

# A r c h i v

für

## pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin.

Bd. CVII. (Zehnte Folge Bd. VII.) Hft. 2.

### VIII.

## Ueber den Kampf der Zellen gegen Erysipel- kokken.

Ein Beitrag zur Phagocytenlehre.

Von Dr. Elias Metschnikoff,

Director der bakteriologischen Station in Odessa, früher Professor der Zoologie daselbst.

Seit der Zeit, als man anfang die Verbreitung der Bakterien im kranken Organismus genauer zu untersuchen, haben mehrere Forscher auf das Vorkommen dieser Parasiten im Protoplasma der Leucocyten aufmerksam gemacht. Dieser Befund ist zuerst von Klebs, Beale, Waldeyer, Frisch und Birch-Hirschfeld<sup>1)</sup> wahrgenommen und namentlich vom letztgenannten Beobachter ausführlicher behandelt worden. Obwohl die citirten Autoren den Bakterieneinschluss vorzugsweise in den Eiterzellen constatiren konnten, so war ihnen doch schon das Vorkommen von Kokken im Innern der weissen Blutkörperchen nicht unbekannt. So erwähnt Birch-Hirschfeld einen solchen Befund bei der Blutuntersuchung eines Masernkranken, wo „ganz deutliche Diplokokken im Protoplasma weisser Blutzellen zu sehen“ waren. Die ermittelte Thatsache bot indessen ihrem Autor nichts Besonderes dar, zumal die Bakterien gegenüber den Leucocyten sich ebenso verhielten, wie überhaupt alle „fein molecularen Körper, welche in die Circulation gelangen“. Es ist be-

<sup>1)</sup> Schmidt's Jahrbücher. Bd. 166. 1875. No. 5. S. 183, 187, 193.

merkwürdig, dass einer der Entdecker des Bakterieneinschlusses in Leucocyten, Klebs, in seiner Polemik gegen die Cellularpathologie, sich scharf gegen die Annahme einer cellularen Reaction wider die Bakterieninvasion ausspricht. So sagt er in einer Broschüre, welche mehrere Jahre nach der betreffenden Entdeckung geschrieben wurde: „Unserer Ueberzeugung nach bleibt daher nur der Schluss übrig, dass eine eigene Zellkraft, welche sich der Verletzung gegenüber erhebt und mit dem Feinde eine Art von Kampf führt, die cellulare Lebenskraft, gar nicht existirt. Diejenigen Veränderungen, welche nach Verletzungen an den Zellen auftreten, sind stets passiver Natur<sup>1)</sup>.“

Da man die in Leucocyten eingeschlossenen Bakterien schlechtweg mit anderen aufgenommenen Fremdkörpern verglich, glaubte man allgemein an die Rolle der Amöboidzellen als Verbreiter der Mikroorganismen im Menschen-, bzw. Thierkörper, wobei die schädliche Wirkung der Leucocyten ausschliesslich betont wurde. An die Möglichkeit einer Einwirkung des lebenden Zellenleibes auf eingeschlossene Bakterien wurde dabei gar nicht gedacht. Wie tiefe Wurzeln derartige Ansichten getrieben haben, sehen wir am deutlichsten aus den Arbeiten R. Koch's, welcher bei seinen umfassenden und glänzenden Bakterienstudien mehrmals in Zellen eingeschlossene Bakterien beobachtete. Er glaubte jedoch, dass der Zellinhalt einen guten Nährboden für viele pathogene Bakterien bilde, und hielt z. B. an der Vermehrung der Milzbrandbacillen im Innern der Froschzellen fest, trotz der Immunität der Frösche gegen Anthrax. Ferner schrieb er das Absterben der Tuberkelbacillen im Innern der Riesenzellen nicht der Einwirkung der letzteren, sondern der kurzen Lebensdauer der Bakterien selbst zu.

Während man auf der einen Seite die Bakterieneinschlüsse im Zellenplasma derart auffasste, glaubte man auf der anderen Seite, dass der thierische Organismus mittelst seiner Secretionsorgane von Mikroparasiten befreit werde. So vermuthete Flügge<sup>2)</sup>, sowie viele andere Forscher, dass die in den Kreislauf gelangten Bakterien „durch die Nieren, gelegentlich auch durch andere

1) Ich citire nach Rud. Virchow, Krankheitswesen und Krankheitsursachen, in diesem Archiv Bd. 78. 1880. S. 11.

2) Fermente und Mikroparasiten. Leipzig 1883. S. 255.

Organe, aus dem Körper schnell entfernt“ werden, so dass „häufig die Elimination rascher erfolgen wird, als die Vermehrung der Pilze“. Ausserdem glaubte man an die heilende Wirkung der entzündlichen Reaction, in Folge der dabei „gesteigerten Energie des Stoffwechsels im Gewebe und einer noch mehr erleichterten Entfernung und Abscheidung der eingedrungenen Spaltpilze“.

In demselben Jahre, in welchem die citirten Zeilen von Flüge niedergeschrieben wurden, publicirte ich eine Arbeit<sup>1)</sup> über die intracelluläre Verdauung der Mesodermzellen, in welcher ich, von ganz allgemeinen Gesichtspunkten über die Rolle und Genealogie des Mesoderms ausgehend, zu der Schlussfolgerung gelangte, dass diese Körperschicht bei der heilenden Thätigkeit des thierischen Organismus, speciell bei der Vertilgung von eingedrungenen Mikroorganismen, stark betheiligt sein müsse. Ich stützte mich Anfangs auf die Wahrnehmung des Auffressens der Bakterien durch Mesodermzellen verschiedener Wirbellosen (Bipinnaria, Ascidien, Phylliroë), suchte aber bald nach weiteren Beweisen. Nachdem ich einsah, dass die Controluntersuchung an Wirbelthieren nicht zur Feststellung der vollkommen sicheren und augenfälligen Resultate führen werde, wandte ich mich zunächst zum Studium der Krankheiten derjenigen Wirbellosen, welche sich durch einfacheren Bau, kleinere Dimensionen und Durchsichtigkeit auszeichneten. Als die dabei gewonnenen Ergebnisse zur Aufstellung allgemeiner Principien hinführten, ging ich auf das weniger günstige Gebiet der Wirbelthierkrankheiten über und nahm dabei den Milzbrand zum Ausgangspunkt. Die übereinstimmenden Resultate dieser Studien, welche die hohe Bedeutung der Phagocyten (hauptsächlich Mesodermphagocyten in Form von Leucocyten und Bindegewebszellen) in ihrem activen Kampfe gegen Mikroorganismen documentirten, erlaubten zwar die Grundzüge der Phagocytenlehre mehr als früher zu verallgemeinern, forderten aber, behufs weiterer Feststellung der letzteren, noch zu neuen Untersuchungen auf. Da es sich hauptsächlich darum

1) Abgedruckt in Arbeiten des zoologischen Instit. zu Wien. Bd. V. Heft 2. S. 161. Ich erlaube mir diese Arbeit zu citiren, weil deren Unkenntniss seitens einiger Kritiker zu verschiedenen Missverständnissen geführt hat.

handelte, den Heilprozess des Organismus näher zu verfolgen, so musste als Untersuchungsobject eine solche Infectionskrankheit gewählt werden, welche durch einen genauer bekannten Mikroorganismus verursacht, regelmässig mit spontaner Heilung endete. Zunächst dachte ich an Rückfalltyphus, welcher beiden aufgestellten Forderungen entspricht, insofern aber Schwierigkeiten aufweist, als er unbedingt an Affen untersucht werden muss. Da diese Krankheit hauptsächlich in parenchymatösen Organen abläuft, so ist die Blutuntersuchung, wie sie gewöhnlich beim Menschen vorgenommen wird, durchaus nicht hinreichend, um Einsicht in das Wesen des Kampfes der Phagocyten gegen Spirillen zu gewinnen; dazu gehört vor Allem die Untersuchung der Milz, welche in verschiedenen Stadien der Krankheit wiederholt werden muss. Trotz aller angewandten Mühe konnte ich diese Aufgabe bis jetzt noch nicht lösen aus dem einzigen Grunde, dass Recurrens in den letzten Jahren bei uns gänzlich verschwunden ist. So musste ich eine andere Krankheit aussuchen und als solche habe ich das Erysipel gewählt. Durch einen hinreichend bekannten und leicht unterscheidbaren Mikroorganismus verursacht, wird diese Krankheit scharf localisirt und von einer charakteristischen Reaction begleitet, welche in der grossen Mehrzahl der Fälle zum Siege des menschlichen Körpers führt. Da es aber durchaus unmöglich ist, den Kampf beim Erysipelas mit einer ähnlichen Vollständigkeit und Genauigkeit, wie etwa bei der Sprosspilzkrankheit der Daphnien, zu verfolgen, so musste man sich mit der Beantwortung der Frage begnügen, ob und inwiefern die Erscheinungen beim Erysipel den Postulaten der Phagocytenlehre entsprechen. Sollten die Phagocyten wirklich beim Heilprozess betheiligt sein, wie es die Lehre fordert, so muss sich ihre therapeutische Thätigkeit durch irgend etwas Anschauliches offenbaren; im entgegengesetzten Falle würde uns das Erysipel eine Krankheit aufweisen, wo die Heilung ohne Hülfe der Phagocyten, durch andere Mittel erreicht wird.

Um sich einen Begriff von der gegenwärtigen Vorstellung über die mikroskopischen Vorgänge beim Erysipelas zu machen, wollen wir die neuesten Lehrbücher consultiren. Bei Ziegler<sup>1)</sup>,

<sup>1)</sup> Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 4. Auflage. 1886. Bd. II. S. 138.

einem Autor, welcher der Phagocytenlehre keine Bedeutung vindicirt, finden wir folgendes Bild der genannten Krankheit: „Der Rothlauf, Erysipelas, ist eine acute Hautentzündung, welche durch einen Streptococcus verursacht wird, welcher von kleinen Wunden aus in die Haut eindringt und sich wesentlich in den Lymphgefässen verbreitet. Unter Umständen dringen die Kokken von den Lymphgefässen auch in das benachbarte Gewebe ein. Wo die Organismen sich ansiedeln und vermehren, da führen sie zu Gewebsdegeneration und Entzündung, doch pflegt erstere nur selten sich über grössere Gewebsbezirke zu verbreiten.“ „Die anatomischen Veränderungen bestehen, abgesehen von den entzündlichen Hyperämien, in einer sehr erheblichen, zellig serösen, mitunter auch zellig fibrinösen Infiltration der Haut und des subcutanen Bindegewebes. Die Blasenbildung erfolgt durch Aufquellung, Verflüssigung und Zerfall des Epithels des Rete Malpighii. Da diese Verflüssigung des Epithels in einzelnen Heerden auftritt, so bilden sich zunächst kleine Höhlen, die durch restingende, vielfach verzerrte und spindelig ausgezogene Zellen von einander getrennt sind. Später gehen die Septen zu Grunde.“ Die Beziehung der Kokken zu Gewebeelementen und der reactive Charakter der Rothlaufentzündung werden von Ziegler gar nicht berührt, trotzdem, dass ihm die ausgezeichneten Arbeiten Fehleisen's nicht unbekannt waren.

In der Darstellung von Cornil und Babes<sup>1)</sup> werden einige Gewebeveränderungen berücksichtigt und ausser Leucocytenauswanderung auch der Vermehrung fixer Bindegewebszellen gedacht. Was die specielle Beziehung der Streptokokken zu Zellen betrifft, so wird nur das Eingeschlossensein der ersteren in Fettzellen kurz erwähnt, während über eine Aufnahme seitens der Leucocyten keine Angabe gemacht wird.

In seinen Photogrammen und in der Erläuterung derselben weist Koch<sup>2)</sup> auf das Vorhandensein der Streptokokken zwischen den Eiterzellen hin, ohne ihrer Aufnahme durch die letzteren zu gedenken. In der neuesten Monographie des Rothlaufes von Dénucé<sup>3)</sup> werden die histologischen Veränderungen weitläufig

<sup>1)</sup> Les bactéries. 2. Aufl. 1886. p. 299 ff.

<sup>2)</sup> Mittheilungen des k. Gesundheitsamtes. Bd. I. 1881.

<sup>3)</sup> Etude sur la pathogénie et l'anatomie patholog. de l'Erysipèle. Paris 1885.

besprochen, von einer speciellen Beziehung der Leucocyten zu Streptokokken finden wir indessen nichts erwähnt.

