

hinwiesen. Meine ersten Erfahrungen stammen aus dem Jahre 1893 und beziehen sich auf das Tetanusgift.

Aus gewissen theoretischen Gründen, insbesondere um Substitution der Amidogruppen des Giftkomplexes zu erzielen, hatte ich Tetanusbouillon mit Schwefelkohlenstoff behandelt. Es hatte sich dabei herausgestellt, dass schliesslich bei dieser Behandlung relativ rasch eine, so gut wie vollkommene Entgiftung der Bouillon eintrat, derart, dass man Mäusen 0,5 bis 1,0 ccm des modifizierten Giftes ohne grossen Schaden zuführen konnte. Die so behandelten Mäuse gewinnen relativ rasch, schon nach 8 Tagen, eine Grundimmunität gegen Tetanusgift, während dieselbe sonst bei Mäusen durch unverändertes Gift nur sehr schwer und nach ganz langen Fristen zu erreichen ist. Ich habe für meine Vererbungsstudien (cf. Ztschr. f. Hyg., Bd. XVIII.) in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Benario eine sehr grosse Menge von Tieren nach dieser sehr bequemen Methode immunisiert und darum Veranlassung genommen, das Wesen dieses Vorganges etwas aufzuklären. Unsere damaligen Experimente zeigten, dass das modifizierte Tetanusgift sowohl im Reagensglas, als auch im Tierkörper befähigt ist, Antikörper zu binden. Ich hatte damals aus diesen Versuchen die Anschauung gewonnen, dass sich das Toxin in eine ungiftige, aber noch mit dem spezifischen Bindungsvermögen begabte Modifikation umgewandelt habe. Seit dieser Zeit habe ich diesen Gesichtspunkt stets im Auge behalten und durch die Untersuchung der spontanen Abschwächung der Diphtheriegifte vielfach Gelegenheit gehabt, mich von der Existenz derartiger Giftmodifikationen, für die ich den Namen *Toxoid*e vorschlage, zu überzeugen. Besonders beweisend hierfür ist der Umstand, dass vielfach Diphtheriegifte eine erhebliche Abschwächung der Toxicität erleiden und dabei doch ihren Neutralisationswert vollkommen beibehalten können.

Von den 11 in der Tabelle erwähnten Giften mag No. 4 (Marke braun) hierfür als Beispiel dienen. Der L_0 -Wert beträgt bei diesem Gift jetzt 0,31. Da bei typischen, aus 22-tägigen Kulturen bereiteten Giften für unsere Immunitätseinheit (IE) normalerweise L_0 durchschnittlich 100 Gift Dosen beträgt, berechnet sich die absolute Toxicität des Giftes auf 0,003 für ein Meerschweinchen von 250 g. Genau diesen Giftwert hatte aber die Bouillon unmittelbar nach

ihrer Gewinnung, während sie $\frac{3}{4}$ Jahr später einen dreimal so geringen Giftwert, 0,009 für ein Meerschweinchen von 250 g, aufwies. Es ist mithin bei der Abschwächung dieser Diphtheriebouillon kein Ausfall an bindenden Gruppen erfolgt, sondern es ist die Umwandlung von Toxin in Toxoide eine geradezu quantitative gewesen, indem $\frac{2}{3}$ der Toxine in Toxoide übergegangen sind. Es hat der Prozess hiermit seinen Abschluss erreicht, indem sich in den folgenden Zeiten — ca. $\frac{3}{4}$ Jahr — die Werte L_0 und L_+ und die absolute Toxicität vollkommen unverändert erhalten haben.

Da die Toxoide aus den Toxinen entstehen und das spezifische Bindungsvermögen besitzen, folgt, dass sie die charakteristische bindende Gruppe in voller Integrität enthalten. Es müssen also chemische Veränderungen in dem sonstigen Atomkomplex vorgegangen sein, die die mehr oder weniger vollkommene Vernichtung der Giftwirkung bedingen. Derartige Vorkommnisse sind in der Toxikologie etwas ganz Gewöhnliches. So habe ich in einem Vortrag über die Bedeutung der substituierten Schwefelsäuregruppe (Therapeut. Monatshefte, 1887, Heft III) nachgewiesen, dass neurotrophe Stoffe, d. h. Stoffe, die vom Centralnervensystem aufgenommen werden, durch den Eintritt eines substituierten Schwefelsäurerestes diese Eigenschaft und, falls es sich um ein Nervengift handelt, damit auch diese centrale Giftwirkung einbüßen. Herr Dr. H. Aronson hat in meinem Laboratorium ein ähnliches Gesetz für die Karbonsäuregruppe festgestellt, das mehrere Jahre später von Nencki bestätigt wurde. Ich glaube, mich mit diesen beiden Beispielen, die leicht noch durch viele andere Gruppen vermehrt werden könnten, begnügen zu dürfen. Da wir in die Natur der Gifte noch gar keinen näheren Einblick haben und z. B. nicht einmal wissen, ob die besprochenen bindenden Gruppen die spezifisch giftwirkenden sind oder ob noch besondere, die spezifische Giftigkeit bedingende (toxophore) oder sie verstärkende (auxotoxe) Gruppen vorhanden sind, so enthalte ich mich jeder Hypothese über die Bildung der Toxoide.

Nach dem Gesagten ist es selbstverständlich, dass von jedem Toxin sich eine sehr grosse Reihe von Toxoiden ableiten kann,

die nach der verschiedenen Art ihrer Entstehung und der dadurch bedingten Veränderung des Atomkomplexes ganz verschiedene biologische Eigenschaften haben müssen. Dass gewisse Toxoide — die oben besprochene Modifikation des Tetanusgiftes bietet ein Beispiel — immunisierende Eigenschaften besitzen, ist sicher, aber ebenso unwahrscheinlich wäre es, wenn man eine solche Funktion allen möglichen Toxoiden zuschreiben wollte. Bei dieser Sachlage ist eine genaue Charakteristik der verschiedenen Toxoide voraussichtlich auf lange Zeit unmöglich, und ist es daher notwendig, ein bestimmtes Toxoid zunächst durch eine möglichst genaue Definition der Bedingungen, unter denen es sich bildet, zu bestimmen. Dass man nichtsdestoweniger schon jetzt gewisse grobe Einteilungsschemata für die Toxoide aufstellen kann, wird der folgende Abschnitt zeigen.

Was die Genese der Toxoide anbetrifft, so finden sich diese, wie ein Blick auf die Tabelle zeigt, in lange gelagerten, mit Konservierungsmitteln (Toluol, Phenol, Kresol) behandelten Diphtheriegiften gewöhnlich in relativ grossen Mengen. Welche Einflüsse im speciellen Fall für diese spontane Entstehung verantwortlich sind, welche Rolle die Bedingungen für Hydratation (Salzgehalt nach Knorr), die umgebenden Temperaturen, die wechselnde Alcaleszenz, die Art des Konservierungsmittels spielen, bedarf noch eines eingehenden Studiums. Dennoch muss betont werden, dass auch frische Bouillon, wie sie aus dem Brütschrank herausgenommen wird (selbst bei nur 8-tägigen Kulturen), nicht frei von Toxoiden ist. Ob diese letzteren Toxoide als solche von der Bakterienzelle secerniert sind, oder nur der unter dem Einfluss der Brütöfenwärme erfolgenden Umwandlung des primären Toxins ihre Entstehung verdanken, wird sich vielleicht durch die Untersuchung ganz junger, 2—3-tägiger Kulturen entscheiden lassen.

Auch bei den pflanzlichen Toxalbuminen (Ricin, Abrin, Robin, Crotin) findet man sichere Indizien, die für die Anwesenheit von Toxoiden sprechen. Besonders bemerkenswert erscheint mir hier die Thatsache, dass das durch das Robin, das Toxalbumin der Robinia pseudoacacia, erzeugte Antitoxin in seinen Eigenschaften fast vollkommen dem Antiricin entspricht, trotzdem die beiden Ausgangskörper, Robin und Ricin, sicher verschieden sind. Es deuten diese Ver-

hältnisse darauf hin, dass das so viel ungiftigere Robin ein natürlich vorkommendes Toxoid des Ricins darstellt. Ich zweifle nicht, dass dieser Gesichtspunkt für die Erklärung des so dunklen Gebiets der vicariierenden Immunisierung vielfach wird herangezogen werden müssen. So ist z. B. von Calmette nachgewiesen worden, dass das Serum von Tieren, die gegen Schlangengift immunisiert sind, auch erhebliche Quantitäten Skorpionengift zu neutralisieren vermag. Diese Thatsache legt die Möglichkeit nahe, dass auch das Skorpionengift zum Schlangengift im Verhältnis eines Toxoids zum Toxin stehen könnte. Bewiesen wäre allerdings diese Vermutung erst dann, wenn auch das Skorpionenserum gegen das Schlangengift schützende Wirkung entfalten würde.

D. Gruppierung der Toxoide vom prüfungstechnischen Standpunkt. Epitoxoide. Wahre Bedeutung der Werte L_0 , L_+ und D.

Wenn auch die Existenz der Toxoide ohne weiteres erklärt, dass die durch die einfache Immunisierungseinheit ermittelte Prüfungsdosis nicht eine konstante, sondern eine in weiten Grenzen, bis zum 4- und 5-fachen schwankende Zahl von Gifteinheiten darstellt, so ist mit dieser Ermittlung für die aichamtliche Technik noch wenig gewonnen. Hierbei handelt es sich darum, prinzipiell zu entscheiden, ob mit wachsender Grösse des Giftfaktors die Genauigkeit zunimmt und ob speciell durch die Forderung eines konventionellen Maximalwertes, z. B. $L_0 = 100$ Giftdosen, eine ganz exakte Wertbestimmung erreicht ist. Dass derartige thatsächlich nicht der Fall ist, ist mir schon längst bekannt, und hatte ich deshalb schon bei der Begründung der Kontrollstation mein Votum dahin abgegeben, dass die Testgiftosis nicht in ein starr zahlenmässiges Verhältnis zu der einfach tödlichen Minimaldosis gebracht werde. Dagegen ist es mir erst im letzten Jahre gelungen, diese gewiss auffällige Thatsache zu erklären.

Wenn die angewandten Giftlösungen thatsächlich ausser indifferenten Materialien nur das wirkliche Diphtheriegift enthielten, so müssten die Werte L_0 und L_+ ausserordentlich nahe aneinander liegen. Da L_0 die Giftdosis darstellt, die vollkommen neutralisiert

wird, L_+ diejenige Giftdosis, bei der trotz Zufügung einer Immunsierungseinheit gerade eine einfach tödliche Dosis wirksam bleibt, so folgt ohne weiteres, dass theoretisch $L_+ - L_0 = D$ die einfache Dosis letalis darstellen muss. Es geht aber aus der tabellarischen Uebersicht der von mir untersuchten Gifte hervor, dass mit Ausnahme eines einzigen Giftes (No. 10) alle anderen Gifte weit höhere Werte für D ergeben haben, die durchschnittlich von 5—33 einfachen Gift-dosen schwanken. Diese hohen Werte von D weisen darauf hin, dass die betreffenden Gifte keine reinen Toxine sind, sondern dass hier Toxoide vorhanden sein müssen und zwar solche Toxoide, die die Feststellung der Endwerte, im besonderen von L_+ , störend beeinflussen.

Welche Eigenschaften müssen nun Toxoide besitzen, um auf den Wert D vergrößernd einwirken zu können? Hier kommt ausschliesslich ein Moment, nämlich die verschiedene Affinität der Toxoide zum Antikörper, in Betracht. In dieser Beziehung können nur 3 Gruppen von Toxoiden existieren, nämlich 1) Protoxoide, die eine grössere Verwandtschaft zum Antikörper besitzen, als das Toxin, 2) Syntoxoide von gleicher Affinität, 3) Epitoxoide, die eine geringere Verwandtschaft zum Antikörper zeigen.

Was zunächst die Protoxoide anbetrifft, so folgt aus ihrer grösseren Verwandtschaft zum Antitoxin, dass in einem Gemenge von Protoxoiden und Toxin successive zugeführtes Serum zuerst das Protoxoid in Beschlag nehmen und dasselbe vollkommen absättigen muss, bevor die Sättigung des Toxins selbst beginnen kann. So wird, um einen grob chemischen Vergleich zu benutzen, in einem Gemische zweier verschieden starker Säuren, z. B. von Salzsäure — Analogon des Protoxoids — und von Essigsäure — Analogon des Toxins — durch zugefügtes Alkali — Analogon Antitoxin — erst die gesamte Salzsäure gebunden und nachher erst essigsaures Salz gebildet. Es lässt sich nun leicht zeigen, dass die Anwesenheit der Protoxoide, und zwar ganz beliebiger Mengen, die Genauigkeit der Titration nicht im mindesten stört, sondern dass eine protoxoidhaltige Lösung sich hierbei ganz genau so verhält, wie eine reine Toxinlösung. Nehmen wir z. B. an, dass in einer Diphtheriebouillon 99 Teile Protoxoid und 1 Teil

Toxin enthalten seien, so wird das durch Antitoxin vollkommen auf glatt neutralisierte Gemisch folgendem Schema entsprechen:

I. 99 Protoxoid-Antitoxin + 1 Toxin-Antitoxin = physiologisch neutral.

99 NaCl + 1 essigsaures Natron = chemisch neutral.

Trägt man diesem Gemisch 1 Aequivalent Protoxoid zu, resp. 1 Aequivalent Salzsäure, so ändern sich die Gleichungen um zu:

II. 100 Protoxoid-Antitoxin + 1 freies Toxin = L₊.

100 NaCl + 1 Essigsäure.

Da ein Toxinäquivalent die einfach tödliche Giftdosis darstellt, wird das der Gleichung II entsprechende Gemenge von Toxin und Antitoxin den Tod des Versuchstieres binnen 4 Tagen herbeiführen müssen. Hervorzuheben ist, dass, um ein neutrales Protoxoid-Toxin-gemisch (Gleichung I) giftig zu machen, man demselben gar kein Toxin zuzufügen braucht, sondern dass die Zugabe geringerer Mengen des ungiftigen Protoxoids das Freiwerden von Gift (Analogon Essigsäure in der Gleichung II) bewirkt.

Was die Syntoxoide anbetrifft, so sind diese Körper dadurch ausgezeichnet, dass sie genau dieselbe Verwandtschaft zum Antitoxin besitzen, wie das Toxin selbst. Fügt man einem physiologisch neutralen L₀-Gemisch von Toxin und Syntoxoid weitere Mengen des ursprünglichen Gemisches von Toxin und Syntoxoid zu, so findet kein Zersetzungsvorgang statt, sondern es tritt der Tod dann ein, wenn in dem zugefügten Giftgemenge ein Ueberschuss von einer Gifteinheit enthalten ist. Es beträgt also bei der Anwesenheit von Syntoxoiden, gleichgiltig, welches ihre Menge sei, der Wert D eine einfach tödliche Dosis.

Ganz anders ist das Verhalten der Epitoxoide. Stellen wir uns ein physiologisch neutralisiertes Gemenge von Toxin + Epitoxoid vor, entsprechend der Gleichung:

90 Toxin-Antitoxin + 10 Epitoxoid-Antitoxin = physiologisch neutral.

Fügt man dem Gemenge 11 Toxineinheiten zu, so erhält man die Gleichung:

100 Toxin-Antitoxin + 1 Toxin frei + 10 Epitoxoid frei = L₊

Wir sehen also, dass in diesem Falle das zugefügte Gift anscheinend verschwindet und erst dann Gift überschüssig wird, wenn alles durch Antitoxin gebundene Epitoxoid in Freiheit gesetzt ist. Unter der Voraussetzung, dass ein Diphtheriegift nur aus Toxin und Epitoxoid besteht, ist der in Gifteinheiten ausgedrückte Differentialwert D nach Abzug einer Gifteinheit genau gleich der Zahl der in der Bouillon enthaltenen Äquivalente Epitoxoids. Wir sehen also aus diesen Darlegungen, dass nicht die Anwesenheit von Pro- und Syntoxoiden, sondern ausschliesslich die Anwesenheit von Epitoxoiden imstande ist, den Wert von D zu erhöhen.

Eine wertvolle Bestätigung dieser Anschauungen giebt die Analyse der Tierversuche, die in das Differentialgebiet fallen. Da zur Ermittlung des L_+ -Wertes gewöhnlich so verfahren werden musste, dass die für L_0 gefundene Giftdosis schrittweise gesteigert wurde, bis am 4. Tage der Tod des Tieres eintrat, bot sich ausserordentlich häufig Gelegenheit, die Wirkung der in das Differentialgebiet fallenden Giftdosen zu beobachten. Es haben sich dabei konstant ganz erhebliche Abweichungen von dem Bild der Diphtherievergiftung ergeben. Injiziert man einem Meerschweinchen einen Bruchteil, etwa $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{4}$ der tödlichen Dosis, so treten, wie bekannt, znnächst ausgedehnte Indurationen auf, die zu einer umfangreichen Nekrose der Haut und einer dieselbe umgebenden, weit ausgebreiteten Enthaarung führen. Derartiges beobachtet man dagegen so gut wie nie bei den hier in Betracht kommenden Versuchen. Es bilden sich zwar auch hier Indurationen aus, und zwar um so stärker, je mehr man sich dem L_+ -Wert nähert. Dieselben sind aber für gewöhnlich relativ geringfügig und werden rasch rückgängig. Zu ausgedehnten Hautnekrosen kommt es nie, und habe ich nur in ganz seltenen Fällen allerkleinste Nekrosen auftreten sehen. Ebenso fehlt der vollkommene Haarausfall, und findet sich dafür höchstens ein Spärlicherwerden des Haarwuchses.

Es geht aus diesen Beobachtungen hervor, dass das im Differentialgebiet zur Wirkung kommende Epitoxoid sich von dem Diphtheriegift dadurch unterscheidet, dass ihm selbst in grossen Dosen sowohl die akut toxische als auch die nekrotisierende Wirkung abgeht. So erklärt es

sich, dass wie aus der Tabelle ersichtlich, bei den Giften 5, 6 und 11 ganz bedeutende Epitoxoidmengen, die 17—28fachen Toxindosen entsprachen, ohne erhebliche Schädigung der Versuchstiere ertragen wurden. Erwähnenswert ist, dass man im Gegensatz zu der akuten Vergiftung nicht ganz selten diphtheritische Lähmungen, denen die Tiere grösstenteils erliegen, beobachten kann. Dieselben treten beim Meerschweinchen gewöhnlich im Laufe der 3. Woche, vom 14. bis zum 21. Tage auf, während sie bei einem Kaninchen erst am 26. Tage entstanden. Auch Madsen (l. c.) berichtet über entsprechende Beobachtungen, nur mit dem Unterschiede, dass bei seinen Versuchstieren die Lähmungen gewöhnlich etwas später, am Ende der 3. Woche, auftauchen, was wohl darin seine Erklärung hat, dass meine Versuche sich auf 10fach grössere Dosen beziehen. Es scheint mithin, als ob die Epitoxoide neurotroper Funktionen nicht entbehren und daher gelegentlich auch Störungen im Bereiche des Nervensystems hervorrufen können.

An der Hand dieser Vorstellungen gelangt man ungezwungen zu der Erklärung der Bedeutung der Werte L_0 und L_+ . Da, wie aus der Tabelle ersichtlich, von den untersuchten Giften alle, mit Ausnahme des Giftes No. 10, das nur andere Toxoide, wahrscheinlich Syntoxoide zu etwa $\frac{3}{4}$ enthielt, ausnahmslos Epitoxoide enthielten, und zwar anscheinend um so mehr, je stärker und je frischer die Gifte an und für sich waren, so wird man annehmen müssen, dass in jeder normalen Giftbouillon Epitoxoide vorhanden sind. Ausserdem ist es sehr wahrscheinlich, dass sie gewöhnlich ausser diesen beiden Komponenten noch andere Toxoide, Syntoxoide und Protoxoide¹⁾, enthalten. Man wird daher die Konstitution einer Diphtherie-Bouillon im allgemeinen nach dem Schema schreiben müssen:

$$x \text{ Toxoide} + y \text{ Toxin} + z \text{ Epitoxoid.}$$

Was die Bedeutung des Wertes L_0 anbetrifft, so entspricht diese unter der Voraussetzung, dass der Glattwert eine vollkommene Neutralisation aller bindungsfähigen Gruppen bedeutet, dem Schema:

$$\text{I. } L_0 \text{ (gesättigt)} = x \text{ Toxoid gesättigt} + y \text{ Toxin gesättigt} + z \text{ Epitoxoid gesättigt.}$$

1) In folgendem bezeichne ich als Toxoide κατ' ἐξοχήν Toxoide, die nicht Epitoxoide sind. Dieselben können Pro- oder Syntoxoide resp. Gemische beider darstellen.

Berechnet man die in dem L_0 -Wert absolut enthaltenen tödlichen Dosen, so entspricht die gefundene Zahl α genau den Aequivalenten des Toxins (y).

Was den L_+ -Wert anbetrifft, so bedeutet derselbe, dass in der Gleichung I die z Epitoxoid-Antitoxine durch Toxin zersetzt sind und dass noch eine freie, den Tod herbeiführende Toxingruppe überschüssig geworden ist. Es entspricht mithin das Schema für L_+ folgender Formel:

$$\text{II. } L_+ (+ 1 \text{ Immunisierungseinheit}) = x \text{ Toxoid gesättigt} + (y + z) \text{ Toxin gesättigt} + 1 \text{ Toxin frei} + z \text{ Epitoxoid frei.}$$

Aus der Bestimmung des Wertes für L_+ , die jederzeit leicht ausführbar ist, gewinnt man eine weitere Zahl, $\beta = (D-1)$, die unter der Voraussetzung, dass die Bouillon nur aus Toxin und Epitoxoid besteht, genau der Zahl der Aequivalente der in L_0 enthaltenen Epitoxoide entspricht. In diesem Falle entspricht also β genau dem Werte z . Sind aber, wie die Gleichung II ausdrückt, noch andere Toxoide vorhanden, so repräsentiert β nur einen relativen, keinen absoluten Wert und soll daher als eine Funktion von β mit $F(\beta)$ bezeichnet werden. Es entspricht mithin die Konstitution einer genau bestimmten Giftbouillon dem Schema

$$x \text{ Toxoide} + \alpha \text{ Toxin} + F(\beta) \text{ Epitoxoid.}$$

E. Absolute Bestimmung des Bindungsvermögens der Immunitätseinheit.

Es ist von grösster Wichtigkeit, darüber Klarheit zu gewinnen, wie gross ungefähr der auf die Toxoide bezügliche Wert von x , den wir vorläufig experimentell nicht bestimmen können, sein kann, da mit der Bestimmung dieser Zahl auch die so bedeutsame Frage nach dem absoluten Sättigungswert der Immunisierungseinheit sich sofort erledigt.

Bei der Wichtigkeit dieses Gegenstandes ist es vielleicht angebracht, etwas näher auf die in dieser Beziehung in Frage kommenden Momente einzugehen. Es muss auf Grund des von vielen Seiten vorliegenden Materials als eine unzweifelhafte Thatsache angesehen werden,

dass man sehr häufig Diphtheriegifte findet, die so beschaffen sind, dass bei Verwendung der einfachen Immunitätseinheit die L_0 -Dosis ca. 100 einfachen Giftdosen entspricht. Gift No. 6 mit 96, Gift No. 9 mit 108 entsprechen von den in der Tabelle niedergelegten Giften am genauesten dieser Regel. Dagegen entfernt sich die Mehrzahl der Gifte, 8 unter 11, ganz erheblich von dieser Zahl. Jedoch lässt sich für die Mehrzahl der Nachweis erbringen, dass auch in diesen Giften ursprünglich die verlangten 100 Giftdosen vorhanden waren und dass die Abschwächung, die im Laufe von längerer Zeit eingetreten war, nach ganz einfachen Zahlenverhältnissen vor sich gegangen ist. Ich habe schon in den vorhergehenden Abschnitten darauf aufmerksam gemacht, dass bei der Aufbewahrung der Bouillon häufig eine quantitative Umwandlung von Toxin in Toxide stattfindet. Epitoxoide, die in den aus dem Brütöfen kommenden Kulturen stets vorhanden sind, scheinen sich bei der sekundären, in der Kälte stattfindenden Umsetzung nicht zu bilden, sondern nur die anderen Arten von Toxoiden, Syn- und Protoxide. Es scheint daher, als ob die Bildung der Epitoxoide nur bei erhöhter Temperatur, nicht aber bei Zimmer- und Eisschranktemperatur erfolgt. Da die einmal bestehenden Epitoxoide ziemlich haltbar sind, giebt ihre Bestimmung wohl noch nach Jahren Aufschluss darüber, wie die ursprüngliche Bouillon im frischen Zustande sich verhalten hat.

Der Zerfall des Toxins erfolgt nun entweder nach dem Prinzip der Dreiteilung, und zwar derart, dass von drei Toxinmolekülen sich zwei in Toxide⁴⁾ umwandeln, oder nach dem Prinzip der Dichotomie, indem das Toxin in gleiche Teile Toxid⁵⁾ und Toxin zerfällt. Wenn man auch daran denken kann, dass diese eigentümlichen Zahlenverhältnisse vielleicht auf die Auflösung grosser Molekülkomplexe hinweisen, so ist der chemische Vorgang bei der unbekanntenen Konstitution der Gifte vorläufig nicht genauer zu erforschen. An der Richtigkeit des Vorganges an und für sich dürfte aber kaum, wie die folgenden Zahlen zeigen, zu zweifeln sein.

9 Syn- und Protoxid

I. Dreiteilung.	II. Zweiteilung.
Gift 1. 3 × 33 = 99	Gift 5. 2 × 47,5 = 95
Gift 2. 3 × 32 = 96	Gift 7. 2 × 54,4 = 109
Gift 3. 3 × 33,2 = 99,6	<hr style="width: 100%;"/>
Gift 4. 3 × 33,4 = 100	Mittel = $\frac{204}{2} = 102.$
Gift 8. 3 × 35,7 = 107	
<hr style="width: 100%;"/>	
Mittel = $\frac{502}{5} = 100.$	

Wir können nun daran gehen, eine genaue zahlenmässige Analyse der Diphtheriebouillon durchzuführen. Voraussetzung einer solchen ist die genaue Bestimmung, wie gross das absolute Bindungsvermögen einer Immunisierungseinheit ist. In einem reinen Gift wird dieser Wert genau der Zahl der Toxineinheiten entsprechen, in einem Gemisch von x Toxoid + y Toxin + z Epitoxoid der Summe von $x + y + z$. Trotz der grossen Anzahl der untersuchten Gifte habe ich nur 2 gefunden, nämlich Gift No. 7 und ein noch nicht beschriebenes Gift, No. 12, in welchem ich die der Summe entsprechende Zahl genau bestimmen konnte.

Das Gift No. 12 wurde unmittelbar nach der Gewinnung auf seine Konstanten geprüft. Es stellte sich die einfach tödliche Dosis auf 0,0025 pro M^{250} . Das Prüfungsschema war:

$$\begin{array}{rcl} L_+ & 0,25 & = 100 \text{ Gift Dosen} \\ L_0 & 0,125 & = 50 \text{ „} \\ \hline D & 0,125 & = 100\% = 50 \text{ Gift Dosen.} \end{array}$$

Es handelte sich, wie die Zahlen beweisen, um ein halbwertiges Gift. Es ist daher notwendig, die erhaltenen Endzahlen mit 2 zu multiplizieren. Wir erhalten dann für L_+ , welches ja der Summe von $x + y + z$ entspricht, genau den Wert 200. Die Konstitution dieser Bouillon wird also ausgedrückt durch die Gleichung

$$50 \text{ Toxoide} + 50 \text{ Toxin} + 100 \text{ Epitoxoid.}$$

Genau zu denselben Zahlen führte die Untersuchung des Giftes No. 7, das mir von Dr. Enoch mit der Angabe zugesandt war, dass die Dosis letal. für M^{250} grösser als 0,0075, kleiner als 0,01 sei. Ich fand bei der etwa 1 Monat später stattfindenden Untersuchung

eine ganz hochgradige Abschwächung des Giftes, indem mehr als die zweifache Menge nötig war. Das Prüfungsergebnis war folgendes:

$$\begin{array}{rcl} L_+ & 1,26 & = & 76,3 \\ L_0 & 0,9 & = & 54,4 \text{ (ungefähr)} \\ \hline D & 0,36 & = & 40\% = 22 \text{ Gift Dosen.} \end{array}$$

Es ist mithin dieses Gift als ein dichotomisch abgeschwächtes anzusehen, und sind daher die gewonnenen Zahlen zu verdoppeln. Der primäre Zustand der Bouillon entsprach dem Schema:

$$33\frac{1}{3} \text{ Toxide} + 100 \text{ Toxin} + 66\frac{2}{3} \text{ Epitoxid.}$$

Die jetzige Konstitution nach der halben Abschwächung ist:

$$83\frac{1}{3} \text{ Toxide} + 50 \text{ Toxin} + 66\frac{2}{3} \text{ Epitoxid.}$$

Es ist ohne weiteres ersichtlich, dass man, um L_0 in L_+ überzuführen, genau die Hälfte der L_0 -Dosis hinzufügen muss. Dieselbe enthält:

$$41\frac{2}{3} \text{ Toxide} + 25 \text{ Toxin} + 33\frac{1}{3} \text{ Epitoxid.}$$

Um den Tod herbeizuführen, muss noch eine Giftosis, die in $\frac{1}{50}$ der Giftbouillon enthalten ist, zugefügt werden. Es stellt sich mithin das Prüfungsschema dar:

$$\begin{array}{rcl} L_+ & 1,52 \text{ x} & = & 76 \\ L_0 & 1,0 \text{ x} & = & 50 \\ \hline D & 0,52 \text{ x} & = & 52\% = 26 \text{ Gift Dosen.} \end{array}$$

Der aus dem Schema berechnete Wert für L_+ 76 entspricht genau dem tatsächlich gefundenen, der auf 76,3 ermittelt wurde. Da der Wert L_0 nicht genau ermittelt, sondern nur ungefähr abgeschätzt war, hat der Umstand, dass der Wert D etwas zu klein ausgefallen ist, keine Bedeutung.

Durch den Nachweis, dass die Immunisierungseinheit 200 Gift-äquivalente sättigt einerseits, durch die Tendenz des Giftes zu dichotomischer Abschwächung andererseits, erklärt sich nun ungezwungen die so rätselhafte Tatsache, dass bei frischen Giften eine Immunisierungseinheit häufig nur gerade 100 Toxinäquivalente neutralisiert.

Unter den üblichen Kulturbedingungen scheint das ursprüngliche (polymolekuläre?) Reingift nicht lange Zeit existenzfähig zu sein, sondern sich bald nach dem Schema der Halbteilung umzulagern. Dennoch zweifle ich nicht daran, dass es speciell darauf gerichteten Untersuchungen gelingen wird, haltbare Reingifte zu erzielen.

Besonders bestärkt werde ich in dieser Hoffnung durch die Angaben, welche Madsen über ein von ihm erzeugtes Toxin macht. Ich entnehme den diesbezüglichen, in extenso vorliegenden Protokollen, dass die betreffende Bouillon (B) in der Dosis von 0,018 sicher M^{250} tötete. Da die L_+ -Dosis etwa 2,8 ccm betrug, umfasste sie 160 Todesdosen, also eine Zahl, welche sich dem absoluten Werte von 200 schon erheblich nähert.

Mit Hilfe der gewonnenen Konstante ist es nun leicht, für jedes Diphtheriegift, welches in der oben (p. 8) beschriebenen Weise untersucht ist, ein Schema der Konstitution aufzustellen. Enthält ein beliebiges Gift α Aequivalente Toxin und z Epitoxoid, so ist, da die Summe von Toxoiden, Toxinen und Epitoxoiden 200 ist, folgendes die Zusammensetzung

$$(200 - \alpha - z) \text{ Toxoide} + \alpha \text{ Toxin} + z \text{ Epitoxoide.}$$

Bringen wir das Gift durch Hinzufügung einer Immunisierungseinheit auf den L_0 -Wert, so haben wir

$$(200 - \alpha - z) \text{ Toxoid-Antitoxin} + \alpha \text{ Toxin-Antitoxin} + z \text{ Epitoxoid-Antitoxin} = L_0 \text{ gesättigt.}$$

Es handelt sich nun, um zu dem L_+ -Wert zu gelangen, darum, dem neutralen Gemisch so viel von dem Ausgangsmaterial zuzuführen, dass die z Epitoxoid-Antitoxin durch das Gemisch von Toxoid + Toxin vollkommen zerlegt werden. Eine einfache Ueberlegung zeigt, dass hierzu das Inkrement $\frac{z}{200 - z}$ betragen muss.

Es enthält dieses Inkrement $\alpha \cdot \frac{z}{200 - z}$ Gifteinheiten. Da sich nun für jedes Gift die absolute Menge der epitoxoidalen Gifteinheiten leicht ermitteln lässt als $\beta = L_+ - L_0 - 1 = D - 1$, so erhalten wir $\alpha \cdot \frac{z}{200 - z} = \beta$ und daraus $\left(z = \frac{200 \beta}{\alpha + \beta} \right)$.

Ich habe nach dieser Formel für alle 12 Gifte die Zahl der Epitoxoide bestimmt. Mit Ausnahme der Gifte 2 und 10, welche sich auch in anderen Beziehungen als regelwidrige erweisen, habe ich bei den übrigen Toxinen Werte erhalten, die zu der Zahl 100 in den einfachsten Verhältnissen standen.

1) Toxine mit 25 Epitoxoiden

No. III	„	25	„
No. IV	„	26	„
No. VIII	„	26	„
No. IX	„	23	„

Summa $\frac{100}{4} = 25$

2) Toxine mit 50 Epitoxoiden

No. XI	„	48,6	„
--------	---	------	---

3) Toxine mit 100 Epitoxoiden

No. XII	„	100	„
---------	---	-----	---

4) Toxine mit 33 Epitoxoiden¹⁾

No. I	„	31	„
No. V	„	33,7	„

Mittel = $\frac{64,7}{2} = 32,35$

5) Toxine mit 66 Epitoxoiden

No. VII (Enoch) = 66 Epitoxoiden

Die gefundenen Zahlen entsprechen also genau der Hälfte, dem Viertel oder Achtel, resp. dem Sechstel oder Drittel des für die I.E. gefundenen Wertes von 200. Gewiss eine wunderbare Thatsache, an der die kleinen Abweichungen, welche bei einzelnen Toxinen vorhanden, nichts ändert. Wer die unendlichen Schwierigkeiten kennt, welche diese Art von Arbeiten umgehen, wird keine absolut genauen Zahlen verlangen, sondern sich mit Näherungswerten begnügen.

Schluss.

Ich glaube durch meine Untersuchungen das Dunkel, welches bisher die Wertbestimmung des Diphtheriegiftes umgab und welches von allen Fachgenossen bitter empfunden wurde, in einfachster Weise aufgehellt zu haben. Allerdings hat es hierzu langjähriger, mühevoller und höchst monotoner Arbeiten bedurft, die durch die komplexe Natur der Diphtheriegiftlösung bedingt waren. Durch den Nachweis der Toxoide

1) Ich vermute, dass auch Gift 6 hierher gehört. Nimmt man an, dass der L_0 -Wert 1 Proz. zu hoch geschätzt ist und statt 96 thatsächlich nur 95 Gifteinheiten enthalte, so resultiert der Wert 32.

und ihrer Entstehung, durch deren Einteilung in Pro-, Syn- und Epitoxoide, durch die Feststellung der prüfungstechnischen Bedeutung der Epitoxoide, durch die Auffindung der so einfachen Zerfallstypen des Diphtheriegiftes und die Bestimmung der wahren Sättigungskapazität der Immunisierungseinheit ist es jetzt möglich geworden, für jedes beliebige Gift, dessen Prüfungskonstanten in der beschriebenen Weise festgestellt sind, das wahre Verhältnis der einzelnen Komponenten, Toxoide, Toxine, Epitoxoide, in genau zahlenmässiger Weise auszudrücken, und die allseitig erwünschte Basis einer wirklich rationellen Prüfung zu schaffen.

Nach diesen Ermittlungen ist die Immunisierungseinheit nicht mehr ein willkürlicher Begriff, sondern eine exakt bestimmbare und daher jederzeit neu zu reproduzierende Grösse.

Anhang.

Auf Grund der in der vorliegenden Arbeit niedergelegten Erfahrungen habe ich folgende Abänderungen der Instruktion über die Prüfung des Diphtherieheilserums beantragt, welche durch Erlass des Herrn Ministers der geistlichen, Unterrichts- und Medizinal-Angelegenheiten vom 29. März 1897 bestätigt worden sind:

„I. Als Massstab für die Serumbestimmung dient ein unter Ausschluss von Sauerstoff und Wasser konserviertes Serumpulver von genau bekanntem Wert. Dasselbe befindet sich in genau abgemessenen Quantitäten in besonders gearbeiteten Vacuumröhrchen. Die zur Zeit im Institut vorhandenen Apparate sind mit je 2 g eines Trockenantitoxins von 1700-facher Stärke gefüllt.

II. Die Auflösung des Serums hat, um eine möglichste Haltbarkeit zu gewährleisten, in einem aus gleichen Teilen 10-proz. Kochsalzlösung und Glycerin bestehenden Gemenge zu erfolgen. Es ist zunächst alle 3 Monate ein Röhrchen zu öffnen und eine neue Lösung herzustellen. Von dem zur Zeit im Institut aufbewahrten Trockenserum wird der Inhalt eines Röhrchens in 200 ccm des oben angegebenen Gemisches gelöst und so eine Testserumlösung von 17-facher Stärke hergestellt.

III. Die jetzige Testgiftosis wird mit Hilfe einer Immunitäts-

einheit ermittelt, wie eine solche z. B. in 1 ccm der 17-fachen Verdünnung des in No. II erwähnten 17-fachen Testserums enthalten ist. Es wird diese Serummenge mit steigenden Mengen Gift versetzt und durch eine möglichst genaue Versuchsreihe der Grenzwert ermittelt, bei dem gerade ein den Tod des Versuchstieres in den ersten 4 Tagen herbeiführender Giftüberschuss manifest wird. Das so ermittelte Giftquantum stellt die jetzige Prüfungsdosis dar. Mit der gleichen Serumdosis erfolgt zur genaueren Charakterisierung des Giftes die Bestimmung eines zweiten Grenzwertes, welcher die Giftdose zu ermitteln hat, welche bei der Mischung mit der obigen Serummenge gerade neutralisiert wird.

IV. Die Bestimmung des Wertes eines Diphtherieheilserums erfolgt mittelst der nach No. III festgestellten Testgiftosis in folgender Weise. Die betreffende Testgiftosis, z. B. 0,355 eines jetzigen im Institut geprüften Giftes, wird mit 4 ccm einer dem angegebenen Prüfungswert entsprechenden Serummenge gemischt.

Da die Testgiftosis auf 1 ccm des 1-fachen oder 4 ccm eines $\frac{1}{4}$ -fachen Normalserums eingestellt wird, wird bei einem Serum von x-facher Stärke die Serumverdünnung $\frac{1}{4}x$ sein müssen, also bei Prüfung eines 100-fachen Serums $\frac{1}{400}$ betragen.

V. Die erhaltene Mischung wird einem Meerschweinchen von 250—280 g rein subkutan injiziert. Sterben bei der von den beiden Mitgliedern des Instituts ausgeführten Prüfung die Versuchstiere innerhalb der ersten 4 Tage, so besitzt das Serum nicht die angegebene Stärke. Sterben die Tiere innerhalb des 5. und 6. Tages, so steht das Serum knapp an der Grenze des Zulässigen, und ist, um die voraussichtlich baldige Einziehung zu vermeiden, den Fabriken eine 5—10 Proz. betragende Aufbesserung zu empfehlen. Indurationen, die bei den Versuchstieren auftreten, sollen dagegen keinen Grund zur Beanstandung geben.

Von den gestorbenen Tieren ist eine Sektion vorzunehmen und insbesondere auf Komplikationen mit vorher bestehenden Krankheiten (Tuberkulose, Pseudotuberkulose, Pneumonie) zu achten, die eine Ueberempfindlichkeit der Versuchstiere bedingen können.

VI. Als Testgifte*) können sowohl flüssige wie feste Gifte verwandt werden, falls bei ihnen die in No. III definierten Grenzwerte

*) Nachträglicher Zusatz. Nach meinen Darlegungen ist es für die Genauigkeit der Prüfung von keinem Belang, dass die Prüfungsdosis eine maxi-

scharf zu ermitteln sind und die Differenz der beiden Grenzwerte 15 einfache Todesdosen nicht überschreitet. Kommen flüssige, durch Toluol konservierte Gifte zur Verwendung, so soll dies nur geschehen, wenn 1) durch längere Voruntersuchung die Haltbarkeit der Prüfungskonstanten erwiesen ist, 2) wenn die Prüfungsdosis 1 cem nicht überschreitet. Die Untersuchungen über die Qualitäten der Testgifte sind weiter fortzusetzen.

VII. Die Testgifte sind, wenn flüssig, allmonatlich durch das Kulturverfahren auf Sterilität zu prüfen.

VIII. Das Testgift ist alle 6 Wochen mittelst der Testserumdosis neu zu bestimmen, indem jedesmal die Prüfungsdosis und der Glattwert neu ermittelt wird. Sollte bei der Nachprüfung sich eine irgendwie erheblichere Abweichung der Prüfungsdosis herausstellen, so ist das Gift als in Zersetzung befindlich anzusehen und durch ein neues zu ersetzen.

IX. Die Fabrikationsstätten sind darauf aufmerksam zu machen, dass das Testgift in kleineren Quantitäten sich leicht zersetzt und dass insbesondere schon eine kurze Belichtung eine erhebliche Abschwächung hervorrufen kann. Es ist daher den Fabriken anzuraten, etwa alle 3 Wochen das Gift von neuem vom Institut zu beziehen.“

Was die praktische Ausführung der neuen Methode anbelangt, so ist dieselbe nicht nur von mir, sondern auch von den Mitgliedern des Instituts einer eingehenden Untersuchung unterzogen worden.

Sowohl Herr Professor Dönitz als Herr Stabsarzt Bonhoff sind zur Ansicht gelangt, dass sich bei der neuen Methode das Resultat der Prüfung weit schärfer ausprägt, und dass deshalb die neue Prüfungsmethode der alten bei weitem vorzuziehen ist. Dieser Ansicht haben sich auch die Farbwerke, vormals Meister, Lucius und Brüning in Höchst, und die Chemische Fabrik auf Aktien, vormals E. Schering in Berlin, denen seit Monaten das Gift zur vergleichenden Prüfung übergeben war, angeschlossen.

male Zahl von Gifteinheiten enthalte. Vom Standpunkt des technischen Vorgehens bieten sogar ganz alte abgeschwächte Toluolgifte einen erheblichen Vorteil, da sie, nachdem einmal die Abschwächung erfolgt ist, jahrelang ihren Titre beibehalten.

von Limbeck, Dr. R. R., Privatdocent für innere Medicin, ordinirender Arzt des k. k. Krankenhauses „Rudolfstiftung“ in Wien, **Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes.** Mit 27 Figuren im Text und 2 farbigen Tafeln. Zweite Auflage. Mit einem Beitrage: **Die Gerinnung des Blutes** von Dr. Ernst Freund, Vorstand des chemischen Laboratoriums des k. k. Krankenhauses „Rudolfstiftung“ in Wien. 1896. Preis: broschirt 9 Mark, gebunden 10 Mark.

Inhalt: Erster Abschnitt. Die Methodik der Blutuntersuchung. 1. Schätzung der Blutmenge. 2. Volumbestimmung von Blutkörperchen und Plasma. 3. Untersuchung der zelligen Elemente des Blutes, a) Zählung der Blutkörperchen und -plättchen, b) Histologische Untersuchung der Blutzellen, c) Messung der Resistenz der rothen Blutkörperchen, d) Untersuchung des Blutfarbstoffs. 4. Bestimmung der Dichte des Blutes und des Plasmas. 5. Bestimmung der Alkaleszenz des Blutes und des Serums. 6. Messung der Acidität des Blutes. 7. Bestimmung der Gerinnungszeit des Blutes. 8. Messung der osmotischen Spannkraft des Plasmas. Zweiter Abschnitt. Die Blutmenge. Dritter Abschnitt. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Blutes. 1. Die chemischen Bestandtheile der rothen Blutkörperchen. 2. Die chemischen Bestandtheile der weissen Blutkörperchen und der Blutplättchen. 3. Die chemische Zusammensetzung des Serums. 4. Die chemische Constitution des Gesamtblutes. 5. Das Volum der Blutkörperchen und des Plasmas (resp. Serums) im Blute. 6. Der Blutfarbstoff und die Gase des Blutes. 7. Die Alkaleszenz des Blutes und des Serums. 8. Die osmotischen Verhältnisse im Blute. 9. Die Circulationsveränderungen des Blutes. 10. Die Gerinnung des Blutes von Dr. E. Freund. Vierter Abschnitt. Die Morphologie des Blutes. 1. Die rothen Blutkörperchen, a) Einfluss physiologischer Momente auf die Zahl der rothen Blutkörperchen, b) Einfluss therapeutischer Eingriffe auf die Zahl der rothen Blutkörperchen, c) Einfluss pathologischer Umstände auf die Zahl der rothen Blutkörperchen. 2. Die weissen Blutkörperchen, a) Physiologische Formen der Leukocytose, b) Pathologische Leukocytosen, c) Leukocytosen durch medikamentöse Eingriffe. Anhang: Die Blutplättchen. 3. Die Blutparasiten, a) Die Malaria-parasiten, b) Der Parasit des Febris recurrens, c) Filaria sanguinis, d) Distomum haematobium. Fünfter Abschnitt. Klinische Blutuntersuchungen. I. Die primären Anämien. 1) Die Chlorose. 2) Die einfache primäre Anämie. 3) Die progressive, perniciose Anämie. 4) Die Leukämie. Anhang: Leucaemia acuta und acutissima. 5) Die Pseudoleukämie. II. Die secundären Anämien. 1) Die durch Parasiten des Darmkanals bedingten Anämien. 2) Die secundären Anämien bei chronischen Infektionskrankheiten. 3) Die secundären Anämien bei malignen Tumoren. Blutbefund bei anderweitigen Allgemein- und Organerkrankungen. 1) Die sog. Constitutionsanomalien. 2) Die akuten Infektionskrankheiten. 3) Die Krankheiten des Nervensystems. 4) Die Krankheiten des Circulationsapparates. 5) Die Erkrankungen der Lungen. 6) Die Nierenerkrankungen. 7) Die Lebererkrankungen. 8) Die Erkrankungen des Magen-Darmkanals. Anhang: Die Anämien des Kindesalters. Tafelerklärung. Sachregister. Autorenregister.

Metschnikoff, Elias, in Paris, **Immunität.** Diese Abhandlung bildet zugleich die 32. Lieferung des **Handbuchs der Hygiene**, herausgegeben von Dr. Theodor Weyl in Berlin. Preis für den Einzelverkauf: 2 Mark.

Middeldorpf, Dr. K., Direktor des Landkrankenhauses zu Hanau, und **Goldmann**, Dr. E. C., Assistenzarzt der chirurg. Klinik zu Freiburg i. Br., **Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über Croup und Diphtherie.** Mit 1 Tafel. 1891. Preis: 2 Mark 50 Pf.

Neumeister, Richard, Dr. med. et phil., Professor an der Universität Jena, **Lehrbuch der physiologischen Chemie** mit Berücksichtigung der pathologischen Verhältnisse. Für Studierende und Aerzte. Zweite vielfach vermehrte und teilweise umgearbeitete Auflage. Mit 1 lithograph. Tafel. 1897. Preis: broschirt 17 Mark, in Halbfranz geb. 19 Mark 50 Pf.

Penzoldt, Dr. Franz, o. ö. Professor und Direktor der medicinischen Poliklinik in Erlangen, Lehrbuch der klinischen Arzneibehandlung.
Für Studierende und Aerzte. Vierte veränderte und vermehrte Auflage. 1897.
Preis: broschirt etwa 6 Mark, elegant gebunden etwa 7 Mark.

Recepte der klinischen Anstalten in Jena. Zweite Auflage. 1897. Preis: 60 Pf.

Rieger, Dr. Conrad, Professor der Psychiatrie an der Universität Würzburg, Grundriss der medicinischen Electricitätslehre. Für Aerzte und Studierende. Mit 24 Figuren in Chromolithographie. Dritte Auflage. 1893. Preis: broschirt 2 Mark 50 Pf.

Stern, Dr. R., Privatdocent an der Universität Breslau, Ueber traumatische Entstehung innerer Krankheiten. Klinische Studien mit Berücksichtigung der Unfallversicherungsgesetzgebung. Heft I. Krankheiten des Herzens und der Lunge. Mit 3 Abbildungen im Text. 1896. Preis: 5 Mark.

Vierordt, Dr. med. Hermann, Prof. an der Universität Tübingen, Anatomische, physiologische und physikalische Daten und Tabellen zum Gebrauch für Mediciner. 2. wesentlich vermehrte und gänzlich ungearbeitete Auflage. 1893. Preis: brosch. 11 Mark, eleg. geb. 12 Mark.

Inhalt: I. Anatomischer Teil: Körperlänge; Dimensionen des Körpers; Körpergewicht; Wachstum; Gewicht von Körperorganen; Dimensionen und Volumen von Herz, Lunge, Leber; Körpervolumen und Körperoberfläche; Specifisches Gewicht des Körpers und seiner Bestandteile; Schädel und Gehirn; Wirbelsäule samt Rückenmark; Muskeln; Skelett; Brustkorb; Becken; Kindsschädel; Verdauungsapparat; Respirationsorgane; Harn- und Geschlechtsorgane; Haut, Haargebilde; Ohr; Auge; Nase; Nerven; Gefässsystem (ohne Herz); Lymphgefäße und -Drüsen; Vergleich zwischen rechter und linker Körperhälfte; Embryo und Fötus; Vergleich zwischen beiden Geschlechtern. — II. Physiologischer und physiologisch-chemischer Teil: Blut und Blutbewegung; Atmung; Verdauung; Leberfunktion (ohne Gallenbildung); Perspiration und Schweissbildung; Lymphe und Chylus; Harnbereitung; Wärmebildung; Gesamtstoffwechsel; Stoffwechsel beim Kind; Muskelphysiologie; Allgemeine Nervenphysiologie; Tastsinn; Gehörsinn; Gesichtssinn; Geschmackssinn; Geruchssinn; Physiologie der Zeugung; Festigkeit des Schlafs; Sterblichkeitstafel. — III. Physikalischer Teil: Thermometerskalen; Atmosphärische Luft; Specifisches Gewicht; Dichte und Volum des Wassers; Schmelzpunkte; Siedepunkte; Wärme; Schallgeschwindigkeit; Spektrum; Elektrische Masse und Einheiten; Elektrischer Widerstand. — Anhang: Praktisch-medizinische Analekten: Klimatische Kurorte; Temperatur der Speisen und Getränke; Dauer der Bettruhe; Inkubationszeit der Infektionskrankheiten; Maximaldosen; Medizinalgewicht; Medizinalmass; Dosenbestimmung nach den Lebensaltern; Letale Dosen differenter Stoffe; Traubenzucker im diabetischen Harn; Exsudate und Transsudate; Elektrischer Leitungswiderstand des Körpers und seiner Teile; Erregbarkeitskala der Nerven und Muskeln; Festigkeit der Knochen; Massstäbe für Sonden, Bougies, Katheter.

Wasielewski, Dr. von, Assistenzarzt II. Klasse, Sporozoenkunde. Ein Leitfaden für Aerzte, Thierärzte und Zoologen. Mit 111 Abbildungen im Text. 1896. Preis: 4 Mark.

Wegele, Dr. med. C., Besitzer einer Anstalt für Magenkranke in Bad Königsborn (Westfalen), Zur Therapie der Verdauungskrankheiten.
I. Teil: Die diätetische Behandlung der Magen-Darmerkrankungen.
Mit einem Anhang: Die diätetische Küche. Zweite verbesserte Auflage. 1896. Preis: 3 Mark, gebunden 4 Mark.

II. Teil: Die physikalische und medicamentöse Behandlung der Magen- und Darmerkrankungen. 1895. Preis: 4 Mark.

Paul Ehrlich, Mediziner,

geb. 14. März 1854 zu Strehlen in Schlesien, studierte in Breslau, Freiburg, Strassburg und Leipzig, wurde 1878 Assistent an der Berliner medizinischen Klinik unter Frerichs und arbeitete seit 1885 in der Gerhardschen Klinik und seit 1890 am Institut für Infektionskrankheiten. 1881 wurde er zum ausserordentlichen Professor ernannt, und 1886 übernahm er die Direktion des Instituts für Serumforschung und Serumprüfung in Stagliitz bei Berlin, das mit erheblich erweiterten Aufgaben 1899 als Institut für experimentelle Therapie nach Frankfurt a/M. verlegt wurde. Er arbeitete über die weissen Blutkörperchen und schuf eine neue Einteilung derselben, die das Wissen von den krankhaften Veränderungen des Blutes wesentlich erweitert hat. Er untersuchte die Reaktion der lebenden Nervenfasern auf Methylenblau, studierte das Sauerstoffbedürfnis des Organismus, entdeckte die Mastzellen und gab eine neue Harnprobe /Diazoreaktion/ an. Ferner lieferte er Studien über Färbemethoden für Mikroskopie, namentlich aber zahlreiche Untersuchungen über Immunität, von denen die über Ricin- und Abrinfestigkeit, über Immunität durch Vererbung und Säugung hervorzuheben sind. Im weiteren Verlaufe seiner Immunitätsforschung gelangte er zur Aufstellung der Seitenkettentheorie /1897/, die grosse Bedeutung für die Entwicklung der Immunitätslehre erlangt hat. Die Basis der Theorie bildet ein eingehendes Studium der Diphtheriegifte und ihrer Beziehungen zum Diphtherieantitoxin, das zur Aufstellung neuer Giftderivate /Toxoide, Toxone/ führte. Durch diese Arbeiten wurde E. neben Behring der Begründer der Serumtherapie. Neuere Studien betreffen die Hämolyse des Blutserums, deren Resultate für die Immunitätslehre und die Biologie gleich wichtig sind. Er schrieb: " Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus " /Berl. 1885-; " Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes " /das. 1891/; " Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums u. deren theoretischen Grundlagen " /Jena. 1897/; " Arbeiten zur Immunitätsforschung " /Berl. 1903/. Auch bearbeitete er mit Lazarus die Lehre v. d. Anämie /1898/ m. Lazarus u. Pinkeus die Leukämie, Pseudoleukämie u. Hämoglobinämie /1901/ für Nothnagels " Spezielle Pathologie u. Therapie " u. gab mit andern die " Enzyklopädie der mikroskopischen Technik " /Wien 1903/ heraus.

/Meyers grosses Konversations-Lexikon 5 Band 1908/

Prof. Dr. Ehrlich
Medizinalrath.

Berlin W.
Lützow-Str. 88.

Sehr geehrter Herr.

Entschuldigen Sie, dass ich Sie wiederum mit einer Bitte be-
hellige. Ich muss jetzt in der nächsten Zeit über meine neu-
enen Untersuchungen, von denen ich Ihnen ausführlich geschrie-
ben habe, berichten. Es wäre mir von sehr grossem Werth, wenn
ich über den einen oder den anderen Punkt Ihre Ansicht erfah-
ren könnte und wäre ich Ihnen sehr dankbar, wenn Sie dazu Zeit
finden könnten.

Mit besten Empfehlungen

Ihr aufrichtigst ergebener

Paul Ehrlich

Brief an Prof. Fr. Wald.

Paul de Kruif

M i k r o b e n j ä g e r .

Orell Füssli Verlag Zürich-Leipzig -5. Auflage

Die englische Originalausgabe erschien 1926 unter dem Titel:

" Microbe Hunters " bei Harcourt, Brace & Co., New York

De Kruif ist ein Amerikaner, holländischer Abstammung. Er studierte in seiner Heimat Michigan Naturwissenschaften. Er ist Professor und fand im Weltkrieg ein Antitoxin gegen den Wundbrand der durch Gas Verwundeten.

Pg 326. Paul Ehrlich war 10. Jahre jünger als Robert Koch.

Er war einer der jungen Leute die aus dem Laboratorium des Prof. Cohnheim zu Koch's erster Demonstration der Anthrax-Mikroben davonstürmten. Als ~~überzeugter Atheist~~ brauchte er ~~einen Menschen als Gott, und sein Gott war Robert Koch.~~ Ehrlich hat es sogar noch vor Koch den Tuberkelkeim erblickt, als er gerade eine kranke Leber färbte. ^{das ist eine Färbung} Als ~~Ignorant, dem es an Kochs Klarheit fehlte,~~ hielt er diese winzigen gefärbten Stäbchen für Kristalle. Als er aber an jenem Abende im März 1882 in dem Zimmer sass, wo er Kochs Bericht über die Entdeckung der Ursache der Schwindsucht hören konnte, da ging ihm ein Licht auf. " Es war das packendste Erlebnis meiner wissenschaftlichen Laufbahn ", sagte Paul Ehrlich noch lange später. Von da an stellte er sich ganz unter Kochs Führung. Und er hatte Talent. Er zeigte Robert Koch eine geschickte Art, jene~~n~~ Tuberkelmikroben zu färben, einen Kunstgriff, der mit geringen Änderungen noch heute angewendet wird. Der junge Ehrlich wollte um jeden Preis Mikroben entdecken. Und in seinem Eifer zog er sich selbst die Tuberkelmikroben zu. Er bekam die Auszehrung und musste nach Ägypten gehen.

Obstern, Ärzte -
memoiren.

Abbild.

In den Jahren 1908/9 hat sich Q - auf Veranlassung
seines Freundes Hertel - mit dem Plane einer
autobiographie getragen, wovon aber nun die
Schlagworte vorhanden sind

Ärzte - memoiren
(S. Maas)

aus vier Jahrhunderten.

Herausgeg. v. S. Maas. Inid. Obstern, Leipzig:
Berlin, J. Springer 1923.

Der 87. Vers. der Gesch. d. Med. f. n. Ärzte.

Otto „Ärztbriefe aus 4 Jahrhunderten“ 1920.

Lit. Ernst Fischer, Aus meinem Leben, Springer 29.

Girolamo Gardano (1501-1570)

vater u. Mutter ohne jeder Junge
gefrüht, dass er häufig bis auf den Tod er-
krankte. Die Eltern wollten getrennt.

angefasste medic. Probleme 10.000
andere 200.000

„warnten mich „erarm die Erfindungen“!

Felix Platter (1536-1614) ophthalm. wirtsch.

Johann Heim. Jung (Stilling) Wanderschaft

gesuch, „Lebensgeschichte oder dessen Jugend etc.
Reclam.

Melchior Adam Weikard 1742-1803

Berater in Aachen.

Johann Peter Frank 1745-1821

Nach der Schlacht v. Aspern kam Gen. Rapp
v. Kaiser Napoleon abgesendet.

Erster, erste -
memoiren.

Abbild.

In den Jahren 1908/9 hat sich Q - auf Veranlassung
seines Freundes Hertel - mit dem Skizze einer
autobiographie getragen von der aber nun die
Schlagworte vorhanden sind

Ärztliche - chemischen
(D. Maier)

aus vier Jahrhunderten.

Kerenszky, v. D. Maier. Wich. Eisen, Leipzig
Berlin, J. Springer 1923.

Der 87. Vers. der Gesell. d. Nat. f. v. Berlin.

Otto „Ärztbrief aus 4 Jahrhunderten“ 1920.

Lita. Emil Finkler, Aus meinem Leben, Springer 29.

Girolamo Cardano (1501-1576)

war v. Vater u. Mutter ohne jeder Grund
geprügelt, dass er häufig bis auf den Tod er-
krankte. Die Eltern wohnten getrennt.

angefasste mehr. Probleme 10.000

andere 200.000

„nannten mich „einem der Erfindungen““

Felix Platter (1536-1614) gynäk. u. nat. u. med.

Johann Heim. Jung (Stilling) Wanderschaft

gesuch, „Lebensgeschichte oder dessen Jugend etc.“

Reclam.

Melchior Adam Weikard 1742-1803

Bettler in Aachen.

Johann Peter Frank 1745-1821

nach der Schlacht v. Aspern kam Gen. Rapp

v. Kaiser Napoleon abgesendet.

"Aus welchem Lande sind Sie? Aus Pöthalben
(Zw. Baden u. Zweibrücken)

Sie sind also ein Franzose?

Es sind so Jahre her, dass ich mein Vaterland
verlassen habe, was mir die Ehre gemacht hat
zu. Majestät anzu gehören."

Sie sollten nach Paris gehen.

Nach der Schlacht v. Wagram (F. hatte siegt)
ist er nach Schönbrunn zu Napoleon geführt
worden.

Napoleon wie Appelo - 1st stehen.
Er konnte nicht Diavolini - sondern
Dattelteig (pâte de dattes) - gemacht aus
Ägypten.

Friedrich Blumenbad 1752-1840

Sammlung v. Schädeln.

Joh. Nep. v. Ringers 1785-1880

Konsole, ein Prinsessin

- 1) dass sie ihm nicht per 9r ausgeh.
- 2) " er nicht sondern Stümpfe h. m.
- 3) " sie ihm nicht länger als 5' w. l.

Justinus Kerner 1786-1862

Hoppelpoppel - Wunderart.

Joh. Wenzel Krimer 1795-1834 Drachitz, Mäh.

Geburt im Fude - Napoleons Genist.

Arbentung des Naps. Wagens - Naps. entzogen.

Vimmer rief Rander - nous - ein Schuss aus
der Pistole - Selbstoperation nötig - erwiderte
blind einen feistlichen im Wagen.

Hermann Helmholtz 1821-1894

Vorgänger v. Postern.

Behaltung der Kraft 1847.

Priorität R. Mayer's anerkannt.

Heinrich Rohlf 1827-98 Prag, Paris.

Besuchte Heine in Paris.

KULTURNÍ BESEDY

Přírodní vědy

RNDr. Mariena ENGELMANNOVA:

Nástin teorie hmoty a její vývoj.

Otázka, „z čeho je svět“, je otázkou velmi starou. Již řečtí filosofové se znázili na ní odpovídati a již u nich se vyskytuje myšlenka, že substrát hmoty je pouze jediný. Podle Thaleta je to voda, podle Anaximena zduch. Anaximander si představuje hmotu složenou z jediného společného prvku — pralátky.

Pozdější badatelé opustili tento jednoduchý základ. Tak Anaxagoras předpokládal již nekonečně mnoho nekonečně malých prvků, které se od sebe liší barvou, formou atd. Demokritos rozdělval hmotu na poslední nedělitelné částice, kterým přiděloval sice stejnou podstatu, ale lišil je tvarem, váhou, polohou a pořádkem jak jsou seskupeny.

Ale filosofie středověká, jež se omezila na výklad spisů Aristotelových, se o podstatu hmoty příliš nezajímala. Ji postací výklad Aristotelovský, převzatý původně od Empedokla, jenž říkal, že svět je složen ze čtyř živlů: vzduchu, země, vody a ohně — a o lepší vůbec neusilovala. A tak myšlenky starých filosofů, které začínaly tak slibně, upadly pomalu v zapomenutí. Až zase doba nová, doba převratů jak ve fyzice, tak v chemii se k staré otázce vrací znovu. Teď se ovšem již nesnaží zodpovídati ji na základě sítě spekulativní, ale na základě experimentálně získaných zkušeností a přesné propočítaných teorií.

První, kdo se osvobodil od učení školy Aristotelovy, byl anglický fyzik a chemik Boyle. Vyslovil názor, že hmota se skládá z pranepatných, smysly nepostřehnutelných částic, korpusek, jež vyplňují prázdny prostor. Tyto korpusek mají určitou velikost a tvar a mohou

býti jak v klidu, tak v pohybu. Jejich vzájemné působení je závislé na tvaru a velikosti. Podstatným znakem Boyleovy teorie byl předpoklad, že všechny korpusek jsou látkově stejné, že jsou složeny z jedné a téže prahmoty.

Velmi důležité změny dostalo se Boyleově teorii korpusek jeho vrstevníkem, geniálním zakladatelem klasické mechaniky Newtonem, jenž zamítl představu, že působení korpusek jest podmíněno tvarem a vyslovil naopak názor, že korpusek působí na sebe vzájemnou přitažlivostí, která ovšem působí jen na vzdálenosti velmi nepatrné.

Myšlenky Newtonovy doznaly záhy neobyčejného ohlasu a vedly na rozhraní stol. 18. a 19. k vyslovení atomové teorie hmoty, jež zůstala hlavním obsahem i atomismu moderního — teorie, která se poutá ke jménu Johna Daltona. Dalton, anglický fyzik a chemik, vyslovil názor, že každá látka složena je z atomů, částic dále nedělitelných. Atomy jedné a téže látky jsou stejné i co do velikosti i co do váhy. Atomy různých látek liší se velikostí i vahou a jsou kvalitativně různé. Rozeznává tedy na rozdíl od Boylea tolik atomů elementárních, kolik v přírodě nalézá se prvků.

Teorie Daltonova setkala se s odporem u přívrženců školy pozitivistů a idealistů, ale přes všechn ten odpor dodělala se neobyčejných úspěchů jak v chemii anorganické i organické, tak fyzikální a ve fyzice. Byli jsme nuceni uznati ji za teorii pevně opřenu již z toho důvodu, že atomová teorie dovedla uvést i soulad a vnitřní souvislost celou řadu na prvý pohled zcela různorodých zjevů a zákonů, jako jsou na př. zákony Raultotovy, Faradayovy, stavojevná rovnice Van der Waalsova atd. Jako velmi důležitý doklad uvádím též kinetickou teorii plynů nebo pokusy Perrinovy.

Avšak vědecké objevy doby nejnovější, z nichž pro krátkost jmenuji jen radioaktivitu, nejen že dokazují již přímo existenci atomů, ale pomohly nám ještě i dále prohloubiti naše ná-

zory o hmotě. Radioaktivita spočívá v tom, že některé prvky samy od sebe za současného vyzařování neviditelných paprsků se rozpadávají přecházejíce v prvky nové, až konečnou zplodinou jest olovo. Tyto objevy nám přímo vnucovaly představu, že atomy prvků nejsou jednoduché, že jsou ještě složeny z různých menších částic a ztrátou některé částice mohou přejíti v atom jiný. Tato myšlenka nebyla nová. Podobný názor vyslovil již 10 let po vzniku teorie atomové anglický chemik Proust, jenž tvrdil, že atomy všech prvků jsou shluky atomů vodíkových. Mělo-li být tomu tak, pak atomové váhy všech prvků měly být celistvými násobky atomové váhy vodíku. To potvrzeno nebylo a proto Proustův názor přijat nebyl. Že by bylo možno, aby atomy jedné a téže látky měly různou atomovou váhu (t. zv. isotopy) a že by se tedy mohlo státi, že při určení atomové váhy určitého prvku měla jenom střední hodnota atomových vah atomů o různé váze, to tenkrát ještě nebylo známo.

Dnes se vracíme k názoru trochu podobnému: atom pro nás není již nejmenší stavební součásti. Skládá se z jádra elektricky kladně nabitého a z elektronů o náboji záporném. Má-li být v atomu rovnováha, je nutno, aby jádro odpovídalo tolik elektronů, kolik čítá jádro nábojových jednotek. Mezi elektrony a jádrem musí působiti tedy elektrické pole a že se vzájemně nevybíjí, vysvětlíme jedině předpokladem, že elektrony jsou v neustálém rychlém kroužení kolem jádra.

Na základě těchto předpokladů sestavil r. 1913 dánský fyzik Bohr model atomu. Podle něho krouží záporné elektrony v elipsách nebo kružnicích okolo kladného jádra asi tak, jako se pohybují planety kolem slunce. Nejjednodušším představitelem takového malého planetární soustav je atom vodíku mající jádro o jediném náboji, čemuž odpovídá jediný elektron. S rostoucí pořadovým číslem v periodické soustavě Mendělejevově však roste počet kladných nábojových jednotek a tím i počet kolem kroužících

elektronů a sice tak, že pořadové číslo přímo udává počet kladných nábojů, resp. počet kroužících elektronů. Elektrony krouží kolem jádra v uzavřených slupkách, od jádra nestejně vzdálených a na elektrony různé bohatých. V první slupce krouží dva, pak 8, 18 atd. Elektronům různých slupek přináležejí různé obnos energie, zejména — vrstvě jádra nejbližší.

Počítáme-li však energii elektronů různých slupek s frekvencí spektrálních čar některého prvku, které vznikají tím způsobem, že elektron přejde ze slupky energie větší na slupku energie menší a tím vyzaří určité množství své energie do okolního prostoru, vidíme, že toto vyzařování se děje neplynule, jak by se dalo očekávat, nýbrž po kvantech energie. To znamená, že elektrony nemohou kroužiti v libovolných energetických stupních, nýbrž jenom na těch, které jsou celistvými násobky určitého základního kvanta. Tento zjev nedovede ani Bohr, ani další přívrženci této teorie vysvětliti.

Přesto se ale ukázala Bohrova teorie velmi plodnou pro další vývoj teoretické fyziky. Byla dále prohloubena hlavně německým profesorem Sommerfeldem, který se snažil vysvětliti jennou strukturu spektrálních čar na základě teorie relativity.

Ale v době nejnovější teorie Bohrova, založena na základech klasické mechaniky, nepostačovala. Bylo nutno změnit ji tak, aby mohla spočívati na základech mechaniky všeobecnější, mechaniky, pro kterou by jak mechanika stará, tak Einsteinova byla speciálním případem stejného základu.

Mechanika Einsteinova přinesla nové poznatky v případech velkých rychlostí, zatím co v případě rychlostí obyčejných platí v ní zákony stejné, jako v mechanice klasické. Podobně je požadavkem pro mechaniku třetí, novou, aby vedla k novým výsledkům při použití v oboru atomových rozměrů, zatím co její použití v oboru makroskopickém vedlo k stejným výsledkům jako stará mechanika klasická. Jenom tímto způsobem