

der Tetanus-Antitoxinpräparate vom Pferd charakteristisch. Die Aussichten für ihre Entfernung durch immunchemische Absorptionsverfahren sind bei dem partiell abgebauten Tetanus-Antitoxin am günstigsten, weil in ihm trotz starker Anreicherung der spezifischen Aktivität nur noch 4 von 8 in der nativen γ -Globulin-Fraktion sichtbaren Banden auftreten, von denen die unteren beiden erst sehr spät durch Aufteilung eines anfänglich gemeinsamen Bandes entstanden sind.

Im klassischen Flockungsversuch mit abgestuften Mengen partiell hydrolysierten Tetanusantitoxins beobachteten *Cinader* und *Weitz*²⁰⁾ maximal 5 Flockungsmaxima. Wir bedienten uns zum Nachweis der einzelnen Flockungsreaktionen von abgebautem Antitoxin und rohem, durch Ultrafiltration angereichertem Tetanustoxin eines optischen Verfahrens, das auf der UV-Absorption der in verdünnter Natronlauge aufgenommenen Präzipitate beruht. Wie Bild 11 zeigt, werden mit dieser Methode ebenfalls 5 Flockungsoptima registriert und im Bereich sehr hoher Antitoxin-Konzentrationen eine weitere Aufteilung angedeutet.

Es bleibt nun noch zu untersuchen, ob die unspezifischen Begleitantikörper des durch Abbau vorgereinigten Tetanus-Antitoxins als Immunpräzipitate entfernt werden können oder ob sich durch Aufspaltung der spezifischen T-A-Flockung — unter Umständen unter Verwendung des inzwischen kristallin erhaltenen Tetanustoxins²¹⁾ — reinstes Tetanus-Antitoxin gewinnen lässt, für das *Moloney* und *Hennessy*²¹⁾ auf Grund von N-Analysen des spezifischen Präzipitats eine Aktivität von etwa 286000 IE/g (0,0005 mg N für 1 IE) errechneten.

Wenn es somit noch nicht möglich ist, zum 100. Geburtstage von *Behrings* über die glückliche Reindarstellung der von ihm entdeckten Diphtherie- oder Tetanus-Antitoxine

²⁰⁾ L. *Pillemer*, J. E. *Burell* u. D. B. *Grossberg*, *J. exp. Medicine* 88, 205 [1948].

zu berichten, so zeichnet sich doch nun der Weg ab, der vielleicht schon in Kürze zu reinsten Antitoxinen führen wird. Dieser Weg ist, insbesondere wegen der Einbeziehung immunchemischer Methoden, bisher in der präparativen

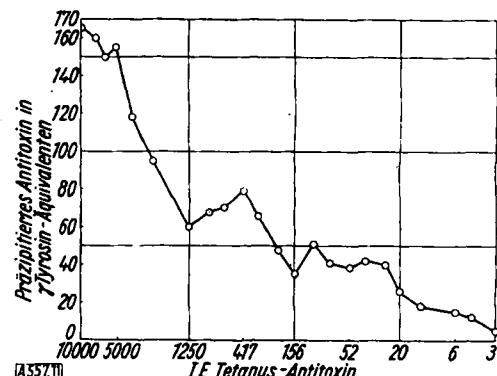


Bild 11
Spezifische und unspezifische Flockungen des partiell abgebauten Tetanusantitoxins

Je 0,5 cm³ Antitoxin in fortlaufender Verdünnung + 0,5 cm³ rohes Tetanustoxin, durch Ultrafiltration (DL_m Maus ~ 0,0000016) angereichert — 1,5 h bei 45 °C im Wasserbad und 1 h im Kühlenschrank bei + 4 °C — Zentrifugiert, Präzipitat 2 mal mit kalter physiol. NaCl-Lsg. pH 7,0 gewaschen und in 0,1 cm³ 1 n NaOH gelöst — Nach Auffüllen mit dest. Wasser auf 3 cm³ wurden die Ansätze im Zeiß-Opton-Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 285 m μ gemessen. Die Meßwerte wurden zu den einer Eichkurve entnommenen Tyrosin-Equivalenten in Beziehung gesetzt.

