

Zur Biologie der Lipoide.

Von
Hans Much.

(Eingegangen am 11. August 1923.)

Leider komme ich erst in letzter Stunde dazu, der Aufforderung, mich an diesem Hefte zu beteiligen, nachzukommen. Ihr nicht nachzukommen, war mir schon aus dem Grunde unmöglich gemacht, als ich die Ehre habe, zu den nächsten Freunden des Jubilars zu gehören, und als ich es mir selbst als bleibenden Gewinn anrechne, *einem* solchen Manne voll Aufrichtigkeit und Aufrechtheit begegnet und ihm nähergetreten zu sein. Das wiegt viele andere Erlebnisse auf. Schon aus diesem Grunde konnte ich gar nicht anders als ja sagen.

Fraenkel und ich haben aber auch wissenschaftlich eng verbunden gearbeitet. Ich erinnere nur an unsere Arbeiten über Cholecystitis und den Morbus Hodgkin. *Wir waren auch die ersten, denen es im Tierversuch im Jahre 1911 gelang, durch unspezifische Vorbehandlung zu immunisieren.* Obwohl diese Arbeit an hervorragender Stelle erschien¹⁾), wird sie geflissentlich von bestimmter Seite totgeschwiegen, ein Verfahren, das sich in der deutschen Wissenschaft leider immer mehr Bürgerrecht erwirbt und zu ihrem Niedergange beiträgt. Zurzeit haben wir mehrere neue Fragen gemeinschaftlich in Bearbeitung, die noch eine längere Arbeit erfordern, und über die wir in Jahresfrist berichten zu können hoffen.

Ich hätte also Grund genug, gerade hier eine Arbeit zu geben, die statt der Einzelberichte über Einzelgeschehnisse, die niemals bleibenden Wert haben, versuchen würde, an die Zusammenhänge, auf die es einzig ankommt, heranzurücken, einen Schritt zu ihrer Erhellung beizutragen. Das ist mir, da mir nur ein Sonntagvormittag zur Verfügung steht, leider nicht möglich. Dennoch hat für mich das erste Thema keineswegs nur fachwissenschaftlichen Streitwert oder soll mir gar, nachdem ich gesiegt habe, als Paradepferd dienen, sondern ich beschäftige mich nur deshalb mit ihm, weil ich ihm bei weiterer Ausarbeitung einen umfassenden Wert für die *allgemeine Pathologie* zuspreche, einen Wert, der aus der einseitigen und unfruchtbaren Blickrichtung der jetzigen Fachwissenschaft heraus und an die Zusammenhänge hinanführt. Für die spätere Ausarbeitung ist aber erst einmal eine Festlegung des jetzigen Tat-sachenstoffes nötig.

¹⁾ Anm.: Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1911.

Im Anfange der Immunbiologie, dieses wichtigsten Zweiges der allgemeinen Pathologie, herrschte unumschränkt das Eiweiß. Diese Herrschaft ist als gestürzt anzusehen. Freilich ist das mit schweren Kämpfen gewohnter Art vor sich gegangen, und der Haß auf den Vorkämpfer dieses Götzensturzes ist in den orthodoxen Kreisen nicht geringer geworden. Der Kampf hätte auch mit anderen Mitteln ausgetragen werden können. 1921 lagen außer der Unsumme deutscher Arbeit auch schon die sicheren Arbeiten aus Frankreich und Amerika vor. Dennoch wagte man es, vor einer Hörerschaft, die dieser Frage gegenüber keine Fachwissenschaftler waren, ja, sogar vor Nichtwissenschaftlern, das Dogma des Eiweißes als alleingültig auszurufen und die andere Meinung als abscheuliche Ketzerei in Bausch und Bogen zu verurteilen. Man stützte sich dabei teils auf ein paar eigene Versuche mit Meerschweinchen, teils auf das Mittel, die außerordentlich große Literatur einfach zu verschweigen. So niedlich die kleinen Nagetiere auch sind, und so sehr sich deshalb die Verliebtheit mancher Laboratorien in sie erklären mag, so haben sie doch, wie ich wiederholt betonte, für die Biologie des Menschen so gut wie gar keinen Wert. Ich will den Vergleich mit dem römischen Haruspex nicht wiederholen, aber richtig ist er (s. mein Lehrbuch V. Aufl. S. 4). Für die Lipoidfrage haben diese possierlichen Tierchen überhaupt nicht die geringste Bedeutung, zumal dann nicht, wenn man mit Tuberkelbacillenfetten arbeitet, weil ja gerade ihre Empfänglichkeit gegen Tuberkelbacillen eben auf ihrer mangelhaften Fähigkeit zur Antifettlipoidbildung beruht. Doch zur Sache.

Die einseitige Einstellung auf das Eiweiß hatte wohl darin seinen Grund, daß man in ihm den einzigen und wichtigsten Träger der höheren Lebensverrichtungen sah. Also mußten auch die Kräfte besonders interessieren, die sich im Wechselspiele gegen art- und ortfremdes Eiweiß richten und bilden. Nun sehen wir aber immer mehr, daß das Amt der Lipoide im biologischen Geschehen dem der Eiweiße in keiner Weise nachsteht, ja es wird vielfach als das noch wichtiger anerkannt.