Unter solchen Umständen hätte man leicht glauben können, dass die Streptokokken des Rothlaufes von Leucocyten, bez. von etwaigen anderen Phagocyten unberührt gelassen werden, dass also der Heilprozess ohne eine Bethheiligung seitens solcher Zellen bewerkstelligt wird. Die Untersuchungen Fehleisen's<sup>1)</sup>, welche von den oben genannten Autoren zwar citirt, indessen nicht genügend berücksichtigt wurden (nur die Arbeit Koch's erschien vor der Publication der ersten Schrift von Fehleisen), erlauben jedoch eine solche Schlussfolgerung nicht. Bei diesem Forscher finden wir folgende bedeutungsvolle Angaben über den Rothlaufprozess: An scheinbar gesunden, nicht entzündeten Hautstücken, welche an der Grenze der gerötheten Hautpartien liegen, befinden sich, nach Fehleisen, freie Streptokokken. Am Rande der entzündeten Bezirke „macht sich eine kleinzellige Infiltration bemerkbar, welche hauptsächlich die hier womöglich noch dichter als an der vorhin beschriebenen Stelle mit Kokken erfüllten Lymphräume betrifft. Mitten in den Bakterienzügen und um sie herum liegen die Wanderzellen; je grösser ihre Anhäufung wird, um so mehr verdecken sie die Bakterien. Eine grosse Anzahl von Kokken dringt in die Zellen ein, einzelne Zellen sind wie mit denselben gespickt; die zwischen den Zellen liegenden Bakterien nehmen, je mehr der Prozess fortschreitet, desto mehr an Zahl ab, und liegen dann nicht mehr in Ketten, sondern schliesslich nur noch ganz vereinzelt zwischen den stark gekörnten Zellen des entzündlichen Infiltrates.“ Bei der Untersuchung von Hautstücken, welche einige Linien näher am Ausgangspunkte des Erysipelas entnommen waren, fand Fehleisen eine durch die Cutis und das Unterhautzellgewebe ausgebreitete entzündliche Infiltration: „... nur an Stellen, wo die Anhäufung der Kokken eine besonders massenhafte war, wird die entzündliche Reaction eine mehr diffuse, das ganze Gewebe der Cutis gleichmässig betreffende. Die Wanderzellen zeigen jetzt alle eine deutlich körnige Beschaffenheit; ob einzelne dieser Körner noch Bakterien darstellen, welche in die Zellen

<sup>1)</sup> Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. XVI, 1882, S. 395, 496,

aufgenommen wurden, kann ich nicht mit Sicherheit entscheiden; zwischen den Zellen finden sich hier keine Kokken mehr“ (a. a. O. S. 395). Seine Wahrnehmungen vereinigt Fehleisen zu folgendem Gesamtbild. Er unterscheidet drei Zonen des Rothlaufes. „Die peripherischste derselben zeigt makroskopisch noch keine Veränderung, bei mikroskopischer Untersuchung findet man die Lymphräume erfüllt von lebhaft in Theilung begriffenen Mikrokokken. Daran schliesst sich eine zweite Zone an, die dem makroskopisch wahrnehmbaren Rande der Röthung entspricht; sie ist charakterisirt durch den Beginn einer entzündlichen Reaction des Gewebes; in der Art, dass zwischen den Coccusvegetationen und ihrer nächsten Umgebung zahlreiche Wanderzellen auftreten, welche die Kokken zum Theil in sich aufnehmen, dieselben mehr und mehr verdrängen. In der dritten Zone sind die Kokken vollständig verschwunden, man findet nur eine starke kleinzellige Infiltration, die entzündliche Reaction hat ihren Höhepunkt erreicht.“ In den erblassenden Hautpartien erfolgt ein Rückgang zur Norm ganz ebenso, wie bei der gewöhnlichen Resorption eines entzündlichen Infiltrates, nur dass beim Erysipel die Restitutio ad integrum mit einer besonderen Schnelligkeit bewerkstelligt wird.

Aus dem Gesagten geht zunächst hervor, dass das von Fehleisen entworfene Bild des Rothlaufprozesses durchaus mit den Forderungen der Phagocytenlehre harmonirt. Das Wesen des Erysipelas besteht darnach darin, dass in Folge einer Vermehrung der Streptokokken eine entzündliche Reaction gegen die Bakterien erfolgt, wobei die ausgewanderten Leucocyten die Eindringlinge auffressen und schliesslich zum Verschwinden bringen.

Um eine eigene Einsicht in den Gang des Erysipelas zu gewinnen und die interessanten Resultate Fehleisen's näher zu prüfen, unternahm ich eine Untersuchung mehrerer (7) Fälle von Rothlauf, welche zum Theil letal endigten, zum Theil aber in Genesung übergingen. Das Material bezog ich aus dem hiesigen Krankenhause, durch die gütige Vermittelung der Herren Dr. Woino und Dr. Stroganoff, welchen ich hier öffentlich meinen besten Dank sage. Indem ich die ausführliche, mit Abbildungen versehene Beschreibung meiner Beobachtungen auf

eine spätere Veröffentlichung verschiebe, in welcher ich verschiedene die Biologie der Phagoocyten betreffende Kapitel zu vereinigen gedenke, will ich hier nur in gedrängter Weise die von mir erlangten Resultate auseinandersetzen.

Die Untersuchung von zwei tödtlich abgelaufenen Erysipelen, welche stark heruntergekommene Individuen betrafen, ergab als allgemeines Ergebniss eine massenhafte Anhäufung der Erysipelkokken in der Cutis und im Unterhautgewebe, wobei die Bakterien zum grossen Theil in Lymphräumen und stets frei, d. h. nicht im Innern von Zellen, vorhanden waren. Zur näheren Erläuterung der gemachten Befunde will ich hier einige Bilder, wie sie an Durchschnitten der ergriffenen Hautbezirke wahrgenommen wurden, skizziren. In den Schnitten der gerötheten Hautpartie eines 49 Jahre alten Mannes (bei dessen Autopsie eine Insufficienz der V. mitralis, Arteriosclerosis, Hypertrophia cordis, Lebercirrhose und schliesslich Erysipelas der rechten unteren Extremität constatirt wurden) ist die Anzahl der Kokken an verschiedenen Stellen eine verschiedene: zum Theil zerstreut liegend, bilden sie in anderen Bezirken ganze compacte Haufen. Grösstentheils erscheinen sie in Kettenform, stellenweise aber, wo sie grosse Ansammlungen darstellen, liegen sie in Form unregelmässiger, aus einzelnen Kokken bestehender Haufen, in welche nur wenige und dabei kurze Ketten eingelagert sind. Zwischen ansehnlichen Kokkenmassen befinden sich nur wenige, zum Theil zerfallene Rundzellen. Ueberhaupt ist die zellige Infiltration der entzündeten Haut nicht bedeutend; nur an einzelnen Stellen liegen grössere Leucocytenansammlungen. Ausserdem ist eine Vermehrung der Anzahl fixer Bindegewebszellen zu bemerken. Auf Durchschnitten der den Rothlauf begrenzenden Hautstücke ist die Menge der Streptokokken verhältnissmässig gar nicht gross und die entzündliche Reaction stellenweise deutlich ausgesprochen. Der Befund im Unterhautgewebe stimmt mit demjenigen der Cutis im Ganzen überein. Man bemerkt ebenfalls stellenweise grössere Kokkenansammlungen und eine im Verhältniss zur Leucocytenmenge grosse Anzahl fixer Zellen. Trotz anhaltender und wiederholter Untersuchung von ganzen Serien von Durchschnitten konnte ich keine bakterienhaltigen Zellen auffinden.

Einen bedeutenden Unterschied zeigen die Präparate, welche von Erysipelasfällen mit Ausgang in Heilung angefertigt wurden. Hier ist die entzündliche Infiltration im Ganzen viel bedeutender und zeichnen sich die dabei auftretenden Leucocyten durch häufigen Einschluss von Erysipelaskokken aus. Die von mir am genauesten beobachteten Fälle betrafen solche von einem gangränösen Erysipel, da man dabei grössere Hautstücke zur Untersuchung erhalten konnte. Mit ausgeschnittenen Stücken wurden sofort mehrere Deckgläser frisch angestrichen zur Anfertigung der Präparate nach der Ehrlich'schen Methode; dann legte ich die Hautstücke in starken Alkohol, worauf sie in Schnitte zerlegt wurden. Die Trockenpräparate färbte ich mit gewöhnlichen wässerigen Methylenblaulösungen, die Schnitte dagegen mit Lösungen desselben Farbstoffes in Anilinwasser und vorzugsweise mit dem Löffler'schen alkalischen Methylenblau. Die Beobachtungen wurden fast ausschliesslich mit homogener Immersion ( $\frac{1}{18}$  Zeiss) bei Benutzung des Abbé'schen Beleuchtungsapparates angestellt.

Bei Untersuchung der gefärbten Trockenpräparate, wenn dieselben von solchen Hautstücken gemacht wurden, welche nicht in Nekrose übergegangen waren, konnte ich eine grosse Anzahl Leucocyten beobachten, von denen viele leer waren, nicht wenige aber eine geringere oder grössere Menge von Kokken enthielten. Die letzteren lagen im Protoplasma der Zellen eingeschlossen, theilweise in Streptokokkenform, zum Theil aber als zerstreute Kugelbakterien, welche nicht selten ganze Haufen bildeten. In einigen Fällen waren solche Haufen von einer hellen Vacuole, ganz wie beim Verdauungsprozess der Protozoen, umgeben. Die kokkenhaltigen Leucocyten enthielten gewöhnlich eine ziemlich bedeutende Anzahl von Kokken, welche in einigen Zellen fast den ganzen Inhalt ausmachten. Es ist bemerkenswerth, dass wenn einige solche Phagocyten eine reichliche Aufnahme von Kokken zeigten, viele dicht daneben liegende Leucocyten ganz frei davon waren, — eine Thatsache, welche darauf hindeutet, dass bei weitem nicht sämtliche Phagocyten eine gleiche bakterienaufnehmende Fähigkeit besitzen, sondern dass nur einige von ihnen diese Function in höherem Maasse ausüben. Bei weiterer Untersuchung solcher bakterienhaltiger Leucocyten konnte ich neben unzweifel-

haften, scharf contourirten Kokken verschieden grosse Körner wahrnehmen, welche den Farbstoff ganz ebenso wie die Bakterien aufnahmen, sich aber durch stärkere Grössenverschiedenheiten und vor Allem durch unregelmässige Contouren auszeichneten. In anderen Leucocyten waren die letztbeschriebenen Gebilde vorherrschend und in noch anderen Zellen konnte ich keine ächten Kokken mehr, sondern nur die unregelmässigen Körnchen auffinden. Da man zwischen den letzteren und den unzweifelhaften Kugelbakterien alle möglichen Uebergangsstadien beobachten kann, so ist die Schlussfolgerung berechtigt, dass die aufgefressenen Kokken schliesslich in feinste Körnchen zerfallen, eine Annahme, welche mit der oben referirten Bemerkung Fehleisen's durchaus in Einklang steht.

Wenn nun die bakterienhaltigen Leucocyten in den citirten Trockenpräparaten keineswegs selten sind, so ist die Menge der zwischen den Zellen freiliegenden Kokken gar nicht gross zu nennen. Man findet in dem Gesichtsfelde einzelne Bakterien, welche zum Theil ihre Kettenform behalten, zum Theil aber zerstreut als isolirte Kügelchen liegen. In Wirklichkeit ist die Anzahl freier Bakterien eine noch geringere, da es nicht anzuzweifeln ist, dass beim Eintrocknen des Präparates manche Leucocyten platzen und die in ihnen eingeschlossenen Kokken dabei frei lassen.

Ganz andere Bilder erhalten wir bei der Untersuchung von Trockenpräparaten, welche von gangränösen Hautstücken angefertigt wurden. Hier war die Anzahl der Leucocyten eine viel geringere und zugleich zeigten die meisten von ihnen deutliche Zeichen von Zerfall; ganz intacte Zellen erschienen dabei in ausgesprochener Minorität. Bacillenhaltige Leucocyten habe ich in solchen Präparaten nur als eine seltene Ausnahme angetroffen. Dagegen war die Menge freier Kokken eine ganz ausserordentlich grosse. Zum geringen Theil behielten sie die Streptococcusform, grösstentheils lagen sie aber einzeln, zu Diplokokken oder auch zu kleineren Haufen vereinigt. In Culturen erwiesen sie sich als Streptokokken, welche von denjenigen des Erysipels oder auch des Eiters nicht zu unterscheiden waren. Die Strichculturen zeigten in der Mitte einen braunen Strich, welcher aber nicht so dunkel und viel schmaler war als der von Rosen-

bach für *Str. pyogenes* angegebene. Ueberhaupt muss ich nach meinen Untersuchungen mich an die Seite derjenigen Forscher stellen, welche in morphologischer, bez. cultureller Hinsicht den *Str. erysipelatis* mit dem *Str. pyogenes* identificiren. Die Impfversuche an Kaninchenohren ergaben eine nicht sehr bedeutende Röthung und Anschwellung, welche beide nach kurzer Frist vorübergingen.

Einen mit demjenigen der Trockenpräparate übereinstimmenden Befund zeigten die Durchschnitte von beiderlei Hautstücken. Die in oben bezeichneter Weise gefärbten Schnitte wurden theils *in toto*, theils nach vorheriger Zerzupfung untersucht. Die letztere Manipulation diente zur Isolirung einzelner Gewebsbestandtheile und erlaubte eine genauere Beobachtung bakterienhaltiger Zellen, da dieselben, durch Verschiebung des Deckgläschens in Rollbewegung versetzt, von verschiedenen Seiten betrachtet werden konnten. Auf diese Weise war ich im Stande, mit aller erwünschten Klarheit das Eingeschlossensein der Kokken in Leucocyten als eine regelmässige und häufige Erscheinung bei Untersuchung nicht nekrotisirter Hautstücke zu constatiren. Ganz ebenso wie in Trockenpräparaten konnte ich sowohl Kettenkokken als isolirte Kugelbakterien auffinden. Bei Durchmusterung der Durchschnitte fiel es noch viel stärker, als bei der Untersuchung der Trockenpräparate, auf, dass neben stark mit Bakterien angefüllten Leucocyten dicht daneben eine noch viel grössere Anzahl solcher waren, welche keinen einzigen Coccus enthielten. In Schnitten durch gangränöse Hautstücke konnte ich solche bakterienhaltigen Leucocyten entweder gar nicht oder nur selten finden; dafür waren zahlreiche leere, zum grossen Theil zerfallene Leucocyten und zwischen ihnen eine unzählige Menge von Kokken vorhanden. Die Degeneration und das Absterben der Eiterzellen liess sich durch den definitiven Zerfall der Kerne in kleinere unregelmässige Körnchen, welche schliesslich ihre Färbbarkeit verloren, constatiren. In letzter Instanz verwandelten sich die am meisten afficirten Bezirke in eine Menge homogener schollenartiger Leucocytenleichen, zwischen welchen ganze Haufen von Kettenkokken, sowie einzelne Kugelbakterien sich ansammelten.