Chemie noch nicht beschritten worden. Es ist zu hoffen, daß er zu Produkten führen wird, bei denen sich die Anwendung moderner chemischer Methoden zur Aufklärung des Aminosäure-Aufbaus²²⁾ und aussichtsreicher optischer Verfahren zur Strukturanalyse lohnen wird.

Eingeg. am 22. Februar 1954 [A 557]

²¹⁾ E. L. *Smith*, R. D. *Greene* u. E. *Bartner*, *J. biol. Chemistry* 164, 359 [1946]. E. L. *Smith* u. R. D. *Greene*, ebenda 167, 679 [1947]; 171, 355 [1947].

Bildung, Messung und Dauer der Antikörper nach Immunisierung von Menschen

Von Prof. Dr. M. HEIDELBERGER, New York*

Antikörper sind modifizierte Globuline. Über ihre Entstehung gibt es zwei Theorien, die einander nicht ausschließen. Neue Methoden zur Gewichtsbestimmung zeigten, daß der Verlauf der Antikörperbildung gegen Pneumokokken-Polysaccharide ein anderer ist als gegen die Eiweißkörper des Diphtherie-Toxins oder Diphtherie-Toxoids.

Die enorme Leistung v. *Behrings*, den wir heute feiern, kam zu einer Zeit, bevor die Kunst und Technik der Biochemie sich weit genug entwickelt hatten, um irgendwelche Auskunft zu geben über die chemische Natur des von ihm entdeckten und so erfolgreich angewandten Antitoxins. Obschon wir heute in dieser Richtung weitergekommen sind, gibt es jedoch keine direkten experimentellen Grundlagen für die beiden Theorien über den Mechanismus der Entstehung der Antikörper im tierischen Körper, trotz des großen Interesses dieser Frage seit den bahnbrechenden Tagen von *Ehrlich*, *Behring*, *Bordet*, *Dungern* und vielen anderen. Nach der Theorie von *Breinl-Haurowitz-Mudd-Alexander-Pauling*¹⁾ dringt das Antigen zur Stelle der Globulin-Synthese vor, um dort den Prozeß so zu stören, daß die veränderten Globu-

line nachher befähigt sind, immer wieder sich mit dem Antigen zu vereinigen. Nach der Theorie von *Burnet*¹⁾ dagegen ist die Antigenwirkung eine indirekte, nicht auf die Globuline selbst, sondern eine Umschaltung der Enzyme der Globulinsynthese oder der „Gitter“ für den Aufbau der Globuline. Nachdem dieser Prozeß sich einmal entwickelt hat, ist das Antigen nicht mehr nötig. Diese Theorie hat den Vorteil, die schnelle und starke Antikörperbildung nach einer kleinen sekundären Antigen-Zugabe zu erklären. Beschäftigen wir uns jetzt mit der Frage, ob diese Theorien fähig sind, die Vorgänge nach der Injektion beim Menschen von Antigenen sowie des Diphtherietoxoids und der typenspezifischen Polysaccharide der Pneumokokken klar zu stellen.

Bis etwa 1930 waren alle Antikörpermessungen stets relativ. Die Mengen wurden daher entweder als Verdünnungsendpunkte ausgedrückt oder als willkürliche Einheiten auf einen Standard bezogen. Da man nichts wußte über die chemische Natur der Antikörper und da

* Vortrag anlässlich der Verleihung des *Behring*-Preises am 15. März 1954 in Marburg-Lahn.

¹⁾ Zusammenfassung in: *The Nature and Significance of the Antibody Response*, A. M. *Pappenheimer Jr.*, Columbia University Press, New York, 1953.

ein chemisch reiner Antikörper noch nicht isoliert worden war, gab es natürlich keine Gewichtseinheiten. Auch die genaueste Messung, wie die Neutralisation des Diphtherie-Giftes in der Kaninchenhaut, gab keinen Anhaltspunkt über die eigentliche Menge des verbrauchten Antitoxins. Und obschon es bald anerkannt wurde, daß die Antikörper mit den Globulinen gewöhnlich assoziiert waren, blieb es dennoch unsicher, ob sie eigentlich selbst Globuline waren, oder ob sie bloß Adsorbate von Substanzen unbekannter Natur an die Globuline vorstellten. Leider blieb unsere Kenntnis der Immunkörperproduktion Jahre lang fruchtlos; dies wegen des Mangels an genauen, auf den exakten Kriterien der analytischen Chemie fußenden Mikromethoden, die fähig waren in Gewichtseinheiten eine Antwort zu geben. Dr. Forrest E. Kendall und ich hatten das Glück, solche Methoden für die Seren von hyperimmunisierten Tieren auszuarbeiten²⁾.

