

Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen

Elie Metchnikoff

▶ **To cite this version:**

Elie Metchnikoff. Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medecin, 1888, 113, pp.63-94. pasteur-00724023

HAL Id: pasteur-00724023
https://pasteur.hal.science/pasteur-00724023

Submitted on 16 Aug 2012

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.

IV.

Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen.

Von Elias Metschnikoff in Odessa.

(Hierzu Taf. IV — V.)

Mit der Frage über die Bedeutung zelliger Elemente im Kampfe des Organismus gegen parasitische Krankheitserreger beschäftigt, musste ich eine ganz besondere Aufmerksamkeit den Vorgängen bei Tuberculose widmen und zwar nicht nur deshalb, weil diese Infectionskrankheit an sich so bedeutungsvoll ist, sondern noch aus dem Grunde, weil der Zellenkampf gegen Tuberkelbakterien für die ganze Phagocytenfrage eine besondere Wichtigkeit gewinnt. In meinen vorhergehenden Arbeiten suchte ich zu zeigen, inwiefern die in der Regel mit Genesung endigenden Krankheiten, wie Erysipel und Recurrens, den Postulaten der Theorie entsprechen; diesmal will ich versuchen darzulegen, in welcher Weise eine gewöhnlich zum Tode führende Krankheit mit den Principien der Phagocytenlehre harmonirt.

Einige Erscheinungen aus dem uns interessirenden Gebiete sind bereits vom ersten Entdecker der Tuberkelbakterien — Rob. Koch — wahrgenommen worden. Wir finden darüber Folgendes in seiner klassischen Abhandlung[1]): „Man trifft nicht selten in einer Riesenzelle einen Bacillus, welcher nicht mehr so intensiv gefärbt wird, wie andere Bacillen in benachbarten Riesenzellen; auch habe ich solche Fälle gesehen, in denen die Riesenzelle einen dunkel und kräftig gefärbten Bacillus und daneben einen zweiten sehr blassen Bacillus enthielt, welcher ohne besondere Aufmerksamkeit übersehen wäre. Ferner sind mir bisweilen sporenhaltige Bacillen im Innern von Riesenzellen begegnet. Aus alle dem schliesse ich, dass die Riesenzelle ein ziemlich dauer-

[1]) Die Aetiologie der Tuberculose. Mittheilungen aus dem k. Gesundheitsamte. Bd. II. 1884. S. 21.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

haftes Gebilde ist, dass dagegen die Bacillen gewöhnlich eine geringere Lebensdauer besitzen und sich nur dadurch längere Zeit in den Riesenzellen erhalten können, dass einer absterbenden Generation immer eine neue folgt. Mitunter kommen sie dann im Innern der Riesenzelle zur Sporenbildung und hinterlassen in diesem Falle nach ihrem Verschwinden die Keime für eine spätere Nachkommenschaft. Oft genug scheint aber auch die Vegetation der Bacillen in der Zelle abzusterben und die leere Riesenzelle bleibt dann als ein Merkmal des früheren Vorhandenseins der Bacillen zurück."

Die von R. Koch wahrgenommenen Erscheinungen deutete ich bereits in meiner Arbeit über die Sprosspilzkrankheit der Daphnien [1]) im Sinne der Phagocytenlehre, indem ich dieselben so auffasste, „dass Riesenzellen Bacillen auffressen und sie dann ertödten". In meinem Aufsatze über Milzbrand [2]), welcher bald nach dem Erscheinen der ausführlichen Abhandlung von R. Koch über Tuberculose geschrieben wurde, suchte ich diese Deutung weiter zu stützen, indem ich mich allein auf die Beobachtungen des Meisters der modernen Bakteriologie berief. Das Blasswerden der Bacillen in Riesenzellen glaubte ich nicht durch kurze Lebensdauer, bezw. durch natürlichen Tod der Bakterien erklären zu können, wie es von R. Koch geschehen war, sondern schrieb es dem phagocytären Einflusse der Riesenzelle zu. Ich glaubte, „dass, wenn das Absterben lediglich durch die kurze Lebensdauer der Bacillen bedingt wäre, es auch sonst, d. h. ausserhalb der Zellen und in Culturen solche blasse Bacillen geben müsste; einem Forscher, wie Koch, würden sie gewiss nicht entgangen sein." Eigene Beobachtungen über die betreffenden Verhältnisse besass ich damals — im Jahre 1884 — noch nicht und es musste gerade ganz besonders wünschenswerth sein, die letzteren einer speciellen Prüfung zu unterwerfen, da die Erfahrungen von Koch mehr beiläufig gewonnen wurden, ohne dass die Frage von einem speciellen Standpunkte aus geprüft worden wäre.

Eine solche Prüfung wurde auch bald von Baumgarten [3])

[1]) Dieses Archiv Bd. 96. 1884. S. 191.

[2]) Dieses Archiv Bd. 97. 1884. S. 518 ff.

[3]) Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. IX. 1885. S. 134 Anm. 1, sowie: Baumgarten, Ueber Tuberkel und Tuberculose. Berlin 1885. S. 42.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

vorgenommen, welcher indessen nicht nur meine Deutung der Wahrnehmungen Koch's, sondern auch die letzteren selbst zurückweisen zu müssen glaubte. Während Koch abgestorbene, blass gefärbte Bacillen „nicht selten" in Riesenzellen fand, konnte Baumgarten „von irgend welchen regressiven Metamorphosen der in die lebenden Tuberkelzellen eingeschlossenen Bacillen nicht die geringsten Andeutungen jemals wahrnehmen (auch nicht an den nach Perlsuchtimpfung so reichlich auftretenden bacillenhaltigen Riesenzellen)". Diese Wahrnehmungen benutzte Baumgarten speciell gegen die Phagocytenlehre, wie er dies in der neuesten Lieferung seiner „Pathologischen Mykologie" [1]) ausdrücklich wiederholt.

Bei meinen Untersuchungen über Tuberculose — eine Krankheit, welche, trotz ihres mörderischen Ausganges, doch gewöhnlich einen chronischen Charakter annimmt — musste ich selbstverständlich den Beziehungen zwischen Körperzellen und Bakterien meine besondere Aufmerksamkeit widmen. Indem ich die ausführliche Publication meiner sämmtlichen Erfahrungen auf diesem Gebiete auf eine andere Gelegenheit verschiebe (da ich gerne dieselben zusammen mit den übrigen Kapiteln der „Biologie der Phagocyten" herausgeben möchte, falls es mir überhaupt gelingt, diese grössere Arbeit zu Ende zu bringen), will ich in diesem Aufsatze speciell den Kampf der Riesenzellen gegen Tuberkelbakterien berücksichtigen, — eine Erscheinung, welche unbedingt durch Abbildungen erläutert werden muss.

Vor Allem müssen wir uns etwas näher mit beiden kämpfenden Parteien bekannt machen. Der Angreifer ist der seit der epochemachenden Entdeckung R. Koch's allgemein bekannte Tuberkelbacillus. Als Parasit im Thierkörper erscheint er auch gewöhnlich in Stäbchenform, wobei er sich entweder in toto färbt oder mehr oder weniger ungefärbte Lücken aufweist. Bisweilen verlängert er sich zu kurzen dünnen Fäden, welche meistens gekrümmt verlaufen. Die längsten solcher Gebilde habe ich in phthisischen Sputa des Menschen (Fig. 1, b) und auch im Milzsaft tuberculöser Sperlinge (Fig. 2) beobachtet. Es erweist sich somit, dass der Tuberkelparasit, wie die meisten

[1]) Lehrbuch der pathol. Mykologie. Zweite Hälfte. 1887. S. 569.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

übrigen Bacillen, nicht ein Endstadium, sondern nur einen Zustand im Entwickelungscyclus einer Fadenbakterie repräsentirt. In der grössten Mehrzahl der Fälle bleibt der mit abgerundeten Enden versehene Bacillus, bezw. dessen Faden, mehr oder weniger schlank; ausnahmsweise aber erscheint derselbe in Form verhältnissmässig dicker Stäbchen, welche dann nur zum Theil gefärbt werden können, wie ich dies in Lungentuberkeln bei einem 6 Monate nach der künstlichen Infection (in die vordere Augenkammer) getödteten Kaninchen beobachtete (Fig. 4).

In den Culturen ist die Formgestalt der Tuberkelbakterien eine weit mannichfaltigere. Obwohl die gewöhnliche Bacillenform auch in den auf erhärtetem Blutserum oder Glycerinagar (nach dem Vorgange von Roux und Nocard) angelegten Culturen vorherrscht, so kommen dabei doch nicht selten andere Gestalten vor, welche sich durch kleinere Dimensionen auszeichnen. Bisweilen erscheinen die Tuberkelbakterien als kurze, oft zu zwei vereinigte, abgerundete Glieder (Fig. 3), welche dann an das alte Genus Bacterium und namentlich an Bact. termo erinnern. Ganz kugelrunde kokkenförmige Glieder konnte ich nicht wahrnehmen, während die nur etwas in's Ovale übergehenden sehr häufig waren. Einige Variationen solcher Gestalten, welche an die Lanzettform erinnerten (Fig. 6), liessen sich ebenfalls beobachten. Die regelmässig abgekürzten Tuberkelbakterien, welche oft ganze Culturen ausmachten, konnten bei der Züchtung sowohl bei niedrigeren Temperaturen (z. B. bei 36° C.), als auch bei höheren (42°) aufgefunden werden.

Viel auffallender sind die Formvariationen, welche nach längerem Wachsthum der Colonien vorkommen und welche in die Kategorie der sog. Involutionsformen einzureihen sind. Roux und Nocard[1]) fanden bereits „in einer mehrere Monate alten Cultur verlängerte und aufgetriebene Formen, worunter einige etwas wie eine am Ende verdickte laterale Knospe, welche unter rechtem Winkel auf dem Hauptbacillus angesetzt war, aufwiesen“. Bei fortgesetzter Cultur unter höheren Temperaturen (ich benutzte meistentheils die von 43,6°) geht die Entwickelung solcher Formen noch viel weiter. Bereits ungefähr 20 Tage nach

[1]) Annales de l'Institut Pasteur. No. 1. 1887. p. 24.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

der Aussaat erscheinen zwischen gewöhnlichen Bacillen mehrere merklich verlängert, dabei auch etwas verdickt; indem sich solche Stäbchen in der Regel intensiver färben, werden sie dann besonders auffallend durch das Auftreiben ihrer beiden Enden, was ihnen eine ganz eigenartige Gestalt verleiht (Fig. 20 d). In älteren, namentlich in 3 Monate alten Culturen erscheint der Kreis solcher Formen bei weitem viel mannichfaltiger und es tritt eine Reihe von Stadien auf, welche sich in folgendes Schema zusammenbringen lässt: Die sehr stark verlängerten, an beiden Enden mehr oder weniger stark angeschwollenen Bacillen treiben zunächst in ihrer Mitte (Fig. 20 g) eine kleine Knospe, welcher sich noch mehrere andere anschliessen (l, m, n, o, p), so dass schliesslich eine verzweigte Colonie entsteht, deren Zweige gewöhnlich an ihrem freien Ende beulenförmig angeschwollen sind. In selteneren Fällen erzeugen die verlängerten Knospen erster Generation noch weitere Triebe, welche sich entweder von der Mutterknospe terminal ablösen (Fig. 20 s, n, n′) oder, als Seitenknospen, einen neuen Zweig bilden (t). Gewöhnlich bleiben ganze Stöcke bestehen, oder es theilen sich dieselben in zwei oder mehrere Abschnitte, wodurch solche Gestalten entstehen, wie die der Fig. 20 h, wo die Knospe nicht in der Mitte, sondern an einem Ende befestigt ist; oder der Fig. 20 n, wo sich nur ein Theil des ursprünglichen Bacillus mit zwei lateralen und einer terminalen Knospe (n′) abgelöst hat. An der Zusammengehörigkeit sämmtlicher beschriebenen Formen kann kein Zweifel bestehen und zwar nicht nur deshalb, weil alle möglichen Uebergangsstadien reichlich vorkommen, sondern noch aus dem Umstande, dass durch die massenhafte Entwickelung der Knospungsformen die charakteristische makroskopische Gestalt der Culturen nicht im mindesten alterirt wird, namentlich aber wegen der Thatsache, dass alle beschriebenen Stadien sich vollkommen gleich zu Farbstoffen verhalten, indem sie die Grundfarbe (Fuchsin) auch nach Behandlung mit anderer Farbe (Methylenblau) vollständig behalten.

Obwohl es nicht zu bezweifeln ist, dass die eigenthümlichen verlängerten und verzweigten Tuberkelbakterien in die Kategorie der sog. Involutionsformen gehören, so soll damit keineswegs gesagt werden, dass sie als Degenerationszustände aufzufassen

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

wären. Es haben schon früher mehrere Autoren, darunter Hansen, die Ansicht ausgesprochen, dass einige der sog. Involutionsformen in den Kreis normaler Entwickelung der Bakterien gehören. Der Befund von ganz regelmässigen Stadien bei Tuberkelbakterien, welche von Knospungsvorgängen begleitet werden, beweist uns deutlich, dass es sich wirklich um nichts weniger als eine Rückbildung handelt. Der Umstand, dass solche Stadien unter Bedingungen auftreten, welche der gewöhnlichen Entwickelung der Bakterien ungünstig sind, kann durchaus nicht als Einwand dienen, zumal wir ganz analoge Erscheinungen bei niederen Pflanzen kennen, wie z. B. die Entwickelung der Sporenfrüchte von Penicillum glaucum (nach Brefeld).

Aus den mitgetheilten Thatsachen kann man u. A. sehen, dass die Vermehrung durch Knospung der Familie der Bacteriaceen keineswegs so principiell abgeht, wie es gewöhnlich angenommen wird, ein Umstand, welcher einmal möglicherweise für die nähere Bestimmung der morphologischen Verwandtschaften dieser Organismen verwerthet werden wird.

Was den Bau der Tuberkelbakterien betrifft, so muss ich hier vor Allem die Existenz einer sehr festen Membran betonen. Die letztere lässt sich zwar nicht direct unter dem Mikroskope beobachten, indessen deuten auf ihr Vorhandensein mancherlei Umstände und vor Allem die bekannte Resistenzfähigkeit der Tuberkelbakterien den Farbstoffen gegenüber. Eine feste Hülle ist schon von Ehrlich angenommen, von anderen Beobachtern (neuerdings z. B. von Unna) dagegen in Zweifel gezogen worden. Bei der Schwierigkeit, die Frage an einem so kleinen Objecte, selbst wenn man die grössten verzweigten Stadien zu Rathe zieht, zu entscheiden, muss man Analogien zur Hülfe nehmen. Diese zeigen uns, dass ganz verschiedenartige Objecte sich vollkommen gleich wie Tuberkelbakterien zu Farbstoffen verhalten, falls sie mit einer festen Hülle umgeben sind. Es ist bekannt, dass bei Doppelfärbung die Sporen von Bakterien und Schimmelpilzen den Grundfarbstoff behalten. Ganz dasselbe zeigen die Coccidien der Kaninchenleber, die Eier verschiedener Helminthen und auch die letzteren selbst. Am bequemsten für die Untersuchung sind die eingekapselten Trematoden, da sie in unversehrtem Zustande ebenfalls die Tuberkelbacillen-

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

färbung zeigen; zerreisst man aber die harten Bedeckungen und befreit die inneren Organe, dann sieht man die letzteren die Nachfärbung annehmen. — Die intensivere Färbung der knospenden Stadien bei Tuberkelbakterien erlaubt demnach die Schlussfolgerung, dass die Hülle dieser verhältnissmässig colossalen Formen viel fester als bei Bacillen ist.

Obwohl die Knospungsstadien im Verhältniss zu gewöhnlichen Bacillenformen ganz colossale Objecte darstellen, so konnte ich an ihnen doch nichts von einer bestimmten Gliederung wahrnehmen. Alles, was in letzterer Zeit über die Zusammensetzung der Tuberkelbacillen aus Kokken (z. B. von Lutz, Heidenreich) behauptet wurde, findet in meinen Untersuchungen über Tuberkelbakterien überhaupt und die Knospungsstadien insbesondere keine Stütze. Bei den verzweigten Formen sieht man oft einen schwammigen vacuolenhaltigen Protoplasmainhalt, wie er in so vielen ächten Pilzzellen vorkommt; ausserdem findet man auch hie und da eingestreute, dunkel tingirte Körner, welche unregelmässig contourirt sind und keine besondere morphologische Bedeutung zeigen. Das so oft gesehene Zerfallen der Tuberkelbacillen in einzelne, durch ungefärbte Zwischenräume abgetrennte Körner lässt sich, meiner Meinung nach, am besten in der Weise auffassen, dass im Bacillus sich eine Reihe körnerartiger Reservestoffe bilden, welche, wie auch bei anderen Bakterien, keine Anilinfarben aufnehmen. Eine ähnliche Erscheinung lässt sich am bequemsten bei dem grossen B. Megatherium beobachten. Solche nicht färbbaren Körner bilden sich sehr häufig in den in Sputis enthaltenen Tuberkelbacillen, erscheinen aber auch in den Tuberkelmassen selbst. Am schärfsten konnte ich diese Gebilde in den Lungentuberkeln eines Kaninchens beobachten, welches 6 Monate nach der Infection getödtet wurde (Fig. 4). Wie ich die zwischenliegenden färbbaren Massen unmöglich für Kokken halten kann (so viel sie die letzteren auch simuliren mögen), so vermag ich auch die ungefärbten Lücken durchaus nicht für Sporen anzuerkennen. Wenn man bedenkt, dass die Dauerformen der Tuberkelbacillen lange nicht so lebenszähe wie diejenigen anderer, z. B. der Anthraxbacillen sind, ferner, dass die letzteren, trotz ihrer grossen Resistenz, bezw. der Festigkeit ihrer Membran, dennoch bei längerer Behandlung die Tuberkelbacillen-

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

färbung annehmen, so sollte man eher vermuthen, dass auch die Tuberkelsporen sich wie die übrigen zu den Farbstoffen verhalten würden. Die Thatsachen lehren uns aber, dass es nicht der Fall ist, denn auch nach längerem Kochen bleiben die farblosen Lücken ungefärbt. Als Sporen kann man mit grösserem Rechte kleine rundliche Körper ansehen, welche sich stärker tingiren, als der umgebende Zellinhalt, und in jeder Beziehung lebhaft an die Sporen mancher anderer Bakterien erinnern. Solche Sporen habe ich oft in Culturen, aber auch in den in Sputis vorkommenden Bacillen beobachtet. In kürzeren ovalen Gliedern fand ich regelmässig nur je eine Spore (Fig. 6), in stäbchenförmigen auch nur eine oder je zwei Sporen (Fig. 20 i, j), in verlängerten Tuberkelbakterien mehrere (Fig. 1 c). Von den oben beschriebenen färbbaren Körnchen unterscheiden sich die Sporen durch ihr viel regelmässigeres Auftreten und schärfere Contouren.

Bei der Unkenntniss so vieler wesentlichen Punkte aus der Morphologie der Bakterien ist es noch kaum zeitgemäss, die Frage nach der systematischen Stellung, bezw. wissenschaftlichen Benennung der Tuberkelbakterien aufzuwerfen. So viel kann man aber jetzt schon behaupten, dass die Bezeichnung „Bacillus tuberculosis“ nicht stichhaltig ist. Der Name Bacillus, welcher ganz gut für die Unterscheidung eines stäbchenförmigen Stadiums ist, darf nicht als ein Genusname gebraucht werden, zumal man unter „Bacillen“ gegenwärtig ganz verschiedene Bakterien in einen Haufen zusammenwirft. Wenn man sich an ausgebildetere Stadien hält und dabei bedenkt, dass die Tuberkelbakterien zu (obwohl auch kurzen) Fäden auszuwachsen im Stande sind und dabei sich von anderen analogen Formen (ausser den Leprabakterien) durch sehr feste Umhüllung auszeichnen, so würde man vielleicht eher die Bezeichnung Sclerothrix für das Genus und Sclerothrix Kochii für die Species der Tuberkelbakterien acceptiren können.

Die Tuberkelbakterien werden schon bei 42° C., noch mehr aber bei der Züchtung in höheren Temperaturen (43°—44°) abgeschwächt. Indem sie unter solchen Bedingungen viel langsamer, aber doch charakteristisch genug wachsen, werden sie schliesslich so abgeschwächt, dass sie sogar bei Meerschweinchen

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

nur einen localen Eiterungsprozess hervorrufen, ohne jemals eine allgemeine Infection zu erzeugen.

Ich muss noch mit einigen Worten der Absterbeverhältnisse der Tuberkelbakterien in Culturen gedenken. Obwohl sich in vielen Culturen sämmtliche Bacillen in gleicher Weise färben, so kommen doch gar nicht selten Fälle vor, wo ein Theil der Bakterien viel blasser als die Hauptmenge erscheint. Seltener konnte ich sogar constatiren, dass einige Bacillen die blaue Farbe (bei Nachfärbung mit Methylenblau) annahmen, während die grösste Anzahl roth gefärbt erschien. Auf ähnliche Verhältnisse ist bereits früher von Ehrlich[1]) hingewiesen worden. Solche Erscheinungen deuten darauf hin, dass schon in gewöhnlichen Culturen einige Bakterien zum Absterben kommen und sich dann so weit verändern, dass sie sich anders wie früher zu Farbstoffen verhalten. Indessen darf man nicht glauben, dass solche Veränderungen bald nach dem Tode zu Stande kommen, denn nicht allein die in Alkohol und anderen Medien aufbewahrten, sondern auch die durch mehrmaliges Kochen sicherlich getödteten und in Bouillon conservirten Tuberkelbacillen behalten noch lange ihre vollkommene Färbbarkeit. Deshalb dürfen nicht alle Bacillen für lebendig gehalten werden, wenn sie nur bei der Doppelfärbung den Grundton aufweisen. Diese Schlussfolgerung wird noch durch das Experiment bestätigt in den Fällen, wo normal sich färbende Tuberkelbacillen dennoch keine Culturen geben, wie es z. B. bei der Aussaat tuberculösen Eiters vorkommt.