Zwischen den so scharf contrastirenden Bildern, wie sie bei der Untersuchung gangränöser und in Heilung begriffener Haut-

bezirke wahrgenommen wurden, konnte ich eine vollständige Reihe von Uebergangsstadien auffinden, in welchen im Zerfallen begriffene Leucocyten neben ganz normalen vorhanden waren und wo Streptokokkenhaufen mit Stellen mit spärlicher Kokkenansammlung alternirten. Meine sämtlichen Beobachtungen wiesen übereinstimmend darauf hin, dass zwischen Erysipelbakterien und Leucocyten ein lebhafter Kampf geführt wird, welcher zu Gunsten der einen oder der anderen Partei entschieden wird. In den Fällen mit letalem Ausgange erlangen die Streptokokken das Uebergewicht bei mangelnder entzündlicher Reaction, welche eo ipso das Fehlen der Aufnahme von Bakterien seitens der Leucocyten zur Folge hatte. Der Sieg seitens der Streptokokken konnte in gangränösen Hautbezirken auch in den geheilten Fällen beobachtet werden, wobei die Erysipelbakterien ebenfalls, als nicht in Leucocyten eingeschlossen, sich ungehindert vermehren und fortleben konnten. Die Aufnahme der Eindringlinge durch die Leucocyten zeigte vollständig parallelen Gang mit der Stärke der Reaction und mit der Genesung des ergriffenen Hautbezirkes. Meine Beobachtungen stimmen somit durchaus mit Fehleisen's Angaben überein und können als weitere Stütze für die Ansicht von der heilenden Rolle der Leucocyten im Sinne der Phagocytenlehre verwendet werden. Bis jetzt konnte ich nur nicht solche Stadien zur Untersuchung bekommen, wo das Erysipel ganz abgelaufen und wo gar keine freien Kokken mehr vorhanden waren, so dass ich in Bezug darauf mich auf den Hinweis auf die Arbeit von Fehleisen beschränken muss.

Der skizzirte Kampf zwischen Leucocyten und Streptokokken erschöpft jedoch keineswegs die ganze Summe der cellularpathologischen Erscheinungen beim Erysipelas. So hervorragend die eigentlich entzündliche, von einer massenhaften Leucocytenauswanderung begleitete Reaction auch ist, so dürfen doch die Vorgänge im Bindegewebe selbst (sowohl der Cutis als dem Unterhautgewebe) durchaus nicht vernachlässigt werden. Wie die oben citirten französischen Autoren angeben, gerathen die fixen Elemente im Verlaufe des Erysipelas in den Zustand der Theilung. Die Beobachtung lehrt in der That, dass die polygonalen epithelioiden Zellen mit grossen runden, je ein, zwei oder mehrere Kernkörperchen beherbergenden Kernen, häufig im Moment

der Zweitheilung angetroffen werden, wobei man sämtliche Stadien des mitotischen Prozesses an dem Nucleus leicht zur Wahrnehmung erhält. Die Proliferation ist vorzugsweise in einiger Entfernung von dem eigentlichen Kampfplatze zwischen Streptokokken und Leucocyten zu beobachten, jedoch an solchen Stellen, wo der Entzündungsprozess durch eine erhebliche Anzahl eingewanderter Leucocyten deutlich documentirt wird. Zwischen letztgenannten Zellen befinden sich nunmehr spindelförmige, verlängerte, mit amöboiden Ausläufern versehene und auch ganz abgeplattete, epitheloide Gewebselemente, welche sämtlich viel grösser als Leucocyten erscheinen und sich von ihnen durch Verschiedenheit der Kerne auszeichnen. Während diejenigen der Leucocyten zum grössten Theil gelappt und fragmentirt sind und durch Methylenblau stark tingirt werden, erscheinen die Kerne der grösseren Zellen einfach, rund oder oval, blass gefärbt und mit deutlichen Nucleoli versehen. Solche Erscheinungen an fixen Elementen sind jedoch nicht ausschliesslich dem Rothlaufe eigenthümlich. Noch in letzterer Zeit hat auf ihr Vorkommen bei künstlicher Entzündung des Unterhautgewebes der Kaninchen Scheltema<sup>1)</sup> aufmerksam gemacht, welcher das Mobilwerden solcher Zellen und ihre Entfernung vom Bildungsorte hervorhebt. Eben solche Zellen fand auch Cornil<sup>2)</sup> bei der Phlegmone, wo er sie als frei gewordene Bindegewebszellen in Anspruch nimmt und ihnen eine durchaus passive Rolle vindicirt. Von früheren Autoren sind sie ebenfalls beobachtet worden und von einigen, z. B. Cohnheim<sup>3)</sup>, für constante Begleiter jeder exsudativen Entzündung gehalten. „Was bedeuten diese Gebilde? und woher stammen sie?“ fragte Cohnheim. Von dem genannten Forscher, sowie von seinen Schülern, wurden solche Elemente von extravasirten Leucocyten abgeleitet. Es wurde von ihnen, wie auch von Ziegler, hervorgehoben, dass derartige Zellen auf Kosten anderer benachbarter Leucocyten wachsen, wobei einige Eiterkörperchen in andere invaginirt werden. Obwohl man mit Gewissheit annehmen kann, dass die fraglichen Zellen zum Theil mobil gewordene „fixe“ Bindege-

<sup>1)</sup> Deutsche medicinische Wochenschrift. 1886. No. 27. S. 461.

<sup>2)</sup> Cornil et Babes, Les Bactéries. 2. Aufl. 1886. p. 311.

<sup>3)</sup> Vorlesungen üb. allg. Pathol. 2. Aufl. 1882. Bd. I. S. 338 ff.

webszellen sind, so kann auf der anderen Seite nicht geleugnet werden, dass ganz ähnliche Elemente auch aus umgebildeten Wanderzellen (worüber noch unten die Rede sein wird) ihren Ursprung nehmen können. Was die Rolle der grossen Zellen betrifft, so ist vor Allem zu bemerken, dass sie ausgesprochene Phagocyten sind. Es ist schon von mehreren Forschern hervorgehoben worden, dass die fraglichen Elemente in ihrem Innern oft feste Körper enthalten; während aber Cohnheim von einer Invagination der Eiterzellen ins Innere der grossen Zellen spricht, nimmt Scheltzema an, dass die letzteren körperliche Zerfallproducte und bisweilen auch „ganze Leucocyten, die nur noch einen Anfang der Entartung zeigen“, in sich aufnehmen. Meine eigenen Beobachtungen bestätigen die letztere Annahme und beweisen, dass die grossen Zellen wirklich im Stande sind sowohl ganze Leucocyten, als deren Bruchstücke und viele andere feste Körper aufzufressen. Da man sich nicht über die Abstammung einer jeden solchen Zelle ein Urtheil bilden kann, so schlage ich vor, sämtliche derartigen Elemente mit dem Namen der „Makrophagen“ zu bezeichnen, worunter ich also grosse, in der Regel mit einem einfachen (nicht gelappten) Kerne versehene Phagocyten verstehe; der Kern ist rund oder häufiger oval und unterscheidet sich durch reichlichen Kernsaft und das Vorhandensein von einem oder mehreren Nucleoli. Als „Mikrophagen“ bezeichne ich dagegen die kleineren Amöboidzellen mit stark tingirbaren, zum grossen Theil gelappten oder fragmentirten Kernen und sehr blassem Protoplasma. Obwohl die Mikrophagen ausschliesslich aus Leucocyten bestehen, so decken sich doch die beiden Begriffe nicht ganz, da nicht alle Leucocyten Mikrophagen sind: diejenigen von ihnen, welche sich in grössere, zum Theil fixe Zellen verwandeln, hören auf, Mikrophagen zu sein.

Es bilden sich, wie wir gesehen haben, bei dem Rothlaufprozesse auch Makrophagen, wobei ihre Entstehung aus fixen Zellen durch die Stadien der Mitose documentirt wird. An manchen Stücken von erysipelatösem Unterhautgewebe findet man oft überraschend grosse Mengen von Makrophagen. Was für eine Bedeutung haben aber diese Phagocyten bei der genannten Krankheit? So oft ich diese Frage untersuchte, kam ich stets zu dem gleichen Resultate, dass die Makrophagen nicht

im Stande waren, auch nur einen einzigen Coccus aufzufressen. Während in nächster Nachbarschaft ganze Mengen von Erysipelkokken liegen und viele von ihnen auch im Innern der Mikrophagen eingeschlossen sind, so erscheinen sämtliche Makrophagen vollständig frei davon; es ist mir auch nicht gelungen, im Protoplasma letztgenannter Zellen kokkenhaltige Mikrophagen aufzufinden. Der active Zellenkampf gegen Streptokokken wird beim Erysipel ausschliesslich durch Mikrophagen geführt; die grösseren und schwerfälligeren Makrophagen spielen dagegen eine grosse Rolle bei der Resorption der abgeschwächten oder abgestorbenen Elemente. Man kann in sämtlichen Stadien die Aufnahme der Mikrophagen durch Makrophagen verfolgen: während die ersteren dabei ganz rundlich contourirt erscheinen, zeigen die letzteren amöboide Gestalten, so dass man von einer activen Invagination der Leucocyten in diesem Falle gar nicht reden darf. Die Makrophagen fressen gewöhnlich mehrere, bis 7 und mehr Mikrophagen, wobei die letzteren oft gar keine Zeichen einer Degeneration oder Nekrobiose aufweisen; es muss deshalb angenommen werden, dass eine functionelle Abschwächung seitens der Mikrophagen schon genügt, damit diese Zellen durch Makrophagen aufgefressen werden. Ausser ganzen Zellen werden durch Makrophagen auch deren Bruchstücke aufgenommen, so dass die vollgefressenen Makrophagen dabei das Aussehen rundlicher oder ovaler Conglomerate erhalten, in welchen man oft erst nach langem Suchen den blass gefärbten charakteristischen Nucleus auffindet. An den Hautstücken, in welchen man keinen Kampf zwischen Mikrophagen und Streptokokken mehr wahrnimmt, findet man oft sehr grosse Mengen ganz vollgefressener Makrophagen, so dass die Anzahl freier Mikrophagen dabei auf ein Minimum reducirt erscheint. —

Nachdem ich den thatsächlichen Inhalt meiner Untersuchungen mitgetheilt habe, erlaube ich mir, die von Fehleisen und mir gewonnenen Befunde zu einem Gesamtbilde zu vereinigen, wobei ich mir bewusst bin, dass manche Lücken hier auf hypothetischem Wege ausgefüllt werden müssen. Die Erysipelkokken gelangen in die menschliche Haut nach verschiedenartigen Verletzungen der letzteren; es ist bekannt, dass dazu oft ganz ge-

ringförmige Traumen genügen. In dem Bindegewebe angekommen, treffen die Streptokokken auf Makrophagen, welche, wie wir gesehen haben, die Eindringlinge nicht aufzufressen vermögen, so dass die letzteren sich ungestört vermehren können; die wenigen Mikrophagen in Gestalt von Wanderzellen werden ebenso wenig im Stande sein, den Kokken Einhalt zu thun, da, wie es oben gezeigt wurde, lange nicht alle extravasirten Zellen Erysipelkokken aufzufressen vermögen. Wahrscheinlich ist die geringe Entzündungsreaction bei kleinen Verletzungen insofern als ein günstiges Moment für die Entwicklung der Streptokokken zu betrachten, als dabei lange nicht so viele Mikrophagen am Orte der Gefahr vorrätig sind, um die eingedrungenen Bakterien aufzufressen. Erst, nachdem sich die letzteren stark vermehrt haben, erfolgt eine bedeutende Entzündung, welche die nothwendige grosse Anzahl von Mikrophagen auf den Kampfplatz sendet. Viele von diesen Phagocyten fressen sich voll mit Kokken, so dass manche Zellen selbst dabei zu Grunde gehen; schliesslich bleibt aber der Sieg in der Regel auf Seite der Phagocyten, welche, das afficirte Bindegewebe infiltrirend, sämmtliche Streptokokken nicht nur auffressen, sondern auch zu unregelmässigen Körnern zermalmen, so dass definitiv keine Bakterien mehr, sondern nur deren körnige Reste im Protoplasma der Mikrophagen übrig bleiben. Letztgenannten Zellen kommen noch zu Hülfe die zahlreichen Makrophagen, welche, ohnmächtig gegen Erysipelkokken, die abgeschwächten und abgestorbenen Gewebeelemente auffressen und die Resorption begünstigen, welche beim Erysipel bekanntlich ganz ausserordentlich rasch erfolgt.