Zunächst haben wir zwei Vereinfachungen eingeführt: 1. Reinigung der Antikörper nach Felton; und 2. Anwendung von einem Stickstoff-freien Pneumokokken-polysaccharid als Antigen. Aus Anlaß der Entdeckung der typenspezifischen bakteriellen Polysaccharide wurden Dr. O. T. Avery und ich 1933 mit der *Ehrlich-Medaille* geehrt. Ein Stickstoff-freies Antigen machte es möglich, allen Stickstoff im spezifischen Niederschlag nach Antigen-Antikörpervereinigung als Antikörperstoff anzusprechen. Nachdem die Merkmale dieser Reaktion, von Kraus Präzipitinreaktion benannt, umrissen waren und die Bedingungen niedergelegt waren für die Maximalpräzipation von gereinigtem Antikörper durch Stickstoff-freies Antigen, konnte man zeigen, daß die Werte unverändert blieben, wenn man den ganzen Proteingehalt der Normalseren wieder zugab. Damit war die Eignung der Methode zur Bestimmung von Antikörpern in ungereinigten Seren von hyperimmunisierten Tieren bewiesen. Es folgte bald unsere quantitative Theorie der Präzipitinreaktion³⁾ und die Anwendung der Methode an Protein-Antiproteinstemmen. Der Theorie nach konnte man einen Weg zur Darstellung von chemisch reinen Antikörpern voraussagen, ihre Isolierung verwirklichen, und so das letzte Glied der Tatsachenkette schmieden, daß die Antikörper tatsächlich modifizierte Globuline vorstellen⁴⁾. Erweiterung der Methode mit E. A. Kabat auf die Bestimmung der Agglutinine in Gewichtseinheiten⁵⁾ folgte fast mechanisch, mit Aufklärung des ganzen Prozesses der bakteriellen Agglutination⁶⁾.

Bald wurde es klar, daß viele Seren von Tieren, die mit einem oder mehreren einer großen Anzahl von Antigenen hyperimmunisiert wurden, mehrere mg Antikörperstickstoff enthalten konnten, und daß die Hälfte oder mehr solcher zirkulierender Globuline tatsächlich selbst Antikörper waren. Zum Beispiel sieht man in Bild 1a die Kurve eines Kaninchenserums gegen Eieralbumin im Tiselius-Apparat. In Bild 1b findet sich das Diagramm desselben Serums nach Entfernung des Antikörpers mit der berechneten Menge Eieralbumin⁷⁾. Das elektrophoretisch gemessene Antikörpergewicht, aus dem Unterschied zwischen den Grundflächen unter den γ -Globulin-Kurven gleicht genau der Antikörpermenge nach direkter Analyse des gewaschenen Immunpräzipitats: eine schöne physikalisch-chemische Bestätigung der analytischen Methode.

²⁾ M. Heidelberger u. F. E. Kendall, J. exp. Medicine 50, 809 [1929]; 61, 559 [1935].

³⁾ M. Heidelberger u. F. E. Kendall, ebenda 61, 563 [1935].

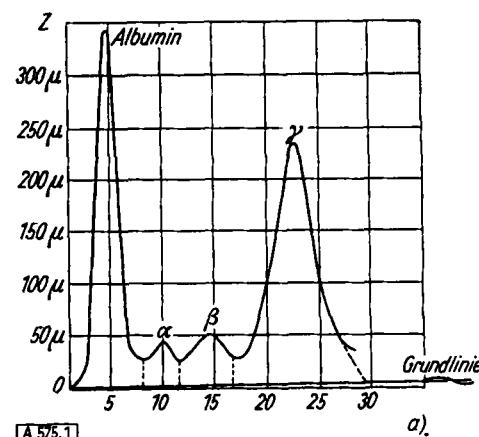
⁴⁾ M. Heidelberger u. F. E. Kendall, ebenda 64, 161 [1936]; K. Goodner u. F. L. Horsfall jr., ebenda 66, 437 [1937]; M. Heidelberger u. E. A. Kabat, J. exp. Medicine 67, 181 [1938].

⁵⁾ M. Heidelberger u. E. A. Kabat, ebenda 60, 643 [1934].

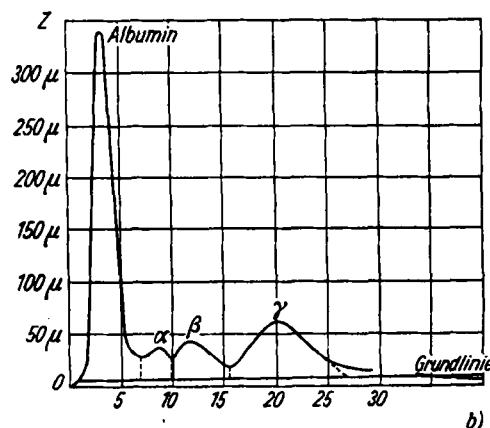
⁶⁾ Dieselben, ebenda 65, 885 [1937].

⁷⁾ A. Tiselius u. E. A. Kabat, J. exp. Medicine 69, 119 [1939].

In diesem Stadium war jedoch die Methode noch nicht empfindlich genug, um Auskunft zu geben über die viel kleineren Mengen der Antikörper, die gewöhnlich in den Seren von immunisierten Menschen zu finden sind.



A 575.1



b)

Bild 1
Elektrophoresediagramm von Anti-Eieralbumin, Kaninchenserum,
a) vor und b) nach Absorption des Antikörpers (nach J. exper.
Medicine 69, 119–131 [1939])

Die nötigen Veränderungen wurden mit Frau C. F. C. MacPherson ausgearbeitet⁸⁾. Die Mischungen von Antigenen und Seren wurden viel länger stehen gelassen und die gewöhnlich wenigen μg Antikörperstickstoff im Niederschlag wurden kolorimetrisch nach *Folin-Ciocalteau* in Gegenwart von Kupfer, oder nach einem Vorschlag von Kabat, nach der *Markhamschen Modifikation* der Mikro-Kjeldahl-Methode bestimmt. Auf diesem Wege wurden genaue Daten, ausgedrückt in $\mu\text{g}/\text{cm}^3$, zuerst für die Antikörperproduktion nach der Pneumokokkenpneumonie⁹⁾ und später nach Injektionen der Pneumokkenpolysaccharide beim Menschen¹⁰⁾ gesammelt. Ähnlich haben andere die Antikörper im Menschenserum nach Injektionen, z. B. von Meningokokken-polysacchariden¹¹⁾, Blutgruppensubstanzen¹²⁾, Diphtherietoxoid¹³⁾ und Dextran¹⁴⁾ gemessen. Man sieht in der Tabelle 1 typische Daten für die Antikörper nach Injektion von je 50 mg der spezifischen Polysaccharide der Pneumokkentypen I, II und V. Bemerkenswert sind die lange Dauer der höchsten

⁸⁾ M. Heidelberger u. C. F. C. MacPherson, Science [New York] 97, 405; 98, 63 [1943].

⁹⁾ M. Heidelberger u. D. Anderson, J. Clin. Invest. 23, 607 [1944].

¹⁰⁾ M. Heidelberger, C. M. MacLeod, S. J. Kaiser u. B. Robinson, J. exp. Medicine 83, 303 [1946] u. folgende Jahrgänge.

¹¹⁾ E. A. Kabat, C. P. Miller, H. Kaiser u. A. Z. Foster, J. exp. Medicine 81, 1 [1945].

¹²⁾ Zusammenfassung: E. A. Kabat: Harvey Lectures 46, 252 1950-1]; C. C. Thomas, Springfield, Ill., 1952.

¹³⁾ M. Cohn u. A. M. Pappenheimer, Jr., J. Immunology 63, 291 [1949].

¹⁴⁾ E. A. Kabat u. D. Berg, ebenda 70, 514 [1953].

Ver- suchs- per- son Nr.	Anti- körper	μg Antikörper-N je 4 ml Serum						
		Blutentnahme nach						
		0 vorher	1 2 Wo- chen a)	2 6 Wo- chen	3 5½ Monate b)	4 8 Monate	5 15½ Monate b)	6 4–5 Monate später
61	C				49	45	63	77
	I	0	0	1	1	10	0	2
	II	0	0	0	11	1	1	0
	V	0	0	0	8	2		
62	C					9	7	12
	I	0	54 ^{c)}	(56)		50	19	18
	II	0	81	79		45	25	23
	V	0	10	10		7		
63	C					18	18	29
	I	0	25	26		12	6	3
	II	0	1(?)	24		9	6	6
	V	1	24	24		5		
64	C				32	26		
	I	4	67	122	104	93		
	II	1	33	53	21	22		
	V	0	45	56	47	40		
65	C					20		
	I	0	16	15	8	17	9	
	II	0	33	49	38	38	27	
	V	1	11	16	4	3		
67	C				47	64	53	69
	I	0	18	27	20	15	11	9
	II	0	67	82	62	50	31	35
	V	1	24	39	22	22		10
68	C				25	17	19	
	I	0	33	32	15	31	15	
	II	0	(16)	14	3	6	8	
	V	1	(28)	18	3	2		

Tabelle 1

Antikörperspiegel beim Menschen nach subkutaner Injektion von spezifischen Pneumokokken-Polysacchariden der Typen I, II und V (nach J. exper. Medicine 83, 303 [1946])

- a) 2 Injektionen im Abstand von 3 Tagen, zwei Wochen nach zweiter Injektion.
- b) Nachimpfung mit 0,05 mg sowohl von Polysaccharid I wie Polysaccharid II (nach Blutentnahme 3, ausgenommen Nr. 65 und 68). Nachimpfung nach Blutentnahme 5 in gleichen Mengen.
- c) Nach 5 Monaten ergab die wiederholte Untersuchung einer kleineren Menge Anti-C 5; Anti-I 49; Anti-II 63; Anti-V 6.

Antikörperspiegel und zugleich das Fehlen eines Effektes nach der Wiederimpfung. In der zweiten Tabelle sieht man ähnliche Werte, die sich über einen Zeitraum von fünf bis sechs Jahren erstrecken¹⁶⁾. Es ist klar, daß meßbare Mengen Antikörper gegen die Polysaccharide der Pneumokokken-Typen I und II nach dieser Periode überbleiben und daß die Wiederimpfung mit diesen Kohlehydraten selten einen merklichen Anstieg der Antikörper bewirkt, ohne dagegen einen guten Erfolg der Injektion von neuen Polysacchariden zu verhindern.

Ein anderes Resultat der neuen quantitativen Studien war die Anerkennung der dynamischen Natur der Antikörperbildung, besonders auf Grund der Arbeiten mit isotopischem Stickstoff mit Schoenheimer, Rittenberg, Ratner und Treffers¹⁶⁾. Passiv injizierter Antikörper, der kein ¹⁵N aufnahm, verschwand in einigen Tagen. Dagegen beim aktiv immunisierten Kaninchen und nach dem Maximum der Antikörperproduktion, ergab sich die Halbwertszeit einer Antikörpermolekel als ungefähr zwei Wochen. Wir sind daher in der Lage, uns ein Bild zu machen über die große Menge Antikörperlipoproteine, die von einem unserer Freiwilligen nach Injektion von 50 μg des spezifischen

¹⁶⁾ M. Heidelberger, M. M. di Lapi, M. Siegel u. A. W. Walter, ebenda 65, 535 [1950].

¹⁷⁾ R. Schoenheimer, S. Ratner, D. Rittenberg u. M. Heidelberger, J. biol. Chemistry 144, 545 [1942]; M. Heidelberger, H. P. Treffers, R. Schoenheimer, S. Ratner u. D. Rittenberg, ebenda 144, 555 [1942].

Polysaccharids des Pneumokokkentypus II entwickelt worden ist. Innerhalb eines Monates enthielt das Serum dieser Person 60 μg Antikörperstickstoff pro cm³, eine Antikörperproduktion bezogen auf die minimale Antigeninjektion gleich jener des besten Diphtherie-Antitoxinpferdes der medizinischen Literatur. Dieser Antikörperspiegel wurde nicht nur weitere sieben Monate erhalten, sondern sank nach drei und ein halb Jahren nur bis auf 25 μg. Wenn man das Serumvolumen als 3,5 l und die Halbwertszeit einer Antikörpermolekel als zwei Wochen annimmt, kann man berechnen, daß dieser Mann während

Anti- körper:	C	I	II	III	V	VII	VIII
Versuchs- person- u.- Blut- entnahme- Nr.	μg Antikörper-Stickstoff in 4 ml Serum						
-	10, 10 ₈ 10 ₉	10 18 13	3 1 5	17 16 15	0 0 4	0 0 32 ^{a)}	2 19
	52 ₄ 52 ₅ 52 ₆	7 23 24	4 0 13	48 22 14	1 0 99	0 0 36 ^{a)}	3 10
	61 ₆ 61 ₇ 61 ₈	77 77 83 ^{a)}	2 3 0	0 0 3	0 0 2	0 0 0	0 0 4
	65 ₅ 65 ₆ 65 ₇	20 30 31	9 4 8	27 15 19	0 0 8	4 ^{a)} 0 6	0 0 0
	70 ₆ 70 ₇ 70 ₈	44 67 48	14 7 9	28 19 17	2 0 3	3 ^{a)} 1 28 ^{a)}	0 1 17
	76 ₅ 76 ₆ 76 ₇	109 96 133	76 67 68	29 14 21	2 1 77	9 ^{a)} 1 2	0 14 38
	82 ₆ 82 ₇ 82 ₈	68 70 66	3 1 2	24 16 15	2 0 0	51 ^{a)} 0 20	0 0 36 ^{a)}

Tabelle 2

Bildung von Antikörpern im Menschen nach Injektion mit Pneumokokken-Polysacchariden. Nachimpfung nach 5–6 Jahren; vgl. auch Tabelle 1. 50–70 μg aller Polysaccharide der Typen I, II, III, V, VII und VIII wurden subkutan nach der 2. aufgeführten Blutentnahme injiziert. Die letzte Blutentnahme geschah 2 Monate später (nach J. Immunology 65, Nov. [1950])

- a) Etwa 2 Jahre vor Messung der anderen genannten Werte.

vier Jahren etwa 50 g Antikörperlipoproteine produzierte und abbaute; dies nach drei Injektionen jede ein Millionstel so groß! Das letzte Blut ist vor sieben Jahren entnommen worden, doch bin ich sicher, daß unser Freund immer noch meßbare Mengen Antikörper schafft.

Die Tabelle 3 zeigt ein ganz anderes Verhalten des Diphtherieantitoxins nach Injektion bei Menschen (Kindern) mit Toxoid. Die Originaldaten wurden von Claus Jensen 1933 gefunden durch Neutralisation des Toxins in der Kaninchenhaut¹⁷⁾, sind aber in μg Stickstoff umgewandelt mit einem Faktor von Cohn und Pappenheimer¹⁸⁾, die eine antitoxische Einheit mit 2,6 μg Antitoxinstickstoff in menschlichen Seren gleichsetzen. Bemerkenswert sind der schnelle Abfall der Höchstwerte, die weitere langsamere Senkung, und in dem einen gezeigten Falle eine merkwürdige aber gar nicht seltene Sekundärproduktion.

Einige dieser und andere Daten findet man in Bild 2¹⁹⁾. Hier sieht man klar das abweichende Verhalten des Antikörpers gegen Pneumokokken-polysaccharide von dem des Antitoxins im gleichen Organismus, dem Menschen. Das

¹⁷⁾ C. Jensen, Acta path. microbiol. Scand. 10, 137 [1933].
¹⁸⁾ Vgl. 1) Abschnitt 5.

Kind	Maximum ca.						
	2 Wochen	1 Monat	2½ Monate	4½ bis 6 Monate	17 Monate	2 Jahre	
T. M.	1870						
E. N. ^{a)}	1040	260	125	42	21		
I. J.	208	104	66	31		10	
J. N.	94	16	7	2		0,5	
L. O.	10	3	2	1			
K. F.	3		2				
Nach Nachimpfung:							
				1 Woche	1 Monat	3 Monate	
G. K.	0,6			b) 33	11	5	

Tabelle 3

μg Antitoxin-Stickstoff je 4 ml Serum nach 150 Lf Toxoid (0,42 mg Toxoid), 0,05 Antitoxin-Einheiten/ml oder 0,2 Antitoxin-Einheiten/4 ml = 0,5 μg Antitoxin-Stickstoff. (Nach „The Nature and Significance of the Antibody Response“, Columbia Univ. Press, New York 1953)

a) Gegeben wurden 250 Lf Toxoid = 0,7 mg Toxoid.

b) Nachgeimpft wurde mit 0,5 Lf Toxoid, 1,2 μg Toxoid.

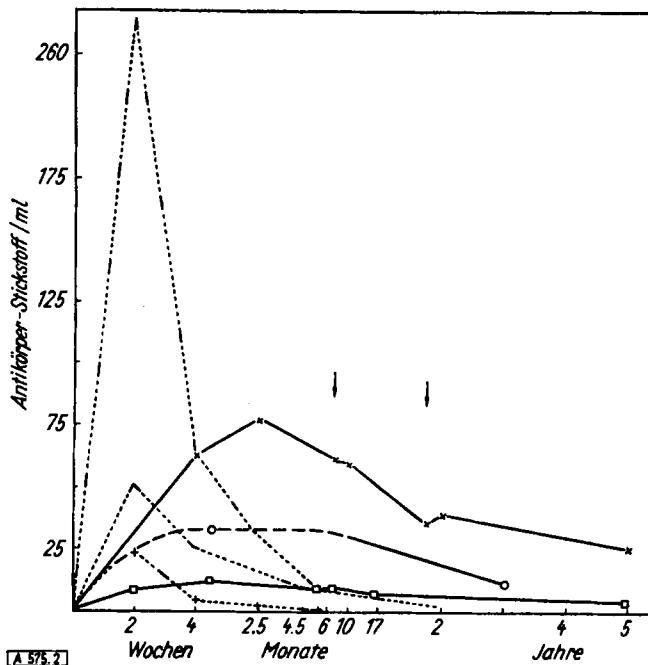


Bild 2

Verlauf des Antikohlehydratgehaltes (Nach „The Nature and Significance of the Antibody Response“, Columbia Univ. Press, New York 1953)

Antikohlehydrat erreicht ein Maximum in zwei bis sechs Wochen und bleibt auf diesem Niveau monatelang. Solange man merkliche Antikörperwerte findet, geben Wiederimpfungen derselben Polysaccharide wenig oder kein Resultat.

Betrachten wir jetzt, wie die zwei am Anfang besprochenen Antikörpertheorien auf diese zwei abweichenden Fälle von Antikörperverhalten bezogen werden können. Ich nehme an, daß eine Theorie die andere nicht ausschaltet. Gibt man dies zu, so können beide Prozesse zur selben Zeit ablaufen. Andererseits könnte die Breinl-Haurowitzsche Theorie, die die Anwesenheit des Antigens oder antigenwirkender Bausteine bei der Quelle der Antikörperbildung erfordert, die initialen Schritte des Burnetschen Mechanismus darstellen, der die Umschaltung der Enzyme oder synthetischen Prozesse unter dem Einfluß des Antigens annimmt.