Wenden wir uns nunmehr zu den Vertheidigern des Organismus. Diese werden bei tuberculösen Prozessen vorzugsweise (obwohl nicht ausschliesslich) durch Riesenzellen repräsentirt. Da die Untersuchung der letzteren zu unseren Zwecken eine verschiedenartige, oft etwas complicirte Technik voraussetzt, so will ich hier die hauptsächlichsten der gebrauchten Proceduren hervorheben. Zur Orientirung, sowie zur näheren Prüfung der an Bacillen hervorgerufenen Veränderungen dienen schon die nach gewöhnlicher Trockenmethode gewonnenen und mit Anilin-Fuchsin oder Carbol-Fuchsin und Methylenblau doppelt gefärbten Präpa-

[1]) Beiträge zur Theorie der Bacillenfärbung. Charité-Annalen 1886.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

rate. Wenn man mit genügender Schonung verfährt, so werden die zelligen Elemente, namentlich die Riesenzellen, sehr gut erhalten, so dass man sich in vielen Fällen eine richtige Vorstellung von dem Verhalten der Bacillen im Zellenleibe bilden kann. Für die meisten Zwecke sind indessen gute Schnitte geradezu unentbehrlich. Die Organe wurden zum Theil in Chromsäure, in Flemming'scher Flüssigkeit, grösstentheils aber in Alkohol conservirt und dann entweder direct oder nach Einbettung in Celloidin oder Paraffin geschnitten. Die mit dem Gefriermikrotom gewonnenen Schnitte sind insofern unbrauchbar, als bei dieser Methode das Protoplasma nicht scharf genug hervortritt; deshalb wurde, nach mehreren Versuchen, nur mit dem gewöhnlichen Lang'schen Mikrotome geschnitten. Zur Färbung wurden fast sämmtliche Methoden angewendet; als bei Weitem die beste hat sich aber eine von Dr. H. Kühne in Wiesbaden erfundene Methode ergeben. Die letztere habe ich aus erster Quelle erlernt und ich ergreife hier die Gelegenheit, Herrn Dr. Kühne auch öffentlich meinen innigsten Dank zu sagen. Da der Erfinder seine Methode noch nirgends beschrieben hat, so halte ich für durchaus nothwendig (natürlich mit Erlaubniss des Herrn Dr. Kühne), sie in kurzen Zügen hier anzugeben. Sie besteht in einer Combination von Fuchsinfärbung mit Hämatoxylin und einer hellen sauren Anilinfarbe — Auramin, wodurch die tuberculösen Gewebe dreifach gefärbt werden und zwar so, dass das Zellenprotoplasma gelblichgrau, die Zellkerne violett, die Tuberkelbacillen roth auftreten. Bei Entfärbung werden Säuren ganz vermieden. Der Schnitt kommt zunächst in starkes Hämatoxylin oder in eine schwächere Lösung von Extractum campechianum, nach Klein mit Alaun zubereitet. Der Farbenüberschuss wird dann durch mehr oder weniger langes Ausziehen in Wasser beseitigt und daraufhin das Wasser selbst durch kurzes Verweilen in absolutem Alkohol entfernt. Die veilchenblauen Schnitte werden dann auf etwa 2 Stunden in Fuchsin übertragen, welches folgendermaassen zubereitet wird: eine concentrirte alkoholische Fuchsinlösung wird mit einer Mischung aus gleichen Theilen einer 1procentigen Lösung von Ammon. carbon. und Thymolwasser versetzt. Nachdem die stark gefärbten Schnitte in Wasser abgespült und in Alkohol entwässert sind,

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

gelangen sie auf einige Minuten in Anilinöl, dann in Terpenthin und aus diesem auf ein paar Minuten in Xylol, um dann auf kurze Zeit in reines Anilinöl übertragen zu werden. Daraufhin werden sie in eine concentrirte Anilinöl-Auraminlösung übertragen, wo sie nun 10—15 Minuten verweilen müssen. Aus dieser kommen sie von Neuem in reines Anilinöl, dann in Terpenthin und Xylol und werden schliesslich in eine Xylollösung von Damarharz eingeschlossen. Die beschriebene Methode kann als beste nicht nur für die Untersuchungen der Tuberculose, sondern auch für die Erforschung der Beziehungen zwischen Zellen und verschiedenen anderen Bakterien dringend empfohlen werden.

Als bestes Object für die Erforschung der Riesenzellen, bezw. ihres Kampfes gegen Tuberkelbacillen habe ich unter verschiedenen von mir untersuchten warmblütigen Wirbelthieren ein Nagethier, — den gepelzten Ziesel, Spermophilus guttatus Temminck [1]) gefunden. Dieses Thier, welches während des grösseren Theils des Jahres schon in nächster Umgebung von Odessa leicht zu bekommen ist, gehört zu den gefürchtetsten Feinden unseres Ackerbaues und wird jährlich millionenweise vertilgt, was dieselben übrigens nicht hindert, trotzdem einen enormen Schaden anzustiften. Obwohl der Ziesel gegen Tuberkelbacillus nicht immun ist, so gehört er doch zu den Arten, welche selbst starke Dosen lange vertragen können. So z. B. erwiesen sich die mit 0,5 ccm einer dichten Emulsion (aus einer höchst virulenten Glycerinagarcultur gewonnenen Tuberkelbakterien) in die Bauchhöhle inficirten Zieselmäuse noch nach 3 Monaten sehr fett und ohne irgend welche äussere Merkmale der Erkrankung, obwohl die Organuntersuchung starke Vergrösserung der Milz, Leber und Lymphdrüsen mit einer theilweise massenhaften Einlagerung von Tuberkelbacillen bekundete. Infectionen mit grösseren Mengen (1 ccm in die Bauchhöhle) führen zum tödtlichen Ausgange in mehreren Wochen Bei der Section solcher zu Grunde gegangener, zufällig gestorbener oder absichtlich getödteter Ziesel findet man keine Tuberkelbildung in irgend einem Organe; bei der mikroskopischen Untersuchung der letzteren (Milz, Leber, Lymphdrüsen) fällt aber das massenhafte Auftreten von

[1]) In Betreff der Merkmale vgl. Giebel, Die Säugethiere. 1855. S. 634.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Riesenzellen auf, von denen man sämmtliche Entwickelungsstadien leicht verfolgen kann. Da in allen von mir näher erforschten Organen der Bildungsmodus dieser Elemente ein ganz gleicher ist, so kann ich mich auf die Leber ebenso gut wie auf die Milz oder die Lymphdrüsen beziehen. In diesen sämmtlichen Theilen entstehen die Riesenzellen beim Ziesel durch Auswachsen einzelner Epithelioidzellen unter einer eigenthümlichen Knospung des Nucleus. Bei Untersuchung der Tuberkelheerde fällt sofort ein massenhaftes Vorkommen von Epithelioidzellen mit mitotischen Kernen auf, wobei es besonders bemerkenswerth ist, dass unter letzteren die Monasterform (Fig. 7, 11, a, a) ausschliesslich vertreten ist, während die Doppelsterne, sowie die Stadien der Protoplasmatheilung vollständig fehlen. Die weitere Beobachtung lehrt uns, dass diese Thatsache darauf beruht, dass die Mitose in diesem Falle nicht zur Zellvermehrung, sondern zur Riesenzellenbildung führt, indem die einzelnen Radien des Kernsterns zu einzelnen Kernen der künftigen Riesenzelle auswachsen. Schon von Anfang an bemerkt man eine leichte Verdickung der peripherischen Enden der Kernstrahlen (Fig. 7, 11, a, a), welche allmählich immer stärker wird. Die letzteren nehmen eine keulenförmige Gestalt an (Fig. 7 b), wobei der ganze Strahl noch aus gleichmässigem Chromatin zusammengesetzt erscheint; später sammelt sich aber im knopfförmigen Ende der Keule eine durchsichtige wasserklare Masse an (Fig. 7 c), welche demselben bereits eine Aehnlichkeit mit dem definitiven Kerne verleiht. Das Chromatin theilt sich unterdessen in eine peripherische und eine centrale Partie, und nun erhalten wir einen oder einige neugebildete Kerne, welche durch einen dünnen Faden mit den übrigen Theilen des Asters verbunden bleiben. Derselbe Vorgang betrifft auch andere Strahlen des Sternes, welche sich somit in gestielte Kerne verwandeln. Es theilt sich die ganze Kernmasse in mehrere Abschnitte (Fig. 9, 10, d), welche nun die seltsamsten Formen annehmen und sich allmählich, unter Bildung des Kernsaftes, in einzelne Kerne auflösen. Die letzteren erscheinen nierenförmig, gelappt, überhaupt unregelmässig geformt und contourirt (Fig. 11 e, 12 f), um sich schliesslich doch in die gewöhnliche rundliche oder ovale Kernform umzuwandeln (Fig. 13, 14). Zur Zeit, wo die Knospung der Kerne

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

aus Asterstrahlen erfolgt, nimmt das Protoplasma der Epithelioidzellen stark an Masse zu und erreicht allmählich die für die Riesenzellen charakteristischen Dimensionen.

Während der beschriebene Entwickelungsmodus bei Weitem der vorherrschende ist, so kommt doch eine einfachere Bildung der Riesenzellenkerne vor, indem sich der gelappte Kern einer Epithelioidzelle in mehrere Tochterkerne fragmentirt, wie es Arnold u. A. bereits gesehen haben (Fig. 7, 9, 12, g, h, i, k). Es stellt sich somit heraus, dass bei der Riesenzellenbildung beim Ziesel die Vorgänge der „mitotischen Knospung" der Kerne neben der Fragmentirung ablaufen, ähnlich wie auch mehrere frühere Forscher (E. van Beneden und Julin, Carnoy) bei der Spermatogenese neben der mitotischen Theilung auch eine Fragmentirung wahrnahmen. — Eine Riesenzellenbildung durch Verschmelzung mehrerer Epithelioidzellen habe ich beim Ziesel niemals mit Sicherheit constatiren können, obwohl ein nachträglicher Zuwachs einiger solcher Zellen nicht unmöglich ist.

Obwohl ich die Riesenzellen der Ziesel im lebenden Zustande nicht beobachtet habe, so zweifle ich nicht im geringsten daran, dass sie lebhaft amöboid bewegliche und überhaupt äusserst lebensfähige Elemente darstellen. Die Protoplasmaausläufer breiten sich ganz wie die Pseudopodien der Rhizopoden in mannichfaltigster Weise aus und dringen in die feinsten Gewebslücken hinein, oft verschiedenartige Verzweigungen aufweisend. Ausserdem kommen auch oft genug solche Bilder vor, welche nur als eine Vermehrung der Tuberkelriesenzellen gedeutet werden können (Fig. 13, 14), ähnlich wie auch, nach Werner[1]), die Riesenzellen des Knochenmarkes sich im physiologischen Zustande theilen. Bei einer derartigen Theilung kommt keine Mitose mehr vor, wie eine solche auch nicht zu erwarten ist: es trennen sich einfach die mehrzähligen Kerne in zwei Gruppen, um in Tochterzellen überzugehen. Uebrigens ist die Vermehrung der Tuberkelriesenzellen beim Ziesel nicht immer eine Zweitheilung, denn bisweilen findet man solche Elemente, welche sich gleichzeitig in drei oder mehrere Individuen zertheilen. Auf der anderen Seite habe ich Bilder wahrgenom-

[1]) Dieses Archiv Bd. 106. 1886. S. 354.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

men, welche auf eine Verschmelzung von zwei oder mehreren fertigen Riesenzellen zu einem grösseren Complexe hindeuten. Es kommen dadurch so grosse Elemente zu Stande, dass sie das ganze Gesichtsfeld des Mikroskopes ausfüllen.

Was den Bau der Riesenzellen betrifft, so kann man bei den meisten zwei Protoplasmalager — ein Ecto- und ein Entoplasma — unterscheiden, wovon das erste sich gewöhnlich stärker färbt, während das zweite blass oder bisweilen fast farblos wird. An der Grenze zwischen beiden Schichten liegen die Kerne, welche nicht selten eine regelmässige ringförmige Anordnung zeigen, in anderen Fällen dagegen mehr oder weniger regellos neben und über einander liegen.

Die Riesenzellen, ebenso wie die dieselben erzeugenden Epithelioidzellen, sind ausgesprochene Phagocyten, was nicht nur durch ihre amöboiden Eigenschaften, sondern hauptsächlich durch häufigen Einschluss lebloser Fremdkörper documentirt wird, welche doch nur von den Zellen aufgenommen werden konnten. In sehr vielen Epithelioidzellen, welche im Begriffe waren, sich zu Riesenzellen umzubilden, fand ich einen oder mehrere Tuberkelbacillen (Fig. 7—12); nicht selten aber konnte ich auch Entwickelungsstadien der Riesenzellen beobachten, welche gar keine Bacillen beherbergten, so dass es nicht zulässig wäre anzunehmen, dass die Umwandlung einer Epithelioidzelle nur durch den Bacilleneinschluss bedingt sei.