In der Minderzahl der Fälle wird der menschliche Körper durch Erysipelstreptokokken besiegt. Wie wir gesehen haben, wird dabei die entzündliche Reaction eine minimale, so dass die Vermehrung der Bakterien, wegen Unfähigkeit der Makrophagen an der Eingangspforte angefangen, ungestört weiter vorschreiten kann, da nicht genug Mikrophagen an den Kampfplatz abgesandt werden, welche die Eindringlinge aufzufangen und unschädlich zu machen im Stande wären.

Wenn ich somit annehme, dass der Phagocytenkampf eine ganz hervorragende Rolle beim Erysipel spielt und dem ganzen Verlaufe dieser Krankheit ein eigenes Gepräge verleiht, so darf

ich keineswegs behaupten, dass keine anderen Factoren dabei mehr oder weniger mitbetheiligt sind. Die fieberhafte Temperaturerhöhung hat wahrscheinlich die Bedeutung einer Erregerin der erhöhten Phagocytenthätigkeit, aber es können auch andere Momente eine Rolle spielen, welche bisher noch gänzlich unerforscht blieben.

Nachdem ich das Erysipel beim Menschen, als dem für diese Krankheit empfindlichsten Wesen untersucht hatte, wollte ich noch die erlangten Resultate durch Controlimpfungen mit Erysipelkokken an unempfänglichen Thieren näher prüfen. Dazu wählte ich weisse Ratten, welchen ich unter die Rückenhaut ansehnliche Massen von Reinculturen genannter Bakterien einimpfte. Um die Streptokokken, bezw. die gegen dieselben kämpfenden Zellen besser zu localisiren, legte ich die Culturen auf damit reichlich angestrichene Hollundermarkcylinderchen, welche ich unter die Haut der Ratten einbrachte. Die Operation erfolgte natürlich unter antiseptischen Cautelen. Bei zwanzig Stunden nach der Operation vorgenommener Untersuchung fand ich bereits den grössten Theil der verimpften Kokken von Leucocyten aufgefressen, welche in zahlreichen Massen das bestrichene Hollundermarkstück umgaben. Die Streptokokken erwiesen sich somit insofern als nicht absolut wirkungslos, als sie eine merkliche Eiteransammlung, freilich ohne Abscessbildung, verursachten. Indessen kämpften die ausgewanderten Leucocyten mit Erfolg gegen die eingeführten Bakterien. Einige Eiterzellen waren so dicht mit Kokken vollgepfropft, dass sie als schwarzblaue (nach der Färbung mit wässriger Methylenblaulösung) Klumpen erschienen, in welchen ich gar nicht oder nur mit Mühe den gelappten Kern erblicken konnte. Während aber einige Leucocyten so gierig die Erysipelkokken auffrassen, lagen daneben viele andere, welche sich als ganz leer, d. h. ohne einen einzigen eingeschlossenen Coccus, erwiesen. Zwei Tage nach der Impfung konnte ich nur wenige freie Kokken auffinden, von welchen auch sicherlich ein grosser Theil bei der Präparirung aus dem Zellenleibe herausfiel. Von den aufgefressenen Kokken behielten viele noch ihre gewöhnlichen, normalen Eigenschaften, d. h. scharfe Contouren, eine regelmässige Kugelform einzelner Glieder und

einen leicht ins Violette übergehenden, dunkelblauen Farbenton. Es waren aber auch schon genug solche Kokken vorhanden, welche ganz unzweifelhafte Zeichen einer Degeneration, bezw. des definitiven Zerfalls aufwiesen. Als erstes Zeichen davon erscheint der Uebergang des blauen Tons in eine charakteristische röthlich violette Färbung, welche allmählich blasser wird; dann aber erfahren auch die Contouren eine Veränderung, indem sie unregelmässig, zum Theil ganz bizarr werden. Manchmal verwandeln sich die Kokken in verschiedenartige Körner, ähnlich wie ich das beim Zerfall der Erysipelkokken in den menschlichen Leucocyten beobachtete; oft aber verschmelzen ganze Haufen aufgefressener und halbverdauter Kokken zu mehr oder weniger compacten Massen, in welchen man nur durch die Feststellung der Uebergangsstadien Kokkenüberreste erkennt. Der ganze Vorgang der Kokkenverdauung im Innern der Rattenleucocyten ist überhaupt so auffallend und charakteristisch, wie ich ihn bei der Verdauung von Bakterien durch Infusorien kaum so augenfällig fand, so dass ich dieses Beispiel ganz besonders denjenigen empfehle, welche sich ein eigenes Urtheil über die Erscheinungen des Zellenkampfes gegen Bakterien verschaffen wollen. Drei und mehr Tage nach der Einimpfung dauern diese Prozesse und noch am sechsten Tage konnte ich einige wenige runde blaue Kokken auffinden, während die allermeisten bereits verdaut waren, was noch durch die hell violetten Conglomerate im Innern der Leucocyten nachgewiesen werden konnte. Am ersten Tage nach der Operation konnte ich im Eiter fast ausschliesslich gewöhnliche gelappt-kernige Leucocyten wahrnehmen; allmählich gesellte sich aber zu ihnen eine fortwährend zunehmende Anzahl von Makrophagen, welche oft eine überraschende Menge von Mikrophagen in sich aufnahmen. Als sehr bemerkenswerth muss ich bezeichnen, dass ich bis jetzt bei Ratten, ebenso wie ich oben für den Menschen angegeben hatte, noch nie einen Makrophagen gesehen habe, welcher auch nur einen einzigen Erysipelcoccus in sich einschloss. Es erweist sich somit, dass diese grossen Phagocyten, welche mit Leichtigkeit so hartschalige Bakterien auffressen, wie die Tuberkelbacillen, dennoch nicht im Stande sind, die sehr viel zarteren Erysipelkokken aufzunehmen.

Wenn die nähere Kenntniss des Erysipelas eine neue Stütze für die Richtigkeit der Principien der Phagocytenlehre in ihrer Anwendung auf Pathologie uns liefert, so kann sie ausserdem noch zur weiteren Vertiefung in der Erforschung des Zellenkampfes gegen Parasiten führen. Es ist oben gezeigt worden, dass dieser Kampf nicht so einfach ist, wie man sich etwa a priori vorstellen könnte, und es fragt sich nunmehr, ob die beim Erysipel constatirten Fundamentalerscheinungen auch bei anderen Krankheiten wiederkehren. Schon aus oben beiläufig gemachten Bemerkungen konnte man ersehen, dass dem wirklich so ist. Das Vorhandensein verschiedener Bakterien im Innern von Leucocyten ist von vielen Forschern gesehen worden, wie es im Beginne dieser Arbeit hervorgehoben wurde. Das Eingeschlossensein pathogener Bakterien im Innern von Makrophagen ist dagegen meines Wissens zuerst von Rob. Koch<sup>1)</sup> im Jahre 1876 constatirt worden, als er in grossen Zellen aus der Pferdemilz Milzbrandbacillen auffand. Die bakterienhaltigen Lepra- und Tuberkelzellen liessen ebenfalls auf eine Mannichfaltigkeit der Phagocyten schliessen.

Beiderlei Phagocytenarten (Makro- und Mikrophagen) finden sich bei den verschiedensten Affectionen vereinigt und zeichnen sich dabei durch eine ungleiche Rolle im Zellenkampfe aus. So fressen beim Milzbrande der Kaninchen und Meerschweinchen, wie ich in einer früheren Arbeit gezeigt habe<sup>2)</sup>, nur grosse Milzphagocyten, also wahre Makrophagen, einzelne Bacteridien auf, während die zahlreich angesammelten Mikrophagen die letzteren nur in seltenen Ausnahmen aufnehmen. Es findet somit beim Milzbrande genannter Säugethiere ein demjenigen des Rothlaufes beim Menschen gerade entgegengesetztes Verhältniss statt: während dort nur die Makrophagen die Bacteridien auffressen, nehmen hier ausschliesslich die Mikrophagen die Streptokokken in sich auf. Durch Abschwächung der Bacteridien oder durch Verstärkung der Phagocyten gewöhnen sich allmählich auch die Mikrophagen an das Auffressen von Milzbrandbacillen. Im Eiter der männlichen Blennorrhoe finden sich die beiden Arten von

<sup>1)</sup> In Cohn's Beitr. z. Biol. d. Pflanzen. Bd. II. S. 300.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. XCVII. 1884. S. 511. Taf. XVII. Fig. 46.

Phagocyten, von denen aber ausschliesslich die Mikrophagen als Gonokokkenfresser auftreten, während die Makrophagen nur Leucocyten und rothe Blutkörperchen aufnehmen. Wenn nun aus diesen Beispielen hervorgeht, dass die Mikrokokken ausschliesslich von Mikrophagen aufgefressen werden, so giebt es doch Beispiele, wo man Kokken auch im Innern von Makrophagen beobachtete. So zeichnet Cornil (a. a. O.) die Streptokokken der eitrigen Phlegmone im Innern seiner grossen Bindegewebszellen, welche sicherlich in die Kategorie der Makrophagen gehören. Die letztgenannten Phagocyten erscheinen aber viel geeigneter für die Aufnahme von Bacillen. Wir haben schon gesehen, dass die Makrophagen der Milz im Stande sind, Anthraxbacillen aufzufressen, während die Mikrophagen derselben Thiere dies nur in seltenen Ausnahmefällen thun. Auch beim Aussatz werden die Leprabacillen ausschliesslich von Makrophagen aufgenommen, da die sog. Leprazellen entschieden zu dieser Gruppe der Phagocyten gerechnet werden müssen<sup>1)</sup>. Bei wiederholter Untersuchung lepröser Hautknoten eines Aussätzigen ist es mir niemals gelungen, Bacillen im Innern der Mikrophagen anzutreffen, und Dr. Sudakewitsch in Kiew, welcher gründliche Untersuchungen über das Verhalten der Leprabacillen in Ganglien und Nerven angestellt hat, ist ganz unabhängig zu einem eben solchen negativen Resultate in Bezug auf die Aufnahme der Bacillen durch Leucocyten gelangt. Während in einer Reihe von Krankheiten der Phagocytenkampf gegen Bakterien ausschliesslich durch eine Art von Zellen geführt wird, giebt es andere Infectionen, bei welchen in dem Kampfe gegen Eindringlinge beide Kategorien von Phagocyten mitbetheiligt sind. In diese Gruppe gehört die Tuberculose. Obwohl bei derselben die Makrophagen — als epithelioide und Riesenzellen — eine sehr hervorragende Rolle spielen, so nehmen nichtsdestoweniger auch die Mikrophagen einen sehr bedeutenden Antheil, da sie sich in grossem Maasse der Tuberkelbacillen bemächtigen. Mit

<sup>1)</sup> Das von so vielen Forschern übereinstimmend behauptete Vorkommen der Leprabacillen im Innern von grosskernigen Zellen lässt sich mit aller wünschenswerthen Klarheit constatiren und es gehört eine ganz eigenthümliche Methode dazu (Unna), um dieses Verhältniss unkenntlich zu machen.

dieser Annahme stelle ich mich in Gegensatz zu Baumgarten<sup>1)</sup>, welcher behauptet, dass die Aufnahme der Bacillen durch Wanderzellen (Eiterkörperchen) „im Ganzen ein seltenes, mehr ausnahmsweises Vorkommniß“ bei der Tuberculose bildet. In seiner Darstellung der Tuberkelgenese im Kaninchenauge hebt dieser Forscher mehrmals hervor, dass die Bacillen theils frei „d. h. nicht in Wanderzellen eingeschlossen“, theils aber im Innern der fixen Zellen von ihm gesehen wurden, ein Befund, welchen er für Tuberculoseentwicklung überhaupt verallgemeinert und auf Grund dessen er die von R. Koch angenommene Rolle der Wanderzellen bei der Verbreitung der Bacillen verneint. Indem ich das Verhältniss der Tuberkelbacillen zu Körperzellen einer Revision unterzog, konnte ich mich mehrmals von der Unrichtigkeit der Annahme Baumgarten's überzeugen und nicht nur bei den für Tuberculose unempfindlichen Thieren, wie bei Ratten und Fröschen, sondern auch bei Kaninchen und Meer-schweinchen eine rasche und reichliche Aufnahme der Bacillen durch ächte, mit gelappten oder fragmentirten Kernen versehene Leucocyten, also durch Mikrophagen, constatiren. Schon 20 Stunden nach der Einführung von Tuberkelbacillen in den Organismus des Kaninchens (in die vordere Augenkammer oder unter die Haut) fand ich zahlreiche, mit diesen Bacillen vollgepfropfte Mikrophagen, zu einer Zeit also, wo von einer Reaction seitens fixer Zellen noch keine Rede sein konnte. Wenn meine Wahrnehmungen so stark von den Angaben Baumgarten's differiren, so mag das zum Theil wenigstens durch die Verschiedenheit unserer Impfmethode seine Erklärung finden: während Baumgarten ausschliesslich mit tuberculösen Organstücken inficirte, wendete ich zu diesem Zweck nur Reinculturen der Tuberkelbacillen an, da ich glaubte, dass bei Einführung tuberculöser Gewebe die Zellen der letzteren während der ersten Tage der Beobachtung leicht eine Verwirrung bedingen könnten, wie es offenbar bei Baumgarten geschehen ist. Erst nachdem sich viele Mikrophagen einer Menge von Bacillen bemächtigt haben, beginnt die Reaction seitens der Makrophagen, welche sowohl einzelne Bacillen, als ganze oder zu Grunde gegangene Mikrophagen in sich

<sup>1)</sup> Ueber Tuberkel und Tuberculose. Berlin 1885. S. 15, 16, 21 u. v. a. Auch in der Zeitschrift für klinische Medicin. 1885.

aufnehmen. Es entstehen auf diese Weise die charakteristischen Conglomerate, in welchen man ganze Haufen aufgefressener Gegenstände findet, wobei der Makrophagenkern oft verdeckt wird, jedoch stets ohne Mühe aufgefunden werden kann.

