



HAL
open science

Die Lehre von den Phagozyten und deren experimentellen Grundlagen

Elie Metchnikoff

► **To cite this version:**

Elie Metchnikoff. Die Lehre von den Phagozyten und deren experimentellen Grundlagen. W. Kolle und A. Wassermann. Handbuch der pathologischen Mikroorganismen, G. Fischer, pp.332-407, 1904. pasteur-00738445

HAL Id: pasteur-00738445

<https://pasteur.hal.science/pasteur-00738445>

Submitted on 4 Oct 2012

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

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

10816

Ueberreicht vom Verfasser.

Die Lehre von den Phagocyten und deren
experimentelle Grundlagen.

Von

Elias Metschnikoff
in Paris.

Mit 7 farbigen Figuren im Text.

Separatabdruck aus dem
Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.

Herausgegeben von

Prof. Dr. W. KOLLE und Prof. Dr. A. WASSERMANN
in Berlin.

Achtzehnte bis zwanzigste Lieferung.

Verlag von GUSTAV FISCHER in Jena.
1904.



V.

Die Lehre von den Phagocyten und deren experimentelle Grundlagen.

Von

Elias Metschnikoff



Mit 7 farbigen Figuren im Text.

I. Einleitung.

Wenn man die pathogenen Mikroorganismen in ihren Beziehungen zu den Krankheitsprozessen untersucht, so stößt man in den allermeisten Fällen auf Reaktionserscheinungen seitens des Organismus, bei welchen amöboide Zellen eine sehr große Rolle spielen.

Es kommt nur selten vor, dass das Eindringen pathogener Bakterien von deren schrankenloser Vermehrung gefolgt wird, wobei der erkrankte Organismus sich durchaus passiv verhält. Dazu gehören die virulentesten unter den pathogenen Mikroorganismen. So erzeugen die Kokkobazillen der Hühnercholera, wenn sie unter die Haut von Kaninchen oder Tauben gelangen, eine schnell tödliche Krankheit, wobei die winzigen Bakterien sich sehr rasch vermehren und sich im ganzen Organismus ausbreiten, ohne eine Entzündung hervorgerufen zu haben. Am Orte des Eindringens dieser Mikroorganismen findet man eine ganz geringe Menge Flüssigkeit, welche von Kokkobazillen wimmelt, von zelligen Elementen des eigenen Organismus aber vollkommen frei ist.

Wenn man dieselben Bakterien unter die Haut von Meerschweinchen einführt, so begegnet man ganz anderen Erscheinungen. Es bildet sich bald eine starke lokale Entzündung aus, wobei die anliegenden Blutgefäße eine ausgesprochene Hyperämie aufweisen und eine Flüssigkeit transsudieren, in welche eine ungeheure Anzahl Leukocyten einwandert. Unter diesen Bedingungen werden die Kokkobazillen der Hühnercholera lokalisiert; sie gelangen nicht in die Blutbahn und erzeugen einen Abszess am Orte der Verimpfung, worauf das Tier in den meisten Fällen vollkommen genest.

Die vergleichende Betrachtung dieser Erscheinungen, welche im Organismus auf das Eindringen eines und desselben Bakteriums folgen, können leicht zur Vermutung führen, dass die Entzündung, samt Transsudation und Exsudation von zelligen Elementen, eine heilbringende Reaktion des Organismus darstellt.

Die sehr zahlreichen Untersuchungen, welche in den letzten zwanzig Jahren ausgeführt wurden, haben diese Vermutung vollkommen bestätigt.

Nachdem es definitiv festgestellt wurde, dass die Infektionskrankheiten von Mikroorganismen herrühren, welche in den menschlichen und tierischen Organismus von außen eingeführt werden, glaubte man allgemein, dass, sobald diese Parasiten in den lebenden Körper eindringen, der letztere unbedingt erkranken muss. Durch diesen Gedanken geleitet, wollte man in der Praxis unbedingt das Eindringen pathogener Keime vermeiden. Dies suchte man durch Karbolsäurespray bei den Operationen, durch alle möglichen Desinfektionsmittel bei den verschiedensten Krankheiten zu erreichen.

Unter solchen Verhältnissen war es eine große Ueberraschung, als man fand, dass zahlreiche pathogene Bakterien, wie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Diphtheriebazillen und Cholera vibriolen im gesunden Organismus vorkommen können, ohne geringste Krankheitserscheinungen hervorzurufen.