Mit dem Auffressen der Tuberkelbacillen durch Epitheliodzellen beginnt der Kampf der Makrophagen gegen die Parasiten. In einigen Fällen lässt es sich nachweisen, dass die Eindringlinge dabei getödtet werden, denn man bekommt Bacillen zu sehen, welche abnorm verdickt und mit farblosem Inhalt versehen erscheinen (Fig. 8). Während sie in einigen Epithelioidzellen noch die charakteristische Färbung aufweisen, verlieren sie dieselbe in anderen (Fig. 12 l) mehr oder weniger vollständig, so dass dann nur die Form und die Lagerung die Zugehörigkeit der Bacillen zu Tuberkelbakterien documentiren. Indessen sind doch derartige Erscheinungen in den Epithelioidzellen der Ziesel selten und die grösste Menge eingeschlossener Bacillen behält ihre typischen, durchaus normalen Merkmale. Bei weitem viel heftiger wird der Kampf durch fertige Riesenzellen geführt, da man

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

hier sehr häufig verschiedene Degradationserscheinungen der aufgefressenen Tuberkelbacillen vorfindet. In einigen Fällen bemerkt man im Centrum der Riesenzelle angehäufte Bacillen, welche sich entweder abnorm färben oder durch eigenartige Configuration auszeichnen, oder beides zugleich. Es erscheinen dann, oft neben ganz normalen Tuberkelbacillen (Fig. 19) solche, welche ganz schwach rosa (bei Doppelfärbung mit Fuchsin und Methylenblau) oder fast farblos aussehen, und noch andere, welche, bei Beibehaltung normaler Form, sich ausgesprochen blau färben. In anderen Riesenzellen findet man (Fig. 18) nur abweichend geformte Bacillen, welche sämmtlich einen farblosen Inhalt aufweisen, an der Peripherie aber bald roth, bald blau (bei derselben Doppelfärbung) gefärbt erscheinen. Nicht selten sammeln sich die Bacillen haufenweise im Innern grösserer, im Centrum der Riesenzelle gelegener Vacuolen und zeigen dann sowohl die rothe, als blaue oder die beide vermittelnde — violette Färbung. In den Fällen, wo sämmtliche in einer Riesenzelle eingeschlossenen Bacillen ausschliesslich blau gefärbt erscheinen, ist man auf den ersten Augenblick geneigt sie nicht für Tuberkelbacillen, sondern für irgend eine andere beigemischte Form zu halten, so dass nur die Beobachtung sämmtlicher Uebergangsstadien von ihrer Zusammengehörigkeit mit ächten sich roth färbenden Tuberkelbacillen überzeugt. Obwohl der ganze Eindruck für die Annahme spricht, dass die in Verdauungsvacuolen eingeschlossenen Bakterien durch die Zellenaction zu Grunde gerichtet und so verändert werden, dass sie allmählich ihre Fähigkeit verlieren, den ursprünglichen (rothen) Farbstoff zu behalten, und sich dafür blau färben, so ist dagegen doch ein Einwand zulässig. Da, wie wir oben gesehen haben, auch in solchen Culturen Tuberkelbacillen vorkommen, welche sich nur blass rosa oder gar blau färben, so liesse sich vermuthen, dass derartige Bacillen in die Bauchhöhle des Ziesels eingespritzt und dann von den Riesenzellen so aufgenommen wurden, dass sich in einigen derselben nur rothe, in anderen ausschliesslich blaue und in dritten beide vorfänden. Derselbe Einwand lässt sich auch gegen die Eingangs angeführten Ansichten R. Koch's über das Blasswerden, bezw. Absterben der Tuberkelbacillen in Riesenzellen erheben, denn in Culturen kommen ja genug abge-

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

blasste Bacillen vor. Somit hätten wir uns mit Wahrscheinlichkeitsgründen begnügen müssen, wenn die Degradationserscheinungen der von Riesenzellen aufgenommenen Tuberkelbacillen nicht noch andere weit sicherere Anhaltspunkte darböten. Die Thatsachen lehren uns, dass viel häufiger und regelmässiger, als die eben beschriebenen, andere Vorgänge an aufgefressenen Tuberkelbacillen beobachtet werden konnten, — Vorgänge, welche sich unmittelbar an die oben erwähnten verdickten Bacillenformen anschliessen. Viele der in Riesenzellen befindlichen Tuberkelbacillen erscheinen von einem hellen Saume umgeben (Fig. 15, 16), so dass sie dann am meisten an einige Kapselbakterien, wie z. B. an die Friedländer'schen sog. Pneumoniebacillen erinnern. Nur in selteneren Fällen behalten solche umsäumten Tuberkelbacillen ihre normale Form und Färbung; gewöhnlich erscheinen sie blasser und dünner, bisweilen mit Verdickungen an einem oder beiden Enden. Oft verlieren sie ihre Färbung gänzlich, zeichnen sich aber durch scharfe, bei durchfallendem Lichte schwarze Contouren aus (Fig. 17), was auf eine schroffe Verschiedenheit im Brechungsvermögen der Bacillen und ihrer Kapseln hindeutet. Alle die beschriebenen Veränderungen lassen sich in allen Details in doppeltgefärbten Trockenpräparaten leicht und deutlich verfolgen, falls man nur gute Linsen anwendet (ich habe zum grössten Theil mit $\frac{1}{18}$ von Zeiss gearbeitet, aber auch dessen Apochromate benutzt, mit welchen ich indessen keine besseren Bilder erzielen konnte). In nach Kühne'scher Methode (Hämatoxylin, Fuchsin, Auramin) behandelten Schnitten erscheinen die beschriebenen Rückbildungsstadien der Tuberkelbacillen weit einförmiger, indem die letzteren dabei in Gestalt vergrösserter (d. h. sowohl verlängerter, als verdickter) Stäbchen auftreten, welche sich nicht mehr durch Fuchsin, sondern durch Hämatoxylin färben (Fig. 21 m).

Die beschriebenen Veränderungen sind aber nicht die letzten, welche die in Riesenzellen eingeschlossenen Tuberkelbacillen erfahren. In weiteren Stadien der Degradation verschwinden die Bacillen mehr oder weniger vollständig, während die sie umgebenden Kapseln dafür desto schärfer auftreten, indem sie allmählich deutlichere Contour und einen gelblichen Farbenton erhalten. Wir bekommen dadurch in der Riesenzelle eine Reihe

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

wurstförmiger, höchst charakteristischer Gebilde (Fig. 22), welche nur noch in ihrer allgemeinen Configuration an die ursprünglichen Tuberkelbacillen erinnern; bisweilen findet man jedoch in ihrem Innern die letzten Ueberreste solcher in Form feinster, oft kaum merklicher Striche. Derartige rückgebildete und eingekapselte Bacillen bleiben nicht lange zerstreut im Zelleninhalte liegen, sondern werden zu einem compacten Haufen vereinigt, welcher bernsteinähnlich aussieht (zumal er auch goldgelb gefärbt wird) und nur durch hie und da hervortretende wurstförmigen Endstücke der Bacillenkapseln seinen Ursprung documentirt (Fig. 23). In noch späteren Stadien werden die gelben Körper noch fester zusammengeschmolzen und dabei zu einer ganz compacten Masse vereinigt, in welcher man keine Spuren der früheren Zusammensetzung mehr erkennt, oder es treten die einzelnen Kapseln und sogar noch die strichförmigen Ueberreste einiger Tuberkelbacillen mit Deutlichkeit hervor (Fig. 25). Sobald die letzteren die gelbe Farbe und eine festere Consistenz angenommen haben, werden sie auch in dreifach gefärbten Schnitten in ganz ähnlicher Weise dargestellt (Fig. 24), wobei man sich überzeugen kann, dass die gelbe Farbe nicht etwa künstlich erzeugt wird, sondern den metamorphosirten Bacillen oder richtiger ihren Kapseln eigen ist.

Die beschriebene Reihe von Veränderungen, welche ich in ihrer ganzen Vollständigkeit viele Male verfolgt habe (aus Ersparniss an Raum habe ich mehrere Stadien nicht abgebildet), beweist unzweifelhaft, dass es sich um ein intracelluläres Absterben der Tuberkelbacillen handelt, und zwar um ein solches, welches in den Vorgängen, welche man in Culturen beobachtet, durchaus kein Analogon findet. Aber nicht nur in Culturen, sondern auch extracellulär in Geweben beobachtet man niemals eine solche Reihe rückschreitender Veränderungen, wie ich sie so oft und so constant im Innern von Riesenzellen wahrgenommen habe. Bei Untersuchung dünn aufgestrichener Trockenpräparate findet man in seltenen Fällen hie und da frei liegende, d. h. nicht im Protoplasma eingeschlossene, sondern inmitten einer zerdrückten Masse von Zellinhalt liegende bernsteinförmige gelbe Körper, indessen sind solche Befunde ganz unbedeutend im Verhältniss zu denjenigen, wo man alle Rück-

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

bildungsstadien unzweifelhaft im Innern der Riesenzelle wahrnimmt; sie erklären sich zweifellos durch Herausfallen aus Zellen bei der Präparation. In dieser Beziehung sind viel wichtiger die Schnittpräparate, wo das Eingeschlossensein solcher Stadien im Leibe der Riesenzellen am deutlichsten und schärfsten hervortritt.

Die nähere Betrachtung beweist uns, dass die „gelbe Degradation" der Tuberkelbacillen nicht nur mit ihrem Absterben zusammenhängt, sondern dass dieselbe ausschliesslich unter dem Einflusse der phagocytären Thätigkeit lebender Zellen zu Stande gebracht wird. In einigen Fällen sieht man im Zellenleibe eine fast farblose Masse um die abgestorbenen Tuberkelbacillen (Fig. 21), welche höchst wahrscheinlich auch die Stoffe enthält, die einen deletären Einfluss auf eingeschlossene Bacillen ausüben. Dass es sich in den beschriebenen Erscheinungen nicht etwa um einen „natürlichen" Tod der Tuberkelbacillen handelt, wie es R. Koch für die von ihm beobachteten blassen Bacillen in Riesenzellen angenommen hatte, dafür bürgen uns manche Verhältnisse, welche hier ausdrücklich betont zu werden verdienen. Erstens giebt es oft genug Riesenzellen, in welchen ausschliesslich die gelb degradirten Bacillen liegen, ohne dass sich daneben auch ein einziger normaler Tuberkelbacillus befindet, obwohl es ganz anders sein müsste, falls es sich hier um ein Absterben älterer Generationen unter Zurücklassen einer Nachkommenschaft handeln sollte. Zweitens sieht man im Innern der gelben Körper keine Spuren etwaiger Sporen, sei es in Form gefärbter Kügelchen oder ungefärbter Lücken, welche doch bei natürlichem Tode wenigstens einigemal auftreten müssten. Sämmtliche wahrgenommenen Thatsachen deuten darauf hin, dass die von Riesenzellen aufgefressenen Tuberkelbacillen unter deren Einflusse absterben und einer Reihe von Veränderungen unterliegen. Die letzteren, denke ich mir, kommen folgendermaassen zu Stande: auf den Angriff seitens der Zelle gegen die aufgefressenen Bacillen secerniren die letzteren eine Hülle, welche sie schützen soll, aber durch die von der Zelle ausgeschiedenen Stoffe durchdrungen wird, wodurch der Bacillus abstirbt und die Hülle allmählich gelb und fest wird. Diese Hypothese stütze ich auf die Thatsachen, dass anfangs

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

die schleimig aussehende Hülle um jeden Bacillus gesondert liegt, während in späteren Stadien, wenn die Bacillen bereits abgestorben sind, alle gelb gewordenen Hüllen miteinander vereinigt und in eine gemeinsame compacte Masse verwandelt werden. Bei näherer Untersuchung erweist sich diese bernsteinartige gelbe Masse aus einem sehr resistenten Stoffe bestehend, welcher durch starke Säuren gar nicht angegriffen und durch concentrirte Aetzkalilösung nur sehr wenig verändert wird. Aus der ganzen Summe mir bekannter intracellulärer Veränderungen der von Phagocyten aufgefressenen Parasiten kenne ich nur ein einziges Beispiel, welches eine nähere Analogie zur gelben Degradation der Tuberkelbacillen aufweist, und zwar die Veränderungen der Sprosspilzsporen von Monospora bicuspidata in den Blutkörperchen von Daphnia magna[1]). Hier werden ebenfalls die Sporen durch phagocytäre Einwirkung angegriffen und zu braungelben Massen verwandelt, welche sehr resistent sind und im Innern der Leukocyten erhalten bleiben. Die grosse Aehnlichkeit beruht wahrscheinlich darauf, dass wir in beiden Fällen eine Beute der Phagocyten vor uns haben, welche sich durch feste Membran auszeichnet.

Wenn es somit unzweifelhaft feststeht, dass die aufgefressenen Tuberkelbacillen unter dem Einflusse der Phagocyten eine Reihe charakteristischer Degradationen erfahren, so wird man auf der anderen Seite nicht billigen können, solche Veränderungen in die Kategorie der intracellulären Verdauung zu stellen. Eine Verdauung, d. h. eine Ueberführung in löslichen Zustand kommt dabei in der That nicht vor, so dass man derartige Degradationserscheinungen eher mit der Bildung von Kothsteinen im Darmkanal vergleichen könnte.

Bis jetzt habe ich nur diejenige Seite des Kampfes besprochen, bei welcher die Körperzellen Sieger bleiben. Wie oft das in der That vorkommt, kann man daraus ersehen, dass man bisweilen in ganzen Präparaten nur zerstörte Tuberkelbacillen und nur höchst selten ein Paar normale Individuen findet. Solche Präparate habe ich namentlich aus der Zieselmilz häufig erhalten. Auf der anderen Seite kann man aber auch Erschei-

[1]) Dieses Archiv Bd. 96. 1884. S. 182.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

nungen wahrnehmen, welche auf den Sieg der Tuberkelbakterien hinweisen. Selbst nach langer Dauer der Infection konnte ich in den Riesenzellen der Netzdrüsen ungeheuer viele Bacillen beobachten, wovon die grösste Anzahl in jeder Beziehung durchaus normal aussah (Fig. 21). Solche Riesenzellen waren meistens mit vielen, zum Theil äusserst langen und feinen Protoplasmafortsätzen versehen, womit sie die Bacillen auffingen. Ob sich die letzteren auch im Leibe der Riesenzelle selbst vermehren, darüber konnte ich aus begreiflichen Gründen nicht entscheiden. Sehr auffallend war aber die Thatsache, dass die von Tuberkelbacillen vollgestopften Riesenzellen in keiner Beziehung angegriffen schienen, zumal sie sich ganz normal färbten und durch ihre Pseudopodien und Theilungsbilder auf eine lebhafte Thätigkeit schliessen liessen. In solchen Fällen konnte die phagocytäre Kraft nicht ausreichen, um sämmtliche Bacillen zu vernichten. Nicht selten beobachtete ich solche Riesenzellen, welche in ihrem Centrum grösstentheils abgestorbene Bacillen enthielten, während sie an der Peripherie mit einer Menge ganz normal aussehender Parasiten angefüllt waren (Fig. 21). Wahrscheinlich konnte die Zelle eine gewisse Menge von Bacillen überwältigen; als sich aber dann immer neue und neue Quantitäten ansammelten, musste die phagocytäre Thätigkeit zum Stehen gebracht werden. Durch den Bacilleneinfluss abgestorbene Riesenzellen waren ausserordentlich selten; käsige Detritusmassen konnte ich gar nicht finden, auch nicht bei solchen Zieseln, welche nach längerer Incubation zu Grunde gegangen waren.

Je längere Zeit zwischen der Infection und der Untersuchung des Thieres (nach dessen natürlichem oder gewaltsamem Tode) verging, desto ausgesprochener waren die Degradationserscheinungen der Tuberkelbacillen zu beobachten. Angesichts der von Baumgarten (s. o.) so bestimmt geäusserten und mehrmals wiederholten Behauptung, dass bei Kaninchen in keiner Art von Tuberkelelementen, also auch nicht in Riesenzellen, von einer Degradation eingeschlossener Bacillen eine Spur wahrzunehmen sei, konnte man leicht glauben, dass bei der grossen Empfänglichkeit der Kaninchen für Tuberculose deren Riesenzellen niemals Tuberkelbacillen zu besiegen im Stande wären. Zu einer solchen Annahme griff auch ich, um

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

den von Baumgarten aus seinen Beobachtungen gegen die Phagocytenlehre abgeleiteten Einwand zu widerlegen. Ein näheres Eingehen in die Frage hat mir aber gezeigt, dass ich mich etwas geirrt hatte. Wenn auch bei directer Infection in die Blutbahn die Kaninchen constant nach kurzer Frist zu Grunde gehen, ohne einen merklichen Widerstand gegen die Tuberkelbacillen zu zeigen, so ist das bei anderen Infectionsweisen, z. B. bei der Impfung in die vordere Augenkammer, wie sie auch Baumgarten anwendete, nicht der Fall. Schon in der klassischen Arbeit von R. Koch finden wir mehrere Angaben, welche auf einen gewissen Widerstand des Kaninchenorganismus gegen Tuberkelbacillen hinweisen: so ist ihm die verschiedene Incubationsdauer bei verschiedenen Individuen und namentlich ein gewisses Hinderniss seitens der Lymphdrüsen aufgefallen. So sagt er gerade beim Besprechen der Versuche mit Impfung in die vordere Augenkammer der Kaninchen Folgendes[1]): „Wird dagegen von vornherein eine grosse Menge der Bacillen in die vordere Augenkammer deponirt, dann hat es den Anschein, als ob den Bacillen der vorhin angedeutete Weg zum Theil erspart bliebe, namentlich scheint es, als ob die Lymphdrüsen, welche sonst immer dem Fortschreiten der Bacillen einen Widerstand entgegensetzen und sie längere oder kürzere Zeit festhalten, ganz übersprungen werden.“ In meinen Versuchen war ich durch eine oft auf viele Monate sich ausdehnende Incubationsdauer bei mehreren Kaninchen überrascht, welche auch auf einen nicht unerheblichen Widerstand hindeutete. Um das Wesen des letzteren zu ermitteln, untersuchte ich das betreffende Material, welches ich zum Theil der Güte des Herrn Dr. Muskatblüth verdanke, und fand dabei, dass die Sache sich hier ähnlich wie beim Ziesel verhält. Vor Allem untersuchte ich tuberculöse Halsdrüsen eines Kaninchens, welches in Folge der Einspritzung einer Tuberkelbacillencultur in die vordere Augenkammer nach mehreren Wochen starb. Es zeigten sich auf Schnitten viele Riesenzellen, von denen nicht wenige die oben beim Ziesel beschriebene gelbe Entartung der aufgefressenen Tuberkelbacillen aufwiesen. Obwohl

[1]) Mittheil. a. d. k. Gesundh. Bd. II. 1884. S. 70.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

in quantitativer Beziehung diese Erscheinung bei Kaninchen sehr viel weniger ausgesprochen war, so konnte ich doch mit aller Deutlichkeit die wichtigsten Stadien der Bacillendegradation im Innern der Riesenzellen verfolgen. Die Fig. 28 und 29 bei n zeigen uns gelb entartete verdickte Bacillen mit der Hülle und dem strichförmigen Ueberbleibsel des Bacillenkörpers, ganz ähnlich wie ich es so oft beim Ziesel beobachtet hatte. Während in einigen Riesenzellen neben den degradirten auch ganz normale Bacillen lagen (Fig. 28), konnte ich in anderen ausschliesslich entartete Parasiten auffinden (Fig. 29). Bernsteinähnliche Conglomerate, in denen die Bacillenform bereits ganz verwischt wurde, konnte ich ebenfalls mehrmals beobachten. Bei einem solchen Sachverhalte lässt sich der Widerstand seitens der Lymphdrüsen auf die Thätigkeit der in denselben befindlichen Phagocyten zurückführen. Auf die Erklärung des Umstandes, wie es eigentlich möglich war, dass die so charakteristischen Entartungserscheinungen der Tuberkelbacillen im Kaninchenorganismus Baumgarten vollständig entgangen waren, erlaube ich mir nicht näher einzugehen, rathe aber denjenigen Forschern, welche sich von der Sache mit eigenen Augen überzeugen wollen und welchen das Zieselmaterial etwa nicht zugänglich wäre, sich gerade an die Untersuchung tuberculöser Lymphdrüsen von Kaninchen, die in die vordere Augenkammer mit Bacillenculturen geimpft wurden, zu halten. Uebrigens muss ich bemerken, dass ich bei solchen Kaninchen auch in anderen Organen, z. B. in der Leber, ganz gleiche Entartungsphänomene beobachtete.

Wenn somit die Riesenzellen der Kaninchen in ihrer phagocytären Rolle gegen Tuberkelbacillen sich ähnlich, wie die entsprechenden Elemente der Ziesel, verhalten, so erweisen sie sich verschieden in Bezug auf ihren Entwickelungsmodus. Einer so charakteristischen Kernknospung, wie sie in der Riesenzellenbildung beim Ziesel auffällt, bin ich bei Kaninchen niemals begegnet. Hier erfolgt die Bildung vielmehr durch Zusammenfliessen von zwei oder mehreren Epithelioidzellen, ohne dass dabei die Kerne irgend welche namhaften Veränderungen aufweisen. Es sammeln sich die amöboiden Makrophagen zu einem grösseren oder kleineren Haufen (Fig. 26), legen sich dicht aneinander an, so dass die aneinander grenzenden Contouren noch kaum zu errathen

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

sind (Fig. 27, die beiden unteren Zellen) und vereinigen sich schliesslich zu einem mehrkernigen Ganzen. Nachdem die Riesenzelle sich auf eine solche Weise gebildet hat, kommen nachträglich noch einzelne Zellen (Fig. 29), um dieselbe noch zu vergrössern.

Ich brauche hier kaum noch besonders hervorzuheben, dass die Zerfallserscheinungen der Riesenzellen, sowie anderer Tuberkelelemente, beim Kaninchen bei Weitem viel stärker ausgesprochen sind, als beim Ziesel, und auch eine ächte Verkäsung aufweisen, wobei sich in den Detritusmassen viele ganz normal aussehende Bacillen vorfinden.

Als Hauptergebniss meiner Beobachtungen kann ich den Schluss anführen, dass die Tuberkelelemente überhaupt und die Riesenzellen insbesondere, welche beide als ächte Phagocyten (und zwar Makrophagen) auftreten, als Wehrorgane des Organismus gegen die Tuberkelbacillen eine wichtige Rolle spielen. Wie es auf einer Seite nicht bezweifelt werden kann, dass die Phagocyten vollkommen lebendige und virulente Tuberkelbacillen activ auffressen[1]), so muss man auf der anderen Seite bestimmt behaupten, dass die Riesenzellen im Stande sind, diese Parasiten zu tödten und in eine bernsteinähnliche gelbe Masse zu verwandeln. Dass eine solche Wirkung nicht immer erfolgt und dass Tuberkelbacillen auch der deletären Thätigkeit von Riesen-

[1]) Ich will diese Gelegenheit benutzen, um nochmals hervorzuheben, dass nach meiner Ansicht auch die Recurrensspirillen im lebendigen Zustande von den Milzleukocyten aufgefressen werden. Gegen die neuerdings von Prof. Weigert (Fortschr. d. Med. 1888. No. 3) gemachten Einwände muss ich doch hervorheben, dass die Spirillen bei Apyrexie sich ganz anders verhalten, als abgestorbene oder ganz indifferente Fremdkörper (auch Bakterien), indem sie weder in der Leber noch im Knochenmarke festgehalten werden, sondern nur in der Milz, wo sie auch nicht von Pulpazellen, sondern ausschliesslich von polynucleären Leukocyten aufgenommen werden. Wenn mein verehrter Kritiker behauptet, dass „wir noch gar nichts Näheres über die Beziehung beider Elemente, der Mikrophagen und Makrophagen, zu einander und zu Fremdkörpern wissen", so muss ich dagegen einwenden, dass es im Gegentheil ganz gut bekannt ist, dass die Fremdkörper zum grossen Theil von Pulpazellen, d. h. von ächten Makrophagen gefressen werden.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

zellen entgehen können, versteht sich natürlich von selbst. Auf der anderen Seite muss nachdrücklich betont werden, dass die „gelbe Entartung" der Tuberkelbacillen nicht den einzigen Absterbemodus dieser Parasiten in den Zellen darstellt, dafür aber besonders interessant ist, insofern sie am besten die phagocytäre Rolle der Riesenzellen beweist und illustrirt.

Die angeführten Beobachtungen und Schlussfolgerungen widersprechen den Ansichten mancher Forscher, welche in den Tuberkelriesenzellen ausschliesslich degenerative Erscheinungen erblicken. So meint Weigert[1]), „dass die Langhans'schen Riesenzellen eine Partialverkäsung von in Wucherung begriffenen Zellen darstellen". Er behauptet, dass die blasse oder farblose centrale Partie der Riesenzelle in Folge der Bacilleninvasion abgestorben ist, wobei „die Zelle, trotzdem sie so zu sagen ihre gute Absicht zur formativen Neubildung durch die Kerntheilung zu erkennen giebt, doch ihr Protoplasma nicht unter Bildung einer entsprechenden Anzahl neuer Elemente zu theilen vermag". Baumgarten[2]) schliesst sich dieser Ansicht an, indem er behauptet, dass Riesenzellen „als Bildungshemmungen des normalen Zelltheilungsvorganges zu betrachten sind". Nun haben wir gesehen, dass in den von mir beobachteten Fällen die Riesenzellen entweder durch starkes Wachsthum des Protoplasma, verbunden mit einer Kernknospung oder Fragmentirung, oder durch Verschmelzen mehrerer Zellindividuen, also nicht durch eine verhinderte Theilung, zu Stande kommen. Offenbar hat es für den Kampf gegen Tuberkelbacillen eine wesentliche Bedeutung, dass sich dabei grosse Protoplasmamassen mit zahlreichen Kernen bilden, was uns um so weniger befremden kann, als ja in so vielen Fällen von intracellulärer Verdauung (z. B. bei Spongien, Siphonophoren, Tubellarien u. s. w.) mächtige Zellencolonien, sog. Plasmodien, entstehen. Es ist auch leicht begreiflich, dass solche Zellencomplexe einen wirklichen Vortheil für die verdauende Function mit sich bringen können und dass die Natur mehrere Wege betreten mag, um den gleichen Erfolg zu gewinnen (ähnlich wie die Vermehrung durch Theilung, Knospung u. s. w. erreicht wird).

[1]) Deutsche medic. Wochenschr. 1885. S. 599—603.
[2]) Pathologische Mykologie. S. 571 ff.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Gegen die Behauptung, dass Riesenzellen in Folge der Unfähigkeit des Protoplasma zur Theilung entstehen, lässt sich einfach anführen, dass Tuberkelriesenzellen sich ganz gut theilen können, und zwar auch in den Fällen, wo ihr Leib eine Unzahl von Bacillen enthält und wo die centrale Masse der Zelle sich wenig oder gar nicht färbt. Man kann dabei beobachten, wie diese Masse durch die peripherische Protoplasmaschicht zusammengezogen wird, wenn sich eine brückenartige Verbindung zwischen zwei Tochterzellen bildet. Wenn es auch nicht bestritten werden kann, dass beim Tode einer Riesenzelle die hellere centrale Partie nekrotisch untergehen kann, so ist doch gar kein Grund vorhanden, anzunehmen, dass in einer beweglichen, theilungsfähigen, wenngleich bacillenhaltigen Riesenzelle das blasse Endoplasma von Anfang an bereits abgestorben ist. Wir sehen ja auch andere Zellen, z. B. die sog. multinucleären Leukocyten, bei welchen der gesammte Zellinhalt ungefärbt ist, trotzdem vollkommen lebenstüchtig bleiben. Viel wahrscheinlicher scheint mir die Annahme zu sein, dass die centrale blasse Masse der Riesenzelle von Stoffen imprägnirt ist, welche auf Bacillen einen deletären Einfluss ausüben, wie ich es bei der Beschreibuug der Fig. 21 hervorgehoben habe.

Die Ansicht, dass Riesenzellen bei Tuberculose als Hauptwaffen des Organismus gegen parasitische Bakterien auftreten, wird demnach durch sämmtliche Thatsachen unterstützt. Auch das von Baumgarten betonte Verhältniss, dass, bei zu starker Wirkung der Tuberkelbacillen, die Riesenzellenbildung ausbleibt, lässt sich von demselben Standpunkte leicht begreifen. Wenn aber das Punctum saliens der reactiven Prozesse bei Tuberculose — die Riesenzelle — so gut mit den Principien der Phagocytenlehre harmonirt, so lassen sich vielleicht auch andere histologische Vorgänge bei der Tuberkelbildung mit denselben in Einklang bringen. Soweit ich aus den von mir angestellten Untersuchungen sehen kann, erfolgt bei der Tuberculose eine mehr oder weniger reichliche Ansammlung von amöboiden Phagocyten, welche die Bacillen auffressen und sich entweder zu Eiterzellen oder zu epithelioiden Granulationszellen gestalten, wobei die letzteren eventuell auch Riesenzellen erzeugen können. Injicirt man reine Tuberkelbacillenculturen unter die Haut, in

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

die vordere Augenkammer oder direct in das Blut, so werden die Stäbchen überall gleich darauf von zahlreichen Mikrophagen (d. h. den sog. polynucleären Leukocyten nach Ehrlich's Terminologie) aufgefressen. Früher oder später gesellen sich zu ihnen auch Makrophagen in Gestalt grösserer Leukocyten mit färbbarem Protoplasma und einem grossen blassen Kerne, d. h. uninucleärer Leukocyten, welche die Gruppen 2 und 3 von Ehrlich[1]) ausmachen. Es lässt sich leicht beweisen, dass diese Makrophagen sehr zahlreich im Blute vorkommen, und gerade ihre Häufigkeit bei Tuberculose ist schon früher Ehrlich[2]) aufgefallen. Dem Eiter beigemischt oder im Innern der Gefässe bemächtigen sich die Makrophagen zahlreicher Tuberkelbacillen, so dass manche von ihnen von Bacillen ganz strotzen. Während es im Eiter zu keiner namhaften Weiterbildung kommt, wachsen die Makrophagen im Blute (namentlich in den Lungen) zu epithelioiden Zellen aus und bilden auch Riesenzellen; es sammeln sich dabei die tuberculösen zelligen Elemente zu grösseren oder kleineren Haufen an, welche die Tuberkelkeime darstellen. Zu ihnen gesellen sich noch zahlreiche Lymphocyten, d. h. kleinere einkernige Leukocyten, welche sich allmählich zu Makrophagen umbilden. Bei der Entstehung der Lebertuberculose betheiligen sich an der Tuberkelbildung nicht nur die Makrophagen des Blutes, sondern auch diejenigen Zellen, welche als Endothelelemente der Lebercapillaren beschrieben sind. Bekanntlich unterscheidet sich der Endothelbeleg der letzteren dadurch, dass er keine Silberlinien aufweist, mithin also keine zusammenhängende Wand darstellt, sondern aus einzelnen Zellen zusammengesetzt ist, welche verschiedene Fremdkörper leicht aufnehmen und sich amöboid bewegen können. Sowohl in histologischer, als in physiologischer Beziehung erscheinen diese Lebermakrophagen ganz den Blutmakrophagen ähnlich und spielen auch die gleiche Rolle bei der Bildung der Lebertuberkel. So plausibel es wäre, anzunehmen, dass die Leberzellen (welche ja entodermaler Natur sind) unter einem so starken Reize, wie dem der Tuberkelbacillen, zu ihrer ursprünglichen phagocytären Rolle

[1]) Ueber die Bedeutung der neutrophilen Körnung. Charité-Annalen. XII. Jahrg. 1887.

[2]) Zeitschr. f. klin. Medic. Bd. I. 1880. S. 559.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

zurückkehren, so habe ich doch diese Ansicht in Wirklichkeit niemals erfüllt gesehen. Sowohl beim Kaninchen, als beim Ziesel oder beim Sperling, bei welchem sich die Lebertuberculose im höchsten Maasse entwickelt, konnte ich nicht einen einzigen Tuberkelbacillus in einer ächten Leberzelle auffinden, während dicht daneben colossale Mengen dieser Bakterien im Innern der Makrophagen des Blutgefässsystems (d. h. in amöboiden Endothelzellen und in den uninucleären Blutleukocyten) lagen. In diesem, sowie in den meisten anderen Punkten weichen meine Beobachtungen somit ab von der in den letzten Jahren entwickelten Lehre Baumgarten's[1]), welche von vielen Forschern und sogar von Ziegler[2]) (welcher früher ganz anderer Ansicht war) acceptirt wurde. Nach dieser Lehre sollen die Leukocyten eine ganz untergeordnete Rolle bei der Tuberkelbildung spielen, während verschiedenartigen „fixen" Gewebszellen dabei eine hervorragende Bedeutung zugeschrieben wird. So sollen z. B. bei der Lebertuberculose ächte Leberzellen, gleich den Capillarendothelien, durch mitotische Theilung Epithelioidzellen produciren, während bei der metastatischen Lungentuberculose dieselbe Rolle, ausser den Capillarendothelien, noch dem Alveolarepithel zukommen soll. Nun ist es allerdings ganz richtig, dass in tuberculös afficirten Organen mitotische Theilungen vorkommen, wie sie früher schon von Arnold[3]) constatirt wurden, nur stehen sie nicht mit der Epithelioidzellenbildung in einem solchen Zusammenhange, wie er von Baumgarten und seinen Anhängern angenommen worden ist. Die in einer tuberculösen Leber sich mitotisch theilenden Leberzellen liefern eben neue Leberzellen und nicht Epithelioidzellen, welche letzteren, wie ich oben sagte, aus Makrophagen des Blutes und der Capillaren ihren Ursprung nehmen. Das Ablösen der Capillarendothelzellen in der Leber hat auch Baumgarten (Tuberkel, 96) gesehen, nur bringt er diesen Act mit der mitotischen Theilung in Zusammenhang, während nach meinen Beobachtungen amöboide Bewegungen der betreffenden Elemente, ihr Ablösen u. s. w. während vollkommener Ruhe des Kerns stattfinden. Einzelne Mitosen kommen auch

[1]) Tuberkel und Tuberculose. 1885 u. Pathologische Mykologie. II. 1887.
[2]) Lehrb. d. pathol. Anatomie. Fünfte Aufl. 1887. Bd. I. S. 395 ff.
[3]) Dieses Archiv. 1882. Bd. 87. S. 132.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

an fertigen Epithelioidzellen vor, nur erscheinen sie im Ganzen so selten, dass sie keine grosse Bedeutung bei der Tuberkelbildung spielen können[1]). Bei der metastatischen Lungentuberculose ist die Rolle der uninucleären Leukocyten in der Production von Epithelioidzellen so evident, wie man sich nur wünschen kann. Die Lungentuberkelbildung bei Kaninchen (nach Injection der Culturen in die Ohrvene) erfolgt in wenigen Tagen, wobei man starke Anhäufungen von fertigen Epithelioidzellen, sowie von Lymphocyten beobachten kann, obwohl Mitosen nur sehr selten beobachtet werden können. Bisweilen gelangen Bacillen in die Alveolen, wo sie im Innern der sog. Staubzellen erscheinen, welche wahrscheinlich eingewanderte uninucleäre Leukocyten sind. Die Capillarendothelzellen spielen bei der Tuberkelbildung keine directe Rolle, sondern sind höchst wahrscheinlich indirect betheiligt, indem sie mobil werden und die Anzahl uninucleärer Leukocyten vergrössern. Ich habe bereits in einer früheren Arbeit die Mangelhaftigkeit der Methode Baumgarten's hervorgehoben, da er gewiss bessere Resultate nach der Impfung von Reinculturen hätte bekommen können. Als eine zweite Quelle unrichtiger Anschauungen des genannten Pathologen muss ich die ungenügende Kenntniss der leukocytären Elemente des Blutes angeben. Wie aus der ganzen Darstellung Baumgarten's, namentlich aus seinen Abbildungen hervorgeht, nimmt er gar keine Rücksicht auf die im Blute vorhandenen grösseren protoplasmareichen Leukocyten mit einem runden, ovalen oder hufeisenförmigen Kern, welcher saftreich ist und deshalb sich weniger intensiv färbt, als die Kerne der gewöhnlichen multinucleären Leukocyten oder der kleineren Lymphocyten. Hätte er die uninucleären Makrophagen des Blutes beachtet, so wäre ihm ihre grosse Aehnlichkeit mit epithelioiden Tuberkelzellen gewiss aufgefallen. Auch der schroffe Gegensatz zwischen dunkelkernigen Leukocyten und blasskernigen Epithelioidzellen, wie er von Baumgarten angenommen wird, existirt nach meinen Beobachtungen nicht, da von gewöhnlichen Lymphocyten zu ächten uninucleären Blutmakrophagen, bezw. Epithelioidzellen alle möglichen Uebergangsstadien vorkommen.

[1]) Ich sehe hier natürlich von den Vorgängen der Riesenzellenbildung beim Ziesel ab.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Meine Wahrnehmungen sprechen somit zu Gunsten der älteren Ansicht von Ziegler und der Anschauungen von Arnold und R. Koch, welche den Leukocyten die grösste Bedeutung bei der Tuberkelbildung vindiciren. Inwiefern eine solche Sachlage mit den Principien der Phagocytenlehre stimmt, liegt auf der Hand und braucht nicht näher auseinandergesetzt zu werden.

Einige Forscher, wie z. B. Klebs[1]) und Rühle[2]), haben sich schon vor einer speciellen Untersuchung über die Beziehungen der Tuberkelbakterien zu den Tuberkelzellen der Ansicht angeschlossen, dass es sich um einen gegenseitigen Kampf handelt, wobei in der Mehrzahl der Fälle die Zellen unterliegen, während andererseits auch die Bacillen zum Untergang gebracht werden können. Von einigen Autoren wird eine derartige Ansicht auch Rob. Koch zugeschrieben, obwohl mit Unrecht, da er das Blasswerden eingeschlossener Bacillen, bezw. deren Tod nicht einer Einwirkung seitens der Zellen, sondern einer natürlichen Generationsfolge ausdrücklich zuschreibt. Andere Forscher, wie v. Christmas-Dirckinck-Holmfeld[3]) und Baumgarten sehen in den Verhältnissen bei der Tuberculose principielle Widersprüche gegen die Phagocytenlehre. Auf eine speciellere Analyse ihrer Angriffe brauche ich wohl nicht näher einzugehen, da alles Obige zur Antikritik hinreichend dienen kann. Was die in letzterer Zeit gegen die genannte Lehre gemachten Einwände betrifft, so erlaube ich mir meine vertheidi-

[1]) Allgemeine Pathologie. 1887. S. 234. Wenn Prof. Klebs in diesem Werke (S. 420) die Entdeckung der parasitenvernichtenden Rolle der Phagocyten Prof. Grawitz zuschreibt, so brauche ich dagegen nur die folgenden Worte des letzteren aus dessen grundlegender Arbeit: „Die Theorie der Schutzimpfung“ (dieses Archiv Bd. 84. 1881. S. 104) zu citiren: „dieselben (Pilzsporen) waren niemals in farblose Blutkörperchen eingeschlossen“, „dass aber die Blutzellen nicht etwa dadurch die Keimkraft der Sporen vernichten, dass sie dieselben in ihr Protoplasma aufnehmen und sie geradezu ersticken“ u. s. w. Grawitz acceptirt hier die Lehre von Nägeli über die Concurrenz zwischen Gewebezellen und Parasiten bei dem Verbrauch flüssiger Nahrung.

[2]) Ziemssen's Handbuch. Bd. V. 3. Aufl. 1887. S. 34.

[3]) Fortschr. d. Med. Bd. 5. 1887. S. 403.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

genden Bemerkungen darüber bis auf die ausführlichere Darstellung der Biologie der Phagocyten aufzuschieben[1]). Hier möchte ich nur hervorheben, dass von den Forschern, welche meine Untersuchungen wiederholt oder auf dem gleichen Gebiete — unter specieller Berücksichtigung der Phagocytenfrage — eigene Beobachtungen angestellt haben, sich gegen die Phagocytenlehre Baumgarten und v. Christmas-Dirckinck-Holmfeld, dafür aber (im Grossen und Ganzen, abgesehen von einigen Abweichungen secundärer Natur) Balbiani, Golgi, Guarnieri, Hess, Laehr, Lubarsch, Marchiafava und Celli, Pawlovsky, Podres, Ribbert, Schütz und Ssudakewitsch u. A. ausgesprochen haben.

[1]) Obwohl das Urtheil des Herrn Prof. Ziegler (Handb. d. pathol. Anat. 5. Aufl. Bd. I. S. 341) sich durch besondere Schärfe auszeichnet, indem er die Aufstellung der Phagocytentheorie nur durch meine Unwissenheit erklärt und dabei bemerkt, dass meine Untersuchungen, „soweit sie die Pathologie betreffen, neue Beobachtungen nicht gebracht" haben, so bin ich leider nicht im Stande, auf seine Kritik zu antworten, da ich in seinen Bemerkungen keine sachlichen Einwände finden kann. Wenn er sagt, dass der „defensive Einfluss (der Zelle) gegenüber dem Spaltpilz nicht darin liegt, ob sie ihn aufnehmen kann oder nicht", so wiederholt er die von mir schon im Jahre 1884 geäusserte Ansicht; wenn er aber hinzufügt, dass dabei die Hauptsache darin liegt, „ob die Zusammensetzung der zwischen und in den Zellen gelegenen Nährflüssigkeit, sowie die chemischen Vorgänge, welche sich in derselben unter dem Einfluss der Zellthätigkeit abspielen, dem Spaltpilz eine Vermehrung gestatten", so wiederholt er zum Theil (was die intracellulären Vorgänge betrifft) gleichfalls meine Angaben, zum Theil äussert er aber Ansichten, für die er gar keine Anhaltspunkte beibringt. Die beiläufig a. a. O. S. 386 über die extracelluläre Lage der Milzbrandbacillen von Ziegler gemachten Angaben widersprechen weder der Theorie, noch den von mir im Jahre 1884 (dieses Archiv Bd. 97) mitgetheilten Beobachtungen über die Beziehung der Bakteridien zu Phagocyten, die mir zum grossen Theil neu zu sein schienen. Auch jetzt, nachdem Prof. Ziegler erklärt hat, dass sie dies eben nicht waren, weiss ich nicht, von wem sonst sie eigentlich herrühren. Mein Kritiker hat es unterlassen, darauf bestimmt hinzuweisen, wie er auch leider nicht angegeben hat, wer vor mir die pathologischen Prozesse, welche auf Traumen oder Infection bei wirbellosen Thieren folgen, erforscht hat. Oder meint vielleicht Prof. Ziegler, dass diese Sachen nicht „die Pathologie betreffen"?

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Erklärung der Abbildungen.

Tafel IV — V.

Sämmtliche Abbildungen sind mit dem Nachet'schen Zeichenprisma entworfen worden. Zeiss, Stativ V, Tubus eingezogen; gezeichnet auf dem Niveau der Unterlage des Mikroskopes. Die Präparate, nach denen die Zeichnungen gemacht wurden, waren sämmtlich doppelt gefärbt; zur Erleichterung des Druckes aber wurden die Farben nur dort wiedergegeben, wo sie zum Verständniss der Bilder unumgänglich nothwendig waren.

Fig. 1. Tuberkelbacillen aus dem phthisischen Sputum eines Menschen. Vergrösserung Zeiss Ocular 5, Objectiv $\frac{1}{18}$, Färbung: Anilin-Fuchsin, Salzsäure-Alkohol, Methylenblau.

Fig. 2. Tuberkelbakterien aus Milzsaft eines Sperlings. Dieselbe Vergrösserung und Färbung.

Fig. 3. Tuberkelbakterien aus einer 26 Tage alten Cultur auf Glycerinagar bei 36° cultivirt. Idem.

Fig. 4. Tuberkelbacillen aus dem Lungentuberkel eines Kaninchens, welches 6 Monate nach Infection in die vordere Augenkammer getödtet wurde. Idem.

Fig. 5. Bacillen aus einer Glycerinagarcultur, welche 23 Tage bei 43,6° gezüchtet wurde, 8 Tage nach einem mehrmaligen Kochen. Carbol-Fuchsin, Schwefelsäure, Methylenblau. Vergr. Oc. 5, Obj. $\frac{1}{18}$.

Fig. 6. Tuberkelbakterien aus einer alten Cultur auf Glycerinagar. Idem.

Fig. 7. Epithelioidzellen aus einem Tuberkelheerd der Leber eines Ziesels, welcher 21 Tage nach Impfung in die Bauchhöhle an Mischinfection starb. Vergr. Oc. 4, Obj. $\frac{1}{18}$. — Der Schnitt wurde nach der Methode von Kühne (Extr. campech., Fuchsin, Auramin) gefärbt.

Fig. 8. Eine Epithelioidzelle aus einem anderen Leberschnitte desselben Ziesels. Dieselbe Vergrösserung und Färbung.

Fig. 9. Vier Zellen aus einem dritten Schnitte derselben Zieselleber. Vergr. Oc. 2, Obj. $\frac{1}{18}$, dieselbe Färbung.

Fig. 10. Zwei andere Tuberkelzellen desselben Schnittes. Dieselbe Vergrösserung und Färbung.

Fig. 11. Zwei epithelioide und eine junge Riesenzelle aus demselben Schnitt. Idem.

Fig. 12. Drei epithelioide und eine Riesenzelle aus einem anderen Schnitte desselben Ziesels. Idem.

Fig. 13. Eine in Theilung begriffene Riesenzelle aus der Leber desselben Ziesels. Idem.

Fig. 14. Eine andere in Theilung begriffene Riesenzelle aus demselben Schnitte. Idem.

Fig. 15. Eine Riesenzelle eines Ziesels, welcher 3 Monate nach der intraperitonäalen Infection mit 0,5 ccm einer virulenten, bei 36° aufgewachsenen Glycerinagarcultur getödtet wurde. Trockenpräparat der Milz. Vergr. Oc. 4, Obj. $\frac{1}{18}$, Färbung: Anilin-Fuchsin, Methylenblau.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Fig. 16. Centraler Theil einer anderen Riesenzelle aus demselben Präparate.