Die letztgenannten Gebilde, welche ich bis jetzt bei Erysipelas, Blennorrhoe, Tuberculosis beobachtete, erscheinen überhaupt sehr verbreitet bei pathologischen Prozessen. Noch neuerdings sind offenbar ganz ähnliche Conglomerate von Cornil<sup>1)</sup> beim Cancer beschrieben worden, nur scheint der ebengenannte Forscher den einzigen wahren Kern des Makrophagen übersehen zu haben, während er die eingeschlossenen Körper (zum Theil wohl ebenfalls aufgefressene Zellen) für multiple Nuclei hält. Dieser Befund deutet darauf hin, dass auch bei der betreffenden Neubildung ein heftiger Kampf der Zellen stattfindet; hoffentlich wird die Entdeckung des fremden Erregers dieses Kampfes nicht mehr lange auf sich warten lassen.

Nachdem ich in den vorhergehenden Zeilen gezeigt habe, dass die Erscheinungen beim Erysipel uns ein neues Zeugniß der heilenden Phagocytenthätigkeit liefern und dass der Kampf des Organismus durch zweierlei Zellenarten (Mikro- und Makrophagen) geführt wird, wäre es zeitgemäss, die Frage zu untersuchen, in wiefern die Phagocytenlehre gegenüber den ihr gemachten Einwänden Stich zu halten im Stande ist.

Obwohl der Schöpfer der Cellularpathologie, deren einen Trieb die Phagocytenlehre bildet, gewiss nicht zu den principiellen Gegnern der letzteren gehört, so halte ich doch für angemessen, seine Bemerkungen hier zuerst zu besprechen. Rud. Virchow<sup>2)</sup> macht mir den Vorwurf, dass ich „die Angriffsfähigkeit der Eindringlinge gegenüber der Widerstandskraft der Zellen“ nicht genug berücksichtigt habe, ein Einwand, welcher gewiss ganz berechtigt ist, obwohl ich auf die Zerstörung der Phagocyten durch Sprosspilze bei Daphnien selbst aufmerksam gemacht habe. Beim Studium des Erysipels, sowie der Tuberculose, der Krankheiten, wo Zellen so oft durch Eindringlinge zerstört werden,

1) Archives de phys. norm. et pathol. 1886. Octobre. p. 319.

2) Der Kampf der Zellen und der Bakterien. Dieses Archiv Bd. 101. 1885. S. 12.

habe ich ebenfalls auf das Absterben der Phagocyten möglichst Rücksicht genommen. Nur habe ich mich früher gegen zu wenig bekräftigte Annahmen des Zellenzerfalls ausgesprochen und Beweise dafür verlangt, was wohl auch gegenwärtig nicht unberechtigt sein wird.

Ganz anders lautet das Urtheil von Prof. Baumgarten, welcher bis jetzt in fünf verschiedenen Publicationen die ganze Phagocytenlehre in ihren Principien sowohl, wie in ihren weiteren Consequenzen, verwirft. Da mein Kritiker sich vorzugsweise auf seine Bemerkungen in dem Referate über meine Arbeiten in der Berliner klinischen Wochenschrift<sup>1)</sup> bezieht, so werde ich ihm folgen und diese Kritik vor Allem berücksichtigen. Nachdem Baumgarten das Abtöden der Monosporen durch Phagocyten der Daphnien als von mir bewiesen anerkennt, bemerkt er dazu Folgendes: „Aber Sporen, Gebilde, die noch kein actuelles, sondern erst ein „latentes“ (potentielles) Leben führen, sind doch nicht gleichzusetzen den lebenden und proliferirenden Organismen selbst.“ Hier wird gar nicht berücksichtigt, dass vom Gesichtspunkte des Abtödens und der Verdauung die Festigkeit der Membran viel mehr bedeutet, als die Fähigkeit eines actuellen oder latenten Lebens. So z. B. ist das Leben einer weichen Frucht viel activer, als dasjenige des in ihr eingeschlossenen Samenkerns, und doch wird die erstere im menschlichen Darmkanal leicht verdaut, während die mit „latentem“ Leben versehenen hartschaligen Samen durch denselben unverändert passiren. Für die Berechtigung gerade dieses Standpunktes sprechen unter anderem auch die Versuche von Wyssokowitsch<sup>2)</sup>, nach welchen die Sporen des *Bacillus subtilis* im Säugethierkörper bis drei Monate keimfähig bleiben, während die activen Bacillen selbst nach kurzer Zeit (24 Stunden) ihr Leben einbüßen.

Obwohl Baumgarten als von mir nachgewiesen ansieht, dass die von Leucocyten der Daphnien aufgenommenen Pilzconidien der Monospora sich nicht weiter vermehrten (obwohl dieselben im Beginne der Knospung aufgefressen wurden), so vin-

<sup>1)</sup> Berl. klin. Woch. 15. Dec. 1884. No. 50. S. 802–804; 22. Dec. No. 51. S. 818.

<sup>2)</sup> Zeitschrift für Hygiene. Bd. I. 1886. Lief. 1. S. 39.

dicirt er dieser Thatsache doch keine Bedeutung und verlangt von mir einen Beweis, dass die betreffenden Conidien wirklich todt waren, ohne auf meine Angaben über die Veränderungen der Contouren und des ganzen Habitus aufgefressener Sprosspilze Rücksicht zu nehmen. Diese Formabweichungen, welche ganz denjenigen der abgestorbenen Zellen entsprechen, neben der sistirten Knospung, sind doch Gründe genug, um wenigstens auf eine starke Deprimirung des aufgefressenen Parasiten mit Bestimmtheit zu schliessen, was aber schon hinreicht, um auf eine wichtige Rolle der Phagocyten im Kampfe hinzuweisen. Es ist übrigens leicht einzusehen, dass die prophylaktische Bedeutung genannter Zellen schon durch die Abtödtung der Sporen genügend erwiesen wird und, hätte Baumgarten Recht in Bezug auf die Lebensfähigkeit eingeschlossener Conidien, dies gegen die Frage im Allgemeinen ebenso wenig etwas beweisen könnte, als etwa die Lebensfähigkeit der in Phagocyten eingeschlossenen Tuberkelbacillen, da ja die conidienhaltigen Daphnien stets zu Grunde gehen, bezw. von den Conidien selbst ertödtet werden.

Noch anspruchsvoller erscheint Baumgarten in Bezug auf meine Angaben über Anthraxbacillen. Den Zerfall der aufgefressenen Bacteridien und deren Verwandlung in unregelmässig gestaltete Körner hält Baumgarten nur für „gewisse Formveränderungen“, als ob solche Degradationen noch mit dem Leben der Bacillen vereinbar wären. Dann hält er es für möglich, dass diese Veränderungen durch den Einfluss „des gesammten lebenden Gewebes“ hervorgebracht werden (ohne diesen Einfluss auch nur hypothetisch zu definiren) und dass die Leucocyten erst veränderte Bacteridien in sich aufnehmen. Gegen diese Annahmen muss ich mich auf die Thatsache berufen, dass am ersten Tage die in Leucocyten eingeschlossenen Bacteridien ganz oder beinahe ganz normal aussehen und erst allmählich in Trümmer zerfallen, ohne dass man auf solche Veränderungen ausserhalb der Zellen hätte schliessen können. Dann muss noch berücksichtigt werden, dass die Bacteridien, welche im lebenden Thierkörper absterben, im Blute solcher immunen Individuen, welches in Glasröhren aufbewahrt wurde, sehr gut gedeihen, ebenso wie auf zubereitetem Blutserum derselben Thiere. Wenn Baumgarten von mir für Milzbrand und andere Krankheiten höherer

Thiere solche Beweise verlangt<sup>1)</sup>, wie ich sie für kleine und durchsichtige, einer unmittelbaren Beobachtung unter dem Mikroskope im lebenden Zustande zugängliche niedere Thiere (Daphnien, Ascidien, Bipinnarien u. s. w.) liefern konnte, so werde ich gewiss solchen Ansprüchen niemals genügen können. Deshalb habe ich ja mit solchen niederen Thieren angefangen, weil sie, ihrer Natur nach, viel geeigneter sind für die Anstellung vollständigerer Beobachtungsreihen. Erst nach Erlangung principieller Grundsteine an Wirbellosen bin ich in das weit weniger bequeme Gebiet der höheren Thiere übergegangen.

Obwohl Baumgarten meine Lehre einer „streng objectiven Kritik“<sup>2)</sup> zu unterwerfen glaubte, so kann ich nicht die Bemerkung unterdrücken, dass er mir gegenüber sich mehr „streng“ als „objectiv“ verhält. So recurirt er, um seine Einwände zu bekräftigen, zu Annahmen, welche er für unumstösslich ansieht, welche aber nicht im Geringsten bewiesen sind. Er behauptet z. B., dass „die nach Pasteur's Methode vollständig abgeschwächten Milzbrandbacillen für den Organismus ganz schadlos sind, weil sie, wie die Beobachtung lehrt, nicht in ihm zu wachsen vermögen“ (Berl. kl. Woch. 1884. S. 818). Dies ist thatsächlich unrichtig, da es genügend erwiesen ist, dass Pasteur'sche Milzbrandvaccinen nichts weniger als „schadlos“ sind, sondern einen pathogenen Einfluss ausüben. Selbst die schwächere erste Vaccine tödtet kleinere Thiere und kostet in seltenen Fällen den Hammeln das Leben, während die zweite Vaccine, ohne vorherige Schutzimpfung in den Organismus einverleibt, bis 50 pCt. Thiere tödtet<sup>3)</sup>. In den Fällen, wo die mit Vaccine geimpften Thiere überleben, sind bis jetzt, aus leicht begreiflichen Gründen, keine „Beobachtungen“ über die Wachsthumunfähigkeit der Bacillen „im Organismus“ gemacht worden, na-

<sup>1)</sup> Nach der Schilderung der Resultate in Bezug auf die Sprosspilzkrankheit der Daphnien fährt Baumgarten (Pathol. Mykol. I. 1886. S. 90) fort: „Aehnliche, aber weit weniger anschauliche und sichere Beobachtungen machte Metschnikoff auch in Betreff der Milzbrandbacillen.“ Als ob es wirklich möglich wäre, ein Meerschweinchen und Kaninchen so wie eine Daphnie zu beobachten und zu behandeln, um die gleiche „Anschaulichkeit“ und „Sicherheit“ zu erlangen!

<sup>2)</sup> Lehrb. d. pathologischen Mykologie. I. 1886. S. 91.

<sup>3)</sup> Chamberland, Le charbon. 1883. p. 127 u. m. a.

mentlich nicht bei Ausschluss der Phagocyten, worauf es doch bei uns hauptsächlich ankommt. Die von Baumgarten apodictisch angenommene Unschuldigkeit der Pasteur'schen Vaccinen wird noch durch die allgemein bekannte Thatsache widerlegt, dass die zweite Vaccine, zu frühzeitig oder in zu grossen Dosen angewandt, anstatt zu schützen, einen oft tödtlichen Anthrax erzeugt. Ich will noch ein anderes Beispiel anführen. Gegen meine Ansichten über die Immunität der mit Milzbrand inficirten Frösche (bei Zimmertemperatur) äussert sich Baumgarten folgendermaassen: „... wäre der Zelleneinschluss der einzige Factor des Virulenzverlustes, so müsste, zuweilen wenigstens, solches im Froschkörper aufbewahrte Milzbrandmateriel noch inficirend wirken können, da doch weitaus nicht alle Bacillen von Zellen aufgenommen werden; da aber solches Material absolut unwirksam ist, so muss geschlossen werden, dass der Virulenzverlust nicht allein dem Zelleneinfluss zugeschrieben werden kann“ (B. kl. W. 1884. S. 818). Da Baumgarten keine eigenen Versuche darüber angestellt hat und sich ausschliesslich nur auf meine Untersuchungen bezieht, so hätte er leicht sehen können, dass in den letzteren kein Grund vorliegt weder zu der Annahme, dass „weitaus nicht alle Bacillen von Zellen aufgenommen werden“, noch zu der Behauptung, dass nicht zuweilen doch die Virulenz längere Zeit erhalten bleibt, zumal ich nur von einem gesund gebliebenen Kaninchen (welches mit dem 5 Tage unter der Froschhaut gelegenen Milzbrandmaterial inficirt wurde) redete. In seinem letzten Werke bringt Baumgarten noch einen, Herrn Wyssokowitsch entlehnten Einwand, nemlich, dass die Milzbrandbacillen im Froschkörper nicht durch die Phagocyten des letzteren, sondern „durch Concurrency mit anderen Bakterien, welche sich in dem Milzfragment einnisteten“ (Pat. Myk. S. 92), ihre Virulenz verloren haben. Dem gegenüber muss ich erwidern, dass bei sorgfältigem Experimentiren die Anzahl solcher Concurrenten gleich Null sein oder auf ein Minimum reducirt werden kann, welches die Virulenz nicht merklich vermindert.

