imstande, die Bildung von Immunkörpern zu bewirken.

² Vgl. SACHS (185).

³ PAULY (186).

aromatischen Ringe stattfindet. In gewissem Grade geschieht das schon bei der Bildung von Acidalbumin¹ und durch Erhitzen² von verdünntem Serum, doch ist der Effekt beträchtlich geringer als bei Nitrierung und Jodierung. Ein Versuch dieser Art ist in Tabelle 5 wiedergegeben, die zeigt, daß ein mit Acidalbumin aus Pferdeserum erzeugtes Immuneserum auch merklich mit entsprechenden Präparaten aus Rinder- und Menschenserum reagiert, nicht mit solchen aus Kaninchen- oder Hühnerserum. Die andere Manifestation verminderter Artspezifität, nämlich die Bildung von Antikörpern nach Injektion artgleichen Eiweißes, ließ sich bisher mit erhitztem Serum oder Acidalbumin nicht nachweisen, aber FURTH fand, daß die nach Injektion von Kaninchen mit erhitztem, artfremdem Serum entstehenden Präcipitine manchmal auch eine schwache Reaktion mit erhitztem Kaninchenserum geben.

Tabelle 5. Präcipitation verschiedener Antigene durch ein Immuneserum für mit Salzsäure behandeltes Pferdeserum. Konzentration der Antigene 1 Serum : 100 einprozentige Kochsalzlösung.

| Serum | nativ | erhitzt | mit HCl behandelt |
|---------------------|-------|---------|-------------------|
| Pferd | ± | ± | ++ |
| Rind | 0 | 0 | + |
| Mensch | 0 | 0 | + |
| Huhn | 0 | 0 | 0 |
| Kaninchen | 0 | 0 | 0 |

Der Ausgangspunkt für die Auffindung einiger Reaktionen, die die Artspezifität in hohem Grade beeinträchtigen, war die Vermutung, daß die salzbildenden Gruppen des Eiweißes für die serologischen Reaktionen von Bedeutung seien (s. S. 78). Der Versuch, die sauren Gruppen des Eiweißes zu verestern, gelang leicht durch Behandlung mit alkoholischen Säuren³ sowie mit Diazomethan⁴ (oder Diazoäthan). Im letzteren Falle tritt, wenigstens bei intensiver Einwirkung, auch Methylierung am Stickstoff und wahrscheinlich Alkylierung der Hydroxyle ein. Die Proteinester und methylierten Proteine und auch die leicht durch Behandlung mit Acetanhydrid zu gewinnenden acetylierten Eiweiße⁵ verhalten sich nun analog wie Xanthoproteine oder

¹ (135), S. 211.

² FURTH (187), s. W. A. SCHMIDT (188), WU, TENBROECK u. LI (189), PELS LEUSDEN u. PETRICH (189a) s. (68).

³ LANDSTEINER u. PRÁŠEK (135), S. 222, HERZIG u. LANDSTEINER (190). Die Veränderungen, die bei dieser Reaktion neben der Veresterung stattfinden, untersuchten KIESEL u. ZNAMENSKAJA (191).

⁴ LANDSTEINER (192), HERZIG u. LANDSTEINER (193), vgl. EDLBACHER (194).

⁵ LANDSTEINER u. JABLONS (195), s. L. u. PRÁŠEK (196). Aus den Ergebnissen der Analyse und dem Verschwinden der Millon-Reaktion läßt sich schließen, daß an der Acylierung NH₂- und OH-Gruppen beteiligt sind.

Jodproteine¹. Ihre Reaktionsfähigkeit mit Immunsereen für das unveränderte Eiweiß ist aufgehoben, und die Wirkung der mit diesen Proteinderivaten erzeugten Immunsereen erstreckt sich auf Präparate, die in gleicher Weise wie das Immunisierungsantigen aus dem Eiweiß verschiedener Tierklassen oder aus pflanzlichem Eiweiß dargestellt werden. Ein Rest von Artspezifität gibt sich daraus zu erkennen, daß besonders bei der Prüfung mit absteigenden Mengen von Immunkörpern die Reaktionen mit den homologen Antigenen erheblich stärker sind als mit Präparaten, deren Ausgangsmaterial von dem des Immunisierungsantigens weit abweicht. Ein ähnliches Verhalten findet man aber auch bei jodiertem Eiweiß². Zwischen den mit alkoholischer Säure und mit Diazomethan behandelten Proteinen bestehen leichtverständliche Gruppenreaktionen.

Die Tatsache, daß die Art des für die Herstellung der Präparate verwendeten Eiweißes bei den Reaktionen der alkylierten oder acylierten Proteine nur eine geringe Rolle spielt, beweist, wie nebenbei bemerkt sei, wieder, daß bestimmte Teile des Moleküls von viel größerem Einfluß auf die Reaktionen sind als andere, da doch sicher die Unterschiede im Bau der Proteine durch die Methylierung nicht aufgehoben sind.

Auch die Plasteine, die nach der Meinung der meisten Autoren durch einen fermentativen, synthetischen Vorgang³ aus Albumosen entstehen, sind, wie HERMANN und CHAIN (201) und VON KNAFFL-LENZ und PICK (202) angeben, serologisch nicht zu unterscheiden, wenn die zur Darstellung benützten Albumosen aus ganz verschiedenen Eiweißkörpern bereitet werden. Eine Erklärung für diese Beobachtung wurde noch nicht gegeben⁴.

In Anbetracht aller dieser Ergebnisse kann man aussagen, daß verschiedenartige eingreifende Reaktionen die Artspezifität aufheben oder beeinträchtigen, auch wenn sie nicht mit Substitutionen der aromatischen Ringe einhergehen. Ob trotzdem die Anschauungen von OBERMAYER und PICK über die vorwiegende Bedeutung aromatischer Kerne für die artspezifischen Reaktionen zutreffen, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

Die sehr ausgesprochene Wirkung der Veresterung läßt daran denken,

¹ Bei diesen unlöslichen Antigenen wurde die Methode der Komplementbindung (BORDET, GENGOU) angewendet, die darauf beruht, daß beim Stattfinden von Antigen-Antikörperreaktionen Komplement (s. S. 4) gebunden wird, was an dem Ausbleiben der Hämolyse zu erkennen ist, wenn man der Lösung Blut und ein entsprechendes Hämolysin zufügt.

² WORMALL (167), S. 302, BAUER u. MURSCHEHAUSER (197).

³ Siehe WASTENEYS u. BORSOOK (198), FOLLEY (199), CUTHBERTSON u. TOMPSETT (200).

⁴ Ein ähnliches Verhalten zeigt nach SULMAN (203) durch Fäulnis verändertes Eiweiß.

daß die endständigen, die Carboxylgruppen führenden Teile des Moleküls die Spezifität in hohem Grade beeinflussen. Wenn man sich die Moleküle nicht als gestreckte Ketten, sondern mit SVEDBERG sphärisch oder ellipsoid gestaltet¹ denkt, so würde das damit übereinstimmen, daß wahrscheinlich die peripheren gegen das Lösungsmittel gerichteten Gruppen vorwiegend an den Reaktionen beteiligt sind.

Die Frage nach der Beschaffenheit der endständigen Gruppen² verschiedener Eiweißstoffe ist noch ungenügend studiert. FELIX und REINDL (209) vermuten nach den Resultaten von Methoxylbestimmungen veresterten Gliadins, daß die freien Carboxylgruppen nicht ausschließlich den Aminodicarbonsäuren angehören.

Glucoproteine³. Auf Grund des Vorkommens von Kohlehydraten in gewissen Eiweißkörpern, auch in Serumproteinen, wurde die Meinung ausgesprochen (BIERRY⁴), daß Kohlehydratgruppen für die Spezifität von Proteinen bestimmend seien, ein Gedanke, der wohl durch die Entdeckung der spezifischen Polysaccharide der Bakterien angeregt wurde, und BIERRY gibt an, zwischen den Kohlehydraten des Serumeiweißes verschiedener Tierarten Unterschiede gefunden zu haben.

Die Hypothese kann nicht allgemein gültig sein, da es artspezifische Eiweißkörper gibt, die keine Kohlehydrate enthalten, z. B. das Hämoglobin. Ein Gegengrund liegt ferner darin, daß in Proteinen sehr verschiedenen Ursprunges Kohlehydrate anscheinend gleicher Zusammensetzung gefunden wurden. Aus Eiereiweiß isolierten FRAENKEL und JELLNEK (212) eine aus Glucosamin und Mannose bestehende Substanz, die sie als ein polymeres Disaccharid ansahen. Wie LEVENE, MORI und ROTHER (213) fanden, dürfte das Polysaccharid dem Ovomuroid angehören und ist aus vier Trisacchariden aufgebaut, die je ein Molekül Glucosamin und zwei Moleküle Mannose enthalten. Da nun ein Polysaccharid derselben Zusammensetzung von RIMINGTON sowohl aus dem Eiweiß des Pferde- als des Rinderserums dargestellt wurde, so spricht dies, wie auch RIMINGTON bemerkt, für die weite Verbreitung der Substanz und gegen ihre Bedeutung für die serologische Artspezifität. Da auch in Mucinen⁵ nur wenige verschiedene prosthetische Gruppen gefunden wurden, dürfte auch für diese Glucoproteine dieselbe Überlegung

¹ Nach SÖRENSEN (151) entsteht diese Form durch Zusammenrollung von Peptidketten, S. 120; vgl. ASTBURY u. WOODS (204), K. MEYER u. MARK (205), BOEHM u. SIGNER (206).

² Siehe H. S. SIMMS (207); über Versuche an Polypeptiden s. ABDERHALDEN u. BROCKMANN (208).

³ Über Nucleoproteine s. WELLS (131, 78), S. 40, PICK u. SILBERSTEIN (116), S. 377.

⁴ (210), s. RIMINGTON (211).

⁵ Über Serumreaktionen der Mucine s. (69, 214, 215).

gelten (LEVENE [216]). Immerhin wäre es zur Aufklärung der widersprechenden Angaben über Serumproteine nicht überflüssig, die Kohlehydrate aus den Seren einer Reihe von Tierarten rein darzustellen.

Nachweis von Artunterschieden mit chemischen Methoden. Im allgemeinen wurde, abgesehen von den zum Teil schon referierten Untersuchungen über Hämoglobine¹, der durch die serologischen Funde vorgelegten Aufgabe, die Artspezifität der Eiweißkörper mit chemischen und physikalisch-chemischen Verfahren nachzuweisen, nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt.

Untersuchungen von DAKIN² gingen von der Annahme aus, daß die Racemisation von Peptiden auf Keto-Enol-Tautomerie beruht, und daher in Proteinen nur jene Aminosäuren racemisiert werden, deren Carboxylgruppen sich in Peptidbindung befinden. Danach kann die hydrolytische Spaltung racemisierter Proteine Anhaltspunkte dafür liefern, welche Aminosäuren freie Carboxylgruppen enthalten, da diese der Voraussetzung nach nicht racemisiert werden und unter den Spaltprodukten in optisch aktiver Form aufzufinden sein sollten³. Nach Mitteilungen von DUDLEY und WOODMAN⁴ und DAKIN und DALE (229) ließen sich mit Hilfe dieses Verfahrens tatsächlich Unterschiede zwischen Schaf- und Kuhcasein und zwischen den Ovalbuminen von Enten und Hühnern nachweisen.

Sehr ausgesprochene Artunterschiede ergaben sich in Untersuchungen von OBERMAYER und WILLHEIM⁵. Ihre Befunde, die zu einer ausführlicheren Bearbeitung auffordern, bestehen darin, daß das Verhältnis von Gesamtstickstoff zu dem nach SÖRENSEN durch Formoltitration ermittelten Aminostickstoff in bestimmten Eiweißfraktionen des Serums von Pferden und Rindern beträchtlich von den bei Hühner- und Gänse- serum erhaltenen Werten abweicht.

Eine Reihe von Arbeiten beschäftigte sich damit, Differenzen des Caseins⁶, Globins⁷ und der Serumeiweißkörper verschiedener Tierarten nachzuweisen⁸. Wie GROH und FALTIN⁸ auf Grund eigener und der Untersuchungen von SÖRENSEN betonen, beruhen die gefundenen Unterschiede, wenigstens zum Teil, darauf, daß die untersuchten Präparate

¹ Über Differenzen in der Zusammensetzung, der Affinität zu Sauerstoff, der Denaturierung, s. KESTNER (172), S. 361; HAUBOWITZ (217), VALER (218), KAISER (219), SCHENCK (220), ANSON, BARCROFT, MIRSKY u. OINUMA (221), HERNLER u. PHILIPPI (221a) (Hämocyanin).

² (222), DAKIN u. DUDLEY (223).

³ Gegen die Folgerungen von DAKIN wurden von KOBER (224) Einwände erhoben. Vgl. WELLS (78), S. 49, GROH u. WELTNER (225), CSONKA u. HORN (226).

⁴ (227), s. DALE u. HARTLEY (228). ⁵ (230), YLPPÖ (231). ⁶ TANGI (232).

⁷ SCHENCK (233).

⁸ Literaturangaben bei GROH u. FALTIN (234), s. REINER u. SOBOTKA (234a).

nicht einheitlich waren, sondern Mischungen von Proteinen verschiedener Zusammensetzung. Neue in dieser Beziehung zu erwähnende Arbeiten sind die von FELIX¹ über die Zerlegung des Clupeins in mehrere Fraktionen und von LINDERSTRÖM-LANG (236) und SVEDBERG, CARPENTER und CARPENTER² über Casein. Mit der SVEDBERGSchen Zentrifugiermethode ausgeführte Bestimmungen führten die letzteren Autoren zu dem Ergebnis, daß Kuhcasein ein Gemisch von Eiweißkörpern mit den Molekulargewichten 98,000, 188,000 und 375,000 darstellt, und sie waren imstande, aus dem Rohprodukt drei verschiedene Substanzen zu isolieren. Die Trennung verschiedener Fraktionen der Serumproteine (und des Hämoglobins) wird in einer Reihe namentlich in letzter Zeit erschienener Arbeiten behandelt³.

Anwendungen der serologischen Proteinreaktionen. Anhangsweise soll noch auf die Anwendungen der serologischen Eiweißreaktionen hingewiesen werden, die so elektiv und empfindlich sind, daß sie mit Leichtigkeit Hundertstel von Milligrammen eines bestimmten Proteins nachzuweisen gestatten. In praktischer Beziehung haben sich diese Proben für den forensischen Nachweis von Menschenblut und die Prüfung von Nahrungsmitteln, besonders Fleischwaren, als zuverlässiges Hilfsmittel erwiesen und werden ständig benützt⁴.

Die in ziemlich großem Maßstabe ausgeführten Versuche, die serologischen Reaktionen für die Zwecke der systematischen Botanik zu verwerten, hatten im ganzen unbefriedigende Ergebnisse⁵. Die Verhältnisse liegen hier ungünstiger als bei den Untersuchungen tierischer Proteine, wo die Auffindung der Gesetzmäßigkeiten durch den Umstand gefördert wurde, daß an Stelle isolierter Eiweißstoffe meistens Blutserum zur Verwendung kam, das bei verschiedenen Tierarten die gleichen Typen von Eiweißkörpern enthält und außerdem keine Stoffe, die der Ablesung der spezifischen Reaktionen hinderlich sind. Bei den Proben mit Pflanzenextrakten ergeben sich Schwierigkeiten aus der Beschaffenheit des Versuchsmaterials, das Gemische verschiedenartiger Proteine und öfters andere Substanzen, wie Gerbstoffe und organische Säuren, enthält, durch welche die Bildung von störenden Niederschlägen verursacht werden kann⁶.

¹ FELIX u. DIRR (235). ² (237), vgl. CHERBULIEZ u. FR. MEYER (238).

³ OBERMAYER u. WILLHEIM (230), SÖRENSEN (239), LUSTIG (240, 241, 242), FISCHER u. BLANKENSTEIN (243), KAHN (244), s. BELÁK u. GÄRTNER (245), TADOKORO, ABE u. YOSHIMURA (246) (Hämoglobin).

⁴ Siehe UHLENHUTH u. SEIFFERT (7).

⁵ Siehe GILG u. SCHÜRHOFF (247), MORIZ (248), MEZ (249), KOWARSKI (250), WETTSTEIN (251). Über Immunsereen für Algen s. BECKWITH (252). Immunologische Reaktionen in Pflanzen bespricht EAST (253).

⁶ Vgl. BECKER, H. J. (254), Die Immunisation mit pflanzlichen Lipoiden usw.

In weiterem Umfang als bisher werden sich die Serumreaktionen der Eiweißkörper voraussichtlich für biochemische und physiologische Arbeiten benützen lassen. Untersuchungen dieser Art wurden von OSBORNE und WELLS¹ und von HEKTOEN und seinen Mitarbeitern² ausgeführt. Die letzteren Autoren erbrachten mit Hilfe von Präcipitinproben den Nachweis von Thyreoglobulin in Blut und Lymphe. Die serologische Differenzierung von Eiweißfraktionen gelang DOERR und BERGER (257) an zwei bei verschiedenen Ammonsulfatkonzentrationen fällbaren Anteilen des Serumalbumins und CARPENTER und HUCKER (258) mit den drei von SVEDBERG und CARPENTER beschriebenen Caseinpräparaten³.

Literatur.

- (1) NUTTALL: Blood Immunity and Blood Relationship, Cambridge 1904. (1a) v. DUNGERN: Die Antikörper. Jena: Fischer 1903. (2) ERHARDT: Z. Immun.forsch. Bd. 60 (1929) S. 156. (3) KELLAWAY: Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. Bd. 8 (1931) S. 123; Ber. Ges. Phys. Bd. 64 (1932) S. 190. (4) WELSH u. CHAPMAN: Z. Immun.forsch. Bd. 9 (1911) S. 512. (5) BOYDEN: Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole Bd. 50 (1926) S. 73. (5a) WOLFE: Physiologic. Zool. Bd. 6 (1933) S. 55. (6) DEAN: Syst. of Bact. Bd. 6 (1931) S. 438. (7) UHLENHUTH u. SEIFFERT: Handb. d. path. Mikr. Bd. 3 (1928) S. 368. (8) SACHS u. BAUER: Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. Bd. 3 (1907) S. 85. (9) UHLENHUTH: Dtsch. med. Wschr. 1905 S. 1673. (10) DEAN u. WEBB: J. of Path. Bd. 29 (1926) S. 473, Bd. 31 (1928) S. 89. (11) HEIDELBERGER u. KENDALL: J. of exper. Med. Bd. 50 (1929) S. 809; Science (N. Y.) Bd. 72 (1930) S. 252. (12) MARRACK u. F. C. SMITH: Brit. J. exper. Path. Bd. 12 (1931) S. 30, 182, Bd. 13 (1932) S. 394. (13) OPIE: J. of Immun. Bd. 8 (1923) S. 55. (14) HAUROWITZ u. BREINL: Z. physiol. Chem. Bd. 214 (1933) S. 111. (15) BOYDEN u. BAIER: J. of Immun. Bd. 17 (1929) S. 29; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 27 (1930) S. 421. (16) BAIER: Physiologic. Zool. Bd. 6 (1933) S. 91. (17) HOOKER u. BOYD: J. of Immun. Bd. 23 (1932) S. 465. (18) MANWARING u. AZEVEDO: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 27 (1929) S. 14. (19) TAYLOR, G. L.: J. of Hyg. Bd. 31 (1931) S. 56. (20) COLLIER u. KNOLLER: Zbl. Bakter. Bd. 86 (1921) S. 505. (21) v. DUNGERN: Zbl. Bakter. Bd. 34 (1903) S. 355. (22) LEERS: Zbl. Bakter. Bd. 54 (1910) S. 462. (23) HOEN, TSCHERTROW u. ZIPP: Z. Immun.forsch. Bd. 58 (1928) S. 143. (24) WELSH u. CHAPMAN: Z. Immun.forsch. Bd. 9 (1911) S. 517; J. of Hyg. Bd. 10 (1910) S. 177. (25) WU, CHENG u. LI: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 25 (1928) S. 853. (26) WU, SAH u. LI: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 26 (1929) S. 737. (27) DUNCAN: Brit. J. exper. Path. Bd. 13 (1932) S. 489. (28) CULBERTSON: J. of Immun. Bd. 23 (1932) S. 439. (29) ARRHENIUS: Immunochemie, S. 172. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1907. (30) FLEISCHMANN u. MICHAELIS: Biochem. Z. Bd. 3 (1907) S. 425. (31) MOLLISON: ABDERHALDEN, Handb. der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. IX, Teil 1, 1. Hälfte (1924) S. 553. (32) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: J. of exper. Med. Bd. 40 (1924) S. 103 (Lit.). (33) HICKS u. LITTLE: Genetics Bd. 16 (1931) S. 397. (34) FRIEDBERGER u. COLLIER: Z. Immun.forsch. Bd. 28 (1919) S. 237. (35) FRIEDBERGER u. JARRE: Z. Immun.forsch. Bd. 30 (1920) S. 351. (36) FRIEDBERGER u. MEISSNER: Z. Immun.forsch. Bd. 36 (1923) S. 233. (37) DOERR: Handb. d. path. Mikr. Bd. 1 (1929) S. 800. (38) ROESLI:

¹ (112) und OSBORNE u. WAKEMAN (255).

² HEKTOEN, CARLSON u. SCHULHOF (256).

³ Siehe DEMANEZ (259).

- Zbl. Bakter. Bd. 112 (1929) S. 151. (39) MANTEUFEL u. BEGER: Z. Immun.forsch. Bd. 33 (1921) S. 356, 358. (40) NICOLAS: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 109 (1932) S. 1249. (41) TSCHISTOVITCH: Ann. Pasteur Bd. 13 (1899) S. 416. (42) v. DUNGERN: Münch. med. Wschr. 1899 S. 405. (43) MYERS: Zbl. Bakter. Bd. 28 (1900) S. 237. (44) MÜLLER: Münch. med. Wschr. 1902 S. 1330. (45) MORGENROTH: Münch. med. Wschr. 1902 S. 1033. (46) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: J. of exper. Med. Bd. 42 (1925) S. 136. (47) SCHIFF: Klin. Wschr. 1924 S. 679. (48) DÖLTER: Z. Immun.forsch. Bd. 43 (1925) S. 112. (49) WEIL: Z. Immun.forsch. Bd. 47 (1926) S. 316. (50) WITEBSKY u. OKABE: Z. Immun.forsch. Bd. 52 (1927) S. 359. (51) BAUER: Münch. med. Wschr. 1911 S. 71. (52) HEKTOEN: J. inf. Dis. Bd. 49 (1931) S. 29. (53) LANDSTEINER u. HEIDELBERGER: J. exper. Med. Bd. 38 (1923) S. 568. (54) HEKTOEN u. SCHULHOF: J. inf. Dis. Bd. 31 (1922) S. 32, Bd. 33 (1923) S. 224. (55) HIGASHI: J. Biochem. Bd. 2 (1923) S. 315. (56) BOOR u. HEKTOEN: J. inf. Dis. Bd. 46 (1930) S. 1. (57) GAY u. ROBERTSON: J. exper. Med. Bd. 17 (1913) S. 535. (58) OTTENSOOSER u. STRAUSS: Biochem. Z. Bd. 193 (1928) S. 426. (59) HEKTOEN u. SCHULHOF: J. inf. Dis. Bd. 41 (1927) S. 476. (60) BROWNING u. WILSON: J. of Path. Bd. 14 (1909) S. 174; J. of Immun. Bd. 5 (1920) S. 417. (61) REICHERT u. BROWN: The Crystallography of Hemoglobins. Carnegie Institution of Washington, Publ. No. 116 (1909). (62) ROBSON: The Species Problem S. 16, 67, Oliver u. Boyd (1928). (63) BARCROFT: The Respiratory Function of the Blood, Bd. 2 S. 40. Cambridge 1928. (64) ANSON, BARCROFT, MIRSKY, OINUMA: Proc. roy. Soc. B Bd. 97 (1924/25) S. 61. (65) ROCHE: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 110 (1932) S. 1084. (66) SIMONOVITS: Biochem. Z. Bd. 233 (1931) S. 449. (67) LANDSTEINER u. HEIDELBERGER: J. gen. Physiol. Bd. 6 (1923) S. 131. (68) RODENBECK: Zbl. Bakter. Bd. 123 (1932) S. 460. (69) MORIBE: Ber. Physiol. Ref. Bd. 64 (1932) S. 385. (70) BAUER u. ENGEL: Biochem. Z. Bd. 42 (1912) S. 399. (71) DEMANEZ: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 109 (1932) S. 553. (72) HEKTOEN: J. of Immun. Bd. 14 (1927) S. 1. (73) KYES u. PORTER: J. of Immun. Bd. 20 (1931) S. 85. (74) SAEKI: Ber. Physiol. Ref. Bd. 68 (1932) S. 388. (75) LEWIS u. WELLS: J. inf. Dis. Bd. 40 (1927) S. 316. (76) WELLS: J. inf. Dis. Bd. 9 (1911) S. 147. (77) HEKTOEN u. COLE: J. inf. Dis. Bd. 42 (1928) S. 1. (78) WELLS: Chem. Asp. of Immun. 1929 S. 90, 91. (79) WELLS u. OSBORNE: J. inf. Dis. Bd. 29 (1921) S. 200. (80) BAUER: Berl. klin. Wschr. 1910 S. 830. (80a) DEMANEZ: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 112 (1933) S. 1560. (81) WITEBSKY: Naturwiss. 1929 S. 774; Handb. d. norm. u. path. Physiol. Bd. 13 (1929) S. 503. (82) FORSSNER: Münch. med. Wschr. 1905 S. 892. (83) GRUND: Dtsch. Arch. klin. Med. Bd. 87 (1906) S. 148. (84) ABDERHALDEN: Die Abderhaldensche Reaktion. Berlin: Julius Springer 1922; Schweiz. med. Jb. 1933. (85) ABDERHALDEN u. BUADZE: Fermentforsch. Bd. 13 (1932) S. 166, 505. (86) KLEINMANN u. SCHARR: Biochem. Z. Bd. 252 (1932) S. 343. (86a) DALE: Johns Hopkins Hosp. Bullet. Bd. 31 (1920) S. 310. (87) LEBLANC: Cellule Bd. 18 (1901) S. 335. (88) MICHAELIS: Dtsch. med. Wschr. 1904 S. 1240. (89) DALE u. HARTLEY: Biochemic. J. Bd. 10 (1916) S. 408. (90) DOERER u. BERGER: Z. Hyg. Bd. 96 (1922) S. 191, 258; Klin. Wschr. 1922 S. 949. (91) HEKTOEN u. WELKER: J. inf. Dis. Bd. 35 (1924) S. 295. (92) KATO: Mitt. med. Fak. Tokyo Bd. 18 (1917) S. 195. (93) KIMURA: Z. Immun.forsch. Bd. 56 (1928) S. 330. (94) GYÖRFFY: Z. Immun.forsch. Bd. 71 (1931) S. 428. (95) ASABA: Arb. Med. Univ. Okayama Bd. 3 (1932) S. 314. (96) CHICK: Biochemic. J. Bd. 8 (1914) S. 404. (97) JUKES u. KAY: J. of exper. Med. Bd. 56 (1932) S. 469. (98) WENT u. LISSAK: Ber. Physiol. Bd. 66 (1932) S. 669. (99) FANCONI: Biochem. Z. Bd. 139 (1923) S. 321. (100) KRUSIUS: Arch. Augenheilk. Bd. 67 (Ergzsh.) (1910) S. 47. (101) HEKTOEN u. SCHULHOF: J. amer. med. Assoc. 1923 S. 386; J. inf. Dis. Bd. 40 (1927) S. 641. (102) WITEBSKY: Handb. d. norm. u. path. Physiol. Bd. 13 (1929) S. 502. (103) UHLENHUTH: Festschr. ROBERT KOCH.

- Jena: G. Fischer 1903. (104) HOFFMANN: Z. Immun.forsch. Bd. 71 (1931) S. 171. (105) HEKTOEN u. SCHULHOF: J. inf. Dis. Bd. 34 (1924) S. 433. (106) WITEBSKY: Z. Immun.forsch. Bd. 58 (1928) S. 297. (107) KRUSIUS: Z. Immun.forsch. Bd. 5 (1910) S. 699; Z. Augenheilk. Bd. 24 (1910) S. 257; Arch. Augenheilk. Bd. 67 (Ergzsh.) (1910) S. 6, 47. (108) PICK u. SILBERSTEIN: Handb. d. path. Mikr. Bd. 2 (1929) S. 362. (109) WITEBSKY u. STEINFELD: Z. Immun.forsch. Bd. 58 (1928) S. 271, 293. (110) WITEBSKY: Handb. d. norm. u. path. Physiol. Bd. 13 (1929) S. 198. (111) PICK u. SILBERSTEIN: Handb. d. path. Mikr. Bd. 2 (1929) S. 1362. (112) WELLS u. OSBORNE: J. inf. Dis. Bd. 8 (1911) S. 66, Bd. 12 (1913) S. 341, Bd. 13 (1913) S. 103, Bd. 14 (1914) S. 364, 377, Bd. 17 (1915) S. 259, Bd. 19 (1916) S. 183. (113) JONES u. GERSDORFF: J. of biol. Chem. Bd. 56 (1923) S. 79. (114) WELLS, LEWIS u. JONES: J. inf. Dis. Bd. 40 (1927) S. 326. (115) LEWIS u. WELLS: J. of biol. Chem. Bd. 66 (1925) S. 37. (116) PICK u. SILBERSTEIN: Handb. d. path. Mikr. Bd. 2 (1929) S. 439, 420, 468, 383. (117) ZINSSER: Resistance to infectious diseases, 4th ed., S. 34. New York: Macmillan Company, 1931. (118) SEIBERT: Amer. Rev. Tbc. Bd. 17 (1928) S. 402. (119) MASCHMANN u. KÜSTER: Z. Tbk. Bd. 59 (1931) S. 225; Dtsch. med. Wschr. 1931 S. 1497. (120) MASCHMANN: Z. physiol. Chem. Bd. 201 (1931) S. 219. (121) WALTON u. SEGURA: Biochemic. J. Bd. 26 (1932) S. 1750. (122) HEIDELBERGER u. KENDALL: J. of exper. Med. Bd. 54 (1931) S. 515. (123) BRUCE WHITE: J. of Path. Bd. 35 (1932) S. 77, Bd. 36 (1933) S. 65. (124) LANDSTEINER u. FURTH: J. of exper. Med. Bd. 47 (1928) S. 171. (125) LANCEFIELD: J. of exper. Med. Bd. 42 (1925) S. 377, 397, Bd. 47 (1928) S. 469. (126) NELSON: J. inf. Dis. Bd. 40 (1927) S. 412. (127) HEIDELBERGER u. MENZEL: Science (N. Y.) Bd. 77 (1933) S. 24. (128) HEIDELBERGER: Ann. Rev. Bioch. Bd. 1 (1932) S. 656. (129) HEIDELBERGER, SHWARTZMAN u. COHN: J. of biol. Chem. Bd. 78 (1928) S. LXXVI. (130) TOMCSIK u. SZONGOTT: Z. Immun.forsch. Bd. 78 (1933) S. 86. (131) WELLS: Z. Immun.forsch. Bd. 19 (1913) S. 599. (132) OBERMAYER u. PICK: Wien. klin. Rdsch. 1902 Nr. 15. (133) SACHS u. RONDONI: Berl. klin. Wschr. 1908 S. 1968. (134) SACHS u. BOCK: Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. Bd. 21 (1928) S. 159. (135) LANDSTEINER u. PRÄSEK: Z. Immun.forsch. Bd. 20 (1913) S. 231. (136) LANDSTEINER u. LAMPL: Z. Immun.forsch. Bd. 26 (1917) S. 133. (137) THOMSEN: Antigens usw., S. 43. Kopenhagen 1931. (138) MEYER, K.: Biochem. Z. Bd. 214 (1929) S. 253. (139) WALDSCHMIDT-LEITZ: Vorträge usw. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1931. (140) HEKTOEN u. BOOR: J. inf. Dis. Bd. 48 (1931) S. 588. (140a) HEKTOEN u. DELVES: J. inf. Dis. Bd. 50 (1932) S. 237. (141) VON GARA: Z. Immun.forsch. Bd. 71 (1931) S. 1. (142) ROESLI: Zbl. Bakter. Bd. 112 (1929) S. 161. (143) VAN SLYKE u. BIRCHARD: J. of biol. Chem. Bd. 16 (1913/14) S. 539. (143a) KOSSEL u. EDLBACHER: Z. physiol. Chem. Bd. 93 (1915) S. 396. (144) LANDSTEINER u. JABLONS: Z. Immun.forsch. Bd. 20 (1914) S. 618. (145) MICHAELIS: Dtsch. med. Wschr. 1904 S. 1240. (146) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 28 (1931) S. 983. (147) DOERR u. BERGER: Z. Hyg. Bd. 96 (1922) S. 258. (148) HEKTONE u. SCHULHOF: Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. Bd. 11 (1925) Nr. 8 S. 481. (149) ARRHENIUS: Immunchemie, S. 195. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1907. (150) NICOLLE: Les Antigènes et les Anticorps, S. 18. Paris: Masson 1920. (151) SÖRENSEN: Kolloid-Z. Bd. 53 (1930) S. 102, 112. (152) BERGMANN: Ber. dtsch. chem. Ges. Bd. 59 (1926) S. 2973. (153) SVEDBERG: J. amer. chem. Soc. Bd. 50 (1928) S. 3318. (153a) HOOKER u. BOYD: J. of biol. Chem. Bd. 100 (1933) S. 187. (154) HARTLEY: Syst. of Bact. Bd. 6 (1931) S. 225. (155) FINK: J. inf. Dis. Bd. 25 (1919) S. 97. (156) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: Z. Hyg. Bd. 113 (1931/32) S. 1. (157) DAKIN: J. of biol. Chem. Bd. 13 (1912) S. 357, Bd. 15 (1913) S. 263, 271. (158) TEN BROECK: J. of biol. Chem. Bd. 17 (1914) S. 369. (159) LANDSTEINER u. BARRON: Z. Immun.-

- forsch. Bd. 26 (1917) S. 142. **(160)** JOHNSON u. WORMALL: *Biochemic. J.* Bd. 26 (1932) S. 1202. **(161)** LIN, WU, CHEN: *Chin. J. Physiol.* Bd. 2 (1928) S. 131. **(162)** DOERR u. BERGER: *Z. Hyg.* Bd. 96 (1922) S. 191; *Biochem. Z.* Bd. 131 (1922) S. 13. **(163)** OBERMAYER u. PICK: *Wien. klin. Wschr.* 1903 S. 659, 1904 S. 265, 1906 S. 327. **(164)** MICHAELIS u. OPPENHEIMER: *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1902 Suppl. S. 336. **(165)** MÜLLER, P. TH.: *Zbl. Bakter.* Bd. 32 (1902) S. 521. **(166)** PICK: *Handb. d. path. Mikr.* 2. Aufl. Bd. 1 (1912) S. 706. **(167)** WORMALL: *J. of exper. Med.* Bd. 51 (1930) S. 295. **(167a)** JACOBS: *J. of Immun.* Bd. 23 (1932) S. 361, 375. **(168)** BAUER u. STRAUSS: *Biochem. Z.* Bd. 211 (1929) S. 163. **(169)** STRAUSS: *Arb. Inst. exper. Ther. Frankf.* Bd. 21 (1928) S. 197. **(170)** BRUYNOGHE u. ADANT: *Bull. Acad. Méd. Belg. ser. V* Bd. 10 (1930) S. 298. **(171)** GOLDSCHMIDT u. STRIGERWALD: *Ber. dtsh. chem Ges.* Bd. 58 (1925) S. 1346; *Ann. Chem. Bd.* 456 (1927) S. 1. **(171a)** FINKELSTEIN: *J. of Immun.* Bd. 25 S. 179. **(172)** KESTNER: *Chemie der Eiweißkörper*, S. 128. Braunschweig: Vieweg 1925. **(173)** OTTENSOOSER u. STRAUSS: *Biochem. Z.* Bd. 193 (1928) S. 426. **(174)** LANDSTEINER: *Zbl. Physiol.* Bd. 9 (1895) S. 433. **(175)** MOREL u. SISLEY: *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* Bd. 41 (1927) S. 1217, Bd. 43 (1928) S. 881. **(175a)** ROHRLICH: *Dissertat. Universität Berlin* 1931. **(176)** LIEBEN: *Biochem. Z.* Bd. 145 (1924) S. 535. **(177)** ARMSTRONG: *Proc. chem. Soc.* Bd. 8 (1892) S. 103. **(178)** HANTZSCH: *Diazoverbindungen, Samml. chem. Vortr.*, Stuttgart: Enke 1902; *Ber. dtsh. chem. Ges.* Bd. 39 (1906) S. 1084. **(179)** WELLS: *J. inf. Dis.* Bd. 5 (1908) S. 499. **(180)** PABIS u. RAGAZZI: *Z. Immun.forsch. Ref.* Bd. 9 (1915) S. 411. **(181)** STARIN: *J. inf. Dis.* Bd. 23 (1918) S. 139. **(182)** POLETTINI: *Boll. Ist. sieroter. milan.* Bd. 10 (1931) S. 308. **(183)** ADANT: *Arch. internat. Méd. expér.* Bd. 6 (1930) S. 79. **(184)** HOOKER u. BOYD: *J. of Immun.* Bd. 24 (1933) S. 140. **(185)** SACHS: *Wien. klin. Wschr.* 1928 S. 438. **(186)** PAULY: *Z. physiol. Chem* Bd. 42 (1904) S. 512, Bd. 94 S. 284, 426, s. S. 268. **(187)** FURTH: *J. of Immun.* Bd. 10 (1925) S. 777. **(188)** SCHMIDT, W. A.: *Biochem. Z.* Bd. 14 (1908) S. 294; *Z. Immun.forsch.* Bd. 13 (1912) S. 166. **(189)** WU, TEN BROECK u. LI: *Chin. J. Physiol.* Bd. 1 (1927) S. 277. **(189a)** PELS LEUSDEN u. PETRICH: *Z. Immun.forsch.* Bd. 78 (1933) S. 393. **(190)** HERZIG u. LANDSTEINER: *Biochem. Z.* Bd. 67 (1914) S. 334. **(191)** KIESEL u. ZNAMENSKAJA: *Z. physiol. Chem.* Bd. 213 (1932) S. 89. **(192)** LANDSTEINER: *Z. Immun.forsch.* Bd. 26 (1917) S. 122; *Biochem. Z.* Bd. 58 (1913) S. 362. **(193)** HERZIG u. LANDSTEINER: *Biochem. Z.* Bd. 61 (1914) S. 458; *Mh. f. Chem.* Bd. 39 (1918) S. 71. **(194)** EDLBACHER: *Z. physiol. Chem.* Bd. 107 (1919) S. 52, Bd. 108 (1919/20) S. 287, Bd. 110 (1920) S. 153, Bd. 112 (1921) S. 80. **(195)** LANDSTEINER u. JABLONS: *Z. Immun.forsch.* Bd. 21 (1914) S. 193. **(196)** LANDSTEINER u. PRÁŠEK: *Biochem. Z.* Bd. 74 (1916) S. 388. **(197)** BAUER u. MURSCHAUSER: *Verh. Ges. dtsh. Naturforsch.* Bd. 2 (1912) S. 389. **(198)** WASTENEYS u. BORSOOK: *Physiologic. Rev.* Bd. 10 (1930) S. 110. **(199)** FOLLEY: *Biochemic. J.* Bd. 26 (1932) S. 99. **(200)** CUTHBERTSON u. TOMPSETT: *Biochemic. J.* Bd. 25 (1931) S. 2004. **(201)** HERMANN u. CHAIN: *Z. physiol. Chem.* Bd. 77 (1912) S. 289. **(202)** KNAFFLENZ u. PICK: *Arch. f. exper. Path. u. Ther.* Bd. 71 (1913) S. 298, 407. **(203)** SULMAN: *Z. Immun.forsch.* Bd. 70 (1931) S. 477. **(204)** ASTBURY u. WOODS: *Nature (Lond.)* Bd. 126 (1930) S. 913, Bd. 127 (1931) S. 663. **(205)** MEYER u. MARK: *Aufbau der hochpolymeren organischen Naturstoffe*, S. 233. Leipzig 1932. **(206)** BOEHM u. SIGNER: *Helvet. chim. Acta* Bd. 14 (1931) S. 1370. **(207)** SIMMS, H. S.: *J. gen. Physiol.* Bd. 11 (1928) S. 629. **(208)** ABDERHALDEN u. BROCKMANN: *Biochem. Z.* Bd. 225 (1930) S. 386. **(209)** FELIX u. REINDL: *Z. physiol. Chem.* Bd. 205 (1932) S. 14. **(210)** BIERRY: *C. r. Acad. Sci. Paris* Bd. 192 (1931) S. 1248; *C. r. Soc. Biol. Paris* Bd. 110 (1932) S. 889. **(211)** RIMINGTON: *Biochemic. J.* Bd. 25 (1931) S. 1062. **(212)** FRAENKEL u. JELLINEK: *Biochem. Z.* Bd. 185 (1927) S. 392. **(213)** LEVENE, MORI u. ROTHER: *J. of biol. Chem.* Bd. 84 (1929) S. 49, 63.

- (214) ELLIOTT: J. inf. Dis. Bd. 15 (1914) S. 501. (215) GOODNER: J. inf. Dis. Bd. 37 (1925) S. 285. (216) LEVENE: J. amer. chem. Soc. Bd. 39 (1917) S. 828. (217) HAUROWITZ: Z. physiol. Chem. Bd. 183 (1929) S. 78, Bd. 194 (1931) S. 98. (218) VALER: Biochem. Z. Bd. 190 (1927) S. 444. (219) KAISER: Biochem. Z. Bd. 192 (1928) S. 58. (220) SCHENCK: Arch. f. exper. Path. Bd. 150 (1930) S. 160. (221) ANSON, BARCROFT, MIRSKY u. OINUMA: Proc. roy. Soc. B Bd. 97 (1925) S. 68. (221a) HERNLER u. PHILIPPI: Z. physiol. Chem. Bd. 216 (1933) S. 110. (222) DAKIN: J. of biol. Chem. Bd. 13 (1912/13) S. 357. (223) DAKIN u. DUDLEY: J. of biol. Chem. Bd. 15 (1913) S. 263. (224) KOBER: J. of biol. Chem. Bd. 22 (1915) S. 433. (225) GROH u. WELTNER: Z. physiol. Chem. Bd. 198 (1931) S. 267. (226) CSONKA u. HORN: J. of biol. Chem. Bd. 93 (1931) S. 677. (227) DUDLEY u. WOODMAN: Biochemic. J. Bd. 9 (1915) S. 97. (228) DALE u. HARTLEY: Biochemic. J. Bd. 10 (1916) S. 408. (229) DAKIN u. DALE: Biochemic. J. Bd. 13 (1919) S. 248. (230) OBERMAYER u. WILLHEIM: Biochem. Z. Bd. 50 (1913) S. 369. (231) YLPPÖ: Z. Kinderheilk. Bd. 8 (1930) S. 224. (232) TANGL: Arch. f. Physiol. Bd. 121 (1908) S. 534. (233) SCHENCK: Arch. f. exper. Path. Bd. 150 (1930) S. 160. (234) GROH u. FALTIN: Z. physiol. Chem. Bd. 199 (1931) S. 13. (234a) REINER u. SOBOTKA: J. of biol. Chem. Bd. 100 (1933) S. 779. (235) FELIX u. DIRR: Z. physiol. Chem. Bd. 184 (1929) S. 111, Bd. 193 (1930) S. 1. (236) LINDERSTRÖM-LANG: Z. physiol. Chem. Bd. 176 (1928) S. 76; C. R. Lab. Carlsberg Bd. 17 (1929) S. 1. (237) SVEDBERG, CARPENTER u. CARPENTER: J. amer. chem. Soc. Bd. 52 (1930) S. 241, 701 (Lti.), Bd. 53 (1931) S. 1812. (238) CHERBULEZ u. FR. MEYER: Ber. Physiol. Bd. 70 (1933) S. 24. (239) SÖRENSEN: C. R. Lab. Carlsberg Bd. 15 (1925) Nr. 11. (240) LUSTIG: Biochem. Z. Bd. 225 (1930) S. 247, Bd. 238 (1931) S. 307. (241) LUSTIG u. KATZ: Biochem. Z. Bd. 231 (1931) S. 39. (242) LUSTIG u. HAAS: Biochem. Z. Bd. 231 (1931) S. 472. (243) FISCHER u. BLANKENSTEIN: Biochem. Z. Bd. 220 (1930) S. 380, Bd. 224 (1930) S. 211, Bd. 228 (1930) S. 437, Bd. 231 (1931) S. 404. (244) KAHN: Klin. Wschr. 1930 S. 262. (245) BELAK u. GÄRTNER: Z. exper. Med. Bd. 70 (1930) S. 16. (246) TADOKORO, ABE u. YOSHIMURA: J. of Biochem. Bd. 14 (1931) S. 145. (247) GILG u. SCHÜRHOFF: Ber. dtsh. bot. Ges. Bd. 45 (1927) S. 315. (248) MORIZ: Planta (Berl.) Bd. 7 (1929) S. 759. (249) MEZ: Bot. Arch. Bd. 16 (1926). (250) KOWARSKI: Dtsch. med. Wschr. 1901 S. 442. (251) WETTSTEIN: Z. Abstammungslehre Bd. 36 (1925) S. 438. (252) BECKWITH: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 30 (1933) S. 788. (253) EAST: The Harvey Lectures Bd. 26 (1931) S. 112. (254) BECKER, H. J.: Bot. Arch. Bd. 34 (1932) S. 267. (255) OSBORNE u. WAKEMAN: J. of biol. Chem. Bd. 33 (1918) S. 243. (256) HEKTOEN, CARLSON u. SCHULHOF: J. amer. med. Assoc. Bd. 81 (1923) S. 86, Bd. 84 (1925) S. 114; Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. Bd. 11 (1925) S. 481. (257) DOERR u. BERGER: Z. Hyg. Bd. 96 (1922) S. 190, 258. (258) CARPENTER u. HUCKER: J. inf. Dis. Bd. 47 (1930) S. 435. (259) DEMANEZ: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 112 (1933) S. 1561. (260) SATOH: Z. Immun.forsch. Bd. 79 (1933) S. 117. (261) TAYLOR: J. of Hyg. Bd. 33 (1933) S. 12.

III. Die Spezifität der Zellantigene.

Von den Antikörpern gegen Zellen wurden die auf Bakterien und rote Blutkörperchen wirkenden Agglutinine und Lysine am eingehendsten studiert¹. Die Bakterienagglutinine fanden vielfache Anwendung in der Mikrobiologie und Medizin; sie dienen dazu, Bakterien mit Hilfe bekannter Immunsereen zu erkennen und Infektionskrankheiten dadurch zu diagnostizieren, daß man, wie bei der GRUBER-WIDALSchen Typhusreaktion, das Serum der Kranken auf bestimmte Bakterien einwirken läßt. Die Einführung dieser Methode erschloß der Bakteriologie neue Gebiete als, zuerst an Vibrionen², die Entdeckung gemacht wurde, daß scheinbar einheitliche Arten in eine große Zahl verschiedener Stämme zu zerlegen sind (s. S. 42). Die Hämolysine und Hämagglutinine waren der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen über allgemeine Fragen der Serologie, da die Auflösung der roten Blutkörperchen ihres Farbstoffgehaltes wegen leicht nachweisbar ist, und homogene, für die Agglutininreaktionen geeignete Aufschwemmungen der Zellen sich bequem herstellen lassen.

Auf Grund der Überzeugung von der ausschließlichen Bedeutung der Proteine für die Immunreaktionen wurde es zunächst als beinahe selbstverständlich erachtet, daß auch die Antikörper gegen Bakterien und Blutkörperchen ausschließlich auf die Eiweißkörper der Zellen eingestellt sind. Zu Zweifeln an der Richtigkeit dieser Vorstellung veranlaßten zuerst Beobachtungen über die Hemmung der Hämolyse normaler Seren, d. i. Seren unbehandelter Tiere, durch Alkohol- und Ätherextrakte von Blutkörperchen³ und über die Entstehung von Hämolysinen nach Injektion solcher Extrakte⁴ — Befunde, die auf eine Beteiligung lipoider Substanzen hindeuten schienen. Spätere Untersuchungen bestätigten das Vorhandensein spezifischer, nicht eiweißartiger Stoffe in alkoholischen Zell- und Gewebsextrakten und ermittelten Bedingungen, unter denen Antigenwirkungen der Extrakte regelmäßig zu erzielen sind. Hierzu kam die Auffindung eiweißfreier, mit Immunsereen reagierender Stoffe in Bakterien durch ZINSSER⁵ und ihre chemische Identifizierung als Poly-

¹ Die Literatur über physikalisch-chemische Untersuchungen besprechen NORTHROP (1), MUDD, NUGENT u. BULLOCK (2); s. ARRHENIUS (3), MADSEN (4), DUNCAN (5), MILES (6).

² KOLLE u. GOTSCHLICH (7), PFEIFFER u. a.

³ L. u. v. EISLER (8), MISAWA (9). ⁴ BANG u. FORSSMAN (10).

⁵ ZINSSER u. PARKER (11).

saccharide durch HEIDELBERGER und AVERY (s. S. 102). Solche hochmolekulare Kohlehydrate liegen, wie sich bald zeigte, neben Proteinen vielen bakteriellen Agglutinin- und Präcipitinreaktionen¹ zugrunde.

Abgesehen von den chemischen Befunden (S. 109) lassen, was in diesem Zusammenhang längere Zeit keine Beachtung fand, die Spezifitätserscheinungen auf die Besonderheit einer großen Klasse tierischer Zellantigene schließen². Die im folgenden zu besprechenden Eigentümlichkeiten der Spezifität sind namentlich die auffallenden Unterschiede zwischen Zellen nahestehender Arten und Individuen derselben Spezies und das häufige Vorkommen der sogenannten heterogenetischen Antigene, d. i. ähnlich reagierender Substanzen bei nicht verwandten Arten. Diese Abweichungen von dem Verhalten der Proteine berechtigen zu der Behauptung, daß, sowohl nach der Erscheinungsweise der serologischen Reaktionen als der Beschaffenheit ihrer Substrate, im Tierreiche zwei Systeme chemischer Artspezifität existieren.

Die Erscheinung, daß Präcipitine nur in geringen, Agglutinine und Lysine in hohen Verdünnungen wirksam sind (ZINSSER³), hängt wahrscheinlich mit dem Verteilungszustand zusammen. So berichtet JONES⁴, daß mit Proteinen beladene Kollodiumpartikel durch geringe Konzentrationen der homologen Präcipitine ausgeflockt werden (s. NICOLLE (18), ARKWRIGHT (19)); ähnlicher Art sind die Beobachtungen von MORESCHI⁵.

Als Merkmal der Zellreaktionen ist auch anzuführen, daß im Gegensatz zu präcipitierenden Eiweißantikörpern Agglutinine und Lysine im normalen Serum regelmäßig nachweisbar sind, und als charakteristisch wurde die starke Wirksamkeit vieler Zellantigene angesehen, von denen oft ganz geringe Mengen genügen, um die Bildung von Antikörpern auszulösen⁶; es ist aber zu bedenken, daß im Anaphylaxieversuch Immunisierungseffekte auch durch sehr kleine Eiweißmengen hervorgerufen werden, und HEKTOEN und COLE⁷ erhielten stark wirkende präcipitierende Immunsereen nach Injektion äußerst geringer Mengen von Eieralbumin.

Differenzierung nahe verwandter Arten, fraktionierte Absorption der Antikörper. Mit Blutkörperchen einer Tierart erzeugte Immunsereen

¹ Hierher gehört ohne Zweifel auch die Thermopräcipitinreaktion ASCOLIS, bei der durch Hitze und Koagulation enteiweißte wässrige Organextrakte zur Verwendung kommen; s. TOMCSIK u. SZONGOTT (12).

² LANDSTEINER u. V. D. SCHEER (13, 14).

³ (15), vgl. PICK (16).

⁴ (17), vgl. MUDD u. Mitarb. (17a). In eigenen Versuchen (mit J. VAN DER SCHEER) wurden Blutkörperchen nach Absorption löslicher Substanzen von Choleravibrionen durch starke Verdünnungen antibakterieller Präcipitine agglutiniert.

⁵ (20), s. BORDET u. GENGOU (21).

⁶ FRIEDBERGER u. DORNER (22), (23).

⁷ HEKTOEN u. COLE (24), s. MASATO ENDOH (25).

zeigen in ähnlicher Weise wie Präcipitine ein Übergreifen der Reaktionen auf das Blut verwandter Spezies. Zum Vergleich mit den früher angeführten Daten (S. 10) seien die Reaktionen mit menschlichem und Affenblut hergestellter agglutinierender Immunsereen betrachtet. Die in der Zusammenstellung angegebenen Zahlen sind die Titerwerte der Seren, welche durch Bestimmung der höchsten noch wirksamen Verdünnung erhalten wurden (26).

Tabelle 6.

| Blutkörperchen | Immunsereum für | | |
|--------------------------|-----------------|-----------------|------------|
| | Menschenblut I | Menschenblut II | Rhesusblut |
| Mensch | 1500 | 750 | 125 |
| Schimpanse | 750 | 750 | 125 |
| Orang-Utan | 500 | — | 250 |
| Macacus Rhesus | 125 | — | 750 |

Eine schärfere Unterscheidung als durch direkte Proben ist durch Absorptionsversuche zu erreichen¹. Wie schon frühzeitig bemerkt wurde, werden bei der Einwirkung von Agglutininen und lytischen Immunkörpern² auf Zellen die wirksamen Stoffe gebunden³. Nimmt man zu dem Versuch nicht die homologe, zur Immunisierung verwendete, sondern eine andere („heterologe“), aber verwandte Blutart, auf die das agglutinierende Immunsereum ebenfalls einwirkt, so verschwinden jene Antikörper aus der Flüssigkeit, die das zur Absorption benützte Blut agglutinieren, und es bleiben Agglutinine übrig, welche mit dem homologen Blut reagieren (EHRlich und MORGENROTH⁴). Solche Versuche wurden z. B. mit Immunsereen für Pferdeblut ausgeführt, die auch Eselblut sehr stark agglutinierten. Die nach Absorption mit Blutkörperchen des Esels erhaltenen Lösungen waren für diese Zellen unwirksam, agglutinierten aber noch in hohen Verdünnungen Pferdeblut, und entsprechende Resultate ergab die umgekehrte Versuchsanordnung (Immunsereum für Eselblut, Absorption mit Pferdeblutkörperchen). Es ließen sich also ansehnliche Teile der Antikörper isolieren, die auf die eine oder die andere Zellart spezifisch einwirken.

Wie beiläufig erwähnt sei, kann mit den absorbierten Seren leicht nachgewiesen werden, daß bei der Kreuzung von Pferd und Esel die Eigenschaften des Blutes beider Eltern vererbt werden, da Maultierblut sowohl mit den für Pferde- als für Eselzellen spezifischen Agglutininen reagiert⁵.

¹ Mit Bakterienagglutininen ausgeführt, spielt die partielle Absättigung eine große Rolle in der bakteriologischen Diagnostik (CASTELLANISCHER Versuch) (27).

² Bei lytischen Seren ist es nötig, durch Erwärmen das Komplement zu zerstören (Inaktivierung), um die Auflösung der Zellen zu vermeiden.

³ BORDET (28), GRUBER (29), PFEIFFER (30).

⁴ (31), vgl. z. B. KRAH u. WITEBSKY (32).

⁵ L. u. v. D. SCHEER (33). Über die Vererbung der Agglutinogene bei anderen Artbastarden s. L. (34) u. IRWIN (35).

Dasselbe Verfahren zeigte bei den Arten Mensch-Schimpanse (26), Schaf-Ziege, Fuchs-Hund¹ und bei Individuen mancher Spezies (S. 40) ausgeprägte Unterschiede. Bemerkenswerterweise gelingt die Differenzierung nahe verwandter Arten und Individuen oft auch mit den normalen, im Serum nicht immunisierter Tiere vorhandenen Agglutininen, am einfachsten ohne vorhergehende Absorption mit den Seren der zu vergleichenden Spezies selbst².

Wenn man die Methode der partiellen Absättigung auf Präcipitinseren anwendet, so erhält man in gewissen Fällen prägnante Resultate. Bei Immunsereen, die Antikörper für verschiedene Typen von Proteinen enthalten, bietet die Trennung derselben keine Schwierigkeiten³. Wurde z. B. ein mit Pferdeserum bereitetes Immunsorum, das Präcipitine für Globulin und für Albumin enthielt, mit einer genügenden Menge Pferdeglobulins versetzt, dann wirkte nach dem Abzentrifugieren des Niederschlages der Abguß nicht mehr auf Globulin, aber in unverminderter Stärke auf Albumin⁴. Ähnliche Versuche lassen sich mit Seren ausführen, die mehrere bakterielle Kohlehydrate präcipitieren.

SASAKI⁵ berichtet, daß es ihm auf diesem Wege möglich war, die Eiweißkörper eng verwandter Arten und selbst von Rassen einer Art scharf zu differenzieren. Mit geeigneten Seren waren in ähnlichen Versuchen des Verfassers⁴ kleine Unterschiede der Proteine der Arten Pferd-Esel und Mensch-Schimpanse nachzuweisen, übrigens auch sehr geringe quantitative Differenzen der direkten Präcipitinreaktion, doch war es nicht möglich, durch partielle Präcipitation eine glatte Trennung artspezifischer Antikörperfraktionen zu erzielen⁶. In einem derartigen Versuche wurde nach Zusatz einer entsprechenden Menge von Eseserum zu einem Präcipitin für Pferdeglobulin und Entfernen des Niederschlages eine Lösung erhalten, die deutlich eine bestimmte Konzentration von Pferdeserum und nicht mehr ebenso verdünntes Eseserum präcipitierte. Bei Steigerung der Konzentration des Eseserums trat aber wieder eine Fällung ein, und wenn im ersten Akt mehr Eseserum verwendet wurde, so wurde auch die Reaktion mit Pferdeserum stärker vermindert oder aufgehoben. Ähnliche Ergebnisse, wie das eben beschriebene Experiment, hatten Absorptionsversuche mit Azoproteinen (13), bei denen in Anbetracht der chemischen Konstitution der die Reaktion bestimmenden Teile des Antigens nicht an die Bildung mehrerer, für

¹ v. DUNGERN u. HIRSCHFELD (36). ² L. (37), L. u. v. D. SCHEER (33), S. 221.

³ Siehe HEKTOEN u. DELVES (286). ⁴ (13).

⁵ (38), vgl. HICKS u. LITTLE (38a) (Unterscheidung verschiedener Mäusespezies).

⁶ Vgl. WOLFE (39), UHLENHUTH u. SEIFFERT (39a), OTTENSOOSER u. STRAUSS (40), v. DUNGERN (41). Die Unterscheidung der Seren von Menschen und niederen Affen, für die FUJIWARA (42) die Absorptionsmethode empfiehlt, ist bei der Berücksichtigung der Niederschlagsmengen auch mit nicht absorbierten Präcipitinen ausführbar.

bestimmte Gruppen spezifische Antikörper zu denken ist. Da Präcipitinreaktionen durch einen Überschuß der Antigene gehemmt werden, könnten bei Anwendung hoher Antigenkonzentrationen für die erste Fällung die beobachteten Effekte zum Teil darauf beruhen, daß ein Rest des heterologen Proteins in Lösung bleibt und bei dem folgenden Zusatz die Niederschlagsbildung hemmt, und zwar in höherem Grade die Fällung des heterologen als die des homologen Antigens¹. Es ist aber wahrscheinlich, und mehrere Versuchsergebnisse² unterstützen die Annahme, daß nach Injektion eines einzelnen Antigens Antikörper verschiedener Reaktionsbreite (und Spezifität) entstehen, und daß darauf die Erscheinungen bei partieller Absättigung der Hauptsache nach beruhen. Ein Anhaltspunkt dafür ist auch die Bildung von Immunsereen ungleicher Wirkungsbreite bei der Immunisierung von Tieren der gleichen Art mit demselben Protein. Trotzdem bleibt die Tatsache bestehen, daß, wenigstens nach den Erfahrungen des Verfassers, die Bereitung artspezifischer Fraktionen und die Unterscheidung nahe verwandter Spezies mit Präcipitinsereen nicht so leicht gelingt wie mit Agglutininen und Lysinen. Dieses Verhalten ist wohl dadurch zu erklären, daß in der Reihe der Arten die Eiweißstoffe gewissermaßen stetig variieren, während die Zellantigene häufig unvermittelte, nicht durch Übergänge verbundene Änderungen erfahren.

Unterschiede von Zellen bei Individuen derselben Spezies. Die hauptsächlichsten diesen Gegenstand betreffenden Beobachtungen bestehen darin, daß normale Seren die Blutzellen anderer Individuen derselben Art agglutinieren³ oder auflösen, eine im Falle des Menschenblutes häufige Erscheinung, und daß nach Immunisierung von Tieren mit Blut der gleichen Art Antikörper gebildet werden⁴, die durch Agglutination oder Hämolyse die Blutzkörperchen verschiedener Individuen differenzieren⁵.

Von vornherein war zu erwarten, daß Individualreaktionen, wenn sie überhaupt vorkommen, viel schwächer, gewissermaßen von einer anderen Größenordnung sein würden als die artspezifischen Reaktionen. Daß sie wirklich oft sehr ausgesprochen sind, ist von wesentlicher Bedeutung, ebenso wie eine zweite Eigentümlichkeit, nämlich das Auftreten bestimmter, nicht durch Übergänge verbundener serologischer Typen. Es ist aus den Reaktionen zu folgern, daß die Zellen der einzelnen Indi-

¹ LANDSTEINER u. v. D. SCHEER (13), s. DOERR (43).

² WELLS u. OSBORNE (44) (partielle Desensibilisierung mit Gliadin sensibilisierter Tiere durch Glutenin); NICOLAS (45), WOLFE (39), SAEKI (46), MORITZ (47) und unveröff. Vers. über Azoproteine (S. 98).

³ LANDSTEINER (48).

⁴ EHRLICH u. MORGENROTH (49).

⁵ Die auf Antigene der gleichen Art wirkenden Antikörper werden als Isoantikörper (Isoagglutinine, Isolysine usw.) bezeichnet.

viduen einer Spezies verschiedene, wenn auch vorläufig nur serologisch erkennbare Substanzen enthalten.

Das einfachste Beispiel individueller Blutunterschiede sind die ihrer medizinischen Anwendung wegen ziemlich allgemein bekannten menschlichen Blutgruppen¹. Die Eigenschaften der Blutgruppen lassen sich daraus herleiten, daß in den roten Blutkörperchen (und Organzellen) der einzelnen Menschen zwei als A und B bezeichnete, mit Agglutininen reagierende Substanzen vorkommen, und im Serum jene Agglutinine vorhanden sind, welche auf die in den Zellen nicht enthaltenen agglutinablen Substanzen einwirken. Demgemäß ergibt sich das folgende Schema der Reaktionen:

Tabelle 7.

| Serum der Gruppe | Agglutinine im Serum | Erythrocyten der Gruppe | | | |
|------------------|----------------------|-------------------------|---|---|----|
| | | O | A | B | AB |
| O | $\alpha\beta$ | 0 | + | + | + |
| A | β | 0 | 0 | + | + |
| B | α | 0 | + | 0 | + |
| AB | — | 0 | 0 | 0 | 0 |

Agglutination ist durch das Zeichen +, negative Reaktion durch das Zeichen 0 ausgedrückt.

Die vier nach den in den Zellen vorhandenen agglutinablen Substanzen benannten Gruppen sind streng abgegrenzt, und dieser Umstand wird noch dadurch hervorgehoben, daß die Agglutinogene² A und B als dominante genetische Einheiten nach den MENDELSchen Gesetzen vererbt werden (v. DUNGERN u. HIRSCHFELD (59), BERNSTEIN (60)).

Das Blut der anthropoiden Affen³ enthält Isoagglutinogene und Isoagglutinine, welche von denen des Menschenblutes nicht zu unterscheiden sind. Bei Schimpansen wurden nur die Gruppen A und O aufgefunden, Gruppe O in einem kleinen Prozentsatz. Auch bei anderen Wirbeltieren existieren durch Isoagglutinine normaler Seren nachweisbare individuelle Differenzen⁴, die manchmal eine Einteilung in Gruppen zulassen, doch sind die Verhältnisse schon wegen des unregelmäßigen Auftretens der Isoagglutinine komplizierter als bei menschlichem Blut, und die wichtigsten Untersuchungen über tierisches Blut wurden mit Immunsereen ausgeführt. Während es anfänglich für nötig gehalten wurde, Isoanti-

¹ LANDSTEINER (50). Zusammenf. Darst. bei SNYDER (51), LEVINE, PH. (52), SCHIFF (53), HIRSCHFELD (54), THOMSEN (55), STEFFAN (56), LATTES (57), WITEBSKY (58).

² Die Ausdrücke Agglutinogen (Antigen) und agglutinable Substanz werden in dieser Abhandlung benützt ohne Rücksicht darauf, ob die betrachteten Bestandteile des Zellantigens isoliert werden können.

³ LANDSTEINER u. MILLER, PH. (61) (37), v. DUNGERN u. HIRSCHFELD (62), TROISIER (63).

⁴ Lit. bei THOMSEN in STEFFANS Handb. d. Blutgruppenkunde (56), S. 88,

körper zu verwenden, wurde bald gefunden, daß für den Nachweis von Individualunterschieden auch artfremde normale und Immunsereen brauchbar sind¹, nur müssen dann zuerst die auf alle Blute der betreffenden Art wirkenden Agglutinine oder Lysine durch Absorption mit einem passend gewählten Blut entfernt werden.

Die an Ziegen, Rindern und Hühnern angestellten Untersuchungen² führten zu dem sehr merkwürdigen Ergebnis, daß das Blut fast jedes einzelnen Individuums eine besondere Beschaffenheit besitzt, und hierin schien ein Gegensatz zwischen tierischem und menschlichem Blut zu bestehen; in der Tat ist aber durch verschiedene Methoden das Vorkommen zahlreicher Blutunterschiede auch bei Menschen nachweisbar³. Im besonderen kann man durch Immunisierung von Kaninchen mit Menschenblut außer Antikörpern für die Agglutinogene A und B stark wirkende Agglutinine für drei andere, als M, N, P bezeichnete, ebenfalls erblich bedingte Eigenschaften (Faktoren⁴) gewinnen, die von den erstgenannten ganz unabhängig sind und in gleicher Frequenz in allen Blutgruppen vorkommen. Da, mit einer Ausnahme, in einem Blut jeder der fünf Faktoren vorhanden sein oder fehlen kann, ergibt sich, unter Einrechnung von je zwei durch Unterschiede der Eigenschaft A bedingten Untergruppen der Gruppen A und AB, die Existenz von 36 verschiedenen Typen menschlichen Blutes, wobei einige schwer reproduzierbare Isoagglutininreaktionen und zwei kürzlich von SCHIFF (86) aufgefundene Merkmale nicht berücksichtigt sind. Die wirkliche Zahl der schon festgestellten individuellen Differenzen ist also sicherlich sehr viel größer; sie wird von SCHIFF auf etwa tausend geschätzt. Überdies ist zu bedenken, daß es nicht mit jeder agglutinablen Substanz des Blutes gelingen muß, durch Immunisierung Antikörper zu erzeugen und daher keine Gewähr dafür besteht, alle vorhandenen Unterschiede jetzt oder später zu entdecken.

Zur Untersuchung von Hühnerblut benutzte TODD⁵ durch Immunisierung erzeugte Isoagglutinine. Wurden Mischungen solcher Immunsereen mit einem Blut absorbiert, so wirkten die von den Zellen befreiten Abgüsse in der Regel auf die Blutkörperchen aller Hühner mit Ausnahme

LEVINE, PH. (52), S. 140, SCHÄPER (64), s. LITTLE (65), SCHERMER (66), JETTMAR (67), KÄMPFFER (68), CASTLE u. KEELER (69). Über Beziehungen der bei verschiedenen Tierarten und bei Menschen gefundenen Bluteigenschaften s. (62), S. 526, (70), (71), (72), (73), (74), (75), (76), WITEBSKY (77).

¹ LANDSTEINER (78), v. DUNGERN u. HIRSCHFELD (62), HOOKER u. ANDERSON (79), L. u. MILLER, PH. (80), L. u. LEVINE (81).

² EHRlich u. MORGENROTH (49), TODD u. WHITE (82), TODD (83), L. u. MILLER, PH. (80), s. THOMOFF (84).

³ L. u. LEVINE, PH. (85), s. v. DUNGERN u. HIRSCHFELD (62), S. 526.

⁴ Siehe S. 98 u. S. 108.

⁵ Über die Verwendung normaler, artfremder Seren s. (81).

des zur Absorption verwendeten. Gleichsinnige Ergebnisse hatten in analoger Weise mit Isolysinen und Rinderblut angestellte Versuche. Die so festgestellten, anscheinend völlig individualspezifischen Reaktionen wurden bisher in dieser Richtung nicht eingehend analysiert, doch liegt die Annahme nahe, daß sie von den bei Menschenblut beobachteten nicht prinzipiell verschieden sind und sich auch bei diesen Blutarten bestimmte serologisch charakterisierte Faktoren nachweisen lassen werden¹. Es ist dann nicht nötig, sehr viele verschiedene Substanzen in den Zellen einer Spezies anzunehmen (s. L. LOEB), da schon eine mäßige Zahl serologisch definierter Merkmale eine genügende Menge von Kombinationen (2^n für n unabhängige Faktoren) liefert, um die Ergebnisse der TODD'schen Absorptionsversuche zu erklären.

In gleicher Weise ist vermutlich auch die Transplantationspezifität aufzufassen, die sich darin äußert, daß normale Gewebe und spontan entstandene Tumoren, wenn sie dem gleichen Individuum entnommen sind, viel häufiger dauernd einheilen, als wenn sie einem fremden Individuum entstammen²; die dabei gemachte Voraussetzung, daß die Spezifität der Transplantationen und der Serumreaktionen auf chemischen Grundlagen verwandter Art beruht, ist nicht sicher bewiesen, aber durch die Tatsache gestützt, daß auch an Organzellen individuelle serologische Differenzen festgestellt wurden³ und hat an sich große Wahrscheinlichkeit.

Die Folgerung, die aus Transplantationsversuchen hervorzugehen scheint, daß die individuellen Unterschiede bei Avertebraten und niederen Wirbeltieren viel weniger ausgeprägt sind als bei höheren Arten, wurde noch nicht mit serologischen Methoden geprüft. Solche Versuche wären angezeigt, weil bei niederen Organismen auch von anderen Spezies stammende Gewebe einheilen können, ein Verhalten, das auf eine Verschiedenheit der Gewebsreaktionen zwischen diesen und den höheren Arten hinweist⁴.

Rassenunterschiede. Die Auffindung der menschlichen Blutgruppen gab die Anregung zu Untersuchungen über serologische Rassenunterschiede. Wie L. und H. HIRSZFELD⁵ feststellten, variiert die Häufigkeit der einzelnen Blutgruppen bei verschiedenen Menschenrassen und ist für diese zu einem gewissen Grad charakteristisch. Die auffallendsten von diesen Autoren und ihren zahlreichen Nachfolgern erhobenen Befunde

¹ Siehe (81). Bei Rindern wurden von LITTLE (65), S. 377, und HOFFERBER u. WINTER (87) bestimmte Bluttypen festgestellt.

² Vgl. die umfassenden experimentellen Untersuchungen von L. LOEB (88), s. KOZELKA (89). ³ Siehe SCHIFF (90).

⁴ Über individuelle Unterschiede bei niederen Tieren s. JENSEN (91), über Selbststerilität TH. H. MORGAN (92).

⁵ (93), vgl. SNYDER (51), S. 117.

bestehen in dem starken Überwiegen des Agglutinogens A über B bei Europäern und Australnegern und der Umkehrung dieses Verhältnisses bei manchen asiatischen Völkern¹ (Indern), sowie in der Beschaffenheit des Blutes der nordamerikanischen Indianer, die, wenn sie reinrassig sind, ausschließlich der Gruppe O anzugehören scheinen². Untersuchungen mit analogen Ergebnissen wurden bei Tieren angestellt³. Die beobachteten Eigentümlichkeiten sind also nicht derart, daß geringe aber regelmäßige Differenzen zwischen den Angehörigen verschiedener Stämme bestünden, an denen die Rassendiagnose einzelner Individuen zu stellen wäre, sondern sind nur statistischer Art und betreffen die Häufigkeit des Auftretens einzelner Eigenschaften. In dieser Hinsicht entsprechen die serologischen Qualitäten anderen Merkmalen, die, wie etwa die Farbe der Augen oder Haare, oder die Körperlänge, mehr oder weniger charakteristische, aber nicht immer konstante Rasseigentümlichkeiten sind.

Bakterientypen. Eine Erscheinung, die an die individuellen Differenzen des Blutes erinnert, ist das Vorkommen sogenannter Typen bei Mikroben. Während die durch morphologische und biochemische Merkmale gekennzeichneten Bakterienarten, ebenso wie in der Regel tierische Zellen verschiedener Spezies, auch serologisch scharf zu differenzieren sind, gilt durchaus nicht immer die Umkehrung dieses Satzes. Es kommt häufig vor, daß Bakterien, die im übrigen gleiches Verhalten zeigen, oder in vielen Beziehungen sehr ähnlich sind und einer Art zugerechnet werden, sich durch ihre Serumreaktionen unterscheiden. Auch hier sind die unvermittelten Unterschiede charakteristisch. Derartige Typen wurden bei vielen Bakterienarten (Salmonellagruppe, Meningokokken, Gonokokken, *B. tetani*, *B. botulinus*, *B. Friedländer* usw.) und bei Hefen⁴ aufgefunden; die serologischen Eigenschaften sind entweder das einzige differenzierende Merkmal oder gehen mit Verschiedenheiten des kulturellen und pathogenen Verhaltens einher. Bei einer Reihe von Bakterien existieren sehr zahlreiche, durch Agglutination unterscheidbare Abarten (Streptokokken⁵, Pneumokokken (104), (105), (105a), Vibrionen, Influenzabacillen⁶ usw.).

Der sichere Nachweis der für die Kenntnis der Bakterienantigene wichtig gewordenen Pneumokokkentypen wurde von NEUFELD und HAENDEL (98) geführt, die fanden, daß Immunsereen, die Mäuse gegen bestimmte Pneumokokkenstämme schützen, anderen Stämmen gegen-

¹ Z. B. 43% A, 7% B bei Engländern, 19% A, 41% B bei Indern.

² COCA u. DEIBERT (94), SNYDER (95), NIGG (96).

³ (97), (97a), HOFFERBER u. WINTER (87).

⁴ LICHTENSTEIN (101), BALLS (102). ⁵ HOOKER u. ANDERSON (103).

⁶ Siehe R. PFEIFFER (106).

über ganz wirkungslos sind, und daß die Differenzierung ebensogut mit Hilfe der Agglutininreaktion vorgenommen werden kann. Die jetzt allgemein angenommene Einteilung in drei Haupttypen und einen, viele verschiedene Stämme umfassenden Typus IV folgte aus den eingehenden Untersuchungen von COLE und seinen Mitarbeitern¹.

Über das chemische Substrat der Typendifferenzen der Pneumokokken besteht Klarheit, seit durch die bedeutsamen Arbeiten von HEIDELBERGER, AVERY (107) und GOEBEL (108) festgestellt wurde, daß in den drei Haupttypen, und zwar in der Kapsel der Kokken, ebenso viele chemisch verschiedene und durch Präcipitinreaktionen scharf differenzierte hochmolekulare Kohlehydrate (s. S. 102) vorhanden sind, während alle Stämme, soweit es durch serologische Proben feststellbar war, identische Proteine enthalten. Es stehen demnach bei Pneumokokken, und wahrscheinlich gilt dies auch für andere Bakterien, Proteine in engerer Beziehung zur Arteigenheit von Bakterien als die ebenfalls in reichlicher Menge vorhandenen Polysaccharide. Diese Meinung wird durch das Vorkommen spontaner und auch künstlich hervorzuführender (s. S. 108) Variationen dieser Substanzen bekräftigt, die besonders häufig bei der gegenseitigen Umwandlung der sogenannten glatten und rauhen Formen (ARKWRIGHT) (109) zu beobachten sind. Bei Streptokokken wurde von LANCEFIELD² ein Eiweißkörper als Grundlage typenspezifischer Reaktionen beschrieben.

Ein instruktives Beispiel serologischer Differenzen nahe verwandter Arten bietet die Gruppe der Salmonellabacillen, in der je nach dem Stattfinden bestimmter Agglutinationsreaktionen eine Reihe von Typen unterschieden wird, von denen einige nebst den zugehörigen Faktoren in dem folgenden, einer ausführlicheren Zusammenstellung von BRUCE WHITE³ entnommenen Schema angegeben sind.

Tabelle 8.

| Typhosus | Enteritidis | Aertrycke | Paratyphosus B | Derby | Reading | Newport | Suipe-stifer |
|-------------|-------------|-------------|----------------|----------|----------|-----------|--------------|
| III, (X), 8 | III, 8 | I, II, 7, 8 | I, II, 7, 8 | II, 7, 8 | II, 7, 8 | IV, VI, 7 | V, VI |

Die wichtigeren Faktoren sind mit römischen Zahlen bezeichnet.

Man kann aus der Tabelle ersehen, daß z. B. ein mit B. Paratyphosus B hergestelltes Immunserum alle I oder II enthaltenden Stämme agglutiniert, daß aber nach Absorption mit den Stämmen Reading oder Derby Reaktionen nur mehr mit jenen Bakterien erfolgen, die den Faktor I besitzen.

Die im Schema verzeichneten Faktoren entsprechen den sogenannten thermostabilen oder somatischen, spezifische Kohlehydrate enthalten-

¹ Siehe AVERY, CHICKERING, COLE u. DOCHEZ (99), NEUFELD u. SCHNITZER (100).

² (110), s. HEIDELBERGER u. KENDALL (111). ³ (112), KAUFFMAN (113).

den Antigenen¹, auf welchen die als körnig (feinflockig) bezeichnete Agglutination² der Bakterien beruht.

Andere Typenunterschiede derselben Bakteriengruppe werden durch die „flockige“ (grobflockige) Agglutination² angezeigt, deren Substrat die Bakteriengeißeln sind. Die Labilität der an diesen Reaktionen beteiligten spezifischen Substanzen gegenüber verschiedenartigen Eingriffen deutet auf ihre komplexe Zusammensetzung hin, eine Anschauung, der auch CRAIGIE (119) auf Grund seiner sorgfältigen, mit neuen Methoden ausgeführten Bearbeitung des Gegenstandes zuneigt.

Eine besondere Art der Typenbildung besteht in dem Auftreten der FORSSMANSchen Antigene (s. u.) bei manchen Bakterien, z. B. bestimmten Stämmen von Paratyphus-, Dysenteriebacillen, *B. leptisepcticus*³ und Pneumokokken⁴.

Heterogenetische Reaktionen⁵. Der Schluß, daß serologisch verwandte Substanzen in Zellen von Tierarten auftreten, die nach ihrer Stellung im zoologischen System weit voneinander abstehen, ergibt sich aus einem oft bestätigten Experiment von FORSSMAN⁶, darin bestehend, daß nach Einspritzung von Meerschweinchenorganen bei Kaninchen hochwertige Lysine für Hammelblut gebildet werden. Die die Entstehung von Hammelhämolysinen verursachenden sogenannten FORSSMANSchen Antigene sind in den Organen und den Blutkörperchen (KRITSCHIEWSKI u. Mitarb. (126), FRIEDE (127), HYDE (128)) zahlreicher Tierarten vorhanden und selbst in einer Anzahl von Bakterien. Ob die Organe eines Tieres das Antigen enthalten oder nicht, ist im allgemeinen für die betreffende Spezies charakteristisch. SCHIFF und ADELBERGER (129) entdeckten aber, daß in Menschenblut nur dann eine dem FORSSMANSchen Antigen verwandte Substanz vorkommt, wenn es der Gruppe A oder AB angehört, denn manche der FORSSMANSchen Immunsereen reagieren mit A- oder AB-Zellen, nicht mit solchen der Gruppe O oder B, und umgekehrt lösen die meisten für A spezifischen Immunsereen Hammelblut. Eine als Folge genetischer Mutation aufgefaßte individuelle Variation, nämlich das Fehlen des FORSSMANSchen Antigens in

¹ BRUCE WHITE (114), FURTH u. LANDSTEINER (115).

² Die Unterscheidung der zwei Agglutinationsformen ist ein Resultat der Arbeiten von SMITH u. REAGH (116), WEIL u. FELIX (117); vgl. BRUCE-WHITE (112), KAUFFMAN (113), ANDREWES (118). („Spezifische und unspezifische Phasen“.)

³ Lit. (120).

⁴ BAILEY u. SHORB (121), v. EISLER u. HOWARD (122).

⁵ Die Ausdrücke „heterogenetisch“ oder „heterophil“ werden öfters zur Bezeichnung des FORSSMANSchen Antigens bzw. dessen Reaktionen und der FORSSMANSchen Antikörper benützt. Es ist vorzuziehen, diese Terminologie für alle gleichartigen Reaktionen ihrer Herkunft nach nicht verwandter Antigene zu gebrauchen.

⁶ (123), W. MYERS (124), s. H. SCHMIDT (125).

den Blutkörperchen eines Hammels, wurde von MUTERMILCH (130) beschrieben.

Das Auftreten des Antigens in der Reihe der Tiere wird gewöhnlich als völlig regellos angesehen¹; es findet sich beim Meerschweinchen, fehlt aber bei anderen Nagetieren (Kaninchen, Ratte) und kommt bei sehr verschiedenen Spezies vor (Pferd, Katze, Huhn usw.). Trotzdem bestehen ohne Zweifel Regelmäßigkeiten in der Verbreitung, denn in eigenen Versuchen² wurden FORSSMANSche Antigene in den Organen aller untersuchten Felidae (Tiger, Puma, Löwe, Ocelot, Katze), Procyonidae (*Cerculeptes caudivolvulus*, *Procyon lotor*) und Canidae (amerikanischer grauer Wolf, Fuchs, *Lycaon pictus*, Hund) gefunden, während sie bis auf einen zweifelhaften Befund, sowie die einem besonderen Genus oder Unterordnung angehörende Art *Nyctipithecus trivirgatus* und eine Lemurart, bei den untersuchten Primaten (Schimpanse, Siamanggibbon, *Papio hamadryas*, *Rhesus Macacus*, *Presbytis maurus*, *Cercocebus fuliginosus* und *albigens*, *Pygathrix cristata*, zwei Cebusarten, *Hapala jacchus*) mit der gleichen Methode nicht nachweisbar waren³. Das Vorkommen der FORSSMAN-Antigene ist demnach kennzeichnend nicht nur für Arten, sondern auch für bestimmte Genera und Familien. Dieses Ergebnis hat insofern allgemeinere Geltung, als eine bemerkenswerte Gesetzmäßigkeit der Verteilung auch bei einer anderen, durch eine heterophile Serumreaktion definierten Eigenschaft feststellbar war. Als Reagens für diese Proben wurde das im Serum normaler Menschen enthaltene, auf Menschenblut der Gruppen B und AB wirkende sogenannte β -Agglutinin benützt, welches, wie v. DUNGERN und HIRSZFELD feststellten, mit vielen tierischen Bluten in Reaktion tritt.

Bei der Prüfung von Affenblutkörperchen mit diesem Agglutinin wurde gefunden⁴, daß es mit dem Blut von zwölf, zu sieben Genera gehörenden amerikanischen Affenarten (*Platyrrhinae*) und von sechs Lemurarten reagierte, während bei 18 zu vier Genera gehörenden Arten von Affen der Alten Welt (*Cercopithecidae*) die durch das Agglutinin charakterisierte Eigenschaft nicht aufgefunden wurde. Auch die mit β reagierenden Substanzen sind also anscheinend ganzen Familien oder Genera von Tieren eigentümlich. Zur Illustration diene die mit Benutzung eines Schemas von KEITH dargestellte Verteilung serologischer Faktoren bei Primaten (133).

Die verbreitete Ansicht, daß das Vorkommen ähnlich reagierender Substanzen in den Zellen fernstehender Spezies eine Ausnahme darstellt, ist nicht den Tatsachen entsprechend. Für die generelle Bedeutung dieser

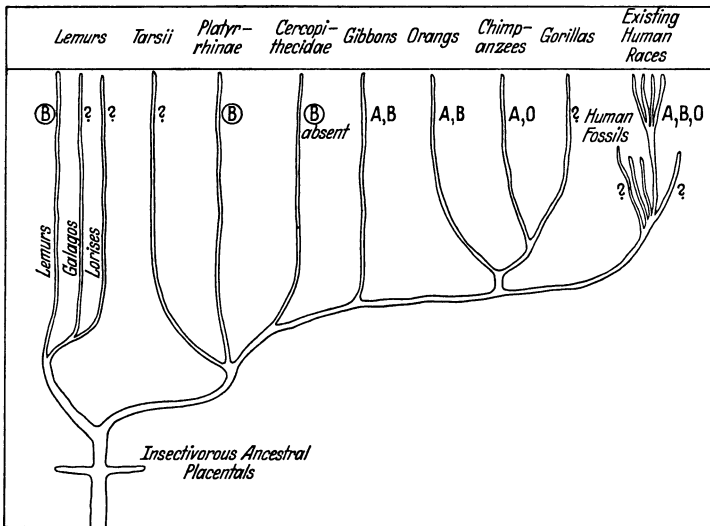
¹ Siehe FORSSMAN (131). ² Ausgeführt in Gemeinschaft mit Dr. H. Fox.

³ Zur Untersuchung kamen Extrakte, die durch Erhitzen des Organbreies mit Alkohol bereitet waren. Die benutzten Seren reagierten nicht mit Menschenblut A.

⁴ LANDSTEINER u. MILLER, PH. (132).

Erscheinung sprechen Verwandtschaftsreaktionen, die durch Anwendung von Immunsereen und in wässrigen Lösungen emulgierten alkoholischen Blutextrakten (s. S. 48) aufgefunden wurden, und zwar bei den Arten Rhesusaffe-Schwein, Pferd-Ratte (134) und in Versuchen von KRITSCHESKI und MESSIG (135) und von WITEBSKY (136) u. Mitarb. mit den Blutarten: Mensch-Hund-Schwein, Katze-Pferd, Menschenblut A und ein Typus von Schweine-Rinder- und Kaninchenblut.

Den Befunden an Blutkörperchen sind die heterogenetischen Reaktionen bei Mikroben anzureihen, durch die Beziehungen zwischen Antigenen so verschiedener Mikroorganismen wie Hefe und Bacillen der



ⓑ bedeutet die durch menschliches β -Agglutinin nachweisbare Eigenschaft tierischer Blute.

Abb. 1.

Typhus-Coligruppe¹, Friedländer-Bacillen und Pneumococcus II², Hefe und Pneumococcus II³, nachgewiesen wurden. Noch merkwürdiger sind die schon erwähnten Antigenverwandtschaften von Bakterien und Blutkörperchen, wie sie in der Entstehung von Schafhämolysinen nach Injektion gewisser Bakterien zum Ausdruck kommen (s. S. 44). Hierher gehört auch die Beobachtung v. EISLERS⁴ über ein Menschenblut agglutinierendes Antidysenterieserum.

Die heterogenetischen Reaktionen bedeuten übrigens nicht, daß wirklich identische Stoffe in gleichartig reagierenden Materialien enthalten

¹ BALLNER u. v. SAGASSER (137), H. COHN (138), (139).

² AVERY, HEIDELBERGER u. GOEBEL (140).

³ SUGG u. NEILL (141).

⁴ (142), L. u. LEVINE (143).

sind. Daß die Reaktionen auf Ähnlichkeit, nicht auf Gleichheit der Substanzen beruhen, zeigte sich in Absorptions- und Immunisierungsversuchen (s. FORSSMAN¹), sowie bei der Vergleichung verschiedener Immunseren. Die Verschiedenheit des in Schaf- und Menschenblut A enthaltenen Antigens ergab sich aus Versuchen von SCHIFF und ADELBERGER², und der Unterschied zwischen den Antigenen des Hühner- und Schafblutes aus der ungleichen Wirkung der mit diesen beiden Blutarten hergestellten Immunseren³.

Als Beleg sei der folgende Versuch⁴ (Tabelle 9) angeführt, in dem verschiedene Alkoholextrakte (s. S. 48) mit einer Anzahl Immunseren zur Reaktion gebracht wurden, denen allen die Eigenschaft gemeinsam ist, Hammelblut zu lösen und alkoholische Extrakte dieses Blutes auszuflocken, und die sich doch in ihrer Wirkung gegenüber verschiedenen FORSSMANSche Substanzen enthaltenden Materialien deutlich unterscheiden.

Tabelle 9.

| Immunseren hergestellt durch Injektion von | Emulsionen alkoholischer Extrakte von | | | | |
|--|---------------------------------------|-------------|-----------|------------|-----------|
| | Menschl. Blut (Gruppe A) | Pferdeniere | Schafblut | Hühnerblut | Hundeblut |
| Menschl. Blut (Gruppe A) | +++ | 0 | +± | 0 | ± |
| Pferdeniere | 0 | ++± | +++ | ++ | |
| Schafblut | +++ | +++ | +++ | ++ | |
| Schafblut | 0 | +±± | +++ | +± | +± |
| Hühnerblut | 0 | ± | +++ | +±± | +± |
| Hühnerblut | 0 | ± | +++ | +± | ± |

Auf Absorptionsversuche mit heterogenetischen Bakterienantikörpern wird noch zurückzukommen sein (S. 55).

Antigenwirkungen spezifischer Zellsubstanzen. Von Bedeutung für die Kenntnis der Antigene tierischer Gewebe sind ältere Arbeiten von K. MEYER⁵, der aus alkoholischen Bandwurmextrakten mit Immunseren spezifisch reagierende und zum größten Teil aus Lipoiden bestehende Fraktionen darstellte. Ähnliche Resultate erhielt MEYER (148) mit Tuberkelbacillen, nachdem schon vorher MUCH und seine Mitarbeiter zu der Annahme lipoider Antigene in säurefesten Bacillen gekommen waren. Nach den intensiven vitro-Reaktionen der in organischen Solventien löslichen Substanzen, z. B. der Bandwurmextrakte, hatte man, wenn wirklich dem Eiweißantigen gleichwertige lipoider Antigene vorlagen, zu erwarten, daß sich mit den spezifischen Stoffen ohne Schwierigkeiten Immunseren erzeugen lassen. Daher war es nicht verständlich, wenn in Wirklichkeit die Lipoidfraktionen nur geringe oder unregel-

¹ (144), (131), S. 481, 485; vgl. SACHS (145). ² (129), S. 360.

³ HYDE (128).

⁴ (134), S. 137.

⁵ (146), vgl. BOTTERI (147) (Serologie der Echinokokkenkrankheit).

mäßige Immunisierungseffekte hervorriefen¹. Unklarheiten bestanden auch bezüglich der Antigene von Blutkörperchen. BANG und FORSSMAN (10) erhielten Hämolysine durch Injektion von Ätherextrakten roter Blutkörperchen und folgerten daraus die lipoiden Natur der Antigene. Die hämolytischen Seren ließen sich aber mit den Extrakten nicht ab-sättigen, und da die immunisierende Wirkung meistens schwächer war als die der intakten Blutkörperchen, konnten die Resultate von manchen Autoren nicht bestätigt werden (151) und die Möglichkeit blieb offen, die Antikörperbildung auf Spuren in die Extrakte übergehender Proteine zu beziehen.

