

14. Vortrag. F. Schiff und L. Adelsberger (Berlin): Ueber blutgruppenspezifische Antikörper und Antigene.

Mit 2 Abbildungen im Text.

I. Ueber blutgruppenspezifische Antikörper.

a) Gruppenspezifische Antikörper des normalen Menschenserums.

Im normalen Menschenserum sind von gruppenspezifischen Antikörpern Isoagglutinine und Isolysine bekannt. Isopräzipitine sind bisher nicht nachgewiesen worden. Bei der Untersuchung auf komplementbindende Antikörper stellten wir fest, daß ein Komplementverbrauch in der Regel weder bei der Isolyse noch auch bei der Isoagglutination stattfindet. Die erstere ist aber, ebenso wie die spezifische Immunhämolyse, an die Anwesenheit von Komplement gebunden. Es handelt sich dabei also um eine Komplementbeteiligung, aber ohne Komplementverbrauch, ganz so wie das für die Immunhämolyse von Bail, Weil, Liefmann u. a. angenommen wird. Zum Unterschied gegenüber der Immunhämolyse läßt sich bei der Isolyse das Erhaltensein des Komplements ohne Anwendung irgendwelcher Kunstgriffe demonstrieren. Diese Feststellung gilt für die bei Komplementbindungsversuchen gewöhnlich gebrauchte Technik. Die Frage, ob ein spurweiser Verbrauch von Komplement mit besonders verfeinerter Technik vielleicht doch nachweisbar wäre, soll hiermit nicht entschieden werden. Die von Singer, einem Schüler Weils, geäußerte Vermutung, daß die Komplementbindung zur Hämagglutination in enger Beziehung stehe, gilt für die Isoagglutination durch normales Serum nicht.

In wenigen Fällen haben wir aber auch komplementbindende Isoantikörper nachweisen können. (In nennenswerter Stärke nur dreimal bei über 100 untersuchten Seris.) Sie traten niemals allein, sondern stets neben den Isoagglutininen und den Isolysinen auf. Wir sahen folgende Typen des Auftretens¹⁾:

	Agglutinine	Lysine	Komplementbindende Antikörper
Fall 1	b	b	b
„ 2	ab	ab	b
„ 3	ab	ab	a

Näher untersucht haben wir das am stärksten wirkende der drei Sera, das bei mehrfach wiederholter Entnahme innerhalb von 8 Monaten stets dieselben Resultate gab (Fall 3 der Tabelle). Wir erhielten bei Prüfung der Blutkörperchen von 31 Personen stets eine stark positive Komplementbindungsreaktion mit den Blutkörperchen der Gruppen 2 und 4, dagegen niemals mit Gruppe 1 und 3. Die Reaktion war also spezifisch für den Blutkörperchenrezeptor A von v. Dungern und Hirschfeld. Der Titer des komplementbindenden Antikörpers war etwas niedriger als der Isolysin- und Agglutinintiter. In Ausfällungsversuchen wurde der komplementbindende Antikörper durch A-haltige Blutkörperchen aus dem Serum völlig entfernt, nicht dagegen durch A-freie. Die Komplementbindung erfolgte auch mit gekochten

1) Wir bezeichnen die Blutkörperchenrezeptoren mit A und B, die Serumantikörper korrespondierend mit a und b. Es gilt dann für die Blutgruppen das folgende Schema: Gruppe 1 ab; Gruppe 2 Ab; Gruppe 3 Ba; Gruppe 4 AB.

Blutkörperchen; auch Stromata, sowie mit Alkohol behandelte Blutkörperchen reagierten noch kräftig. Dies Verhalten ist mit Rücksicht auf seine Verwertbarkeit für forensisch-medizinische Zwecke beachtenswert. Man ist bei Verwendung komplementablenkender Antisera vom Erhaltungszustand der Blutkörperchen viel weniger abhängig als bei der Agglutination.

Für das Auftreten von Isoantikörpern im Serum, bzw. für die Empfänglichkeit der Blutkörperchen gilt anscheinend eine Gesetzmäßigkeit, die das folgende Schema darstellt:

Schema für das Auftreten gruppenspezifischer Antikörper und Antigene.

Serum	Blutkörperchen
1. Agglutinine	reagieren stets mit allen drei Antikörpern.
2. Agglutinine + Hämolyse	
3. Agglutinine + Hämolyse + komplementbindende Antikörper	

Es besteht also für den Antikörpergehalt eine eigenartige Stufenreihe, während die Blutkörperchen sich stets gleichartig verhalten. Wie läßt sich nun dieser Unterschied zwischen Blutkörperchen und Serum erklären? Die Antwort hängt nach unserer Auffassung zusammen mit der Lösung des Problems, worauf überhaupt das auffallende Alternieren im Auftreten von Serum und Blutkörperchen zurückzuführen ist, warum die meisten Menschen, welchen ein gruppenspezifischer Blutkörperchenrezeptor fehlt, in ihrem Serum ein homologes Agglutinin besitzen. Zur Erklärung scheint uns die Vererbungslehre gewisse Hinweise zu geben. Wir wissen, daß die gruppenspezifischen Blutkörpercheneigenschaften nach den Mendelschen Regeln und zwar dominant vererbt werden. Wir halten es deshalb für erlaubt, auf das alternierende Auftreten von Antigen und Antikörpern eine Betrachtungsweise anzuwenden, welche sich auf bestimmten Gebieten der Vererbungslehre neuerdings zu bewähren scheint, nämlich die Vorstellung Goldschmidts, daß manche erblichen Unterschiede auf quantitativen Differenzen der Erbfaktoren beruhen, oder wie es Goldschmidt auch ausdrückt, auf ungleichen Reaktionsgeschwindigkeiten. Uebertragen wir diese Vorstellung, die insbesondere auf dem Gebiete der Geschlechtsvererbung, bzw. der sexuellen Zwischenstufen mit Erfolg angewandt worden ist, auf unsere serologischen Verhältnisse, so würden wir für den Fall Blutkörperchenrezeptor A Serumagglutinin A sagen können: alle Menschen produzieren ein Antigen A, aber ungleich schnell, die einen sehr langsam, d. h. in der Zeiteinheit sehr wenig, die anderen schnell, d. h. in der Zeiteinheit reichlich. Bei der ersten Gruppe, den Menschen mit wenig A, wird gerade nur so viel Antigen gebildet, daß es eben zur Antikörperbildung ausreicht, das sind die Menschen, deren Serum Agglutinin enthält, bei der zweiten Gruppe ist die Antigenproduktion so intensiv, daß eine Anreicherung des Antigens in den Zellen stattfindet, sodaß evtl. gebildete Antikörper durch Bindung an die Zellen dem Serum wieder entzogen würden. Das sind die Menschen mit dem Blutkörperchenrezeptor A.

Selbstverständlich ist diese Vorstellung, die die Anwesenheit unilokaler Faktoren in der Bezeichnungweise E. Baur's zur Voraussetzung hat, im einzelnen modifizierbar (Hemmungsfaktoren u. a.); grundsätzlich wichtig scheint uns nur die Anwendung des Prinzips der ungleichen Reaktionsgeschwindigkeiten und die Annahme, daß es

sich beim Auftreten von Agglutinin und korrespondierendem Antikörper um verwandte Erscheinungen handelt, denen nicht verschiedene voneinander unabhängige Erbfaktoren, sondern verschiedene, erblich regulierte Zustände des gleichen Faktors zugrunde liegen. Auch für Einzelheiten ergeben sich dann Analogien aus dem Gebiete der Vererbungslehre, Serumantikörper („Gruppe unilokaler Faktoren“, „System multipler Allelomorphen“) und für die Tatsache, daß die antigenhaltigen Blutkörperchen, gewissermaßen als das letzte Glied der Reihe, alle drei Antikörperreaktionen geben („Umschlagspunkt“), ferner auch für das unterschiedliche Auftreten von Antigen und Agglutinin in der Ontogenese: das Agglutinin, also die Eigenschaft, die nach unserer Vorstellung bei langsamer Antigenproduktion auftritt, erscheint später, es ist im Gegensatz zum Antigen beim Säugling oftmals noch nicht vorhanden; ähnliche Verhältnisse hat die Vererbungsforschung für die Pigmentierung der Schwammspinnerraupen festgestellt: diejenigen, welche den Pigmentierungsfaktor in großer Quantität enthalten, sind von vornherein dunkel gefärbt, diejenigen, bei welchen nur eine geringe Quantität des Faktors angenommen wird, zeigen eine geringere Pigmentierung und auch diese erst gegen Ende des Raupenstadiums oder noch später.

Zu betonen ist, daß die hier versuchte erbtheoretische Erklärung für das alternierende Auftreten von Isoantikörper und Antigen einer experimentellen Nachprüfung bedarf. Als Vorzug betrachten wir, daß sie einer solchen in weitem Umfang zugänglich ist. Für die Serologie würde sich eine wichtige Konsequenz ergeben: die normalen Antikörper des Serums wären als Produkte eines echten Immunisierungsprozesses anzusehen.

b) Gruppenspezifische Immunantikörper.

Gruppenspezifische Immunantikörper gegen Menschenblut haben v. Dungern und Hirschfeld sowie Hooker und Anderson durch Vorbehandlung von Kaninchen gewinnen können. Auch uns ist die Herstellung gruppenspezifischer Immunsera gelungen. Nach unseren Erfahrungen erhält man bei Vorbehandlung von Kaninchen mit A-haltigen Blutkörperchen am häufigsten rein artspezifische Antikörper, nur bisweilen daneben gruppenspezifische. In manchen Fällen tritt der artspezifische Antikörper quantitativ so stark zurück, daß man schon bei hohen Serumkonzentrationen und ohne elektive Ausfällungen ein fast rein gruppenspezifisches Immunsorum hat. Neben dem bereits bekannten Agglutinin sahen wir auch ein gruppenspezifisches Hämolyisin, ferner aber auch komplementbindende Antikörper sowie Präzipitine mit gruppenspezifischer Wirkung auftreten. Die Komplementbindungsreaktion fiel auch mit gekochten Blutkörperchen sowie mit alkoholischen Extrakten positiv aus, ferner bemerkenswerterweise auch mit Blutserum. Positiv reagierten niemals Sera, wenn in den zugehörigen Blutkörperchen das Antigen A fehlt. War A vorhanden, so fiel die Reaktion meist, aber nicht immer, positiv aus. Wir nehmen an, daß das Antigen A, und zwar in geringerer Menge als in den Blutkörperchen, auch im Blutserum vorhanden sein kann. Nur in einzelnen Fällen wurde es vermißt. Die Versuche ergänzen in bezug auf das Vorkommen des Antigens im Serum die früher von dem einen von uns mitgeteilten Erfahrungen mit gruppenspezifischen Präzipitinen. Unsere Erfahrungen über das Auftreten bzw. Fehlen von gruppen-

spezifischen Antigenen in normalem und pathologischem Körpergewebe (Herz, Niere, Aorta, Sperma, Tumoren) sollen an anderer Stelle mitgeteilt werden.

II. Ueber gruppenspezifische Rezeptoren.

Den Ausgangspunkt unserer Versuche bildete eine Zufallsbeobachtung. Bei den oben erwähnten Komplementbindungsversuchen mit normalem Menschenserum fanden wir ein normales Meerschweinchenserum, welches von sich aus auf menschliche Blutkörperchen lytisch wirkte, und zwar gruppenspezifisch gegen Gruppe 2 und 4 (Rezeptor A). Das Lysin ließ sich bei 55° reaktivieren. Durch Kontakt mit A-haltigen Blutkörperchen wurde das Lysin aus dem Serum entfernt. Neben diesem gruppenspezifischen Menschenblutlysin erhielt nun das Meerschweinchenserum noch ein anderes Hämolytin, nämlich für Schafblut. Derartige Lysine sind beim Meerschweinchen ziemlich selten, übrigens für gewöhnlich unerwünscht, weil sie bei der WaR. nicht verwendbar sind.

Die gleichzeitige Anwesenheit der beiden Lysine konnte ein zufälliges Zusammentreffen darstellen, aber ebensogut konnte auch an eine Rezeptorengemeinschaft zwischen A-haltigen Menschenblutkörperchen und Schafblutkörperchen gedacht werden. Wir stellten deshalb wechselseitige Ausfällungsversuche an.

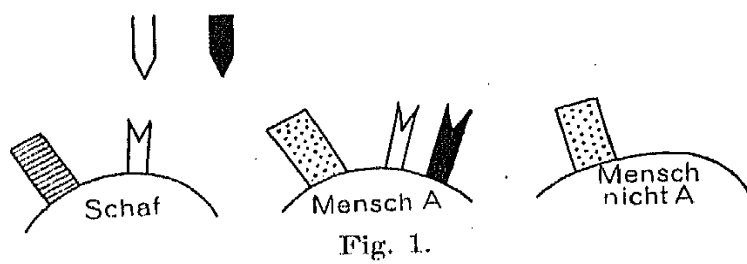
Tabelle I.

Hämolyse von Schaf- und Menschenblut durch Meerschweinchenserum „W“ vor und nach Behandlung des Serums mit Schafblut bzw. mit Menschenblutkörperchen A und Nicht-A.

Blutkörperchen	Serum unbehandelt	Serum ausgefällt mit		
		Schafblut	Menschenblut	
			A	Nicht-A
Schaf	+	—	—	+
Mensch A	+	(+)	—	+
Mensch Nicht-A	—	—	—	—

Die Versuche erweisen die Anwesenheit eines gleichartigen bindenden Rezeptors in Schaf- und in A-haltigen Menschenblutkörperchen.

Die Blutkörperchen verschiedener Schafe verhielten sich gleichartig. Das Meerschweinchenlysin ist, wie der Versuch zeigt, nicht einheitlich, denn neben dem Anteil, welcher an dem gemeinsamen Rezeptor angreift, enthält es einen anderen, welcher nur mit Menschenblut A, nicht mit Schafblut reagiert. (Vgl. vorstehendes Schema.)



Auf derartige „monovalente“ Lysine sei ausdrücklich hingewiesen, weil sie anscheinend weit häufiger als die bivalenten sind. Wir haben auch entsprechende normale Schaflysin in anderen Meerschweinchen seris gefunden, ohne daß eine Beziehung zu Menschenblut bestand.

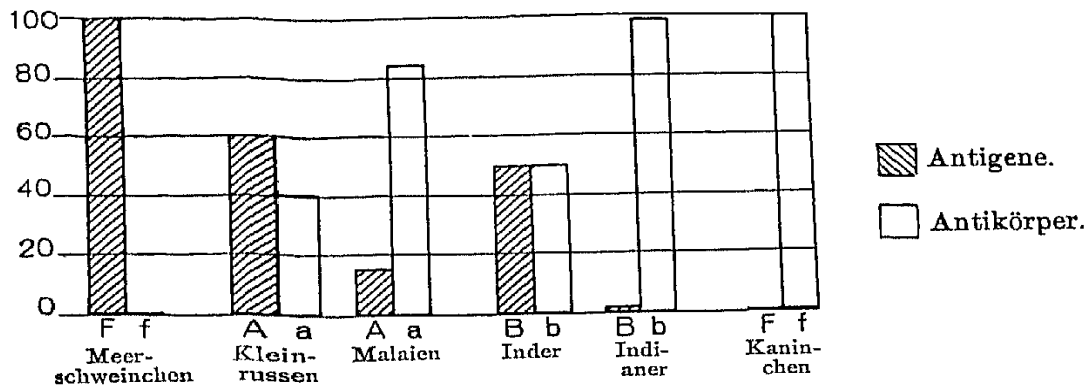
Rein monovalent sind nach unseren bisherigen Erfahrungen übrigens auch die Antikörper normaler Menschenserum: auch hier haben wir eine Beziehung zwischen dem Isoantikörper a und dem Schaflysin bisher nicht feststellen können. Der Titer des Schafblutlysins im normalen Menschenserum steht in gar keiner Beziehung zum Isoagglutin a. Das Auftreten des Lysins ist unabhängig von der Blutgruppenzugehörigkeit und auch kreuzweise Ausfällungsversuche blieben ohne Ergebnis. Der negative Ausfall dieser Versuche spricht natürlich nicht gegen die Existenz einer auf anderem Wege erwiesenen Rezeptorengemeinschaft, denn wir wissen ja, daß alle Antisera „unvollständig“ sind, d. h. daß sie nicht Antikörper für sämtliche Rezeptoren eines Antigens enthalten.

Weitere Beweise für die Anwesenheit gleichartiger Rezeptoren bei Schaf- und Menschenblutkörperchen lieferten uns nun Immunisierungsversuche. Es gelang in einigen Fällen (eine ausführliche Wiedergabe der Versuche erfolgt an anderer Stelle) durch Vorbehandlung mit A-haltigen Blutkörperchen, einmal auch mit gekochten A-Blutkörperchen, ein Schaflysin zu gewinnen. Daß es sich nicht um eine unspezifische Steigerung normalen Hämolysins handelt, entnehmen wir einmal aus dem Immunisierungsindex; er betrug in drei positiven Versuchen $> 17, 50, 60$, lag also in derselben Größenordnung wie bei Vorbehandlung von Kaninchen mit dem Forssmanschen Antigen, vor allem aber aus dem Ausfall der Bindungsversuche: das Schaflysin wurde durch Menschenblutkörperchen A leicht aus dem Serum herausgenommen, nicht aber durch A-freie Menschenblutkörperchen. Bei Prüfung mit 30 verschiedenen A-haltigen Menschenblutproben sahen wir 29mal eine Bindung des Schaflysins, einmal dagegen blieb sie aus (Fall Heiser). Eine Prüfung des Blutes Heiser mit menschlichen Normalseris zeigte, daß in diesem Fall ein defekter A-Rezeptor vorlag. Denn es gelang nicht, aus a-haltigen Normalseris das Agglutinin für die Mehrzahl der A-haltigen Blutkörperchen zu entziehen. Nur für das Blut Heiser selbst sowie für einige andere Blutproben vom Typus A waren die Sera durch Vorbehandlung mit Heiser unwirksam geworden. Das Verhalten unseres heterogenetischen Schaflysins im Falle Heiser zeigt, daß die Spezifität des Serums eine sehr weitgehende ist. Die Verhältnisse liegen hier ähnlich wie bei dem Forssmanschen Schafblutlysin, welches bekanntlich in gewissem Sinne spezifischer ist als das echte isogenetische Schaflysin, insofern das letztere auch Rinderblut löst, das erstere dagegen nicht.

Bestehen nun direkte Beziehungen des Blutkörperchenantigens A zum Forssmanschen Antigen? Eine Identität liegt jedenfalls nicht vor; denn es gelingt nicht, aus einem gewöhnlichen heterogenetischen Immunserum, z. B. dem Serum eines Kaninchens, welches mit Pferde- oder mit Meerschweinchenniere vorbehandelt wurde, das Schaflysin durch Kontakt mit Menschenblutkörperchen A zu entfernen. Dagegen wird umgekehrt das Schaflysin, gewonnen durch Vorbehandlung mit Menschenblut A, durch alle jene Substrate entzogen, welche das Forssmansche Antigen enthalten. Wir dürfen uns deshalb die Beziehung zwischen dem Meerschweinchenblutantigen A und den Substraten, welche das Forssmansche Antigen enthalten, unter dem Bilde einer partiellen Rezeptorengemeinschaft vorstellen.

Aus unseren Versuchen darf wohl gefolgert werden, daß es sich bei den gruppenspezifischen Rezeptoren des Menschen und mancher Tiere einerseits, den Forssmanschen Rezeptoren andererseits um wesensverwandte Erscheinungen handelt. Daß das Antigen bald innerhalb der Spezies gruppenspezifisch, bald wieder bei allen Tieren einer Art auftritt, scheint uns einen prinzipiellen Gegen-

satz nicht zu bedeuten, sehen wir doch auch beim Menschen in der relativen Häufigkeit der gruppenspezifischen Antigene große Unterschiede je nach Rasse und Erdteil. Die Extreme, welche für A und B, bzw. a und b beobachtet worden sind, sind in der folgenden Abbildung



F = Forssmansches Antigen. A B = Gruppenantigene des Menschen, f = Forssmansches Lysin, a b = Gruppenantikörper des Menschen.

Fig. 2. Extreme Beobachtungen für die relative Häufigkeit der blutgruppenspezifischen Antigene und Antikörper.

wiedergegeben. Daneben ist das Verhalten des Forssmanschen Antigens, bzw. Antikörpers bei Meerschweinchen und Kaninchen dargestellt.

Denken wir uns eine Volksgruppe mit 100 Proz. anstatt 60 Proz. A, so hätten wir ein regelmäßiges Auftreten des Rezeptors, also einen „Meerschweinchentypus“; erfolgt die Entwicklung nach der entgegengesetzten Richtung, also im Sinne einer Zunahme des Agglutinins, so hätten wir als Endzustand den „Kaninchentypus“. Bei den Indianern ist dieser letztere Fall für das Agglutinin b nahezu erreicht (98 Proz.). Wären die anderen Kontinente versunken, und gäbe es nur Indianer, so wäre ein Kaninchentypus hier für die Spezies Mensch verwirklicht.

Daß überhaupt beim Forssmanschen Phänomen ganz ebenso wie bei den Gruppenreaktionen ein alternierendes Auftreten von Antigen und Antikörper zu beobachten ist, scheint uns ein weiterer Hinweis auf die Wesensverwandtschaft der beiden Erscheinungen. Für das Forssmansche Antigen hat Friedemann¹⁾ in scharfsinniger Weise zu erklären versucht, warum eine Spezies das Antigen besitzt, die andere das homologe Hämolyisin.

Mit der von ihm bereits vor längerer Zeit entwickelten Theorie deckt sich bemerkenswerterweise fast völlig unsere oben für das alternierende Auftreten von Isoantigen und Isoantikörper dargelegte Auffassung, welche auf einem durchaus anderen Wege, nämlich in enger Anlehnung an Anschauungen der Vererbungslehre, gewonnen wurde.

Ist aber das Forssmansche Antigen den vererbaren Gruppenantigenen wesensverwandt, so ist es wahrscheinlich, daß auch das Forssmansche Antigen sich vererbt, und zwar vermutlich ebenfalls nach den Mendelschen Regeln, wenn sich das auch zunächst nicht nachweisen läßt, weil ja alle Eltern das Antigen, und zwar homozygotisch, besitzen. Damit aber würde Licht fallen auf die bis-

1) Friedemann, Bioch. Zeitschr. 1917. 8^o. 333.
Erste Abt. Orig. Bd. 93

her so rätselhafte Verbreitung des Forssmanschen Antigens in der Tierreihe (z. B. bei Huhn und Schildkröte, nicht aber bei Taube und Frosch). Denn den Zoologen und Botanikern ist es eine wohlbekanntere Erscheinung, daß vererbte Eigentümlichkeiten in ähnlicher Weise bei verschiedenen Tiergattungen auftreten.

Es sei etwa auf gewisse, sehr eingehend erbanalytisch untersuchte Fellfärbungen, z. B. „Wildfarbe“, „gelbe Farbe“, verwiesen, die sich u. a. bei Kaninchen, Mäusen, Hunden, Ziegen vorfinden. Einige solcher Reihen homologer Merkmale sind nachstehend zusammengestellt; daneben sind ähnliche homologe Reihen aus dem Gebiete der Serologie aufgeführt.

Tabelle 2.

Verbreitung homologer Merkmale im Tier- (und Pflanzen)reich.

I. Serologische Merkmale¹⁾.

Antigene.

Forssmansches Antigen: Schaf, Meerschweinchen, Pferd, Huhn, Schildkröte, Hund, Katze usw.

Blutkörperchenrezeptor A (bzw. A1): Mensch, Schimpanse (3 Tiere, v. Dungern und Hirschfeld), Schaf, Pferd, Meerschweinchen, Huhn.

Blutkörperchenrezeptor B: Mensch (Gruppe 3 und 4), Kaninchen (28 unter 30 Tieren, v. Dungern und Hirschfeld), Hund, Rind, vereinzelt Katze, Pferd.

Antikörper:

Forssmansches Lysin: Kaninchen, Schwein, Rind, Mensch usw.

Agglutinin Anti A: Mensch (Gruppe 1 u. 3), Kaninchen, Schwein, Ziege, Hund, Rhesusaffe, Meerschweinchen.

Agglutinin Anti B: Mensch, Kaninchen, Ziegen, Hund, Huhn.

II. Vererbte Merkmale der Färbung, Behaarung usw.

Färbung (weiß, gelb, „wildfarbig“ usw.): Kaninchen, Mäuse, Hunde, Ziegen²⁾.

Haarkleid: Spiralhaare: Buschmann, Astrachanschaf.

Angorafell: Katze, Ziege.

Hängebäume, Blutbäume bei verschiedenen Gattungen²⁾.

Wie weit die einzelnen verglichenen Merkmale wirklich völlig gleichwertig sind, läßt sich naturgemäß nicht entscheiden; das gilt sowohl für die aus der Naturgeschichte herangezogenen Beispiele, wie für die serologischen Eigentümlichkeiten.

Betrachten wir das Forssmansche Antigen also als vererbbares Merkmal, so können wir sagen: die Frage, warum gerade Huhn und Schildkröte, nicht aber Taube und Frosch das Forssmansche Antigen bilden, liegt auf demselben Gebiet, wie diejenige, warum Zebra und Tiger eine Streifenzeichnung besitzen, Pferd und Löwe dagegen nicht.

Auch für die Frage nach dem ersten Auftreten der Blutgruppenantigene ist diese naturgeschichtliche Betrachtungsweise wichtig. Alle die erwähnten Merkmale kann man sich nicht anders als durch Mutation entstanden denken. So müssen auch bei Mensch und Tier die vererbten Bluteigentümlichkeiten zuerst aufgetreten sein. Daß die Anlage zur Bildung derartiger Mutationen nicht etwas ganz Singuläres sein kann, ergibt sich aus der weiten Verbreitung vererbbarer gruppenspezifischer Antigene und Antikörper im Tierreich. Wann und wie oft sie beim Menschen durch Mutation neu entstanden sind, läßt sich heute noch nicht beurteilen. Die von einigen Autoren beobachteten Abweichungen von dem bekannten Vererbungstypus, nämlich das Auftreten der für gewöhnlich dominanten Merkmale

1) Die Angaben über A, B, Anti A und Anti B überwiegend nach v. Dungern und Hirschfeld, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, 1911.

2) Vgl. auch Baur, Vererbungslehre, 5./6. Aufl. 1922, S. 323.

A und B bei Kindern B-freier Eltern, würden, wenn sie sich bestätigen, möglicherweise als Mutationen gedeutet werden können. Hier sind weitere sehr sorgfältige serologische Untersuchungen erforderlich. Die anscheinende Konstanz der Blutgruppenformel innerhalb der weißen Rasse spräche nicht unbedingt dagegen, daß, wenn auch vielleicht sehr selten, auch heute noch derartige Mutationen auftreten, um so weniger, als ihr Effekt auf die Blutgruppenformel ja durch das Auftreten entgegengesetzter Mutationen aufgehoben werden könnte. Jedenfalls aber erscheint es uns unberechtigt, eine nur einmalige Entstehung von A und B dogmatisch vorauszusetzen, und auf Grund einer derartigen Annahme zwei „Urrassen“ zu konstruieren, wobei dann noch übersehen wird, daß es nicht angeht, eine „Rasse“ nur durch ein einziges Merkmal zu charakterisieren“).

Für die allgemeinbiologische Einordnung der Gruppenspezifität, die wir bisher nur bei Warmblütern kennen, sei darauf hingewiesen, daß wir sie als einen Spezialfall einer auch sonst in der Natur auftretenden Erscheinung ansehen können. Eine weitgehende Ähnlichkeit bieten die Verhältnisse der sog. Selbststerilität, wie sie Correns beim Wiesenschaumkraut untersucht hat. Die Selbststerilität beruht darauf, daß die Pollenkörner auf der Narbe der eigenen Pflanze nicht zur Auskeimung kommen. Als Grund hat Correns individualspezifische Hemmungsstoffe angenommen, welche vererbbar sind, und ebenso wie gegen den individuumeigenen Pollen auch gegen den Pollen einzelner anderer Pflanzen wirken, also in Wirklichkeit gruppenspezifisch sind. Auch hier also liegt eine vererbbare gruppenspezifische Reaktionsweise bestimmter Zellen gegenüber anderen Teilen des Organismus vor.

Auf theoretische Schlußfolgerungen, wie sie sich für eine Reihe von Problemen der allgemeinen Physiologie, der Immunitätslehre und der Konstitutionsforschung²⁾ aus unseren Versuchen und überhaupt aus den Ergebnissen der Blutgruppenforschung ableiten lassen, muß an dieser Stelle verzichtet werden. Nur ein Punkt sei kurz erwähnt. Wir kennen in den Isorezeptoren Antigene, welche im Tierreich sehr weit verbreitet sind. Je weiter ein Rezeptor verbreitet ist, desto schwieriger ist es, ihn aufzufinden, und als Antigen zu erkennen, da ja der Organismus gegen körpereigene und vor allem gegen bluteigene Stoffe Antikörper in der Regel nicht bildet. Ein Rezeptor, der bei allen unseren Versuchstieren vorhanden ist, ist eben deshalb nicht mehr antigenfähig, nicht aus einem inneren Grunde seiner chemischen Konstitution, sondern aus dem mehr zufälligen seiner Verbreitung im Tierreich. Wenn wir einen Antigenkomplex durch künstliche Eingriffe entdifferenzieren, abbauen, so stellen wir vermutlich einfachere Komplexe dar, wie sie im Tierreich von vornherein weit verbreitet sind. Damit sind

1) Auch mit der Annahme von „Wanderungen“ zur Erklärung geographischer Unterschiede in der Blutgruppenformel wird man unseres Erachtens sehr vorsichtig sein müssen. Denn zu einer Verschiebung der Blutgruppenformel könnte es auch ohne Wanderung kommen, einmal, wenn einer gruppenspezifischen Eigenschaft ein besonderer Selektionswert innewohnt, der sich vielleicht nur bei ganz bestimmten Lebensverhältnissen geltend macht, dann aber auch bei fortgesetzter Inzucht, die zu einer relativen Zunahme an homozygoten Individuen führt (Pearl, Americ. Natural. 1913, 1914; vgl. E. Baur, Lehrbuch).

2) Vgl. die Diskussionsbemerkungen von Schiff in der Berliner Gesellschaft für Konstitutionsforschung Mai 1924.

wir dann an einer der Grenzen der Antigenfähigkeit angelangt.

Aussprache zu Vortrag 13 und 14.

Abel (Jena) befürwortet warm die von Kruse angeregten Untersuchungen, hält aber eine Gleichmäßigkeit in den anzuwendenden Verfahren usw. für unbedingt erforderlich und warnt vor vorschnellen Folgerungen aus zu geringen Zahlen. Zweckmäßig würde Herr Kruse die Einrichtung einer Zentralstelle in die Hand nehmen, von der aus Richtlinien und Hilfsmittel für ein einheitliches Vorgehen ausgegeben werden. Mit den Blutuntersuchungen Hand in Hand sollten anthropometrische Messungen der zu prüfenden Personen gehen. Besonders wichtig wären Durchuntersuchungen ganzer Familien in mehreren Generationen.

F. Bernstein (Göttingen): In Beantwortung einer Frage des Hauptreferenten möchte ich ausführen:

Die Anzahl der Beobachtungen, die für einen bestimmten wahrscheinlichen Fehler so in der beobachteten Prozentzahl sich als notwendig erweist, schätzt sich nach folgender Formel:

$$W = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} 0,67 < \frac{1}{2n} 0,67$$

Das ergibt z. B.

Zahl der Beobachtungen	wahrsch. Fehler kleiner als %
n = 400	1,5
= 625	1,2
= 900	1,0
= 1000	0,75

Sachlich eingehend habe ich mich mit der Frage der erblichen Blutstrukturen in einer demnächst in der Zeitschrift für induktive Abstammungs- und Vererbungslehre erscheinenden Arbeit beschäftigt.

L. Adelsberger (Berlin): Die Tatsache, daß sich bei gewissen Gruppen von Menschen Antikörper finden, die im Tierreich weit verbreitet sind, dürfte für manche andere Probleme nicht ganz ohne Bedeutung sein. So könnten vielleicht gewisse Formen der Idiosynkrasie dadurch eine Klärung finden. Da diese Antikörper nur bei bestimmten Menschen vorkommen, und da es sich überdies nur um eine teilweise Identität handelt, läßt sich verstehen, daß nur bestimmte Menschen reagieren, und daß nur ein gewisser Prozentsatz von Menschen überempfindlich ist. Doerr¹⁾ hat bereits darauf hingewiesen, daß die bei der Idiosynkrasie vermuteten „Reagine“ direkt zu einem Vergleich mit den Isoagglutininen herausfordern. Bei Berücksichtigung der gruppenspezifischen Reaktionen ist es möglich, die Analogie weiter im einzelnen durchzuführen. So sei zunächst daran erinnert, daß besonders häufig von einer Ueberempfindlichkeit gegen Hammelblut, gegen Hühner-eiweiß und gegen Pferdeserum berichtet wird, also gegen Substrate, die das Foramschische Antigen enthalten. Biberstein und Oschinsky²⁾ berichten von einer besonderen Toxizität des Hammelserums für den Menschen im Gegensatz zum Meerschweinchenserum und zum Kaninchenserum. Wir haben im Anschluß an diese Versuche Intrakutanreaktionen mit 0,1 cem Hammelserum angestellt. Dabei zeigten ähnlich wie nach Intrakutanreaktionen von Menschenblutkörperchen bzw. -serum bestimmte Personen entsprechend ihrer Gruppenzugehörigkeit charakteristische Reaktionen. Allerdings ist die Methode bei der bisherigen Technik für diagnostische Zwecke (Blutgruppen, spezifische Ueberempfindlichkeit) nicht verwendbar.

Des weiteren findet die Vererbbarkeit der Idiosynkrasie ein Analogon in dem Verhalten der Agglutinogene, die sich nach den Mendelschen Gesetzen vererben. Der Thermostabilität der Isoantikörper sei Erwähnung getan im Hinblick darauf,

1) Doerr, Ergebnisse der Hyg.-Bakt. Immun. u. exp. Ther. Bd. 5. 1922. S. 71; Schweiz. med. Woch. 1921. Jahrg. 51. Nr. 41. S. 937.

2) Biberstein u. Oschinsky, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 142. 1923. S. 353.

daß das die Ueberempfindlichkeit auslösende Agens wiederholt thermostabil befunden wurde. So konnten Prausnitz und Küstner¹⁾ in einem Falle von Fischüberempfindlichkeit die wirksame Substanz nur bei Erhitzen des Fischmuskels bis zur Gerinnungstemperatur des Eiweißes nachweisen.

Vor allem erscheint jedoch die passive Uebertragung der Idiosynkrasie auf Tiere in einem ganz anderen Lichte. Es ist möglich, daß ein Tier deshalb nicht reagiert, weil es den Antikörper oder einen Teilrezeptor des die Idiosynkrasie auslösenden Antigens schon normalerweise besitzt (Meerschweinchen!). Ein negativer Uebertragungsversuch erscheint demnach nicht zwingend, und es ist die Forderung aufzustellen, noch andere Tiere mit anderen Rezeptoren zur Prüfung zu verwenden. Daß sich dabei Organe und Blutserum verschieden verhalten können, geht einerseits aus Uebertragungsversuchen²⁾ hervor und würde andererseits mit dem Vorkommen der Rezeptoren, bald nur in den Organen, bald im Blute, in Einklang stehen.

Im einzelnen ergeben sich Schwierigkeiten vor allem dadurch, daß zwischen scheinbar gleichartigen Rezeptoren bei verschiedenen Tieren doch noch gewisse Unterschiede bestehen, wie das aus unseren Untersuchungen und aus denen von v. Dungern und Hirschfeld³⁾ hervorgeht (Erzeugung eines h-Agglutinins bei Tieren, deren Blutkörperchen bereits ein B besitzen). Immerhin eröffnet die Berticksichtigung der gruppenspezifischen Antikörper nicht nur die Aussicht, dem Problem der Idiosynkrasie näher zu kommen, sondern sie bietet auch die Möglichkeit, geeignete Fälle einer experimentellen Prüfung zu unterziehen.

Auch andere Einzelheiten, so die von Friedberger und Hjelt⁴⁾ im Anschluß an Weil beschriebenen Auslöscherscheinungen, bei denen sich die Sera der einzelnen Tierarten in unerklärlicher Weise verschieden verhielten, könnten vielleicht von diesem Gesichtspunkte betrachtet werden, und es muß geprüft werden, ob die Menschensera der verschiedenen Gruppen sich dabei verschieden verhalten.

Ferner ist bei der Beobachtung von Kraus, daß die Einwohner von Südamerika Rinderserum auffallend gut vertragen, daran zu denken, daß eine andersartige Verteilung der gruppenspezifischen Antigene und Antikörper bei gewissen Menschenrassen für die Serumempfindlichkeit eine Rolle spielen kann und daß bei Fehlen eines gruppenspezifischen Antikörpers (Indianer!) die Einverleibung bestimmter Tiersera keine Reaktion auslöst.

Schütz (Kiel): Im Anschluß an die Anregung von Herrn Geh. Rat Kruse möchte ich mir erlauben, Ihnen über 1646 Blutuntersuchungen zu berichten, die ich in Schleswig-Holstein im vergangenen halben Jahre ausgeführt habe. Unterstützt wurde ich durch Ueberlassung der ersten Testsera durch Steffan, der seinerseits im Archiv für Rassen- und Gesellschaftsbiologie im Dezember 1923 zu Sammlerforschungen, wie der von Herrn Geheimrat Kruse vorgeschlagenen, eine Anregung gab. Die Gruppenverteilung der 1646 Proben war 2,9 Proz., 43,1 Proz., 11,6 Proz., 42,4 Proz. Ich habe das Material nun weiter zerlegt zunächst nach der Herkunft: 930 Wassermann-Proben aus Schleswig-Holstein ergaben ähnliche Zahlen: 2,8 Proz., 42,2 Proz., 11,8 Proz., 43,2 Proz. Ein Einfluß des Geschlechts, des Ausfalls der Wassermannschen Reaktion, der Herkunft der Proben aus Stadt und Land war nicht festzustellen. 253 Blutproben von Schulkindern aus der abgelegenen Landschaft Angeln ergaben die Zahlen: 2,4 Proz., 50,6 Proz., 7,5 Proz., 39,5 Proz., vor allen Dingen also ein Ansteigen der Werte für Gruppe II und Absinken der für Gruppe III. Nach sozialem Milieu geordnet, zeigten 142 Akademiker (ausgesucht gut begabte Studenten, Assistenten, Professoren der Kieler Universität) 3,5 Proz., 49,4 Proz., 9,1 Proz., 38 Proz., also ähnliche Werte wie in Angeln. Dagegen wiesen 138 Gefängnisinsassen die Werte 4,4 Proz., 34,8 Proz., 10,9 Proz. und 50 Proz. auf, vor allen Dingen also ein Abfallen der Werte der Gruppe II. Wie weit die Zahlen von Bedeutung sind, muß an einem größeren Material nachgeprüft werden, für einheitlich zusammengesetzte Bevölkerungskreise genügen 200 Proben.

1) Prausnitz und Küstner, *Centralbl. f. Bakt. Orig.* Bd. 86. 1921. S. 160.

2) Prausnitz und Küstner (l. c.) gelang die Uebertragung auf Menschen mit Muskelfleisch, mit den meisten Organen und mit Rogen, aber nicht mit Blutserum der Fische.

3) v. Dungern und Hirschfeld, *Zeitschr. f. Immunitätsf.* Bd. 4. S. 537; Bd. 6. S. 284; Bd. 8. S. 526.

4) cit. bei Doerr (l. c.) S. 164.

Bezüglich der Technik möchte ich vorschlagen, stets mehrere Seren derselben Gruppe sowie mit gleichem Volumen Kochsalzlösung verdünnte Seren zu verwenden. Besonders in abgeschlossenen Gegenden wird man den Einfluß der Rasse auf die Blutzusammensetzung feststellen können, anthropometrische Aufnahmen sind dabei dringend nötig. Auch die Vererbungsverhältnisse bedürften eingehenden Studiums durch Aufstellung von Stammbäumen von Blutlinien.

R. Otto (Berlin): Auch wir haben die Sera, welche zur Anstellung der WaR. unserer Abteilung eingesandt wurden, benutzt, um Gruppenbestimmungen durchzuführen. Unter 500 Seren, die größtenteils aus Kreisen des Regierungsbezirks Potsdam stammten, fand Dr. Muntter, der obigen Einteilung entsprechend geordnet, zur

Gruppe	I	gehörig	7,6	Proz.
"	II	"	41,8	"
"	III	"	16,8	"
"	IV	"	33,8	"

Der biochemische Rassenindex war demnach 2,03. Im ganzen also etwas von den obigen abweichende Zahlen. (Nachtrag. Unsere Zahlen stimmen indessen genau mit den inzwischen von Sucker (S. 485) veröffentlichten überein.)

Rosenthal (Göttingen): Ich möchte ganz kurz auf einige für die Sammel-forschung wichtige Punkte hinweisen. Herr Kruse hat eine Veränderung des Hirschfeldschen Index vorgeschlagen. Nun läßt sich aus den von Herrn Schütz hier vorgeführten Zahlen über verschiedene Völker ableiten, daß wir nicht nur zwei menschliche Grundtypen annehmen dürfen, wie das nach den Mendelschen Gesetzen ja denkbar wäre, sondern drei (entsprechend den Gruppen I, II, III nach Janszki, Blutkörperchenstrukturen O, A und B, bzw. Gruppen IV, II und III nach Moss). Daher kann kein einzelner Index, A:B oder b:a, wie Herr Kruse vorschlug, für eine Bevölkerungsgruppe charakteristisch sein, sondern nur zwei Indexziffern, etwa A:B und O:A. Das geht gerade auch aus den von Herrn Schütz uns hier neu vorgeführten Ziffern hervor.

Dann möchte ich im Sinne dieses Vorredners noch betonen, daß mir Massenuntersuchungen an dem Material unserer Großstadtkrankenhäuser und Universitäts-polikliniken, auch wenn man die betreffenden Personen nach Geburtsort und Konfession einteilt, doch wenig wertvoll erscheinen — sie werden uns über die Rassen-zusammensetzung Deutschlands kaum Neues lehren. Aber wichtig scheinen mir, trotz der großen Schwierigkeiten, gerade die Untersuchungen an altangesessener Dorfbevölkerung, wie sie uns eben Herr Schütz aus Angeln vorgeführt hat.

Bezüglich der Untersuchungen an Juden möchte ich doch sagen, daß nicht bestritten wird, daß sie eine Sonderstellung als Rassenkonglomerat einnehmen, sondern nur, daß sie eine einheitliche Rasse sind. Und da haben neuerdings durch Hirschfeld in Polen bei der Aushebung angestellte Beobachtungen schon gezeigt, daß für die polnischen Juden der Index A:B wesentlich verschieden ist von dem für die mazedonischen Juden festgestellten. Auch dies ist ein Beispiel für die Notwendigkeit möglicher Trennung des Materials nach der Herkunft.

Voit (Göttingen): Um rassennmäßige Unterschiede zu erfassen, scheint es zweckmäßig, die Untersuchungen an stark differenten Rassegruppen anzustellen. Besonders geeignet wären Beobachtungen an der mongolischen Gruppe, wie sie vielleicht in der deutschen medizinischen Hochschule in Shanghai möglich wären.

Kruse (Schlußwort): Ich bezweifle nicht, daß bei weniger gemischten Bevölkerungen als in Groß- und Universitätsstädten die Zahl der zu Untersuchenden geringer sein kann, und begrüße es lebhaft, daß derartige Untersuchungen auch in abgeschlossenen Kreisen und Ständen gemacht werden. In der Methodik wird sich, wie gesagt, manches noch verbessern lassen; aber man ändere vorläufig nicht zu viel, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen (vgl. Sucker, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 102, S. 482).

Für die Sammlung des Materials und jede Auskunft stelle ich mich gern zur Verfügung, soweit möglich, auch mit Serumproben.

Schiff (Schlußwort): Eine systematische Blutgruppenuntersuchung innerhalb Deutschlands, wie sie heute Herr Kruse vorgeschlagen hat, ist bereits früher von

Steffan und kürzlich auch von mir und Ziegler¹⁾ gefordert worden. Eine derartige Untersuchung wird nur dann verwertbares Material liefern, wenn, wie das bei den Untersuchungen von L. und H. Hirschfeld der Fall war, mit einheitlicher Technik gearbeitet wird. Bei Untersuchungen innerhalb Deutschlands, wo nur kleine Unterschiede zu erwarten sind, ist eine einwandfreie Technik noch notwendiger als etwa bei einem Vergleich von Europäern, Indern und Negern. Die technischen Schwierigkeiten sind doch erheblich größer, als es nach den Ausführungen Krusön den Anschein haben könnte. Für Einzelheiten sei auf die Literatur, insbesondere auf die umfassende Monographie von Lattes²⁾ verwiesen. Die Blutgruppenbestimmung auf Grund der Serumproben, die von der Wassermannschen Reaktion her zur Verfügung stehen, hat besondere Bedenken; unter diesen finden sich Säuglings- und bei manchem Material Nabelschnursera, die durchweg falsche Resultate geben. Ferner ergeben sich bisweilen Divergenzen bei gleichzeitiger Bestimmung des Typus aus den Blutkörperchen und dem Serum. Ich habe schon früher³⁾ vorgeschlagen, in solchen Fällen grundsätzlich die Gruppenzuordnung nach dem Verhalten der Blutkörperchen vorzunehmen. Vor allem aber ist es notwendig, sorgfältig und nach einheitlichen Gesichtspunkten ausgewählte Testsera bzw. Testblutkörperchen zu verwenden. Es können sonst erhebliche örtliche Abweichungen einfach durch ungeeignete Testsera (Untergruppen! Landsteiner, v. Dungern und Hirschfeld, Guthrie und Huck) vorgetäuscht werden. In Ergänzung der bisherigen Vorschläge möchte ich empfehlen, auch die Blutkörpercheneigenschaft C, die von Guthrie und Huck genau studiert worden ist, mit in den Bereich der Untersuchung einzubeziehen. Die Aufnahme würde an Wert dadurch sehr gewinnen, denn wir hätten dann an Stelle von zwei Merkmalen deren drei. Vielleicht würden sich dann bisweilen auch Unterschiede zwischen Bevölkerungsgruppen ergeben, welche sich hinsichtlich der Bluteigenschaften A und B gleichartig verhalten. Technisch wäre die Belastung kaum erheblich; notwendig wäre es aber, daß die Anti-C-Sera sehr sorgfältig geprüft und von einer Zentrale ausgegeben würden.

Vom anthropologischen Standpunkt aus ist bei der Bewertung der Blutmerkmale zu berücksichtigen, daß wir keinen Anlaß haben, Bluteigenschaften, eben weil es sich um „Blut“ handelt, höher zu bewerten als andere Merkmale, die sich nach den gleichen Gesetzen vererben. Nur liegen bei den in erster Linie von der Anthropologie berücksichtigten Merkmalen, wie etwa Schädelform, Haars- und Augenfarbe, die Verhältnisse selten so übersichtlich. Eine Erhebung über die Verbreitung der Blutgruppen in Deutschland wird anthropologisch um so wertvoller sein, je mehr anthropologisches Vergleichsmaterial zur Verfügung steht. Nun ist Deutschland im ganzen zwar anthropologisch nicht sehr gründlich untersucht, gewisse Gegenden sind aber doch genauer durchgearbeitet, und es würde sich empfehlen, derartige Gebiete einer besonders gründlichen serologischen Erforschung zu unterziehen, wie denn auch umgekehrt von unserer serologischen Aufnahme die Anregung zur anthropologischen Durchforschung bestimmter Gebiete ausgehen könnte.

15. Vortrag. H. Braun (Frankfurt a. M.):

Allgemeines über den Verwendungsstoffwechsel pathogener Bakterien.

Es hieße Eulen nach Athen tragen, wollte ich es vor Ihnen unternehmen, die Bedeutung der Physiologie pathogener Bakterien für Pathologie und Biologie zu begründen. Bei der Wichtigkeit derartiger Forschungen ist es um so auffälliger, daß bisher nur selten an pathogenen Bakterien systematische physiologische Untersuchungen durchgeführt worden sind. Der Grund dafür liegt zum Teil darin, daß

1) Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 39.

2) Lattes, L'individualità del sangue. Messina 1923. B. Deutsche Ausgabe (b. J. Springer) im Erscheinen.

3) Vgl. Schiff und Adelsberger, Arztl. Sachverständigen-Zeitung. 1924. Nr. 11.