Bevor die Wichtigkeit der Lipoide für die *physiologische* Biologie erkannt war, hatte man ihre Bedeutung für die *pathologische* Biologie festgestellt. Man hatte nachgewiesen, daß auch Lipoide Antigencharakter haben, d. h. daß der Körper auch gegen sie Antikräfte bilden kann.

Mit Sicherheit gelang dieser Beweis bei *Bakterienkrankheiten*, vor allem bei der Klasse der *Säurefesten* (*much*). Längst war man sich darüber klar, daß der Tuberkelbacillus seine Widerstandsfähigkeit, Gefährlichkeit und Eigenart den Fettstoffen verdankt, die ihn panzern oder durchtränken. Also, das muß jeder vernünftigen Überlegung ohne weiteres klar sein, müssen auch für die Abwehr im Körper die Kräfte

die wichtigsten sein, die gegen die Lipoidfette des Bacillus aufzubieten sind. Diese Antikräfte gegen Lipoidfette müssen aber *Antilipoidfette* sein, können also unmöglich Antieiweiß sein! In der Tat sind sie denn auch mit *Leichtigkeit* beim Menschen, aber auch bei geeigneten *Tieren* (Ziege) nachzuweisen. Und das durch Glas- und Körperreaktionen, vor allem durch *Komplementbindung* und *Quaddelprobe*. Die Komplementbindung mit reinen Lipoidantigenen entkräftet ohne weiteres den kindlichen theoretischen und unbeweisbaren Einspruch, die Reaktionen könnten durch Tuberkulinbeimengungen zustande kommen. Denn mit unnachweisbaren Beimengungen bekommt man nie im Leben Komplementbindung. Aber auch die Quaddelproben sind sicher wie Rechenexempel. In *Paris* benutzt man die Antikörperreaktion gegen die Lipoidantigene sogar in großem Maßstabe, und zwar für Unterscheidung von aktiver und inaktiver Tuberkulose (*Bocquet* und *Nègre*).

Unsere Untersuchungen aus dem Jahre 1911 hatten zwar das Dasein von Antilipoiden im Blute erwiesen, und wir hatten manches daraus schließen können, vor allem aber, daß es mit einer serologischen Blutreaktion *niemals* möglich sein kann, tätige und untätige Tuberkulose zu unterscheiden. Es liegt das in der Natur der Sache. Bis zu einem gewissen Grade ist es zwar möglich, *aber dieser Grad ist schon deswegen Spielerei, weil er nicht eine Spur weiter reicht als die rein klinische Untersuchung und Beobachtung. Ja, diese reicht allermeist viel weiter.* Wann werden wir aus den Jahrzehnten der Laboratoriumszetteldiagnostik herauskommen? Die Bedeutung der Serologie liegt ganz wo anders und viel tiefer und allgemeiner.

Es ist eine *außerordentlich große Literatur* über die *Antikräfte gegen Lipoide und Fette* vorhanden, auch in ganz anderer Richtung. *Davon weiß der Nichtfachmann zumeist nichts.*

Entdeckt sind die Antilipoide von *Bang* und *Forßmann* für die theoretische Laboratoriumsforschung bei der Hämolyse. Ihre Wichtigkeit für die *Krankheiten* fanden zuerst *Much* und seine Mitarbeiter. Die Antifette wurden von *Much* entdeckt. Darauf gründet sich die Lehre der Partialantigene.

Eigentlich gehören auch die *Fette* zu den *Lipoiden*. Denn Lipoid bezeichnet alles Gegensätzliche zum Eiweiß, was sich in Äther, Alkohol, Benzol, Chloroform löst.

Wir könnten also eigentlich unter Antilipoiden alle Antikörper gegen fettartige Stoffe verstehen. Da die Fette aber *teilweise bestimmbar* sind, und weil sie sich in der Antikörperbildung anders verhalten als die *unbestimmmbaren* Lipoide, so müssen wir die Fettantikörper besonders betrachten und bezeichnen, am besten ebenfalls als *Antifette*, weil dadurch nichts vorweggenommen wird. Es zeigt sich, daß sich ein Antikörper gegen die Triglyceride der niederen Fettsäuren (Tripalmitin, Tristearin,

Triolein), die gewöhnlich im Körper vorkommen, nicht gewinnen läßt, dagegen sehr wohl gegen die Fette der Bakterien. Diese sind aber viel verwickelter gebaut. Sie enthalten höhere *Fettsäuren von noch unbekannter Zusammensetzung*. Diese sind es, die bei ihnen wie bei den Lipoiden die Führung haben.