Da Baumgarten aus der Summe der von ihm gemachten Einwände seinen Bemerkungen über Rückfalltyphus eine besondere Bedeutung vindicirt, indem er sie zweimal wiederholt, so er-

laube ich mir, auf dieselben ausführlicher zu antworten. „Ebenso unthätig, wie beim Milzbrand — sagt Baumgarten in seiner ersten Kritik <sup>1)</sup> — verhalten sich die Leucocyten bei einer anderen, von Metschnikoff ebenfalls, wenn auch nur beiläufig erwähnten Bakterienkrankheit, bei der, gleichwie beim Milzbrand, die Proliferation der Parasiten hauptsächlich im Blute stattfindet, beim Rückfalltyphus. Es ist nicht bekannt, dass die Recurrensspirillen jemals von weissen Blutkörperchen eingeschlossen werden, man sieht erstere stets frei in der Blutflüssigkeit liegen oder sich bewegen. Trotzdem endet der Rückfalltyphus in den meisten Fällen mit Genesung, woraus hervorgeht, dass der lebende Organismus auch ohne jede Hülfe seitens der Phagocyten mit den energischst wuchernden Parasiten fertig werden kann.“ In der pathologischen Mykologie (S. 93) wird dasselbe noch schärfer wiederholt. „Wir beschränken uns mit dem Hinweis, dass es Krankheiten, wie z. B. die Febris recurrens giebt, welche in der Regel mit voller Genesung enden, während im Verlaufe der Krankheit auch nicht einer der parasitären Mikroben von den weissen Blutzellen gefressen, oder auch nur umschossen wird, und dass andererseits Bakterienkrankheiten existiren, bei denen die proliferirenden specifischen Mikroben constant und in der überwiegenden Mehrzahl innerhalb der weissen Blutkörperchen liegen und die doch ausnahmslos zum Tode führen, z. B. die Mäusesepsicämie.“ Aus dem Umstande, dass es „nicht bekannt“ ist, dass Leucocyten Recurrensspirillen aufnehmen, darf man doch nicht die Möglichkeit einer solchen Aufnahme positiv bestreiten. Wie ich Eingangs bemerkte, sind die bisherigen Untersuchungen über die Spirillen des Rückfalltyphus durchaus nicht genügend, um ein Urtheil über deren Beziehung zu Phagocyten abzugeben. Der Kampf findet hauptsächlich in der Milz und in einigen anderen Organen statt, wo er folglich auch untersucht werden muss, ohne dass man sich auf die Beobachtung kleiner, aus den Fingern erpresster Blutstropfen hätte beschränken sollen. Da die früheren Forscher sich mit solchen Blutuntersuchungen begnügten, so sind ihre Angaben für die vorliegende Frage unmöglich zu verwerthen. Möglicherweise hat aber

<sup>1)</sup> Berl. klin. Woch. 1884. S. 818.

Baumgarten selbst genauere Beobachtungen angestellt, dann wäre es sehr interessant zu wissen, was denn schliesslich aus den Spirillen wird. Gewöhnlich wird einfach berichtet, dass diese Parasiten kurze Zeit vor der Krisis aus dem Blute „verschwinden“; da aber an ein wirklich totales Verschwinden dabei natürlich nicht gedacht werden kann, so muss die Frage aufgeworfen werden, ob nicht die Spirillen sich in der Milz ansammeln, um dort von den reichlichen Milzphagocyten (etwa Makrophagen) aufgefressen zu werden. Es ist ja bekannt, dass ein solcher Vorgang keine zu lange Zeit verlangt (ich citire das rasche Auffressen der eingespritzten Zinnoberkörnchen); möglicherweise spielen dabei auch andere Factoren eine Rolle: so ist es denkbar, dass die Spirillen erst durch eine längere Einwirkung fieberhafter Temperaturen derart abgeschwächt werden (ähnlich wie die Milzbrandbacillen im Thermostaten bei 42,5°), dass sie zur Beute der Phagocyten werden können. Jedenfalls muss erst gezeigt werden, was aus den Recurrensspirillen bei der Krisis wird und worin sie sich befinden, ehe man das Recht bekommt zu behaupten, dass sie mit Phagocyten keinen Kampf führen.

Wenn Baumgarten, meine Ansichten kritisirend, ausschliesslich von weissen Blutkörperchen redet, so scheint er nicht darauf achten zu wollen, dass ich niemals die Phagocyten mit den Leucocyten identificirt habe, eine Annahme, welche mir oft, obwohl durchaus ungerecht, zugeschrieben wird. In meinen sämtlichen Arbeiten spreche ich von verschiedenartigen Phagocyten (auch solchen, welche nicht einmal vom Mesoderm herkommen), worunter vorzugsweise die weissen Blutkörperchen und Bindegewebszellen figuriren. Wenn folglich die Recurrensspirillen von Leucocyten vermieden werden, so ist das ebenso wenig ein Einwand gegen die Phagocytenlehre, als die Thatsache, dass die Leprabacillen nur von Makrophagen aufgefressen werden.

Es scheint meinem Kritiker richtiger anzunehmen, dass die pathogenen Mikroorganismen im lebenden Körper „von selbst“ absterben, „ohne dass wir Nahrungsmangel oder sonstige Hemmnisse des Wachstums als Grund hierfür anzugeben im Stande sind“ (Pat. Myk. S. 114). Aber er wird doch wohl kaum im Stande sein, diese Lehre auf Recurrensspirillen anzuwenden, da es ge-

nügend erwiesen ist, dass die in Glasröhren mit dem Blute aufbewahrten Spirillen viel länger, als im menschlichen Körper, fortleben: zu einer Zeit, wo die Krisis schon lange vorüber ist, kann man noch in solchen Röhren die während des Anfalls abgenommenen Spirillen lebend beobachten. Die Erysipelkokken und Pneumoniebacillen leben ebenfalls bei weitem viel länger auf verschiedenen unorganisirten Substraten, als im menschlichen Körper.

Die Thatsache, dass, trotz der Aufnahme der Mäusesepsicämiebacillen durch Leucocyten, die Mäuse doch regelmässig zu Grunde gehen, kann ebenfalls keineswegs als ein triftiger Einwand angesehen werden. Die Hauptsache besteht ja in der Abschwächung oder Abtödtung der Parasiten, damit sie aufhören, ihre schädliche Thätigkeit im thierischen Körper auszuüben; wenn sie aber von Leucocyten nur aufgefressen, aber nicht verdaut werden, so ist es klar, dass daraus noch keine Heilung hervorgehen kann. Der von Baumgarten citirte Fall der Mäusesepsicämie entspricht durchaus meinen eigenen Angaben über die Sprosspilzconidien der Daphnienkrankheit, welche aber nicht gegen, sondern für die Phagocytenlehre sprechen.

Wenn ich in der Analyse einzelner Thesen der Phagocytenlehre meinem Kritiker nicht nachgeben kann, so bin ich ebenso wenig im Stande, seine allgemeineren philosophischen Ansichten über diese Lehre zu acceptiren. Gegenüber der Behauptung Baumgarten's, als sei die letztere „teleologisch“ (Berl. kl. W. 1884 S. 818), muss ich erwidern, dass dies durchaus nicht der Fall ist, da die Phagocytenlehre streng auf den Principien der Evolutionstheorie beruht. Um dies näher zu erläutern, brauche ich mich nur auf folgenden Einwand Baumgarten's zu berufen. „Wären wirklich“ — sagt dieser Autor (B. kl. W. 1884 S. 818) — „die Amöboidzellen bestimmt, den lebenden Thierkörper vor den Infectionsorganismen zu schützen, so wäre zu erwarten, dass sie ihre Thätigkeit gerade in den Fällen am lebhaftesten entfalten müssten, wo dem ersteren wirklich von Seite der letzteren ernstliche Gefahr droht. Gerade das Gegentheil davon findet aber statt.“ In diesem Passus ist die ganze Stellung der Frage allerdings eine rein teleologische, indessen hat sie mit den Principien der Phagocytenlehre nichts zu thun.

Nach der letzteren sind die Amöboidzellen durchaus nicht im voraus bestimmt, eine heilende Thätigkeit auszuüben, sondern eine solche erscheint als Resultat ihrer Fähigkeit, verschiedene Fremdkörper aufzunehmen und zu verdauen, einer Fähigkeit, welche eine lange Geschichte hinter sich hat und auf der ernährenden Function der Schwämme und anderer intercellulär verdauender Thiere fusst. Von diesem Gesichtspunkte aus ist auch die Gefahr für den Thierkörper nicht als ein im Voraus bestimmter Zweck vorhanden, sondern erscheint in Folge der Unthätigkeit der Phagocyten, mag die letztere durch jene oder eine andere Ursache bedingt sein.

Ebensowenig kann ich die Ansicht Baumgarten's theilen, nach welcher jeder physikalisch-chemische Erklärungsversuch eine höhere Bedeutung, als ein biologischer besitzen muss. Wenn es auch wirklich „der Naturforschung als letztes Ziel vorschweben muss, die Erscheinungen des Lebens auf mechanische und chemische Gesetze zurückzuführen“, so folgt daraus doch nicht im Geringsten, dass eine vorzeitige physikalisch-chemische Fragestellung einen Fortschritt mit sich unbedingt brächte. Wie hinderlich ein solches Princip, wenn es gezwungen angewendet wird, für die Wissenschaft sein kann, geht anschaulich aus den Erinnerungen R. Virchow's (in der Einleitung zum hundertsten Bande dieses Archivs) über die in den vierziger Jahren gegebenen mechanischen Erklärungen der amöboiden Bewegungen und der Aufnahme fremder Körper durch Zellen hervor.

Während die bisher besprochenen Einwände meines Kritikers als Resultat seiner Ueberlegungen erscheinen, beruhen seine kritischen Bemerkungen über das Verhalten der Tuberkelbacillen auf eigenen Beobachtungen. Bei seinen Untersuchungen über Tuberculose konnte Baumgarten<sup>1)</sup> „nicht die geringsten Andeutungen“ einer regressiven Metamorphose der in Zellen eingeschlossenen Bacillen wahrnehmen, womit er gegen die von R. Koch gemachte und von mir für die Phagocytenlehre verwertete Angabe über das Absterben der Bacillen in Riesenzellen auftritt. Nun hat ja Baumgarten, wie er selbst sagt, seine Untersuchungen an Kaninchen, d. h. an Thieren, welche

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. klinische Medicin. 1885. Bd. IX. Heft 2. S. 134 u. f.

gegen Tuberculose sehr empfindlich sind, angestellt und bei solchen Thieren verlangt ja auch die Phagocytenlehre nicht den Sieg der Phagocyten, bezw. das Abtöden der Bakterien, sondern gerade das Gegentheil. Hätte er zum Vergleich das Schicksal der Tuberkelbacillen im Organismus der weniger empfänglichen oder gar immunen Species (etwa Hunde, Ratten, Frösche) gezogen, so wäre er wahrscheinlich zu ganz anderen Resultaten gekommen, wie ich es in meiner Arbeit über die Phagocyten-thätigkeit bei Tuberculose darzulegen hoffe.

In seinen neuesten Publicationen<sup>1)</sup> hält Baumgarten die Phagocytenlehre vollständig widerlegt durch die Untersuchungen von Wyssokowitsch über das Schicksal der Bakterien im Blute einiger Säugethiere, da der letztgenannte Forscher niemals eingespritzte Bakterien in weissen Blutkörperchen wiederzufinden im Stande war. Das leicht zu corrigirende Missverständniss besteht aber lediglich darin, dass Baumgarten, wie ich bereits oben bemerkt habe, unrichtigerweise die Phagocyten mit weissen Blutkörperchen identificirt, was ich niemals behauptet habe. Die weissen Blutkörperchen bilden einen allerdings ansehnlichen Theil aus der Summe der Phagocyten, indessen gehören zu diesen, wie ich in meinen sämmtlichen Arbeiten ausdrücklich erwähnt habe, auch amöboide Bindegewebszellen und manche andere zellige Elemente. Da nun Wyssokowitsch<sup>2)</sup> an-

<sup>1)</sup> Berliner klinische Wochenschrift. 1886. No. 40. S. 674 u. Lehrb. d. pathol. Mykol. I. 1886. S. 93. In der letztgenannten Schrift behauptet Baumgarten (S. 102), es habe Bumm die Phagocytentheorie in ihrer Anwendung auf die Verbreitung der Gonokokken im Gewebe widerlegt. Abgesehen davon, dass Bumm in beiden Auflagen seiner Arbeit gar nichts von der Phagocytentheorie erwähnt, kann man sich leicht überzeugen, dass er die ganze Frage über die Beziehungen der Leucocyten zu Gonokokken nur flüchtig behandelt und die von ihm aufgestellten Sätze gar nicht beweist. Ueber das Absterben der Gonokokken finden wir gar keine thatsächlichen Mittheilungen und auch die Abbildungen zeigen deutlich, dass die ganze Frage noch lange nicht erschöpft ist. Ausserdem wäre die Behauptung über die hemmende Rolle der Epithelwucherungen sehr gut mit der Phagocytenlehre vereinbar, zumal die letztere durchaus nicht das Monopol der hemmenden Wirkung für die Phagocyten beansprucht, wie ich es selbst vor Bumm für die Hautentzündung der Daphnien angenommen habe.

<sup>2)</sup> Zeitschrift für Hygiene. Bd. I. Heft 1. 1886.

nimmt, dass die in's Blut eingespritzten Bakterien, obwohl sie von weissen Blutzellen vermieden werden, dennoch nicht durch drüsige Organe eliminirt, sondern durch die intracellulär verdauenden Gewebselemente, wie die Phagocyten (offenbar Makrophagen) der Milz, des Knochenmarkes und anderer Organe, sowie durch Endothelzellen aufgefressen und verdaut werden, so sind seine Resultate nur als eine weitere und sehr eclatante Stütze der Principien der Phagocytenlehre aufzufassen. Es ist auffallend, dass dies Baumgarten gänzlich entgangen ist, da er schon aus der Aehnlichkeit, zum Theil Identität seiner gegen mich und später gegen Wyssokowitsch erhobenen Einwände auf eine nahe Verwandtschaft beider Lehren hätte schliessen können. Dem letztgenannten Forscher entgegnet er, ganz wie mir, dass die abtödtende Wirkung der die Bakterien einschliessenden Zellen (Phagocyten) ihm nicht genug erwiesen ist, denn möglicherweise sterben die eingespritzten Bakterien einfach in dem ihnen nicht zusagenden Medium ab. Uebrigens macht Baumgarten selbst folgende Concession: „Denn an sich“ — sagt er in seinem Lehrbuche (a. a. O. S. 105) — „könnte dieser Untergang ja auch dadurch herbeigeführt sein, dass die Bakterien in dem lebendigen Protoplasma nicht den geeigneten Nährboden fanden.“ Wenn aber die Phagocyten durch active Protoplasmabewegungen Bakterien aufnehmen und sie in solche Verhältnisse versetzen, wo sie keinen geeigneten Nährboden finden und deshalb absterben; so ist es im Grunde genommen ganz dasselbe, was auch die Phagocytenlehre behauptet. Wie die Bakterienabtödtung erfolgt, ob durch Ausscheidung einer Flüssigkeit seitens der Phagocyten oder durch Sauerstoffmangel im Protoplasma der letzteren oder noch durch andere Mittel, welche den Zellinhalt zu einem ungeeigneten Nährboden machen, das ist einstweilen eine Nebensache, zumal da diese Detailfragen noch kaum als spruchreif anzusehen sind.

Als charakteristisch muss ich es ferner bezeichnen, dass, während Baumgarten den positiven Theil der Arbeit von Wyssokowitsch (nehmlich die Abtödtung der Bakterien im Kampfe mit lebenden Phagocyten) nicht anerkennen will, er mit Begeisterung und ohne jede Zögerung seine negativen Befunde (das Nichtvorhandensein der Bakterien in weissen Blutzellen) acceptirt,

um sie gegen meine Ansichten zu verwerthen. Inwiefern eine solche Auslese den Thatsachen entspricht, werden wir bald sehen. Bevor ich aber zur Discussion dieser Frage übergehe, muss ich noch die gegen mich gerichteten Bemerkungen von Flügge<sup>1)</sup> besprechen, da dieselben sich ebenfalls auf die citirte Arbeit von Wyssokowitsch beziehen. Nach der Wiedergabe meiner an Daphnien und Fröschen über die parasitentödtende Fähigkeit der Phagocyten gewonnenen Resultate setzt Flügge folgende Worte hinzu: „Später machte Metschnikoff ähnliche Beobachtungen bei Kaninchen und Meerschweinchen, welche er mit abgeschwächten Milzbrandbacillen geimpft hatte. Die Versuche Metschnikoff's sind jedoch keineswegs einwandfrei; und eine grosse Zahl von Controluntersuchungen, welche von Wyssokowitsch im Institut des Verf.'s angestellt wurden, führten zu dem gerade entgegengesetzten Resultat, dass selbst nach Einbringung sehr grosser Mengen saprophytischer und pathogener Bakterien in die Blutbahn von Warmblütern keine Aufnahme derselben in die Leucocyten zu Stande kommt.“ Das arge Missverständniss, welches in diesen Worten enthalten ist, hätte ich am liebsten meiner schlechten Ausdrucksweise zugeschrieben, welche Flügge auf einen falschen Weg gebracht habe. Die Versuche von Wyssokowitsch können durchaus nicht als „Controluntersuchungen“ der meinigen in Anspruch genommen werden, da es sich in beiden um zwei ganz verschiedene Dinge handelt. Während ich<sup>2)</sup> abgeschwächte Milzbrandbacillen unter die Haut von Meerschweinchen und Kaninchen brachte und dort, im Exsudate, die Aufnahme der Bakteridien durch ausgewanderte Leucocyten beobachtete, spritzte Wyssokowitsch Bakterien in das Venenblut ein und vermisste in darauf untersuchten Blutproben durch Leucocyten aufgenommene Bakterien. Das sind zwei ganz verschiedene Versuchsserien, und es liesse sich leicht denken, dass die Leucocyten, welche im Blutstrome keine Bakterien aufzunehmen im Stande sind, dennoch solche in hohem Maasse im Exsudate, wo sie ungestört ihre Protoplasmafortsätze aussenden können, auffressen. In solchem Falle hätten wir beide Recht und doch wären unsere unmittelbaren Wahr-

<sup>1)</sup> Die Mikroorganismen. 1886. S. 522.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. 97. 1884. S. 512.

nehmungen (das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Bakterien im Leibe der Leucocyten) diametral entgegengesetzt. Abgesehen davon, dass ich meine Arbeit mit naturgetreuen, mit Hilfe des Prisma entworfenen Abbildungen, auf welchen charakteristische mehr- oder gelapptkernige Leucocyten mit unzweifelhaften Bakteridien abgebildet sind, versehen habe, sind die Bakterien in Leucocyten des Eiters so oft gesehen worden, dass an der Existenz solcher Bilder wahrhaftig nicht gezweifelt werden darf. Wenn wir von diesem aufgedeckten Missverständnisse absehen, so wird die principielle Uebereinstimmung der Resultate von Wyssokowitsch mit den Grundsätzen der Phagocytenlehre geradezu eine schlagende. Durch diesen Forscher, welcher im Institute von Flügge arbeitete, ist nicht nur der Beweis von der Unrichtigkeit der Eingangs citirten Anschauung des letztgenannten Autors von der Rolle der Nieren bei der Eliminirung von Bakterien aus dem Thierkörper, sondern es sind auch mehrere Beweise für die Richtigkeit meiner Ansicht über den activen Kampf der Zellen gegen Bakterien geliefert worden. Sämmtliche Zellen, in welchen Wyssokowitsch Bakterien auffand, mochten sie auch keine Leucocyten sein, gehören doch zu wahren Phagocyten. Dies dürfte nicht allein von den grossen Milzphagocyten, sondern auch von den mit Bakterien angefüllten Endothelzellen (falls die letztere Behauptung unseres Autors sich bestätigt), welche somit als gelegentliche Phagocyten fungiren, behauptet werden. Wenn Wyssokowitsch selbst, anstatt die principielle Uebereinstimmung seiner Ergebnisse mit der Phagocytenlehre hervorzuheben, auf den viel unbedeutenderen und dabei nur scheinbaren Differenzen in Bezug auf die Aufnahme der Bakterien durch weisse Blutkörperchen insistirt, so ist das seine Schuld und berührt das Wesen der Sache nicht im Geringsten.

In Folgendem will ich versuchen, die Bemerkungen Wyssokowitsch's aufzuklären und auf seine Einwände Antwort zu geben. Nachdem er meine Resultate wiedergegeben hat, sagt Wyssokowitsch Folgendes: „Metschnikoff beobachtete, dass parasitische Pilze dadurch zu Grunde gehen, dass sie von Leucocyten aufgenommen, gefressen und in deren Zellsubstanz gleichsam verdaut werden“ (a. a. O. S. 28). Dies ist insofern unrichtig, als ich eine gleiche Rolle nicht nur den Leucocyten, sondern auch den Bindegewebs-

zellen der Bipinnarien<sup>1)</sup>, den Mantelzellen von Botryllus<sup>2)</sup>, den fixen Bindegewebsphegocyten der Daphnien<sup>3)</sup> und den Milzphagocyten der Eidechsen und Säugethiere<sup>4)</sup> zugeschrieben habe. Bei Besprechung der Bacillensepticämie der Frösche<sup>5)</sup> sagte ich drei Jahre vor der Publication Wyssokowitsch's: „besonders reichlich fand ich diese Septicämiebacillen in den Milzphagocyten“, so dass ich in den analogen Befunden dieses Forschers wahrlich keinen Einwand erblicken konnte.

Bei der Besprechung meiner Milzbrandversuche an Fröschen sagt Wyssokowitsch: „Metschnikoff zieht diesen Schluss (die Degeneration aufgefressener Bacillen) aus der Beobachtung, dass Stücke von Milzbrandmilz, die 3—5 Tage unter der Haut eines Frosches gelegen hatten und von Massen von Leucocyten umgeben waren, Kaninchen nicht mehr zu inficiren vermochten. Hier können aber offenbar allerlei andere Einflüsse eine Abtödtung und Abschwächung der Milzbrandbacillen bedingt haben (so z. B. saprophytische Bakterien, die sich in dem Milzstück etablirten) und man muss jedenfalls zum vollgültigen Beweise eines specifischen Effects der Phagocyten Controlversuche darüber verlangen, dass solche Einflüsse fehlten“ (a. a. O. S. 28). Dagegen muss ich erwidern, erstens, dass ich (dies. Arch. Bd. 97. S. 506) auf den ersten Plan die augenfälligen Veränderungen der in Leucocyten enthaltenen Bakteridien gestellt habe, — ein Argument, welches Wyssokowitsch ignorirt, — zweitens, dass bei mir nirgends angegeben ist, dass in dem geimpften Organstücke sich fremde Bakterien entwickelten. Solche Fälle kamen zwar auch bei mir vor, aber es waren genug Experimente, wo eine derartige Verunreinigung glücklich vermieden wurde.

Nach einer durchaus ungenügenden Wiedergabe meiner Versuche an Säugethiere bespricht Wyssokowitsch besonders das einzige von mir beobachtete immune Kaninchen, welches drei Tage nach der Impfung „an einer Verletzung“ starb, um

<sup>1)</sup> Arbeiten des zool. Inst. Wien 1883. V. S. 20. Obwohl diese Arbeit in einer russischen medicinischen Zeitung übersetzt wurde (Russische Medicin. 1884. No. 1—3), ist sie doch meinem Kritiker, wie es scheint, unbekannt geblieben.

<sup>2)</sup> Ibid. S. 21.

<sup>3)</sup> Dieses Archiv. 1884. Bd. 96. S. 187.

<sup>4)</sup> Dieses Archiv. 1884. Bd. 97. S. 510, 511.

<sup>5)</sup> Biologisches Centralblatt. 1883. S. 562.

dadurch die Mangelhaftigkeit meiner Experimente zu demonstrieren. Dieses Argument fand bei Baumgarten einen besonderen Beifall, da er dasselbe in seinem Lehrbuche wiedergibt mit dem Zusatze, dass das Kaninchen „angeblich an einer Verletzung starb“ (Path. Myk. S. 91). Meine beiden Kritiker wollten keine Rücksicht darauf nehmen, dass ich selbst die Mangelhaftigkeit des bezüglichen Experimentes sogleich in den Vordergrund stellte, indem ich sagte (dies. Arch. Bd. 97. S. 515): „Die Mangelhaftigkeit meiner Experimente besteht aber darin, dass ich schliesslich nur ein einziges wirklich immun gemachtes Kaninchen hatte, während es nothwendig wäre, das Resultat mehrmals zu wiederholen. Da aber die präventiven Impfungen eine längere Zeit in Anspruch nehmen und ich zur Abreise genöthigt wurde, so musste ich meine Untersuchungen vorläufig abbrechen, um sie noch einmal später wieder vorzunehmen.“ Eben deshalb habe ich im Resumé meiner Arbeiten (Fortschritte der Medicin. 1884. No. 17. S. 5) den Versuch mit dem verunglückten Kaninchen gar nicht erwähnt, was doch meinen Kritikern zeigen sollte, dass ich selber dessen Werth nicht überschätze. Da sie sich für die „Verletzung“ des armen Thieres interessiren, so kann ich ihnen mittheilen, dass das Kaninchen durch meinen Gehülfen während der letzten Probenahme stark auf den Hals gedrückt wurde, um das Thier zur Ruhe zu bringen. Da ich damals kein Laboratorium hatte und in meiner Privatwohnung arbeitete, so sind meine Untersuchungen überhaupt lange nicht unter den günstigsten äusseren Bedingungen angestellt worden. Dass ich jedoch keinen Grund habe, die Veröffentlichung meines einzigen Versuches (unter den gemachten Reserven) zu bereuen, beweist die Thatsache, dass das Resultat jenes Versuches sich als ganz richtig herausgestellt hat. Durch die gütige Theilnahme von Prof. Cienkowsky besitze ich gegenwärtig zwei gegen Milzbrand immune Wallachen und ein ebenfalls immunes Kaninchen; bei der Wiederholung der Experimente an diesen Thieren konnte ich die früheren Schlussfolgerungen über die Rolle der Phagocyten durchaus bestätigen, wie ich das näher in einer späteren Publication erläutern werde. Uebrigens muss ich bemerken, dass ich Recht hatte, meine Theorie der präventiven Impfungen schon nach den vergleichenden Versuchen über die Beziehung der Phagocyten zu

virulenten und abgeschwächten Bakteridien auszusprechen, ohne unbedingt die Resultate der Impfungen mit dem Milzbrandvirus an immunen Thieren abzuwarten.

Obwohl Wyssokowitsch von dem Unzureichenden meiner Versuche überzeugt war, so hat er trotzdem die weissen Blutkörperchen bei seinen Versuchsthiere „einer sorgfältigen mikroskopischen Prüfung“ unterworfen, dabei „jedoch niemals eine Aufnahme der Bakterien in die weissen Blutkörperchen bemerkt“. Dieses Resultat wiederholt er noch einmal mit folgenden Worten: „Einen Einschluss der injicirten Bakterien in diese vermehrten weissen Blutkörperchen habe ich indess nie constatiren können“ (a. a. O. S. 29, 30). Obwohl ich nach dem Lesen der an und für sich sehr interessanten und gewissenhaften Arbeit von Wyssokowitsch sofort einsah, dass ein Missverständniss vorliege, da ich niemals eine Aufnahme der Bakterien durch Leucocyten im Blutstrom behauptet habe, und dass die hauptsächlichsten Resultate des genannten Forschers auf das Prägnanteste die Phagocytenlehre bestätigen, so hegte ich doch gewisse Zweifel an der absoluten Richtigkeit seiner negativen Befunde und wollte sie einer näheren Prüfung unterwerfen. Als ich nun, von meinem Mitarbeiter auf der bakteriologischen Station, Dr. Bardach, unterstützt, die ersten Versuche wiederholte, wobei ich zur Bakterienemulsion noch etwas Carminpulver zusetzte, so fand ich in den Blutproben allerdings keine Bakterien, aber auch keine Carminkörnchen im Innern von Leucocyten. Um diesen doppelten Misserfolg zu erklären, consultirte ich die Literatur über das Schicksal fremder, in die Blutbahn eingeführter Körper. Bei Ponfick<sup>1)</sup> fand ich folgende Bemerkung: „Beim Kaninchen und Meerschweinchen beladet sich, nach einer einmaligen Injection von circa 8—10 ccm Zinnoberemulsion, alsbald ein Theil der farblosen Blutkörperchen mit Zinnober.“ Hoffman und Langerhans<sup>2)</sup> injicirten Kaninchen 5—8 ccm Zinnoberemulsion in die Venen, also ebenfalls viel grössere Quantitäten, als diejenigen von Wyssokowitsch, welcher Kaninchen grösstentheils 1 ccm, in selteneren Fällen nur 2 ccm Bakterienemulsion einspritzte. Durch solche Rathschläge belehrt, unternahmen wir

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 48. 1869. S. 40.

<sup>2)</sup> Ibid. S. 306.

mit Dr. Bardach eine grössere Reihe von Controlversuchen, wobei wir 4 ccm Emulsion saprophytischer Bakterien in die Halsvene von Kaninchen injicirten. Trotz des Misslingens einiger Experimente erhielten wir an mehreren Kaninchen positive Resultate. An Blutproben, welche  $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden nach der Einspritzung aus den Ohrvenen genommen wurden, konnten wir, bei Färbung mit Methylenblau, genug bakterienhaltige Leucocyten auffinden. Während einige der letzteren je eine Bakterie enthielten, waren andere mit mehreren Individuen beladen; daneben lagen auch freie Bakterien, deren Anzahl jedoch, im Verhältniss zu den aufgefressenen, nicht sehr bedeutend war. Bei Fröschen konnte ich schon 1 Stunde nach der Einspritzung viele Bakterien in weissen Blutkörperchen wahrnehmen. Die Versuche über das Schicksal der Bakterien im Thierkörper werden auf der bakteriologischen Station fortgesetzt und die Resultate seinerzeit veröffentlicht werden <sup>1)</sup>).

Es hat sich somit das negative Ergebniss der Versuche von Wyssokowitsch als irrthümlich herausgestellt, weshalb die darauf basirten Einwände des ebengenannten Forschers, sowie dessen Lehrers Flügge und des Herrn Prof. Baumgarten hinfällig geworden sind. Hätte Wyssokowitsch aber auch Recht, so wäre doch einer der Hauptsätze der Phagocytenlehre, dass der Thierkörper vermittelt einer amöboiden Thätigkeit besonderer Phagocyten, welche Mikroorganismen auffressen und tödten oder abschwächen, sich vor Krankheiten schützt, bezw. sich heilt, dadurch gar nicht erschüttert. Für eine solche Annahme sprechen ebenfalls die Befunde von Ribbert <sup>2)</sup> und Bizzozero <sup>3)</sup> über das Auffressen von Mikroorganismen durch verschiedenartige Phagocyten, sowie die erst vor Kurzem veröffentlichten Unter-

<sup>1)</sup> Ich habe in der Gesellschaft odessaer Aerzte einen Vortrag über die gemachten Untersuchungen gehalten, wobei ich auch die Präparate der Blutproben mit bakterienhaltigen weissen Blutkörperchen demonstirte. Ausser den anwesenden Medicinern haben die aufgestellten Präparate auch die Professoren Kowalevsky und Salensky beobachtet. Etwas später machte ich den ganzen Versuch in Gegenwart von Prof. Cienkowski, dem ich die dabei gewonnenen Blutpräparate mit bakterienhaltigen Leucocyten übergeben habe.

<sup>2)</sup> Deutsche medic. Wochenschr. 1885. No. 13. S. 197 u. No. 31. S. 535.

<sup>3)</sup> Centralbl. f. d. med. Wiss. 1885. No. 45. S. 801.

suchungen von Balbiani<sup>1)</sup> über die schützende Rolle der Blutkörperchen und Bindegewebszellen bei Arthropoden, wo sie gegen die Bakterien ganz ähnlich kämpfen, wie ich es für die gleichen Gewebelemente der Daphnien nachgewiesen habe.

Sollte sich die Behauptung der völligen Unthätigkeit der Leucocyten im Kampfe gegen Bakterien bewahrheiten, so wären die Lehren von der Immunität und der Entzündung vom phagocytologischen Standpunkte vernichtet, da beide gerade auf der Annahme der auffressenden Thätigkeit der Leucocyten als leicht beweglicher Elemente beruhen. Wäre es richtig, dass nur fixe Phagocyten einen Kampf gegen eingedrungene Mikroorganismen führen, so hätte man ausschliesslich eine locale Gewöhnung der Zellen und nicht eine allgemeine Immunität des ganzen Körpers annehmen können. Ebenso wenig könnte man an eine Bedeutung der Entzündung im Kampfe gegen die Bakterien denken, da es sich bei derselben um eine Auswanderung von Leucocyten handelt, also von Zellen, welche die Bakterien nicht aufzunehmen im Stande wären. Indessen ist die Rolle der weissen Blutkörperchen und der Leucocyten überhaupt als wahrer Phagocyten über allen Zweifel gestellt, was mittelbar auch zur Stütze der Lehren von der Immunität und der Entzündung verwendet werden kann. Während diejenigen Erscheinungen der Immunität bei Bakterienkrankheiten, welche einer unmittelbaren Untersuchung unterworfen werden können, z. B. beim Milzbrande, durchaus den Forderungen der phagocytologischen Theorie entsprechen, können mit Hülfe der letzteren sogar die schwierigsten Probleme der Immunitätslehre, z. B. die nach Biss oder Trepanation künstlich erzeugte Immunität gegen Rabies, leichter begreiflich werden, wie es bereits von Babes bemerkt worden ist.

Wenn die Lehre von der grossen Bedeutung der Phagocyten im Kampfe gegen Bakterien und andere Krankheitserreger nicht nur Gegner, sondern auch Anhänger hat, und wenn sich auch für die Anwendung der Phagocytentheorie auf die Lehre von der Immunität bereits einige Stimmen ausgesprochen haben, so scheint die phagocytologische Entzündungstheorie, nach welcher das Wesen der Entzündung in einer Ansammlung der Phagocyten um Krankheitserreger besteht, gar keine Zustimmung erfahren

<sup>1)</sup> Comptes rendus. 15. November 1886.

zu haben. Die meisten Autoren, welche in der letzten Zeit über Entzündung geschrieben haben, ignoriren die Phagocytenlehre mehr oder weniger vollständig, während andere sich bestimmt gegen dieselbe ausgesprochen haben. Zu letzteren gehört Stricker<sup>1)</sup>, welcher gegen die phagocytologische Entzündungslehre Folgendes einwendet: „Hämitis ist ein nach den modernen Anschauungen über Entzündung unmöglich gewordener Begriff. Zur Entzündung gehört erstens eine locale Erweiterung der Blutgefäße, eine locale Beschleunigung des Kreislaufes, dann eine Aenderung des Gewebes und insofern es Weichtheile betrifft, eine Schwellung derselben. Solche Prozesse können nur an einem Gewebe, nicht aber an isolirten Zellen auftreten. Zu dem Begriffe Entzündung gehört ferner die Vorbereitung zur Eiterung, d. i. zu einer neuen Zellbildung. Das Zusammentreten, Anhäufen von Blutzellen rings um einen fremden Körper hat mit der Entzündung garnichts gemein.“ Nach dieser Ansicht könnte von einer Entzündung nur bei Wirbelthieren die Rede sein; bei Wirbellosen, wo keine Blutgefäße vorhanden oder dieselben zum Theil oder gänzlich offen sind, wäre eine Entzündung demnach rein unmöglich. Da aber bei Wirbellosen eine ganze Reihe von Reactionsvorgängen existirt, welche auf Traumen folgen und eine grosse Aehnlichkeit mit der „Entzündung“ der Wirbelthiere haben, so liegt der Schwerpunkt der Theorie nicht darin, dass man die ähnlichen Erscheinungen bei niederen Thieren mit dem gleichen Namen belegt, sondern dass man das Wesen der unzweifelhaften Aehnlichkeit anerkennt und daraus den eigentlichen Kern der Entzündungserscheinungen ableitet. Wenn man folglich behauptet, dass die Ansammlung der Bindegewebsphagocyten um einen Splitter bei der gefässlosen *Bipinnaria* nur eine niedere Stufe ähnlicher Reactionserscheinung darstellt, wie die Phagocytenansammlung um dergleichen Splitter bei einem gefässhaltigen Wirbelthier, welche als Product einer ächten „Entzündung“ auftritt, so wird der Forderung Stricker's Genüge gethan, obwohl die Phagocytentheorie dadurch ganz unberührt gelassen wird. Man kann wohl kaum etwas haben gegen die Anwendung eines neuen Namens für die Phagocytosis der Wirbellosen, bei Beibehaltung der Bezeichnung „Entzündung“

<sup>1)</sup> Allgemeine Pathologie der Infectiouskrankheiten. Wien 1886. S. 112.

nur für die leucocytenhaltigen Wirbelthiere (mit Ausnahme von Amphioxus); ebenso kann man anstatt „Hämilitis“ einen neuen Namen für die Phagocytosis im Bereiche des Blutes selbst anwenden.

Wenn wir auf das Wesen der phagocytologischen Theorie übergehen, so muss ich gleich bemerken, dass die von mir in den letzten Jahren gesammelten Thatsachen sämmtlich zu Gunsten der Ansicht sprechen, dass die Reactionserscheinungen sowohl gefässloser, wie gefässhaltiger Wirbellosen und auch sämmtlicher Wirbelthiere nur verschiedene Stufen einer ununterbrochenen Serie darstellen, deren Genealogie sich mit einer grossen Wahrscheinlichkeit aufstellen lässt, und deren Grund in dem Auffressen des Erregers, sowie der abgeschwächten und abgestorbenen Gewebe durch Phagocyten enthalten ist. Den Satz Cohnheim's: „keine Entzündung ohne Gefässe“, könnten wir in: „keine Entzündung ohne Phagocyten“ umändern. Ein sehr gutes Object für die Beobachtung der Entzündungsvorgänge der Wirbelthiere habe ich in der breiten durchsichtigen Flosse junger Bombinatorlarven kennen gelernt. Hier konnte ich mich überzeugen, dass die ausgewanderten Leucocyten eine auffallende Phagocytenthätigkeit ausüben und dass die gesammte Erscheinung vollständig mit der Phagocytenlehre harmonirt. Ferner war ich im Stande zu constatiren, dass der eigenthümliche gelappte oder fragmentirte Zustand der Leucocytenkerne nur eine Einrichtung behufs leichteren Durchganges durch die Gefässwand darstellt, indem diese Kerne nach der Auswanderung zu einem runden oder ovalen Nucleus zusammenfliessen, wobei auch der Leucocyt sich allmählich in eine Bindegewebszelle umwandelt, wie es von Cohnheim und seiner Schule, namentlich von Ziegler, angenommen, in letzterer Zeit aber von vielen Forschern unrichtigerweise in Abrede gestellt wurde.

Es bewahrheitet sich somit die Ansicht, nach welcher die Entzündung höherer Thiere eine complicirte Phagocytenreaction gegen Krankheitserreger ist, welche als weiter ausgebildete Phagocytosis niederer Thiere erscheint, — eine Ansicht, welche in der Feststellung der bakterienaufnehmenden Rolle der Leucocyten eine weitere Stütze findet. Deshalb hege ich die Hoffnung, dass, nachdem der letztere Satz zu einer allgemeineren Gültigkeit gelangt sein wird, auch die phagocytologische Entzündungstheorie leichteren Eingang finden wird.