Es ist bekannt, daß die Toxine und Toxoide keine ungewöhnlichen Merkmale in ihren Aminosäuren aufweisen, die

sie von anderen Proteinen unterscheiden oder die ihre physiologischen Eigenschaften erklären. Das Diphtherietoxin wird wie jedes andere Protein von proteolytischen Enzymen zerstört. Dagegen scheinen die Polysaccharide der Pneumokokken äußerst widerstandsfähig gegen den Abbau durch die gewöhnlichen Kohlehydrat-spaltenden Enzyme zu sein. Bei ihrer Darstellung wird sogar Speichel angewandt, um Verunreinigungen von Stärke oder Glykogen zu beseitigen²⁰⁾. Man dürfte deshalb erwarten, daß die Pneumokokken-polysaccharide viel weniger als die Toxine oder Toxoide im menschlichen Körper abgebaut werden.

Nimmt man also die bekannten Eigenschaften beider Klassen von Substanzen in Anspruch, so dürfte man den Prozeß der Antikörperbildung etwa folgendermaßen auffassen: Am Anfang ist die Szene in den beiden Fällen von der Anwesenheit des Antigens oder seiner wirk samen Teilstücke beherrscht, gleichgültig ob eine Umschaltung der Enzyme stattfindet oder nicht. Zur selben Zeit würde ein Toxoid oder ein anderes Proteinantigen zum größten Teil durch Proteolyse verschwinden. Daher würde man einen initialen schnellen Anstieg des Antikörpergehalts beobachten, gefolgt von einem schnellen Absturz, wenn der direkte Reiz der Antikörperproduktion weggedeckt wird und der indirekte Mechanismus in den Vordergrund tritt. Ist dies einmal geschehen, würde die Antikörperbildung sowie die Antikörperzerstörung sich langsamer fortsetzen, um auf immer niedrigere Werte zu sinken, weil die Enzym- oder Gittermoleküle, die selbst bloß von beschränkter Lebensdauer sind, langsam vermindert werden. Während dieser Periode würde eine Wiederimpfung diesen Cyclus wirksamer als bei einem nichtvorbehandelten Tiere erneuern.

Nach der Injektion von unzerstörbaren Polysacchariden würden die Vorgänge einen anderen Ablauf nehmen, denn das erste Stadium des schnellen Aufstiegs zu einem Maximum könnte sich fast grenzenlos fortsetzen. Ohne Zerstörung des Antigens bleibt die Antikörperproduktion monatelang auf dem Höchstwert. Stirbt eine Zelle, wird Polysaccharid freigesetzt, um wenigstens zum Teil sich wieder an eine neue Globulin-bildende Zelle zu binden. Vielleicht findet auch eine Umschaltung der Globulin-bildenden Fermente statt, aber dies würde nicht nötig sein, wenn der größte Teil des Antigens *in situ* verweilt, um den Körper zur maximalen Antikörpersynthese zu reizen. Während einer solchen Leistung würde eine Wiederimpfung wenig Erfolg haben. (Tabellen I u. II; Pfeile in Bild 2.)

Obschon diese Betrachtungen etwas spekulativ erscheinen, stützen sie sich auf eine große Zahl von exakten analytischen Daten, auf anerkannte biochemische Eigenschaften der besprochenen Substanzen, und auf die einzigen Theorien der Antikörperbildung, die plausibel genug sind, um heute Anerkennung zu gewinnen. Leider befriedigt weder die eine noch die andere Theorie gänzlich, noch sind sie irgendwie experimentell begründet. Nun haben jetzt die Physiologen und Cytologen neues Interesse an der Bildung der Antikörper gewonnen. Also darf man hoffen, daß unsere Studien und die quantitativen analytischen Methoden²⁰⁾, worauf sie sich stützen, von Nutzen sein werden, entweder um die beiden Theorien zu vereinen, oder um der experimentellen Forschung neue Wege zu weisen, die zu einer befriedigenden Klärung der Antikörperbildung führen.

[A 575]

¹⁹⁾ M. Heidelberger, F. E. Kendall u. H. W. Scherpf, J. exp. Medicine 64, 559 [1936]; F. E. Kendall, M. Heidelberger u. M. H. Dawson, J. biol. Chemistry 178, 61 [1937].

²⁰⁾ Zusammengefaßt von E. A. Kabat u. M. M. Mayer, Experimental Immunology, C. C. Thomas, Springfield, Ill., 1948.