Die Tatsache, daß nur gegen die Triglyceride der höheren Fettsäuren Antikörper erzeugt werden, ist leicht begreiflich; denn nur sie sind für das Blut ein *Antikörperreiz*, während die Triglyceride der niederen Fettsäuren lediglich einen nutritiven Reiz bedeuten. Wissen wir doch, daß die gewöhnlichen Fette schon bei der Nahrungsaufnahme *unabgebaut* ins Blut kommen können, ja nicht einmal ihrer Arteigenheit beraubt zu werden brauchen. Hier arbeiten dann die *unabgestimmten Lipasen*. Ganz anders nach den Reizgesetzen der Reiz der höheren Fette. Erstens ist er ungewohnt und zweitens hochmolekular. Er gleicht hierin also dem hochmolekulären Eiweiß und den hochmolekulären Lipoiden, die niemals unabgebaut vom Darm ins Blut gelangen, also bei parenteraler Zufuhr immer einen ungewohnten hochmolekulären Reiz darstellen.

Dazu kommt ein zweites. Das gewöhnliche Fett kann unter *außergewöhnlichen*, aber immer noch *naturlichen* (nicht künstlichen) Verhältnissen als solches in den Kreislauf gelangen, ohne an Lipoid und Eiweiß gebunden zu sein. Nun werden wir aber sehen, daß gerade die Verbindung Lipoid-Eiweiß die beste Antikörperbildung auslöst. Das höhere Fett der Erreger gelangt dagegen auf natürlichem Wege niemals als solches in den Kreislauf, sondern in Verbindung mit dem Erreger, kann also allein deswegen eine ganz andere Antikörperbildung auslösen. So erklärt sich mühelos der Unterschied der gewöhnlichen Fette und der Erregerfette. Für die Verarbeitung der Fette stehen dem Körper auch außerhalb des Darms fettspaltende Fermente, Lipasen, zur Verfügung, die teils in den *Zellen* wirken, teils ins *Blut* abgegeben werden. Die normale Blutlipase ist vor allem gegen *Neutralfette* gerichtet und am besten mit Tributyrin nachweisbar (*Rona* und *Michaelis*). Wie unsere jüngsten Untersuchungen dartun, gibt es aber auch gewöhnlicherweise „*Lipasen*“ gegen Lipoide im engeren Sinne.

Diese Lipasen sind also *unabgestimmt*. Bei wiederholter parenteraler Einverleibung von Lipoidfetten werden aber Lipasen gebildet, die abgestimmt, eingestellt sind auf das zugehörige Lipoidfett. Wir haben dann eine abgestimmte (spezifische) Lipase. Auch hier handelt es sich natürlich nicht um unbedingte Abgestimmtheit, sondern je nach der Gemeinschaft strukturähnlicher Bestandteile um eine engere oder weitere Reaktionsbreite. Wohl wegen der höheren, kompliziert zusammengesetzten Fettsäuren sind die Fettlipide der Bakterien am abgestimmtesten.

Will man die spezifischen Lipasen *nachweisen*, so darf man sie natürlich nicht gegen einen so verhältnismäßig einfachen Körper wie Tributyrin prüfen, zumal dieser ja nur ein Neutralfett ist. Sonderne muß hier die hochzusammengesetzten Bakterienfettlipoide selber nehmen. Man muß also z. B. bei der Tuberkulose nicht das ursprüngliche *Rona-Michaelissche* Tributyrinverfahren, sondern statt des Tributyrins die Fettpartialantigene säurefester Bakterien nehmen. Dann bekommt man (*Neuberg* und *Reicher*) ganz andere Ergebnisse. Aber auch hier darf man nicht einseitig sein und nur das *Blut* prüfen. Denn auch die abgestimmten Lipasen werden nicht nur von *Zellen* in das Blut abgesondert, sondern kommen auch in den Zellen selber vor und machen diese zu Immunzellen.

Als Spender der spezifischen Lipasen kommt wiederum nicht nur eine Zellart in Betracht. Ganz gewiß sind die *Lymphocyten* dabei beteiligt, aber ebenso gewiß sind sie nicht die einzigen, nicht einmal der Zahl nach die wichtigsten. Das große *Organ Haut* hat neben anderen Zellen sicher auch einen Hauptanteil an der Aufgabe, vor allem aber das *Bindegewebe*. Auch an der Haut ist es wohl das Unterhautbindegewebe, das die Immunarbeit verrichtet.

Aber kann man diese „spezifischen Lipasen“ nicht viel sicherer durch die *Immunkörperreaktionen* nachweisen, wie dies *Much* und seine Mitarbeiter schon 1909 taten? Ohne Frage! Und zwar sowohl durch die Blut- wie durch die Zellreaktionen. Also wären diese spezifischen Lipasen gleichzusetzen den spezifischen Lipoide-Fettantikörpern? Dann wäre also ein biologischer Antikörper nichts weiter als ein spezifisches Ferment? Ich möchte beide Fragen nicht mit Ja beantworten. Denn dazu ist die Wirkung der Kraftsysteme im Molekül, vollends in der Zelle zu kompliziert. Aber ich halte es für sicher, daß die spezifischen Fermente an der Kraftäußerung, die wir abgestimmte Antikörper nennen, wesentlich beteiligt sind. Demnach müssen wir sie auch durch Reaktionen eben dieser Antikörper nachweisen können.

Bemerkenswert sind die Feststellungen bei künstlicher Erzeugung von Antifettlipoiden. Bei Normalen kann man mit *reinen Neutralfetten* aus Erregern keine Fettantikörper erzeugen. Dagegen gelingt es, wenn man den ganzen Erreger oder eine Michung von Fett und Eiweiß einspritzt. Es gelingt ferner, wenn der Körper schon vorher unter der Wirkung des lebenden Erregers oder eines seiner Verwandten steht.

Mit *reinen Lipoiden* dagegen gelingt es, abgestimmte Lipoide-Antikörper zu erzeugen. Doch müssen die *Lipoide möglichst rein sein*. Wie wir zeigen konnten, wird durch Beimengung von Eiweißendstoffen die Antilipoidbildung gehemmt. Aber die Antilipoidbildung durch künstlich dargestellte Lipoide ist viel geringer, als wenn man sich der natürlichen Mischung bedient.

Völlig zu Unrecht hat man diese Tatsache *gegen* die Antilipoide ausgespielt. Denn genau dasselbe läßt sich über oder (wie man will!) gegen die Antieiweiße sagen.

Fast alle Antikörper gegen Eiweiß (Antiproteine), mit denen bisher gearbeitet wurde, sind aber gar nicht mit reinen Eiweißen erzeugt. Daß reines Eiweiß Antikörper erzeugen kann, scheint zwar möglich, aber in den praktisch angewandten Eiweißantigenen (Serum, Bacillen u. a.) sind stets auch Lipoide vorhanden, so daß deren Anteil für den entstehenden Antikörper erst festgelegt werden müßte. Reine Erreger-Eiweißantikörper sind bisher nur mit dem Partigenverfahren bei säurefesten und anderen Erregern nachgewiesen.

Eiweiß völlig lipoidfrei herzustellen, ohne daß es seine Fähigkeit, Antikörper zu erzeugen, verliert, ist sehr schwer.

Die Schwierigkeit, mit *reinem* Eiweiß Antikörper zu erzeugen, ist genau so groß wie die bei reinen Lipoiden.

In der Natur kommen eben Lipoide sowohl wie Proteine wie hochmolekuläre Fette nur in gegenseitiger Verbindung in den Körper. Es kann also nicht gar wundernehmen, wenn er gegen die Verbindungen prompter reagiert als gegen die unnatürlichen Trennungen. Aber es kann als gesichert angesehen werden, daß er nicht gegen die Verbindung als Ganzes, sondern gegen die einzelnen, chemisch und chemisch-physikalisch verschiedenen Bestandteile der Verbindung besonders reagiert. Auf eine organische Eiweiß-Lipoid-Neutralfettverbindung reagiert er also so, daß er auf jeden Teilreiz besonders antwortet. Das ist uns ja ganz geläufig von der normalen Fermentwirkung des Darms (und Blutes) her! Von einem Eiweißfettgemisch werden die Eiweiße und Fette nicht durch ein gemeinsames, sondern durch besondere Fermente abgebaut! Ebenso der Vorgang parenteral. Das Gemisch wird abgebaut durch besondere Kräfte gegen jeden einzelnen Bestandteil des Gemisches. *Diese Bestandteile sind nichts anderes als die Partialantigene. Die Partialantigenlehre hat somit Allgemeingültigkeit und Notwendigkeit, mithin Gesetzmäßigkeit.*

Dem Nachweis des Immunkörpers im Glase dient größtenteils ein Wechselspiel der *Lipoidkräfte*. Für die Immunisierung im Körper ist offenbar die Verbindung Eiweiß-Lipoid notwendig. Für die Absättigung des Antikörpers im Glase, d. h. für die meisten serologischen Reaktionen ist fast nur das Spiel der lipoiden Anteile nötig! Das sagen auch die neuesten Arbeiten *Landsteiners*.

Müssen wir schon bei der Bakteriolyse vor allem das Spiel von Antilipoiden annehmen, so ist die spezifische Hämolyse sicher eine Lipoid-Antilipoidreaktion, bei der spezifische Lipasen ausschlaggebend an der Handlung beteiligt sind. Das ist durch *Bergel, Neuberg und Reube, Landsteiner* einwandfrei nachgewiesen, nachdem *Bang* und *Forßmann*

gezeigt hatten, daß eiweißfreie Ätherauszüge aus roten Blutzellen, also Lipoide, genau dieselben abgestimmten hämolytischen Antikörper erzeugen können wie die roten Blutzellen selbst. Es ist das ein Grundversuch der Biologie.

Auch dagegen hat man einseitig Sturm gelaufen. Neue Arbeiten bei mir (*Schmidt*) und anderwärts haben aber auch hier die Sachlage geklärt. Schon *Bang* und *Forßmann* zeigten, daß zwei verschiedene Stoffe in den Ätherauszug roter Blutzellen übergehen. Der eine ist acetonunlöslich und nicht näher zu bestimmen. Er ist lipoidartig, obwohl er in Wasser löslich ist. Er ist es, der das Hämolysin zu erzeugen vermag. Nicht der andere, der acetonlöslich und ebenfalls ein Lipoid ist. Umgekehrt vermag nur der zweite im Bindungsversuche die Antikörper zu binden oder, besser gesagt, die abgestimmte Wirkung des Antikörpers zu hemmen. Auch die Erzeugung des Hämolsins durch den acetonunlöslichen Teil kann der zweite Teil durchkreuzen und zunichte machen. Also zwei sich durchkreuzende Partialantigene, wie solche Durchkreuzung in der Biologie verschiedentlich von *Much* festgestellt wurde.

Alle abgestimmten Antikörper haben eine *engere oder weitere Reaktionsbreite*, je nachdem ihre Erzeuger eine größere oder geringere Menge *physikalisch-chemisch ähnlicher Strukturgruppen* mit anderen Stoffen gemeinsam haben. Das läßt sich besonders gut bei der Hämolyse zeigen. Denn ein Hämolsin gegen Hammelblutkörperchen läßt sich beispielsweise beim Kaninchen nicht nur durch Hammelblutkörperchen oder deren Lipoid erzeugen, sondern auch durch Organzellen von Hunden, Pferden, Meerschweinchen, Hühnern u. a. (nicht gegen solche vom Menschen, Hammel, Rind, Ratte). Man hat die so gewinnbaren Antikörper als heterogenetische Antikörper und die Antigene als heterophile Antigene bezeichnet. Entsetzliche Namen mehr. Diese Antigene sind tatsächlich im chemisch-physikalischen Sinne ähnlich, und zwar durch ihre Lipoide. So können also auch ihre Antikörper auf alle strukturähnlichen Körper wirken, vor allem durch die spezifische Lipase.

Daß auch hier die Lipoide allein den Antikörper erzeugen können, wies mein Mitarbeiter, *H. Schmidt*, einwandfrei nach. Mißerfolge anderer Untersucher waren darauf zurückzuführen, daß diese keine Rücksicht auf die durchkreuzende Wirkung des zweiten Lipoid-Partialantigens genommen hatten. Nimmt man nur das acetonunlösliche Zellipoid, so kann man mit ihm ebenfalls ein hochwertiges Serum gegen Hammelblutkörperchen erhalten.

Daß man von den *Lipoiden* viel größere Mengen braucht, als wenn man die Zellen, seien es Hammelblutkörperchen selber oder lipoidverwandte Organzellen verwendet, darf uns nicht wundernehmen, da die Einzelstoffe (Partialantigene) ja durch ganz rohe Verfahren aus dem organischen

Verbande gerissen werden. Der organische Verband ist ein viel feinerer Reiz für das organische Reizsystem. So wirkt denn die Lipoideeiweiß-verbindung bedeutend besser für die Gewinnung des Lipoid-Antikörpers als das Lipoid allein. Ob lediglich durch feinere Emulgierung der Fettteilchen, bleibe dahingestellt. Im übrigen muß bemerkt werden, daß dasselbe umgekehrt auch für reines Eiweiß zutrifft.

Was nun den Antikörper selbst betrifft, so können wir so viel sagen, daß eine spezifische Lipase darin vorkommt, allerdings nicht eine fertig gebildete, sondern eine Vorstufe, ein Zymogen, das jederzeit durch eine im Komplement (frisches Serum) enthaltene Kraft zum Ferment ergänzt werden kann.

Ferner die Komplementbindung. Sie wies zuerst nach, daß Erreger-lipoide fähig sind, Antikräfte zu bilden (*Much, Citron, K. Meyer, Bergel* für Lipoide im engeren Sinn; *Much, Kleinschmidt* für Neutralfette). Wahrscheinlich ist die Komplementbindung überhaupt nur ein Spiel der Lipoidkräfte. Daß sie mit reinen Lipoidfetten bei *Tuberkulose* sogar öffentliche Bedeutung erlangt hat, erwähnte ich. Auch bei der *Lepra* wurden grundlegende Feststellungen erhoben. Unter der Behandlung mit einem Bakteriennutralfett (Nastin) bildet sich der vorher nicht dagegen vorhandene Antikörper. Bei *Bandwurm-Krankheiten* wies *K. Meyer* Antilipoide nach. Auch die *Luesreaktion nach Wassermann-Bruck* ist eine Lipoidreaktion.

Den schlagendsten Beweis bilden die *Hautproben* beim Menschen. Das nicht nur bei *Tuberkulose*. Da alle Erreger, wenn auch nicht Neutralfette, so doch Lipoide führen, so haben wir ein Lipoidwechselspiel eben bei allen Krankheiten.

Nicht nur die Lipoide, auch die Antilipoide haben also eine ungeheure Wichtigkeit. Jüngst wiesen auch *Warden, Connell* und *Holly* nach, daß die Antitoxine gegen Diphtherietoxin Antifette seien! Daß das Diphtheriegift kein Eiweiß sei, wußte man längst. Sie glauben nachweisen zu können, daß dem Diphtheriebacilleneiweiß überhaupt keine Antigen-natur eigne, daß es vielmehr lediglich die Aufgabe habe, bei der Fett-antikörperbildung die dazu nötige *feinere Emulgierung* des Fettbestand-teiles herbeizuführen. Dasselbe und ähnliches weisen sie für die meisten Erreger nach. Mehr kann man wirklich nicht verlangen.

Auf alle Arbeiten einzugehen, ist nicht möglich, aber auch nicht nötig. Es findet sich das bei *Schmidt, Moderne Biologie, Heft 3*, Verlag Kabitzschi. Erwähnt sei nur noch, daß auch insofern Unterschiede zwischen den einzelnen Antikräften nachgewiesen werden können, als das Erregereiweiß und seine Abbaustoffe durch Aktivatoren der unab-gestimmten Immunität in ihrer abgestimmten Reizfähigkeit ganz gewaltig gesteigert werden können, während dies bei den Lipoidfetten nicht möglich ist. Erwähnt seien ferner die neuesten Mitteilungen von

Kuczinsky und *Wolf*, die zum wirklichen Fortschritt der Wissenschaft beizutragen geeignet sind. Sie widerlegen die Behauptung von der mangelnden Antigenität der Organe durch Ausschaltung bestimmter Fettlipoidgruppen.

Die Partigenlehre steht und fällt mit den Antilipoidfetten. Welche Ironie, daß reine Erregereiweiße bisher nur durch die Partigenlehre nachgewiesen sind! Allerdings muß sogar der Einwand gemacht werden, daß es wohl gelingt, Lipoidfette ohne Eiweißbeimengungen herzustellen, daß aber umgekehrt die Eiweiße nur sehr schwer rein aus dem Lipoidverbande zu lösen sind. Bei einer *umgekehrten Einstellung* wird man also gewiß später einmal dieselben Argumente gegen die Eiweißkörper führen, wie man sie jetzt gegen die Lipoide gebraucht. *Und das sogar noch mit größerem Rechte*. Daß auch dieser entgegengesetzt orthodoxe Standpunkt in späteren Jahren einmal eingenommen wird, erscheint mir bei der Unzulänglichkeit der menschlichen Fähigkeiten gesichert zu sein.

Zum Schluß noch ein Einwand, der allerdings von so ungeordnetem und untergeordnetem Denken spricht, daß nur ein Grund anderer Art es verständlich machen kann, wenn ich auf ihn eingehe. Man sagt nämlich: Alles schön und gut, aber solange man nicht mit chemisch reinen Stoffen arbeitet, ist nichts Sicheres ausgemacht.

Man denke! Nein, das Problem als Problem dreht sich einzig darum, ob ein *Nichteiweiß* Gegenkräfte erzeugen kann. *Und das kann es!*

Ja, die Sache liegt hier sogar viel günstiger als für das Eiweiß! Denn wie steht es denn mit der chemischen Reinheit des Eiweißes?? Die grundlegenden Versuche mit Fetten dagegen sind mit einem chemisch reinen Körper dargestellt, wie ihn außer *Osborne* kein Mensch je in der Hand gehabt hat. Ich meine das Neutralfett Nastin, gewonnen aus der säurefesten Streptothrix, das bei einem so chemisch eingestellten Mann wie *Ehrlich*, als er es zuerst sah, einen Freudensprung auslöste. Denn es krystallisiert in tadellosen Krystallen! Also lieber Hand weg von diesem Einwand, sonst ersticht man sich mit seiner eigenen Waffe.

Es muß hier überhaupt noch einmal nachdrücklich darauf hingewiesen werden, daß die in Bakterien enthaltenen Fette und Lipoide nicht nur von besonderer Struktur, sondern auch von besonderem Verhalten sind. Sie haften nämlich *ganz besonders fest*, *und es ist ganz unmöglich, sie mit den gewöhnlichen Fettausziehungsmittern auszuziehen*.

Das ist vor schon 10 Jahren erwiesen, gesagt und wieder gesagt. Trotzdem liest man immer wieder Arbeiten, die von *dem Fett* der Bakterien sprechen, wenn man die gewöhnlichen Ausziehungsverfahren anwendete, und die dann mit diesen oft *unwesentlichen* Bestandteilen im Kleintierversuch keine Erfolge haben. Man hat eben in Deutschland zu wenig Zeit, die frühere Literatur zu lesen, und zu viel Zeit, um nicht

immer wieder von Anfängerhänden längst Bekanntes zu vernachlässigen und Hekatomben längst bekannter falsch gerichteter Versuche anzustellen, deren Widerlegung dann wieder Hekatomben neuer Versuche, die aber ebenso dem Erfahrenen längst bekannt sind, hervorruft. Dies Spiel sollte man sich für eine weniger ernste Zeit aufsparen. Wie lähmend es wirken muß, läßt sich leicht einsehen.

Wenn nun gar von den Säurefesten behauptet wird, daß man durch die gewöhnlichen Fettausziehungsmittel auf der einen Seite ein reines Eiweiß, auf der anderen Seite die ganzen Fettlipide besitzt, so ist das eine Behauptung, die nicht einmal das Patentamt, das doch sonst selbst nicht nachprüft, aber die Literatur kennt, anerkennt. In der Wissenschaft wird sie aber gewiß noch längere Zeit leben, obwohl alle Schlußfolgerungen, da die Grundbehauptung nicht stimmt, ebenfalls nicht stimmen können. Dann wird auch dieser Schößling, nachdem er eine Zeitlang tüchtig gewachsen, absterben, vergessen werden, bis ein ähnlicher an einem anderen Orte wieder aufschlägt. Es ist also schließlich das Weiseste, den Dingen einfach ihren Lauf zu lassen. Ich jedenfalls werde künftig darnach handeln.

Ganz besonders meine ich damit die ganz unbewiesene Tuberkulosereaktion von *Wassermann*, die auch mit Lipoiden arbeitet, und die, wie das Fabriketikett besagt, die Fähigkeit besitzt, aktive Tuberkulose festzustellen.

Tuberkelbildung beim Schwein mit Fettlipoiden des Tuberkelbacillus.

Von
Hans Much.

(Die Versuche wurden ermöglicht durch eine Stiftung von Mrs. *Hay* in Winnetka und von der Kinderheilstätte Holstein in Sülzhayn.)

Meinem ersten Beitrag zur *allgemeinen Pathologie* füge ich einen zweiten aus der *besonderen* bei.

In einer Arbeit des Jahres 1912 (Münch. med. Wochenschr. Nr. 16 und Transactions of the Soc. of Trop. Med. and Hyg. 5, Nr. 5. 1912) und einem Vortrage in London berichtete ich über pathologisch-anatomische Untersuchungen mit Leprabacillen. Die dazu gehörigen Bilder sind veröffentlicht in den im Krieg eingegangenen Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. 1, Tafel XV (*Kabitzsch*). Ich konnte zeigen, daß der Leprabacillus bei Ziegen *typische Tuberkel* erzeugen kann (als solche von *E. Fraenkel* anerkannt). Und zwar gelang das erst durch Vorbehandlung der Tiere, und zwar mit Milchsäureaufschließung von Tuberkelbacillen. Es entstanden dann nicht *unkennzeichnende* Veränderungen allgemeiner Art wie bei Meerschweinchen-tuberkulose, sondern die besonderen Bilder des bei Menschen vorkommenden Tuberkels.

Es war also gezeigt, daß nicht nur Tuberkelbacillen, sondern auch Leprabacillen typische Tuberkel erzeugen können, daß Bakterien, die bei gewöhnlichen Tieren gar nicht haften können, durch Beeinflussung des Tieres in bestimmter Richtung haften und Veränderungen machen. Ferner, daß diese Veränderungen sich richten nach dem zur Umstimmung benutzten Stoffe, mit dem der ungefährliche Lepraerreger verwandt ist. Die Schlußfolgerungen, die auch auf die *überwiegende Wichtigkeit des Körperzustandes* gegenüber dem Erreger hinwiesen, wurden damals nicht gezogen, sind aber schließlich die Hauptsache und das bleibend Wertvollste dieser Versuche. Dadurch ist der Experimentierkunst eine Richtung gegeben, die noch weitere Aufklärungen verspricht.

Daß auch tote Tuberkelbacillen und Kaltblüterbacillen Tuberkel erzeugen können, war inzwischen bekannt geworden. Mir aber erschien es für die Tuberkulosefrage wichtig, zu erfahren, ob auch ungeformter Ansteckungsstoff typische Tuberkel erzeugen kann. Bei Meerschweinen ließ sich das natürlich nicht erfahren. Ich freute mich deshalb, als ich durch hochherzige Stiftung in den Besitz von Schweinen kam. Die Behandlung der Tiere wurde gemeinschaftlich mit *H. Schmidt* durchgeführt; die anatomischen Präparate wurden von *E. Fraenkel* durchgesehen, ohne daß er ihre Entstehung im einzelnen kannte. Ich gebe seine Diagnosen im folgenden wörtlich wieder.

Die Tiere wurden beeinflußt, d. h. vorbehandelt mit Tuberkelbacillenpartigenen, und zwar mit Lipoid-Fettsäure (F) oder Tuberkelbacillen-neutralfett-Fettalkohol (N) oder mit F + N. Also mit ungeformten Partigenen, und zwar ganz stark konzentrierten.

Wir bekamen verschiedene bemerkenswerte Ausschläge bei Quaddelimpfung und Komplementbindung auch mit Fettlipoiden, worauf aber hier nicht eingegangen werden soll, obgleich es einen Beitrag zum Thema des ersten Vortrages bedeutet. Hier sei nur erwähnt, daß wir Quaddeleln an beiden Ohren anlegten, und zwar mit abgetöteten menschlichen und Blindschleichenbacillen, mit F und N. Über die *sofortigen* Reizantworten an anderer Stelle. Die Reizantworten verschwanden zum Teil nicht wieder, sondern blieben als Rötungen und Knötchen sichtbar und fühlbar. Ich gebe hier nur einfach die Protokolle der anatomischen Präparate dieser Knötchen, die etwa 4 Wochen nach der letzten Hautimpfung gewonnen wurden.

1. Schwein, vorbehandelt mit N (Tuberkelbacillenneutralfett).

a) Knötchen, angelegt mit F (Tuberkelbacillenlipoidfettsäure):

Ausgedehnte, auf eine bestimmte Stelle der Subcutis beschränkte Infiltrationsherde, deren einer, mit dem bloßen Auge erkennbar, etwa Mohnkorngröße erreicht und sich bei der Betrachtung mit dem Mikroskop als *echter Konglomerattuberkel* erweist. Die Tuberkel sind reine

Epitheloidzellentuberkel, von denen einige charakteristische Riesenzellen enthalten. Andere Infiltrationsherde bestehen in der Hauptsache aus dichten Anhäufungen von rundlichen und spindligen, sich mit basischen Farbstoffen stark blau färbenden Stellen.

b) Knötchen mit abgetöteten menschlichen Tuberkelbacillen:

Knorpelfreies Hautstück mit zum Teil ausgedehnten, streifigen, zelligen Infiltrationsherden, ganz vereinzelt ein *riesenzellenhaltiger Tuberkel*.

c) Knötchen, angelegt mit N:

Kleine, perivasculäre, entzündliche Infiltrate und *vereinzelte Epitheloidtuberkel*.

Alle Schweine zeigten bei der Leichenöffnung keine Spur von Tuberkulose. *Also typische Tuberkelbildung durch ungeformte Tuberkelbacillenbestandteile, und zwar durch die Fettlipoidbestandteile!*

2. Schwein, vorbehandelt mit F (Tuberkelbacillenlipoid/fettsäure).

a) Knötchen, angelegt mit F:

Ähnlicher Befund wie bei 1a. Nur ist es in dem größten der Herde zu ausgiebiger, zentraler Verkäsung gekommen.

b) Knötchen, angelegt mit toten Bacillen: nichts.

c) Knötchen, angelegt mit N:

Schwere *Konglomerattuberkulose* mit zahlreicher Riesenzellenbildung und stellenweise zentraler Verkäsung.

3. Schwein, vorbehandelt mit F + N.

a) Knötchen, angelegt mit F:

Ausgebreitetes, umschriebenes, zelliges Infiltrat, in dem *an einer Stelle ein Epitheloidtuberkel* liegt in den tiefen Schichten des Coriums.

b) Knötchen, angelegt mit abgetöteten Bacillen (Mensch):

Knorpelfreies Hautstück mit sehr ausgedehnten, vielfach konfluierenden, größtenteils unabhängig von Gefäßen stehenden entzündlichen Infiltrationsherden und mit *mehreren riesenzellenhaltigen Tuberkeln*.

c) Knötchen, angelegt mit N: nichts.

4. Schwein, unvorbehandelt.

Dies Tier darf indes kaum als Vergleichstier gelten, weil es öfter als solches für Quaddelproben benutzt wurde. Eine Hautimpfung stimmt aber noch besser um als eine Unterhautimpfung. Wenn wir also hier auch auf einem ungeformten Fettstoff regelrechte Tuberkel finden, so widerspricht das anderen Erfahrungen. Ich lasse es aber dahingestellt, ob bei Schweinen nicht auch gelegentlich dieser bei ihnen bisher noch nicht untersuchte Fettstoff der Tuberkelbacillen auch ohne Vorbehandlung Tuberkel hervorrufen kann. Ich glaube allerdings, daß die

vorherigen Quaddelimpfungen daran schuld sind. Doch sei es, wie ihm wolle, so oder so, jedenfalls können die beiden Fettpartialantigene des Tuberkelbacillus unter Umständen beim Schwein örtlich genau solche Tuberkel erzeugen wie die geformten Erreger. Wie die Befunde genau zu deuten sind, lasse ich dahingestellt. Hier kam es mir erst einmal auf die Feststellung als solche an.

a) Knötchen, angelegt mit F:

Das untersuchte Gewebsstück ist frei von jeglichen Veränderungen.

b) Knötchen, angelegt mit abgetöteten Bacillen (Mensch):

Disseminierte, teils konfluente, teils mehr distinkte zellige Infiltrationsherde, neben einem kleineren jungen und einem größeren zentral verkästen *Epitheloidtuberkel*.

c) Knötchen, angelegt mit F:

Die Befunde decken sich mit den an den übrigen Präparaten erhobenen Befunden; auch hier ein größerer, auf eine bestimmte Stelle beschränkter, geschwulstartiger Herd, der sich aus zahlreichen, dicht aneinanderstoßenden vielfach perivasculär gelegenen, kugeligen, zelligen Infiltraten zusammensetzt, in die *stellenweise kleine aus Epitheloid- und Riesenzellen zusammengesetzte Herde* eingesprengt sind.

Will man bei Schweinen weitere Untersuchungen machen, so muß man sich natürlich an das Original F und N halten und nicht, wie bei anderer Gelegenheit in Dresden geschehen, irgendwelche unzulängliche Auszüge aus Tuberkelbacillen benutzen und damit Windmühlenkämpfe ausführen. Es gilt, sich an Tatsachen, nicht an Phantasiegebilde zu halten.