Die ätiologische Richtung in der Medizin hat eine Zeitlang zu der Annahme geführt, dass die cellulären Veränderungen im Organismus eine nur ganz untergeordnete Rolle spielen. Es hat sich sogar ein gewisser Antagonismus zwischen der mikrobiologischen Pathologie und der Cellularpathologie in der Wissenschaft gebildet. Es hat aber nicht lange gedauert, bis es anerkannt wurde, dass die zelligen Elemente eine ganz hervorragende Bedeutung bei den Infektionskrankheiten haben.

Nachdem schon PANUM¹ und ROSER² die Vermutung geäußert hatten, dass den weißen Blutkörperchen eine gewisse Rolle in der Befreiung des Organismus von pathogenen Keimen zukommt, konnte ich³ durch zahlreiche Thatsachen den Beweis bringen, dass Leukocyten und andere bewegliche Zellen imstande sind, pathogene Mikroorganismen aufzufressen und abzutöten. Dadurch wurde festgestellt, dass diesen Elementen sowohl bei der Immunität gegenüber Infektionskrankheiten, als bei den Heilungsprozessen, eine ganz eminente Bedeutung zukommt. Die dabei beteiligten Zellen, welche sämtlich amöboide Protoplasmaausläufer besitzen und für die Aufnahme von Fremdkörpern befähigt sind, wurden von mir als Phagocyten (von Phagos und Cytos) bezeichnet.

Im folgenden soll die Naturgeschichte der Phagocyten in ihrer Beziehung zur Lehre von den pathogenen Mikroorganismen behandelt werden. Die erste Frage, welche uns dabei interessiert, ist die über die Verbreitung der Phagocyten in der Natur. Diese Zellen können an der Konstitution verschiedenster Tierorganismen, mit Einschluss des menschlichen, beteiligt werden; sie können aber auch als selbständige Organismen auftreten. Im Pflanzenreich sind die Phagocyten selten; hier können sie aber die größten Dimensionen annehmen.

II. Myxomycetenplasmodien und Protozoën als Phagocyten. Phagocytäre Verdauung bei niederen Tieren.

Unter den pilzförmigen Organismen giebt es eine Anzahl Repräsentanten, welche eigentümliche, meistens gestielte Körper darstellen. Die letzteren, Myxomyceten genannt, finden sich auf faulem Holze oder auf abgestorbenen Blättern und bestehen aus Sporangien, welche mit unzähligen runden Sporen erfüllt sind. Sobald die letzteren in günstige

Bedingungen treten, d. h. wenn sie genügende Feuchtigkeit haben, so schlüpfen aus ihnen geißeltragende einzellige Zoosporen aus, um sich in der umgebenden Flüssigkeit zu verbreiten. Diese winzigen Organismen sind den verschiedensten flagellaten Infusorien durchaus ähnlich und können sehr leicht für solche gehalten werden. Bei aufmerksamer Beobachtung sieht man diese Zoosporen sich in amöboide Wesen verwandeln und, was noch viel auffallender ist, sich miteinander verschmelzen. Es entstehen dadurch die sogenannten Plasmodien, d. h. nackte Protoplasamassen, welche oft eine auffallende Größe aufweisen und mehrere Fuß lang werden können. In dieser Gestalt erscheinen die Myxomycetenplasmodien als die größten, überhaupt in der Natur existierenden nackten Protoplasmaanhäufungen, welche für die verschiedenartigsten biologischen Untersuchungen ganz besonders geeignet sind.

Unter gewissen Bedingungen verwandeln sich die Plasmodien in eine große Anzahl Sporangien, wobei die Protoplasamasse in den Sporenhalt übergeht.

Für unsere Zwecke sind es die nackten beweglichen Plasmodien, welche das größte Interesse haben. Sie sind imstande eine ganze Reihe verschiedener Empfindungen zu offenbaren und auch feste Nahrungsstoffe aufzunehmen und in ihrem Innern zu verdauen.

Durch sehr genaue Versuche haben die Botaniker nachweisen können, dass die Plasmodien die Feuchtigkeit ihrer Umgebung zu fühlen imstande sind. In ihrem vegetativen Stadium fliehen die Plasmodien die Trockenheit und wenden sich nach feuchten Stellen. Wenn sich z. B. ein Plasmodium auf einem abgestorbenen Blatte befindet und die Oberfläche des letzteren, auf welchem der Schleimpilz liegt, zu trocknen anfängt, so siedelt das Plasmodium auf die untere, feuchte Fläche desselben Blattes oder auf ein benachbartes, feucht gebliebenes Blatt über. Wenn es dagegen zur Periode der Sporenbildung kommt, wird die Empfindlichkeit des Plasmodiums eine ganz andere. Anstatt feuchte Stellen aufzusuchen, wendet sich dasselbe den trockenen zu. Unter diesen Umständen kriechen die im Innern der feuchten Masse abgefallener Blätter befindlichen Plasmodien auf deren trockene Oberfläche, oder auf andere benachbarte trockene Gegenstände, z. B. auf die abgefallenen Zweige der Sträucher und Bäume. Der positive Hydrothropismus wird dabei in einen negativen umgewandelt.

STAHL⁴, welcher diese Entdeckung gemacht hat, fand auch eine sehr ausgesprochene Empfindlichkeit der Myxomycetenplasmodien für die chemische Zusammensetzung des Mediums vor, mit welchem sie in Berührung sind. So werden diese Organismen sehr stark durch Dekokte aus abgestorbenen Blättern angezogen, während andere Substanzen, wie Zucker- resp. Salzlösungen einen entgegengesetzten Effekt ausüben. Nach der geläufigen, durch den berühmten Botaniker PFEFFER eingeführten Nomenklatur besitzen die Plasmodien eine positive Chemotaxis gegenüber den pflanzlichen Aufgüssen, eine negative Chemotaxis dagegen gegenüber den verschiedensten chemischen Substanzen.

Durch ihre Empfindlichkeit geleitet, nähern sich die Plasmodien denjenigen Lösungen, welche ihnen zur Nahrung dienen, entfernen sich aber von solchen, welche für ihr Leben mehr oder weniger schädlich sind. Indessen sind diese physiologischen Eigenschaften nicht unänderlich. So verwandelt sich die positive Chemotaxis in negative in den Fällen, wenn die Plasmodien nicht mehr wachsen und sich zur Fruchtbildung bereiten. Auf der anderen Seite kann auch die negative

Chemotaxis in positive umgewandelt werden. Dies geschieht, wenn die Plasmodien ganz allmählich an verschiedene Substanzlösungen gewöhnt werden. Wenn man Plasmodien von *Physarum* in eine 0,25 proz. Lösung von Chlornatrium versetzt, werden dieselben zunächst abgestoßen. Nach wenigen Stunden kehren sie indessen zurück und führen ihre Protoplasmaausläufer in die Salzlösung ein. Unter solchen Umständen gewöhnen sie sich allmählich auch an stärkere, etwa 0,5 proz. Lösungen desselben Salzes. Die ursprüngliche negative Chemotaxis wandelt sich demnach in eine entschieden positive um.

Die Plasmodien der Myxomyceten sind imstande nicht nur flüssige Nahrung, wie Pflanzenaufgüsse, sondern auch solide Fremdkörper in sich aufzunehmen. Dabei werden die letzteren von Protoplasmaausläufern umgeben, so dass binnen kurzer Zeit diese Fremdkörper ganz ins Innere der Plasmodien gelangen. Wenn man diese nackten Pilzmassen mit verschiedenartigsten, mit Karminpulver bestreuten festen Substanzen in Berührung bringt, wird man schon nach wenigen Minuten eine Menge davon im Inneren der wie Lava fließenden Protoplasmaströme wahrnehmen. Unter solchen aufgefressenen Fremdkörpern kann man auch eine Menge verschiedenster mikroskopischer Organismen, pflanzlicher wie tierischer Natur auffinden.

Die Thatsache ist mehrmals festgestellt worden, dass Plasmodien lebende Organismen mit Leichtigkeit in sich aufnehmen können. So hat PFEFFER⁵ dasselbe für lebende Algen (Pandorinen und Diatomeen) konstatiert. Nach einem kurzen Verweilen im Inneren der Plasmodien wurden diese Organismen noch im lebenden Zustande nach außen abgestoßen. ČELAKOWSKY jun.⁶ hat diese Thatsache bestätigt, auf Grund mannigfaltiger und sehr genauer Untersuchungen. Er sah auch mehrere Algen längere Zeit ihr Leben im Inneren von Plasmodien (von *Chondriodermis difforme*, *Didymium microcarpum* und *Aethalium septicum*) bewahren. Aber er fand auch, dass viele von den aufgenommenen Organismen darin abgetötet und verdaut werden. So konstatierte er, »dass die nach 2—3tägigem Aufenthalt im Plasmodium wieder freigegebenen Exemplare von *Navicula* und *Nitzschia* insgesamt oder größtenteils abgestorben erschienen, obzwar ausschließlich lebende Zellen zur Aufnahme geboten worden« (S. 203).

Die prinzipiell wichtige Thatsache, dass Myxomycetenplasmodien imstande sind wirklich lebende Organismen aufzufressen, steht über allen Zweifel. So waren die aufgenommenen Euglenen oft lange Zeit imstande, ihre charakteristischen zuckenden Bewegungen im Innern von Plasmodien auszuführen. Die Euglenen zogen sich dabei zu Kugeln zusammen und streckten sich dann wieder aus, ihre normale Fischform annehmend. Indessen mit der Zeit nahmen »die Bewegungen der Euglenen innerhalb des Plasmodiums an Energie allmählich ab, und am dritten Tage sah ČELAKOWSKY bereits eine beträchtliche Anzahl Individuen starr und unbeweglich« (S. 207). Lebende Infusorien (*Colpoda cucullus*) »gerieten oft in das Plasmodium und setzten daselbst ihre drehenden Bewegungen unbehindert fort« (S. 209). Einige Kolpoden konnten dann in Ruhezustand übergehen und wiesen sogar Teilungszustände im Innern der Plasmodien auf.

Bakterien werden auch sehr häufig von Plasmodien lebend aufgenommen. Einige gehen dabei bald zu Grunde und werden dann mehr oder weniger vollständig verdaut, wie es A. LISTER⁷ festgestellt hat. Einige Bakterien bleiben aber längere Zeit am Leben. So hat ČELA-

KOWSKY Fadenformen von *Bacillus subtilis* beobachtet, welche nach 6 Stunden ausgestoßen wurden und welche nach weiteren 8 Stunden die charakteristischen Sporen in ihrem Innern bildeten.

Die von Plasmodien aufgenommenen Fremdkörper werden meistens unter deren Einfluss mehr oder weniger stark verändert. Das Chlorophyll wird braun verfärbt und der Zellinhalt der aufgefressenen Organismen koaguliert und degeneriert körnig.

Bei der Untersuchung der Plasmodien auf ihre verdauende Wirkung hat KRUKENBERG⁸ bereits vor mehr als 20 Jahren ein pepsinartiges Ferment entdeckt, welches Eiweißsubstanzen im sauren Medium zur Auflösung brachte. Ich konnte später⁹ nachweisen, dass sich im Innern der Plasmodien Nahrungsvakuolen bilden, welche eine ausgesprochen saure Flüssigkeit enthalten, unter deren Mitwirkung das Pepsin von



Fig. 1. Ein Stück Plasmodium von *Physarum*, unter dem Einflusse einer 1proz. Lösung von Neutralroth. → bezeichnet die Richtung der Protoplasmaströmungen.

KRUKENBERG seine verdauende Wirkung entfalten kann. Um sich von dieser Thatsache zu überzeugen, braucht man nur blaue Lackmuskörner in Berührung mit frischen Plasmodien zu setzen. Kurze Zeit darauf wird man rot verfärbte Körner im Innern von roten Vakuolen wahrnehmen. Sobald man auf ein solches Präparat einen gewissen Druck ausübt, wird der saure Inhalt der Vakuolen vom Protoplasma berührt, wobei die roten Körner sofort ins Blaue verfärbt werden, da ja das Protoplasma bekanntlich stets alkalisch reagiert.

Es ist leicht, sich ein Urteil über die Reaktion in den Nahrungsvakuolen der Myxomycetenplasmodien mit Hilfe der von EHRlich eingeführten Neutralrotfärbung zu bilden. Mit einer 1proz. Lösung dieser

(Fig. 1), was auf eine schwachsaure Reaktion hindeutet.

Nach neueren Untersuchungen von ČELAKOWSKY ist das von Myxomycetenplasmodien stammende Enzym instande, nicht nur in schwach saurem, sondern auch im neutralen und sogar im schwach alkalischen Medium Eiweißkörper zu verdauen. ČELAKOWSKY ließ Plasmodien koaguliertes Hühnereiweiß aufnehmen und konstatierte daraufhin, dass dieselben »auch bei völliger Abwesenheit der Bakterien, also aus eigenen Mitteln« eine solche Nahrung »in Lösung überzuführen vermögen« (S. 232). Diese Verdauung »ging jedoch ebenso schnell bei alkalischer wie bei saurer oder neutraler Reaktion vor sich« (S. 236). Es ist demnach der Schluss wahrscheinlich, dass das aus Plasmodien stammende Enzym nicht als Pepsin aufzufassen ist, sondern zur Trypsingruppe gerechnet werden muss.

Substanz färben sich die Ingesta hellrosa (Fig. 1), was auf eine schwachsaure Reaktion hindeutet.

Die Myxomycetenplasmodien können auch eine gewisse verdauende Wirkung auf Stärke ausüben, welche jedoch nur wenig ausgesprochen ist.

Die intracelluläre Verdauung im Pflanzenreiche, wie sie uns die Myxomyceten aufweisen, ist eine Art Unicum. In der Tierwelt begegnen wir dagegen sehr oft analogen Erscheinungen. So sind schon die meisten Protozoen befähigt, fremde Festkörper in sich aufzunehmen und dieselben im Innern ihres Protoplasmas zu verdauen. Das bestbekannte Beispiel in dieser Beziehung ist die intracelluläre Verdauung der nackten Amöben, welche zu den einfachst gebauten und niedrigsten Organismen gehören.

Es ist seit geraumer Zeit bekannt, dass diese mikroskopischen Wesen, welche beständig ihre äußere Gestalt verändern, indem sie ihre Protoplasmaausläufer aussenden und wieder einziehen, mit großer Leichtigkeit verschiedene Fremdkörper aufzunehmen imstande sind. Man wusste auch schon, dass die Amöben sich in der Regel mit niedrigsten Pflanzen und Tieren ernähren. Oft findet man Amöben, welche ganze Algen, Infusorien oder Rädertierchen in ihrem Protoplasma enthalten. Die Verfärbung des Chlorophylls, sowie die körnige Degeneration des Inhalts, lassen keinen Zweifel darüber, dass es sich hier um eine wirkliche Verdauung handelt. Die gröberen Erscheinungen der letzteren, sowie die Ausleerung der Ingesta sind seit längerer Zeit genügend erforscht worden. Dagegen sind die feineren Vorgänge der Verdauung im Innern des Amöbenprotoplasmas erst jüngst zur Kenntnis gelangt.

Wie die Myxomycetenplasmodien, so sind auch die Amöben befähigt, unzweifelhaft lebende Nahrung aufzufressen. So ist es leicht, bewegliche Bakterien im Innern der Nahrungsvakuolen verschiedener Amöben zu beobachten. CELAKOWSKY⁶ sah im Innern eines Individuums von *Amoeba limax* ein kurzfädiges, knieförmig gebogenes Gebilde eingeschlossen, welches starke aktive Bewegungen ausführte. Dasselbe erwies sich als ein lebender *Vibrio*, ganz denjenigen ähnlich, welche auch außerhalb des Plasmodiums herumtummelten. Bei anderen Amöben (*Amoeba verrucosa*) sah derselbe Autor »in ihrem Innern zahlreiche, teils lebende, teils in Verdauung begriffene Algen (meist *Chlamydomonaden*)« (S. 210).

Die Amöben sind überhaupt auf lebendige Nahrung angewiesen und viele von ihnen ernähren sich ausschließlich mit Bakterien. Es ist dadurch möglich geworden, reichliche Kulturen von Amöben zu erzeugen, indem man ihnen Massen von Bakterien zur Verfügung stellte. Es werden Agarkulturen verschiedener Bakterien hergestellt, von welchen zahlreiche Amöben leben und sich fast ungehindert vermehren. Oft bekommt man solche Amöbenkulturen mit mehreren Bakterienarten gemischt; bisweilen gelingt es aber massenhaft Amöben zu züchten in Gemeinschaft mit nur einer einzigen Species von Bakterien. Die letzteren müssen meistens im lebenden Zustande Amöben dargereicht werden; indessen ist es TSUJITANI¹⁰ gelungen, Amöbenkulturen zu erzeugen, welche ausschließlich auf Kosten durch Wärme abgetöteter Vibrionen sich entwickelten.

Wenn Amöben längere Zeit an eine einzige Bakterien-species gewöhnt werden, so erlangen sie die Fähigkeit, solche Bakterien noch außerhalb des Amöbenkörpers zu Klumpen zu agglutinieren. Diese Thatsache ist von MOUTON¹¹ für Amöben beschrieben worden, welche während mehrerer Generationen ausschließlich mit Colibazillen ernährt wurden. Bei solchen Amöben werden die in die Nähe ihrer pulsierenden Vakuole

gelangenden Colibazillen rasch zu größeren Haufen vereinigt. Dadurch werden die Bakterien mit Leichtigkeit in ganzen Mengen aufgenommen. Indessen ist diese Bedingung nicht unumgänglich notwendig für die Nahrungsaufnahme, indem dieselben Amöben einzelne, nicht zu Haufen zusammengeklebte Staphylokokken aufnehmen; auch andere Amöben sind imstande, einzelne isolierte Colibazillen ohne Mühe aufzufressen.

Die aufgenommenen Bakterien werden dann im Inneren des Amöbenkörpers in Vakuolen eingeschlossen und einem Verdauungsprozess unterworfen. Seit längerer Zeit ist es gelungen, in diesen Nahrungsvakuolen das Vorhandensein einer schwachsauren Flüssigkeit zu konstatieren. Am besten kann dieser Nachweis durch Hinzufügen eines Tropfens Neutralrotlösung beigebracht werden. Die von Amöben aufgenommenen Bakterien werden dabei kirschrot gefärbt, was auf eine saure Reaktion hindeutet. MOUTON beobachtete, dass von Hefezellen, welche von Amöben aufgefressen wurden, einige ungefärbt blieben, die anderen dagegen sich mit Neutralrot intensiv rot färbten. Die letzteren befanden sich schon im Zustande der Verdauung.

Amöbenkulturen, in großem Maßstabe angelegt, haben MOUTON Veranlassung gegeben, eine Reihe sehr interessanter Untersuchungen über die verdauenden Enzyme der Amöben anzustellen. Zu diesem Zwecke müssen die auf der Oberfläche der Agarplatten aufgewachsenen Amöben mit Wasser aufgeschüttelt werden. Die Flüssigkeit wird dann zentrifugiert, wobei die Amöben einen Niederschlag bilden, welcher mit Glycerin behandelt werden muss. Amöben in Glycerin mazeriert geben dann an die Flüssigkeit eine erhebliche Menge des intracellulären verdauenden Enzyms ab, welches nunmehr durch Alkohol niedergeschlagen werden kann. Der Niederschlag löst sich leicht in Wasser, aus welchem die noch übriggebliebenen Amöbenkörper durch Zentrifugation entfernt werden können.

Die wässrige Enzymlösung übt eine ausgesprochen verdauende Wirkung sowohl auf die Gelatine, als auf geronnenes Fibrin aus. Das Eieralbumin wird ebenfalls, obwohl wenig, angegriffen. Diese Verdauung wird am schnellsten im neutralen Medium vollzogen, kann aber auch bei schwach alkalischer und auch schwach saurer Reaktion stattfinden. Wenn die Alkalinität den Grad, bei welchem das Phenolphthalein verfärbt wird, übersteigt, dann hört die Enzymwirkung auf. Die letztere bleibt aber bestehen, wenn der Lackmus eine neutrale und sogar eine schwach saure Reaktion aufweist. Wenn die Flüssigkeit mit Methylorange eine saure Reaktion zeigt, dann ist die verdauende Wirkung der »Amibodiastase« gleich Null.

Dieses Amöbenenzym wirkt bei verschiedenen Temperaturen; es verdaut besser, wenn das Thermometer 25° übersteigt, kann aber auch bei viel niedrigeren Temperaturen eine deutliche Wirkung ausüben. Dies ist um so weniger zu bewundern, als die Amöben ja meistens in unseren Breiten in ziemlich kaltem Wasser leben. Nur bei 8° wird die Enzymwirkung sehr stark verlangsamt, um darunter ganz stillzustehen.

Oberhalb von 50° fängt die Wirkung der Amibodiastase deutlich an abzunehmen, und bei 60° und darüber hört ihre Verdauungsthätigkeit gänzlich auf. Es erhellt somit aus der Gesamtsumme der Erscheinungen, dass die Amibodiastase der Gruppe der Trypsine beigechnet werden muss. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, dass es dieses Enzym ist, welches in den Nahrungsvakuolen bei lebenden Amöben viele der

aufgenommenen Fremdkörper und namentlich die kleinsten Organismen, darunter Bakterien, verdaut. Direkte, auf diesen Punkt gerichtete Untersuchungen von MOUTON lieferten ihm die schlagendsten Beweise für diese Schlussfolgerungen. Wenn man zur wässerigen Lösung der Amibodiastase eine gewisse Menge verschiedener Bakterien, welche vorher durch Chloroform abgetötet wurden, zusetzt, so bekommt man eine trübe Flüssigkeit, welche binnen kurzer Zeit sich vollkommen auflöst. Dabei quellen die Bakterienleiber, werden allmählich heller und lösen sich vollständig auf. Da dieser Prozess genau in derselben Weise und unter denselben Bedingungen (Reaktion, Temperatur) verläuft, wie die Auflösung des Fibrins oder der Gelatine, so ist es sicher, dass es sich um die gleiche Verdauung mittelst der Amibodiastase handelt. Vergleichende Untersuchungen haben den Nachweis geliefert, dass bei dieser Auflösung der Bakterienleiber es sich unmöglich um eine Selbstverdauung der letzteren handeln kann. So ist die Wirkung der Amibodiastase am sichersten gegenüber Colibazillen, welche einer Selbstverdauungskraft vollkommen entbehren.

Es ist sehr bemerkenswert, dass es MOUTON niemals gelang, eine Verdauung lebender Colibazillen durch die Amibodiastase zu erzielen. Man darf aber daraus noch durchaus nicht den Schluss ziehen, dass lebende Amöben imstande wären, sich ausschließlich mit toten Bakterien zu ernähren. Aus oben von MOUTON sichergestellten Thatsachen hätte man vielleicht ersehen wollen, dass die zur Nahrung von Amöben dienenden Organismen erst außerhalb des Amöbenkörpers abgetötet werden müssen, um dann der Enzymwirkung innerhalb der Nahrungsvakuolen unterworfen zu werden. In der Wirklichkeit muss man eher annehmen, dass, bei der Behandlung der Amöbenleiber behufs Darstellung der Amibodiastase, nur ein Teil der wirkenden Enzyme ins Freie gelangt, welcher nur hinreicht, um abgetötete Bakterien anzugreifen.

Das Suchen nach Enzymen, welche imstande wären, Stärke oder Fette zu verdauen, haben bis jetzt ausschließlich zu negativen Resultaten geführt. Es gelang bisher nur die proteolytische Amibodiastase zu erhalten, welche sicherlich eine große Analogie mit Plasmodienenzymen aufweist und welche ebenfalls sehr nahe verwandt mit Verdauungsfermenten anderer Protozoen ist.

Amöben, wie Wurzelfüßler (Rhizopoden) überhaupt, sind als echte Phagocyten aufzufassen, weil es lebende Wesen sind, welche Fremdkörper auffressen und dieselben intracellulär verdauen. Uebersaus die meisten Infusionstierchen müssen ebenfalls zur Kategorie selbstständig lebender Phagocyten mitgerechnet werden. Sowohl die geißeltragenden (Flagellata), als die höher stehenden wimpertragenden (Ciliata) Infusorien ernähren sich nur in seltenen Fällen ausschließlich mit außerhalb ihres Körpers aufgelösten Substanzen. Bei weitem die allergrößte Mehrzahl fangen lebende Nahrung auf, um dieselbe intracellulär, innerhalb der Nahrungsvakuolen zu verdauen. Die höher als Rhizopoden organisierten Infusorien besitzen eine Mundöffnung, durch welche die feste Nahrung in das Innere des Protoplasmaleibes befördert wird, wo sie, von einer Flüssigkeit umgeben, als kleine Klumpen innerhalb der Vakuolen auftritt. Die aufgenommenen Körper werden nur teilweise verdaut, so dass eine große Menge Exkremente gebildet wird, welche durch eine präformierte Afteröffnung nach außen ausgestoßen werden.

Es ist schon seit geraumer Zeit bekannt, dass die Nahrungsvakuolen bei Infusorien eine deutlich saure Reaktion besitzen. Die aufgenommenen

Lackmuskörner werden binnen kurzem rot verfärbt; die Alizarinsulfosäure zeigt ebenfalls eine ausgesprochene saure Reaktion, indem sie einen zitronengelben Farbenton annimmt. Mit Neutralrot werden die Vakuolen sofort purpurrot gefärbt, was dieselbe Bedeutung hat. Dies ist die Regel für die größte Mehrzahl der Infusorien, wie es sehr leicht an Vorticellen und Paramecien beobachtet werden kann. Diese Regel ist aber keine absolute. Bei einigen Infusorien, wie z. B. bei *Nassula elegans*, weisen die Nahrungsvakuolen eine unzweifelhaft alkalische Reaktion auf. Es genügt auf einen Tropfen Wasser, in welchem lebende *Nassula* schwimmen, etwas einprozentiger Neutralrotlösung hinzufügen, um die meisten Nahrungsvakuolen alsbald deutlich braun zu färben. Dieser braune Farbenton ist eben sehr charakteristisch für Alkalien. (Fig. 2. 15)