Die Anregung zu neuen Versuchen über die Frage der lipoiden Antigene gab der Aufbau künstlicher Komplexantigene aus Proteinen und nicht antigenen Substanzen (S. 75). Die Vermutung lag nahe, daß die fraglichen Zellantigene nach demselben Prinzip konstituiert sein könnten. Ein geeignetes Untersuchungsobjekt zur Prüfung der Hypothese fand sich in dem schon besprochenen FORSSMANschen Antigen. Aus solchem Material (Pferdeniere) kann man die eiweißfrei darstellbare spezifische Substanz durch Behandlung mit Alkohol abtrennen², aber trotz hohen Bindungsvermögens für die Hammelblut lösenden FORSSMANschen Antikörper hat der Alkoholextrakt an sich nur sehr geringe immunisierende Wirkung³. Der anscheinende Widerspruch wurde beseitigt, als auf Grund der vorausgesetzten Analogie zu künstlichen Komplexantigenen der Versuch gelang, die Antigeneigenschaft zu restituieren, und zwar durch Zufügen von antigenem Protein zu den durch Alkohol extrahierten bindenden Substanzen; nach Injektion derartiger Mischungen, z. B. mit artfremdem Serum, erfolgt bei Kaninchen fast regelmäßig die Bildung wirksamer Schafhämolysine⁴.

Dieselbe, von SACHS als Kombinationsimmunisierung bezeichnete Methode erwies sich in zahlreichen anderen Fällen als anwendbar (s. S. 113). So verstärken Zusätze von Proteinen beträchtlich die immunisierende Wirkung alkoholischer Blutextrakte⁵. In dieser Weise bereitete Hämolysine werden durch die Blutextrakte in ihrer Wirkung gehemmt und außerdem geben die Immunsereen mit den Extraktemulsionen spezifische Flockungsreaktionen. In Verfolgung dieser Beobachtung ließ sich zeigen, daß häufig gewöhnliche, mit unverändertem Blut hergestellte (auch gruppenspezifische) Immunsereen mit Emulsionen alkoholischer Blutextrakte unter Flockung und Komplementbindung zu reagieren

¹ Siehe SACHS u. KLOPSTOCK (149), NINNI (150) (Tuberkelbacillen).

² DOERR u. PICK (152), GEORGI (153).

³ SORDELLI u. Mitarb. (154), LANDSTEINER (155), TANIGUCHI (156).

⁴ LANDSTEINER (155), L. u. SIMMS (157). Es entstehen hierbei auch Antikörper gegen das injizierte Serumeiweiß.

⁵ LANDSTEINER u. V. D. SCHEER (158), MISAWA (159), WITEBSKY (160), vgl. KAMADA (161).

vermögen¹. Durch Injektion mit Proteinen versetzter Extrakte aus menschlichen Blutkörperchen erhielt ferner WITEBSKY² Immunsereen für die Gruppensubstanzen des Menschenblutes.

Nach diesen Ergebnissen scheint der Schluß gerechtfertigt, daß Substanzen anderer Art als Proteine für die Artspezifität (und die Individualreaktionen) der Blutkörperchen wesentliche Bedeutung haben³. Wahrscheinlich gehen nicht alle diese spezifischen Stoffe in die Extrakte über, und vermutlich sind (neben Hämoglobin) auch Eiweißkörper⁴ der Stromata an der Prägung der Arteigenheit beteiligt. In dieser Beziehung ist die leicht erfolgende Bildung von Agglutininen⁵ bei der Immunisierung von Schimpansen mit Menschenblut der gleichen Gruppe bemerkenswert, während sich im Gegensatz dazu nach den Erfahrungen von THOMSEN⁶ durch Injektion von Menschen mit menschlichem Blut einer anderen Gruppe Antikörper nur schwierig erzeugen lassen. Die in vitro nachweisbare Verschiedenheit des Spender- und Empfängerblutes ist aber im zweiten Fall größer, und es ist deshalb, wenn THOMSENs Angaben Gültigkeit haben, recht wahrscheinlich, daß die Divergenz mit dem im ersten Versuch bestehenden Unterschied der Proteinkomponente des injizierten artfremden Blutes zusammenhängt.

Beobachtungen gleicher Art wie bei roten Blutkörperchen wurden bei anderen tierischen Zellen und Geweben gemacht, und man darf annehmen, daß auch die Art- und Organspezifität der Gewebe außer von Eiweißkörpern von eigenartigen, nicht zu den Proteinen gehörenden Stoffen abhängt (BRAND, R. MÜLLER und GUTH, WITEBSKY). Durch Immunisierung mit Hirnsubstanz erhielt WITEBSKY zwei Arten von Immunsereen. Die einen reagierten artspezifisch, die anderen ähnlich wie Antiseren für die Augenlinse (S. 14) organspezifisch mit alkoholischen Hirnextrakten verschiedener Tierarten. Weitere Arbeiten desselben und anderer Autoren beschäftigten sich mit Antikörpern gegen Leukocyten, Hypophyse, Magen- und Darmschleimhaut, Leber, Niere und Herz⁷.

¹ LANDSTEINER u. v. D. SCHEER (134), BORDET u. RENAUX (162), KRAH u. WITEBSKY (163).

² WITEBSKY (164).

³ LANDSTEINER u. v. D. SCHEER (134), (158), BORDET u. RENAUX (162). Die spezifischen Stoffe sind in den Stromata enthalten. Über das serologische Verhalten veränderter Zellen und Stromata s. (164 a).

⁴ Bei den Angaben über die Bildung von Agglutininen und Lysinen durch Globuline der Blutkörperchen (165) (166) ist eine Täuschung durch zurückgebliebene Stromata nicht ausgeschlossen; vgl. die wertvolle Untersuchung der Stromaproteine durch JORPES (167).

⁵ L. u. LEVINE, PH. (120), S. 397.

⁶ THOMSEN (168), STEFFAN (56), S. 84. Positive Ergebnisse hatten BIANCALANA u. TENEFF (169).

⁷ BRANDT, MÜLLER u. GUTH (170), WITEBSKY (171) u. STEINFELD (172), HEIMAN u. STEINFELD (173), L. u. v. D. SCHEER (174), WEIL (175), MORAN (176), WITEBSKY u. KOMIYA (177) (Leukocyten), PLAUT (178), ABE (179), WITEBSKY (77),

Unter den mit der Kombinationsimmunisierung erhaltenen Resultaten ist besonders hervorzuheben, daß, wie SACHS, KLOPSTOCK und WEIL¹ feststellten, alkoholische Extrakte arteigener Organe in Mischung mit artfremdem Serum bei Kaninchen Antikörperbildung verursachen. SACHS zog diese sehr wichtigen Befunde zur Erklärung der Wassermannschen Reaktion bei Syphilis heran, die darauf beruht, daß Syphilisseren, ebenso wie die besagten Kaninchenimmunsereen, mit Organextrakten beliebiger Herkunft reagieren. In ähnlicher Weise ist vielleicht die Entstehung des Menschenblut lösenden Autohämolysins² bei paroxysmaler Hämoglobinurie zu verstehen³.

Auch sonst führte die Methode zu neuen Immunisierungseffekten, die mit den ursprünglichen Antigenen nicht zu erzielen waren⁴. Gewisse Antikörper entstehen also nur dann, wenn die ihre Bildung anregenden Substanzen aus dem natürlichen Zusammenhang losgelöst sind. Ein ähnliches Verhältnis fand sich bei den Reaktionen mancher Immunsereen. Fälle dieser Art sind die mit Extrakten von Menschenblut der Gruppen O oder B erzeugten Seren WITEBSKYs (197), welche mit den extrahierten Substanzen reagieren, aber die intakten Blutkörperchen weder auflösen noch agglutinieren.

Im allgemeinen zeigte es sich, daß die Immunsereen nicht immer die Zusammensetzung der Zellantigene sozusagen getreu abbilden, da die spezifischen Stoffe einander in ihrer Wirkung öfters beeinflussen, z. B. die sehr wirksame FORSSMANsche Substanz die Entstehung von Antikörpern gegen andere Haptene unterdrücken kann; solche, als „Konkurrenz der Antigene“ bezeichnete Erscheinungen⁵ wurden zuerst bei der Immunisierung mit Eiweißkörpern beobachtet. Ein Gegenstück sind die Hemmungen von Reaktionen in vitro durch beigemengte Substanzen⁶. Die Beschaffenheit der Immunsereen hängt überdies von der Individualität der Versuchstiere ab. Als Beispiel mögen die Experimente

S. 496, WITEBSKY u. BEHRENS (180) (Hypophyse), WITEBSKY u. ZEISSIG (181) (Magen, Darm), DE GAETANI (182) (Placenta), HIRSZFELD (183), WITEBSKY (184), WITEBSKY u. MORELLI (185) (Tumoren), J. H. LEWIS (186) (Gehirn, Testikel), WITEBSKY u. KLINKE (186a) (Nebenniere).

¹ (187), s. F. KLOPSTOCK (188) (Auftreten der Wassermannreaktion nach Milchinjektionen). ² DONATH u. LANDSTEINER (189), SALEN (190).

³ Durch Einspritzung mit Protein gemischter Extrakte von Kaninchenblut konnte OE. FISCHER (191) bei Kaninchen die Bildung von Autohämolysinen hervorrufen; s. auch NANBA (192), SUNAMI (193).

⁴ (158), S. 433, WEIL (194), s. H. SACHS (145), S. 31, GUGGENHEIM (195); vgl. dagegen WITEBSKY u. OKABE (196).

⁵ BENJAMIN u. WITZINGER (198), WITEBSKY (199), HEIMANN (200), KLOPSTOCK (201), s. H. SACHS (145), S. 36, (202), RAMON (203). Über Unterschiede im Immunisierungsvermögen von Proteinen s. DOERR (43), S. 808.

⁶ PLAUT u. KASSOWITZ (204), PLAUT u. RUDY (205), RUDY (206), s. SACHS u. KLOPSTOCK (207), BREIER (208, PRÜSSE (208a).

von WITEBSKY¹ und MAI² dienen, in denen bei Kaninchen, deren Organe dem Agglutinogen A verwandte Stoffe enthielten und in deren Seren dementsprechend normale Anti-A-Agglutinine fehlten, nach Injektion von A-Blut keine gruppenspezifischen Antikörper entstanden. Ebenso, nämlich durch die Anwesenheit von FORSSMAN-Antigen in den immunisierten Tieren, ist es zu erklären, daß von Meerschweinchen produzierte Antikörper für Menschenblut A, zum Unterschied von den entsprechenden Kaninchenserum, nicht auf die FORSSMAN-Substanz tierischer Organe einwirken³. Daß gegen die in den Versuchstieren vorhandenen Haptene Antikörper nicht gebildet werden, ist aber, wie aus den Versuchen von SACHS, KLOPSTOCK und WEIL hervorgeht, keine allgemein gültige Regel.

Die referierten Ergebnisse schienen die Ansicht⁴ zu bekräftigen, daß natürliche komplexe Antigene existieren, die, wie die künstlich dargestellten Komplexantigene, aus zwei Teilen bestehen, einem die Bildung von Antikörpern bedingenden Protein und einem in vitro spezifisch reagierenden Anteil, der aber nicht, oder im Verhältnis zum Bindungsvermögen und verglichen mit dem ursprünglichen Antigen nur in sehr geringem Maße, immunisierend wirkt. Diese Anschauung wurde durch die schon mehrmals erwähnte Auffindung spezifischer Polysaccharide in Bakterien unterstützt, für die AVERY und HEIDELBERGER das Fehlen der Antigeneigenschaft als kennzeichnend ansahen. Für die eiweißfreien spezifischen Substanzen mit fehlender oder schwacher Antigenwirkung wurde die Bezeichnung „Hapten“ vorgeschlagen.

Die vom Verfasser gemachte Annahme, daß die Immunisierung mit Hapten-Eiweißmischungen durch die Bildung lockerer Verbindungen von Haptenen und antigenem Protein zu erklären sei, war darauf begründet, daß das artfremde Eiweiß nicht durch arteigenes Eiweiß, das der Antigenwirkung entbehrt, ersetzt werden kann⁵. Auch ist es, um einen beträchtlichen Immunisierungseffekt zu erzielen, ungenügend, statt der Mischung von Hapten und Eiweißlösung die beiden Bestandteile getrennt zu injizieren, und andererseits erwiesen sich Eiweißlipoidniederschläge für diesen Zweck besonders geeignet (CESARI (216), EAGLES (217)). Gegen die Ansicht des Verfassers wurden von SACHS⁶ Einwände erhoben, und außerdem fanden später GONZALEZ und ARMANGUE (220), daß das den Extrakten FORSSMANScher Antigene (und ähnlichen Substanzen) an sich zukommende schwache Immuni-

¹ (209), vgl. MORGENROTH u. BIELING (210).

² (211), s. (212), (213). Von den nach der Injektion FORSSMANScher Antigene entstehenden Immunsereen wirken, wie schon bemerkt, nur einzelne auf A-Blut.

³ WITEBSKY u. OKABE (196), S. 181; vgl. TSUNEOKA (214), FORSSMAN (131), S. 485.

⁴ LANDSTEINER (155) u. SIMMS (157), TANIGUCHI (156).

⁵ Vgl. DOERR u. HALLAUER (215). ⁶ (218), SACHS (145), S. 8, (219).

sierungsvermögen¹ auf andere Weise als durch Mischung mit artfremdem Eiweiß in hohem Grade verstärkt werden kann, nämlich durch Zusatz von Adsorbentien, wie Kaolin oder Kohle. Über analoge Versuche mit bakteriellen Haptenen berichtete ZOZAYA². Die experimentelle Analyse dieser Effekte steht noch aus; zunächst in Betracht kommende Momente sind die Verzögerung der Ausscheidung der injizierten Stoffe, die Aufnahme der Partikel in Antikörper produzierende Zellen und die Anregung der Zelltätigkeit³.

Es bleibt noch zu ermitteln, ob für den von GONZALES und ARMANGUÉ beobachteten Effekt den Haptenen beigemengte Stoffe von Bedeutung sind, was nach Versuchen mit gereinigten Präparaten der FORSSMAN-substanz, die sich durch Serum, aber nicht durch Kaolin aktivieren ließen, der Fall zu sein scheint⁴. Die Resultate von ZOZAYA wurden mit rein dargestellten Polysacchariden bisher nicht bestätigt⁵.

Wenn die Experimente von GONZALES und ARMANGUE, sich mit sicher eiweißfreien Präparaten wiederholen lassen, würden sie für die Meinung von SACHS sprechen, derzufolge die Antigenfunktion der Proteine für die Kombinationsimmunisierung nicht wesentlich ist; das artfremde Eiweiß diene nur dazu die Aufnahme der Haptene durch jene Zellen zu ermöglichen, in denen die Bildung der Antikörper stattfindet. Demgegenüber steht die Erfahrung, daß bisher mit einfach gebauten chemischen Substanzen nur durch Verbindung mit Proteinen und nicht mit dem Adsorptionsverfahren die Bildung von Antikörpern zu erzielen war.

Nach neuen Experimenten von FELTON (232) gelingt die Immunisierung von Mäusen ohne weitere Maßnahmen durch Einspritzung eiweißfreier Pneumokokken-Polysaccharide; ähnliche Versuche wurden vorher von SCHIEMANN (u. Mitarb. (233)) mitgeteilt, und TILLET und FRANCIS⁶ beobachteten bei Menschen die Entstehung von Antikörpern nach intracutaner Injektion der Kohlehydrate. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die als wirksam befundenen Präparate höher zusammengesetzt sind als die von HEIDELBERGER und AVERY isolierten und analysierten, in vitro sehr reaktiven Polysaccharide, was einer schon von diesen Autoren (236) geäußerten Vermutung entsprechen würde (s. S. 106).

Von der Entscheidung der noch strittigen Fragen unabhängig ist die Tatsache, daß die als Haptene bezeichneten Stoffe bei der gewöhnlichen

¹ (151) S. 136, (158), REINER (221); vgl. K. MEYER (222), KLOPSTOCK u. WITEBSKY (223), KAMADA (161), VAN D. SCHEER (224), SACHS (202), Beih. 131; FRÄNKEL u. TAMARI (225), GUGGENHEIM (195).

² (226), (287), FREUND (227).

³ GLENNY u. Mitarb. (228), RAMON u. DESCOMBEY (229), RAMON (230).

⁴ LANDSTEINER u. JACOBS (230a). ⁵ Siehe ZOZAYA u. CLARK (231).

⁶ TILLET u. FRANCIS (234), s. (288). Über die Bildung von Antikörpern gegen Stärke, Inulin und Dextrin berichteten NISHIMURA (235) und NOZU (235a).

Methode der Immunisierung und anaphylaktischen Sensibilisierung im allgemeinen nicht oder viel schwächer wirken als Eiweißantigene, und zweitens die sichere Feststellung¹ von Antigenwirkungen in alkoholischen Zell- und Organextrakten enthaltener, nicht eiweißartiger Substanzen, durch die Methode der Mischung mit Eiweißlösungen oder durch die Benutzung anorganischer Adsorbentien.

Bau der Zellantigene. Die in den vorhergehenden Abschnitten besprochenen Tatsachen, z. B. die artspezifischen, individuellen und heterophilen Reaktionen einer Zellart, führen zu der Auffassung, daß die Zellantigene eine Art von Mosaikstruktur besitzen². Die durch bestimmte serologische Reaktionen charakterisierten Eigenschaften können, abgesehen von jeder Voraussetzung über ihre chemische Natur, als serologische „Faktoren“ bezeichnet werden, ein Ausdruck, welcher von den Receptoren der Immunitätslehre EHRLICHS (49) darin abweicht, daß der EHRLICHSche Begriff hypothetische Vorstellungen einschließt. Bei den Präcipitinreaktionen der Eiweißkörper ist von besonderen, reagierenden Einheiten gewöhnlich nur dann die Rede, wenn Gemische verschiedener Typen von Proteinen vorliegen³. Daß hingegen diese Art der Beschreibung für die Serumreaktionen von Zellen als Mittel der Verständigung nicht zu entbehren ist, wird durch die angeführten Beispiele (s. S. 43, 39) der Salmonellabacillen und des Menschenblutes belegt. Die individuellen Merkmale menschlichen und tierischen Blutes bieten in dieser Beziehung besonderes Interesse; die Idee serologischer Einheiten gewinnt an Inhalt, da ihnen genetische Faktoren zugeordnet sind⁴.

Als ein vorläufiger Versuch, den komplexen Bau der Zellantigene (Blutkörperchen oder Organzellen)⁵ zu formulieren, wurde das folgende Schema⁶ (auf S. 54 oben) entworfen, das die Unterschiede der Antigene bei Individuen und nahe verwandten Arten und das Vorkommen heterogenetischer Reaktionen darstellt.

Eine ähnliche graphische Darstellung benützten AVERY und HEIDELBERGER,⁷ um die Entstehung und die Eigenschaften zweier Arten von Pneumokokken-Antikörpern anschaulich zu machen, von denen die einen

¹ Vgl. BORDET (237).

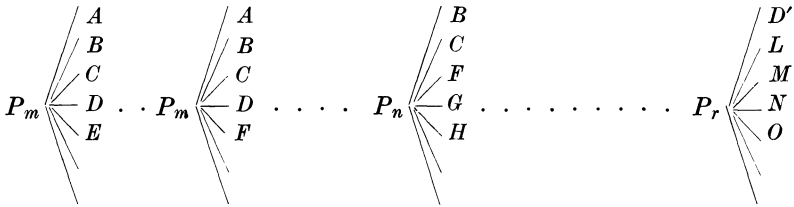
² Vgl. M. NICOLLE (238).

³ Ihrer Definition zufolge sind die Receptoren die Bindung vermittelnde Gruppen beliebiger Serumreaktionen, aber es ist kein Zufall, daß die Bezeichnung hauptsächlich für Agglutinin- und Lysinwirkungen verwendet wurde.

⁴ v. DUNGERN u. HIRSCHFELD (59), BERNSTEIN (60), LANDSTEINER u. LEVINE (85). Über Vererbung tierischer Bluteigenschaften s. TODD (83), SCHERMER usw. (239).

⁵ Über das Vorkommen der Antigene in Körperflüssigkeiten s. die Literaturangaben S. 12, Fußnote 2.

⁶ LANDSTEINER u. VAN DER SCHEER (134). ⁷ (236), S. 367.



mit dem allen Stämmen gemeinsamen Protein, die anderen spezifisch mit den für die verschiedenen Typen charakteristischen Kohlehydraten reagieren.

In dem Diagramm bezeichnen P_m , P_n ähnliche Proteine verwandter, P_r das Protein einer nicht verwandten Spezies. A, B, C, \dots bedeuten den serologischen Faktoren entsprechende, mit den Proteinen verbundene Haptene oder in diesen enthaltene, bestimmte Reaktionen bedingende Gruppen¹. Sie sind bei fernstehenden Arten im allgemeinen verschieden, doch können einzelne ähnlich sein; andererseits kommen auch bei Individuen einer Art ungleiche Faktoren vor.

Für die Auffassung der Zellantigene als Komplexe von eiweißfreien spezifischen Stoffen und die Antigenwirkung bedingenden Proteinen wurde schon die Analogie mit künstlichen Komplexantigenen und die Immunisierung mit Hapten-Eiweißmischungen angeführt. Andere Gründe sind die starke Antigenwirkung artfremder, im Gegensatz zu arteigenen Organen (z. B. Hirnsubstanz²), die in der Verschiedenheit der Proteine eine ungezwungene Erklärung findet³, sowie die Erfahrung, daß nach Zerstörung der natürlichen Zellantigene die immunisierenden Wirkungen stark vermindert werden und ihre Wiederherstellung nicht immer möglich ist⁴. Ein schwerwiegender Einwand, zum mindesten gegen die ausschließliche Bedeutung des Eiweißes für die Antigenwirkung, liegt aber in den Experimenten über die Immunisierung mit proteinfreien Polysacchariden, deren schon Erwähnung getan wurde, so daß die Klärung der Frage weiteren Untersuchungen vorbehalten bleibt.

Im übrigen soll das Schema zum Ausdruck bringen, daß durch Immunisierung mit Zellantigenen mehrere durch Absorption trennbare Antikörper entstehen, die auf Teile des Antigenkomplexes spezifisch

¹ Vgl. S. 98.

² LANDSTEINER (240), WITEBSKY u. STEINFELD (241), LEWIS (186), WITEBSKY (77), S. 501.

³ Die Immunisierung gelingt mit alkoholischen Extrakten arteigenen Gehirns nach Zusatz von fremdem Eiweiß (Versuche an Kaninchen).

⁴ In Versuchen mit eiweißhaltigen Extrakten von Cholera vibrios verloren diese, ebenso wie Proteine, durch Behandlung mit Alkalien ihre Antigenwirkung, während die Reaktion der Haptene in vitro vollständig erhalten blieb. LANDSTEINER u. LEVINE (242).

eingestellt sind, wie dies mit Bezug auf Bakterien von BRUCE WHITE (242a) in den folgenden Sätzen ausgesprochen wird:

„The agglutinative and agglutinogenic complex of an organism consists of definite qualitatively different chemical substances or components — or in the limiting case a single component. Each antigenic component stimulates in the animal body its own serum counterpart or agglutinin component which is qualitatively different from that of any other antigenic constituent.“

Die Erklärung der Reaktionen durch mehrfache spezifische Strukturen¹ ist nach Ansicht des Verf. durchaus nicht immer zutreffend. Wie erwähnt, steht es fest, daß ein Antikörper auf Stoffe verwandter Konstitution einwirken kann, oder umgekehrt verschiedene Immunsereen auf eine Substanz²; es ist daher nicht nötig, einem Antigen, wenn es mit mehreren Antikörpern reagiert, darum ebenso viele bindende Gruppen oder Substanzen zuzuschreiben, und auch die Fraktionierung von Immunsereen durch partielle Absorption mit heterologen Antigenen kann in verschiedener Weise gedeutet werden. Ein Beispiel ist das heterogenetische Antigen des Hammelblutes. Die nur teilweise Absorption der mit Hammelblut erzeugten Hämolyse durch Menschenblut A (SCHIFF und ADELSBERGER³) und der Lysine gruppenspezifischer Anti-A-Seren durch Hammelblut kann darauf beruhen, daß infolge der immunisierenden Wirkung einer spezifischen Struktur Antikörper verschiedener Reaktionsbreite entstehen⁴, pflegt aber wie andere analoge Effekte, vielleicht mit Recht, dadurch erklärt zu werden, daß die beiden Blutarten eine gemeinsame und je eine besondere spezifische Substanz oder Gruppe enthalten⁵. Weniger angebracht erscheint diese Interpretation für die Hammelblutlysine, die durch Injektion verschiedener Bakterien entstehen. Die Lysine werden in mehreren Fällen außer durch Hammelblut nur durch die homologen Bacillenstäme gebunden⁶, und man muß daraus folgern, daß die meisten, wahrscheinlich alle, verschieden sind. Aus diesem Grunde im Schafblut eine besondere bindende Gruppe für jeden dieser Antikörper zu supponieren, wäre aber kaum gerechtfertigt, und die Annahme ist viel wahrscheinlicher, daß das Antigen des Hammelblutes die Fähigkeit hat, sich mit einer Reihe von Antikörpern zu verbinden, deren zugehörige Antigene chemisch verwandte Substanzen enthalten⁷. Auch die Agglutination vieler Blutarten durch

¹ Beispiele sind auf S. 108 und S. 113 (Fußnote 3) angeführt.

² Über „areziproke“ Reaktionen s. S. 97.

³ (129), s. (243), (74), ANDERSEN (244).

⁴ (S. 98). In einer gewissen Beziehung zu dieser Frage stehen Untersuchungen über die Zusammensetzung von Hetero- und Isoagglutininen aus Komponenten ungleicher Avidität. (BIALOSUKNIA u. HIRSZFELD (245), FRIEDENREICH (246), P. TH. MÜLLER (246a).)

⁵ Siehe SACHS (145).

⁶ JUNGEBLUT u. ROSS (247), K. MEYER (248), s. (120), v. EISLER (249), BAILEY u. SHORB (250).

⁷ Vgl. FORSSMAN (144), S. 671.

die untereinander verschiedenen Pflanzenagglutinine ist ohne Zweifel in dieser Weise aufzufassen¹.

In den einzelnen Fällen ist eine sichere Entscheidung über die Grundlage der Verwandtschaftsreaktionen meistens noch nicht zu treffen². FRIEDENREICH und WITH³ schreiben z. B. den Unterschied der menschlichen Gruppensubstanz B und der mit dem Isoagglutinin β reagierenden Substanz zahlreicher Tierblute der Anwesenheit zweier Strukturen in Menschenblut B zu, doch sind möglicherweise auch die tierischen B-Substanzen nicht identisch. Durch unvollkommene Spezifität läßt es sich erklären, daß die auf Blut der menschlichen Untergruppe A_1 wirkenden Agglutinine durch das von A_1 möglicherweise verschiedene Agglutinogen A_2 in geringem Maße gebunden werden⁴. Sollten aber, wie LATTES meint, A_2 -Zellen dasselbe Agglutinogen enthalten wie A_1 -Zellen, nur in geringerer Menge, so würde das ein Beleg dafür sein, daß quantitative Unterschiede im Absorptionsversuch die Existenz mehrerer Faktoren vortäuschen können. Andere Fälle, wie die merkliche Bindung der Agglutinine für den Faktor N durch Menschenblut, in dem die agglutinable Substanz N anscheinend nicht enthalten ist (255), könnten darin ihre Ursache haben, daß die Antikörper außer zu einer spezifischen Struktur auch zu anderen Teilen des Antigenverbandes Affinität besitzen.

Ergänzend ist noch auf das häufige Vorkommen sehr geringer qualitativer und quantitativer Unterschiede der Zellreaktionen⁵ und auf die Abstufung der Antigenwirkungen hinzuweisen. Die Hinderung der Immunkörperbildung durch die gleichzeitige Injektion anderer Antigene wurde schon besprochen; es ist hinzuzufügen, daß überhaupt nach Injektion einer Zellart bestimmte Antikörper leichter entstehen als andere. Deutlich zeigt sich das bei der Immunisierung mit artfremden Blutkörperchen, wodurch artspezifische Hämagglutinine oder Lysine regelmäßig leicht herzustellen sind, während es gewöhnlich schwieriger ist, Immunsereen zu bereiten, die individualspezifische Eigenschaften definieren.

Die heterogenetischen Reaktionen der Zellantigene lassen sich vielleicht aus der chemischen Beschaffenheit der Haptene ableiten. Während

¹ Siehe S. 6. ² Siehe DOERR (43) S. 796.

³ (251), s. v. DUNGERN u. HIRSCHFELD (62), S. 526, BROCKMANN (252), LANDSTEINER u. MILLER (61).

⁴ LATTES u. CAVAZUTTI (253), s. (254), FRIEDENREICH (246), S. 291.

⁵ Vgl. z. B. die Tabellen von KOLLE und GOTSCHLICH (7) über die Agglutination von Vibrionen. Eine solche Beobachtung ist auch die, daß gewisse Isoagglutinine und tierische Agglutinine auf bestimmte menschliche Blutkörperchen einwirken, und die Reaktionen verschiedener Seren in der Regel parallel laufen, also einen Typus zu kennzeichnen scheinen, daß aber einzelne Blute sich manchen Seren gegenüber abweichend verhalten (256).

Proteine aus vielen verschiedenen Bausteinen zusammengesetzt sind, haben die für die Spezifität vieler bakterieller Antigene maßgebenden Kohlehydrate zwar ein ziemlich hohes Molekulargewicht, jedes einzelne enthält jedoch, soviel bisher darüber bekannt ist, nur wenige Komponenten¹. Da nun in verschiedenen Polysacchariden öfters die gleichen oder ähnliche Komponenten vorkommen, und diese oder einfache Kombinationen derselben für die Spezifität bestimmend sein können, so ist dadurch eine plausible Erklärung für die heterogenetischen Reaktionen bei Bakterien gegeben. Ähnliche Verhältnisse sind bei tierischen Haptenen zu vermuten. Das Vorkommen heterogenetischer Reaktionen bei Eiweißkörpern ist aber nicht so leicht zu erwarten, wenn es richtig ist, daß ihre Spezifität durch kompliziert gebaute Strukturen bedingt wird. Die sprunghaften Unterschiede der Zellreaktionen bei Individuen einer Art und nahe verwandten Spezies werden durch den Nachweis eiweißfreier spezifisch reagierender Substanzen insofern leichter verständlich, als diese Stoffe im Vergleich zu Proteinen für Struktur und Funktion wohl von weniger entscheidender Bedeutung sind. Eine interessante Analogie bietet das Verhalten der Blütenfarbstoffe, ihre Vielfältigkeit, die genetisch bedingte Variabilität innerhalb einer Art und das Vorkommen gleicher oder ähnlicher Farbstoffe bei verschiedenen Pflanzen².

Individuelle Variationen und Speziesdifferenzen. Die Existenz individueller serologisch nachweisbarer Unterschiede des Blutes, die nach den MENDELSchen Regeln vererbt werden, läßt die Frage aufwerfen, in welchem Zusammenhang sie mit den die Artbildung bedingenden Variationen stehen. Hier ist in erster Linie zu erwähnen, daß die an Blutzellen zu beobachtenden serologischen Differenzen von Individuen und Spezies wahrscheinlich ähnlicher Natur sind³. Bei einigen nahe verwandten Arten waren konstante, sehr deutliche Unterschiede nachweisbar, so daß die Differenzierung der Spezies an dem Blut jedes einzelnen Individuums leicht gemacht werden kann. Andererseits wurde bei zwei Entenarten⁴ (*Anas boscas* und *Dafila acuta*), deren nahe Verwandtschaft aus der vollkommenen Fruchtbarkeit der Bastarde zu erkennen ist, durch Kaninchenimmenserum ein agglutinabler Faktor angezeigt, der häufiger bei der einen als bei der anderen Art auftrat, aber die Unterscheidung nicht bei jedem Tier ermöglichte. Ähnliche Versuche wurden mit zwei Meerschweinchenarten, *Cavia porcellus* und *Cavia rufescens*, angestellt, die nach den Kreuzungsversuchen einander ferner stehen, da nur die weiblichen

¹ Siehe S. 103 ff.

² ONSLOW (257).

³ Siehe LANDSTEINER u. v. D. SCHEER (257a) (Iso- und Heteroagglutination von Pferdeblut).

⁴ Unveröffentlichte Versuche.

Hybriden fruchtbar sind (258). Mit einem agglutinierenden Immunsérum, das durch Injektion von *Cavia porcellus* mit dem Blut von *Cavia rufescens* gewonnen war, gab dieses Blut regelmäßig starke Agglutination, doch trat eine schwache Reaktion auch bei einem Individuum von *Cavia porcellus* auf.

Diese Untersuchungen stehen noch in ihren Anfängen, da sie nur in geringem Umfange und nicht mit allen verfügbaren Methoden durchgeführt wurden, und es ist auch nicht ganz auszuschließen, daß die geprüften Tierstämme Beimischungen fremden „Blutes“ hatten. Immerhin möchte es scheinen, als ob bei sehr nahe verwandten Spezies, ähnlich wie bei Rassen, ein Übergreifen der serologischen Charaktere vorkommen könne. Demnach wären die an Blutkörperchen erhobenen Befunde im Einklang mit den Vorstellungen der modernen Genetik, die den Evolutionsprozeß als die Folge von Genmutationen betrachtet, welche individuelle Variationen hervorrufen und durch deren Häufung in kontinuierlichem Übergang Rassen und neue Arten entstehen. Da einzelne Gene mehrere phänotypische Charaktere beeinflussen können, ist eine Korrelation morphologisch erkennbarer Mutationen und Änderungen von Zellantigenen durchaus nicht unwahrscheinlich¹. Damit im Zusammenhang mag es erwähnenswert sein², daß bei Haushühnern, von denen eine große Zahl verschiedener Varietäten dauernd fortgezüchtet wird, besonders zahlreiche und ausgesprochene Blutdifferenzen nachweisbar sind. Den Unterschieden des Chromosomenbestandes entsprechende Geschlechtsunterschiede der Agglutinogene wurden bisher nicht aufgefunden.

Schwierigkeiten für das Verständnis des Parallelismus der morphologischen und biochemischen Evolution bietet die Artverschiedenheit der Proteine. Die einfachste Annahme ist die, daß beim Stattfinden von Mutationen regelmäßig oder häufig auch die Eiweißkörper Veränderungen erfahren. Wenn dies der Fall ist, so sollte man erwarten, daß, ähnlich wie die Zellantigene, auch die Proteine bei den einzelnen Individuen einer Art konstitutionelle Unterschiede aufweisen, eine Ansicht, die in hypothetischer Weise wiederholt geäußert wurde.

Was den Nachweis individueller Eiweißunterschiede anbelangt, so ist gegenüber den vorliegenden mit chemischen Methoden ausgeführten Untersuchungen angesichts der prinzipiellen Bedeutung der Frage eine abwartende Haltung angezeigt. Eine Angabe, die wohl verlässliche Bestätigung erfordert, ist z. B. die, daß bei Pferden das Verhältnis S:Fe des Hämoglobins innerhalb weiter Grenzen schwankt (261). Im allgemeinen unterliegen diese Berichte³ dem Einwand, daß es sich um Schwankungen in den Mischungsverhältnissen verschiedener, bei

¹ Siehe MORGAN (259).

² LANDSTEINER u. LEVINE (260).

³ (262—268). Vgl. SCHENCK u. KUNSTMANN (269).

allen Individuen vorhandener Eiweißfraktionen handeln könne¹. Es erscheint übrigens von vornherein nicht sehr aussichtsvoll, positive Resultate zu erhalten, da die chemische Unterscheidung selbst artverschiedener Eiweißkörper keine leichte Aufgabe ist.

Die serologische Methodik erwies sich für diesen Zweck als überlegen, und so sollte auch der Nachweis individueller Differenzen eher mit Hilfe von Serumreaktionen möglich sein. In erster Linie kommt hier die Immunisierung mit Proteinen der gleichen Spezies in Betracht. UHLENHUTH, der diese Methode anwendete, gelang es nicht, durch Immunisierung von Kaninchen mit dem Serum anderer Kaninchen, auch solcher verschiedener Rasse, Isopräcipitine zu erzeugen, während es leicht war, durch „gekreuzte“ Immunisierung Antikörper herzustellen, die Hasen- und Kaninchenserum differenzieren (s. S. 10), und auch nach Transfusion von Hühnern mit Hühnerblut wurde die Bildung von Isopräcipitinen nicht beobachtet². Bei der Bewertung der negativen Befunde ist zu bedenken, daß geringe Änderungen, beispielsweise der Ersatz einzelner Aminosäuren durch andere, nicht nachweisbar sein müssen, und auf eine sehr allmähliche Variation der Eiweißkörper könnte auch der Gegensatz zu den Ergebnissen der Immunisierung mit artgleichen Blutkörperchen, wie der ohne Mühe zu erzielenden Bildung von Isoagglutininen bei Kaninchen³ und Hühnern, zurückzuführen sein.

Die Bemühungen, serologische Rassenunterschiede an Proteinen zu demonstrieren, hatten keine einheitlichen Ergebnisse. Außer der wenig überzeugenden Arbeit von GLOCK (279) liegen Mitteilungen von SASAKI (38) und LÜHNING (280) über Eiweißdifferenzen bei Hühnern und Schweinen vor; bei den letzteren handelt es sich möglicherweise um Artkreuzungen. Die Versuche von BRUCK (281), denen zufolge die Serumproteine der Menschenrassen zu differenzieren sind und der weißen Rasse eine Sonderstellung zukäme, wurden durch MARSHALL und TEAGUE (282) und FITZGERALD (283) nicht bestätigt. Wenn die positiven Angaben sich bewahrheiten, so würden sie die Existenz konstanter Rassendifferenzen bedeuten, im Gegensatz zu den durch Hämagglutination aufgefundenen Häufigkeitsunterschieden.

Noch weniger als die Variabilität der Proteine innerhalb einer Art

¹ Siehe S. 27.

² Versuche des Verfassers und LEVINE. Einige Befunde, aus denen aber nicht mit Sicherheit auf genetisch bedingte Unterschiede der Proteine geschlossen werden kann, sind die Entstehung von Isopräcipitinen bei einem Kaninchen (SCHÜTZE 270), das (seltene) Auftreten anaphylaktischer Symptome nach therapeutischen Menschenbluttransfusionen (Lit. bei DOERR (43), S. 801) und ein Fall von GYÖRGY und WITEBSKY (271), in dem nach einer solchen Transfusion komplexbindende Antikörper entstanden. Über Antikörperbildung nach Injektion des Serums von Tieren verschiedenen Alters (272—276).

³ W. FISCHER u. Mitarb. (277), L. u. PH. LEVINE (278).

wurde ihre Vererbung erforscht; die einzige, dem Verfasser bekannte Angabe betrifft die wohl nicht ganz zuverlässige Messung der Hämoglobinkristalle eines Maultierblutes (284) durch A. P. BROWN.

Bei der Spärlichkeit der experimentellen Daten sind über die Entwicklung der Proteine in der Reihe der Lebewesen vorläufig nur Vermutungen möglich. Um den Übergang von den Proteinen einer Spezies zu denen einer nächst verwandten zu erklären, ließe sich außer der bisher nicht durch den sicheren Nachweis individueller Differenzen gestützten Hypothese vieler geringer, einzelne Mutationen begleitender Variationen auch annehmen, daß Umwandlungen des Eiweißes nur durch bestimmte Genänderungen verursacht werden, oder daß erst nach zahlreichen Mutationen ein Umschlag der Eiweißkonstitution erfolgt. Im Falle des Zutreffens einer der letzteren Alternativen könnte in dieser Hinsicht eine Grenze zwischen verschiedenen Arten bestehen.

Ob Zell- und Eiweißantigene einander beeinflussen, oder die Wirkungsweise der Gene und die Richtung von Mutationen durch die Beschaffenheit der Proteine modifiziert werden können, sind Fragen, die sich noch der Beurteilung entziehen¹.

Literatur.

- (1) NORTHROP: „The newer knowledge“ usw., S. 782. Chicago 1928. (2) MUDD, NUGENT u. BULLOCK: J. physiol. Chem. Bd. 36 (1932) S. 229. (3) ARRHENIUS: Immunochemie. Leipzig 1907. (4) MADSEN: zit. in ARRHENIUS (3). (5) DUNCAN: Brit. J. exper. Path. Bd. 13 (1932) S. 498. (6) MILES: Brit. J. exper. Path. Bd. 14 (1933) S. 43. (7) KOLLE u. GOTSCHLICH: Z. Hyg. Bd. 44 (1903) S. 1. (8) LANDSTEINER u. v. EISLER: Zbl. Bakter. Bd. 39 (1905) S. 309. (9) MISAWA: Jap. J. med. Sci., Soc. Med. Bd. 1 (1932) S. 105 (Ref. Ber. Physiol. Bd. 70 (1933) S. 588). (10) BANG u. FORSSMAN: Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. Bd. 8 (1906) S. 238. (11) ZINSSER u. PARKER: J. of exper. Med. Bd. 37 (1923) S. 275. (12) TOMCSIK u. SZONGOTT: Z. Immun.forsch. Bd. 78 (1933) S. 86. (13) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: J. of exper. Med. Bd. 40 (1924) S. 91. (14) LANDSTEINER: J. of Immun. Bd. 15 (1928) S. 598. (15) ZINSSER: J. of Immun. Bd. 18 (1930) S. 483. (16) PICK: Handb. d. path. Mikr. Bd. 2 (1929) S. 441. (17) JONES: J. of exper. Med. Bd. 48 (1928) S. 183. (17a) MUDD u. Mitarb.: J. of exper. Med. Bd. 52 (1930) S. 313. (18) NICOLLE: Ann. Inst. Pasteur Bd. 12 (1898) S. 168. (19) ARKWRIGHT: J. of Hyg. Bd. 14 (1914) S. 274. (20) MORESCHI: Zbl. Bakter. Bd. 46 (1908) S. 49. (21) BORDET u. GENGOU: Zbl. Bakter. Bd. 58 (1911) S. 330. (22) FRIEDBERGER u. DORNER: Zbl. Bakter. Bd. 38 (1905) S. 544. (23) FRIEDBERGER: Leyden-Festschr. Bd. 2 (1902) S. 437. (24) HEKTOEN u. COLE: J. inf. Dis. Bd. 50 (1932) S. 171. (25) MASATO ENDOH: Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) Bd. 43 (1931) S. 274, 1708. (26) LANDSTEINER u. PH. MILLER: J. of exper. Med. Bd. 42 (1925) S. 841. (27) CASTELLANI: Z. Hyg. Bd. 40 (1902) S. 1. (28) BORDET: Ann. Inst. Pasteur Bd. 13 (1899) S. 247, 280. (29) GRUBER: Münch. med. Wschr. 1896 S. 206. (30) PFEIFFER: Zbl. Bakter. Bd. 19 (1896) S. 593. (31) EHRlich u. MORGENROTH: Berl. klin. Wschr. 1899 S. 6, 1901 S. 569. (32) KRAH u. WITEBSKY: Z. Immun.forsch. Bd. 65 (1930) S. 473. (33) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: J. of Immun. Bd. 9 (1924) S. 213. (34) LANDSTEINER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 28 (1931)

¹ Siehe GUYER (285).

- S. 981. **(35)** IRWIN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 29 (1932) S. 850. **(36)** v. DUNGERN u. HIRSCHFELD: Z. Immun.forsch. Bd. 4 (1909) S. 531. **(37)** LANDSTEINER: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 99 (1928) S. 658. **(38)** SASAKI: Nihon-Chikusan-Jakkwai-Zashi Bd. 3 (1928) S. 88; J. Dep. Agricult. Kyushu Imp. Univ. Bd. 2 (1928) S. 117; Annotationes Zool. Japon Bd. 12 (1930) S. 433. **(38a)** HICKS u. LITTLE: Genetics Bd. 16 (1931) S. 397. **(39)** WOLFE: Physiologic. Zool. Bd. 6 (1933) S. 55. **(39a)** UHLENHUTH u. SEIFFERT: Handb. d. path. Mikr. Bd. 3 (1928) S. 371. **(40)** OTTENSOOSER u. STRAUSS: Biochem. Z. Bd. 193 (1928) S. 426. **(41)** v. DUNGERN: Zbl. Bakter. Bd. 34 (1903) S. 355. **(42)** FUJIWARA: Dtsch. Z. gerichtl. Med. Bd. 1 (1922) S. 754. **(43)** DOERR: Handb. d. path. Mikr. Bd. 1 (1929) S. 799. **(44)** WELLS u. OSBORNE: J. inf. Dis. Bd. 12 (1913) S. 341. **(45)** NICOLAS: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 109 (1932) S. 1249. **(46)** SÆKI: Ber. Physiol. Bd. 66 (1932) S. 134, Bd. 68 (1932) S. 388. **(47)** MORITZ: Planta (Berl.) Bd. 15 (1932) S. 647. **(48)** LANDSTEINER: Zbl. Bakter. Bd. 27 (1900) S. 361; Wien. klin. Wschr. 1901 S. 1132. **(49)** EHRLICH u. MORGENROTH: Berl. klin. Wschr. 1900 S. 453. **(50)** LANDSTEINER: Wien. klin. Wschr. 1901 S. 1132; Science (N. Y.) Bd. 73 (1931) S. 403. **(51)** SNYDER: Blood Grouping etc. Baltimore: Williams & Wilkins 1929. **(52)** LEVINE, PH.: Erg. inn. Med. Bd. 34 (1928) S. 111 (Lit.). **(53)** SCHIFF: Die Technik der Blutgruppenuntersuchung. Berlin: Julius Springer 1929. Die Blutgruppen etc. Berlin; Julius Springer 1933. **(54)** HIRSCHFELD: Konstitutionserologie usw. Berlin: Julius Springer 1928. **(55)** THOMSEN: Handb. d. prakt. Mikr. Bd. 2 (1929) S. 1259. **(56)** STEFFAN: Handb. d. Blutgruppenkunde. München: Lehmann 1932. **(57)** LATTES: Die Individualität des Blutes. Berlin: Julius Springer 1925. **(58)** WITEBSKY: Erg. Hyg. Bd. 34 (1932) S. 271. **(59)** v. DUNGERN u. HIRSCHFELD: Z. Immun.forsch. Bd. 6 (1910) S. 284. **(60)** BERNSTEIN: Z. Abstammgslehre Bd. 37 (1925) S. 237. **(61)** LANDSTEINER u. PH. MILLER: J. of exper. Med. Bd. 42 (1925) S. 853. **(62)** v. DUNGERN u. HIRSCHFELD: Z. Immun.forsch. Bd. 8 (1911) S. 541, 547. **(63)** TROISIÈRE: Ann. Inst. Pasteur Bd. 42 (1928) S. 363. **(64)** SCHÄPER: Z. Züchtg. Bd. 20 (1931) S. 419. **(65)** LITTLE: J. of Immun. Bd. 17 (1929) S. 377, 391, 401, 411. **(66)** SCHERMER: Z. Immun.forsch. Bd. 58 (1928) S. 130. **(67)** JETTMAR: Z. Immun.forsch. Bd. 65 (1930) S. 288. **(68)** KÄMPFFER: Z. Rassenphysiol. Bd. 5 (1932) S. 53. **(69)** CASTLE u. KEELER: Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. Bd. 19 (1933) S. 92. **(70)** SCHIFF u. ADELSBERGER: Z. Immun.forsch. Bd. 40 (1924) S. 335. **(71)** AMZEL, HALBER u. HIRSZFELD: Z. Immun.forsch. Bd. 42 (1925) S. 369. **(72)** WITEBSKY: Z. Immun.forsch. Bd. 49 (1927) S. 517. **(73)** HIRSZFELD u. HALBER: Z. Immun.forsch. Bd. 59 (1928) S. 17. **(74)** KOMIYA: Z. Immun.forsch. Bd. 67 (1930) S. 319. **(75)** SCHERMER, KAYSER u. KAEMPFER: Z. Immun.forsch. Bd. 68 (1930) S. 437. **(76)** WITEBSKY u. OKABE: Klin. Wschr. 1927 S. 1095. **(77)** WITEBSKY: Handb. norm. u. path. Physiol. Bd. 13 (1929) S. 493. **(78)** LANDSTEINER: Wien. klin. Rdsch. 1902 Nr. 40. **(79)** HOOKER u. ANDERSON: J. of Immun. Bd. 6 (1921) S. 419. **(80)** LANDSTEINER u. PH. MILLER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 22 (1924) S. 100. **(81)** LANDSTEINER u. LEVINE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 30 (1932) S. 209. **(82)** TODD u. WHITE: J. of Hyg. Bd. 10 (1910) S. 185. **(83)** TODD: Proc. roy. Soc. B Bd. 106 (1930) S. 20, Bd. 107 (1930) S. 197. **(84)** THOMOFF: Z. Immun.forsch. Bd. 67 (1930) S. 396. **(85)** LANDSTEINER u. PH. LEVINE: J. of exper. Med. Bd. 47 (1928) S. 757, Bd. 48 (1928) S. 731; J. of Immun. Bd. 20 (1931) S. 179, Bd. 17 (1929) S. 1. **(86)** SCHIFF: Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim Ser. A Bd. 15 (1932); Naturwiss. 1932 S. 658. **(87)** HOFFERBER u. WINTER: Arch. Tierheilk. Bd. 64 (1932) S. 510. **(88)** LOEB: Amer. Naturalist Bd. 54 (1920) S. 45, 55; Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole Bd. 40 (1921) S. 143. **(89)** KOZELKA: J. of exper. Zool. Bd. 61 (1932) S. 431. **(90)** SCHIFF: Über die gruppenspezifischen Substanzen usw. Jena: Fischer 1931. **(91)** JENSEN: Pflügers

Arch. Bd. 62 (1896) S. 172. (92) MORGAN, TH. H.: Experimental Embryology S. 57. New York: Columbia University Press 1927. (93) L. u. H. HIRSZFELD: Lancet Bd. 2 (1919) S. 675; L'Anthrop. Bd. 29 (1918/19) S. 505. (94) COCA u. DEIBERT: J. of Immun. Bd. 8 (1923) S. 487. (95) SNYDER: Amer. J. physiol. Anthropol. Bd. 9 (1926) S. 233. (96) NIGG: J. of Immun. Bd. 11 (1926) S. 319. (97) BIALOSUKNIA u. KACZKOWSKI: J. of Immun. Bd. 9 (1924) S. 593; (97 a) Boll. Ist. sieroter. milan. Bd. 10 (1931) S. 260. (98) NEUFELD u. HAENDEL: Z. Immun.forsch. Bd. 3 (1909) S. 159; Arb. Kais. Gesdh.amt Bd. 34 (1910) S. 166, 293. (99) AVERY. CHICKERING, COLE u. DOCHEZ: Monogr. Rockefeller Inst. 1917 Nr. 7. (100) NEUFELD u. SCHNITZER: Handb. d. path. Mikr. Bd. 4 (1928) S. 913. (101) LICHTENSTEIN: Arch. Anat. u. Physiol. 1914 S. 525. (102) BALLS: J. of Immun. Bd. 10 (1925) S. 797. (103) HOOKER u. ANDERSON: J. of Immun. Bd. 16 (1929) S. 291. (104) COOPER, ROSENSTEIN, WALTER u. PEIZER: J. of exper. Med. Bd. 55 (1932) S. 531. (105) GÜNDEL u. SCHWARZ: Z. Hyg. Bd. 113 (1932) S. 498. (105 a) PARK: J. State Med. Bd. 38 (1930) S. 621, Bd. 39 (1931) S. 3. (106) PFEIFFER, R.: Zbl. Bakter. Bd. 121 (1931) S. 249. (107) HEIDELBERGER u. AVERY: J. of exper. Med. Bd. 38 (1923) S. 73, Bd. 40 (1924) S. 301. (108) HEIDELBERGER, GOEBEL u. AVERY: J. of exper. Med. Bd. 42 (1925) S. 727. (109) ARKWRIGHT: J. of Path. Bd. 30 (1927) S. 345. (110) LANCEFIELD: J. exper. of Med. Bd. 47 (1928) S. 469. (111) HEIDELBERGER u. KENDALL: J. of exper. Med. Bd. 54 (1931) S. 515. (112) BRUCE WHITE: Med. Research Council, Spec. Rep. Series No. 103, 1926; s. Syst. of Bact. Bd. 4 (1929) S. 115. (113) KAUFFMAN: Zbl. Hyg. Bd. 25 (1931) S. 287. (114) BRUCE WHITE: J. of Path. Bd. 34 (1931) S. 325. (115) FURTH u. LANDSTEINER: J. of exper. Med. Bd. 49 (1929) S. 727. (116) SMITH u. REAGH: J. Med. Res. Bd. 10 (1903/04) S. 89. (117) WEIL u. FELIX: Z. Immun.forsch. Bd. 29 (1920) S. 24. (118) ANDREWES: J. of Path. Bd. 25 (1922) S. 505, Bd. 28 (1925) S. 345. (119) CRAIGIE: J. of Immun. Bd. 21 (1931) S. 417. (120) LANDSTEINER u. PH. LEVINE: J. of Immun. Bd. 22 (1932) S. 75 (Lit.). (121) BAILEY u. SHORB: Amer. J. Hyg. Bd. 13 (1931) S. 831, Bd. 17 (1933) S. 317, 358. (121 a) BELFANTI, Reale Accad. d'Italia, Convegno Volta 1933. (122) v. EISLER u. HOWARD: Z. Immun.forsch. Bd. 76 (1932) S. 461. (123) FORSSMAN: Biochem. Z. Bd. 37 (1911) S. 78. (124) MYERS, W.: Zbl. Bakter. Bd. 28 (1900) S. 237. (125) SCHMIDT, H.: Die heterogenetischen Hammelblut-Antikörper usw. Leipzig: Kabitsch 1924. (126) KRITSCHIEWSKI u. Mitarb.: J. of exper. Med. Bd. 24 (1916) S. 233; Z. Immun.forsch. Bd. 36 (1923) S. 1, Bd. 52 (1927) S. 339, Bd. 56 (1928) S. 130. (127) FRIEDE: Zbl. Bakter. Bd. 96 (1925) S. 154. (128) HYDE: Amer. J. Hyg. Bd. 5 (1925) S. 217; Bd. 8 (1928) S. 205. (129) SCHIFF u. ADELSBERGER: Z. Immun.forsch. Bd. 40 (1924) S. 335. (130) MUTERMILCH: Ann. Inst. Pasteur Bd. 38 (1924) S. 1002. (131) FORSSMAN: Handb. d. path. Mikr. Bd. 3 (1928) S. 475, 477. (132) LANDSTEINER u. PH. MILLER: J. of exper. Med. Bd. 42 (1925) S. 863. (133) J. of exper. Med. Bd. 42 (1925) S. 871. (134) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: J. of exper. Med. Bd. 42 (1925) S. 123. (135) KRITSCHIEWSKI u. MESSIG: Z. Immun.forsch. Bd. 56 (1928) S. 130. (136) WITEBSKY u. Mitarb.: Z. Immun.forsch. Bd. 49 (1927) S. 517, Bd. 65 (1930) S. 473; Klin. Wschr. 1927 S. 1095. (137) BALLNER u. v. SAGASSER: Arch. f. Hyg. Bd. 51 (1904) S. 245. (138) COHN, H.: Z. Hyg. Bd. 104 (1925) S. 680. (139) LUBOWSKI u. STEINBERG: Dtsch. Arch. klin. Med. Bd. 79 (1904) S. 396. (140) AVERY, HEIDELBERGER u. GOEBEL: J. of exper. Med. Bd. 42 (1925) S. 709. (141) SUGG u. NEILL: J. of exper. Med. Bd. 49 (1929) S. 183, Bd. 53 (1931) S. 527. (142) v. EISLER: Z. Immun.forsch. Bd. 67 (1930) S. 38, Bd. 70 (1931) S. 48, Bd. 73 (1931) S. 37, Bd. 73 (1932) S. 392, 546. (143) LANDSTEINER u. LEVINE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 28 (1930) S. 309. (144) FORSSMAN: Wien. klin. Wschr. 1929 S. 669. (145) SACHS: Erg. Hyg. Bd. 9 (1928) S. 40. (146) MEYER, K.: Z. Immun.forsch. Bd. 7 (1910)

- S. 732, Bd. 9 (1911) S. 530, Bd. 11 (1911) S. 211, Bd. 14 (1912) S. 355, Bd. 19 (1913) S. 313, Bd. 20 (1914) S. 367. (147) BOTTERI: Z. exper. Med. Bd. 77 (1931) S. 490. (148) MEYER, K.: Z. Immun.forsch. Bd. 15 (1912) S. 245. (149) SACHS u. KLOPSTOCK: Z. Immun.forsch. Bd. 55 (1928) S. 341. (150) NINNI: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 110 (1932) S. 35. (151) Handb. d. path. Mikr. Bd. 1 (1929) S. 1085 (Lit.). (152) DOERR u. PICK: Biochem. Z. Bd. 50 (1913) S. 129, Bd. 60 (1914) S. 257. (153) GEORGI: Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. Bd. 9 (1919) S. 33. (154) SORDELLI u. Mitarb.: Rev. Inst. bacter. Buenos Aires Bd. 1 (1918) S. 229. (155) LANDSTEINER: Biochem. Z. Bd. 119 (1921) S. 294. (156) TANIGUCHI: J. of Path. Bd. 24 (1921) S. 253. (157) LANDSTEINER u. SIMMS: J. of exper. Med. Bd. 38 (1923) S. 127, 136. (158) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: J. of exper. Med. Bd. 41 (1925) S. 427. (159) MISAWA: zit. Z. Immun.forsch. Bd. 76 (1932) S. 387. (160) WITEBSKY: Z. Immun.forsch. Bd. 51 (1927) S. 161. (161) KAMADA: Z. Immun.forsch. Bd. 71 (1931) S. 522. (162) BORDET u. RENAUX: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 95 (1926) S. 887. (163) KRAH u. WITEBSKY: Z. Immun.forsch. Bd. 65 (1930) S. 473. (164) WITEBSKY: Z. Immun.forsch. Bd. 48 (1926) S. 369, Bd. 49 (1927) S. 1, 517. (164a) SACHS: Handbuch d. path. Mikr. Bd. 2 (1929) S. 834. (165) BENNETT u. SCHMIDT: J. of Immun. Bd. 4 (1919) S. 29. (166) SCHMIDT u. DEMENT: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 19 (1922) S. 345. (167) JORPES: Biochemic. J. Bd. 26 (1932) S. 1488. (168) THOMSEN: Z. Rassenphysiol. Bd. 2 (1930) S. 105. (169) BIANCALANA u. TENEFF: Boll. Soc. Int. Micr. Sez. Ital. Bd. 2 (1930) S. 397. (170) BRANDT, R. MÜLLER u. GUTH: Klin. Wschr. 1925 S. 655. (171) WITEBSKY: Z. Immun.forsch. Bd. 58 (1928) S. 297. (172) WITEBSKY u. STEINFELD: Zbl. Bakter. Bd. 104 (1927) S. 144; Z. Immun.forsch. Bd. 58 (1928) S. 271. (173) HEIMANN u. STEINFELD: Z. Immun.forsch. Bd. 58 (1928) S. 181. (174) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 25 (1927) S. 140. (175) WEIL: Z. Immun.forsch. Bd. 58 (1928) S. 172. (176) MORAN: Z. Immun.forsch. Bd. 67 (1930) S. 115. (177) WITEBSKY u. KOMIYA: Z. Immun.forsch. Bd. 67 (1930) S. 480. (178) PLAUT: Z. Immun.forsch. Bd. 63 (1929) S. 428. (179) ABE: Ber. Physiol. Bd. 63 (1932) S. 810. (180) WITEBSKY u. BEHRENS: Z. Immun.forsch. Bd. 73 (1932) S. 415. (181) WITEBSKY u. ZEISSIG: Z. Immun.forsch. Bd. 76 (1932) S. 266. (182) DE GAETANI: Z. Immun.forsch. Bd. 77 (1932) S. 43. (183) HIRSZFELD: Z. Immun.forsch. Bd. 64 (1929) S. 61, 84. (184) WITEBSKY: Z. Immun.forsch. Bd. 62 (1929) S. 35, Bd. 76 (1932) S. 82. (185) WITEBSKY u. MORELLI: Z. Immun.forsch. Bd. 78 (1933) S. 179. (186) LEWIS, J. H.: J. of Immun. Bd. 24 (1933) S. 193. (186a) WITEBSKY u. KLINKE: Z. Immun.forsch. Bd. 78 (1933) S. 509. (187) SACHS, KLOPSTOCK u. WEIL: Dtsch. med. Wschr. 1925 S. 589, 928; 1926, S. 650; 1927 S. 394. (188) KLOPSTOCK, F.: Dtsch. med. Wschr. 1925 S. 1701. (189) DONATH u. LANDSTEINER: Münch. med. Wschr. 1904 S. 1590; Erg. Hyg. Bd. 7 (1925) S. 184. (190) SALÉN: Acta med. scand. (Stockh.) Bd. 75 (1931) S. 644. (191) FISCHER, Oe.: Klin. Wschr. 1928 S. 2061. (192) NANBA: Dtsch. med. Wschr. 1925 S. 594. (193) SUNAMI: Tohoku J. eper. Med. Bd. 16 (1930) S. 277. (194) WEIL: Z. Immun.forsch. Bd. 47 (1926) S. 316. (195) GUGGENHEIM: Z. Immun.forsch. Bd. 61 (1929) S. 361. (196) WITEBSKY u. OKABE: Z. Immun.forsch. Bd. 54 (1927) S. 182. (197) WITEBSKY: Z. Immun.forsch. Bd. 48 (1926) S. 369. (198) BENJAMIN u. WITZINGER: Z. Kinderheilk. Bd. 3 (1912) S. 73. (199) WITEBSKY: Z. Immun.forsch. Bd. 51 (1927) S. 161, Bd. 65 (1930) S. 475. (200) HEIMANN: Z. Immun.forsch. Bd. 50 (1927) S. 525. (201) KLOPSTOCK, A.: Z. Immun.forsch. Bd. 55 (1928) S. 304. (202) SACHS: Zbl. Bakter. Bd. 104 (1927) Beih. S. 135. (203) RAMON: Ann. Inst. Pasteur Bd. 47 (1931) S. 347. (204) PLAUT u. KASSOWITZ: Z. Immun.forsch. Bd. 71 (1931) S. 193. (205) PLAUT u. RUDY: Z. Immun.forsch. Bd. 73 (1932) S. 242, Bd. 74 (1932) S. 333. (206) RUDY: Biochem. Z. Bd. 245 (1932) S. 431.

- (207) SACHS u. KLOPSTOCK: *Biochem. Z.* Bd. 159 (1925) S. 491. (208) BREIER: *Z. Immun.forsch.* Bd. 71 (1931) S. 477. (208a) PRÜSSE: *Z. Immun.forsch.* Bd. 78 (1933) S. 437. (209) WITEBSKY: *Z. Immun.forsch.* Bd. 59 (1928) S. 139, 143. (210) MORGENROTH u. BIELING: *Biochem. Z.* Bd. 131 (1922) S. 539. (211) MAI: *Z. Immun.forsch.* Bd. 66 (1930) S. 213. (212) HARA: *Z. Immun.forsch.* Bd. 67 (1930) S. 125. (213) WASSERMANN: *Z. Hyg.* Bd. 42 (1903) S. 288. (214) TSUNEOKA: *Z. Immun.forsch.* Bd. 22 (1914) S. 567. (215) DOERR u. HALLAUER: *Z. Immun.forsch.* Bd. 47 (1926) S. 291. (216) CESARI: *Ann. Inst. Pasteur* Bd. 44 (1930) S. 534. (217) EAGLES: *J. of exper. Med.* Bd. 55 (1932) S. 667. (218) SACHS: *Dtsch. med. Wschr.* 1925 S. 589. (219) SACHS: *Handb. d. Physiol.* Bd. 13 (1929) S. 433. (220) GONZALEZ u. ARMANGUÉ: *C. r. Soc. Biol. Paris* Bd. 106 (1931) S. 1006, u. MORATO: Bd. 110 (1932) S. 216. (221) REINER: *Arb. Ungar. Biol. Forsch. Inst.* 1929 S. 320. (222) MEYER: *Z. Immun.forsch.* Bd. 57 (1928) S. 42. (223) KLOPSTOCK u. WITEBSKY: *Klin. Wschr.* 1927 S. 119. (224) VAN DER SCHEER: *Z. Immun.forsch.* Bd. 71 (1931) S. 190. (225) FRÄNKEL u. TAMARI: *Klin. Wschr.* 1927 S. 1148, 2473. (226) ZOZAYA: *J. of exper. Med.* Bd. 55 (1932) S. 325. (227) FREUND: *Science (N. Y.)* Bd. 75 (1932) S. 418. (228) GLENNY u. Mitarb.: *J. of Path.* Bd. 34 (1931) S. 267, 131. (229) RAMON u. DESCOMBEY: *C. r. Soc. Biol. Paris* Bd. 103 (1930) S. 1202. (230) RAMON: *Ann. Inst. Pasteur* Bd. 40 (1926) S. 1. (230a) LANDSTEINER u. JACOBS: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* Bd. 30 (1933) S. 1055. (231) ZOZAYA u. CLARK: *J. of exper. Med.* Bd. 57 (1933) S. 21. (232) FELTON: 20th Meeting Am. Soc. of Immunologists, Washington 1933. (233) SCHEMANN u. Mitarb.: *Z. Hyg.* Bd. 108 (1927) S. 220, Bd. 109 (1928) S. 163, Bd. 109 (1928) S. 157, Bd. 110 (1929) S. 567, Bd. 112 (1931) S. 315, s. 1. c. (231). (234) TILLET u. FRANCIS: *J. of exper. Med.* Bd. 50 (1929) S. 687. (235) NISHIMURA: *J. of exper. Med.* Bd. 50 (1929) S. 419. (235 a) NOZU: *Shakai-Jgaku-Zasshi* N. 508 (1929). (236) AVERY u. HEIDELBERGER: *J. of exper. Med.* Bd. 42 (1925) S. 371. (237) BORDET: *Traité de l'Immunité*, S. 486. Paris: Masson 1920. (238) NICOLLE, M.: *Les Antigènes et les Anticorps*. Paris: Masson 1920. (239) SCHERMER, HOFFERBER u. KAEMFFER: *Arch. Tierheilk.* Bd. 64 (1931) S. 518; *Z. Züchtg B* Bd. 24 S. 103. (240) LANDSTEINER: *Klin. Wschr.* 1927 S. 103. (241) WITEBSKY u. STEINFELD: *Z. Immun.forsch.* Bd. 58 (1928) S. 293. (242) LANDSTEINER u. LEVINE: *J. of exper. Med.* Bd. 46 (1927) S. 213. (242a) BRUCE WHITE: *Med. Res. Council Rep. Series*, No. 103, (1926) S. 127. (243) AKUNE: *Z. Immun.forsch.* Bd. 73 (1931) S. 82. (244) ANDERSEN: *Z. Rassenphysiol.* Bd. 4 (1931) S. 49. (245) BIALOSUKNIA u. HIRSZFELD: *C. r. Soc. Biol. Paris* Bd. 89 (1923) S. 1361. (246) FRIEDENREICH: *Z. Immun.forsch.* Bd. 71 (1931) S. 297 (Lit.). (246a) P. Th. MÜLLER: *Anh. Hyg* Bd. 64 (1909) S. 62. (247) JUNGEBLUT u. ROSS: *J. of Immun.* Bd. 16 (1929) S. 369. (248) MEYER, K.: *Z. Immun.forsch.* Bd. 71 (1931) S. 331. (249) v. EISLER: *Z. Immun.forsch.* Bd. 72 (1931) S. 187. (250) BAILEY u. SHORB: *Amer. J. Hyg.* Bd. 17 (1933) S. 317, 358. (251) FRIEDENREICH u. WIT: *Z. Immun.forsch.* Bd. 78 (1933) S. 152. (252) BROCKMANN: *Z. Immun.forsch.* Bd. 9 (1911) S. 87. (253) LATTES u. CAVAZUTTI: *J. of Immun.* Bd. 9 (1924) S. 407. (254) LANDSTEINER u. WIT: *J. of Immun.* Bd. 11 (1926) S. 221. (255) LANDSTEINER u. LEVINE: *J. of exper. Med.* Bd. 47 (1928) S. 768. (256) LANDSTEINER u. LEVINE: *J. of Immun.* Bd. 17 (1929) S. 1, Bd. 20 (1931) S. 179. (257) ONSLOW: *Nature (Lond.)* Bd. 129 (1932) S. 601. (257a) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: *J. of Immun.* Bd. 9 (1924) S. 222. (258) LANDSTEINER: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* Bd. 28 (1931) S. 981. (259) MORGAN: *The Theory of the Gene*, S. 371. Yale University Press, New Haven, Conn. 1926. (260) LANDSTEINER u. LEVINE: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* Bd. 30 (1932) S. 209. (261) TIMAR: *Biochem. Z.* Bd. 202 (1928) S. 365. (262) MEYER, H.: *Biochem. Z.* Bd. 178 (1926) S. 82. (263) TRENDTEL: *Biochem.*

Z. Bd. 180 (1927) S. 371. **(264)** VALER: Biochem. Z. Bd. 190 (1927) S. 444. **(265)** KAISER: Biochem. Z. Bd. 192 (1928) S. 58. **(266)** ASZODI: Biochem. Z. Bd. 212 (1929) S. 102, 158. **(267)** LANG: Arch. f. exper. Path. Bd. 145 (1929) S. 88, Bd. 148 (1930) S. 222. **(268)** KÜSTER: Z. physiol. Chem. Bd. 172 (1927) S. 138. **(269)** SCHENCK u. KUNSTMANN: Z. physiol. Chem. Bd. 215 (1933) S. 87. **(270)** SCHÜTZE: Dtsch. med. Wschr. 1902 S. 804. **(271)** GYÖRGY u. WITEBSKY: Münch. med. Wschr. 1929 S. 195. **(272)** FRIEDBERGER u. GURWIRZ: Z. Immunforsch. Bd. 71 (1931) S. 458. **(273)** GRÄFENBERG u. THIES: Z. Immunforsch. Bd. 9 (1911) S. 749. **(274)** PICADO: Ann. Inst. Pasteur Bd. 44 (1930) S. 584. **(275)** NATTAN-LARRIER u. LEPINE: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 98 (1928) S. 926. **(276)** NATTAN-LARRIER u. RICHARD: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 107 (1931) S. 668. **(277)** FISCHER, W., u. Mitarb.: Arb. Staatsinst. f. exper. Ther. Frankf. Bd. 22 (1929) S. 31, Bd. 23 (1930) S. 65. **(278)** LANDSTEINER u. PH. LEVINE: J. of Immun. Bd. 21 (1931) S. 513. **(279)** GLOCK: Biol. Zbl. Bd. 34 (1915) S. 385. **(280)** LÜHNING: Inaug.-Diss., Bern 1914. **(281)** BRUCK: Berl. klin. Wschr. 1907 S. 793. **(282)** MARSHALL u. TEAGUE: Philippine J. Sci. Bd. 3 (1908) S. 357. **(283)** FITZGERALD: J. Med. Res. Bd. 21 (1909) S. 41. **(284)** LOEB: Science (N. Y.) Bd. 45 (1917) S. 191. **(285)** GUYER: Science (N. Y.) Bd. 71 (1930) S. 175. **(286)** HEKTOEN u. DELVES: J. inf. Dis. Bd. 50 (1932) S. 237. **(287)** ZOZAYA u. MEDINA: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 30 (1932) S. 47. **(288)** ZOZAYA u. CLARK: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 30 (1932) S. 44.

IV. Die Spezifität der Antikörper.

Normale Antikörper. Die Auffindung von Antikörpern in dem Serum normaler, nicht immunisierter Tiere geht auf Versuche von LANDOIS (1) zurück. Seine Fragestellung betraf die Ursache des Schocks nach Transfusion mit artfremdem Blut, und er fand eine einleuchtende Erklärung dafür in der Tatsache, daß beim Vermischen von Serum mit Blut einer anderen Spezies oft Verklumpung oder Auflösung der roten Blutkörperchen erfolgt. Spätere Arbeiten¹ bestätigten diese Befunde und vermehrten das Beobachtungsmaterial. Was an den Ergebnissen am meisten auffällt, ist der Umstand, daß das Auftreten der Hämagglutination und Hämolyse nicht, wie man von vornherein vermuten würde, von der relativen Stellung der Spezies in der Tierreihe abhängt. Die Reaktionen können auch mit dem Serum und Blut verwandter Arten² oder selbst verschiedener Individuen³ einer Spezies stattfinden und bei fernstehenden Arten ausbleiben.

Ebenso wie für Blutkörperchen enthalten normale Seren Agglutinine und Lysine für Bakterien (8). Die Untersuchung dieser Antikörper wurde begonnen als die Studien über die Immunität gegen Infektionskrankheiten Interesse für die Eigenschaften des Blutserums erweckten und die Frage nach dem Anteil des Serums und der Zellen an der Abwehr von Infektionserregern im Vordergrund der Diskussion stand.

Man konnte denken, daß die Agglutination durch normale Seren und die unter Mitwirkung des sogenannten Komplements stattfindende Auflösung von Bakterien und Blutkörperchen einer oder wenigen Substanzen zuzuschreiben ist, die viele Zellarten anzugreifen vermögen. Ein Versuch von BORDET (9) steht in Widerspruch mit dieser einfachen Vorstellung.

Auf Zusatz von Choleravibrionen zu normalem Pferdeserum wurden die Vibrionen unter Bindung der Agglutinine zusammengeballt, und nach Entfernung der Bakterien durch Zentrifugieren war die Wirkung des Serums auf Choleravibrionen aufgehoben, Typhusbacillen wurden aber noch kräftig agglutiniert; setzte man die Bakterien in umgekehrter Reihenfolge zu, so wirkte das von den agglutinierten Typhusbacillen abgessene Serum auf die Vibrionen und nicht auf Typhusbacillen.

¹ Siehe LÜDKE (2), RISSLING (3), BROCKMANN (4).

² (5, 6), SCHWARZMANN (7).

³ LANDSTEINER.

Ähnliche Versuche über die agglutinierende und lytische Wirkung normaler Seren auf verschiedene Blutarten¹ und Bakterien² führten in Übereinstimmung mit BORDET's Experiment meist zu Ergebnissen, wie sie in der folgenden Tabelle wiedergegeben sind; andererseits war öfters auch eine deutliche Abnahme des Agglutinintiters für andere Zellarten als die zur Absorption verwendete nachweisbar³.

Tabelle 10.

| | unbehandelt | Ziegen Serum behandelt mit | | | | |
|----------------|-------------|----------------------------|---------------|--------------|--------------------------|-------------------------|
| | | Taubenblut | Kaninchenblut | Menschenblut | Tauben- u. Kaninchenblut | Tauben- u. Menschenblut |
| Taubenblut . . | + | 0 | + | + | 0 | 0 |
| Kaninchenblut. | + | + | 0 | + | 0 | + |
| Menschenblut . | + | + | + | 0 | + | 0 |

(Bezeichnungen wie in Tabelle 7).

MALKOFF, der den in der Tabelle dargestellten Versuch ausführte, zog daraus den von anderen Autoren (EHRlich u. a.) angenommenen Schluß, daß in einem normalen Serum ebenso viele spezifische Agglutinine enthalten sind, als verschiedene Zellarten von dem Serum agglutiniert werden. Da nun manche normalen Seren, z. B. Rinderserum, sehr viele Bakterien und Blutarten agglutinieren und selbst Agglutinine enthalten, die Individuen anderer Spezies unterscheiden⁴, so müßte eine überaus große Zahl verschiedener wirksamer Substanzen im Serum vorhanden sein. Diese Annahme, die schon an sich bedenklich erscheint, wird dadurch beinahe ad absurdum geführt, daß jeder einzelne Antikörper auf eine in anderen Tierspezies oder Bacillen vorhandene Substanz scharf eingestellt sein sollte⁵.

Mit der Ansicht MALKOFF's sind die folgenden Beobachtungen schwer zu vereinbaren. Die Bindung der normalen Agglutinine an Blutkörperchen ist reversibel, und wenn man die durch normales Serum verklumpten Zellen in physiologischer Kochsalzlösung erwärmt, wird ein großer Teil der Agglutinine freigemacht. Prüft man solche Lösungen mit Blutkörperchen verschiedener Tiere, so wirken sie in der Regel am stärksten auf das zur Bindung benützte Blut, aber auch auf viele andere nicht verwandte Blutarten, woraus hervorgeht, daß die aus der Lösung aufgenommenen Agglutinine nicht streng spezifisch sind.

Obwohl THOMSEN (24) fand, daß agglutinierte Zellen andere als die eigentlich wirksamen Agglutinine adsorbieren können, ist es doch

¹ (10), EHRlich (11), EHRlich u. MORGENROTH (12), NEISSER (13).

² GIBSON (14), MACKIE u. FINKELSTEIN (15).

³ L. u. REICH (16), BROCKMANN (4), SHIMIDZU (17), DUNLOP (18), GORDON u. CARTER (19), s. BOISSEVAIN (19 a).

⁴ BROCKMANN (4), LANDSTEINER u. LEVINE (20).

⁵ Siehe PFEIFFER u. FRIEDBERGER (21), BORDET (22), GRUBER (23).

zweifelhaft, ob die „unspezifische“ Bindung ausschließlich auf diesen Umstand zurückzuführen ist. In jedem Fall bleibt ein Widerspruch zwischen den Ergebnissen der Absorption und Abspaltung bestehen, der wenigstens zum Teil wohl darauf beruht¹, daß die gebräuchliche Bestimmung des Agglutinintiters durch Ermittlung der höchsten eben noch wirksamen Verdünnung sehr ungenau ist und daher nur große Unterschiede nachgewiesen werden können.

Zur Aufklärung der bestehenden Unstimmigkeit werden neue, sorgfältige Untersuchungen nötig sein. Auf Grund der vorliegenden Resultate ist es aber am wahrscheinlichsten anzunehmen, daß die normalen Serumagglutinine, ähnlich wie Pflanzenagglutinine, in dem Sinne spezifisch sind, daß sie in verschiedenem Grade auf viele Zellarten einwirken². Aus einem solchen Gemisch wird ein Blut alle jene Agglutinine absorbieren, für die es Bindungsvermögen besitzt, und unter der Voraussetzung, daß normales Serum eine genügende Zahl solcher Stoffe enthält, werden nach der Absorption noch Agglutinine zurückbleiben, die mit neu zugefügtem Blut anderer Arten reagieren.

Für die Richtigkeit dieser Vorstellung sprechen manche Absorptionsversuche, z. B. die Bindung des menschlichen β -Agglutinins durch Blutkörperchen einer Reihe von Tierarten³ und die Absorption eines großen Teiles der auf eine Blutart wirkenden Agglutinine durch die Blutkörperchen einer sehr nahe verwandten Spezies (Mensch-Schimpanse).

Was die Entstehung der in anscheinend normalen Seren vorkommenden Antikörper betrifft, so sind zwei Möglichkeiten zu erwägen. Ein Teil der an gesunden Menschen gemachten Beobachtungen wird von den meisten Autoren auf die unbemerkte Einführung bakterieller Antigene zurückgeführt, z. B. der Nachweis von Diphtherieantitoxin oder von Substanzen, die das Virus der Poliomyelitis neutralisieren. Da die Meinungen über die Frage nicht übereinstimmen⁴, ist es wichtig, daß dieser Entstehungsmodus beim Menschen für die Schutzstoffe gegen das Gelbfiebervirus⁵ und in Tierversuchen⁶ einwandfrei bewiesen wurde. Andererseits steht die physiologische, genetisch bedingte⁷ Bildung normaler Antikörper außer Zweifel. Einen unmittelbaren und den sichersten Beweis liefert das regelmäßige, von der Beschaffenheit der Agglutinogene abhängige Vorkommen der Isoagglutinine des Menschenserums⁸, aber

¹ (16), S.220.

² Siehe BROWNING (25).

³ v. DUNGERN u. HIRSCHFELD (26), s. FRIEDENREICH (27).

⁴ HIRSZFELD (28), NEUFELD (29), FRIEDBERGER (30), JUNGEBLUT u. ENGLE (31), JUNGEBLUT u. SMITH (32), TOPLEY and WILSON (33).

⁵ HUGHES u. SAWYER (34).

⁶ BAILEY (35).

⁷ HIRSZFELD (28), (36), L. u. PH. LEVINE (37), vgl. SCHERMER (38), SCHERMER u. KAEMPFER (39).

⁸ Über die Ursache dieser Erscheinung s. SCHIFF u. ADELSBERGER (40), BERNSTEIN (41), FRIEDENREICH (27), S. 314, LAUER (42).

auch die Entstehung der meisten normalen auf artfremdes Blut wirkenden Hämagglutinine und Hämolsine ist in gleicher Weise aufzufassen. Die Möglichkeit der Bildung von Antikörpern gegen Blutkörperchen als Folge bakterieller Infektionen ist allerdings durch sehr interessante Beobachtungen von BAILEY¹ sichergestellt. Es treten nämlich, wie BAILEY fand, bei Kaninchen Schafhämolsine im Serum auf, wenn die Tiere mit einem Forssmanantigen enthaltenden Stamm von *B. leptisepticum* infiziert sind oder die Mikroben in der Nasenhöhle beherbergen. Daß solche „heterogenetische“ Immunisierungen eine beträchtliche Rolle spielen, ist deshalb unwahrscheinlich, weil eine Verwandtschaft von Blut- und Bakterienantigenen doch nicht häufig genug vorzukommen scheint.

Beweisend für die spontane Entstehung sind die Gesetzmäßigkeiten im Vorkommen der normalen Hämagglutinine und Hämolsine. Solche Regelmäßigkeiten wurden festgestellt, wenn auch die Zahl der verwertbaren Befunde nur gering ist, da die Frage nicht zum Gegenstand besonderer Untersuchungen gemacht wurde, und es wegen der individuellen Schwankungen nicht genügt, das Verhalten einzelner Seren einer Art zu prüfen.

Eine von GÜRBER² zuerst bemerkte Regel ist es, daß eine ähnliche, wenn auch nicht so einfache Korrelation zwischen Antikörpern und Zellantigenen besteht wie bei den Isoantikörpern, nämlich ein annähernd reziprokes Verhältnis zwischen der Wirksamkeit der Seren und der Empfindlichkeit der Blutzellen. Beobachtungen über die Agglutinine einzelner Spezies³ sind die folgenden: Während bei einer Pavianart die Individuen sich verschieden verhielten, agglutinierten Seren von *Macacus rhesus* und *Cynomolgus philippensis* menschliches A-Blut stärker als Blut der Gruppen O und B, und Seren von *Cercopithecus pygerthyrus* vorwiegend Menschblut B. Mit dem Blut einer *Cebus*- (*Ceb. hypoleucus*?) und einer Lemurart gab das Serum einiger *Cercopitheciden* (*Macacus rhesus*, *Cercop. pygerth.*, *Papio*) regelmäßig deutliche Agglutination, und ebenso das *Cebusserum* mit dem Blute der drei genannten *Cercopithecusarten*. Nach diesen Beispielen, die sich leicht vermehren ließen, ist die Beschaffenheit der normalen Antikörper, ebenso wie die der Zellantigene als ein Speziescharakter anzusehen, mit der Einschränkung, daß beide Gruppen von Substanzen sehr beträchtlichen individuellen Variationen unterliegen, die offenbar auf konstitutioneller Grundlage beruhen.

¹ BAILEY (43).

² (44), s. (45), v. TOTH (46).

³ v. DUNGERN u. HIRSCHFELD (26), S. 541, LANDSTEINER (47), HIRANO (48), s. THOMSEN u. KEMP (49); über die individuell verschiedene Agglutinationsfähigkeit von Hammelseren s. KOMIYA (50); über Bakterienantikörper s. KOLLE u. GOTSCHLICH (51), BÜRGI (52), HETSCH u. LENTZ (53), LOVELL (54), JORDAN (55), LEHMANN u. JUSATZ (56) (Präcipitine).

Aus den besprochenen Ergebnissen ist zu schließen, daß das normale Blutserum ein kompliziertes System von Stoffen darstellt, die zwar nicht spezifisch auf bestimmte Antigene eingestellt sind, aber im übrigen ähnliche Eigenschaften haben wie die nach Immunisierung entstehenden Antikörper. Eine Schätzung ihrer Zahl ist bisher nicht möglich und ebensowenig eine Aussage über ihre physiologische Funktion. Zur Lösung dieses Problems gibt vielleicht die Tatsache einen Anhaltspunkt, daß im Serum auch Agglutinine vorhanden sind, die Zellen des eigenen Körpers (Spermatozoen, Blutkörperchen) agglutinieren oder von ihnen gebunden werden¹ und nach einigen Versuchsergebnissen mit den auf artfremde Zellen wirkenden Substanzen zum Teil identisch zu sein scheinen.

Immunantikörper². Während nach der hier vorgebrachten Ansicht die Spezifität der physiologischen Antikörper auf sozusagen zufälligen Beziehungen beruht, haben die Antikörper der Immunsereen maximale Wirkung auf bestimmte Substrate, nämlich das zur Immunisierung benützte Antigen und diesem verwandte Substanzen. Die Entstehung spezifischer Immunsereen nach der Einführung beliebiger immunisierender Stoffe ist ein Rätsel, von dessen Auflösung man fast ebenso weit entfernt ist als zur Zeit der ersten Entdeckung dieses vitalen Vorganges. Die Erzeugung spezifischer Immunkörper gelingt zwar in Gewebekulturen³, aber die Behauptungen einiger Autoren, daß sie imstande waren, die Mitwirkung lebender Zellen auszuschalten, haben keine Bestätigung gefunden.

Unter den vorgeschlagenen Hypothesen ist in gewissem Sinn die einfachste die Annahme, daß die Antigene in die Zusammensetzung der Antikörper eingehen. Dadurch würde ihr spezifischer Charakter eine einfache Erklärung finden, wenn auch nicht ohne weiteres die Ursache ihrer Affinität. Gegen diese Idee sprechen schwerwiegende Beweisgründe, in erster Linie das Mißlingen der Versuche, in den Immunsereen Antigene aufzufinden, auch bei Verwendung solcher Substanzen, welche in geringen Mengen nachgewiesen werden können.

DOERR und FRIEDLI⁴ und BERGER und ERLÉNMEYER (62) benützten zur Immunisierung ein arsenhaltiges Eiweißpräparat und fanden in den Immunsereen kein Arsen oder nicht mehr als in dem Serum unbehandelte Tiere und in Versuchen von HEIDELBERGER und KENDALL⁵ mit einem

¹ LONDON (57), LANDSTEINER (58).

² Siehe BROWNING (25), S. 202, SACHS (59).

³ CARREL u. INGEBRIGTSEN u. a.

⁴ (60), vgl. HAUROWITZ u. BREINL (61). (Über die Verteilung eines arsenhaltigen Antigens im Organismus.)

⁵ (63). In diesem Zusammenhang ist es auch erwähnenswert, daß Immunsereen gegen Hämoglobin keinen Blutfarbstoff enthalten.

farbstoffhaltigen Antigen war dieses im Immuserum nicht nachweisbar. Mit dem arsenhaltigen Antigen angestellte Untersuchungen von HOOKER und BOYD (64) führten ebenfalls zu Ergebnissen, die mit der fraglichen Hypothese nicht vereinbar sind.

Ein zweiter, neuerdings von TOPLEY (65) und HEIDELBERGER und KENDALL erörterter Einwand ergibt sich aus den quantitativen Beziehungen zwischen Antigenen und Immunkörpern, da Antikörper sich mit einer viel größeren Menge von Antigenen verbinden als zu ihrer Entstehung erforderlich ist¹. Nach einer Berechnung von HOOKER und BOYD (68) kann das Mißverhältnis so groß sein, daß durch ein Antigenmolekül eine Agglutininmenge erzeugt wird, die hinreicht, um mehrere hundert Bacillen auszuflocken.

Es ist noch hinzuzufügen, daß das Phänomen der areziproken Reaktionen (S. 97) unverständlich bliebe, wenn im Antikörper enthaltene Antigene für die Spezifität verantwortlich wären.

Nicht weniger wichtig als diese direkten Argumente ist die Überlegung, daß die vorgeschlagene Hypothese auf die Spezifitätserscheinungen normaler Antikörper, der pflanzlichen Agglutinine und Lysine und der Enzyme nicht anwendbar sein kann..

Von den anderen Versuchen, den Vorgang der Immunisierung verständlich zu machen, hat eine von EHRlich vertretene Anschauung viel Zustimmung gefunden. Er nahm an, daß die Spezifität der Antikörper ihre Erklärung darin findet, „daß die Antikörper normale Bestandteile des Organismus darstellen, die im Zellprotoplasma als Receptoren die Giftwirkung bzw. Antigenbindung vermitteln und durch die Wirkung der spezifischen Bindung, zuweilen in Kombination mit einem Reize, im Übermaß neugebildet und in die Blutbahn sezerniert werden“. Die unbegrenzte Zahl physiologischer Stoffe, die diese Vorstellung fordert (s. S. 67), macht ihre Annahme unmöglich, ganz abgesehen davon, daß Antikörper für Proteine im normalen Serum in der Regel nicht nachweisbar sind.

Wenn man die angeführten Gründe anerkennt, so bleibt nur übrig, die Ausbildung der spezifischen Eigenschaften der Immuseren als eine synthetische Leistung des Tierkörpers anzusehen.

Da im Serum normale Antikörper (Agglutinine, Lysine) vorhanden sind, die den durch Immunisierung gebildeten in ihrer Wirkung sehr nahe stehen, ist es plausibel, daß doch zwischen der Entstehung der normalen und Immunantikörper ein Zusammenhang besteht. So gelangt man zu der allerdings wenig besagenden Ansicht, daß bei der Immunisierung die physiologischen Vorgänge in bestimmter, durch die Natur der Antigene vorgeschriebener Weise abgeändert werden und zur Neu-

¹ Vgl. KNORR (66), ROUX u. VAILLARD (67).

bildung von Antikörpern führen, die den immunisierenden Substanzen so genau als möglich angepaßt sind¹. In Übereinstimmung damit hängen die Eigenschaften der Antikörper nicht nur von den Antigenen, sondern auch von der Art und Individualität der immunisierten Tiere ab². Diese Abhängigkeit erklärt sich in besonderen Fällen einfach aus dem Vorhandensein oder Fehlen dem Antigen verwandter Stoffe im Körper der Versuchstiere (S. 51), ist aber im übrigen wohl auf die je nach ihrer Konstitution verschiedene Art der ausgelösten Reaktionen zu beziehen³.

Die chemische Untersuchung der Antikörper hat bisher nichts zur Aufklärung ihrer spezifischen Eigenschaften beigetragen. Bei Anwendung der üblichen Methoden der Zerlegung von Eiweißgemischen (Aussalzung, Elektrodialyse usw.) wurden sie in bestimmten Globulinfraktionen gefunden und angereichert, es gelang aber nicht, die vermuteten spezifischen Anteile⁴ vom Eiweiß abzutrennen, und verschiedenen Eingriffen gegenüber, wie Erhitzung, Einwirkung von Alkohol, Säuren, Alkalien, Verdauungsfermenten, zeigen die Immunkörper ein ähnliches Verhalten wie Proteine.

Eine weitgehende Reinigung wurde durch Bindung der Antikörper an Antigene und Spaltung der Verbindungen erreicht. In dieser Weise, nämlich durch Adsorption an Blutstromata und Elution in alkalischer Lösung konnten v. EULER und BRUNIVS⁵ den Reinheitsgrad von Hämolytinen auf das Dreihundertfache steigern, so daß ungefähr 10^{-4} mg des gereinigten Präparates nach Komplementzusatz 0,025 ccm Schafblut auflösten⁶. Die Meinung von HUNTOON⁷, daß auf diesem Wege von Serumproteinen freie Lösungen von Antikörpern gewonnen wurden, scheint nach einer Untersuchung, die FELTON (87) anstellte, nicht haltbar zu sein. FELTONs durch Abspaltung aus spezifischen Präcipitaten dargestellter Pneumokokkenantikörper hatte die Eigenschaften eines Proteins und war so wirksam, daß eine Lösung mit einem Gehalt von $4,10^{-4}$ mg Mäuse gegen 10^6 tödliche Dosen von Pneumokokken schützte.

¹ Hypothesen zur Erklärung des modellierenden Einflusses der Antigene und der Antikörperbildung überhaupt erörtern: SAHLI (69), MANWARING (70), BREINL u. HAUROWITZ (71), EASTWOOD (72), ZINSSER (73), MUDD (74), ALEXANDER (74a).

² Änderungen der Antikörper im Verlaufe der Immunisierung beobachtete P. TH. MÜLLER (75); vgl. DUNLOP (18), S. 769, THIELE u. EMBLETON (76).

³ Vgl. darüber HIRSZFELD (77), BROWNING (215), S. 219—221, SACHS (78), FORSSMAN (79), WITEBSKY u. OKABE (80).

⁴ Siehe REINER (81).

⁵ (82), vgl. LOCKE, MAIN u. HIRSCH (83), BREINL u. HAUROWITZ (71).

⁶ Von ähnlicher Größenordnung ist die Wirkungsstärke der Pflanzenagglutinine; Eiweißfraktionen, die vom Verfasser und v. D. SCHEER aus einer Varietät von Bohnen nach dem Verfahren von SCHNEIDER (84) hergestellt wurden, agglutinierten 1 ccm 0,5% gewaschenen Pferdebluts noch merklich in Mengen von weniger als 10^{-5} mg.

⁷ (85), KOSAKAI (86).

Präparate gleicher Aktivität wurden auch durch Behandlung der Pneumokokkenserien mit Metallsalzen erhalten (FELTON).

Die hier kurz skizzierten Untersuchungen über die Natur der Antikörper lassen sich dahin zusammenfassen, daß die Bemühungen, Antikörper frei von Proteinen darzustellen, erfolglos waren. Es würde daher einen großen Fortschritt bedeuten, wenn sich die eben veröffentlichten Ergebnisse von FRANKEL (88) und OLITZKI (89) bestätigen ließen, nach deren Angaben es möglich ist, durch Adsorption an anorganische Substanzen und Elution das angestrebte Ziel zu erreichen.

Ausführliche Besprechungen der die Eigenschaften und die Isolierung der Antikörper betreffenden Arbeiten finden sich bei HARTLEY (90), BERGER (91), BAECHER (92) und LOCKE und HIRSCH (93) (vgl. GERLOUGH und WHITE (94)). Bezüglich der Frage, ob die einem Immunsérum zukommenden verschiedenen Wirkungen (Agglutination, Lyse, Präcipitation, Komplementbindung, Förderung der Phagocytose, Übertragung des anaphylaktischen Zustandes) einer oder mehreren Arten von Antikörpern zuzuschreiben sind, sei auf die Ausführungen von ZINSSER (95), NEUFELD (96), DOERR (97) hingewiesen.

Literatur.

(1) LANDOIS: Die Transfusion des Blutes. Leipzig: Vogel 1875. (2) LÜDKE: Zbl. Bakter. Bd. 42 (1906) S. 69. (3) RISSLING: Zbl. Bakter. Bd. 44 (1907) S. 544. (4) BROCKMANN: Z. Immun.forsch. Bd. 9 (1911) S. 87. (5) LANDSTEINER: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 99 (1928) S. 658. (6) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: J. of Immun. Bd. 9 (1924) S. 221. (7) SCHWARZMANN: Z. Immun.forsch. Bd. 51 (1927) S. 139. (8) PFEIFFER: Z. Hyg. Bd. 20 (1895) S. 203. (9) BORDET: Ann. Inst. Pasteur Bd. 13 (1899) S. 248. (10) MALKOFF: Dtsch. med. Wschr. 1900 S. 229. (11) EHRLICH: Croonian Lecture, Proc. roy. Soc. Bd. 66 (1900) S. 445. (12) EHRLICH u. MORGENROTH: Berl. klin. Wschr. 1900 S. 681. (13) NEISSER: Dtsch. med. Wschr. 1900 S. 790. (14) GIBSON: J. of Hyg. Bd. 30 (1930) S. 337 (Lit.); J. of Immun. Bd. 22 (1932) S. 211. (15) MACKIE u. FINKELSTEIN: J. of Hyg. Bd. 31 (1931) S. 35, Bd. 32 (1932) S. 1. (16) LANDSTEINER u. REICH: Z. Hyg. Bd. 58 (1907) S. 213. (17) SHIMIDZU: Tohoku J. exper. Med. Bd. 18 (1931/32) S. 526. (18) DUNLOP: J. of Path. Bd. 31 (1928) S. 794. (19) GORDON u. CARTER: J. of Path. Bd. 35 (1932) S. 549. (19a) BOISSEVAIN: C. R. Soc. Biol. Paris. Bd. 87 (1922) S. 1255. (20) LANDSTEINER u. LEVINE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 30 (1932) S. 209. (21) PFEIFFER u. FRIEDBERGER: Dtsch. med. Wschr. 1901 S. 834. (22) BORDET: Ann. Inst. Pasteur Bd. 15 (1901) S. 318. (23) GRUBER: Wien. klin. Wschr. 1903 S. 1105. (24) THOMSEN: Z. Immun.forsch. Bd. 70 (1931) S. 140. (25) BROWNING: Syst. of Bact. Bd. 6 (1931) S. 219. (26) v. DUNGERN u. HIRSCHFELD: Z. Immun.forsch. Bd. 8 (1911) S. 546. (27) FRIEDENREICH: Z. Immun.forsch. Bd. 71 (1931) S. 327. (28) HIRSZFELD: Konstitutionsserologie usw., S. 180, 206. Berlin: Julius Springer 1928. (29) NEUFELD: Klin. Wschr. 1929 S. 49. (30) FRIEDBERGER: Z. Immun.forsch. Bd. 64 (1929) S. 294, Bd. 67 (1930) S. 67; Dtsch. med. Wschr. 1929 S. 132. (31) JUNGEBLUT u. ENGLE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 29 (1932) S. 879. (32) JUNGEBLUT u. SMITH: J. of Immun. Bd. 23 (1932) S. 35. (33) TOLLEY u. WILSON: Principles of Bacteriology and Immunity Bd. 2 S. 676. London: Arnold 1932. (34) HUGHES u. SAWYER: J. amer.

med. Assoc. Bd. 99 (1932) S. 978. **(35)** BAILEY: Amer. J. Hyg. Bd. 7 (1927) S. 370; s. Amer. J. Hyg. Bd. 7 (1927) S. 627, Bd. 8 (1928) S. 477, 485, 723. **(36)** HIRSZFELD: Klin. Wschr. 1932 S. 950. **(37)** LANDSTEINER u. PH. LEVINE: J. of Immun. Bd. 20 (1931) S. 185. **(38)** SCHERMER: Klin. Wschr. 1932 S. 335. **(39)** SCHERMER u. KAEMFFER: Z. Züchtg Bd. 24 (1932) S. 103. **(40)** SCHIFF u. ADELSBERGER: Zbl. Bakter. Beih. Bd. 93 (1924) S. 172. **(41)** BERNSTEIN: Z. Abstammgslehre Bd. 37 (1925) S. 237. **(42)** LAUER: Dtsch. Z. gerichtl. Med. Bd. 11 (1928) S. 264. **(43)** BAILEY: Amer. J. Hyg. Bd. 8 (1928) S. 398. **(44)** GÜRBER: Beitr. z. Physiol., S. 121. Braunschweig: Vieweg 1899. **(45)** LANDSTEINER: Handb. d. Biochemie Bd. 2 (1909) S. 408. **(46)** v. TOTH: Z. Immun.forsch. Bd. 75 (1932) S. 277. **(47)** LANDSTEINER: J. of Immun. Bd. 15 (1928) S. 598, Bd. 9 (1924) S. 222. **(48)** HIRANO: Philippine J. Sci. Bd. 47 (1932) S. 449. **(49)** THOMSEN u. KEMP: Z. Immun.forsch. Bd. 67 (1930) S. 251. **(50)** KOMIYA: Z. Immun.forsch. Bd. 67 (1930) S. 319. **(51)** KOLLE u. GOTSCHLICH: Z. Hyg. Bd. 44 (1903) S. 1. **(52)** BÜRGI: Arch. f. Hyg. Bd. 62 (1907) S. 239. **(53)** HETSCH u. LENTZ: Festschrift für ROBERT KOCH, S. 17. Jena: Fischer 1903. **(54)** LOVELL: J. comp. Path. a. Ther. Bd. 45 (1932) S. 27 (Lit.). **(55)** JORDAN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 30 (1933) S. 446. **(56)** LEHMANN u. JUSATZ: Zbl. Bakter. Bd. 124 (1932) S. 41. **(57)** LONDON: Arch. des Sci. Biologiques, St. Petersburg Bd. 9 (1902) S. 84. **(58)** LANDSTEINER: Münch. med. Wschr. 1903 S. 1812. **(59)** SACHS: Handb. d. Physiol. Bd. 13 (1929) S. 447. **(60)** DOERR u. FRIEDLI: 14. Kongr. Dtsch. Dermat. Ges. 1925. **(61)** HAUROWITZ u. BREINL: Z. physiol. Chem. Bd. 205 (1932) S. 259. **(62)** BERGER u. ERLÉNMEYER: Z. Hyg. Bd. 113 (1931) S. 79; Biochem. Z. Bd. 252 (1932) S. 22. **(63)** HEIDELBERGER u. KENDALL: Science (N. Y.) Bd. 72 (1930) S. 253. **(64)** HOOKER u. BOYD: J. of Immun. Bd. 23 (1932) S. 465; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 29 (1931) S. 298. **(65)** TOPLEY: J. of Path. Bd. 33 (1930) S. 339. **(66)** KNORR: Münch. med. Wschr. 1898 S. 321, 362. **(67)** ROUX u. VAILLARD: Ann. Inst. Pasteur Bd. 7 (1893) S. 81. **(68)** HOOKER u. BOYD: J. of Immun. Bd. 21 (1931) S. 113. **(69)** SAHLI: Schweiz. med. Wschr. 1920 S. 1129. **(70)** MANWARING: The Newer Knowledge of Bacteriology and Immunology, S. 1078. Chicago: Jordan & Falk 1928. **(71)** BREINL u. HAUROWITZ: Z. physiol. Chem. Bd. 192 (1930) S. 45. **(72)** EASTWOOD: J. Hyg. Bd. 33 (1933) S. 259. **(73)** ZINSSER: Resistance to infectious diseases, S. 100. New York: Macmillan Company 1931. **(74)** MUDD: J. of Immun. Bd. 23 (1932) S. 423. **(74a)** ALEXANDER: Protoplasma Bd. 14 (1932) S. 302. **(75)** MÜLLER, P. TH.: Arch. f. Hyg. Bd. 64 (1909) S. 62. **(76)** THIELE u. EMBLETON: Z. Immun.forsch. Bd. 20 (1913) S. 1. **(77)** HIRSZFELD: Konstitutionsserologie usw. Berlin: Julius Springer 1928. **(78)** SACHS: Erg. Hyg. Bd. 9 (1928) S. 38. **(79)** FORSSMAN: Wien. klin. Wschr. 1929 S. 671. **(80)** WITEBSKY u. OKABE: Z. Immun.forsch. Bd. 54 (1927) S. 181. **(81)** REINER: Colloid Chemistry, Bd. 2 S. 752. New York: Chem. Catal. Co. 1929. **(82)** EULER u. BRUNIUS: Z. Immun.forsch. Bd. 68 (1930) S. 124. **(83)** LOCKE, MAIN u. HIRSCH: J. inf. Dis. Bd. 39 (1926) S. 126. **(84)** SCHNEIDER: J. of biol. Chem. Bd. 11 (1912) S. 47. **(85)** HUNTOON: J. of Immun. Bd. 6 (1921) S. 185. **(86)** KOSAKAI: J. of Immun. Bd. 3 (1918) S. 109 (Lit.). **(87)** FELTON: J. of Immun. Bd. 22 (1932) S. 453. **(88)** FRANKEL: Proc. roy. Soc. B Bd. 111 (1932) S. 165. **(89)** OLITZKI: Z. Immun.forsch. Bd. 76 (1932) S. 296. **(90)** HARTLEY: Syst. of Bact. Bd. 6 (1931) S. 249. **(91)** BERGER: Klin. Wschr. 1923 S. 1176, 1226. **(92)** BAECHER: Handb. d. path. Mikr. Bd. 2 (1929) S. 203. **(93)** LOCKE u. HIRSCH: The Newer Knowledge etc., S. 1049. Chicago: Jordan & Falk 1928. **(94)** GERLOUGH u. WHITE: J. of Immun. Bd. 22 (1932) S. 331. **(95)** ZINSSER: J. of Immun. Bd. 6 (1921) S. 289; l. c. (73) S. 134. **(96)** NEUFELD: Handb. d. path. Mikr. Bd. 2 (1929) S. 964; Zbl. Bakter. Bd. 114 (1929) S. 260. **(97)** DOERR: Handb. d. path. Mikr. Bd. 1 (1929) S. 838.

V. Serologische Reaktionen mit künstlichen Komplexantigenen und einfachen chemischen Substanzen.

Geraume Zeit nach der Entdeckung der serologischen Phänomene fehlte es trotz der Fülle von Beobachtungen an einer Methode, die Spezifität der Serumreaktionen von chemischen Gesichtspunkten aus systematisch zu untersuchen. Es war wohl klar, daß die serologischen Reaktionen irgendwie von der chemischen Beschaffenheit der reagierenden Stoffe abhängen, obwohl auch dies bezweifelt wurde¹, aber die unzulängliche chemische Kenntnis der zur Verfügung stehenden Antigene und die völlige Unkenntnis der Natur der Antikörper machten es unmöglich, den Zusammenhang näher zu analysieren. Bei dieser Sachlage ist es verständlich, wenn MORGENROTH (3), obwohl auf dem Boden der EHRLICH'schen Anschauungen stehend, den Stand der Frage mit den Worten kennzeichnete, die Serologie sei ein Gebiet, „zu dem vorläufig keine Brücke aus der Chemie führt“.

Ein Ausweg wurde gefunden, als es gelang, durch partielle Synthese in beliebiger Anzahl Antigene herzustellen, in denen willkürlich gewählte, spezifisch reagierende Komponenten bekannter Zusammensetzung und Konstitution enthalten sind. Von vornherein bestand geringe Aussicht, diesen Plan zu verwirklichen². Wie die Untersuchungen von OBERMAYER und PICK (S. 20) gezeigt hatten, sind allerdings die zwei definierenden Eigenschaften der Antigene, die immunisierende Wirkung und die Reaktivität mit Antikörpern, nicht nur nativen Eiweißkörpern eigen, sondern können selbst nach ziemlich drastischen Veränderungen, Nitrierung, Oxydation, Jodierung, erhalten bleiben. Andererseits wußte man, daß diese Eigenschaften durch manche Eingriffe (Verdauung, Alkaliwirkung) zum Verschwinden gebracht werden, und auf Grund aller bekannten Tatsachen war die Ansicht geltend, daß die beiden genannten Antigenfunktionen untrennbar zusammengehören, und besondere Eigentümlichkeiten der Konstitution, die nur Proteinen und auch diesen nicht ohne Ausnahme zukommen, zur Erzeugung von Antikörpern und dementsprechend für die Reaktionen *in vitro* nötig sind.

Die ersten vom Verfasser gemeinschaftlich mit E. PRÁŠEK (5) und

¹ Siehe SLEESWIJK (1) u. TRAUBE (2).

² Von OBERMAYER und PICK (4) in dieser Richtung angestellte Versuche hatten ein negatives Ergebnis.

H. LAMPL (6) angestellten Versuche hatten trotzdem ein Erfolg versprechendes Ergebnis. Sie bestanden in der Einführung von Acylgruppen in Eiweiß durch Behandlung mit Anhydriden oder Chloriden verschiedener Säuren (Butter-, Isobuttersäure, Mono-, Di-, Trichlor-essigsäure, Anis- und Zimtsäure). Die Proben wurden mit dem Komplementbindungsverfahren angestellt, in späteren Versuchen von MEDVECZKY und UHROVITS¹ mit löslichen Acylproteinen und der Präcipitinreaktion. Durch die Acylierung wurde die Artspezifizität ebenso verändert wie bei den früher untersuchten Acetyl- und Alkylproteinen (S. 24); außerdem waren aber die einzelnen Substanzen serologisch deutlich unterschieden und zeigten Verwandtschaftsreaktionen bei chemisch ähnlichen Säureradikalen. Verglichen mit den Versuchen an nitrierten und jodierten Eiweißkörpern war damit ein Fortschritt erzielt. Das Verfahren ermöglichte die Darstellung einer viel größeren Zahl von Antigenen, und die serologischen Unterschiede kamen bei Präparaten zur Beobachtung, welche mit derselben chemischen Methode hergestellt waren, so daß die spezifischen Differenzen nur auf die Art der eingeführten Säurereste bezogen werden konnten. Es blieb jedoch fraglich, ob diese selbständig reagieren oder zusammen mit benachbarten Teilen des Eiweißmoleküls als Bindungsstellen anzusehen sind².

Aus diesem Grunde war es wichtig, daß sich in der von PAULI (9) beschriebenen Kupplung von Proteinen mit Diazokörpern eine leicht ausführbare Methode zur Herstellung komplexer Antigene darbot, die den beregten Zweifel beseitigt und, wie sich zeigen wird, sehr allgemeiner Anwendung fähig ist³.

Die durch die Verbindung mit Diazokörpern gebildeten, als Azoproteine bezeichneten farbigen Produkte geben bei geeigneter Herstellungsweise nur schwache Reaktionen mit Immunsereen für das unveränderte Eiweiß und rufen bei Kaninchen die Bildung von Antikörpern hervor, auch wenn sie aus dem Serum dieser Tierart dargestellt sind. Trotzdem bleibt die Proteinspezifizität zum Teil erhalten (s. S. 25), denn Immunsereen für Azoproteine präcipitieren gewöhnlich noch das ursprüngliche Eiweiß und reagieren am stärksten mit Azoproteinen, welche aus demselben oder einem ähnlichen Eiweiß (und dem gleichen Diazokörper) bereitet sind, wie das Immunisierungsantigen⁴. Um von

¹ (7). Über die Chemie der Acylproteine s. GOLDSCHMIDT u. SCHÖN (8).

² Siehe (7), S. 265, KURTZ, SOX u. MANWARING (8a).

³ LANDSTEINER u. LAMPL (10). Andere Methoden, die verwendbar sein könnten, sind die Behandlung von Eiweiß mit Aziden, Chinonen, Aldehyden und die Kombination von Diazoeiweiß mit Phenolen. Die Reaktion mit Isocyanaten wurde in Versuchen von WORMALL und HOPKINS zur Bereitung von Antigenen herangezogen (persönliche Mitteilung).

⁴ Es ist unwahrscheinlich, daß dieses Verhalten allein durch Beimengungen ungekuppelten Eiweißes in den Antigenen verursacht wird.

dem Eiweißanteil der Antigene herrührende übergreifende Reaktionen zu vermeiden, ist es meistens nötig, die Immunisierung und die Präzipitinreaktionen mit Azoproteinen vorzunehmen, die aus zwei sehr verschiedenen Eiweißkörpern dargestellt sind, z. B. die Immunisierung mit Azoproteinen aus Pferdeserum, die vitro-Reaktionen mit Präparaten aus Hühnerserum. Bei dieser Versuchsanordnung ist die Spezifität nur mehr durch die Azokomponenten bedingt und unabhängig von dem Eiweißanteil der Antigene. Dies zeigte sich in der Übereinstimmung der Reaktionen, wenn sehr verschiedene pflanzliche oder tierische Proteine (11) (Globin, Hämoglobin, Zein, Legumin usw.) für die Darstellung der Azoproteine verwendet wurden und selbst Gelatine¹ und Histon, deren Eignung zu Serumreaktionen nicht bekannt war. Die Angaben von A. KLOPSTOCK und SELTER (15), denen zufolge Mischungen von Diazokörpern und Proteinen ebenso gut immunisieren wie Azoproteine, wurden durch HEIDELBERGER und KENDALL² dahin richtiggestellt, daß auch unter den von den Autoren eingehaltenen Versuchsbedingungen Kupplung stattfindet.

Die Verbindung des Eiweißes mit Diazokörpern erfolgt nach der Untersuchung von PAULY an den kupplungsfähigen Aminosäuren³ Tyrosin und Histidin, und aus den analytischen Daten kann man berechnen, daß z. B. ein Molekül Serumalbumin unter der Annahme eines Molekulargewichtes von 60—70000 etwa 20 Tyrosin- und mehr als 10 Histidinreste enthält. Damit ungefähr in Übereinstimmung sind Analysen eines Glucosid-Azoproteins von GOEBEL und AVERY⁴. Die von HAUROWITZ und BREINL (20) mitgeteilten Analysen eines arsenhaltigen Azoproteins ergaben Werte von 1,5—2,1% As.

Wenn also alle verfügbaren Stellen in Anspruch genommen sind, so ist in den Azoproteinen das Eiweiß mit zahlreichen fremden Gruppen besetzt, doch kann die Beladung geringer sein, ohne daß dadurch die Reaktionsfähigkeit aufgehoben wird.

Der Nachweis, daß die mit dem Eiweiß kombinierten Gruppen als solche zur Verbindung mit Antikörpern ausreichen und Bestandteile des Eiweißmoleküls zur Bindung nicht notwendig sind, ließ sich für zahlreiche Azoproteine mit Sicherheit erbringen (S. 86). Die in den Testantigenen enthaltenen heterologen Proteine fungieren demnach im wesentlichen als Träger der spezifisch reagierenden Azokomponenten, die vermöge ihrer chemischen und physikalischen Beschaffenheit die Nieder-

¹ Siehe MEDVECZKY u. UHROVITS (7). Über die Erzeugung von Immunsereen durch Azogelatine berichteten ADANT (12) und HOOKER u. BOYD (13). Nach ADANT präzipitieren die Seren auch unveränderte Gelatine, s. (14).

² (16), vgl. (17).

³ Über die mögliche Beteiligung anderer Gruppen s. (11), S. 113.

⁴ (18), vgl. HOOKER u. BOYD (19).

schlagsbildung ermöglichen oder befördern. Daß das Stattfinden der Fällungen mit dem eigentümlichen Kolloidzustand der Eiweißkörper zusammenhängt, ist nicht zu bezweifeln, da Präzipitinreaktionen unter geeigneten Umständen mit allen nativen Proteinen¹ und in ähnlicher Weise mit hochmolekularen Polysacchariden stattfinden, während in der Regel Substanzen von geringem Molekulargewicht (s. S. 88) und auch Spaltprodukte des Eiweißes von Immunsereen nicht gefällt werden.

Serumreaktionen aromatischer Verbindungen. Für die erste mit Azoproteinen ausgeführte Versuchsreihe (22) wurden leicht zugängliche aromatische Verbindungen verwendet, und zwar von der Annahme einer größeren Reaktivität salzbildender Gruppen ausgehend, fast ausschließlich Aminosäuren (Carbon-, Sulfon- und Arsinsäuren). Wie aus dem folgenden hervorgeht, war die Wahl geeigneter, serologisch aktiver Substanzen (ebenso wie der Wechsel der Proteinkomponente) für das Gelingen der Versuche wesentlich.

In einer anderen Serie von Versuchen (L. u. v. D. SCHEER [23]) kamen aus Anilin und Substitutionsprodukten desselben, sowie zum Vergleich einige mit Aminosäuren bereitete Antigene zur Verwendung.

Die hauptsächlichlichen Ergebnisse der in zahlreichen Kombinationen angestellten Präcipitinproben waren die folgenden² (s. Tabellen 11—13):

1. Die Immunsereen reagierten am stärksten, in mehreren Fällen nur mit dem homologen Antigen; die auftretenden Gruppenreaktionen ließen bestimmte Gesetzmäßigkeiten erkennen³.

Von maßgebendem Einfluß ist erstens die Art der Säuregruppen. Die Sulfonsäure-Immunsereen reagierten mit mehreren Sulfonsäure-, aber nicht mit Carbonsäure-Antigenen und die Carbonsäure-Immunsereen nur ausnahmsweise deutlich mit den Sulfonsäuregruppen enthaltenden Azoproteinen. Noch ausgesprochener war der determinierende Einfluß des Arsinsäurerestes, was daraus hervorgeht, daß das Arsinsäureserum alle sechs geprüften Substanzen mit Arsinsäureradikalen und keines der anderen Antigene präcipitierte.

Die von A. KLOPSTOCK und SELTER (24) mit Hilfe des Komplementbindungsverfahrens ausgeführten Versuche stehen mit diesen Beobachtungen in guter Übereinstimmung.

¹ Wie HARTLEY (21) berichtete, findet zwar Bindung der Antikörper, aber keine Präcipitation statt, wenn die Immunsereen und das für die Probe benützte Eiweiß mit Äther extrahiert werden.

² Die Antigene und Immunsereen sind mit den Namen der zur Antigendarstellung dienenden Aminoverbindungen bezeichnet. Die im übrigen benützten Abkürzungen sind ohne weiteres verständlich.

³ Die Zahl der Gruppenreaktionen nimmt zu, wenn die Präcipitation durch Erhöhung der Serummengen oder spätere Ablesung verstärkt wird, doch erfährt dadurch das Gesamtbild keine Änderung.

Tabelle 11*.

| Immunsereen | Antigene aus | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------|---------------------|--------------------|----------------------|---------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|----|
| | Anilin | o-Amino-benzo-säure | m-Amino-tolylsäure | p-Amino-m-tolylsäure | m-Amino-benzo-säure | Amino-o-tolylsäure | 2-Amino-p-tolylsäure | 4-Chlor-3-amino-benzo-säure | 4-Brom-3-amino-benzo-säure | 4-Brom-3-amino-benzo-säure | 4-Brom-anilin-sulfonsäure-(2) | o-Amino-benzol-sulfonsäure | p-Amino-zimtsäure | m-Amino-zimtsäure | o-Amino-zimtsäure | 4-Brom-anilin-sulfonsäure-(2) | m-Amino-benzol-sulfonsäure | 4-Amino-tolyl-sulfonsäure-(2) | |
| Anilin | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| o-Aminobenzo-säure | ++ | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| m-Aminobenzo-säure | 0 | ++ | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2-Amino-p-tolylsäure | 0 | 0 | ++ | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4-Chlor-3-amino-benzo-säure | 0 | 0 | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 4-Brom-3-amino-benzo-säure | 0 | 0 | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| p-Aminobenzo-säure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| o-Aminozimtsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| m-Aminozimtsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| p-Aminozimtsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | ++ | ++ |
| o-Aminobenzol-sulfonsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | ++ | ++ |
| 4-Brom-anilin-sulfonsäure-(2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | ++ | ++ |
| m-Aminobenzol-sulfonsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | ++ | ++ |
| 4-Amino-tolyl-sulfonsäure-(2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | ++ | ++ |
| 4-Chlor-anilin-sulfonsäure-(3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | ++ | ++ |
| 1,3-Dimethyl-6-amino-benzol-sulfonsäure-(4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | ++ | ++ |
| p-Aminobenzol-sulfonsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | ++ | ++ |
| 6-Amino-tolyl-sulfonsäure-(3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | ++ | ++ |
| 5-Brom-6-amino-tolyl-sulfonsäure-(3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | ++ | ++ |
| Naphtionsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Aminoazobenzol-sulfonsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| p-Arsanilsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Die Präparate sind nach der chemischen Konstitution, und zwar nach der Art der sauren Gruppen und deren Stellung (mit Bezug auf die Aminogruppe) geordnet. Die Gruppen von Substanzen mit gleicher Stellung sind durch dickere Striche abgegrenzt. In der Tabelle (Zeilen 14 und 15) sind unrichtige Angaben bezüglich der Stellung von Substituenten korrigiert, die infolge

Tabelle 11 (Fortsetzung).

| Immunsereen | Antigene aus | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------------------|--|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| | 4-Chlor-anilinsulfonsäure-(3) | 1,3-Dimethyl-6-amino-benzolsulfonsäure-(4) | 2,4,6-Tribrom-anilinsulfonsäure-(3) | p-Amino-benzolsulfonsäure | 6-Amino-toluolsulfonsäure-(3) | 5-Brom-6-amino-toluolsulfonsäure-(3) | 2,6-Dibrom-anilinsulfonsäure-(4) | 3-Nitro-anilinsulfonsäure-(4) | Naphthionsulfonsäure | Aminoazobenzolsulfonsäure | o-Arsanilsulfonsäure | 4-Nitro-anilinsulfonsäure-(2) | 4-Chlor-3-amino-phenylarsinsäure | p-Arsanilsulfonsäure | 6-Amino-toluol-arsinsäure-(3) | 3-Chlor-4-amino-phenylarsinsäure |
| Anilin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| o-Aminobenzoesäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| m-Aminobenzoesäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2-Amino-p-toluylsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4-Chlor-3-aminobenzoesäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4-Brom-3-aminobenzoesäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| p-Aminobenzoesäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| o-Aminoazimsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| m-Aminoazimsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| p-Aminoazimsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| o-Aminobenzolsulfonsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4-Brom-anilin-sulfonsäure-(2) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| m-Aminobenzolsulfonsäure | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 4-Amino-toluol-sulfonsäure-(2) | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 4-Chlor-anilin-sulfonsäure-(3) | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 1,3-Dimethyl-6-amino-benzolsulfonsäure-(4) | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| p-Aminobenzolsulfonsäure | 0 | 0 | 0 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 6-Amino-toluol-sulfonsäure-(3) | 0 | 0 | 0 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 5-Brom-6-amino-toluol-sulfonsäure-(3) | 0 | 0 | 0 | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Naphthionsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Aminoazobenzolsulfonsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| p-Arsanilsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

irrtümlicher oder mißverständlicher Bezeichnungen käuflicher Präparate in die Originaltabelle aufgenommen wurden. Ferner wurde aus diesem Grunde Zeile 17 der Originaltabelle fortgelassen. Antigenkonzentration: 0,01%. * (22).

Tabelle 12*.

| Immunsere | Antigene aus | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|--------------|------------|------------|---------------|---------------|------------|---------------|---------------|--------------|------------|------------|---------------|---------------|--------------|-------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------|-----------------|-----------|--------------------------|-------------------|--------------------|------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Anilin | o-Toluidin | o-Anisidin | o-Nitroanilin | o-Chloranilin | m-Toluidin | m-Nitroanilin | m-Chloranilin | m-Bromanilin | p-Toluidin | p-Anisidin | p-Nitroanilin | p-Chloranilin | p-Bromanilin | p-Jodanilin | 3-Nitro-4-methylanilin | 4-Nitro-2-methylanilin | 2-methyl-4-Nitroanilin | m-Xylidin | asym. m-Xylidin | p-Xylidin | Acetyl-p-phenylen-diamin | p-Phenylen-diamin | p-Aminoacetophenon | Monomethyl-p-phenylen-diamin | | | | | | | | | | | | | |
| Anilin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | | | | | | | | | | |
| o-Chloranilin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | | | | | | | | | |
| p-Toluidin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | | | | | | | | |
| p-Nitroanilin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | | | | | | | |
| p-Chloranilin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | | | | | | |
| m-Toluidin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | | | | | |
| m-Nitroanilin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | | | | |
| m-Chloranilin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | | | |
| m-Bromanilin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | | |
| p-Toluidin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | |
| p-Anisidin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | |
| p-Nitroanilin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | |
| p-Chloranilin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| p-Bromanilin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| p-Jodanilin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| 3-Nitro-4-methylanilin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| 4-Nitro-2-methylanilin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| 2-methyl-4-Nitroanilin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| m-Xylidin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| asym. m-Xylidin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| p-Xylidin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Acetyl-p-phenylen-diamin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| p-Phenylen-diamin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| p-Aminoacetophenon . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| Monomethyl-p-phenylen-diamin . . . | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |

* (23).
Antigenkonzentration: 0,01 %.

2. Im Vergleich zu den sauren Gruppen ist die Substitution des aromatischen Kernes durch Methyl, Halogene, Methoxyl und die Nitrogruppe von geringerem Einfluß auf die Spezifität. So wirken in den in Tabelle 12 verzeichneten Proben die Immunsere in verschiedener Intensität auf fast alle Antigene mit einfach oder zweifach substituierten Benzolkernen. NO₂ und OCH₃ schienen die Spezifität etwas mehr zu verändern als Halogen und CH₃. Auffallende Ausnahmen bilden die eine Carbonylgruppe enthaltenden Reste —NH—CO—CH₃ und —CO—CH₃, da die aus Acetyl-p-phenyldiamin und p-Aminoacetophenon bereiteten Antigene mit den Seren keine oder nur geringe Niederschläge gaben.

Der im Gegensatz zu anderen Substituenten sehr beträchtliche Einfluß saurer Gruppen ist auch daraus zu ersehen, daß „Anilinsere“ die Antigene mit Säuregruppen nicht fällen und die Immunsere für Säureazoproteine mit den „neutralen“ Antigenen negative oder ganz schwache Reaktionen geben (Tabelle 13)¹.

In dieser Beziehung charakteristisch war das Verhalten eines aus dem Methyl-ester der p-Aminobenzoesäure hergestellten Azoproteins². Ähnlich wie die übrigen neutralen para-Antigene reagierte es deutlich mit Anilin- und p-Toluidinimmunsere, und sehr wenig mit einem Serum für p-Aminobenzoesäure. Wurde aber der Ester durch gelinde Behandlung des Azoproteins mit

¹ Die abweichenden Ergebnisse von ADANT (25) müssen wohl auf der Anwendung einer für den Nachweis der Spezifität nicht geeigneten Technik beruhen.

² (23), S. 1051.

Tabelle 13*.

| Immunsereen | Antigene aus | | | | | | | | | |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|--------|--------------------|------------|------------|
| | p-Amino- benzoesäure | m-Amino- benzoesäure | o-Amino- benzoesäure | p-Arsanil- säure | Sulfanil- säure | o-Amino- zimtsäure | Anilin | p-Nitro- anilin | p-Toluidin | m-Toluidin |
| p-Aminobenzoesäure | +++ | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| o-Aminobenzoesäure | 0 | 0 | ++ | 0 | 0 | 0 | + | + | | + |
| p-Arsanilsäure | 0 | 0 | 0 | ++++ | 0 | 0 | 0 | 0 | | + |
| Anilin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | +++ | + | ++ | ++ |
| p-Nitroanilin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | ++ | + | + |
| p-Toluidin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | ++ | +++ | ++ |

Antigenkonzentration: 0,01 % . * (23).

Lauge hydrolysiert, so verschwand allmählich die Fällbarkeit durch die „neutralen“ Immunsereen fast vollständig, gleichzeitig mit dem Auftreten starker Reaktionen des p-Aminobenzoesäure-Serums. Mit dem Ester bereitete Immunsereen präcipitierten das Esterantigen und nicht das Azoprotein aus p-Aminobenzoesäure.

Die Spezifität ist bei den Antigenen mit sauren Gruppen auch insofern schärfer ausgeprägt, als ihre Reaktionen durch Substituenten zumeist in höherem Grade beeinflußt werden als die der neutralen Antigene (Tabellen 11, 12).

3. Eine andere Regelmäßigkeit besteht darin, daß, wie die sehr spezifischen Reaktionen der drei stellungsisomeren Aminobenzoesäuren und der Aminozimtsäuren erkennen lassen, die relative Stellung der Säurereste und der Azogruppen für die Spezifität und für das Eintreten von Verwandtschaftsreaktionen bestimmend ist. Demgemäß zeigt Tabelle 11 Gruppen von Substanzen mit ähnlichen serologischen Eigenschaften, nämlich die aus m-Aminobenzoesäure und deren Derivaten bereiteten Antigene, eine Gruppe der m-Aminobenzolsulfonsäure- und eine Gruppe der p-Aminobenzolsulfonsäure-Antigene. Das p-Aminobenzolsulfonsäure-Serum reagiert in geringem Grade mit m-, bei späterer Ablesung auch mit o-Sulfonsäure-Antigen¹, und eine Abstufung derselben Art zeigten die Reaktionen des p-Arsanilsäure-Serums. Bemerkenswert ist die gleich starke Wirkung des o-Aminobenzoesäure-Serums auf das homologe und das o-Aminobenzolsulfonsäure-Antigen, trotz der Verschiedenheit der Säuregruppen bei gleicher Stellung derselben².

In den Proben mit neutralen Antigenen (Tabelle 12) war die Art der Substituenten, soweit solche untersucht wurden, weniger maßgebend als ihre Position. So wirkten die „para-Immunsereen“ fast gleich stark auf die meisten para-Antigene, die zum Teil nicht zu unterscheiden sind, schwächer auf meta- und noch weniger auf ortho-Antigene.

¹ (22) (Tabelle IV).

² Andere Belege für die Stellungenregel finden sich in (22).

Komplexantigene mit aliphatischen Seitenketten¹. Die Azoproteinmethode läßt sich durch Benützung von diazotierbaren aromatischen Derivaten auch in weitem Umfange auf aliphatische Verbindungen anwenden. Um beispielsweise Serumreaktionen mit sauren aliphatischen Gruppen anzustellen, wurden zweibasische aliphatische Säuren mit Nitroanilin verschmolzen² und die so gebildeten Nitranilsäuren nach Reduktion der Nitrogruppen und Diazotierung an Eiweiß gekuppelt. Zum Vergleich wurden Antigene aus Aminophenyllessigsäure und deren Homologen dargestellt.

Tabelle 14*.

| Immunsereen | Antigene aus | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | p-Amino-Oxanilsäure | p-Amino-Malonanilsäure | p-Amino-Succinanilsäure | p-Amino-Glutaranilsäure | p-Amino-Adipnanilsäure | p-Amino-Pimelanilsäure | p-Amino-Suberanilsäure | p-Amino-Benzoesäure | p-Amino-Phenyllessigsäure | p-Amino-Phenylbuttersäure | p-Amino-Phenylkapronsäure |
| p-Amino-Oxanilsäure . . | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| p-Amino-Succinanilsäure | 0 | 0 | ++++ | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| p-Amino-Adipnanilsäure . | 0 | 0 | + | + | +++ | ++ | ++ | 0 | + | + | + |
| p-Amino-Suberanilsäure . | 0 | 0 | + | ++ | +++ | +++ | +++ | + | + | + | + |
| p-Amino-Phenyllessigsäure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ± | ± | 0 | ++ | 0 | 0 |
| p-Amino-Phenylbuttersäure | 0 | 0 | 0 | ± | + | + | + | 0 | ± | ++ | + |
| p-Amino-Phenylkapronsäure | 0 | 0 | ± | ± | + | + | + | 0 | ± | + | ++ |

Antigenkonzentration: 0,01 %.

* Unveröffentl. Vers.

Wie Tabelle 14 zeigt, sind die Immunsereen für die niederen Anilsäuren (Oxanil- und Succinanilsäure) sehr spezifisch, so daß die Verlängerung oder Verkürzung der Kette um ein Kohlenstoffatom einen starken Ausschlag gibt, während bei den zwei anderen Immunsereen (Adipnanil- und Suberanilsäure) die Reaktionen viel mehr auf die benachbarten Glieder übergreifen. Auch die Antigene der Phenyllessigsäurereihe unterscheiden sich in den Reaktionen je nach der Länge der Kette, doch ist im ganzen die Spezifität weniger ausgesprochen. Außerdem zeigen die Antigene der zwei Serien, besonders die höheren Verbindungen, Verwandtschaftsreaktionen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß, ähnlich wie Säuregruppen, die polare CO-NH-Gruppe für die Reaktion mit den Antikörpern von Bedeutung ist, da ihre Anwesenheit die Spezifität der Antigene erhöht und nach vorläufigen Versuchen vielleicht auch ihre immunisierende Wirkung verstärkt.

Weitere Beobachtungen über die Spezifität aliphatischer Verbindungen kommen in den folgenden Abschnitten zur Sprache.

¹ L. u. v. D. SCHEER, unveröffentl. Vers.

² L. u. v. D. SCHEER (26).

Die Spezifität stereoisomerer Verbindungen. Die ausgesprochene Verschiedenheit stellungsisomerer aromatischer Substanzen und die Art ihrer Verwandtschaftsreaktionen hatten schon die Annahme nahegelegt, daß außer der chemischen Konstitution im engeren Sinne auch die räumliche Struktur der reagierenden Stoffe bei den Serumreaktionen eine wichtige Rolle spielt, wie dies von E. FISCHER¹ für Enzymwirkungen gezeigt und durch mannigfache Erfahrungen bestätigt wurde. Um hierfür einen sicheren Beweis zu erbringen, wurde die Untersuchung stereoisomerer Substanzen in Angriff genommen. Als solche dienten, im Anschluß an Arbeiten von INGERSOLL und ADAMS (28) über die Färbung mit optisch isomeren Farbstoffen, zuerst d- und l-para-Aminobenzoyl-phenylamino-essigsäure². Durch Immunisierung mit den entsprechenden Azoproteinen entstanden zwei Arten von Seren, die die beiden isomeren Antigene differenzierten. Dadurch ist bewiesen, daß die verschiedene Anordnung der mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom verbundenen Atome oder Radikale genügt, um eine beträchtliche Änderung der serologischen Eigenschaften zu verursachen.

Als zweites Beispiel wurden die stereoisomeren (dextro, laevo, meso) Weinsäuren gewählt, die nach Umwandlung in Aminotartranilsäuren und Diazotierung mit Eiweiß in Verbindung gebracht wurden³. Die Serumreaktionen zeigten wieder sehr ausgeprägte Unterschiede der Stereoisomeren (Tabelle 15). Der Umstand, daß die bei langer Beobachtungsdauer merklichen Verwandtschaftsreaktionen der d- und l-Substanzen schwächer sind als die Reaktionen der d- und l-Seren mit dem m-Antigen, mag darauf zurückzuführen sein, daß in dem einen Fall die Verschiedenheit der Konfiguration ein, im anderen zwei asymmetrische Kohlenstoffatome betrifft.

Tabelle 15*.

| Immunsere | Antigene aus | | | | | |
|-------------------|--------------|-----|-------------|-----|-------------|-----|
| | l-Weinsäure | | d-Weinsäure | | m-Weinsäure | |
| l-Weinsäure . . . | +++ | ++± | ± | 0 | + | ± |
| d-Weinsäure . . . | 0 | 0 | +++ | ++± | + | ± |
| m-Weinsäure . . . | ± | ± | 0 | 0 | +++ | +++ |

Antigenkonzentration: 0,05% (erste Spalte), 0,01% (zweite Spalte). Ablesung am nächsten Tag. * (30).

Die Weinsäure-Seren reagierten auch mit Äpfelsäureantigenen (31-32), und zwar das d-Serum vorwiegend mit der d-, das l-Serum mit der l-Verbindung, in Übereinstimmung mit der von FREUDENBERG und BRAUNS (33) nachgewiesenen konfigurativen Beziehung zwischen optisch

¹ (27). E. FISCHERs Auffassung wurde schon von EHRlich hypothetisch auf die Spezifität der Serumreaktionen übertragen.

² LANDSTEINER u. V. D. SCHEER (29).

³ LANDSTEINER u. V. D. SCHEER (30).

aktiven Äpfel- und Weinsäuren von gleichem Drehungssinn. Es besteht demnach prinzipiell die Möglichkeit, Serumproben ähnlich wie Fermentreaktionen (E. FISCHER) zur Konfigurationsbestimmung zu benützen.

Daß die sterische Konfiguration für die Spezifität der bakteriellen Polysaccharide von Bedeutung ist, konnte nach den beschriebenen Versuchen und wegen der Zugehörigkeit der Weinsäure zu den Kohlehydratsäuren kaum zweifelhaft sein. Diese Folgerung wurde dadurch gestützt, daß es AVERY, GOEBEL (34) und BABERS (35) mit Hilfe der Azoproteinmethode gelang, Immunsereen herzustellen, mit denen erstens aus p-Aminophenol- β -glucosid und - β -galaktosid und zweitens aus den raumisomeren α - und β -Amino-phenol-glucosiden dargestellte Azoantigene scharf zu unterscheiden waren.

Der Nachweis der Spezifität in dem typischen Fall von cis-trans-Isomerie der Malein- und Fumarsäure wurde, wie noch zu zeigen sein wird, auf indirektem Wege erbracht.

Peptid-Azoproteine. Die Untersuchung von Peptiden¹ wurde in der Absicht begonnen, Anhaltspunkte für das Verständnis der spezifischen Proteinreaktionen zu gewinnen. Die verwendeten (optisch inaktiven) Dipeptide Glycyl-glycin, Glycyl-leucin, Leucyl-glycin und Leucyl-leucin wurden nitrobenzoyliert, die durch Reduktion erhaltenen Aminoverbindungen diazotiert und mit Eiweiß kombiniert. Mit den Proteinverbindungen bereitete Immunsereen präcipitierten, wie aus Tabelle 16 zu entnehmen ist, am stärksten das homologe Azoprotein, daneben erfolgten meist erheblich schwächere Reaktionen mit dem die gleiche endständige Aminosäure enthaltenden Antigen. Demnach wird die Spezifität vorwiegend durch die Aminosäure mit freiem Carboxyl, aber außerdem durch die zweite Komponente bestimmt. Sehr wirksame Immunsereen gaben schwache Verwandtschaftsreaktionen, auch bei Gleichheit der Aminosäure mit gebundener Carboxylgruppe, z. B. Glycyl-leucin-serum mit Glycyl-glycin-antigen. Die terminalen Aminosäuren bleiben in den Dipeptiden als solche nachweisbar, was bedeutet, daß die CO-NH-Bindung auch in serologischer Beziehung die beiden Bausteine voneinander abgrenzt und die Reaktionen maßgebend beeinflusst²; mit dieser Folgerung steht auch das Verhalten der Anilsäuren im Einklang. Außerdem erweisen die Versuche wieder die determinierende Rolle saurer Gruppen.

Ein ähnliches Verhältnis, wie es aus den Präcipitinversuchen zu entnehmen ist, nämlich die Abhängigkeit der Reaktionen von beiden Be-

¹ LANDSTEINER u. v. D. SCHEER (36) und unveröffentl. Vers. Über die Spezifität von Peptidasen s. ABDERHALDEN u. SCHWAB (37), GRASSMANN (38), WALDSCHMIDT-LEITZ (39), BALLS (40).

² Vgl. hierzu BALLS u. KÖHLER (41).

standteilen eines Dipeptids fanden BALLS und KÖHLER (41a) bei der enzymatischen Spaltung durch Dipeptidase und kamen, den Überlegungen von v. EULER und JOSEPHSON folgend, zu dem Schluß, daß zwei Haftstellen, die Amino- und Iminogruppe, an der Bindung des Enzyms beteiligt sind.

Tabelle 16*.

| Immunsereen | Antigene aus | | | |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Glycyl-glycin | Glycyl-leucin | Leucyl-glycin | Leucyl-leucin |
| Glycyl-glycin | ++± | 0 | 0 | 0 |
| Glycyl-leucin I | 0 | ++± | 0 | ± |
| Glycyl-leucin II. | ± | +++ | 0 | + |
| Leucyl-glycin I | + | 0 | +++ | 0 |
| Leucyl-glycin II | ++ | 0 | +++ | ± |
| Leucyl-leucin | 0 | + | 0 | ++ |

Antigenkonzentration: 0,01%.

* (36) und unveröffentl. Vers.

Was die Verwertbarkeit der Resultate für die Frage der Proteinspezifität anbelangt, so lassen sie aller Wahrscheinlichkeit nach Schlüsse auf andere als die untersuchten Peptide ziehen¹ und zeigen unter dieser Annahme, daß aus den bekannten Eiweißbausteinen wenigstens mehrere hundert serologisch verschiedene kurze Peptidketten dargestellt werden können. Es bleibt noch zu ermitteln, ob sich durch Verlängerung der Ketten und namentlich durch Herstellung von höher zusammengesetzten Verbindungen mit mehreren charakteristisch reagierenden Gruppen die Mannigfaltigkeit beliebig vergrößern läßt. Wenn dieses möglich ist, so wäre damit Gelegenheit gegeben zu eruieren, ob ein Antikörper auf komplizierte Strukturen spezifisch eingestellt sein kann, und wie der Einfluß einzelner Gruppen von der Größe des Moleküls abhängt.

Serumreaktionen mit einfach zusammengesetzten Substanzen bekannter Konstitution. Obgleich die im vorhergehenden betrachtete Spezifität der Azoproteinsereen offenbar auf eine Reaktion zwischen den Antikörpern und den mit dem Eiweiß kombinierten Substanzen beruht, gaben doch die Immunsereen Niederschläge nur mit den Proteinverbindungen. Wurden die Proben mit den nicht gekuppelten Azokomponenten angesetzt, oder mit Farbstoffen, in denen die diazierten Verbindungen statt an Eiweiß an Tyrosin oder andere Phenole gekuppelt waren, so trat keine sichtbare Veränderung ein. Dieses Ergebnis erschien nicht auffallend, da serologische Fällungsreaktionen nur von hoch-

¹ Mit Seren für Azoproteine aus Glycin, Leucin und Glutaminsäure ließen sich diese Substanzen (z. B. in Form ihrer Nitrobenzoylverbindungen) von anderen Aminosäuren unterscheiden, selbst Glycin von Alanin und Leucin von Valin (unveröff. Vers., vgl. ABDERHALDEN u. ZEISSET (42)).

molekularen, kolloid gelösten Substanzen bekannt waren. Um trotzdem die supponierten Reaktionen sinnfällig zu machen, zog der Verfasser die Erfahrung heran, daß die Präcipitation durch Immuneren abgeschwächt oder aufgehoben wird, wenn das Antigen im Überschuß vorhanden ist, eine Erscheinung, die auf die Bildung löslicher, im Verhältnis zum Antikörper viel Antigen enthaltender Verbindungen zurückzuführen ist¹. Es war demnach möglich, daß ein Zusatz der Azokomponenten oder einfacher die spezifischen Gruppen enthaltender Azofarbstoffe vermöge ihrer Verbindung mit den Antikörpern die Präcipitation der Azoproteine verhindern würde. In solcher Weise angestellte Versuche ergaben den gesuchten spezifischen Hemmungseffekt durch die den Immuneren entsprechenden chemisch verwandten Substanzen^{2,3}.

Die spezifische Hemmung erweiterte das ursprünglich auf komplizierte biologische Substanzen beschränkte Gebiet der Serumreaktionen, da mit Hilfe dieser Reaktion synthetische Verbindungen einfacher Zusammensetzung der serologischen Prüfung unmittelbar zugänglich sind, auch wenn sie nicht mit Eiweiß verbunden werden. Wesentlich ist, daß bei diesem Verfahren eine Beteiligung von Proteinen an der Reaktion mit den Antikörpern vollständig ausgeschlossen wird.

Die Auffassung des Hemmungsphänomens als Folge einer Bindung der Antikörper ist schon durch die Analogie mit der spezifischen Hemmung durch Antigene hinlänglich begründet, und andere plausible Erklärungen kommen nicht in Betracht⁴. Immerhin war es wünschenswert, für die Reaktion der hemmenden Substanzen mit den Antikörpern direkte experimentelle Beweise zu erbringen. Als solche sind Versuche über die Desensibilisierung mit Azoproteinen anaphylaktisch gemachter Tiere⁵ und von KLOPSTOCK und SELTER (55) mit lecithinhaltigen Suspensionen ausgeführte Komplementbindungsproben anzuführen. Ferner fanden MARRACK und SMITH (56), daß ein Azofarbstoff aus p-Arsanilsäure durch Zusatz homologen Immunerums an der Diffusion durch Kollodiummembranen behindert wird.

¹ Siehe HEIDELBERGER (43).

² LANDSTEINER (44), LANDSTEINER und v. D. SCHEER (45). Bestätigende Resultate wurden von KLOPSTOCK u. SELTER (24), AVERY u. GOEBEL (34, 35) und HAUROWITZ u. BREINL (46) mitgeteilt.

³ Eine analoge Versuchsanordnung wurde für Enzymstudien benützt, besonders in letzter Zeit zur Untersuchung der Spezifität der mit WILLSTÄTTERS Adsorptionsmethode getrennten Peptidasen (s. v. EULER u. JOSEPHSON, BALLS u. KÖHLER (47), BALLS (40)).

⁴ Siehe (48). (Zu erwägen ist auch die Existenz von Verbindungen, die alle drei Bestandteile enthalten.)

⁵ LANDSTEINER (49), MEYER, K., u. ALEXANDER (50), L. u. PH. LEVINE (51), KLOPSTOCK u. SELTER (52), TILLET, AVERY u. GOEBEL (53). Die Bindung der Antikörper im Tiere durch Azokomponenten oder Azofarbstoffe wiesen BERGER u. ERLNMEYER (54) nach.

Obwohl eine weitere Bestätigung dieser Resultate nicht erforderlich war, so ist es doch von Bedeutung, daß neuerdings Azofarbstoffe gefunden wurden¹, die mit Azoprotein-Immunsereen in hohen Verdünnungen spezifische Präcipitinreaktionen geben, ganz wie Eiweißkörper oder bakterielle Polysaccharide. Damit in Übereinstimmung rufen die Substanzen bei Meerschweinchen, die mit den korrespondierenden Antigenen sensibilisiert wurden, noch in Bruchteilen von Milligrammen typischen anaphylaktischen Schock hervor². Die spezifisch präcipitabeln Farbstoffe wurden aus den genannten Anilsäuren durch Kupplung mit Resorcin oder Tyrosin erhalten, und die stärksten Reaktionen erfolgten mit dem die längste aliphatische Kette enthaltenden Suberanilsäure-Derivat. Die leichte Fällbarkeit ist wahrscheinlich durch solche Eigentümlichkeiten der Konstitution bedingt, die, wie fettartige Gruppen, die Bildung kolloider Lösungen begünstigen und die Löslichkeit in Wasser herabsetzen. Andererseits beweisen die Versuche, daß, abgesehen von der möglichen Assoziation in wässriger Lösung, ein hohes Molekulargewicht der Verbindungen für die Präcipitation durch Immunsereen und die Auslösung anaphylaktischen Schocks nicht erforderlich ist³. In Verfolgung der Versuche wurden übrigens unter bestimmten Bedingungen schwache Präcipitinreaktionen auch bei Farbstoffen, z. B. Azoderivaten der p-Arsanilsäure beobachtet, die früher mit negativem Ergebnis geprüft worden waren.

Tabelle 17*.

| Immunsereen für Azoproteine aus | Farbstoffe bereitet durch Kupplung von Resorcin mit den folgenden diazotierten Aminosäuren | | | | | |
|---------------------------------|--|-------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| | p-Amino-Malonanilsäure | p-Amino-Succinanilsäure | p-Amino-Glutaranilsäure | p-Amino-Adipanilsäure | p-Amino-Pimelanilsäure | p-Amino-Suberanilsäure |
| p-Amino-Succinanilsäure | 0 | +± | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| p-Amino-Adipanilsäure | 0 | 0 | 0 | + | ± | ± |
| | 0 | 0 | 0 | ++ | ± | ± |
| p-Amino-Suberanilsäure | 0 | 0 | 0 | ± | +± | ++ |
| | 0 | 0 | 0 | ++ | +++± | ++++ |

Konzentration der Farbstofflösungen: 1/25 000 Millimol in 1 cc. Erste Zeile: Ablesung nach 2 Stunden. Zweite Zeile: Spätere Ablesung. * (26).

Eine Auswahl der mit den Hemmungsreaktionen erhaltenen Resultate ist in den folgenden Tabellen wiedergegeben. Die Proben wurden mit Säuren⁴, und zwar mit neutralen Lösungen der Natriumsalze angestellt, doch sind, wie die Untersuchungen von AVERY und GOEBEL über Amino-

¹ LANDSTEINER u. v. D. SCHEER (57).

² LANDSTEINER u. v. D. SCHEER (58).

³ Präcipitinreaktionen mit niederen Spaltprodukten des Polysaccharids von Pneumokokken III beschrieben vor kurzem HEIDELBERGER u. KENDALL (59). Die Fällungen erfolgten nur mit Pferde-, nicht mit Kaninchensereen.

⁴ Die Reaktion gelang auch mit einer anorganischen Säure (Arsensäure) (44, 46).

phenolglucoside lehren, auch Verbindungen anderer Art für die Reaktion geeignet.

In der Spezifität stimmen die Hemmungsreaktionen der Hauptsache nach mit den Präcipitinreaktionen der Azoproteine überein und bedürfen, soweit dies zutrifft, keiner besonderen Erörterung; bemerkenswert ist, daß demnach, ebenso wie die zugehörigen Komplexantigene, auch einfache, sehr ähnliche Verbindungen, z. B. isomere Aminobenzoesäuren, Weinsäuren, α - und β -Glucoside, serologisch leicht zu differenzieren sind.

Neue Effekte zeigte die Hemmungsreaktion erstens wegen der leichten Möglichkeit, zahlreiche Verbindungen zu untersuchen und zweitens infolge des häufigeren Auftretens von Verwandtschaftsreaktionen. Diese Erscheinung beruht wohl zum Teil auf der Verschiedenheit der Versuchsbedingungen, ist aber wahrscheinlich auch auf die einfache Konstitution der betreffenden Substanzen zu beziehen. Die geringere Spezifität des Hemmungsphänomens war nämlich an einfach gebauten Substanzen zu beobachten, die sozusagen wenige Merkmale besitzen und an den solchen Verbindungen korrespondierenden Immunsereen. Mit anderen auf kompliziertere Strukturen (Aminobenzoylphenylelessigsäure, Tartranilsäure) eingestellten Immunsereen waren hingegen die Hemmungen in hohem Grade und ebenso spezifisch¹ wie die entsprechenden Präcipitinproben. Nicht unpassend läßt sich der Sachverhalt in Anlehnung an E. FISCHER damit vergleichen, daß es nur mit einem einfach konstruierten Schlüssel möglich ist, verschiedene Schlösser zu öffnen.

Bei einigen mit Immunsereen für aromatische Aminosulfonsäuren angestellten Hemmungsproben² waren Azoverbindungen der Säuren mit Tyrosin oder m-Oxybenzoesäure in kleineren Mengen wirksam als die Aminosäuren selbst. Der Grund dafür könnte in einer im allgemeinen höheren Bindungsfähigkeit der Farbstoffe liegen, andererseits in der größeren Ähnlichkeit ihrer Struktur mit der der Azoproteine, vorausgesetzt, daß die N=N-Gruppe, oder auch die die Kupplung vermittelnden Gruppen des Eiweißes an der Reaktion der Azoproteine mit den Immunsereen teilnehmen. Diese Frage ist nebensächlich, weil die meisten untersuchten Azoproteine dadurch als Komplexantigene charakterisiert sind, daß die nicht gekuppelten Azokomponenten hemmend wirken, also unabhängig vom Eiweiß selbständig reagieren. Die aus aromatischen Basen wie Anilin, Toluidin, Nitroanilin, bereiteten Azoproteine wurden in dieser Hinsicht noch nicht geprüft.

¹ (60), vgl. (48) S. 283, 296. Ein hier anzuführendes Beispiel aus dem Gebiete der Enzymreaktionen ist die für 1-3-4-Dioxyphenylalanin spezifische Dopaoxydase, BLOCH (61), PECK, SOBOTKA u. KAHN (62); über Tyrosinase s. ABDERHALDEN u. GUGGENHEIM (63).

² Siehe LANDSTEINER (48), S. 283, Tabelle I.

Von einzelnen Ergebnissen der Hemmungsreaktionen seien angeführt:

1. Der schon hervorgehobene Einfluß der Position auf die Reaktionen substituierter Benzolderivate ist so ausgesprochen, daß meistens unabhängig von der Art der Substituenten (CH_3 , Cl, Br, OH, NO_2) ihre Stellung in monosubstituierten Benzoesäuren mit Hilfe der drei Aminobenzoessäureseren bestimmt werden kann, und in jedem Fall der Unterschied zwischen o- und p-Verbindungen nachweisbar ist (Tabelle 18a, b). Von Interesse ist die ähnliche Abhängigkeit von der Stellung aromatischer Substituenten bei Fermentwirkungen, der Oxydation durch Tyrosinase (ABDERHALDEN¹), der Hemmung dieser Enzymwirkung durch aromatische Säuren² und der Einwirkung von Carboxypolypeptidasen auf die isomeren Chloracetyl-amino-benzoesäuren (WALDSCHMIDT-LEITZ und BALLS³).

Die Bedeutung der Natur der sauren Gruppen (As_2O_3 , SO_3H , COOH) ist aus der Tabelle 18a zu ersehen.

Tabelle 18a*.

| Immunsereen | Kontrolle | Zur Hemmungsprobe verwendete Substanzen | | | | | | | | |
|--------------------------|-----------|---|-------------------|-------------------|------------|------------|-------------|------------------|--------------------------|--------------------|
| | | Propion-säure | Isovalerian-säure | Chlor-essig-säure | Glyko-koll | Wein-säure | Fumar-säure | p-Ars-anil-säure | p-Oxy-phenyl-arsin-säure | Benzol-sulfo-säure |
| p-Arsanil-säure | ++++ | ++++± | ++++ | ++++ | ++++ | ++++ | ++++ | 0 | 0 | ++++ |
| m-Aminoben-zolsulfosäure | ++++ | ++++ | ++++ | ++++ | ++++ | ++++± | ++++± | ++++± | +++ | ± |
| p-Amino-benzoesäure | ++++± | ++++ | +++ | +++ | ++++± | ++++± | ++++± | ++++± | ++++± | ++++± |

| Immunsereen | Zur Hemmungsprobe verwendete Substanzen | | | | | | | | | |
|--------------------------|---|------|-------|---------------|-------------------|-------|------|---------------|---------------------|--------------------|
| | Aminobenzolsulfo-säure | | | Ben-zoe-säure | Aminobenzoe-säure | | | Hip-pur-säure | Brenz-schleim-säure | Phenyl-essig-säure |
| o- | m- | p- | o- | | m- | p- | | | | |
| p-Arsanil-säure | ++++± | ++++ | ++++± | ++++ | ++++± | ++++± | ++++ | ++++ | ++++ | ++++ |
| m-Aminoben-zolsulfosäure | 0 | 0 | ± | +++ | ++++± | +++ | +++ | +++ | ++++ | ++++ |
| p-Amino-benzoesäure | ++++± | ++++ | ++++± | 0 | ± | 0 | 0 | ++++± | ++ | ++++± |

0,2 cc. der 0,01% Antigenlösungen + 0,05 cc. 1/10 molarer (in den Proben — Tabelle 18b — mit dem p-Aminobenzoessäure-Serum II 1/20 molarer) Lösungen der Natriumsalze der für die Hemmungsprobe verwendeten Substanzen. Zusatz von Immunsereum zur Mischung. * (48).

2. Die Hemmung der Weinsäure- und Peptidseren ist beträchtlich stärker bei Verwendung von Nitro- oder Aminotartronsäuren bzw. Nitro- oder Aminobenzoylderivaten der Peptide als mit den Weinsäuren

¹ ABDERHALDEN u. SCHAIRER (64).

² L. u. v. D. SCHEER (65). ³ (66); vgl. BALLS (40), S. 19, 27, 28.

Tabelle 18b*.

| Immunsere | Kontrolle | Zur Hemmungsprobe verwendete Substanzen | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----------|---|----|----|-------------------|-----|----|------------------|----|----|-----------------|----|----|----------------|----|----|------------------|----|----|-------------|
| | | Aminobenzoesäure | | | Methylbenzoesäure | | | Chlorbenzoesäure | | | Brombenzoesäure | | | Oxybenzoesäure | | | Nitrobenzoesäure | | | Benzoesäure |
| | | o- | m- | p- | o- | m- | p- | o- | m- | p- | o- | m- | p- | o- | m- | p- | o- | m- | p- | |
| o-Aminobenzoesäure.... | ++ | 0 | ± | + | 0 | 0 | ± | 0 | 0 | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | ± | + | 0 | 0 | ± | |
| m-Aminobenzoesäure.... | ++ | ± | ± | + | + | 0 | + | + | 0 | ± | + | 0 | ± | ± | ± | + | + | 0 | + | ± |
| p-Aminobenzoesäure I.. | ++ | ± | ± | 0 | + | ± | ± | + | ± | 0 | + | ± | 0 | ± | ± | 0 | + | ± | 0 | ± |
| „ II.. | ++++ | | | | +++ | +++ | 0 | | | | +++ | + | 0 | | | | +++ | ± | 0 | ± |

* (60), (48).

und Peptiden selbst. Ähnlich wie im Falle der Azofarbstoffe (S. 89) könnte dies darauf zurückzuführen sein, daß die aromatischen Acyle, entsprechend ihrer Anwesenheit in den Immunisierungsantigenen, mit als Haftstellen fungieren. Es läßt sich aber so nicht erklären, daß Chloracetyl-glycin und -leucin stärker als Glycylglycin bzw. Glycylleucin mit den den letzteren Substanzen korrespondierenden Immunsere reagieren. Dieses Verhalten ist möglicherweise durch die höhere Acidität der Chloracetylverbindungen verursacht, wie nach der Ansicht von WALDSCHMIDT-LEITZ¹ die stärkere Wirkung von Carboxylpolypeptidasen auf Chloracetyltyrosin im Vergleich zu Glycyltyrosin.

3. Die Präcipitation des Succinanilsäureserums wird durch Bernstein-säure deutlich spezifisch gehemmt, aber auch durch höhere Dicarbonsäuren (Pimelin-, Kork-, Sebacinsäure) und, soweit die Versuche Auskunft geben, um so mehr je länger die Kette. Die Wirkungen beruhen also zum Teil auf einer generellen Eigenschaft höherer aliphatischer Säuren. Trotzdem sind die Hemmungen auch von der spezifischen Einstellung der Antikörper abhängig, denn die höheren Dicarbonsäuren beeinträchtigen zwar die Präcipitation der Antigene mit Fettsäureketten, aber nicht jede beliebige Präcipitinreaktion, so daß hier ein in

Tabelle 19*.

| Immunsere | Kontrolle | Zur Hemmungsprobe verwendete Substanzen | | | | | | | | |
|-----------------------|-----------|---|-----------------|--------------|--------------|-------------|--------------|----------------|-----------------|--|
| | | Malon-säure | Bernstein-säure | Glutar-säure | Adipin-säure | Fumar-säure | Malein-säure | Mesa-con-säure | Citra-con-säure | |
| Aminosuccinanilsäure | +++ | + | 0 | ± | ++ | ++ | 0 | ++ | 0 | |
| Amino adipanilsäure.. | +++ | +++ | ++ | ± | ± | ++ | ± | ++ | ± | |

0,1 cc. 0,4 molarer Lösungen der geprüften Substanzen, sonst wie Tabelle 18.
* (32) und unveröffentl. Vers.

¹ WALDSCHMIDT-LEITZ u. Mitarb. (67), vgl. BALLS (40), S. 21, (41a), LEVENE u. Mitarb. (68).

theoretischer Beziehung beachtenswerter Übergang zwischen spezifischen und unspezifischen Bindungen vorliegt.

Ähnliche Erscheinungen kamen bei den Aminobenzoesäure-Seren zur Beobachtung. Sie reagieren mit verschiedenen aromatischen und cyclischen Säuren, besonders stark mit Benzoe-, Thiophen- und den Naphthoesäuren, aber nicht deutlich mit niederen Fettsäuren (60). Danach, und weil Benzoessäure die Präcipitation durch Arsin- oder Sulfonsäureseren nur sehr wenig beeinflußt, darf man die Wirkungen der aromatischen Säuren als Verwandtschaftsreaktionen ansprechen und auf die mit aromatischen Ringen verbundenen Carboxylgruppen beziehen. Überdies wurde die Präcipitation der Aminobenzoesäureseren auch durch höhere Fettsäuren, Capron-, Heptyl- und Caprylsäure gehemmt, und hier sind die Reaktionen ebenfalls „halbspezifisch“, da solche Wirkungen mit Arsanilsäureseren oder gewöhnlichen Eiweißpräcipitinen nicht eintreten.

Bei der Beurteilung der Hemmungen durch ein- und zweibasische aliphatische Säuren hat man wohl die bekannten capillaraktiven Eigenschaften von Seifen in Betracht zu ziehen. Als Analogie ist die Hinderung der Tyrosinasewirkung durch fettsaure Salze¹ zu erwähnen und vielleicht auch die Molekülverbindungen mit Gallensäuren (Desoxycholsäure, Apocholsäure), bei denen das Bindungsvermögen der Fettsäuren mit wachsendem Molekulargewicht zunimmt².

4. Bemerkenswert sind die Reaktionen ungesättigter, stereoisomerer Dicarbonsäuren mit Succinanylsäureserum. Während Fumarsäure so gut wie wirkungslos ist, hemmt Maleinsäure ebenso stark wie Bernsteinsäure (Tabelle 19). Derselbe scharfe Unterschied zwischen cis- und trans-Formen zeigte sich bei den Monoestern der Säuren und den Methylderivaten, Citracon- und Mesaconsäure. Man könnte sich demnach vorstellen, daß die Moleküle der Bernsteinsäure in einer der cis-Stellung entsprechenden Form existieren³, oder die Antikörper sich auf diese Konfiguration einstellen.

5. Wie der Verfasser bemerkte, ist die Möglichkeit gegeben, mit Hilfe der Hemmungsreaktion die spezifisch bindenden Gruppen in Antigenen unbekannter Konstitution aufzusuchen⁴. Dieser Vorschlag wurde von WORMALL(71) bei der Untersuchung jodierter Proteine zur Ausführung gebracht. Seine Versuche und die von JACOBS (72) ergaben, daß die Reaktionen der Immunsereen für Jodproteine nicht durch Jodkalium oder o-Jodphenol, aber durch 3-5-Dijodtyrosin und in geringerem Grade auch durch Dibrom- und Dichlortyrosin gehemmt werden, wodurch das mit Halogen disubstituierte Tyrosin als die hauptsächlich reagierende Gruppe nachgewiesen erscheint.

¹ L. u. v. D. SCHEER (65).

² WIELAND u. SORGE (69).

³ Siehe SMYTH u. Mitarb. (70).

⁴ LANDSTEINER (48), S. 299; (60).

Bei unveränderten Proteinen hatten analoge Experimente mit Substanzen bekannter Konstitution bisher keinen Erfolg, aber es scheint nach vorläufigen Versuchen möglich, Hemmungsreaktionen mit Verdauungsprodukten zu erzielen¹. Dies gelang nicht mit gewöhnlichen Antiproteinseren, welche, wie schon MICHAELIS (74) feststellte, keine Fällungen mehr bewirken, wenn das zu den Proben benutzte Antigen auch nur kurze Zeit mit Pepsin-Salzsäure behandelt wird (s. S. 17). Hingegen präzipitieren mit Heteroalbumosefraktionen bereitete Immenseren das unveränderte Eiweiß, peptisches Metaprotein und die zur Injektion verwendeten Albumosepräparate, und namentlich bei der letzteren Reaktion erfolgen deutliche Hemmungen durch Zusatz von solchen Albumosefraktionen, die selbst mit den Seren keine oder sehr geringe Niederschläge geben. Da die Hemmungen deutlich spezifisch sind, so besteht die Aussicht, auf diesem Wege die reagierenden Teile des Eiweißmoleküls in Abbauprodukten nachzuweisen.

Überempfindlichkeit gegen einfach zusammengesetzte Substanzen. Die als Anaphylaxie bezeichnete Überempfindlichkeit gegen eine zweite, nach einem passenden Intervall vorgenommene Injektion eines Proteins beruht auf der Bildung von Antikörpern, die mit Präcipitinen identisch sind oder ihnen nahestehen, und läßt sich durch das Serum sensibilierter Tiere auf normale Tiere übertragen. Für die in medizinischer Hinsicht sehr wichtige menschliche Überempfindlichkeit² (Idiosynkrasie) ist ein Zusammenhang mit den typischen Immunitäterscheinungen dadurch festgestellt, daß nach klinischen Beobachtungen Idiosynkrasien durch Kontakt mit den erregenden Stoffen hervorgerufen werden, obgleich dies nicht in allen Fällen feststellbar ist, und daß häufig durch Übertragung auf die Haut gesunder Individuen (PRAUSNITZ und KÜSTNER, DE BESCHE, COCA und GROVE³) und mittels vitro-Reaktionen (GYÖRGY, MORO und WITEBSKY⁴) eigenartige spezifische Antikörper im Patientenserum nachweisbar sind. Die Sachlage ist aber keineswegs so klar wie bei experimenteller Anaphylaxie, denn im Gegensatz zu diesem Zustand kommt bei Menschen nicht selten hochgradige Überempfindlichkeit gegen Substanzen vor, die keine Eiweißkörper sind und im Tierversuch nicht die Bildung von Antikörpern hervorrufen, und bei der Idiosynkrasie gegen niedermolekulare Substanzen gelang es auch nicht mit Sicherheit, im Serum Antikörper nachzuweisen.

¹ L. u. v. D. SCHEER (73). L. u. CHASE (73a).

² Siehe COCA, WALZER u. THOMMEN (75). (Enthält Literaturangaben über die Chemie der Asthma und Heufieber hervorrufenden Substanzen.)

³ (76—78). Wie COCA hervorhebt, unterscheiden sich diese Antikörper in mancher Beziehung von anderen, auch den Anaphylaxie übertragenden Antikörpern; vgl. OTTO u. ADELBERGER (79).

⁴ (80). Die Beobachtungen betreffen Fälle von Kindereczemen, welche durch Überempfindlichkeit gegen Milch oder Eiereiweiß verursacht sind.

Die bisher herrschende Ansicht über die Natur der Antigene wurde von DOERR in treffender Weise resümiert¹:

„Die typischen Anaphylaktogene sind Proteine und besitzen als solche gewisse gemeinsame chemisch-physikalische Eigenschaften, wie bedeutende Molekulargröße, kolloide Löslichkeit, fermentative Spaltbarkeit, Aufbau aus zum Teil optisch-aktiven Aminosäuren. Keines der aufgezählten Merkmale stellt eine hinreichende Bedingung der produktiven Antigenfunktion dar; auch ihre Vereinigung, wie sie eben in den Eiweißkörpern vorliegt, ist ungenügend, da man zahlreiche nichtantigene Proteine kennt. Dagegen steht man heute noch fast ausschließlich auf dem Standpunkt, daß die genannten Faktoren den Charakter notwendiger Bedingungen haben . . .“

Nun bleibt es zwar noch immer richtig, daß Proteine in bezug auf das Immunisierungsvermögen eine ausgezeichnete Stellung einnehmen, aber nach neuen Beobachtungen ist zwischen Antigenen und nicht-antigenen Stoffen die Grenze nicht mehr so scharf zu ziehen, als das früher angenommen wurde. Die in letzter Zeit gefundenen Tatsachen² sind die unter bestimmten Bedingungen zu erzielende Bildung von Antikörpern durch eiweißfreie Haptene und chemisch bekannte Lipotide (S. 113), und die in wichtigen Versuchen von BLOCH und STEINER³ nachgewiesene Sensibilisierung von Menschen und Tieren durch Behandlung der Haut mit Primulin (88), einer aus *Primula obconica* gewonnenen krystallisierten Verbindung von niedrigem Molekulargewicht (wahrscheinlich $C_{14}H_{18}O_3$ oder $C_{14}H_{16}O_3$). Schon früher wurde von LOW (89) über die Sensibilisierung von Menschen mit Primeln berichtet und von CASE⁴ über ähnliche Versuche mit einem Alkaloid aus Satinholz. Das Problem der menschlichen Idiosynkrasie und die Beziehung dieses Zustandes zu experimenteller Anaphylaxie ist trotz dieser Erfahrungen nicht ganz gelöst. Es ist unbekannt, welche Eigenschaften eine Verbindung haben muß, um Menschen oder Tiere zu sensibilisieren, und mit der großen Mehrzahl der einfachen chemischen Verbindungen (Chinin, Aspirin, Antipyrin, Jodoform usw.), für die einzelne erblich disponierte⁵ Individuen in höchstem Grad überempfindlich sind, waren

¹ (81). „Anaphylaktogen“ ist in diesem Zusammenhang fast gleichbedeutend mit „Antigen“.

² Antigenwirkungen eines den Saponinen verwandten hämolytischen Glucosids aus *Amanita phalloides* beschrieb FORD (82); vgl. BRANHAM (83). Diese Angaben und die Mitteilungen von FAUST (84) über Saponine als wirksame Bestandteile des Cobra- und Crotelusgiftes wurden bisher nicht nachgeprüft. Bei Immunisierungsversuchen mit einer großen Zahl von Glucosiden hatte WEDUM (84a) durchaus negative Resultate.

³ (85). Weniger ausgesprochene und inkonstante Resultate wurden in Tierversuchen mit Salvarsan erhalten (FREI (86), MAYER, R. L., u. SULZBERGER (87)); überhaupt ist die bisher mit Substanzen einfacher Zusammensetzung bei Tieren hervorgerufene Überempfindlichkeit nicht so hochgradig wie in typischen Fällen menschlicher Idiosynkrasie. Über Sensibilisierung von Menschen mit Salvarsan s. FREI.

⁴ (90), s. WECHSELMANN (91).

⁵ Siehe (75).

solche Versuche bisher erfolglos. Für eine volle Einsicht in das Wesen der hereditären Veranlagung ist es aber ungenügend, zu wissen, daß auch das Ausmaß der Antikörperbildung nach der Behandlung mit Antigenen von individuellen, konstitutionell bedingten Eigenschaften der Versuchstiere abhängt.

Die mit Komplexantigenen und den zugehörigen Immunsereen erhaltenen Ergebnisse sind für die Frage der Idiosynkrasie insoweit von Bedeutung¹, als sie beweisen, daß niedermolekulare Verbindungen serologisch reaktiv sind, desensibilisieren und anaphylaktischen Schock auslösen können (S. 88). Wie kaum anders zu erwarten, ist die Spezifizität der allergischen Erscheinungen und der Serumreaktionen mit niedermolekularen chemischen Verbindungen von ähnlicher Art.

Untersuchungen über Spezifizität und Verwandtschaftsreaktionen durch Prüfung der Hautempfindlichkeit idiosynkrasischer Individuen liegen nur in geringer Zahl vor. In Versuchen über Idiosynkrasie gegen Oxydationsprodukte von Ursol (p-Phenylendiamin) und verwandten Substanzen fand R. L. MAYER² Gruppenreaktionen von Verbindungen chinoider Struktur. DAWSON und GARBADE (95) machten Versuche an einem Fall von Überempfindlichkeit gegen Chinin und erhielten Reaktionen mit einer Anzahl von linksdrehenden Substanzen der Chinin-Gruppe, nicht mit deren rechtsdrehenden Isomeren. Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl- und Isoamylhydrocrupein reagierten positiv, die höheren Alkylderivate negativ. Die Carboxyl enthaltende Verbindung Chitenin war unwirksam, während einige Ester des Chitenins positive Reaktionen gaben. Ebenso wie diese Beobachtungen zeigen die Resultate von NATHAN und STERN (96) in einem Fall von Resorcinidiosynkrasie Übereinstimmungen mit den Serumreaktionen der Komplexantigene. Bei diesem Patienten waren trotz starker Empfindlichkeit für Resorcin und Resorcin-mono-methyläther die stellungsisomeren o- und p-Verbindungen Brenzcatechin und Hydrochinon und andere Phenole ganz wirkungslos. Ein Patient URBACHS (97) reagierte zwar am stärksten mit Resorcin, aber schwächer auch mit den beiden anderen Dioxybenzolen. Beträchtliche Unterschiede in der Spezifizität der Hautreaktionen wurden auch bei mehreren gegen Chinin überempfindlichen Individuen gefunden (DAWSON u. Mitarb. (98), (95)).

Allgemeine Bemerkungen. Während die Untersuchungen über das

¹ Siehe DOERR (81), S. 819.

² (92), s. PERUTZ (93). Bei der Sensibilisierung mit p-Phenylendiamin ist, wie MAYER bemerkt, entsprechend der Auffassung von WOLFF-EISNER die Bildung von antigenen Eiweißverbindungen, ähnlich wie im Fall der Azoproteine, in Betracht zu ziehen (94), und das gleiche gilt für die interessanten Versuche von A. KLOPSTOCK u. SELTER (52) über Hautreaktionen mit diazotierter Arsanilsäure; s. LANDSTEINER u. LEVINE (51), S. 353.

serologische Verhalten von Verbindungen bekannter Konstitution schon gestatten, empirische Regeln aufzustellen, und der weitere Weg zur Fortsetzung dieser Experimente vorgezeichnet ist, besteht für die theoretische Diskussion der Spezifitätserscheinungen keine sichere Grundlage¹. Selbst die den Serumreaktionen wahrscheinlich am nächsten stehenden, zur Bildung organischer Molekülverbindungen führenden Reaktionen lassen sich in vielen Fällen noch nicht rationell erklären², und bei den immunchemischen Verbindungen kommt die Schwierigkeit hinzu, daß die chemische Natur einer der beiden Komponenten, der Antikörper, ganz unbekannt ist.

In der Geschwindigkeit ihrer Bildung und der leichten Zerlegbarkeit stimmen die Verbindungen der Antikörper mit Molekül- und ionogenen³ Verbindungen überein und unterscheiden sich von jenen, die durch Hauptvalenzen bedingt sind.

Den Serumreaktionen der Spezifität nach einigermaßen vergleichbar ist die Bildung mancher Molekülverbindungen⁴, z. B. die Reaktionen von Cu, Fe, Tl, Ni, CO, mit bestimmten Gruppen $\begin{array}{c} | \\ \text{OH}-\text{C}-\text{C}=\text{NOH} \\ | \end{array}$ mit Cu, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ mit Tl, usw.) organischer Substanzen⁵. Diese Parallelen sind aber ungenügend, um eine klare Vorstellung von der spezifischen Affinität und Struktur der Antikörper zu vermitteln und das merkwürdigste allgemeine Ergebnis der Serumreaktionen verständlich zu machen, nämlich die virtuelle Existenz spezifischer Reagentien für beinahe beliebige, einfach gebaute oder hoch zusammengesetzte Substanzen. Die Untersuchungen über die Differenzierung stereoisomerer Verbindungen geben insofern einen Einblick in die Art der Reaktionen, als man annehmen muß, daß die Antikörper gewissermaßen die räumliche Struktur der reaktiven Teile der Antigene abformen, und wenn diese als Systeme elektrischer Ladungen betrachtet werden dürfen, so folgt daraus die Annahme auf einander abgestimmter Kraftfelder⁶.

¹ Zur Frage der Reaktionen zwischen Enzymen und ihren Substraten s. MICHAELIS (99), WILLSTÄTTER, GRASSMANN u. AMBROS (100), WALDSCHMIDT u. SCHUCKMANN (101), NORTHROP (102), OPPENHEIMER (103), WILLSTÄTTER (104), KUHN (105).

² Siehe HÜCKEL (106).

³ Eine Beziehung zu salzartigen Verbindungen ist möglicherweise daraus zu entnehmen, daß die Wirkung von kolloiden, anorganischen Säuren oder Gerbsäure (S. 7) auf Blutkörperchen der Hämagglutination durch Pflanzenagglutinine auffallend ähnlich ist und diese Agglutinine in bezug auf die Adsorption durch Eiweißkörper Farbstoffen vergleichbar sind. LANDSTEINER u. STANKOVIC (107).

⁴ Beispiele elektiver Reaktionen zwischen organischen Molekülen finden sich bei PFEIFFER (108).

⁵ Vgl. BAUDISCH (109), FEIGL (110). HEIDELBERGER u. KENDALL (111) ziehen das Auftreten unlöslicher Niederschläge bei Ionenreaktionen zum Vergleich heran.

⁶ Siehe REINER (112—113), QUASTEL (114), QUASTEL u. WOOLDRIDGE (115).

Damit im Einklang ist die aus den Versuchen mit Azoproteinen hervorgehende Bedeutung polarer Gruppen (COOH, CONH), die Änderung der Reaktivität durch den spezifischen Gruppen benachbarte Teile der Moleküle und in Anbetracht der wahrscheinlichen Verwandtschaft mit Kohäsions- und Adsorptionskräften, die nur geringe Spezifität mancher immunchemischer Reaktionen.

Die häufigen Reaktionen hoher Spezifität führten EHRlich zu der seither vielfach angenommenen Anschauung, daß die Antikörper ganz scharf auf bestimmte Receptoren eingestellt sind, und demgemäß Verwandtschaftsreaktionen auf der Anwesenheit identischer Substanzen oder chemischer Gruppen in den betreffenden Antigenen beruhen müssen. Nach den Erfahrungen an Immunsereen für künstliche Komplexantigene, wo diese Erklärung ausgeschlossen ist, reagieren aber Antikörper zwar maximal mit dem homologen Antigen, doch außerdem regelmäßig mit chemisch verwandten Stoffen. Es gilt also, was HALDANE (120) bezüglich einer Enzymwirkung bemerkt: „the key does not fit the lock quite perfectly but exercises a certain strain on it“.

Daß zwischen Antigenen und Antikörpern keine eindeutige Korrelation besteht, wie es der geläufigen Idee starrer Receptoren entsprechen würde, zeigt in prägnanter Weise das Phänomen der reciproken Reaktionen¹. Es reagieren in solchen Fällen die Antikörper für ein Antigen A auch mit einem anderen Antigen B, aber umgekehrt die Antikörper für B nicht mit A. In diesem Verhältnis stehen z. B. die einerseits durch Schafblut, andererseits durch gewisse Bakterien erzeugten Antikörper (S. 44). Während bei natürlichen Antigenen die Ursache der Erscheinung darin gesucht werden kann, daß sie verschieden reagierende Substanzen enthalten², ist die Sachlage bei künstlichen Komplexantigenen sicherer zu beurteilen. Wenn also o-Aminobenzoesäure-Immunsereen gleich stark auf das homologe und auf o-Aminobenzolsulfonsäure-Antigen wirken, das o-Sulfonsäureserum aber gar nicht auf das erste Antigen³, so ist dadurch und durch die gleichsinnigen Hemmungsreaktionen⁴ wieder bewiesen, daß ein Antigen sich mit im übrigen sehr verschiedenen Antikörpern verbinden kann. Auch die Beobachtungen von

RIDEAL (116), FREUNDLICH (117), BREINL u. HAUROWITZ (118). Die Bedeutung der durch die Elektronenanordnung bedingten Feldwirkung erörtern in eben erschienenen Arbeiten ERLNMEYER u. BERGER (119). Die Grundlage ihrer Anschauung bildet die aus Reaktionen mit Komplexantigenen deduzierte serologische Ähnlichkeit von CH₂, NH, O und die Übereinstimmung der Reaktionen von Azoproteinen aus Aminophenylphosphin- und Aminophenylarsinsäure.

¹ Siehe DOERR (121).

² SACHS (122), ANDREWES (123).

³ Weitere Beispiele finden sich in Tabelle 11.

⁴ Die beiden Reaktionen des o-Aminobenzoesäureserums werden sowohl durch (ungekuppelte) o-Aminobenzoesäure als durch o-Aminobenzolsulfonsäure gehemmt, die Reaktion des Sulfonsäureserums deutlich nur durch o-Aminobenzolsulfonsäure.

AVERY, GOEBEL und BABERS (35) über Hemmungsreaktionen von α und β -Glucosidseren lassen unter der Voraussetzung ungleicher Affinitäten der Antikörper zu den homologen und heterologen Substanzen diesen Schluß ziehen, wenn nicht, was sich prüfen ließe, in jedem der beiden Immunseren wenigstens zwei scharf auf verschiedene Gruppen abgestimmte Antikörper enthalten sein sollten. Eine andere hier anzu-führende Erfahrung, welche kaum auf Unterschiede in der Stärke der Antikörper allein bezogen werden kann, ist die Bildung von Immunseren verschiedener Reaktionsbreite durch dasselbe Azoprotein¹.

Beispiele für die erwähnten Störungen durch Substituenten, die, wie man annehmen möchte, außerhalb der bindenden Gruppe liegen, sind die Reaktionen des m-Aminobenzoesäure-Serum²; daß umgekehrt die Reaktionsfähigkeit durch Gruppen, welche zu dem Antigen nicht in spezifischer Beziehung stehen, erhöht werden kann, zeigen die Hemmungsreaktionen mit Peptidseren und acylierten Aminosäuren und Peptiden. Übrigens lassen sich selbst im Falle stereoisomerer Substanzen, wo die Abhängigkeit der Reaktionen von der räumlichen Struktur am klarsten ist, die bindenden Anteile der Moleküle nicht abgrenzen, da z. B. die Spezifität des meso-Weinsäure-Antigens, je nachdem es mit dem homologen oder den d- und l-Seren reagiert, entweder durch beide oder nur eine der asymmetrischen Konfigurationen bestimmt wird, und voraussichtlich werden bei Substanzen mit mehr asymmetrischen Kohlenstoffatomen die Verhältnisse noch komplizierter liegen und die für verschiedene Reaktionen maßgebenden Strukturen aufeinander übergreifen.

Der für die Beschreibung der Zellreaktionen verwendete Begriff serologischer Faktoren wird durch diese Erörterung insofern nicht berührt, als der Ausdruck nur bestimmte serologische Eigenschaften kennzeichnet und nichts über deren Substrat aussagen soll. Bezüglich der chemischen Grundlage der Reaktionen kommt in Frage, ob für die Bildung mehrerer, möglicherweise auf determinierende Gruppen eingestellter, Antikörper immer mehrere chemische Individuen nötig sind³. Die endgültige Entscheidung hierüber sollte sich durch Untersuchungen an künstlichen Komplexantigenen erbringen lassen und mit Hilfe natürlicher Substanzen, wenn über deren Einheitlichkeit kein Zweifel besteht. In letzter Zeit angestellte Absorptions-⁴ und Hemmungsversuche mit Immunseren für Azoproteine, auf die schon verwiesen wurde (s. S. 38), scheinen zu zeigen, daß in den Seren mehrere Antikörper vorhanden sind, die alle maximale Affinität zu dem erzeugenden Antigen haben,

¹ (22), Tabelle II, Zeilen 10 u. 11, 12 u. 13, 22 u. 23.

² Tabelle 11.

³ Vgl. S. 55, 108.

⁴ Zur Absorption wurden unlösliche, aus Blutstromata bereitete Azoverbindungen benützt.

aber in den Verwandtschaftsreaktionen mit anderen Azoproteinen beträchtliche Unterschiede erkennen lassen.

Die größere Affinität der die Verwandtschaftsreaktionen verursachenden Antikörper zum homologen Antigen wurde dadurch angezeigt, daß diese Reaktionen stärker durch die dem Immuserum homologen, als durch die dem geprüften Antigen entsprechenden Substanzen gehemmt werden. Ein Versuchsbeispiel ist in Tab. 20 wiedergegeben.

Tabelle 20.

| Antigene: | L | | | | GL | | | |
|--|-----------------|----|----|-----|-----------------|----|-----|-----|
| Auf Hemmung geprüfte Substanzen (Nitrobenzoylverbindungen) | L | GL | LL | C | L | GL | LL | C |
| Immuserum: | Verdünnung 1:4 | | | | Verdünnung 1:16 | | | |
| L | 0 | + | ± | ++ | 0 | ± | ± | ++ |
| | 0 | + | + | ++ | 0 | + | + | ++ |
| | 0 | ++ | ++ | +++ | 0 | ++ | ++ | +++ |
| | ± | ++ | ++ | +++ | ± | ++ | ++ | +++ |
| GL | Verdünnung 1:16 | | | | Verdünnung 1:4 | | | |
| | ± | 0 | 0 | ++ | ++ | 0 | ++ | +++ |
| | ± | 0 | ± | ++ | ++ | 0 | ++ | +++ |
| | ± | 0 | ± | ++ | +++ | 0 | +++ | +++ |
| | + | 0 | ± | +++ | +++ | ± | +++ | +++ |

L = Leucin, GL = Glycylleucin, LL = Leucylleucin, C = Controle.

Ablesung nach 15 Min., 1 St., 3 St. und am nächsten Tag.

Literatur.

- (1) SLEESWIJK: Erg. Immun.forsch. Bd. 1 (1914) S. 405. (2) TRAUBE: Z. Immun.forsch. B. 9 (1911) S. 262. (3) MORGENROTH: Berl. klin. Wschr. 1917 S. 59; s. Festschr. f. P. EHRlich. S. 542. Jena: G. Fischer 1914. (4) OBERMAYER u. PICK: Wien. klin. Wschr. 1906 S. 331. (5) LANDSTEINER u. PRAŠEK: Biochem. Z. Bd. 61 (1914) S. 191. (6) LANDSTEINER u. LAMPL: Z. Immun.forsch. Bd. 26 (1917) S. 258. (7) MEDVECZKY u. UHROVITS: Z. Immun.forsch. Bd. 72 (1931) S. 256. (8) GOLDSCHMIDT u. SCHÖN: Z. physiol. Chem. Bd. 165 (1927) S. 279. (8a) KURTZ, SOX u. MANWARING: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 30 (1932) S. 138. (9) PAULI: Z. physiol. Chem. Bd. 42 (1904) S. 512, Bd. 94 (1915) S. 284. (10) LANDSTEINER u. LAMPL: Z. Immun.forsch. Bd. 26 (1917) S. 293; Biochem. Z. Bd. 86 (1918) S. 343; Zbl. Physiol. 1915 Nr. 8; Klin. Wschr. 1927 S. 103; Naturwiss. 1930 S. 653. (11) LANDSTEINER: Biochem. Z. Bd. 93 (1919) S. 106. (12) ADANT: Arch. internat. Méd. expér. Bd. 6 (1930) S. 29; C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 103 (1930) S. 541. (13) HOOKER u. BOYD: J. of Immun. Bd. 24 (1933) S. 140. (14) BRUYNOGHE u. VASSILIADIS: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 103 (1930) S. 543. (15) KLOPSTOCK u. SELTER: Z. Immun.forsch. Bd. 55 (1928) S. 450. (16) HEIDELBERGER u. KENDALL: Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 26 (1929) S. 482. (17) LANDSTEINER: Z. Immun.forsch. Bd. 62 (1929) S. 178. (18) GOEBEL u. AVERY: J. of exper. Med. Bd. 50 (1929) S. 521. (19) HOOKER u. BOYD: J. of Immun. Bd. 23 (1932) S. 465. (20) HAURWITZ u. BREINL: Z. physiol. Chem. Bd. 205 (1932) S. 259. (21) HARTLEY: Brit. J. exper. Path. Bd. 6 (1925) S. 180. (22) LANDSTEINER u. LAMPL: Biochem. Z. Bd. 86 (1918) S. 343. (23) LANDSTEINER u. V. D. SCHEER: J. of exper. Med. Bd. 45 (1927) S. 1045. (24) KLOPSTOCK u. SELTER: Z. Immun.forsch. Bd. 55 (1928) S. 118.

- (25) ADANT: Arch. internat. Méd. expér. Bd. 6 (1930/31) S. 29. (26) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: J. of exper. Med. Bd. 56 (1932) S. 399. (27) FISCHER, E.: Z. physiol. Chem. Bd. 26 (1898) S. 60; Ber. dtsh. chem. Ges. Bd. 27 (1894) S. 2031, 2985. (28) INGERSOLL u. ADAMS: J. amer. chem. Soc. Bd. 44 (1922) S. 2930, Bd. 47 (1925) S. 1169. (29) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: J. of exper. Med. Bd. 48 (1928) S. 315. (30) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: J. of exper. Med. Bd. 50 (1929) S. 407. (31) LANDSTEINER: Naturwiss. 1930 S. 653. (32) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 29 (1932) S. 1261. (33) FREUDENBERG u. BRAUNS: Ber. dtsh. chem. Ges. Bd. 55 (1922) S. 1339. (34) AVERY u. GOEBEL: J. of exper. Med. Bd. 50 (1929) S. 533, 521. (35) AVERY, GOEBEL u. BABERS: J. of exper. Med. Bd. 55 (1932) S. 769, 761. (36) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: J. of exper. Med. Bd. 55 (1932) S. 781. (37) ABDERHALDEN u. SCHWAB: Fermentforsch. Bd. 12 (1931) S. 559. (38) GRASSMANN: Proteolyt. Enzyme usw. Erg. Enzymforsch. Bd. 1 (1932) S. 129 (Zusammenfass. Übers.). (39) WALDSCHMIDT-LEITZ: Vorträge aus d. Gebiete d. Eiweißchemie. Leipzig: Akad. Verlagsges. 1931. (40) BALLS: Habilitationsschr. Prag 1930. (41) BALLS u. KÖHLER: Ber. dtsh. chem. Ges. Bd. 64 (1931) S. 383. (41a) BALLS u. KÖHLER: Ber. dtsh. chem. Ges. Bd. 64 (1931) S. 34. (42) ABDERHALDEN u. ZEISSET: Fermentforsch. Bd. 13 (1932) S. 330. (43) HEIDELBERGER: Science (N. Y.) Bd. 2 (1930) S. 252; J. of exper. Med. Bd. 50 (1929) S. 809. (44) LANDSTEINER: Biochem. Z. Bd. 93 (1919) S. 117; Bd. 104 (1920) S. 280. (45) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: J. of exper. Med. Bd. 54 (1931) S. 295, Bd. 48 (1928) S. 315, Bd. 50 (1929) S. 407, Bd. 55 (1932) S. 781. (46) HAUROWITZ u. BREINL: Z. physiol. Chem. Bd. 214 (1933) S. 111. (47) BALLS u. KÖHLER: Ber. dtsh. chem. Ges. Bd. 64 (1931) S. 294. (48) LANDSTEINER: Biochem. Z. Bd. 104 (1920) S. 280, 285. (49) LANDSTEINER: Kgl. Acad. Wet. Amsterdam Bd. 31 (1922) S. 54; J. of exper. Med. Bd. 39 (1924) S. 631. (50) MEYER, K., u. ALEXANDER: Biochem. Z. Bd. 146 (1924) S. 217. (51) LANDSTEINER u. PH. LEVINE: J. of exper. Med. Bd. 52 (1930) S. 347. (52) KLOPSTOCK u. SELTER: Z. Immun.forsch. Bd. 63 (1929) S. 463. (53) TILLET, AVERY u. GOEBEL: J. of exper. Med. Bd. 50 (1929) S. 551. (54) BERGER u. ERLENMEYER: Biochem. Z. Bd. 255 (1932) S. 434. (55) KLOPSTOCK u. SELTER: Z. Immun.forsch. Bd. 57 (1928) S. 174. (56) MARRACK u. SMITH: Nature (Lond.) Bd. 128 (1931) S. 1077; Brit. J. exper. Path. Bd. 13 (1932) S. 394. (57) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 29 (1932) S. 747; J. of exper. Med. Bd. 56 (1932) S. 399. (58) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: J. of exper. Med. Bd. 57 (1933) S. 633. (59) HEIDELBERGER u. KENDALL: J. of exper. Med. Bd. 57 (1933) S. 373. (60) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: J. of exper. Med. Bd. 54 (1931) S. 295, 301. (61) BLOCH: Z. physiol. Chem. Bd. 98 (1916) S. 226; Klin. Wschr. 1932 S. 10. (62) PECK, SOBOTKA u. KAHN: Klin. Wschr. 1932 S. 14. (63) ABDERHALDEN u. GUGGENHEIM: Z. physiol. Chem. Bd. 54 (1907) S. 331. (64) ABDERHALDEN u. SCHAIRER: Fermentforsch. Bd. 12 (1931) S. 329. (65) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 24 (1927) S. 692. (66) WALDSCHMIDT-LEITZ u. BALLS: Ber. dtsh. chem. Ges. Bd. 64 (1931) S. 45. (67) WALDSCHMIDT-LEITZ u. Mitarb.: Ber. dtsh. chem. Ges. Bd. 61 (1928) S. 303, Bd. 62 (1929) S. 2219. (68) LEVENE u. Mitarb.: J. of biol. Chem. Bd. 82 (1929) S. 155. (69) WIELAND u. SORGE: Z. physiol. Chem. Bd. 97 (1916) S. 1; RHEINOLDT: Liebigs Ann. Bd. 451 S. 256, 473, 249. (70) SMYTH u. Mitarb.: J. amer. chem. Soc. Bd. 53 (1931) S. 527, 4242. (71) WORMALL: J. of exper. Med. Bd. 51 (1930) S. 295. (72) JACOBS, J.: J. of Immun. Bd. 23 (1932) S. 361, 375. (73) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 28 (1931) S. 983. (73a) LANDSTEINER u. CHASE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 30 (1933) S. 1413. (74) MICHAELIS: Dtsch. med. Wschr. 1904 S. 1240. (75) COCA, WALZER u. THOMMEN: Asthma and Hay Fever. Springfield: Thomas 1931. (76) PRAUS-

- NITZ u. KÜSTNER: Zbl. Bakter. Bd. 86 (1921) S. 160. (77) DE BESCHE: Amer. J. med. Sci. Bd. 166 (1923) S. 265. (78) COCA u. GROVE: J. of Immun. Bd. 10 (1925) S. 445. (79) OTTO u. ADELBERGER: Z. Hyg. Bd. 113 (1931/32) S. 16. (80) GYÖRGY: MORO u. WITEBSKY: Klin. Wschr. 1930 S. 1012, 1435, 1931 S. 821, 2264. (81) DOERR Handb. d. path. Mikr. Bd. 1 (1929) S. 808. (82) FORD: J. inf. Dis. Bd. 3 (1906) S. 191; J. of Pharmacol. Bd. 2 (1910/11) S. 145. (83) BRANHAM: „The Newer Knowledge“ etc., S. 717. Chicago: Jordan & Falk 1928. (84) FAUST: Arch. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 56 (1907) S. 236, Bd. 64 (1911) S. 244. (84) a WEDUM: J. inf. Dis. Bd. 52 (1933) S. 203. (85) BLOCH u. STEINER: Arch. f. Dermat. Bd. 152 S. 283, Bd. 162 (1930) S. 349. (86) FREI: Klin. Wschr. 1928 S. 1026. (87) MAYER, R. L., u. SULZBERGER: Arch. f. Dermat. Bd. 163 (1931) S. 245. (88) BLOCH u. KARRER: Beibl. Vierteljahrschr. Naturf. Ges. Zürich Bd. 72 Nr. 13. (89) LOW: Brit. J. Dermat. Bd. 36 (1924) S. 292. (90) CASH: Brit. med. J. Bd. 2 (1911) S. 784. (91) WECHSELMANN: Dtsch. med. Wschr. 1909 S. 1389. (92) MAYER, R. L.: Arch. f. Dermat. Bd. 156 (1928) S. 331, Bd. 158 (1929) S. 266; Klin. Wschr. 1928 S. 1958. (93) PERUTZ: Klin. Wschr. 1932 S. 240. (94) MAYER, R. L.: Arch. f. Dermat. Bd. 163 (1931) S. 223. (95) DAWSON u. GARBADE: J. amer. med. Assoc. Bd. 94 (1930) S. 704, s. Bd. 97 (1931) S. 850, 930; J. of Pharmacol. Bd. 39 (1930) S. 417. (96) NATHAN u. STERN: Dermat. Wschr. Bd. 91 (1930) S. 1471. (97) URBACH: Arch. f. Dermat. Bd. 148 (1925) S. 146. (98) DAWSON u. Mitarb.: J. of Immun. Bd. 24 (1933) S. 173. (99) MICHAELIS: Biochem. Z. Bd. 49 (1913) S. 333, Bd. 115 (1921) S. 269. (100) WILLSTÄTTER, GRASSMANN u. AMBROS: Z. physiol. Chem. Bd. 151 (1926) S. 307. (101) WALDSCHMIDT u. SCHUCKMANN: Z. physiol. Chem. B. 184 (1929) S. 56, Bd. 188 (1930) S. 17. (102) NORTHROP: J. Gen. Physiol. Bd. 3 (1920) S. 211, Bd. 5 (1923) S. 263. (103) OPPENHEIMER: Die Fermente, Bd. 1 S. 181. Thieme 1925. (104) WILLSTÄTTER: Naturwiss. Bd. 15 (1927) S. 585. (105) KUHN: Naturwiss. Bd. 11 (1923) S. 732. (106) HÜCKEL: Theor. Grundlg. d. org. Chem., Bd. 1 S. 78, 86, Bd. 2 S. 114. Leipzig 1931. (107) LANDSTEINER u. STANKOVIC: Zbl. Bakter. Bd. 41 (1906) S. 108. (108) PFEIFFER: Organische Molekülverbindungen, S. 324, 332, 334 usw. Stuttgart: Enke 1927. (109) BAUDISCH: Ber. dtch. chem. Ges. Bd. 49 (1916) S. 177. (110) FEIGL: Qualitative Analyse usw. Leipzig: Akad. Verlagsges. 1931. (111) HEIDELBERGER u. KENDALL: J. of exper. Med. Bd. 50 (1929) S. 809. (112) REINER: Colloid Chemistry Bd. 2 S. 747. New York: Chem. Catal. Co. 1929. (113) REINER u. FISCHER: Z. Immunforsch. Bd. 61 (1929) S. 334. (114) QUASTEL: J. of Hyg. Bd. 28 (1928) S. 143. (115) QUASTEL u. WOOLDRIDGE: Biochemic. J. Bd. 21 (1927) S. 165, 1224. (116) RIDEAL: Syst. of Bact. Bd. 1 (1930) S. 135, 136. (117) FREUNDLICH: Kapillar-chemie, S. 301. Leipzig 1932. (118) BREINL u. HAUROWITZ: Z. physiol. Chem. Bd. 192 (1930) S. 45. (119) ERLENMEYER u. BERGER: Biochem. Z. Bd. 252 (1932) S. 22, Bd. 255 (1932) S. 429. (120) HALDANE: Enzymes, S. 182. Longman, Greens & Co. 1930. (121) DOERR: Handb. d. path. Mikr. Bd. 1 (1929) S. 796. (122) SACHS: Erg. Hyg. Bd. 9 (1928) S. 39. (123) ANDREWES: J. of Path. Bd. 28 (1925) S. 355.

VI. Chemische Untersuchungen über spezifische Zellsubstanzen; Kohlehydrate; Lipoido.

Bakterielle Polysaccharide¹. Als Substrat der Serumreaktionen von Bakterien wurden Proteine (s. S. 15) und Carbohydrate mit Sicherheit nachgewiesen; nach Untersuchungen, namentlich an Tuberkel- und Diphtheriebacillen, wird angenommen, daß auch spezifisch reagierende Lipoido² in Bakterien vorkommen. Durch Immunsereen präcipitable Polysaccharide wurden von HEIDELBERGER und AVERY (21) und HEIDELBERGER, GOEBEL und AVERY (22) zuerst aus den drei Haupttypen von Pneumokokken dargestellt. Diese Kokken sind kapseltragend und enthalten reichliche Mengen der Polysaccharide, aus welchen die Kapseln zum großen Teil aufgebaut sind. Daß wirklich die Kohlehydrate selbst die spezifisch reagierenden Substanzen sind, wurde sicher bewiesen. Die Präparate sind eiweißfrei, werden durch Pepsin und Trypsin nicht angegriffen und geben um so stärkere Präcipitinreaktionen, je gründlicher sie gereinigt werden; aus den spezifischen Präcipitaten lassen sich die Kohlehydrate zurückgewinnen; die Aktivität ist unabhängig von der Methode der Darstellung und wird bei der Behandlung mit Säuren erst dann vermindert, wenn das Auftreten von reduzierenden Zuckern in der Lösung die hydrolytische Spaltung der Carbohydrate anzeigt. Ferner entspricht der Größenordnung nach die Empfindlichkeit³ der Serumreaktionen der der Präcipitinreaktionen von Eiweißkörpern, und die aus den drei Typen der Pneumokokken isolierten Kohlehydrate sind nach Zusammenhang und chemischen Eigenschaften ebenso scharf unterschieden wie in ihren serologischen Reaktionen⁴.

Am weitesten gereinigt und am genauesten untersucht wurde das in ziemlich großen Mengen erhältliche⁵ Kohlehydrat des Pneumokokkus III.

¹ Siehe HEIDELBERGER (1), LEVINTHAL (2).

² MUCH (3), BOQUET u. NEGRE (4), DIENES u. FREUND (5), DIENES (6), FREUND (7), KLOPSTOCK u. WITEBSKY (8), ANNELL u. PETERSSON (9), KRAH u. WITEBSKY (10), SACHS (11), GUNDEL u. WITEBSKY (12), NUSSBAUM (13), ANDERSON (14), SABIN (15), WADSWORTH u. BROWN (16); Literaturangaben: HANS SCHMIDT (17), SACHS (18), LANDSTEINER (19), CHARGAFF (20).

³ Die Substanzen sind durch die Präcipitinreaktionen in Verdünnungen bis zu 1:5000000 nachweisbar. In sensibilisierten Tieren rufen sie schon in sehr geringen Mengen Anaphylaxis hervor. TOMCSIK (23), AVERY u. TILLET (24), MORGAN (25).

⁴ Nach ENDERS (26) enthalten Pneumokokken außer Carbohydraten wahrscheinlich andere typenspezifische Stoffe; vgl. FELTON (27), SABIN (28).

⁵ Die Ausbeute beträgt ungefähr 1 g für 10 Liter Glucosebouillonkultur.

Es ist ein kolloides, stark saures Polysaccharid vom Molekulargewicht 1000—5000 (nach HEIDELBERGER¹), das aus einer Aldobionsäure $C_{11}H_{19}O_{10}COOH$ aufgebaut ist. Diese Aldobionsäure besteht nach den Untersuchungen von HEIDELBERGER und GOEBEL (31) aus je einem Molekül Glykose und Glykuronsäure, welche mittels der Aldehydgruppe der Säure glykosidisch verbunden sind. Eine ähnliche, Galaktose enthaltende Aldobionsäure wurde durch hydrolytische Spaltung von arabischem Gummi erhalten². Das Polysaccharid aus Pneumokokkus II ist eine schwache Säure, die bei der Hydrolyse Glukose liefert. Das spezifische Carbohydrat des Pneumokokkus I gibt die Naphthoresorcinprobe für Glykuronsäure; durch Oxydation entsteht Schleimsäure. Zum Unterschied von den beiden anderen typenspezifischen Substanzen enthält das Präparat 5% Stickstoff, der durch salpetrige Säure zur Hälfte freigemacht wird. Die Autoren nehmen an, daß wenigstens dieser Teil des Stickstoffes ein Bestandteil der spezifischen Substanz ist und einem Aminozucker angehört.

Wie von LANCEFIELD (34) in Streptokokken, wurde später ein artspezifisches, den S- und R-Formen aller Typen gemeinsames Kohlehydrat in Pneumokokken nachgewiesen³, und neuerdings fanden HEIDELBERGER und KENDALL (37), wenn auch eine vollständige Trennung der Fraktionen noch nicht erzielt wurde, in einem Pneumokokkenstamm IV neben dem artspezifischen und einem serologisch inaktiven Kohlehydrat ein neues, typenspezifisches Polysaccharid.

Eine Übersicht der charakteristischen Eigenschaften der aus Pneumokokken isolierten Kohlehydrate gibt Tabelle 21.

Es ist selbstverständlich, daß die Auffindung der spezifischen Kohlehydrate der Pneumokokken dazu veranlaßte, nach ähnlichen Substanzen in anderen Bakterien zu suchen. Zunächst seien hier die Arbeiten über den ebenfalls mit Kapseln versehenen *Bac. pneumoniae* FRIEDLÄNDER angeführt⁴. Aus drei Typen des *Bacillus* wurden ebensoviele verschiedene Polysaccharide gewonnen, von denen die aus den Typen B (identisch mit E) und C sehr ähnliche chemische Eigenschaften haben. Die drei Substanzen geben bei der Hydrolyse Glykose und Kohlehydrat-säuren und zeigen die Naphthoresorcinreaktion für Glykuronsäuren. Eingehender untersucht wurde die Substanz des Typus A. Sie ist wahrscheinlich aus je einem Molekül Glykose, einer Aldobionsäure und einer anderen, noch nicht identifizierten Kohlehydratsäure aufgebaut. Die Aldobionsäure ist mit der in *Pneumokokkus* III enthaltenen Säure

¹ (29). Einen viel höheren Wert fanden BABERS u. GOEBEL (30).

² HEIDELBERGER u. KENDALL (32), CHALLINOR, HAWORTH u. HIRST (33).

³ TILLET u. FRANCIS (35), TILLET, GOEBEL u. AVERY (36).

⁴ HEIDELBERGER, GOEBEL u. AVERY (38), GOEBEL (39), JULIANELLE (40), MUELLER u. Mitarb. (41).

Tabelle 21. (Nach HEIDELBERGER u. KENDALL)*.

| Polysaccharide der Pneumokokken | (α) _D | Säure-äquivalent | Total N % | Amino N % | Acetyl N % | Zucker nach Hydrolyse als Glukose berechnet % | Produkte der Hydrolyse |
|---------------------------------|---------------------------|------------------|-----------|-----------|------------|---|---|
| Typus I | +300° | 310 | 5,0 | 2,5 | 0 | 28 | (Galakturonsäure) (N-haltiges Kohlehydrat) |
| Typus II | + 74° | 1250 | 0,0 | | | 70 | Glukose |
| Typus III | - 33° | 340 | 0,0 | | | 75 | Aldobionsäure, Glukose** |
| Typus IV | + 30° | 1550 | 5,5 | 0,1 | 5,8 | 71 | (N-haltiges Kohlehydrat) Essigsäure |
| Spezies-spezifische Substanz | + 42° | 1050 | 6,1 | 0,9 | 3,7 | 36 | (N-haltiges Kohlehydrat) Phosphorsäure Essigsäure |
| Inaktive Substanz | + 10° | 4540 | 5,9 | 0,0 | 5,6 | 55 | Glukosamin (N-haltiges Kohlehydrat) Essigsäure |

Die in Klammern angeführten Substanzen wurden nicht mit voller Sicherheit nachgewiesen.

* (37).

** entsteht wahrscheinlich durch Spaltung der Aldobionsäure (42).

isomer und ist aus Glykose und Glykuronsäure zusammengesetzt. Die an diesen Substanzen erhobenen Daten sind in Tabelle 22 verzeichnet.

Tabelle 22. (Nach GOEBEL)*.

| Polysaccharide aus Bac. Friedländer | (α) _D | Säure-äquivalent | C | H | N | Zucker nach Hydrolyse als Glukose berechnet % | Produkte der Hydrolyse |
|-------------------------------------|---------------------------|------------------|-------|-----|-----|---|------------------------|
| Typus A | -100° | 430 | 43,45 | 6,0 | 0,0 | 65 | Glukose, Aldobionsäure |
| Typus B | +100° | 680 | 44,6 | 6,1 | 0,0 | 70 | „ „ |
| Typus C | +100° | 680 | | | 0,0 | 70 | „ „ |

* (39).

Mehrere aus Tuberkelbacillen dargestellte spezifisch reagierende Präparate von Polysacchariden¹ (s. S. 111) waren von ungleicher Beschaffenheit; bei der Spaltung entstanden Arabinose, Mannose, Galak-

¹ LAIDLAW u. DUDLEY (43), MUELLER (44), ANDERSON u. CHARGAFF (45), DU MONT u. ANDERSON (46), LUDEWIG u. ANDERSON (47), GOUGH (48), MASUCCI u. Mitarb. (49), RENFREW (50), s. REMY (51), ANDERSON (14), SABIN (15).

tose, Glucose, Inosit und Säuren. HEIDELBERGER und MENZEL (52) fanden in Tuberkelbacillen zwei serologisch verschiedene Polysaccharide, die sich in ihrem Drehungsvermögen und der Säurezahl unterschieden.

Als Spaltprodukte der Carbohydrate von Choleravibrionen und verwandten Mikroorganismen wiesen LINTON und SHRIVASTAVA¹ eine Aldobionsäure, Galaktose und Arabinose nach.

Aus Kulturen von *Penicillium luteum* wurde von RAISTRICK und RINTOUL² ein aus Glucose und Malonsäure aufgebautes Polysaccharid isoliert und sorgfältig untersucht. Über das serologische Verhalten wurden keine Beobachtungen angestellt. Ein in Trichophytin enthaltenes, stickstoffhaltiges, beim hydrolytischen Abbau Glucosamin lieferndes Polysaccharid ist möglicherweise die die Hautreaktionen Trichophytenkranker hervorrufende Substanz (BLOCH, LABOUCHÈRE und SCHAAF) (57).

Die aus anderen Bakterienarten (Streptokokken³, Gonokokken⁴, Salmonellabacillen⁵, *B. Proteus*⁶, *B. Anthrac*⁷, *B. Dysent. Shiga*⁸, Bacillen der Coligruppe (*B. lact. aerogenes*⁹) *B. melitensis*¹⁰, und Hefepilzen¹¹ gewonnenen serologisch aktiven Carbohydrate wurden zumeist chemisch nicht gut charakterisiert (s. S. 107) und ihre hydrolytischen Spaltprodukte sind, abgesehen von dem Nachweis reduzierender Zucker noch unbekannt¹². In den hydrolysierten Lösungen der Präparate aus *Cholera vibrio* und Salmonellabacillen fanden sich Fettsäuren, von denen es nicht festgestellt wurde, ob sie den spezifischen Substanzen angehören oder Verunreinigungen sind.

Auf eine Fehlerquelle bei den Untersuchungen über Polysaccharide von Bakterien machten SORDELLI und MAYER (79) aufmerksam, da sie fanden, daß antibakterielle Immunsereen präcipitierende Antikörper für Kohlehydrate des für die Nährboden benützten Agar enthalten können.

Serologisches Verhalten der Polysaccharide. Nach den an Ergebnissen reichen Untersuchungen von AVERY, HEIDELBERGER, MORGAN und NEILL¹³ werden durch Immunisierung mit intakten Pneumokokken

¹ LINTON u. SHRIVASTAVA (53), s. LANDSTEINER u. LEVINE (54).

² (55), vgl. NORMAN, PETERSON u. HOUTZ (56).

³ LANCEFIELD (58), (34).

⁴ CASPER (59).

⁵ FURTH u. LANDSTEINER (60), BRANHAM (61), HAPPOLD (62), BRUCE WHITE (63), COMBIESCO u. Mitarb. (64), CASPER (65), HEIDELBERGER u. Mitarb. (66).

⁶ PRZESMYCKI (67), ⁷ PRZESMYCKI u. SZCZUKU (68), SCHOCKAERT (69), TOMCSIK u. SZONGOTT (70), COMBIESCO u. Mitarb. (71).

⁸ MORGAN (72).

⁹ TOMCSIK (23), S. 810, 812.

¹⁰ FAVILLI u. BIANCALANI (73).

¹¹ MUELLER u. TOMCSIK (74), KESTEN, COOK, MOTT u. JOBLING (75), KESTEN u. MOTT (76), TOMCSIK (77).

¹² Über Unterschiede in der Resistenz gegen Säuren und Alkalien s. (78).

¹³ (80), s. (24), TILLET (81).

typenspezifische Antikörper gebildet, welche die Kokken agglutinieren und die den S-Formen der betreffenden Typen eigentümlichen Polysaccharide präcipitieren. Wurden die Kokken durch Autolyse, Galle oder Einfrieren und Auftauen zerstört, so waren die mit diesen Materialien erzeugten Immunsereen ohne Wirkung auf die gekapselten S-Formen der Pneumokokken und deren typenspezifische Kohlehydrate, agglutinierten aber die der Kapseln und typenspezifischen Polysaccharide baren R-Formen¹ und präcipitierten artspezifisch das Protein der verschiedenen Typen, der S- sowohl als der R-Formen. Die Polysaccharide selbst hatten in den Versuchen der Autoren keine antigene Wirkung und die meisten späteren Experimente mit den Carbohydraten verschiedener Bakterien führten zu gleichsinnigen Ergebnissen. Demgemäß erachtete AVERY die Carbohydrate als Haptene, die erst durch die Verbindung mit dem allen Typen gemeinsamen Protein oder vielleicht mit anderen Substanzen zur Antigenwirkung befähigt werden (vgl. S. 51). Auf Grund dieser Annahme führten AVERY und GOEBEL (84) interessante Versuche aus, in denen sie aus dem Kohlehydrat des Pneumokokkus III ein Antigen bereiteten. Dies geschah durch Darstellung eines p-Aminobenzyläthers des Polysaccharids, Diazotierung und Kombination mit Serumglobulin. Nach Injektion des Azoproteins wurden Kaninchen immun gegen *Pneumococcus III*; die Seren der Tiere präcipitierten das Kohlehydrat, agglutinierten die Kokken und schützten Mäuse gegen die Infektion.

Untersuchungen, die darauf ausgingen, die typenspezifischen Stoffe aus Pneumokokken in einer noch als Antigen wirksamen Form zu gewinnen, wurden von DAY² angestellt. Er berichtete über die Herstellung einer antigenen Substanz, die insofern labil ist, als durch verschiedene Eingriffe die immunisierende Wirkung, nicht aber die Reaktionsfähigkeit *in vitro* verlorengeht. WADSWORTH und BROWN³ beschrieben eine typenspezifische Substanz, die sie als Kohlehydrat ansprachen, und die vielleicht das Polysaccharid von HEIDELBERGER und AVERY als Bestandteil enthält.

Die wichtige Entdeckung von HEIDELBERGER und AVERY, daß für die serologische Spezifität der Bakterien Kohlehydrate von nicht geringerer Bedeutung sind als Proteine, kam unerwartet, aber die Existenz äußerst zahlreicher Polysaccharide ist im Grunde ebenso gut verständlich wie die Vielheit der Eiweißkörper, und wirklich resultiert, wie HEIDELBERGER (89) bemerkt, eine fast unübersehbare Zahl von verschiedenen

¹ In der Salmonellagruppe wurden in den S- und R-Formen verschiedene Carbohydrate gefunden. FURTH u. LANDSTEINER (78), S. 733, P. BRUCE WHITE (82), s. (83).

² (85), vgl. PERLZWEIG u. STEFFEN (86), WARD (87).

³ (16), vgl. SCHIEMANN u. CASPER (88), FELTON (88a).

Verbindungen aus der Asymmetrie der Kohlenstoffatome in den Hexosen, Pentosen und Zuckersäuren, der Stellung der Sauerstoffbrücken, den α - und β -Glykosidbindungen und den verschiedenen Möglichkeiten der Zusammenfügung der Zucker und Säuren¹. Daß diese Unterschiede der Konstitution geeignet sind, die Spezifität der Serumreaktion zu erklären, wird durch die Versuche mit Komplexantigenen belegt, im besonderen durch die Serumreaktionen der Weinsäuren und Glykoside. Im einzelnen die Beziehung zwischen serologischer Spezifität und chemischer Struktur zu ermitteln bietet, da die Konstitution der Polysaccharide noch unvollständig erforscht ist, ähnliche, wenn auch wahrscheinlich geringere Schwierigkeiten als bei Eiweißkörpern, und auch hier wird wohl die synthetische Methode von Nutzen sein².

Im Falle der Kohlehydrate der Pneumokokkentypen entsprechen der serologischen Verschiedenheit sehr auffallende chemische Differenzen. Der Zusammenhang ist aber nicht immer so offenkundig. Ein Beispiel geben die aus *Salmonellabacillen* erhaltenen Kohlehydrate, die trotz ihrer serologischen Verschiedenheit sich im übrigen, im optischen Drehungsvermögen, dem Zuckergehalt und der Resistenz gegen Säuren und Laugen sehr ähnlich verhalten. Diesen Beobachtungen gegenüber ist der Einwand berechtigt, daß die Präparate nicht genügend gereinigt und untersucht wurden, um eine sichere Beurteilung zu gestatten. Solche Zweifel bestehen aber nicht bei den Kohlehydraten der Typen B und C des *Bac. FRIEDLÄNDER*, welche bis auf Unterschiede der Löslichkeit in ihren chemischen Eigenschaften übereinstimmen und trotzdem keine serologischen Verwandtschaftsreaktionen geben. Wie GOEBEL und AVERY (91) vermuten, unterscheiden sich die beiden Substanzen vielleicht in der Art der Verbindung der Zucker und Zuckersäuren.

Den serologischen Unterschieden anscheinend gleichartiger Substanzen stehen die heterogenetischen Reaktionen chemisch verschiedener Polysaccharide gegenüber, die, worauf schon hingewiesen wurde (S. 57), vermutlich auf die Wiederholung derselben oder ähnlicher Strukturen in den Polysacchariden zurückzuführen sind. Hierher gehören außer den schon erwähnten Fällen³ die Reaktionen von Gummi arabic. mit Immunsereen für *Pneumococcus* II und III (92). ZOZAYAs (93) Angaben über häufige Verwandtschaftsreaktionen der Bakterien-Carbohydrate hält HEIDELBERGER (94) wegen der möglichen Anwesenheit von Agar-Antikörpern in den Immunsereen für unsicher (vgl. ZOZAYA u. MEDINA 95).

Von den Forschungen über bakterielle Polysaccharide sind Auf-

¹ Vgl. bezüglich der Spezifität zuckerspaltender Fermente WEIDENHAGEN (90).

² Die Annahme von K. H. MEYERS, daß die Spezifität kolloider Substanzen von dem Micellenbau abhängig sei, ist vorläufig nicht experimentell begründet.

³ Siehe S. 46.

schlüsse über die Mosaikstruktur der Zellantigene zu erwarten¹. Die Aufgabe liegt darin, entweder aus einem Antigen verschiedene spezifische Kohlehydrate zu isolieren, wie dies bei Tuberkelbacillen und im Falle der art- und typenspezifischen Substanzen der Pneumokokken geschah, oder in rein dargestellten Kohlehydraten mehrere „Faktoren“ nachzuweisen, Resultate, die auch bei demselben Ausgangsmaterial nebeneinander bestehen könnten. Beobachtungen, wie die über partielle Absättigung² von Pneumococcus II- und Friedländer B-Immunsereen mit den Polysacchariden der beiden Bakterien und K. MEYERS (97) sowie eigene Ergebnisse (98) über die antihämolytischen Wirkungen präzipitabler Substanzen von Salmonellabacillen und Dysenteriebacillen, sprechen für die Bildung mehrerer Antikörper verschiedener Spezifität durch die Antigenwirkung einer Substanz (s. S. 38, 98), doch dürfte nicht mit voller Sicherheit auszuschließen sein, daß in den untersuchten Präparaten Gemische schwer trennbarer Substanzen vorlagen.

Versuche, durch Präcipitation mit Immunsereen eine Fraktionierung von Polysacchariden zu erzielen oder ihre Einheitlichkeit nachzuweisen³, waren nicht eindeutig, könnten aber, wenn sie weiter verfolgt werden, zur Entscheidung beitragen.

Typenumwandlungen der Pneumokokken. Von hervorragendem Interesse ist die Entdeckung von GRIFFITH (99), daß man einen Pneumokokken-Typus dauernd in einen anderen umwandeln kann dadurch, daß die Pneumokokken mit Substanzen zusammengebracht werden, die in den Kokken des zweiten Typus enthalten sind. Diese Änderung wurde von GRIFFITH im Tierkörper zuwege gebracht, sie gelang aber DAWSON und SIA (100) und ALLOWAY (101) auch *in vitro*. Die weitere Analyse der Erscheinung zeigte, daß das wirksame Prinzip nicht die spezifischen Kohlehydrate sind, da diese, wenn überhaupt an dem Vorgang beteiligt, nicht hinreichen, um die Umwandlung zu bewirken. Das Agens wird durch Erhitzen und wahrscheinlich durch bakterielle Enzyme zerstört.

Die biologische Bedeutung des Phänomens von GRIFFITH liegt darin, daß es durch Zufuhr bestimmter Stoffe möglich ist, erbliche Veränderungen einzelliger Organismen herbeizuführen, so daß dann in den Zellen Substanzen (Polysaccharide) auftreten, die vorher gar nicht oder in untermerklichen Mengen gebildet wurden, ein Vorgang, der an die Bakteriophagenwirkung und die Entstehung des ROUSSCHEN Sarkoms

¹ Über die Fraktionierung von Bakterienproteinen s. S. 15; über Lipide s. S. 102.

² Vgl. hierzu (96), (92), S. 856.

³ FURTH u. LANDSTEINER (78), S. 727, s. HEIDELBERGER, AVERY u. GOEBEL (92), S. 856.

durch zellfreie Tumorfiltrate erinnert¹. In diesen Fällen steht bekanntlich die Frage zur Diskussion, ob die die Änderungen hervorruhenden Agentien Enzyme, Lebewesen oder sehr kleine mit gewissen Lebenseigenschaften ausgestattete, vielleicht den Genen vergleichbare Elemente², sind.

Fermente mit spezifischer Wirkung auf bakterielle Polysaccharide. Einen Beleg für die Verwandtschaft der Spezifität von Serumreaktionen und Fermentwirkungen gibt die AVERY und DUBOS (105) geglückte Entdeckung eines die Kohlehydrate der Pneumokokken differenzierenden Enzyms. Es wurde nach vielen vergeblichen Versuchen in kleinen Mengen in Mischkulturen von Bodenbakterien aufgefunden. Mit Hilfe besonderer Nährböden, welche das spezifische Substrat enthalten, wurde aus diesen Kulturen das enzymbildende Bakterium isoliert und durch fortgesetzte Züchtung die Fermentproduktion gesteigert. Das Ferment spaltet das Polysaccharid des Pneumococcus III und hat keine Wirkung auf die Polysaccharide der beiden anderen Haupttypen. Wenn man es auf lebende Kokken einwirken läßt, so werden die an den Kohlehydraten reichen Kapseln aufgelöst, und dadurch ist es verständlich, daß das Enzym schützende und heilende Wirkungen auf die Infektion mit Pneumokokken ausübt, was vorläufig im Tierversuch nachgewiesen wurde. Daß der von AVERY und DUBOS eingeschlagene Weg zur Auffindung anderer Polysaccharide spaltender Fermente führen wird, ist kaum zu bezweifeln.

Auch für die Bakteriophagenwirkung wurde durch BURNET (106) eine Beziehung zu den Kohlehydraten der Bakterien wahrscheinlich gemacht.

Spezifische nicht eiweißartige Substanzen in tierischen Zellen und Geweben. Für die zu besprechenden Untersuchungen war es richtunggebend, daß spezifische Substanzen aus Blutkörperchen und tierischen Geweben durch organische Lösungsmittel extrahiert werden können (S. 47). Ihr Nachweis erfolgt mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion von BORDET und GENGOU, oder durch Flockung der Extrakt-emulsionen³. Diese und gleichsinnige Beobachtungen an säurefesten Bakterienarten, sowie die Wirksamkeit alkoholischer Organextrakte bei der Wassermannschen Reaktion waren die Veranlassung, die Existenz serologisch reaktiver Lipide⁴ anzunehmen. Dazu kamen Erfahrungen

¹ Siehe MURPHY (102).

² WOLLMAN (103), s. BAIL (104).

³ Über Anaphylaxieversuche s. THOMSEN (107).

⁴ Über die in verschiedenem Sinne benützte Bezeichnung „Lipide“ s. (108). In der serologischen Literatur werden unter dem Ausdruck „Lipide“ entweder alkohollösliche Stoffe überhaupt oder Fettsäuren enthaltende Substanzen und Sterine verstanden.

über die Beteiligung bekannter Lipoide an Vorgängen, die in das Gebiet der Immunreaktionen eingereiht werden¹. Solche Erscheinungen sind die Neutralisierung von Toxinen² und Hämolytinen durch Lipoide, z. B. des Tetanolysins durch geringe Mengen von Cholesterin (NOGUCHI³) und die hämolytische Wirkung der Schlangengifte (FLEXNER u. NOGUCHI (115), CALMETTE (116), KYES (117), die sich auf die Wirkung lezithinspaltender Fermente zurückführen ließ⁴.

Was die spezifischen Stoffe anbelangt, so sprechen für ihre lipoiden Natur hauptsächlich die Löslichkeit in organischen Solventien und gegen die Annahme, daß sie Zellproteine sind, die in die Lösungen übergehen, die mangelnde oder an sich geringe Antigenwirkung, sowie in manchen Fällen chemische Eigenschaften, wie die Resistenz des in Organextrakten enthaltenen Forssmanschen Haptens gegen Alkalien. Die Reindarstellung und chemische Charakterisierung spezifischer Lipoide ist nicht mit Sicherheit gelungen. Hier ist die Schwierigkeit der Isolierung größer als bei den Kohlehydraten von Bakterien, da es sich darum handelt, winzige Quantitäten von großen Mengen von Lipoiden abzutrennen, die bekanntlich die Eigenschaft haben, andere Stoffe in Lösung zu halten.

Die Untersuchungen über artspezifische Substanzen von Blutkörperchen ergaben keine für die Aufklärung ihrer chemischen Natur verwertbaren Resultate (Takaki)⁵.

Serologisch aktive Stoffe fand K. MEYER (122) in Phosphatidfraktionen alkoholischer Extrakte von Bandwürmern und Tuberkelbazillen, und derselbe Autor und SORDELLI, WERNICKE und DEULOFEU (123) stellten aus dem Forssmanantigen der Pferdeniere Haemolysin bindende Lipoidpräparate dar. Es ist aber klar, daß die wenigen schon bekannten und in den Geweben in ansehnlichen Mengen auftretenden Cerebroside oder Phosphatide nicht die Träger der so mannigfachen spezifischen Eigenschaften sein können, sondern daß beigemengte, unbekannte Stoffe die Wirkung bedingen. Die weitere Aufarbeitung⁶ der Forssmansubstanz lieferte wirklich aktive eiweißfreie Fraktionen mit eigentümlichen Eigenschaften. Die Präparate waren außer in Pyridin nicht oder schwer löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, jedoch in Wasser oder verdünntem Alkali; sie unterschieden sich von den bekannten Cerebrosiden durch einen beträchtlich niedrigeren Gehalt an Kohlenstoff und die größere Menge durch Säurehydrolyse abspaltbaren reduzierenden Zuckers. Die hydrolytische Spaltung lieferte außerdem

¹ LANDSTEINER (19).

² LANDSTEINER u. BOTTERI (109), TAKAKI (110), LOEWE (111).

³ (112). Die antilytischen Wirkungen von Cholesterinderivaten und hohen Alkoholen untersuchten ABDERHALDEN und LE COUNT (113) und WALBUM (114).

⁴ LÜDECKE (118), MANWARING (119), vgl. DELEZENNE, FOURNEAU.

⁵ (110), S. 274; s. BANG u. FORSSMAN (120), (19), S. 1085; KIMURA (121).

⁶ LANDSTEINER u. LEVINE (124).

beträchtliche Mengen von Fettsäuren. Die Elementaranalyse ergab meistens Werte von 55—58% C, einige Male noch niedrigere Kohlenstoffzahlen, und ungefähr 9% H und 2—3% N.

Da es unbestimmt ist, ob die Präparate die wirksame Substanz in annähernd reinem Zustand enthalten, ist eine sichere Entscheidung nicht möglich, doch legten die Befunde die Annahme nahe, daß die spezifischen Anteile der Substanz von Carbohydraten gebildet werden, die mit lipoiden Gruppen (Fettsäuren, lipoide Basen) verbunden sind, ähnlich wie dies von ANDERSON und CHARGAFF (125) für die Polysaccharide der Tuberkelbacillen in Erwägung gezogen wird.

Gegen das Vorliegen eines bloßen Gemenges von Lipoiden mit Carbohydraten spricht die leichte Löslichkeit der ungereinigten Substanz in Alkohol, und unter dieser Annahme sollten Polysaccharide wohl ohne große Mühe zu isolieren sein. Außerdem haben die durch Alkohol extrahierbaren spezifischen Stoffe zum Unterschied von bakteriellen Polysacchariden die Eigenschaft, in Mischung mit Proteinen Antigenwirkungen auszuüben.

Wenn somit die Existenz einer lipoiden Form des Forssmanhaptens nicht unwahrscheinlich ist, so wurden andererseits aus Bakterien, wenn auch nicht in völlig reinem Zustand, Polysaccharide dargestellt, welche die mit den betreffenden Bakterien erzeugten Forssmanhämoly sine binden und, soweit es sich bisher feststellen ließ, scheint die Reaktionsfähigkeit mit Forssmanseren den Polysacchariden selbst zuzukommen¹.

In nahem Zusammenhang mit den Untersuchungen über das Forssmansche Hapten stehen wegen der von SCHIFF und ADELSBERGER nachgewiesenen serologischen Verwandtschaft der beiden Stoffe die Arbeiten, welche die Natur der A-Substanz des menschlichen Blutes betreffen. Gruppenspezifische Substanzen (A und B) ließen sich aus menschlichen Blutkörperchen und Organen durch Alkohol extrahieren², wurden aber von BRAHN und SCHIFF auch in wasserlöslicher, alkoholunlöslicher Form erhalten³. Die beiden Fraktionen stimmen in den Serumreaktionen nicht ganz überein und scheinen sich auch mit bezug auf das Immunisierungsvermögen zu unterscheiden (138). Auf Grund seiner Beobachtungen neigt SCHIFF (138) der Ansicht zu, daß in der alkohollöslichen Form die spezifische Substanz mit Lipoiden verbunden ist.

Durch die Auffindung wasserlöslicher, durch ihre antiagglutinierende und antihämolytische Wirkung nachweisbarer gruppenspezifischer Sub-

¹ BRAHN u. SCHIFF (126), K. MEYER (127), LANDSTEINER u. LEVINE (98), v. EISLER (128).

² SCHIFF u. ADELSBERGER (129), LANDSTEINER u. v. D. SCHEER (130), DOELTER (131), WITEBSKY (132), LATTES u. Mitarb. (133).

³ (134), vgl. LATTES (133), HALLAUER (135), OTTENSOOSER (136), JORPES (137).

stanzen in Speichel, Harn und Verdauungssekreten¹ wurden neue, für die chemische Untersuchung geeignete Ausgangsmaterialien verfügbar. Mit den in Körperflüssigkeiten enthaltenen Gruppenstoffen stellten BRAHN und SCHIFF² eingehende serologische Studien an und begannen ihre chemische Erforschung. Aus Harn und käuflichem Pepsin erhielten sie wirksame, eiweißfreie Präparate, in denen durch Spaltung mit Säure Zucker nachweisbar war^{3, 4}. FREUDENBERG, EICHEL und DIRSCHERL (144) gewannen aus Harn der Gruppe A eine sehr aktive, linksdrehende Substanz, die nach der Hydrolyse Fehlingsche Lösung reduzierte und deren Zusammensetzung auf ein Polysaccharid hinwies, und vom Verf. (145) wurde die mit anti-A-Immunsrum reagierende Substanz des Pferdespeichels⁵ in Fraktionen abgeschieden, die zum größten Teil aus Kohlehydraten bestehen⁶.

Obwohl die vorliegenden Angaben keine Gewähr für die Einheitlichkeit der Präparate und die Identifizierung der spezifischen Substanzen mit Kohlehydraten bieten, so ist doch nach allen bisher gemachten Beobachtungen diese Annahme nicht unwahrscheinlich. Es würde sich daraus die wichtige Folgerung ergeben, daß auch für die serologische Spezifität der Tiere neben Eiweißkörpern Kohlehydrate eine bedeutende Rolle spielen. Auf jeden Fall darf man damit rechnen, daß, wie im Falle der Polysaccharide von Bakterien, die serologische Methode eine große Gruppe biologischer Stoffe der chemischen Bearbeitung zuführen wird.

Die im Vorhergehenden mitgeteilten Daten erschöpfen so ziemlich, was in chemischer Richtung über die durch Alkohol extrahierbaren spezifisch reagierenden Substanzen ermittelt wurde. Hinzuzufügen sind die Ergebnisse einiger mit Hilfe der Willstätterschen Adsorptions- und Elutionsmethoden ausgeführten Untersuchungen.

Durch Adsorption mit Aluminiumhydroxyd oder Tricalciumphosphat konnte OE. FISCHER (146) aus Extrakten von Herzmuskel die mit Syphilisseren reagierende Substanz entfernen, woraus er den Schluß zog, daß das sogenannte Wassermannantigen von den bekannten Lipoiden verschieden ist⁷. In ähnlichen Versuchen von WEIL und

¹ YAMAKAMI (139), YOSIDA (140), BRAHN u. SCHIFF (141); Lit. bei SCHIFF (138).

² Die wichtigen Ergebnisse sind in der zitierten Monographie von SCHIFF (138) zusammengefaßt.

³ BRAHN, SCHIFF u. WEINMANN (142), SCHIFF (138).

⁴ SCHIFF (143).

⁵ SCHIFF (138), S. 44.

⁶ Ob und in welchen Mengen Kohlehydrate der Mucine in den Präparaten enthalten sind, wurde nicht festgestellt.

⁷ Zu dem gleichen Ergebnis kam RONAI (147), und mit anderen Methoden fanden WADSWORTH und MALTANER (148), daß gereinigtes Lecithin und Kephalin mit Syphilisseren nicht unter Komplementbindung reagieren. Nach neueren Ver-

BERENDES¹ verloren Organextrakte nach Behandlung mit Kaolin ihre Reaktionsfähigkeit mit Forssmanimmunsereen oder den nach SACHS, KLOPSTOCK und WEIL hergestellten, ähnlich wie menschliches Syphilis-serum reagierenden Immunsereen von Kaninchen. Die adsorbierten Substanzen waren durch verdünnte Kochsalzlösung eluierbar und werden deshalb von den Autoren für wasserlöslich gehalten.

Die Aufnahme von Haptenen durch verschiedene Adsorbentien prüfte RUDY². Er benützte das Adsorptionsverfahren mit Erfolg zur Scheidung künstlicher Mischungen der spezifischen Stoffe sowie zur Zerlegung des in Pferdeniere enthaltenen natürlichen Gemenges von Wassermann- und Forssmansubstanzen³ und neben anderen Methoden für die Reinigung des organspezifischen Haptens des Gehirns.

Serumreaktionen mit Phosphatiden und Sterinen. Bei den unbefriedigenden Arbeiten über serologisch spezifische Lipide war es erwünscht, daß der Versuch gemacht wurde, Serumreaktionen mit chemisch bekannten Lipiden anzustellen. Über solche Experimente berichteten zuerst SACHS und KLOPSTOCK⁴, die durch Behandlung von Kaninchen mit Mischungen von Lecithin oder Cholesterin und artfremdem Serum (s. S. 48) Immunsereen erhielten, mit denen die zur Injektion verwendeten Substanzen unter Komplementbindung oder Flockung reagierten. Das Ergebnis ist um so bemerkenswerter, als Cholesterin und Lecithin normale Bestandteile der tierischen Gewebe sind.

Bei einer Wiederholung der Versuche mit Lecithin erhielten LEVENE, v. D. SCHEER und der Verf. (162) ohne Mühe positive Resultate, wenn sie Handelspräparate von Eierlecithin verwendeten; im Laboratorium dargestellte Präparate hatten aber keine deutliche immunisierende Wirkung und gaben nur unsichere Reaktionen mit den nach SACHS und KLOPSTOCK bereiteten Immunsereen. Ebenso gelang es PLAUT und RUDY⁵ nicht, mit Hirnlecithin Immunsereen zu gewinnen. Es erschien demnach zweifelhaft, ob die beobachteten Effekte auf das Lecithin selbst oder in den Präparaten enthaltene Beimengungen zu beziehen sind, aber WEIL

suchen von WEIL und RITZENTHALER (149) gehört die aktive Substanz nicht zu den typischen Lecithinen und Kephalingen, und durch Hydrolyse läßt sich aus derselben kein Zucker abspalten. Vgl. KISS (150), SCALTRITTI (151).

¹ (152), vgl. BRUNIUS (153), MERCKENS (154), WEIL, RITZENTHALER u. MERCKENS (155). ² (156), s. BALBI (156a).

³ Die Frage, ob in einer Art von Blutkörperchen mehrere, voneinander trennbare Haptene vorhanden sind, wurde noch nicht zum Gegenstand besonderer Untersuchungen gemacht. Es ist aber wohl von Bedeutung, daß sich die Reaktionen für die Eigenschaften M und N des Menschenblutes in alkoholischen Extrakten und im Harn und Speichel nicht nachweisen ließen (SASAKI (157)). Unterschiede in der Adsorption der Gruppensubstanzen A und B fand V. SCHRÖDER (158).

⁴ (159), s. ORNSTEIN (160), BREIER (161).

⁵ (163), vgl. BELFANTI (164), DESSY (165).

und BESSER¹ und HERTA MAIER (168), bei einer Wiederholung dieser Experimente, hatten positive Ergebnisse mit einem von GRÜN und LIMPÄCHER (169) synthetisch dargestellten Di-Stearyl-Lecithin. Beim Vergleich des synthetischen und des käuflichen Eierlecithins und der korrespondierenden Immunsereen erwiesen sich die Reaktionen in den Versuchen von WEIL und BESSER als fast völlig spezifisch, während H. MAIER ein deutliches Übergreifen der Reaktionen beobachtete. In Anbetracht der zum Teil nicht übereinstimmenden Befunde wäre es wünschenswert, die Versuche über die Immunisierung mit Lecithin fortzusetzen und, wie WEIL und BESSER (170) bemerken, mehrere chemisch definierte Lecithine einer serologischen Prüfung zu unterziehen.

Die Versuche über die Erzeugung von Antisereen gegen Cholesterin durch Injektion der mit Eiweiß versetzten Substanz wurden von PLAUT und KASSOWITZ und BISCEGLIE (173) bestätigt und von anderen Autoren auf Cholesterinderivate und andere Sterine ausgedehnt². So konnten WEIL und BESSER (166, 170) Immunsereen außer mit Cholesterin mit Oxycholesterin (Lifschitz) und Dihydrocholesterin erzeugen, während mit Cholesterinoxyd, Cholesterindibromid und Cholesterinestern keine Antikörperbildung nachweisbar war.

Die Seren für Cholesterin und Dihydrocholesterin differenzierten diese beiden Verbindungen und reagierten nicht mit den übrigen Substanzen; die Seren für Oxycholesterin griffen auf Cholesterin und Dihydrocholesterin über.

In Versuchen von BERGER und SCHOLER (174) wurden ebenfalls mit Hilfe der Kombinationsimmunisierung Immunsereen für Cholesterin und Ergosterin erhalten und mit einer Reihe von Sterinen und Cholesterinderivaten geprüft. Mit diesen Seren ließen sich Cholesterin und Ergosterin unterscheiden und auch bestrahltes Ergosterin (Vitamin D) von der unbestrahlten Verbindung (s. BISCEGLIE). Nach ihren Resultaten denken BERGER und SCHOLER an die Möglichkeit, Serumreaktionen zum Nachweis von Lipoiden heranzuziehen.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß Immunsereen mit Emulsionen von Lecithin und Cholesterin (und Organextrakten) Komplementbindungsreaktionen geben können (SELTER 175), auch wenn die für die Immunisierung benützten Antigene (Azoproteine) zu diesen Substanzen in keinerlei chemischer Beziehung stehen, und daß mit Gewebsextrakten erzeugte Immunsereen zur Beobachtung kamen, welche unspezifisch auf verschiedene Lipoide (Lecithin, Cholesterin, Sitosterin) einwirken (EAGLE 176).

¹ (166), F. KLOPSTOCK (167) (Entstehung unspezifischer Antikörper nach Immunisierung mit synthetischem Kephalin ohne Eiweißzusatz).

² (171). Nach WEIL, BERENDES und WEIL (172) genügen zur Immunisierung Bruchteile von Milligrammen per Injektion.

Für die Frage der lipoiden Natur von Haptenen haben die besprochenen Untersuchungen darum einige Bedeutung, weil die fraglichen Haptene und chemisch definierbaren Lipoide die einzigen Substanzen sind, von denen es bekannt ist, daß sie durch den Zusatz von Proteinen zu Antigenwirkungen befähigt werden. Allerdings ist, da zwischen Phosphatiden und Sterinen gar keine chemische Ähnlichkeit besteht, nicht einzusehen, warum gerade diese Stoffe eine Sonderstellung einnehmen sollten, und es wäre nicht überraschend, wenn sich in gleicher oder ähnlicher Weise die Bildung von Antikörpern mit Verbindungen anderer Art erzielen ließe. Ebenso wie die Untersuchungen über Komplexantigene und Haptene, verspricht die Verfolgung dieses Gegenstandes Aufschlüsse über das noch ungelöste Problem der Antigenwirkung und ihrer Abhängigkeit vom chemischen Bau.

Literatur.

- (1) HEIDELBERGER: Physiologic. Rev. Bd. 7 (1927) S. 119; Ann. Rev. of Biochem. Bd. 1 (1932) S. 659; Chem. Rev. Bd. 3 (1926/27) S. 403. (2) LEVINTHAL: Zbl. Bakter. Beih. Bd. 110 (1929) S. 30. (3) MUCH: Münch. med. Wschr. 1925 S. 2089. (4) BOQUET u. NÈGRE: Ann. Inst. Pasteur Bd. 37 (1924) S. 787. (5) DIENES u. FREUND: J. of Immun. Bd. 12 (1926) S. 137. (6) DIENES: J. of Immun. Bd. 17 (1929) S. 85, 157. (7) FREUND: J. of Immun. Bd. 13 (1927) S. 161. (8) KLOPSTOCK u. WITEBSKY: Z. Immun.forsch. Bd. 53 (1927) S. 170. (9) ANNELL u. PETERSSON: Z. Immun.forsch. Bd. 61 (1929) S. 336. (10) KRAH u. WITEBSKY: Z. Immun.forsch. Bd. 66 (1929) S. 59, 78, Bd. 69 (1930) S. 244. (11) SACHS: Z. Immun.forsch. Bd. 69 (1930) S. 221. (12) GUNDEL u. WITEBSKY: Z. Immun.forsch. Bd. 66 (1930) S. 45. (13) NUSSBAUM: Z. Hyg. Bd. 113 (1932) S. 305. (14) ANDERSON: Physiologic. Rev. Bd. 12 (1932) S. 166. (15) SABIN: Physiologic. Rev. Bd. 12 (1932) S. 141. (16) WADSWORTH u. BROWN: J. of Immun. Bd. 21 (1931) S. 255. (17) HANS SCHMIDT: Zur Biologie der Lipoide. Leipzig: Kabitzsch 1922. (18) SACHS: Erg. Hyg. Bd. 9 (1928) S. 29. (19) LANDSTEINER: Handb. d. path. Mikr. Bd. 1 (1929) S. 1069. (20) CHARGAFF: Naturwiss. Bd. 19 (1931) S. 202. (21) HEIDELBERGER u. AVERY: J. of exper. Med. Bd. 38 (1923) S. 73, Bd. 40 (1924) S. 301. (22) HEIDELBERGER, GOEBEL u. AVERY: J. of exper. Med. Bd. 42 (1925) S. 727. (23) TOMCSIK: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 24 (1927) S. 812. (24) AVERY u. TILLET: J. of exper. Med. Bd. 49 (1929) S. 251. (25) MORGAN: Brit. J. exper. Path. Bd. 13 (1932) S. 342. (26) ENDERS: J. of exper. Med. Bd. 55 (1932) S. 191. (27) FELTON: J. of Immun. Bd. 23 (1932) S. 405. (28) SABIN: J. of exper. Med. Bd. 53 (1931) S. 93. (29) HEIDELBERGER: J. of biol. Chem. Bd. 96 (1932) S. 541. (30) BABERS u. GOEBEL: J. of biol. Chem. Bd. 89 (1930) S. 387. (31) HEIDELBERGER u. GOEBEL: J. of biol. Chem. Bd. 70 (1926) S. 613, Bd. 74 (1927) S. 613. (32) HEIDELBERGER u. KENDALL: J. of biol. Chem. Bd. 84 (1929) S. 639. (33) CHALLINOR, HAWORTH u. HIRST: J. chem. Soc. Lond. 1931 S. 258. (34) LANCEFIELD: J. of exper. Med. Bd. 47 (1928) S. 481. (35) TILLET z. FRANCIS: J. of exper. Med. Bd. 52 (1930) S. 561. (36) TILLET, GOEBEL u. AVERY: J. of exper. Med. Bd. 52 (1930) S. 895. (37) HEIDELBERGER u. KENDALL: J. of exper. Med. Bd. 53 (1931) S. 625. (38) HEIDELBERGER, GOEBEL u. AVERY: J. of exper. Med. Bd. 42 (1925) S. 701, 709, Bd. 46 (1927) S. 601. (39) GOEBEL: J. of biol. Chem. 74 (1927) S. 619. (40) JULIANELLE: J. of exper. Med. Bd. 44 (1926) S. 735. (41) MUELLER u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 22

- (1925) S. 373. (42) HEIDELBERGER u. GOEBEL: J. of biol. Chem. Bd. 70 (1926) S. 621. (43) LAIDLAW u. DUDLEY: Brit. J. exper. Path. Bd. 6 (1925) S. 197. (44) MUELLER: J. of exper. Med. Bd. 43 (1926) S. 9. (45) ANDERSON u. CHARGAFF: Z. physiol. Chem. Bd. 191 (1930) S. 172, s. Bd. 211 (1932) S. 97, 103; J. of biol. Chem. Bd. 97 (1932) S. 617. (46) DU MONT u. ANDERSON: Z. physiol. Chem. Bd. 211 (1932) S. 97. (47) LUDEWIG u. ANDERSON: Z. physiol. Chem. Bd. 211 (1932) S. 103. (48) GOUGH: Biochemic. J. Bd. 26 (1932) S. 248. (49) MASUCCI u. Mitarb.: Amer. Rev. Tbc. Bd. 22 (1930) S. 669, Bd. 24 (1931) S. 737. (50) REN-FREW: J. of biol. Chem. Bd. 89 (1930) S. 619. (51) REMY: Z. Immunforsch. Bd. 75 (1932) S. 535. (52) HEIDELBERGER u. MENZEL: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 29 (1932) S. 631. (53) LINTON u. SHRIVASTAVA: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 30 (1933) S. 600. (54) LANDSTEINER u. LEVINE: J. of exper. Med. Bd. 46 (1927) S. 213. (55) RAISTRICK u. RINTOUL: Proc. roy Soc. Ser. B Bd. 220 (1931) S. 255. (56) NORMAN, PETERSON u. HOUTZ: Biochemic. J. Bd. 26 (1932) S. 1934. (57) BLOCH, LABOUCHÈRE u. SCHAAF: Arch. f. Dermat. Bd. 148 (1925) S. 413. (58) LANCEFIELD: J. of exper. Med. Bd. 42 (1925) S. 377, vgl. Bd. 57 (1933) S. 571. (59) CASPER: Klin. Wschr. 1930 S. 2154. (60) FURTH u. LANDSTEINER: J. of exper. Med. Bd. 47 (1928) S. 171, Bd. 49 (1929) S. 727. (61) BRANHAM: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 24 (1927) S. 349, Bd. 25 (1927) S. 25. (62) HAPPOLD: J. of Path. Bd. 31 (1928) S. 246. (63) BRUCE WHITE: J. of Path. Bd. 31 (1928) S. 424. (64) COMBIESCO u. Mitarb.: Arch. Roum. Path. exper. Microb. Bd. 3 (1930) S. 189. (65) CASPER: Z. Hyg. Bd. 109 (1928) S. 170. (66) HRIDELBERGER, SHWARTZMAN u. COHN: J. of biol. Chem. Bd. 78 (1928) S. LXXVI. (67) PRZESMYCKI: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 95 (1926) S. 744. (68) PRZESMYCKI u. SZCZUKU: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 96 (1927) S. 1478. (69) SCHOCKAERT: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 99 (1928) S. 1242; Arch. internat. Méd. expér. Bd. 5 (1929) S. 155. (70) TOMCSIK u. SZONGOTT: Z. Immunforsch. Bd. 76 (1932) S. 214. (71) COMBIESCO u. Mitarb.: Arch. Roum. Path. exper. Microb. Bd. 2 (1929) S. 291. (72) MORGAN: Brit. J. exper. Path. Bd. 12 (1931) S. 62. (73) FAVILLI u. BIANCALANI: Sperimentale Bd. 86 (1932) S. 357. (74) MUELLER u. TOMCSIK: J. of exper. Med. Bd. 40 (1924) S. 343. (75) KESTEN, COOK, MOTT u. JOBLING: J. of exper. Med. Bd. 52 (1930) S. 813, Bd. 53 (1931) S. 803, 815. (76) KESTEN u. MOTT: J. inf. Dis. Bd. 50 (1932) S. 459. (77) TOMCSIK: Z. Immunforsch. Bd. 66 (1930) S. 8. (78) FURTH u. LANDSTEINER: J. of exper. Med. Bd. 49 (1929) S. 740. (79) SORDELLI u. MAYER: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 107 (1931) S. 736, Bd. 108 (1931) S. 675. (80) AVERY, HEIDELBERGER, MORGAN u. NEILL: J. of exper. Med. Bd. 38 (1923) S. 81, Bd. 42 (1925) S. 347, 355, 367; Ann. int. Med. Bd. 6 (1932) S. 1 (Zusammenfass. Vortr.). (81) TILLET: J. of exper. Med. Bd. 45 (1927) S. 713, 1093, Bd. 46 (1927) S. 343, Bd. 48 (1928) S. 791. (82) BRUCE WHITE, P.: J. of Path. Bd. 34 (1931) S. 325. (83) MEISEL u. MIKULASZEK: Z. Immunforsch. Bd. 73 (1932) S. 448. (84) GOEBEL u. AVERY: J. of exper. Med. Bd. 54 (1931) S. 431, 437. (85) DAY: Brit. J. exper. Path. Bd. 11 (1930) S. 164; J. of Path. Bd. 36 (1933) S. 77. (86) PERLZWEIG u. STEFFEN: J. of exper. Med. Bd. 38 (1923) S. 163. (87) WARD: J. of exper. Med. B. 55 (1932) S. 519. (88) SCHIEMANN u. CASPER: Z. Hyg. Bd. 108 (1927) S. 220, Bd. 109 (1928) S. 163, Bd. 110 (1929) S. 567, Bd. 112 (1931) S. 315. (88a) FELTON: 20th Meeting, Am. Soc. of Immunologists, Washington 1933. (89) HEIDELBERGER: Physiologic. Rev. Bd. 7 (1927) S. 125. (90) WEIDENHAGEN: Erg. Enzymforsch. Bd. 1 (1932) S. 168. (91) GOEBEL u. AVERY: J. of exper. Med. Bd. 46 (1927) S. 601. (92) HEIDELBERGER, AVERY u. GOEBEL: J. of exper. Med. Bd. 49 (1929) S. 847. (93) ZOZAYA: J. of exper. Med. Bd. 55 (1932) S. 353. (94) HEIDELBERGER: Ann. Rev. Biochem. Bd. 1 (1932) S. 662. (95) ZOZAYA u. MEDINA: J. of exper. Med. Bd. 57 (1933) S. 41. (96) AVERY, GOEBEL u. BABERS: J. of exper. Med. Bd. 55 (1932) S. 778, 779. (97) MEYER, K.:

- Z. Immun.forsch. Bd. 69 (1931) S. 499, Bd. 71 (1931) S. 331. (98) LANDSTEINER u. LEVINE: J. of Immun. Bd. 22 (1932) S. 75. (99) GRIFFITH: J. of Hyg. Bd. 27 (1928) S. 113. (100) DAWSON u. SIA: J. of exper. Med. Bd. 54 (1931) S. 681, 701. (101) ALLOWAY: J. of exper. Med. Bd. 55 (1932) S. 91, Bd. 57 (1933) S. 265. (102) MURPHY: Trans. Assoc. amer. Physicians Bd. 46 (1931) S. 182. (103) WOLLMAN: Ann. Inst. Pasteur Bd. 41 (1927) S. 883, Bd. 49 (1932) S. 41. (104) BAIL: Dtsch. med. Wschr. 1925 S. 13. (105) AVERY u. DUBOS: Science (N. Y.) Bd. 72 (1930) S. 151; J. of exper. Med. Bd. 54 (1931) S. 450, 471. (106) BURNET: J. of Path. Bd. 33 (1930) S. 637, 647. (107) THOMSEN: Antigens usw., S. 131. Kopenhagen 1931. (108) WINTERSTEIN: Handb. d. Pflanzenanalyse Bd. 2 (1932) S. 578. (109) LANDSTEINER u. BOTTERI: Zbl. Bakter. Bd. 42 (1906) S. 562. (110) TAKAKI: Beitr. chem. Physiol. Bd. 11 (1908) S. 288. (111) LOEWE: Biochem. Z. Bd. 33 (1911) S. 225, Bd. 34 (1911) S. 495. (112) NOGUCHI: Univ. Penn. Med. Bull. Nov. 1902. (113) ABDERHALDEN u. LE COUNT: Z. exper. Path. u. Ther. Bd. 2 (1905) S. 199. (114) WALBUM: Z. Immun.forsch. Bd. 7 (1910) S. 544. (115) FLEXNER u. NOGUCHI: J. of exper. Med. Bd. 6 (1902) S. 277. (116) CALMETTE: C. r. Acad. Sci. Bd. 134 (1902) S. 1446. (117) KYES: Biochem. Z. Bd. 4 (1907) S. 99. (118) LÜDECKE: In.-Diss. München 1905. (119) MANWARING: Z. Immun.forsch. Bd. 6 (1910) S. 513. (120) BANG u. FORSSMAN: Beitr. chem. Physiol. u. Path. Bd. 8 (1906) S. 238. (121) KIMURA: Z. Immun.forsch. Bd. 56 (1928) S. 330. (122) MEYER, K.: Biochem. Z. Bd. 122 (1921) S. 225. (123) SORDELLI, WERNICKE u. DEULOFEU: C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 92 (1925) S. 898, Bd. 84 (1921) S. 173. (124) LANDSTEINER u. LEVINE: J. of Immun. Bd. 10 (1925) S. 731, Bd. 14 (1927) S. 81. (125) ANDERSON u. CHARGAFF: Z. physiol. Chem. Bd. 191 (1930) S. 160. (126) BRAHN u. SCHIFF: Dtsch. med. Wschr. 1930 S. 1207. (127) MEYER, K.: Z. Immun.forsch. Bd. 68 (1930) S. 98, Bd. 69 (1931) S. 134, 499. (128) v. EISLER: Z. Immun.forsch. Bd. 73 (1932) S. 392, 546. (129) SCHIFF u. ADELSBERGER: Zbl. Bakter. Bd. 93 (1924) S. 172 (10. Tag. D. Ver. Mikrob.). (130) LANDSTEINER u. v. D. SCHEER: J. of exper. Med. Bd. 42 (1925) S. 132; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 22 (1925) S. 289. (131) DOELTER: Z. Immun.forsch. Bd. 43 (1925) S. 95. (132) WITEBSKY: Z. Immun.forsch. Bd. 48 (1926) S. 369, Bd. 49 (1926) S. 1. (133) LATTES u. Mitarb.: Wien. klin. Wschr. 1928 S. 1038. (134) BRAHN u. SCHIFF: Klin. Wschr. 1926 S. 1455. (135) HALLAUER: Z. Immun.forsch. Bd. 76 (1932) S. 119. (136) OTTENSOOSER: Z. Immun.forsch. Bd. 77 (1932) S. 140. (137) JORPES: Biochemic. J. Bd. 26 (1932) S. 1488. (138) SCHIFF: Über die gruppenspezifischen Substanzen usw., S. 74, 78. Jena: G. Fischer. (139) YAMAKAMI: J. of Immun. Bd. 12 (1926) S. 185. (140) YOSIDA: Z. exper. Med. Bd. 63 (1928) S. 331. (141) BRAHN u. SCHIFF: Klin. Wschr. 1929 S. 1525. (142) BRAHN, SCHIFF u. WEINMANN: Klin. Wschr. 1932 S. 1592. (143) SCHIFF: Dtsch. med. Wschr. 1933 S. 200. (144) FREUDENBERG, EICHEL u. DIRSCHERL: Naturwiss. 1932 S. 654. (145) LANDSTEINER: Science (N. Y.) Bd. 76 (1932) S. 351. (146) FISCHER, OE.: Z. Immun.forsch. Bd. 72 (1931) S. 344; Klin. Wschr. 1932 S. 512, 2081. (147) RONAI: Z. Immun.forsch. Bd. 75 (1932) S. 125. (148) WADSWORTH u. MALTANER: Trans. Assoc. amer. Physicians Bd. 46 (1931) S. 296; Amer. J. Path. Bd. 7 (1931) S. 537. (149) WEIL u. RITZENTHALER: Zbl. Bakter. Beih. Bd. 127 (1932) S. 194. (150) KISS: Technik usw. Jena: G. Fischer 1930. Z. Immun.forsch. Bd. 77 (1932) S. 195. (151) SCALTRITTI: Ann. Inst. Pasteur Bd. 42 (1928) S. 1600. (152) WEIL u. BERENDES: Z. Immun.forsch. Bd. 73 (1932) S. 341; Klin. Wschr. 1932 S. 70. (153) BRUNIUS: Biochem. Z. Bd. 258 (1933) S. 207. (154) MERCKENS: Z. Immun.forsch. Bd. 78 (1933) S. 308. (155) WEIL, RITZENTHALER u. MERCKENS: Z. Immun.forsch. Bd. 78 (1933) S. 316. (156) RUDY: Biochem. Z. Bd. 248 (1932) S. 426, Bd. 253 (1932) S. 204; Klin. Wschr. 1932 S. 1312, 1432; Klin. Wschr. 1933 S. 433. (156a) BALBI: Z. Immun.forsch. Bd. 78 (1933) S. 524.

(157) SASAKI: Z. Immun.forsch. Bd. 77 (1932) S. 126. (158) SCHRÖDER, V.: Z. Immun.forsch. Bd. 75 (1932) S. 86. (159) SACHS u. KLOPSTOCK: Biochem. Z. Bd. 159 (1925) S. 491. (160) ORNSTEIN: Wien. klin. Wschr. 1926 S. 785. (161) BREIER: Z. Immun.forsch. Bd. 71 (1931) S. 477. (162) LANDSTEINER, LEVENE u. v. D. SCHEER: J. of exper. Med. Bd. 46 (1927) S. 197. (163) PLAUT u. RUDY: Z. Immun.forsch. Bd. 73 (1932) S. 385. (164) BELFANTI: Z. Immun.forsch. Bd. 56 (1928) S. 449. (165) DESSY: Boll. Ist. sieroter. milan. Bd. 7 (1928) S. 599. (166) WEIL u. BESSER: Klin. Wschr. 1931 S. 1941. (167) KLOPSTOCK, F.: Zbl. Bakter. Bd. 104 (1927) S. 435. (168) MAIER, HERTA: Z. Immun.forsch. Bd. 78 (1933) S. 1. (169) GRÜN u. LIMPÄCHER: Ber. dtsh. chem. Ges. Bd. 59 (1926) S. 1350. (170) WEIL u. BESSER: Z. Immun.forsch. Bd. 76 (1932) S. 76. (171) PLAUT u. KASSOWITZ: Z. Immun.forsch. Bd. 73 (1932) S. 385. (172) WEIL, BERENDES u. WEIL: Z. Immun.forsch. Bd. 76 (1932) S. 69. (173) BISCEGLIE: Biochimica e Ter. sper. Bd. 15 (1928) S. 299. (174) BERGER u. SCHOLER: Klin. Wschr. 1932 S. 158; Z. Immun.forsch. Bd. 76 (1932) S. 16. (175) SELTER: Z. Immun.forsch. Bd. 68 (1930) S. 409. (176) EAGLE: J. of exper. Med. Bd. 55 (1932) S. 677.

Während des Druckes erschienene Mitteilungen.

LANDSTEINER, K.: Immunchemische Spezifität. Reale Accad. d' Italia, Convegno Volta 1933.

Zu II.

DEMANEZ, M. L.: La spécificité des caséines. C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 112 (1933) S. 1560.

DEMANEZ, M. L.: La constitution de la caséine. C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 112 (1933) S. 1561.

ROCHE, J., u. P. DUBOULOZ: Sur la spécificité des globines dans les hémoglobines. C. r. Soc. Biol. Paris Bd. 113 (1933) S. 317.

SEIBERT, F. B., u. B. MUNDAY: The chemical composition of the active principle of tuberculin. XV. A precipitated purified tuberculin protein suitable for the preparation of a standard tuberculin. Amer. Rev. Tbc. Bd. 25 (1932) S. 724.

TAKEO SATOH: Über Präzipitintiter und Präzipitingehalt. Z. Immun.forsch. Bd. 79 (1933) S. 117.

Zu III.

ABDERHALDEN, E., u. S. BUADZE: Fortgesetzte Studien über die Grenzen der spezifischen Einstellung von Abwehrfermenten. Fermentforschung Bd. 14 (1933) S. 76; s. S. 104.

ADANT, M.: Etude immologique de la mélanine. Arch. internat. Méd. expér. Bd. 1 (1932) S. 693.

EISLER, M., u. A. HOWARD: Untersuchungen von Blutantigenen mittels Heteroagglutininen. Z. Immun.forsch. Bd. 79 (1933) S. 293.

GOTOH, Y.: Serologische Studien mit Augenlinsen. Ber. Physiol. Bd. 72 (1933) S. 169.

GOTOH, Y., u. J. KAZUWO: Über die Auto- und Isoantikörperbildung durch Linsenantigene. Ber. Physiol. Bd. 72 (1933) S. 168.

HEIDELBERGER, KENDALL u. M. SOO HOO: Antibody production in rabbits injected with an azoprotein. J. of exper. Med. Bd. 58 (1933) S. 137.

KOZELKA, W. A.: Individuality of the red blood cells of inbred strains of fowls. J. of Immun. Bd. 24 (1933) S. 519.

MATSON, G. A.: Unexpected differences in distribution of blood groups among American Indians. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 30 (1933) S. 1380, und J. of Immun. Bd. 25 (1933) S. 155. (Vorherrschen der Gruppe A bei Stämmen amerikanischer Indianer.)

MISAWA, T.: Zur Kenntnis der Adsorption des Forssmanschen heterogenetischen Haptens und ihres Einflusses auf das Immunisierungsvermögen. Z. Immun.forsch. Bd. 79 (1933) S. 80.

SCHERMER, S., u. A. KAEMPFER: Weitere gruppenspezifische Differenzierungen im Pferdeblut. Z. Immun.forsch. Bd. 80 (1933) S. 146.

TREIBMANN, W.: Der Antagonismus im A-Gehalt der Zellen des Blutes und der Organe beim Kaninchen. Z. Immun.forsch. Bd. 79 (1933) S. 274.

WITEBSKY, E. u. W. HEUB: Die serologische Sonderstellung des Speichels. Z. Immun.forsch. Bd. 80 (1933) S. 108.

WITEBSKY, E., u. H. REICHNER: Die serologische Spezifität der Epiphyse. Z. Immun.forsch. Bd. 79 (1933) S. 335.

Zu IV.

EISLER, M., u. A. HOWARD: Untersuchungen von Blutantigenen mittels Heteroagglutininen. Z. Immun.forsch. Bd. 79 (1933) S. 293.

Zu V.

BERGER, E., u. H. ERLLENMEYER: Über die Bedeutung der Molekulargröße der Haptene für deren Affinitätsgrad zu den Antikörpern. Biochem. Z. Bd. 264 (1933) S. 113.

ERLLENMEYER, H., u. E. BERGER: Beziehungen zwischen der Struktur der Antigene und der Spezifität der Antikörper. V. Biochem. Z. Bd. 262 (1933) S. 196.

HOOKER, S. B., u. W. C. BOYD: The existence of antigenic determinants of diverse specificity in a single protein. I. Tyrosin- and histidin-diazo-arsanilic acids as haptens. J. of Immun. Bd. 25 (1933) S. 61.

HOPKINS, S. J., u. A. WORMALL: Phenylisocyanate protein compounds and their immunological properties. Biochem. J. Bd. 27 (1933) S. 740.

Zu VI.

ANDERSON, R. J., u. M. S. NEWMANN: Isolation of trehalose from the acetone-soluble fat of the human tubercle bacillus. J. of biol. Chem. Bd. 101 (1933) S. 499.

AVERY, O. T., u. W. F. GOEBEL: Chemo-immunological studies of the soluble spezific substance of pneumococcus. I. The isolation and properties of the acetyl polysaccharide of pneumococcus type I. J. of exper. Med., im Druck. (Die Autoren isolierten aus Pneumokokken des Typus I ein Acetylderivat des früher von Heidelberger und Avery dargestellten typenspezifischen Polysaccharids. Es unterscheidet sich von dem letzteren durch seine Fähigkeit, Mäuse zu immunisieren und verliert diese Eigenschaft nach Abspaltung der Acetylgruppen.)

BALBI, E.: Untersuchungen über die chemische Natur der sog. Syphilisantigene. Immunisierungsversuche mit Herzextrakteluaten. Z. Immun.forsch. Bd. 79 (1933) S. 372.

FISCHER, OE.: Untersuchungen über die chemische Natur der sog. Syphilisantigene. Elution des Herzantigens. Z. Immun.forsch. Bd. 79 (1933) S. 391.

FISCHER, T.: Adsorptionsversuche mit alkoholischen Organextrakten. Z. Immun.forsch. Bd. 79 (1933) S. 39.

IKADA, G.: Über die antigenen Eigenschaften des Glykogen. Ber. Physiol. Bd. 72 (1933) S. 169.

KLOPSTOCK, A., u. T. MISAWA: Beiträge zur Kenntnis der Trennung von Lipoidhaptenen durch anorganische Adsorbentien. Z. Immun.forsch. Bd. 79 (1933) S. 53.

MEYER, K.: Über das Verhalten von Steringemischen im Komplementbindungsversuch. Z. Immun.forsch. Bd. 80 (1933) S. 75.

MISAWA, T.: Zur Kenntnis der Adsorption des Forssmanschen heterogenischen Haptens und ihres Einflusses auf das Immunisierungsvermögen. Z. Immun.forsch. Bd. 79 (1933) S. 80.

MORGAN, W. T. J.: Decomposition of Specific Bacterial Polysaccharides by a Species of Myxobacterium. Nature, Bd. 132 (1933) S. 604.

PANGBORN, M. C., u. R. J. ANDERSON: The chemistry of the lipoids of tubercle bacilli. XXXII. Isolation of trehalose from the timothygrass bacillus. J. of biol. Chem. Bd. 101 (1933) S. 105.

PRASEK, E., u. M. PRICA: Über die kohlenhydratartige Substanz der Kapsel des *B. rhinoscleromatis*, *B. ozaenae* Abel und *B. Friedländer*. Zbl. Bakter. Bd. 128 (1933) S. 381.

RAKE, G., u. H. W. SCHERP: The antigenic complex of the meningococcus. J. of exper. Med. Bd. 58 (1933) S. 361, 375.

RUDY, H.: Über die chemische Natur der Lipoidantigene, insbesondere diejenige des Hirn- und des Wassermannantigens. Klin. Wschr. 1933, S. 1100.

RUDY, H.: Über Adsorption, Elution und adsorptive Trennung von Haptenen. Klin. Wschr. 1933, S. 1279.

UHLENHUTH, P., u. E. REMY: Zur Frage der Antikörper gegen Kohlenhydrate (*Gummi arabicum*). Z. Immun.forsch. Bd. 79 (1933) S. 318.

WADSWORTH, A., u. R. BROWN: Chemical and immunological studies of the pneumococcus. III. Cellular Carbohydrate fractions. J. of Immun. Bd. 24 (1933) S. 349.

ZOZAYA, J., u. J. CLARK: Active immunization of mice with the polysaccharides of pneumococci types I, II and III. J. of exper. Med. Bd. 57 (1933) S. 21.

Sachverzeichnis.

- Abrin 6, 7.
Absorption, fraktionierte 35, 55, 67, 98.
Abwehrfermente (Abderhalden) 13.
Acetylprotein 24.
Acidalbumin 19, 24.
Acylproteine 76.
Äpfelsäure 85.
Agglutinine 4, 34ff.
Agglutinogene 4, 34ff., 39.
Albumin 13, 29, 37.
Albumosen 19, 93.
Aldobionsäure 103.
Alexin 4.
Aliphatische Säuren 83, 91, 92.
Alkaliprotein 20.
Allergie s. Idiosynkrasie.
Amboceptor 4.
Aminobenzoensäuren 78, 82, 90.
Aminobenzoensäureester 81.
Aminobenzoyl-phenyl-aminoessigsäure 84, 89.
Aminophenolglucoside 85.
Aminophenylessigsäure 83.
Aminosäuren 23, 86.
Anaphylaxie 13, 88, 93.
Anilinderivate 81.
Anilsäuren 83.
Antifermente 15.
Antigene 4, 20, 23, 39, 94, 115.
Antikörper 4, 66.
Arachnolysin 6.
Areziproke Reaktionen 17, 97.
Aromatische Verbindungen 78, 90, 92, 95.
Arsensäure 88.
Arsinsäuren 78.
Artunterschiede 5, 9, 35, 49, 57.
Azofarbstoffe 87—89.
Azoproteine 20, 23, 76.
Bakterienantigene 15, 102.
Bakterienlipide 47, 102, 110.
Bakterienproteine 14, 102.
Bakterientypen 42, 102.
Bakteriolyse 4.
Bandwurmextrakte 4, 7, 110.
Benzoensäuren, substituierte 82, 90.
Bernsteinsäure 91, 92.
Blutextrakte, alkoholische 48.
Blutgruppen 39.
Blutgruppensubstanzen 111.
Blutkörperchen, Globuline 49.
Blutstromata 49.
Bromprotein 21.
Casein 13, 28.
Castellani's Versuch 36.
Cerebroside 110.
Chinaalkaloide 95.
Cholesterin 110, 113.
Cis-trans Isomerie 92.
Croton 6.
Desamidoalbumin 22.
Diazoprotein 22.
Eiereiweiß 13, 26, 93.
Euglobulin 14.
Faktoren 40, 53, 98, 108.
Fermente 5, 15, 85, 87, 89, 90, 91, 96, 107, 109.
Fibrinogen 13.
Formaldehyd-Eiweiß 17.
Forssman-Substanz 44, 69, 110.
Fumarsäure 92.
Gelatine 23, 77.
Globin 12, 27.
Globulin 13, 37.
Glucoproteine 26.
Glucoside 85, 89, 94, 98.
Griffiths Phänomen 108.
Haemagglutination 4.
Haemagglutinine 4, 34ff.
Haemocyanin 27.
Haemoglobin 12, 18, 27, 28, 58.
Haemoglobinurie 50.
Haemolyse 4.
Haemolysine 4, 34ff., 110.
Haptene 51, 53ff., 102.
Hemmungsreaktion 87, 99.
Heterogenetische Antigene (Reaktionen) 35, 44, 55, 110.
Hirnschubstanz 14, 49, 54.
Histidin 23, 77.
Histon 7, 15, 77.
Idiosynkrasie 93.
Immunsierung 4, 5.
Immunkörper s. Antikörper.
Immunreaktionen in Pflanzen 28.
Immunsere 5, 70.
Individualreaktionen 35, 38, 57.
Isoagglutinine (Isolysine) 38, 56, 59, 68.
Isoprazipitine 59.
Jodprotein 21, 92.
Jodtyrosin 21, 92.

- Kephalin** 112, 114.
Keratin 14.
Kieselsäure 7.
Kolloide 7, 16, 78, 94, 107.
Kombinationsimmunisierung 48, 113.
Komplement 4, 36.
Komplementbindung 25.
Komplexantigene 51, 53ff.
— in Körperflüssigkeiten 53.
—, künstliche 51, 75.
Lecithinase 15, 110.
Lecithinphosphatide 110, 112, 113.
Linsensubstanz 14, 49.
Lipoide 14, 28, 34, 47ff., 78, 109ff.
Lysine 4, 34.
Maleinsäure 92.
Methylprotein 24.
Micellen 107.
Milcheiweiß 13, 93.
Molekülverbindungen 5, 96.
Mucin 26, 112.
Muskeleiweiß 13.
Naphthoesäure 92.
Nitroprotein 21.
Normale Antikörper 5, 66.
Nucleoproteine 26.
- Organeiweiß** 13, 49.
Organspezifische Substanzen 13, 49, 113.
Ovomucoid 26.
Oxyprotosulfonsäure 20.
Peptide 85.
Pflanzenagglutinine 6, 56, 68, 71, 72, 96.
Pflanzeneiweiß 14, 15, 28.
Phenylendiamin 95.
Plasteine 25.
Polysaccharide 26, 43, 52, 102, 105, 108, 109.
Präzipitine 4, 9ff., 37, 78, 88, 102.
Präzipitinogen 4.
Primulin 94.
Protamine 7, 15.
Proteine 9.
Proteinester 24.
Pseudoglobulin 14.
Racemisiertes Eiweiß 20, 27.
Rassenunterschiede 41, 59.
Rezeptoren 53, 97.
Resorcin 88, 95.
Ricin 6, 7.
Salmonellabacillen 43.
Saponine 7, 94.
Säurefeste (Tuberkel-) Bacillen 47, 110.
- Schlangengifte** 6, 15, 110.
Serumeiweiß 26—28.
Serummucoid 13.
Stereoisomerie 84, 96.
Sterine 113.
Suberanilsäure 83, 88.
Succinilsäure 83, 88.
Sulfonsäuren 78, 82.
Tannin 7.
Tartranilsäure 89.
Thermopräzipitation (Ascoli) 35.
Thiophensäure 92.
Thyreoglobulin 14, 18, 29.
Toxine 4, 14, 110.
Transplantation 41.
Trichophytin 105.
Tuberkulin 15.
Tyrosin 21, 23, 77.
Ursol 95.
Verwandschaftsreaktionen 18, 55, 76, 89, 97.
Wassermann-Reaktion 50, 109, 112.
Weinsäure 84.
Xanthoprotein 21, 22.
Zellantigene (spez. Zellsubstanzen) 34, 47, 53, 102, 109.