Fig. 17. Hälfte der Riesenzelle eines Ziesels, welcher 36 Tage nach der intraperitonäalen Infection mit virulenter Glycerinagarcultur getödtet wurde. Trockenpräparat der Milz. Färbung: Anilin-Fuchsin, Methylenblau. Vergr. Oc. 2, Obj. $\frac{1}{18}$.

Fig. 18. Riesenzelle eines Ziesels, welcher 21 Tage nach Impfung an Mischinfection starb. Anilin-Fuchsin, Methylenblau. Oc. 2, Obj. $\frac{1}{18}$. Trockenpräparat der Milz.

Fig. 19. Der centrale Theil einer anderen Riesenzelle aus demselben Präparate. Idem.

Fig. 20. Verschiedene Formen von Tuberkelbakterien. Vergr. Oc. 5, Obj. $\frac{1}{18}$. — Sämmtliche Figuren, ausser l, nach Bakterien aus einer Glycerinagarcultur, welche 90 Tage bei 43,6—44° C. wuchs. a Blassgefärbte Stäbchen, b dunkelgefärbte Bacillen, c vergrösserte Bacillen, d an beiden Enden verdickte Bacillen, d' eine verlängerte Form, e kürzere Glieder, f unregelmässig gestaltete Form, g Beginn der Knospenbildung, h die Hälfte einer Bakterie mit Knospe, i j sporenhaltige Bacillen, k grosse Form mit angeschwollenen Enden, m o p q verzweigte Formen, n r s abgetrennte Knospen, t aufsitzende Knospe. l eine verzweigte Form aus dem Eiter eines Meerschweinchens, welches mit einer abgeschwächten Cultur (32 Tage bei 43,6°) geimpft war. Färbung: Carbolfuchsin, (Schwefelsäure,) Methylenblau.

Fig. 21. Centraler Theil einer Riesenzelle aus einem Schnitte der Netzdrüse eines Ziesels, welcher 3 Monate nach der Impfung getödtet wurde. Vergr. Oc. 4, Obj. $\frac{1}{18}$. Färbung nach Dr. H. Kühne, m getödtete Bacillen.

Fig. 22 u. 23. Theile von zwei Riesenzellen aus der Milz desselben Ziesels. Trockenpräparat. Anilin-Fuchsin, (Salzsäurealkohol,) Methylenblau. Vergr. Oc. 4, Obj. $\frac{1}{18}$.

Fig. 24. Eine Riesenzelle aus dem Schnitte der Milz desselben Ziesels. l Eingeschlossene Leukocyten. Vergr. Oc. 2, Obj. $\frac{1}{18}$. Färbung nach Dr. H. Kühne.

Fig. 25. Ein Haufen getödteter Bacillen aus einem Trockenpräparat der Milz desselben Ziesels. Vergr. Oc. 5, Obj. $\frac{1}{18}$. Die Riesenzelle ist nicht mitgezeichnet worden.

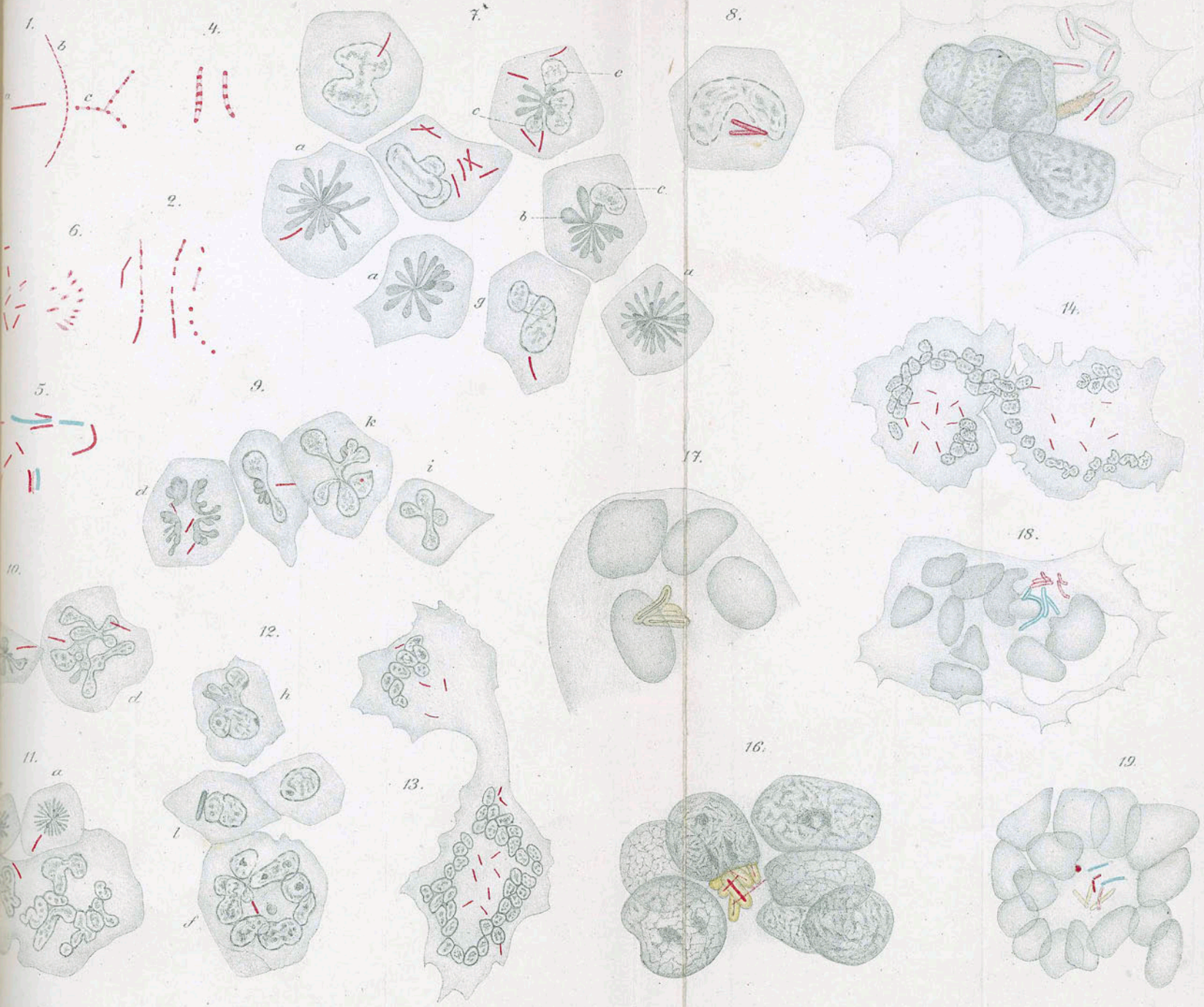
Fig. 26. Aus dem Schnitte der Leber eines 6 Tage nach der Injection in die Ohrvene getödteten Kaninchens. Beginn der Tuberkelentwickelung. Oc. 3, Obj. $\frac{1}{18}$. Färbung nach Dr. H. Kühne.

Fig. 27. Intravasculäre Makrophagen aus der Leber desselben Kaninchens. Dieselbe Vergrösserung und Färbung.

Fig. 28. Riesenzelle und Epithelioidzellen aus dem Schnitte der Halsdrüse eines tuberculösen Kaninchens. Vergr. Oc. 2, Obj. $\frac{1}{18}$. Färbung nach Dr. H. Kühne.

Fig. 29. Eine andere Riesenzelle aus demselben Präparate.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur



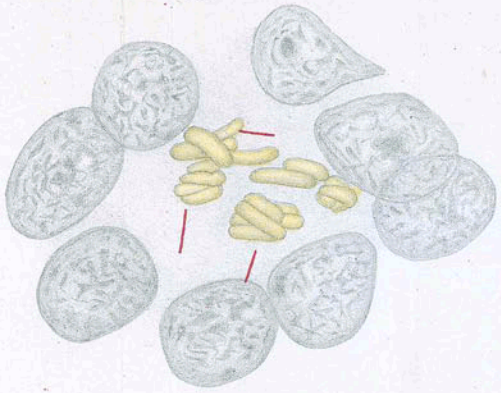
Metschnikoff del. Alb. Schütze Lith. Inst. Berlin.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

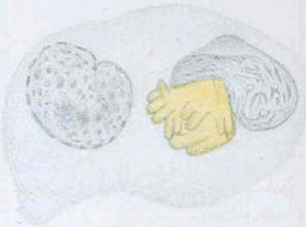
20



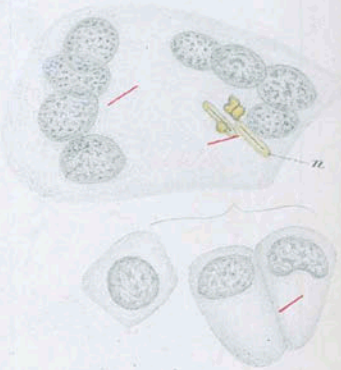
22



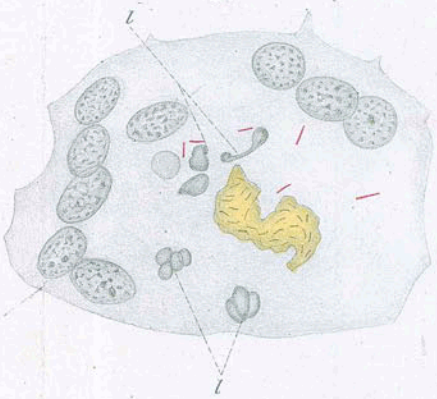
23.



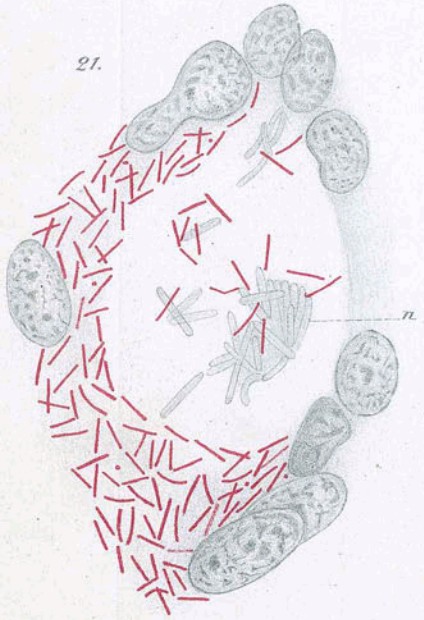
28.



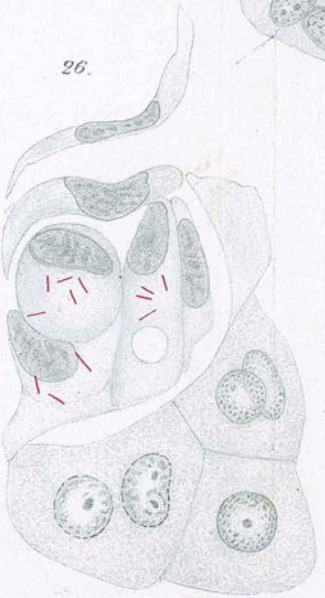
24.



21.



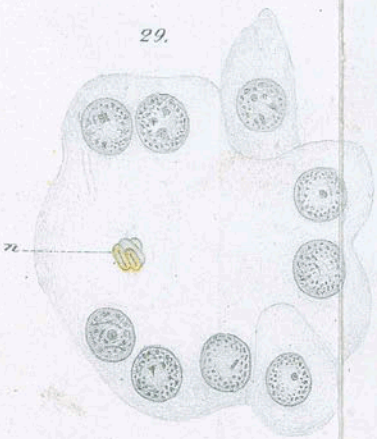
26.



25.



29.



27.



Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur