

Ueber die pathologische Bedeutung der intrazellulären Verdauung

Elie Metchnikoff

▶ **To cite this version:**

Elie Metchnikoff. Ueber die pathologische Bedeutung der intrazellulären Verdauung. Fortschritte der Medizin, 1884, 17, pp.558-569. pasteur-00538563

HAL Id: pasteur-00538563
https://pasteur.hal.science/pasteur-00538563

Submitted on 22 Nov 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

1079

Separat-Abdruck
aus „Fortschritte der Medicin No. 17".

1884. h. 558

INSTITUT PASTEUR

Ueber die pathologische Bedeutung der intracellulären Verdauung.[1])

Von **Elias Metschnikoff.**

Die intracelluläre Verdauung bildet eine der ursprünglichsten Eigenschaften der organischen Welt. Sie findet sich nicht nur bei vielen niederen Thieren, sondern auch bei Myxomyceten, welche in ihrer ganzen Entwickelung einen entschieden pflanzlichen Typus documentirten, vor. Bei dieser Verdauungsweise werden verschiedenartige feste Körper in das Protoplasma einer Zelle oder eines Plasmodiums, d. h. eines verschmolzenen Zellencomplexes, aufgenommen und zum Zweck der Ernährung weiter verarbeitet. Nehmen wir eine beliebige Amöbe zum Beobachtungsobject, so sehen wir, dass sie von Zeit zu Zeit sich vorzugsweise einzellige grüne Algen und Diatomeen einverleibt und unter anderem auch unorganische Körper, wie z. B. Sandkörperchen, und amorphe organische, wie etwa Carminpulver aufnehmen kann. Es wäre indessen verfehlt zu glauben, dass die Amöben zu jeder Zeit und überhaupt Alles auffressen. Man kann oft mehrere Stunden lang eine ganz leere Amöbe beobachten und dabei sehen, dass, trotzdem sie von grossen Mengen ihrer gewöhnlichen Nahrung umgeben ist, sie dennoch gar nichts in sich aufnimmt. Auch lässt sich nicht selten wahrnehmen, wie eine kriechende Amöbe eine wählerische Thätigkeit ausübt und eine Menge kleiner Organismen vermeidet, um gerade die beliebtesten sich auszusuchen. Nachdem die Amöbe

[1]) Auf Wunsch des Herrn Herausgebers dieser Zeitschrift gebe ich in dem vorliegenden Aufsatze eine zusammenfassende Darstellung meiner Arbeiten über die intracelluläre Verdauung, hauptsächlich derjenigen, welche das pathologische Gebiet berühren und bereits zum grossen Theil anderswo (Arbeiten des zoolog. Institutes zu Wien. Bd. V, Heft 2, 1883, Biologisches Centralblatt Bd. III, No. 18, 1883 und Virchow's Archiv Bd. XCVI, Heft 2, 1884) publicirt sind. Die Arbeit über die Beziehung der Phagocyten zu Milzbrandbacillen, welche im Septemberheft des Virchow's Archiv erscheinen soll, wird hier ebenfalls berücksichtigt.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

oder irgend ein anderes Rhizopod oder Infusorium ihre Nahrung aufgenommen haben, wird die letztere mehr oder weniger verändert. Einige grüne Algen werden z. B. in ganz kleine Körnchen zertrümmert, welche sich dann allmälig auflösen; oder man sieht nur, wie bei aufgefressenen Diatomeen, dass der Inhalt seine Consistenz und Farbe verändert, wobei der Panzer und auch ein grosser Theil des nicht aufgelösten Zellenleibes wieder ausgeworfen werden. Die aufgefressenen Körper bleiben entweder im Protoplasma selbst liegen oder werden von einer Flüssigkeit umgeben, welche die genug bekannte Nahrungsvacuole darstellt. Der Process einer solchen Verdauung nimmt gewöhnlich eine lange Zeit in Anspruch. So hat man gesehen, dass von Amöben aufgenommene Algen binnen voller acht Tage fast unverändert bleiben; auch habe ich Stentoren mit Stärkekörnern gefüttert und die letzteren noch wochenlang ganz intact wieder gefunden.

Wenn man auf einer Seite sieht, dass Amöben oft schwer lösliche Substanzen, wie z. B. Cellulose, verdauen können, so wird man auf der anderen Seite gewahr, dass sie bisweilen entschieden viel weichere Körper unverändert lassen. So habe ich beobachtet, dass einige kleine hüllenlose Organismen, nach ihrer Aufnahme in das Amöbenprotoplasma, nicht nur unverdaut, sondern auch lebendig bleiben und, indem sie sich durch Theilung vermehren, den Rhizopodenorganismus vollständig inficiren und seines Lebens berauben. Wir sehen daraus, dass sogar solche Wesen, welche fast ausschliesslich aus einem verdauenden Plasma bestehen, dennoch zum Sitz des Parasitismus werden können.

Die intracelluläre Verdauung hat sich von den einzelligen Protozoen auch auf die Verdauungsorgane der niederen mehrzelligen Thiere vererbt. So sehen wir sie in der Klasse der Schwämme, bei sämmtlichen echten Coelenteraten, bei Strudelwürmern und sogar bei einigen Mollusken (Phylliroë) verbreitet. Bei diesen sämmtlichen Thieren fungiren die einzelnen Entodermzellen nach Art von Amöben und nehmen mit protoplasmatischen Auswüchsen feste Körper in sich auf, um sie dann nach Möglichkeit zu verdauen; die unveränderten Reste werden, ebenso wie bei Protozoen, aus dem Zellenleibe entfernt. In vielen Fällen verschmelzen die Entodermzellen zu einem Gesammtkörper, welcher in mancher Beziehung an das Plasmodium der Myxomyceten erinnert.

Wenn wir einen Schwamm mit fein zertheilten Körpern füttern, so sehen wir, dass die letzteren nicht nur ins Innere der Entodermzellen gelangen, sondern (wie es hauptsächlich von Lieberkühn noch in den fünfziger Jahren gezeigt wurde), dass sie auch von vielen oft massenhaft angehäuften amöboiden Zellen des Schwammkörpers, die wir heutigen Tages als Mesoderm bezeichnen, aufgenommen werden. Bei einigen Spongien tritt die nahrungaufnehmende und verdauende Thätigkeit dieser Mesodermzellen sogar in den Vordergrund, während die flim-

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

mertragenden Entodermzellen zum Unterhalten der Strömung dienen. Mag ein Fremdkörper auf natürlichem Wege oder durch einen Riss der Körperwand zum Mesoderm gelangen, jedenfalls wird er von Zellen des letzteren aufgefressen; wird der Körper so gross, dass er von einer einzigen Zelle nicht überwältigt wird, so sammeln sich um ihn mehrere, oft viele Zellen an, bis er schliesslich von ihnen gänzlich umgeben wird.

Während nun die intracelluläre Verdauung im Gebiet des Entoderms sich nur bei den obengenannten Thieren erhalten hat, um bei höher stehenden Gruppen durch eine extracelluläre, enzymatische Verdauung ersetzt zu werden,[1]) lässt sich der ursprüngliche Verdauungsmodus im Mesoderm sämmtlicher Thiere, den Menschen nicht ausgeschlossen, nachweisen. Bei den Schwämmen, wo das Mesoderm in einer steten Wechselbeziehung zum Entoderm steht, wo diese beiden Gebiete noch lange nicht scharf von einander getrennt sind, gelangen die aufgenommenen Nahrungskörper mit Leichtigkeit in den Bereich des Mesoderms, resp. ins Innere der das letztere zusammensetzenden Zellen. Ganz anders ist es bei höher stehenden Thierformen, wo das Mesoderm streng von anderen Keimblättern abgesondert ist. Die in die Verdauungsorgane gelangenden Nahrungskörper bleiben in denselben liegen, ohne in das Mesoderm überzutreten. Für die aufnehmende und verdauende Thätigkeit der Zellen des letzteren bleibt deshalb ein anderes Gebiet übrig. Wenn irgendwelche Körpertheile zu Grunde gehen oder nur sehr abgeschwächt werden, so werden sie von Mesodermzellen aufgefressen, ganz ebenso, wie es die nämlichen Zellen der Spongien bei der Nahrungsaufnahme thun. Am besten lassen sich derartige Erscheinungen während der mit einer Veränderung der Lebensweise verbundenen Metamorphose beobachten. So werden bei der Verwandlung einer schwimmenden Bipinnaria in einen am Boden kriechenden Seestern mehrere Körpertheile der ersteren von einer Menge amöboider Mesodermzellen förmlich aufgefressen. Auch wird die, während der Metamorphose einer Kaulquappe stattfindende Atrophie des Larvenschwanzes und der Kiemen, d. h. der Organe, welche für das fertige Thier nicht mehr nothwendig sind, vorzugsweise durch die intracelluläre Verdauung Seitens der amöboiden Mesodermzellen bedingt. Die Muskeln und Nerven des Larvenschwanzes werden dabei von einzelnen Zellen des Mesoderms zu einer Zeit aufgefressen, wo sie noch ihren histologischen Bau vollständig erhalten haben. Die Aehnlichkeit mit den Erscheinungen der pathologischen Atrophie des Muskel- und Nervengewebes ist eine so auffallende, dass es nunmehr nicht bezweifelt werden kann, dass es sich auch in diesen Fällen um ein Auffressen

[1]) Eine Ausnahme macht das vom Entoderm abstammende Lungenepithel, welches, nach interessanter Erörterung Wiedersheim's, zu den intracellulär verdauenden Geweben gerechnet werden muss.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

der abgeschwächten Zellen und Fasern durch stärkere Mesodermelemente handelt.

Wenn die Gewebe durch Trauma oder irgend eine andere Ursache zu Grunde gehen, so werden sie ebenfalls von Mesodermzellen aufgefressen, wie es die Beobachtungen sowohl an niederen durchsichtigen Wirbellosen, als auch an höchst stehenden Thieren darthun. Wird z. B. ein Arm der oben erwähnten Bipinnaria durch häufige Stösse während des Lebens in einem Glasgefässe abgenutzt, so bemächtigen sich die amöboiden Zellen der necrotisch gewordenen Theile, um sie mehr oder weniger vollständig aufzufressen.

Aber auch die Fremdkörper, wenn sie auf irgend eine Weise in das Gebiet des Mesoderms gelangen, werden von den Zellen des letzteren aufgenommen. Verschiedene Schmutzpartikelchen und andere feste Gegenstände, welche so leicht durch die zarte Körperwand vieler niederen Thiere durchbrechen, werden in Kürze von den nächst liegenden Amöboidzellen des Mesoderms aufgefressen. Viele parasitische Organismen, welche passiv oder activ in den Thierleib gelangen, erleiden dasselbe Schicksal. Sie werden ebenfalls von Mesodermzellen aufgenommen, wobei sich nicht nur die freien Elemente, sondern sogar die Zellen des Peritoneums betheiligen. Den letzteren Fall habe ich bei Nais proboscidea beobactet, welcher sich durch Mangel von freien Mesodermzellen auszeichnet. Auf das Eindringen einer Gordiuslarve in die Leibeshöhle dieses Ringelwurmes reagirt der letztere durch Ausschicken mehrerer Peritonealzellen, welche eventuell amöboid werden und den Parasiten vollständig umgeben. Die Gordiuslarve bleibt trotzdem aber am Leben, da sie ihrerseits eine chitinöse Kapsel ausscheidet, die ihr als Schutz gegen den Wirth dient. Auch viele Bacterien werden von verschiedenen Mesodermzellen, hauptsächlich aber von amöboiden Blutkörperchen verfolgt. Man hat solche bacterienhaltigen Zellen bei der Septicämie, beim Milzband, Aussatz, Tuberculose, Pneumonie u. A. wahrgenommen.

Die Rolle der Mesodermzellen, welche Fremdkörper oder abgestorbene und abgeschwächte Elemente des nämlichen Organismus aufgenommen haben, bleibt keineswegs eine passive. Nur die vollständig unlöslichen Einschlüsse, wie z. B. Kieselstückchen, bleiben ohne jede Veränderung; die meisten der aufgefressenen Körper werden dagegen mehr oder weniger verarbeitet. So wurde schon früher von mehreren Forschern constatirt, dass die von Leucocyten aufgenommenen rothen Blutkörperchen eine regelmässige Metamorphose erfahren, welche zum Zerfall und einer chemischen Veränderung führt. Man wollte nur nicht allgemein anerkennen (obwohl einzelne Stimmen auch damals entgegengesetzter Ansicht waren), dass es sich dabei um einen ganz ähnlichen Vorgang handelt, wie bei der Verdauung der Protozoen. Noch in den letzteren Jahren glaubte

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Schäfer[1]) den Nachweis geliefert zu haben, dass die Leucocyten die von ihnen aufgenommenen Eiweisskörper, sowie Fett und Stärkemehlkörner, nicht merklich verändern. Da diese Schlussfolgerung auf Untersuchungen der Tritonblutkörperchen, welche in Salzlösung mit verschiedenen Substanzen gefüttert waren und höchstens zwei Tage beobachtet wurden, basirt ist, so kann sie durchaus nicht als eine zwingende angenommen werden. Abgesehen davon, dass das Experiment unter ungünstigen Bedingungen angestellt worden ist, darf es nicht ausser Acht gelassen werden, dass der Vorgang der intracellulären Verdauung eine viel längere Zeit in Anspruch nimmt, als die enzymatische Verdauung. Die oben erwähnten Angaben über die Veränderung der rothen Blutkörperchen, sowie meine speciell auf die Entscheidung der Frage gerichteten Untersuchungen zeigen deutlich, dass die von Schäfer angefochtene Ansicht richtig ist und dass die amöboiden Mesodermzellen die von ihnen aufgenommenen verdaulichen Stoffe ganz ähnlich verarbeiten, wie die Rhizopoden und Infusorien es mit ihrer Nahrung thun.

Auch viele der von Mesodermzellen aufgefressenen Pilze werden von ihnen getödtet und mehr oder weniger verändert. Am deutlichsten konnte ich diese Erscheinungen bei Daphnia magna constatiren, da die amöboiden Blutzellen dieses Krustenthieres die nadelförmigen Sporen eines parasitischen Sprosspilzes (Monospora bicuspidata) auffressen und sie schliesslich zum Zerfall bringen. Auch die keimbildenden Conidien dieses Pilzes werden von Blutkörperchen aufgefangen und getödtet. Unter pathogenen Bacterien habe ich einen analogen Vorgang in Bezug auf Milzbrandbacillen constatiren können. Während die Leucocyten derjenigen Säugethiere, welche für Milzbrand äusserst empfindlich sind, fast gar nicht im Stande sind, Anthraxbacillen aufzufressen, gelingt es den Froschleucocyten sehr leicht, sich solcher Bacterien zu bemächtigen, sie dann zu tödten und zum schliesslichen Zerfall zu bringen. Das letztere Schicksal erfahren auch die nach Pasteur'scher Methode abgeschwächten Milzbrandbacillen im Innern der Leucocyten solcher Thiere (Meerschweinchen, Kaninchen), welche kräftige Bacteridien unberührt lassen. Diese Thatsachen zeigen uns nicht nur, dass energische Spaltpilze, wie die Bacteridien, unter gewissen Bedingungen von amöboiden Mesodermzellen abgetödtet werden, sondern weisen auch darauf hin, dass die Immunität der Frösche gegen kräftigen Milzbrand und der genannten Nager gegen abgeschwächte Bacteridien auf der Fähigkeit ihrer Leucocyten, diese Parasiten aufzufressen, basirt ist. Von diesem Gesichtspunkte lässt sich die Einwirkung der präventiven Impfungen auf die allmälige Gewöhnung der Mesodermzellen zum Auffressen der von ihnen zunächst unberührt gelassenen Parasiten zurückführen.

---

[1]) British Medical Journal N. 1134, 1882. p. 573.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Vor Kurzem habe ich noch ein weiteres Beispiel der bacterientödtenden Eigenschaft der Phagocyten (mit diesem Namen bezeichne ich überhaupt alle Zellen, welche intracellulär zu verdauen fähig sind, gleichgültig, ob sie vom Mesoderm, oder einem anderen Keimblatte abstammen) gefunden. Bei der Daphniengattung Sida kommt eine Bacterienkrankheit vor, welche durch bewegliche Bacillen, welche in die Leibeshöhle gelangen, bedingt wird. In den ersten Stadien der Krankheit, wenn noch wenige Bacillen vorhanden sind, werden mehrere von ihnen von Blutkörperchen aufgefressen; da die Parasiten sich aber sehr schnell vermehren, so wird ihnen dadurch kein Einhalt gethan. Unter wiederholter Theilung verwandeln sich die Bacillen zunächst in kurze Bacterien, dann in rundliche Mikrokokken, welche in dichten Schwärmen die ganze Leibeshöhle der Sida inficiren. In den vorgerückten Stadien der Krankheit, wenn im Daphnienkörper nur Mikrokokken vorhanden sind, findet man ziemlich regelmässig Blutkörperchen, welche in ihrem Innern scharf conturirte, augenscheinlich abgetödtete Bacillen enthalten. Aus diesen Befunden lässt sich der Schluss ziehen, dass die Bacillen noch im Anfangsstadium der Krankheit aufgenommen wurden; während aber die freien Bacillen sich zu Mikrokokken verwandelten, blieben die aufgefressenen Bacillen als solche unverändert.

Die in der Literatur angesammelten Beiträge über die Beziehungen der Tuberkelbacillen zu Riesenzellen und der Leprabacillen zu Leprazellen stimmen mit der Annahme, dass es auch hier sich um einen Kampf zwischen Phagocyten und Parasiten handelt, durchaus überein. Man könnte demnach als ein allgemeines Princip aufstellen, dass die mesodermalen Phagocyten, welche ursprünglich (wie noch heutigen Tages bei Spongien) als Verdauungszellen fungirten, ihre Rolle zum Auffangen der abgestorbenen, abgeschwächten Körpertheile, sowie verschiedenartiger fremder Eindringlinge beibehalten haben. Wenn wir einen Blick auf die genealogische Entwickelung solcher Phagocyten werfen, so müssen wir folgende Hauptmomente constatiren. Ein vollständiger Mangel der mesodermalen Phagocyten kann nur für einige niedere Thiere, wie z. B. die meisten Craspedoten Medusen, Sagitta, vielleicht Nematoden und noch einige kleinere Gruppen angenommen werden; die allergrösste Anzahl der Wirbellosen besitzt solche entweder in Form beweglicher Bindegewebszellen, Blutkörperchen oder Peritonealzellen. Bei den niederen blutlosen Thieren, wie Spongien, Acalephen und den meisten anderen Coelenteraten, erscheinen die mesodermalen Phagocyten als rhizopodenartige Zellen des Schleimgewebes; bei den höher organisirten Thieren mit einer entwickelten Peritonealhöhle oder mit Blut führenden Organen sehen wir solche Phagocyten vorzugsweise als lymphoide Zellen und Blutkörperchen auftreten (die letzteren kommen bei Wirbellosen bekanntlich nur als farblose, bewegliche, den Leucocyten der Wirbelthiere entsprechende Zellen vor). Bei Amphioxus sind sie hauptsächlich durch beweg-

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

liche Bindegewebszellen vertreten, während sie bei sämmtlichen übrigen Wirbelthieren als Bindegewebszellen und Leucocyten erscheinen. Das Phagocytensystem erfährt bei diesem höchsten Thiertypus insofern eine Vervollkommnung, als es sich mit besonderen drüsigen Organen, wie Lymphdrüsen, die Milz etc. bereichert. Wenn wir die therapeutische Rolle der Phagocyten im Princip anerkennen, so müssen wir dieselbe auch auf Organe ausdehnen, welche grosse Phagocytenansammlungen repräsentiren. Unter diesen nimmt die Milz den ersten Rang an, zumal ihre nahe Beziehung zu Infectionskrankheiten bereits seit lange die Aufmerksamkeit der Aerzte auf sich gezogen hat. Als ein Organ, in welches bekanntlich die Fremdkörper vorzugsweise importirt werden, und welches zugleich mit Phagocyten überfüllt ist, muss dasselbe eine bedeutende Rolle im Kampfe zwischen Bacterien und dem Wirbelthierkörper spielen. Deshalb ist es nicht zu verwundern, dass „entmilzte Thiere grössere Disposition zur Lungenentzündung zu haben scheinen,“ [1]) was möglicherweise auch auf andere Infectionskrankheiten einmal auszudehnen sein wird. Die von Ph. Stöhr constatirte massenhafte Auswanderung der Leucocyten aus den Tonsillen, an der Bronchialschleimhaut etc. steht vielleicht auch in Beziehung zur angegebenen Rolle dieser Phagocyten.

Der auseinandergesetze Gesichtspunkt kann uns auch beim näheren Eingehen in das Wesen des Entzündungsprocesses eine gewisse Hilfe leisten. Da die Entzündungserscheinungen der Wirbelthiere einen sehr verwickelten Complex von Vorgängen darbieten und da es bei diesen Thieren unmöglich ist, die einzelnen Factoren genügend auszuschliessen, so glaubte ich bessere Resultate bei den niederen Wirbellosen zu erhalten. Unter den letzteren giebt es genug Repräsentanten, welche eines Circulationssystemes vollständig entbehren und welche gar kein, oder nur ein schwach differenzirtes Nervensystem besitzen. Dabei sind manche Wirbellosen so durchsichtig, dass sie ganz besonders geeignet für eine derartige Untersuchung sind. Als allgemeines Resultat hat es sich nun ergeben, dass auf Einführung von Splittern oder auf andere Verletzungen der Organismus vermittelst seiner mesodermalen Phagocyten reagirt, welche sich um den Fremdkörper oder die verletzte Stelle in grosser Quantität ansammeln. Wenn wir irgend einen zugespitzten Körper in die Gallerte einer Rhizostoma oder einer Bipinnaria einführen, so wird am andern Tage der fremde Gegenstand ganz von Bindegewebszellen umgeben, ohne dass man dabei an eine Mitwirkung des Nerven- oder Blutgefässsystems denken könnte. Wenn wir dagegen einen Gliederfüssler oder einen Mollusk verletzen, so findet eine ganz gleiche Ansammlung von Blutkörperchen statt, welche die Hauptphagocyten dieser Thiere darstellen.

[1]) Mosler, über die Folgen der Milzextirpation, Deutsche medic. Wochenschr. 1884, No. 22 p. 338.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Dasselbe Resultat wird erlangt sowohl in den Fällen, wo die betreffenden Thiere Blutgefässe besitzen (z. B. bei Gasteropoden), als auch in solchen, wo das gesammte Circulationssystem nur aus einem Herzen (Daphniden) besteht. Die Ringelwürmer, welche ein geschlossenes Blutgefässsystem aufweisen, reagiren auf traumatische Eingriffe ebenfalls durch Absendung von Phagocyten. So werden eingeführte Fremdkörper bei Terebella von lymphoiden Zellen umwickelt, welche in der Leibeshöhle circuliren, während die naheliegenden Blutgefässe sich dabei durchaus passiv verhalten. Bei Nais proboscidea sah ich oft junge Gordinslarven sich in nächster Nähe von Blutgefässen einnisten; wärend die letzteren vollständig intact blieben, reagirte der Organismus durch Ausschicken von Peritonealzellen, welche schliesslich, wie ich bereits oben erwähnte, den Eindringling allseitig umwuchsen.

Aus den mitgetheilten Ergebnissen ist der Schluss zu ziehen, dass das ursprünglichste Moment der Reaction gegen Eingriffe in einer Ansammlung von Phagocyten um den fremden Gegenstand, resp. um die verletzte Stelle, besteht, in einer Phagocytosis, welche unabhängig von etwaigen Nerveneinflüssen oder von den Beschaffenheiten der Gefässwandung erfolgt. Der Sinn dieser Erscheinung lässt sich aus der oben angegebenen Rolle der Phagocyten leicht begreifen. Die letzteren sammeln sich um den Fremdkörper oder am Rande einer Wunde an, weil sie in beiden Fällen auf Gegenstände stossen, welche sie auffressen können. Die vorbeikriechenden Bindegewebszellen ziehen bei der Berührung mit einem Splitter, oder einem Stücke verletzten Organes, ihre Ausläufer ein, bleiben stehen und fangen an zu fressen; ganz dasselbe thun auch die amöboiden Blutkörperchen, wenn sie aus dem lacunären Blutstrom zur verletzten Stelle gelangen. Wird der eingeführte Fremdkörper mit Carminpulver bestreut, so werden die Farbstoffkörnchen von Phagocyten einzeln oder gruppenweise aufgenommen, während der grössere Gegenstand von einer bedeutenden Anzahl Phagocyten umgeben wird. Die letzteren verschmelzen dabei oft zu Plasmodien, welche die sog. Riesenzellen der Pathologen repräsentiren. Dass es sich bei dem Kampfe einzelner Phagocyten gegen zerstreute Pilzzellen oder beim Auffressen des eingespritzten Carminpulvers einerseits und der Phagocytenansammlung um grössere Gegenstände andererseits wesentlich um ein und dasselbe handelt, leuchtet von selbst ein. Alle möglichen Uebergänge beweisen dies zur Genüge. Auch ist daran zu erinnern, dass bei Spongien dieselben Mesodermphagocyten, welche bei der normalen Nahrungsaufnahme fungiren, auch bei der Reaction gegen Fremdkörper thätig sind: bringt man einen Splitter in den Schwamm herein, so wird er ebenso wie ein grösseres Stück Nahrung behandelt.

Die reactive Phagocytenansammlung bei Wirbellosen zeigt eine auffallende Aehnlichkeit mit einer echten exsudativen Ent-

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

zündung der Wirbelthiere. Wenn wir sehen, dass auf die Einführung eines Fremdkörpers oder auf eine andere Läsion der Organismus verschiedenartigster Wirbellosen (mögen die letzteren Nerven und Gefässe haben oder nicht) stets durch Ansammlung der Phagocyten antwortet und dass auch bei Wirbelthieren an der entzündeten Stelle regelmässig amöboide Zellen auftreten, welche sich ganz gleich gegen die Entzündungsursache verhalten, so können wir die wesentliche Aehnlichkeit beider Processe nicht verkennen. Die nähere Untersuchung der Entzündungserscheinungen bei durchsichtigeren Amphibienlarven kann diese Schlussfolgerung noch besser unterstützen. Bei geringen Läsionen am Schwanze der Tritonlarven erfolgt die entzündliche Reaction ausschliesslich von Seite der sternförmigen Bindegewebszellen, welche als wahre Phagocyten ihre Ausläufer einziehen und die Entzündungsursache auffressen. Der Vorgang ist demjenigen durchaus entsprechend, welcher in der Gallerte einer Rhizostoma oder Bipinnaria nach Einführung eines Fremdkörpers stattfindet. Erst bei stärkeren Verletzungen am Schwanze der Tritonlarven sehen wir eine Betheiligung des Gefässsystems in der Entzündungsreaction auftreten, welche sich in dem bekannten Emigrationsprocesse der weissen Blutkörperchen offenbart. Wir können somit die schrittweise Vervollkommnung des Entzündungsprocesses verfolgen und denselben in letzter Instanz auf eine einfache Phagocytenansammlung um den Reizkörper zurückführen. Während bei Spongien die Entzündungsreaction und die normale Nahrungsaufnahme im Mesoderm den geringsten Unterschied aufweisen, differenziren sich beide Erscheinungen im Laufe ihrer genealogischen Entwickelung in einer stetigen Progression. Bei einigen niederen Wirbellosen, wie z. B. bei vielen Coelenteraten, besteht die Entzündung in einer Aufnahme der Reizstoffe durch Mesodermphagocyten, während die normale Nahrungsaufnahme ausschliesslich von Entodermphagocyten besorgt wird. Bei höheren Wirbellosen wird die intracelluläre Verdauung im Entoderm theilweise oder ganz durch enzymatische ersetzt, wogegen sie im Mesoderm stets in ihrer ursprünglichen Form bei der Entzündnng und der normalen und pathologischen Atrophie verwendet wird. Bei Wirbelthieren reichen für die Reaction in der Mehrzahl der Fälle die Bindegewebsphagocyten nicht aus und es werden Leucocyten aus dem Blute hinzugezogen. Diesen Process denke ich mir als Folge einer lebendigen Verbindung zwischen Bindegewebsphagocyten und der Endothelwand, welche ebenfalls aus contractionsfähigen Elementen zusammengesetzt ist. Bei geringen Läsionen, wo die Bindegewebszellen allein ausreichen (wie es für den Schwanz der Tritonlarven hervorgehoben wurde), ist die Einwirkung auf die Gefässwand eine zu schwache, um einen solchen Zustand der letzteren hervorzurufen, welcher eine Emigration ermöglicht; nur bei stärkeren Affectionen wird die Endothelwand in den Reactionsprocess herbeigezogen, wobei

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

sie active Auswanderung der Leucocyten begünstigt. Auf diese Weise lässt sich erklären, dass durch eine stufenweise Mitbetheiligung der Bindegewebsphagocyten und mit ihrer Vermittelung auch der Endothelzellen eine Auswanderung sogar aus solchen Gefässen stattfinden kann, welche von der Entzündungsursache weit entfernt liegen.

Wenn man die zuletzt gegebenen Erörterungen für nichts als eine Hypothese ansehen darf, so wird man in dem Zurückführen der entzündlichen Reaction auf eine Ansammlung von Mesodermphagocyten um den Reizkörper, resp. auf die Vorgänge der intracellulären Verdauung, eine auf vergleichend pathologischem Wege begründete Schlussfolgerung erblicken. Damit ist aber das wesentlichste und genealogisch ursprünglichste Moment des Entzündungsprocesses angedeutet. Wir sehen nunmehr, dass es sich bei der Betheiligung der amöboiden Zellen um einen activen Vorgang handelt, wie es bereits viele Pathologen annahmen, was aber gerade die Theoretiker der Entzündung nicht anerkennen wollten. Wir sehen ferner, dass die Betheiligung der Gefässwand eine secundäre, verhältnissmässig spät erworbene Erscheinung repräsentirt, welcher man folglich keineswegs die hohe principielle Bedeutung zuschreiben darf, wie solche von Samuel und Cohnheim angenommen wird. Im Gegensatz zur Lehre dieser beiden Pathologen ist die Entzündung nicht als ein passiver, rein chemisch-physikalischer Process, sondern vielmehr als Resultat einer activen Thätigkeit lebender Zellen im cellularpathologischen Sinne aufzufassen. Von diesem Gesichtspunkte ist die Entzündung, wenn wir dieselbe als eine allgemeine Reactionserscheinung der ein Mesoderm besitzenden Thiere betrachten, ihrem Wesen nach ein Kampf der Phagocyten gegen local angesammelte Reizstoffe, mögen die letzteren Krankheitsursachen sein (abgestorbene Gewebe, Spaltpilze und andere Fremdkörper) oder für die Intregität des Organismus höchst werthvolle Bestandtheile (z. B. abgeschwächte Nervenzellen) repräsentiren. Im ersteren Falle wirkt die Entzündung heilsam, da sie vermittelst der angesammelten Phagocyten den Krankheitserreger vernichtet, im letzteren dagegen kann sie auch sehr schädlich werden.

Indem wir den Mesodermphagocyten eine Hauptrolle in den Entzündungserscheinungen vindiciren und da wir ausserdem wissen, dass bewegliche Zellen gegen Temperaturen sehr empfindlich sind, so können wir daraus schon a priori an einen intimen Zusammenhang zwischen Phagocytenthätigkeit uud Temperaturwechsel denken. Seit den Untersuchungen von Max Schultze ist bekannt, dass weisse Blutkörperchen durch Erwärmung bis 45 —46° C. in eine regere Beweglichkeit versetzt werden, woraus zu schliessen ist, dass Fiebertemperaturen eine Erhöhung der Phagocytenthätigkeit zur Folge haben müssen. Darauf weist das Einwandern der Phagocyten bei fieberhaften Krankheiten in die Muskeln und das Gehirn hin, worauf ein Auffressen der

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

abgewächten Gewebstheile dieser Organe erfolgt; auch ist es bekannt, dass bei vielen solchen Krankheiten eine vergrösserte Menge blutkörperchenhaltiger Zellen zu finden ist. Dies Alles führt uns zur Vermuthung, dass Fiebertemperaturen bei Infectionskrankheiten den Kampf der Phagocyten gegen parasitische Krankheitserreger erleichtern, resp. dass diese Temperaturen nach dem Nützlichkeitsprincipe im Organismus der warmblütigen Wirbelthiere fixirt wurden. Diese Annahme findet eine Unterstützung auch in der neuerdings durch Alexander[1]) constatirten Thatsache, dass nach der Temperaturabnahme in Folge des Antipyrins die Anzahl der Spirochaeten beim Recurrens zunimmt.

Es ist in den neueren Zeiten oft die Ansicht ausgesprochen worden, dass Fiebertemperaturen eine zweckmässige Einrichtung behufs Entfernung der Krankheitserreger repräsentiren. Man dachte sich aber dabei, dass die erhöhte Wärme direct auf die letzteren einwirkt und sie durch stärkere Oxydation eliminirt. Eine nähere Betrachtung zeigt uns indessen, dass die vorhandenen Thatsachen gegen eine solche Annahme sprechen. So setzten die Recurrensspirochaeten ihre normalen Bewegungen noch bei solchen Temperaturen fort (60° C. nach Litten, 48° C. nach Moczuskofsky), welche die höchste Fieberhitze weit übersteigt. Die abschwächende Wirkung der hohen Temperatur von 42—43° C. auf Milzbrandbacillen fängt erst nach Verlauf mehrerer (etwa sechs) Tagen an, während es bekanntlich eine viel kürzere Zeit nothwendig ist, um viele Thiere mit Bacteridien zu tödten. Selbst die für Temperaturen empfindlichsten Tuberkelbacillen ertragen die höchste Fieberhitze. Obwohl, nach der Angabe Koch's, die Entwickelung dieser Bacillen durch eine im Laufe von drei Wochen auf 42° C. unterhaltene Temperatur unterdrückt wird, so sind doch Hühner (deren normale Temperatur Koch selbst als 42° C. bestimmt) der Tuberkulose sehr ausgesetzt. Die Theorie, nach welcher die Fieberhitze die Bacterien direct ertödtet, stösst somit auf ernste Hindernisse, welche durch die Annahme, dass die Temperaturerhöhung dabei eine indirecte, auf Phagocytenthätigkeit gerichtete Wirkung übt, beseitigt werden. Daneben muss noch berücksichtigt werden, dass der Temperaturwechsel, welcher ausser Stande ist, die Bacterien zu ertödten oder zum Stillstand zu bringen, einen Einfluss auf ihre secretorische Thätigkeit haben kann, so dass, wenn sie zuvor von Phagocyten vermieden wurden, sie nach der Temperatureinwirkung von ihnen aufgefressen werden können. Die von mir anderswo erörterten Verhältnisse der Phagocyten zu Bacteridien zeigen uns, dass der Kampf zwischen beiden eine ziemlich complicirte Erscheinung ist und vom Temperaturwechsel stark beeinflusst wird. Wenn die Hühner bei ihrer Normaltemperatur (42° C.) in vielen

[1]) Bresl. ärztl. Zeitschr. 1884. No 11.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Fällen gegen Milzbrand unempfindlich sind, bei der künstlichen Abkühlung dagegen sich leicht inficiren, so ist es, aus oben angegebenen Gründen, nicht als Folge der bacteridientödtenden Temperatur von 42° C. zu erklären, wie es früher schon Koch bemerkte. Wahrscheinlicher ist es dagegen, dass in diesem Falle die Phagocyten bei 42° C. ihre prophylactische Rolle gut erfüllen können, während sie bei der künstlichen Abkühlung nur schwach reagiren. Wenn auf der anderen Seite die Frösche und Eidechsen bei Zimmertemperatur gegen Milzbrand immun, bei der Erwärmung über 30° C. dagegen empfindlich sind, so ist in diesen Fällen die Vermuthung gerechtfertigt, dass unter dem Einflusse der für Bacteridien passendsten Temperaturen ihre secretorische Thätigkeit erhöht wird, weshalb sie dabei grössere Quantitäten des Stoffes ausscheiden, welcher sie gegen Phagocyten schützt.

Wenn wir die Erörterungen über die Beziehungen der Temperaturen zur Phagocytenthätigkeit vorläufig als rein hypothetische Andeutungen ausgeben, so halte ich doch den Satz, dass die intracelluläre Verdauung der Phagocyten eine hervorragende Rolle in pathologischen Processen spielt, indem durch sie Krankheitserreger und andere Körper aufgefressen werden und sie den wesentlichsten Anstoss zur Entzündungsreaction giebt, für festgestellt. Dies einmal angenommen, lassen sich mehrere Erscheinungen etwas begreiflicher machen. So z. B. die auffallende Verjüngung des Organismus nach Typhen, d. h. Krankheiten, welche sich durch erhöhte Thätigkeit der Phagocyten auszeichnen und das Auffressen der schwächsten resp. das Uebrigbleiben der stärksten Gewebeelemente nach sich ziehen. Wenn das Auffressen der Muskelfasern beim Abdominaltyphus die grösste Aehnlichkeit mit demselben Processe bei der Froschmetamorphose darbietet, so ist überhaupt eine histologische Analogie zwischen Typhen und Verwandlung nicht zu verkennen, was seinen Grund darin hat, dass in beiden Erscheinungen die Phagocytenthätigkeit eine hervorragende Rolle spielt. Auch ist die therapeutische Bedeutung der acuten Entzündung als Mittel gegen eine chronische begreiflicher, da durch die erstere eine grosse Anzahl Phagocyten auf den Kampfplatz herbeigezogen wird. Von diesem Standpunkte ist die Ansicht von Binz, nach welcher die Therapie eine mögliche Hemmung der Leucocyten durch Anwendung ihre Bewegungen paralysirender Mittel zu erzielen ist, nur für die Fälle einzuschränken, wo Phagocyten für die Integrität des Ganzen wichtige Elemente auffressen, wie z. B. bei atrophischen Krankheiten des Centralnervensystems. In der Mehrzahl der Fälle dagegen, wo die Phagocyten, in dem Kampfe gegen Krankheitserreger, für das Ganze arbeiten, muss ihre Thätigkeit vielmehr noch erhöht werden.



Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur