

2
Charles Walden

1898 - 23.1.

Foto C. H. V. aniz aniz.

g. Schen.

Archievo no. 72 str. 4.

Hochgeachteter Herr:

In dem ich für Ihren
vertrauensvollen & wohlwollen
Brief besten danke, erwünsche
ich Sie um Verzögerung
bitten, daß ich in einem
so schwierigen und un-
genügsamen periode Sie be-
helligt & gestört habe. Seien
Sie überzeugt, daß ich voll-
kommen erwartete, die schwer-
Stimmen der Entscheidung ge-
füllt ist. Jeder hat ja
ähnliche perioden, die eben
durchgekämpft werden müssen.
Als ich vor Jahren bei eigener
unterschiedlich Fieberkrankheit
in meinem Spital war
sah ich mich ganz

Leitung unpolitisch und
denk fichte, dachte ich
auch jede Person am nicht
anzudaten zu müssen.
Aber die Hauptsache ist
in solchen schwierigen Situationen
sich nicht widerlegen
zu lassen, sondern seinen
Posten aufrecht zu halten.
Ein Mann, wie Sie,
muss in jeder Stellung
den besten Willen haben
und muss das auch bei
Ihren Lehren, rein praktischer
Thätigkeit der Fall sein.
Ich bemühte mich
noch die Gelegenheit
Ihren für Ihre Rath

in Ihre freundliche
meineren Worten doch
am Liebesten sprechen in die
Liebe zu erreichen, das ich
jedwacht stets mit
allen Kräften Ihnen
zu Verfügung stehe.
Mit mehrmaligen doch
Ihr aufrichtigster
Gruß
~~_____~~

die Sacklage (er handelt
sich eine Zahlenreihige
verfolgung der neutralisa-
tion von diphteriegift
und antitoxin) ausserhalb
weiterzubreiten.

Im vorangehenden
in bezug jedoch hochachtungsvoll

H. J. G. M.

PROF. DR. EHRLICH
GEH. MEDIZINALRATH

BERLIN W.,
LÜTZOW-STR. 88.

Sehr geehrte Herr.

Verzeihen Sie, daß
ich Sie mit einem
kleinen
bekellige. Ich

Zlytly

Ehrlich

Nov 22 / 97

1172 st 4

Ihren auf-
satzchrift für
Chemie haben
gerne Sie über
den ausstellung,
Ihren
guten aber

nichtesten machen würde,
die mir aber als laien
schon viel Kopfzerbrechen
gemacht haben.

Falls Sie dazu gewillt
wären, würde ich mich
über freuen und Ihnen

Thythen

Gerlich

asi 22 / 87

1172 st 4

nig/ecten

PROF. Dr. EHRLICH
 GEH. MEDIZINALRATH

BERLIN W.,
 LÜTZOW-STR. 88.

Sehr geehrte Herr.

Verzeihen Sie, daß
 ich Sie mit einem
 aufrege behellige. Ich
 habe suchen Ihnen auf-
 satz in der Zeitschrift für
 physikalische Chemie geben
 in hätte sehr gerne Sie über
 einige fragen ausstellen,
 deren Lösung Ihnen
 nicht die geringsten ab-
 rigkeiten machen würde,
 die mir aber als laien
 schon viel Kopfzerbrechen
 gemacht haben.
 Falls Sie dazu wenig
 können, würde ich mich
 sehr freuen und Ihnen

Leitung unparteiig und
denk fähig, konnte ich
auch jede Person am leicht
anzusehen zu müssen.
Aber die Hauptsache ist
in solchem Verhalten zu bestehen
sich nicht widerlegen
zu lassen, sondern seinen
Posten aufrecht zu halten.
Ein Mann, wie Sie,
muss in jeder Stellung
den besten Willen zeigen
und muss das auch bei
Ihnen zeigen, seine praktische
Thätigkeit der Welt sein.
Ich wünsche noch
mehr die Gelegenheit
Ihnen für Ihre Rath

F. Ehrlich,

Broschüre: Die Wertbestimmung
des Diphtherieheilserums u.
deren theoretische Grundlagen.

822 M 117.

J. Walch
Die Wertbemessung
des
Rechenroll
P. Ehrlich
Diphtherieheilserrums

und deren theoretische Grundlagen.

Von

Prof. Dr. P. Ehrlich,

Geheimer Medizinalrat.

Abdruck aus dem

Klinischen Jahrbuch

Im Auftrage Seiner Excellenz des Herrn Ministers der geistlichen, Unterrichts- und Medizinal-Angelegenheiten unter Mitwirkung der vortragenden Räte Prof. Dr. SKRZECZKA, Geh. Ob.-Med.-Rat, und Dr. NAUMANN, Geh. Ob.-Reg.-Rat, herausgegeben von Prof. Dr. Flügge, Geh. Med.-Rat in Breslau, und Prof. Dr. v. Mering in Halle a. S.

Sechster Band.

Jena,

Verlag von Gustav Fischer.

1897.

- Binswanger**, Dr. Otto, o. ö. Professor der Psychiatrie und Direktor der psychiatrischen Klinik zu Jena, **Die Pathologie und Therapie der Neurasthenie.** Vorlesungen für Studierende und Aerzte. 1896. Preis: brosch. 9 Mark, eleg. geb. 10 Mark 20 Pf.
- Eppinger**, Dr. Hans, o. ö. Professor der pathologischen Anatomie an der Universität in Graz, **Die Hadernkrankheit**, eine typische Inhalations-Milzbrandinfektion beim Menschen unter besonderer Berücksichtigung ihrer pathologischen Anatomie und Pathogenese auf Grund eigener Beobachtungen dargestellt. Mit einer lithographischen Tafel. 1894. Preis: 6 Mark.
- Czaplewski**, Dr. med. Eugen, **Die Untersuchung des Auswurfs auf Tuberkelbacillen.** Mit einer Tafel in Farbendruck und mehreren in den Text gedruckten Holzschnitten. 1891. Preis: broschiert 3 Mark, elegant gebunden 3 Mark 60 Pf.
- Ganghofner**, Dr. F., Professor an der Universität in Prag, **Die Serumbehandlung der Diphtherie.**
Diese Abhandlung bildet zugleich das 1. Heft des I. Supplementbandes des **Handbuchs der speciellen Therapie innerer Krankheiten**, herausgegeben von Dr. F. PENZOLDT, Professor in Erlangen, und Dr. R. STINTZING, Professor in Jena.
Preis für Abnehmer des ganzen Werkes: 1 Mark 50 Pf. — Einzelpreis: 2 Mark.
- von Kahlden**, Dr. C., a. o. Prof. und 1. Assistent am pathologischen Institut der Universität zu Freiburg i. B., **Technik der histologischen Untersuchung pathologisch-anatomischer Präparate.** Für Studierende und Aerzte. Vierte vermehrte und verbesserte Auflage. 1895. Preis: brosch. 2 Mark 50 Pf., geb. 3 Mark.
- Klebs**, Dr. Edwin, o. ö. Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie an der Universität Zürich, **Die allgemeine Pathologie oder die Lehre von den Ursachen und dem Wesen der Krankheitsprocesse.** Erster Teil: **Die Krankheitsursachen.** — Allgemeine pathologische Aetiologie. Mit 66 teilweise farbigen Abbildungen im Text und 8 Farbentafeln. 1888. Preis: 14 Mark. — Zweiter Teil: **Die krankhaften Störungen des Baues und der Zusammensetzung des menschlichen Körpers.** Mit 79 farbigen Abbildungen im Text und 47 Farbentafeln. 1889. Preis: 30 Mark.
- Kothe**, Dr. G., Sanitätsrat, prakt. Arzt und Besitzer des Sanatoriums Friedrichroda, **Das Wesen und die Behandlung der Neurasthenie.**
Nach einem im ärztlichen Verein zu Gotha am 22. März 1894 gehaltenen Vortrag. 1894. Preis: 1 Mark.
- Löwit**, Dr. M., o. ö. Prof. d. allgem. u. experiment. Pathologie a. d. Universität Innsbruck, **Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe.** Mit 2 lithographischen Tafeln. 1892. Preis: 4 Mark 50 Pf.
- Soeben erschien:
— **Vorlesungen über allgemeine Pathologie.** Erstes Heft: Die Lehre vom Fieber. Mit 41 Abbildungen im Text. 1897. Preis: 5 Mark.

Die Wertbemessung
des
Diphtherieheilsersums
und deren theoretische Grundlagen.

Von

Prof. Dr. P. Ehrlich,

Geheimer Medizinalrat.

Abdruck aus dem

Klinischen Jahrbuch

Im Auftrage Seiner Excellenz des Herrn Ministers der geistlichen, Unterrichts- und Medizinal-Angelegenheiten unter Mitwirkung der vortragenden Räte Prof. Dr. SKRZECZKA, Geh. Ob.-Med.-Rat, und Dr. NAUMANN, Geh. Ob.-Reg.-Rat, herausgegeben von Prof. Dr. Flügge, Geh. Med.-Rat in Breslau, und Prof. Dr. v. Mering in Halle a. S.

Sechster Band.

Jena,

Verlag von Gustav Fischer.

1897.

Alle Rechte vorbehalten.

Es bedarf keiner Erörterung, dass es für die ganze Diphtherieheilserumfrage sowohl vom praktisch-therapeutischen als vom rein wissenschaftlichen Standpunkte aus notwendig ist, Sera von genau bestimmtem Werte anzuwenden.

Die so ungünstigen Resultate, die im Jahre 1895 in England bei der Serumbehandlung zu verzeichnen waren, beruhten, wie der bekannte Bericht der Lancet-Commission gezeigt hat („The Lancet“, 18. Juli 1896), nur darauf, dass die Mehrzahl der daselbst verwandten Sera viel zu schwach war, um therapeutische Effekte zu erzielen.

Ebenso beweisen andere Untersuchungen, z. B. die sehr sorgfältige Arbeit von Madsen in Kopenhagen (Experimentelle Untersögelser over Difterigiften, 1896), dass ein für therapeutische Zwecke zu schwaches Serum, nämlich ein solches von etwa 30-fachem Werte, eine sehr ausgedehnte Verwendung gefunden hat.

Derartige Vorkommnisse deuten darauf hin, dass der für die Wertbestimmung dienende Massstab eine erhebliche Abschwächung erlitten haben muss, weil sonst nicht zu verstehen wäre, dass das in den Handel gebrachte Serum doppelt und dreifach zu hoch bewertet wurde.

Was die Prüfungsmethode anlangt, so wird wohl an den meisten Orten die in dem Institut für Serumforschung und Serumprüfung verwandte, zuerst in der Deutschen medizinischen Wochenschrift¹⁾ beschriebene Methode der Giftserummischung angewandt, während die von Roux gewählte Methode, die mit lebenden Kulturen arbeitet,

1) Ehrlich, Kossel und Wassermann, Ueber Gewinnung und Verwendung des Diphtherieheilserums. Deutsche med. Wochenschr. 1894. No. 16.

ein Zurückgreifen auf die anfängliche Behring'sche Methode bedeutet¹⁾. Behring hat aber schon im Jahre 1893 die auf Verwendung lebender Kulturen basierte Methode verlassen und dafür mit überzeugenden Gründen die Anwendung von Giftlösungen empfohlen.

Wenn es gelungen sein wird, das Antitoxin resp. das Gift in chemisch reiner Form zu gewinnen, wird die Herstellung von Normalprüfungslösungen auf einer einfachen Wägung beruhen und es überflüssig sein, irgendwelche Massnahmen für die Erhaltung der Konstanz des Massstabes zu treffen. Von dieser Möglichkeit sind wir aber noch weit entfernt, da die als Grundlage der Bestimmung des Antitoxins dienenden Diphtheriegifte Rohprodukte darstellen, die ausser dem Gift Stoffe enthalten, die die Bestimmung beeinträchtigen. Wenigstens habe ich bei meinen Untersuchungen auch nicht ein einziges Diphtheriegift finden können, welches bei genauer Prüfung als eine reine Giftlösung aufgefasst werden könnte.

Bei dieser Sachlage schien es nicht möglich, die Antitoxineinheit in einer mathematisch genauen Weise, wie sie für prüfungsamtliche Zwecke unumgänglich notwendig ist, mit der Zahl der von ihr neutralisierten Gifteinheiten in Korrelation zu bringen. Unter diesen Umständen stellte vorläufig die für das Institut massgebende Immunisierungseinheit eine rein empirische Grösse dar, welche, einmal verloren, nicht wiedergefunden werden konnte und deshalb mit allen uns zu Gebote stehenden Mitteln konserviert werden musste.

Grössere Schwierigkeiten bot die Lösung der zweiten Aufgabe des Instituts. Es musste eine neue, genauer funktionierende Bestimmungsmethode des Serums ausgearbeitet, und die verwickelten Beziehungen, die bei der Neutralisation von Gift und Antitoxin bestehen, erforscht werden.

1) Madsen weist auf Grund der vergleichenden Untersuchung nach, dass die deutsche Methode schneller, billiger, bequemer und weit genauer ist, indem sie noch einen Unterschied von 5—10 Antitoxineinheiten deutlich erkennen lässt. Im Gegensatz hierzu ist die französische Methode öfter nicht imstande, zwischen 1 : 100 000 und 1 : 200 000 zu scheiden.

I. Gewinnung eines definitiven Massstabes.

Da eine der Hauptaufgaben des Instituts darin besteht, die Stärke des in Deutschland erzeugten Diphtherieheilserums zu bemessen, so war es geboten, an erster Stelle Massnahmen zu treffen, die eine Konstanthaltung des Titres auf unbegrenzte Zeiten hin sichern.

Nach den eingehenden Untersuchungen bieten die bisherigen Vorschriften hierfür keine ganz ausreichenden Garantien. Diphtheriegift und Diphtherieantitoxin sind sehr labile Körper, welche sich in gelöster Form bald schneller, bald langsamer zersetzen können.

Ich hatte vor vielen Jahren festgestellt, dass ein stark glycerinhaltiges Testserum, welches eine bestimmte Menge durch Toluol konservierten Diphtheriegiftes neutralisierte, noch nach einem Jahre genau denselben Neutralisationspunkt zeigte. Es war aus dieser Thatsache gefolgert worden, dass beide Lösungen genau denselben Wert beibehalten hätten, was auch durch ihr sonstiges Verhalten sichergestellt wurde. Auf Grund dieser Beobachtung wurde von mir bei Begründung der Station derselben für die Diphtherieserumkontrolle das betreffende Testglycerinserum übergeben, von dem 0,23 ccm gerade die Prüfungs-dosis physiologisch ausgleichen sollten. Kamen neue Gifte zur Verwendung, so wurde instruktionsgemäss als Testgift-dosis das Quantum angesehen, welches durch 0,23 des Testserums gerade neutralisiert wurde.

Ausgedehnte spätere Untersuchungen haben jedoch erwiesen, dass das Konstantbleiben des Neutralisationspunktes nicht immer einen Beweis der Konstanz der beiden sich neutralisierenden Lösungen darstellt. Im Mai und Juni 1895 wurden von mir ein neues Gift und ein neues Serum exakt bestimmt und aufs genaueste aufeinander eingestellt. Als nach mehr als Jahresfrist die Prüfung wiederholt wurde, ergab sich mathematisch genau derselbe Neutralisationspunkt. Dennoch zeigte die weitere Untersuchung, dass sowohl Serum als Gift sich ganz erheblich abgeschwächt hatten. Es war also die Abschwächung in einer für beide Komponenten durchaus gleichartigen Weise erfolgt. Ein solches harmonisches Absinken war im Hinblick darauf, dass sich

Toxin und Antitoxin unter ganz verschiedenen Lösungsbedingungen befanden, von vornherein im höchsten Grade unwahrscheinlich gewesen, nichtsdestoweniger aber doch einmal eingetreten.

Auf jeden Fall beweist diese Thatsache, von Erklärungshypothesen abgesehen,

1) dass auch die glycerinigen Antitoxinlösungen eine Abschwächung erfahren können,

2) dass die Konstanz des Neutralisationspunktes eine sichere Garantie für die Konstanz der Testlösungen nicht bietet.

Es ist deshalb nach diesen Feststellungen nicht mehr gestattet, eine Glycerinserumlösung als Massstab der Aichung zu wählen.

Will man zu einem konstanten Massstab gelangen, so muss man von allen Lösungen absehen und Konservierungsbedingungen wählen, die eine möglichst sichere Haltbarkeit gewährleisten. Nach den Erfahrungen der Chemie sind es besonders folgende Momente, die eine Zerstörung derart zersetzlicher Körper bedingen: 1) Wasser (durch Hydratation), 2) Sauerstoff (durch Oxydation), 3) Licht, 4) Wärme.

Die sub 3 und 4 angeführten Schädlichkeiten lassen sich ja leicht durch einfache Massnahmen ausschliessen; es galt daher nur, die zwei ersten Agentien nach Möglichkeit fernzuhalten.

Das trockene Diphtherieserum, wie es auf Behring's Veranlassung in den Höchster Werkstätten in mustergiltiger Weise hergestellt wird, schien von allen in Betracht kommenden das beste Ausgangsmaterial darzustellen.

Um den genannten Bedingungen zu genügen, wird das Trockenserum in einen kleinen Apparat gebracht, der aus zwei durch ein Verbindungsstück kommunizierenden Glasröhrchen besteht, deren eines mit dem Serum, deren anderes mit dem am stärksten wasserentziehenden Mittel, dem Phosphorsäureanhydrid, beschickt wird. Es wird sodann die Oeffnung des Serumröhrchens abgeschmolzen, dann der Apparat luftleer gepumpt und, sobald dies geschehen, definitiv durch Abschmelzen geschlossen. Da es darauf ankam, den Sauerstoff so vollkommen, als es bei dem jetzigen Stande der Technik überhaupt möglich ist, zu entfernen, wurde die Evacuirung der Röhrchen in der Glühlampenfabrik der Allgemeinen Elektrizitätsgesellschaft ausge-

führt, die in der entgegenkommendsten Weise ihre Apparate zur Verfügung stellte. Binnen wenigen Tagen ist die im Serum noch enthaltene Wassermenge durch die sich hierbei versinternde Phosphorsäure absorbiert, und befindet sich nun das Serum wasserfrei in einem so gut wie sauerstofffreien Vakuum. Da nun die Apparate absolut dunkel und kühl gehalten werden, sind so weit wie möglich die Bedingungen erfüllt, die für die endgiltige Konstanz des Antitoxins in Betracht kommen.

Es wurde auf diese Weise eine grössere Anzahl von Röhren präpariert, die mit je 2 g eines trockenen Serums vom Werte 1700 Immunitätseinheiten (IE) beschickt waren. Alle 2—3 Monate wird ein derartiges Röhren vorsichtig, d. h. durch Anbohren, geöffnet und der Inhalt in 200 ccm einer aus 10 % Kochsalzlösung und Glycerin hergestellten Mischung, welche 50—80 Proz. Glycerin enthält, gelöst. Man erhält so ein Testserum von genau 17facher Stärke. Von diesem sind 0,94 ccm der 16fachen Verdünnung oder 1 ccm der 17fachen Verdünnung¹⁾ bestimmt, um das 10fache der bisherigen Prüfungs-dosis zu ermitteln. 0,1 ccm?

Eine erst in den letzten Tagen des Monats Februar 1897 hergestellte neue Lösung hat gezeigt, dass die im Institut befindlichen Giftlösungen, deren eine für die bisher geübte instruktionsgemässe Prüfung diente, deren zweite für den neuen zu beantragenden Prüfungsmodus bestimmt war, sich unverändert erhalten haben.

Es dürfte somit die beschriebene Konservierung des trockenen Diphtherieantitoxins ausreichend erscheinen, um den Einheitsmassstab des Diphtherieserums auf unbegrenzte Zeiten festzuhalten.

Nachdem so für die Konstanz des Titres in ausreichender Weise gesorgt ist, erscheint es von geringerer Bedeutung, dass diese noch auf einem anderen Wege, durch Vermittelung des trockenen Diphtheriegiftes, ermöglicht wurde. A priori ist ja anzunehmen und auch durch

1) Zur Herstellung der Lösungen können nicht die gewöhnlichen, auf Ausfluss geachteten Vollpipetten benutzt werden, da an deren Wandungen zu viel von dem dickflüssigen Gemisch haftet. Ich benutzte besondere von Leybold hergestellte und auf Inhalt geachtete Pipetten von 1 ccm, welche natürlich mit dem Lösungsmittel ausgespült werden.

meine eigenen Versuche ermittelt worden, dass in gleicher Weise, wie das trockene Antitoxin, das Toxin zu diesem Zwecke geeignet sein wird. Aber in praxi ergeben sich doch manche Momente, die vorläufig für die Anwendung des Antitoxins sprechen, insbesondere der Umstand, dass ein solches leicht durch einfaches Austrocknen im Vakuum über Schwefelsäure erhalten werden kann. Im Gegensatz hierzu ist die Herstellung eines trockenen Diphtheriegiftes keine leichte, und erfordert die Aufgabe, ein einwandfreies Gift (steril und hochwertig) herzustellen, eine besondere Laboratoriumsausstattung. Ausserdem habe ich vor Jahren konstatiert, dass feste, nach dem Brieger'schen Verfahren hergestellte Tetanusgifte, wenn sie, feiner gepulvert, in grösseren Quantitäten aufbewahrt wurden, eine gewisse mechanische Entmischung zeigten, die durch das höhere spezifische Gewicht der Ammonsulfatkryställchen bedingt war und welche eine höhere Toxizität der obersten Schichten des Toxinpulvers bedingte.

Weiterhin möchte ich es auf Grund einer — allerdings vereinzelt — Beobachtung für möglich halten, dass bei den Giftfällungen gelegentlich ein kleiner Bruchteil des Toxins Modifikationen erleidet, welche die Prüfung erschweren können.

Bei dieser Sachlage empfiehlt es sich vorläufig, das so leicht erhältliche und einwandfreie Serumpulver in erster Linie zu benutzen, ganz abgesehen davon, dass die Anwendung des Serums in technischer Beziehung dadurch so erleichtert wird, dass die Kochsalzglycerinmischung während mehrerer Monate sich absolut konstant erhält.

Nichtsdestoweniger bleibt die Aufgabe bestehen, die Frage der Verwendung des Trockengiftes, sowie die Herstellung durchaus konstanter Lösungen desselben fortdauernd zu verfolgen. Die interessanten Beobachtungen von A. Knorr, dass sich das Gift in rein wässrigen Lösungen leicht verändert, sich dagegen in salzhaltigen gut konserviert, sollen die Grundlage der weiteren Untersuchungen bilden.

II. Ueber die Verbesserung der Prüfungsart.

Nach der jetzigen Instituts-Instruktion erfolgt die Wertbemessung des Serums in der Art, dass zunächst die Testgift-dosis ermittelt wird, d. h. das Giftquantum, welches durch 0,1 ccm eines einfachen Serums

gerade neutralisiert wird. Bei einem 100fachen Serum muss der 100. Teil der Serummenge, also 0,001 ccm den gleichen Effekt ausüben. Für die praktische Ausführung wird die Testgiftosis mit 4 ccm der entsprechenden Serumverdünnung gemengt und Meerschweinchen von 250 g subkutan injiziert. Die Versuchstiere sollen keinerlei Krankheitsercheinungen aufweisen und im allgemeinen an der Injektionsstelle keine Veränderungen zeigen. Geringfügige Anschwellungen, falls sie bis zum 4. Tage rückgängig werden, bieten keine Veranlassung zur Beanstandung.

Wenn es auch nach den diesseitigen und anderwärtigen Erfahrungen nicht dem geringsten Zweifel unterliegt, dass man bei sorgfältiger Arbeit und genügender Erfahrung mit Hilfe dieser Methode genau arbeiten kann, so haben sich im Verkehr mit Fabrikationsanstalten doch wiederholte Differenzen ergeben, welche eine Aenderung der Prüfungsart wünschenswert machten. Es begründen sich diese Differenzen zum Teil darin, dass die Art der Injektion einen gewissen Einfluss auf die Lokalreaktion ausübt. Da alle Versuchstiere nach Beendigung des Versuches getötet wurden, so liess sich nachträglich durch die Sektion genau die Schicht der Bauchwand ermitteln, in welche hinein die Injektion erfolgt war. Zu diesem Zwecke wurden bei Herstellung der Serum-Giftmischungen immer angekohlte Korke benutzt, welche beim Schütteln der Flaschen kleine Kohlestückchen an die Flüssigkeiten abgaben. Bei der Sektion zeigte die Kohle die Stelle an, wo die Flüssigkeit gelegen hatte. Auf diese Weise wurde festgestellt, dass bei der gewöhnlichen Injektionsart an der Seitenfläche des Thorax die Flüssigkeit nicht in das subkutane Gewebe, sondern unter den abdominalen Hautmuskel gelangt und dass es eines kleinen Handgriffes (Wahl der Einstichstelle in der Gegend des Processus xiphoideus und medialer, rein oberflächlicher Verschiebung der Kanüle) bedarf, um eine rein subkutane Einspritzung auszuführen. Es stellte sich dabei auch heraus, dass nach rein subkutaner Injektion leichter Schwellungen eintreten, als bei der submuskulären Injektion, bei welcher das besonders reaktionsfähige subkutane Gewebe nicht in direkte Berührung mit dem Gifte gelangt. In letzterem Falle ruft also die Mischung eine geringere Reaktion als bei rein subkutaner Zuführung hervor.

Es hätten sich dadurch leicht erhebliche Differenzen mit den Fabriken ergeben können, wenn nicht immer im Institut bei Beurteilung des Lokalbefundes dem Umstand Rechnung getragen worden wäre, dass die rein subkutane Injektion eine gewisse Steigerung des Prüfungsanspruches bedeute. Es musste also dem subjektiven Ermessen der Mitglieder des Instituts ein etwas weiterer Spielraum belassen werden, als ursprünglich vorgesehen war.

Um den Schwierigkeiten der subjektiven Beurteilung zu entgehen, schien es notwendig, eine rein objektive Methode auszuarbeiten, um derartige Differenzen möglichst auszuschliessen.

Am einfachsten erschien es, das Eintreten des Todes als Kriterium der Wertbemessung zu wählen und die Prüfungsart so zu gestalten, dass eine bestimmte Testgifttdosis, die das zehnfache Multiplum der bisherigen Prüfungsdosis darstellte, durch bestimmte Serummengen so neutralisiert werde, dass der Tod des Versuchstieres überhaupt nicht oder wenigstens nicht innerhalb einer bestimmten Zeit (etwa der ersten 4 Tage) eintrete. Für die Zweckmässigkeit dieses Vorgehens spricht auch der Umstand, dass unabhängig von mir Geheimrat Behring zur gleichen Bestimmungsart gelangt ist.

III. Ueber die Theorie der Wertbestimmung.

A. Analyse der Toxine.

Bei der Ausarbeitung dieses Verfahrens zeigte es sich bald, dass die Vorgänge, die sich bei der Neutralisation des Diphtheriegiftes abspielen, ausserordentlich komplizierte sind. Erst durch ein systematisches, zahlenmässig erschöpfendes Studium einer Reihe von Giften gelang es, einen näheren Einblick in diese Verhältnisse zu gewinnen.

Es wurden zu diesem Behufe etwa zwölf verschiedene Diphtherietoxine verwandt, die zum Teil von mir selbst zu verschiedenen Zeiten dargestellt, zum Teil aber auch von Fachgenossen (den Herren Prof. Woodhead, Prof. Mac Fadyan, San.-Rat Dr. Libbertz und Dr. Enoch) zur Verfügung gestellt waren. Besonders wertvoll war

die Untersuchung zweier konzentrierter Gifte, die Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. Behring zu verdanken sind.

Die vergleichende Untersuchung verschiedener Gifte war notwendig, um zu ermitteln, welchen Einfluss die Gewinnungsweise, die Art der Konservierung, das Alter der Gifte auf die Eignung zu Prüfungszwecken ausübten.

Um die Gifte genau zu definieren, wurde in allen Fällen in der folgenden gleichmässigen Weise verfahren. Es wurde zunächst die absolute Toxicität des Giftes in möglichst genauer Weise bestimmt. Es ist dies, wie jeder Fachmann weiss, häufig eine äusserst mühselige Arbeit, die bei manchen Giften bis zu 100 Tiere erforderte. Zum Teil begründet sich dies darin, dass die genaueren Grenzbestimmungen ausserordentlich stark durch die Individualität der Tiere beeinflusst werden und dass sie daher an einer Reihe von Tieren öfter wiederholt werden müssen. Als einfach tödliche Dosis möchte ich auf Grund meiner langjährigen, ausgedehnten Erfahrung das Quantum bezeichnen, das jedes Meerschweinchen von 250 g sicher im Laufe des 4., allerhöchstens noch des 5. Tages tötet. Ein solches Quantum kann empfindliche Tiere schon schneller, binnen 36—48 Stunden töten. Jede Giftmenge aber, die ausnahmslos alle Versuchstiere akut binnen 36—48 Stunden tötet, enthält mehr als die einfach tödliche Dosis¹⁾.

Es wurde weiterhin die Neutralisation von Gift und Serum untersucht, und zwar in der Weise, dass als Serumdosis stets 1 I. E., wie eine solche in 1 ccm einfachen Serums enthalten ist, verwandt wurde.

Untersucht man ein beliebiges Gift vermittelt einer grösseren Reihe von Tieren, indem man der Immunisierungseinheit steigende Dosen von Gift zufügt, so gelingt es fast stets, zwei Grenzwerte ($L = \text{limes}$) zu ermitteln, die für die Charakterisierung des Giftes von der grössten Bedeutung sind. Der eine Grenzwert (L_0) stellt die Gift-dose dar, die von dem Serum so gut wie vollkommen neutralisiert

1) Für die zahlenmässige Vergleichung bezeichne ich, entsprechend dem Vorschlag von Behring (Fortschritte der Medizin 1897 No. 1) ein Gift, das in der Quantität von 0,01 ein Meerschweinchen von 250 g tötet, als DTN¹ Diphtherie-Toxin normal von einfacher Stärke. M²⁵⁰ bedeutet ein Meerschweinchen von 250 g Gewicht.

wird, während der andere Grenzwert (L_+) die Menge angiebt, bei der trotz des Antikörpers ein solcher Giftüberschuss manifest wird, dass der Tod des Versuchstieres binnen 4 Tagen eintritt. Dieser Giftüberschuss entspricht der einfach tödlichen Dosis, wie sie oben definiert wurde.

Drückt man die Grenzwerte L_0 und L_+ nicht in absoluten Mengen, sondern durch die in ihnen enthaltenen Gifteinheiten aus, so ergibt sich unter der Voraussetzung, dass das Gift einen einheitlichen chemischen Körper darstelle, ohne weiteres, dass $D = (L_+ - L_0)$ gleich der einfachen tödlichen Dosis sein muss.

Ich lasse nun zunächst die von mir an 11 verschiedenen Giften gewonnenen zahlenmässigen Belege folgen, die das Resultat einer ausserordentlich mühseligen, viele Hunderte von Tieren umfassenden Arbeit sind. Die bei L_0 und L_+ stehenden Zahlen geben die absoluten Mengen der Bouillon und die darin enthaltenen Giftdosen an.

I. Toluolgifte.

1. Früheres Stationstestgift
(Marke blau).

$$\begin{array}{r} \text{DTN}^{0,143} (0,07 \dagger M^{250}) \\ L_+ 2,8 = 40 \\ L_0 2,3 = 33 \\ \hline D 0,5 = 7 \end{array}$$

2. Gift vom Frühjahr 1895
(Marke hellgrün).

$$\begin{array}{r} \text{DTN}^{0,333} (0,03 \dagger M^{250}) \\ L_+ 1,25 = 42 \\ L_0 0,95 = 32 \\ \hline D 0,3 = 10 \end{array}$$

3. Gift vom Herbst 1895
(Marke dunkelgrün).

$$\begin{array}{r} \text{DTN}^{0,8} (0,0125 \dagger M^{250}) \\ L_+ 0,48 = 39 \\ L_0 0,415 = 33,2 \\ \hline D 0,065 = 5,8 \end{array}$$

4. Gift vom Herbst 1895
(Marke braun).

Das Gift war aus besonders giftreichen Kolben zusammengesetzt und tötete unmittelbar nach seiner Herstellung M^{250} in einer Dosis von 0,003. Die im Sommer 1896 vorgenommene Prüfung ergab eine erhebliche Abschwächung der Toxicität.

$$\begin{array}{r} \text{DTN}^{1,1} (0,009 \dagger M^{250}) \\ L_+ 0,355 = 39,4 \\ L_0 0,305 = 33,4 \\ \hline D 0,05 = 6 \end{array}$$

5. Gift von Dr. Bulloch
(Marke gelb).

(Aus dem Institute for preventive
Medicine.)

$$\begin{array}{r} \text{DTN}^{0,5} (0,02 \dagger M^{250}) \\ L_+ 1,15 = 57,5 \\ L_0 0,95 = 47,5 \\ \hline D 0,2 = 10 \end{array}$$

6. Gift von Prof. Woodhead
(Marke hellblau).

$$\begin{array}{r} \text{DTN}^{0,37} (0,027 \dagger \text{M}^{250}) \\ \text{L}_+ 3,05 = 113 \\ \text{L}_0 2,6 = 96 \\ \hline \text{D } 0,45 = 17 \end{array}$$

8. Gift von San.-R. Libbertz
(Carbol 0,5%; Marke orange).

$$\begin{array}{r} \text{DTN}^{0,68} (0,014 \dagger \text{M}^{250}) \\ \text{L}_+ 0,59 = 42 \\ \text{L}_0 0,5 = 35,7 \\ \hline \text{D } 0,09 = 6,3 \end{array}$$

II. Karbol- und Kresolgifte.

7. Gift von Dr. Enoch
(0,2% Trikresol, frisch).

$$\begin{array}{r} \text{DTN}^{0,6} (0,0165 \dagger \text{M}^{250}) \\ \text{L}_+ 1,26 = 76,3 \\ \text{L}_0 0,9 = 54,4 \text{ (ungefähr)} \\ \hline \text{D } 0,36 = 22 \end{array}$$

III. Antinosin-Glycerin-Gift.

9. Röhrengift (Marke karmin).

4—8-tägige Reagensglaskulturen werden in grösserer Zahl miteinander vermischt und mit dem gleichen Volumen Glycerin, welches in 100 ccm 5 ccm einer 5-proz. Antinosinlösung enthielt, versetzt. Die folgenden Werte sind auf die unverdünnte Bouillon berechnet.

$$\begin{array}{r} \text{DTN}^{2,56} (0,0039 \dagger \text{M}^{250}) \\ \text{L}_+ 0,48 = 123 \\ \text{L}_0 0,42 = 108 \\ \hline \text{D } 0,06 = 15 \end{array}$$

IV. Konzentrierte Gifte.

10. Flüssiges, konzentriertes Gift (Marke violett).

Dasselbe stellte eine Lösung des ausgefällten Diphtheriegiftes dar und war mir von Herrn Geh.-Rat Behring freundlichst zur Untersuchung übersandt worden, mit der Angabe, dass das Gift eine erhebliche Abschwächung erlitten hätte und dass die Prüfungsdosis nicht mehr wie früher das Zehnfache der einfach tödlichen Dosis darstelle. Die Untersuchung des Giftes bestätigte vollkommen diese Angaben.

DTN¹⁰ (0,001 † M²⁵⁰)

L₊ 0,0292 = 29,2

L₀ 0,0275 = 27,5

D 0,0017 = 1,7

11. Festes, konzentriertes Gift (Marke grün).

Dasselbe verdankt das Institut ebenfalls Herrn Geh.-Rat Behring, der davon eine grössere Menge zur Verfügung stellte. Die Untersuchung des Giftes zeigte, dass in demselben ein Körper vorhanden war, der die Neutralisation auf vollkommene Reaktionslosigkeit der Injektionsstelle etwas störte, wie folgender Versuch zeigte:

1 I.E. + 0,0008 Gift (= 10-fach tödliche Dosis).

Am 1. Tag deutliches mediales Infiltrat, das am 4. Tage noch spurweise vorhanden war. Das Tier wurde getötet und festgestellt, dass sowohl der Hautmuskel als auch das Bindegewebe noch eine ganz deutliche Reaktion erkennen liessen. Zwei weitere Versuche bestätigten dieses Resultat. Es bot also dieses Gift bei der Bestimmung des L₀-Wertes gewisse Schwierigkeiten, die sich jedoch bei der zur Prüfung verwandten Zahl von Tieren unter genauer Notierung des jeweiligen Lokalbefundes eliminieren liessen, so dass der Wert L₀ schliesslich in annähernd genauer Weise festgestellt wurde. Ich lasse nun die Resultate folgen:

DTN¹³³ (0,000075 † M²⁵⁰)

L₊ 0,0084 = 112

L₀ 0,0063 = 84

D 0,0021 = 28

Es ergibt sich hieraus, dass die Gifte unter sich ganz kolossale Verschiedenheiten darbieten, die anscheinend zu einander in gar keine Korrelation zu bringen sind.

Ich führe hier zunächst nur an, dass der Wert L₀, der nach den bisherigen Annahmen etwa 100 tödliche Dosen enthalten sollte, thatsächlich in minimo 27 (Gift No. 10), in maximo 109 (Gift No. 9) enthalten hat. Ebenso zeigte der Wert von D, der ja theoretisch einer Gifteinheit entsprechen soll, nicht weniger erhebliche Differenzen.

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

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

B. Ueber die Antitoxinwirkung. Theorie der Immunität.

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

nissen einer reinen Aequivalenz abspielt. Ein Molekül Gift bindet eine ganz bestimmte, unveränderliche Menge Antikörper.

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

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

Es ist wohl von der Mehrzahl der Forscher die Ansicht Behring's acceptiert, dass die Antikörper Reaktionsprodukte des lebenden Organismus, nicht aber Umwandlungsprodukte des eingeführten Giftes darstellen¹⁾. Wie aber ein solcher Reaktionsvorgang zu erklären ist, bietet dem Verständnis doch erhebliche Schwierigkeiten. Wenn man einem Chemiker die Aufgabe stellen würde, gegen ein Alkaloid oder ein sonstiges Gift ein Antidot zu finden, das eine physiologisch und chemisch indifferente Substanz darstellen sollte, die weder das Gift zerstören, noch in unlöslichem Zustande ausfallen darf, und welches nichtsdestoweniger imstande sein soll, beliebig grosse Quantitäten des Giftes unschädlich zu machen, so würde er ein solches Thema sicher als eine Chimäre zurückweisen.

Nichtsdestoweniger ist der lebende Organismus imstande, diese Aufgabe sozusagen spielend, häufig in einer Spanne weniger Tage und für eine Vielheit von Giften zu lösen. Es würde in die Zeiten der Naturphilosophie zurückführen, wenn man dem Organismus, resp. seinen Zellen eine, ich möchte sagen, erfinderische Thätigkeit vindizieren wollte, die sie befähigte je nach Bedarf neuartige Atomgruppierungen zu schaffen. Entsprechend unseren Kenntnissen von

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

der Zellfunktion, insbesondere von den synthetischen Vorgängen, werden wir vielmehr annehmen müssen, dass es sich bei der Bildung von Antikörpern nicht um eine Schaffung neuartiger Atomgruppierungen, sondern um eine Reproduktion normaler Zelleistung handle. Es müssen sich im Organismus resp. dessen Zellen physiologische Analoga der spezifisch bindenden Antikörpergruppe vorfinden.

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

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

Es ist ganz selbstverständlich, dass in der Norm diese spezifisch bindende Gruppe bestimmte physiologische Funktionen ausübt und dass

es ein ausser jeder Beziehung zur normalen Zelleistung stehendes und daher gewissermassen zufälliges Zusammentreffen ist, wenn sie zu gleicher Zeit auch die Eigenschaft besitzt, bestimmte Gifte (Diphtherie, Tetanus, Schlangengift, Abrin, Ricin, Crocin) zu binden. Ist aber diese Bindung eingetreten, so ist die Seitenkette durch den dauernden Charakter derselben physiologisch ausgeschaltet und wird der Defekt, wie dies im Sinne der modernen Anschauungen, die besonders von C. Weigert entwickelt sind, anzunehmen ist, durch eine Neubildung derselben Gruppe ersetzt werden. Führt man nun in angemessenen Zeiträumen und in entsprechender Dosierung ein neues Quantum Gift zu, so werden die neugebildeten Gruppen wieder vom Gift occupiert und so die sekundäre Regeneration weiterer Seitenketten hervorgerufen. Im Verlaufe des typischen Immunisierungsverfahrens wird die Zelle sozusagen trainiert, die betreffende Seitenkette in immer ausgehnterem Masse zu erzeugen. Bei derartigen Regenerationsvorgängen ist nicht die Kompensation, sondern eine Ueberkompensation die Regel, und wird es bei den gewaltigen Steigerungen der Giftdosen endlich zu einem Punkte kommen müssen, an welchem ein solcher Ueberschuss von Seitenketten produziert wird, dass dieselben, um einen trivialen Ausdruck zu gebrauchen, der Zelle selbst zu viel werden und als unnützer Ballast nach Art eines Exkretes an das Blut abgegeben werden. Es stellen nach dieser Auffassung die Antikörper die übermässig erzeugten und daher abgestossenen Seitenketten des Zellprotoplasmas dar. Dieselben müssen also eine spezifische Verwandtschaft zum Gift besitzen. Dass die in Freiheit gesetzte Seitenkette nicht nur die gleiche, sondern sogar eine grössere Verwandtschaft zum Tetanusgift besitzt, als in ihrem ursprünglichen Verbande mit dem grossen Protoplasmakomplex, ist mehr als wahrscheinlich. Wenigstens deuten darauf die immunisierenden, insbesondere aber die heilenden Funktionen der Antikörper hin¹⁾.

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

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

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

C. Ueber Toxoide.

Aus der kurz vorher (S. 10—12) angeführten Tabelle geht hervor, dass die beiden Grenzwerte L_0 und L_+ , wenn sie durch das Multiplum der einfach tödlichen Dosis ausgedrückt werden, Schwankungen allererheblichsten Grades aufweisen. So schwanken für den Glattwert L_0 die Zahlen zwischen 20 und 120 Gifteinheiten. Dieses Verhalten ist der Mehrzahl der engeren Fachgenossen, wie mich eine ausgedehnte Korrespondenz mit diesen belehrt, bekannt und auch von ihnen als sehr störendes Moment bei der Prüfung empfunden worden. Die Thatsache, dass Neutralisationsvermögen und absolute Giftigkeit in keinem untrennbaren Zusammenhange stehen, ist mir schon seit vielen Jahren bekannt. Ich hatte schon sehr frühzeitig Gelegenheit, Beobachtungen zu machen, die auf die Deutung dieser Erscheinung