Es ist wohl nicht zu bezweifeln, dass die intracelluläre Verdauung bei Infusorien durch Enzyme bewerkstelligt wird, welche mit Amibodiastase eine große Ähnlichkeit besitzen. Experimentell ist aber diese Thatsache noch nicht bewiesen worden, indem es noch nicht gelungen ist ein Verdauungsenzym aus Infusorien zu extrahieren. Dies beweist eben, wie schwer es oft ist die Erscheinungen im lebenden Organismus künstlich in vitro nachzuahmen.

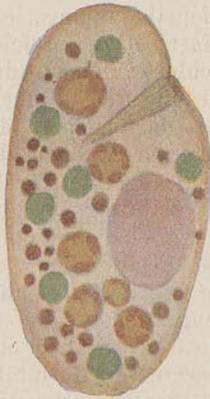


Fig. 2. *Nassula elegans* mit einer 1proz. Lösung von Neutralrot behandelt.

Während nun die meisten Protozoen als selbständig lebende Phagocyten aufgefasst werden müssen, müssen die größte Mehrzahl mehrzelliger Tiere (Metazoen) als Organismen in Anspruch genommen werden, welche eine mehr oder weniger größere Menge Phagocyten enthalten. Tiere, welche solcher Fresszellen vollkommen entbehren, sind jedenfalls als seltene Ausnahmen zu betrachten. Bei vielen Wirbellosen ist das gesamte Verdauungsepithel des Intestinaltractus aus sessilen Phagocyten zusammengesetzt. Dazu gehören Schwämme (Spongien), die meisten Nesseltiere (Cölateraten) und Strudelwürmer (Turbellarien). Die aufgenommene Nahrung wird entweder von einzelnen mit amöboiden Ausläufern versehenen Epithelphagocyten aufgenommen, oder die

letzteren verschmelzen miteinander, um einen größeren Fremdkörper vollständig zu umwickeln. Es entstehen dabei wahre Plasmodien, welche auffallend an die Plasmodien der Myxomyceten erinnern. Die auffallendsten Beispiele kann man bei Siphonophoren und den sog. Turbellaria acœla beobachten. Die ersteren sind ausgesprochene Raubtiere, welche mit ihren Nesselfäden befähigt sind verschiedene Seetiere, z. B. ganze Crustaceen, aufzufangen und in ihre Verdauungsorgane zu befördern. Unter solchen Bedingungen wird die Nahrung von einer ganzen Reihe amöboïder Entodermphagocyten umflossen, welche sich zu sehr großen Protoplasmamassen verschmelzen, in denen die Verdauung vollzogen wird. Bei den Acoela besteht der Darm aus einem wahren Plasmodium, d. h. er wird repräsentiert durch eine Masse vollständig miteinander verschmolzener Zellen, von denen nur die Kerne einzeln bleiben. Das gesamte Bild ähnelt durchaus dem Endoplasma höherer Infusorien, mit welchem der Acöelendarm in früheren Zeiten mehrmals verglichen wurde.

Von den Vorgängen der intracellulären Verdauung bei Wirbellosen

sind diejenigen, welche sich in Entodermphagocyten der Aktinien abspielen, am besten bekannt. Diese schönen Seetiere fangen ihre Beute mittelst ihrer Tentakeln und verschlucken dieselbe in eine umfangreiche Verdauungskammer, welche mit einer Menge sog. Mesenterialfäden versehen ist. Die Mesenterialfäden sind mit einem, dem Entoderm angehörigen Epithel ausgekleidet, welches lange Protoplasmafortsätze aussendet, die zur Aufnahme der Nahrungspartikelchen dienen.

Seit lange suchte man den Mechanismus der Verdauung bei Aktinien näher zu eruieren; man konnte aber zu keinem sicheren Schlusse kommen, da es unmöglich war, in deren Verdauungshöhle wirksame Verdauungssäfte aufzufinden. Erst später¹² gelang es mir festzustellen, dass die Aktinien ihre Nahrung gar nicht mit Hilfe abgesonderter Sekrete, sondern ausschließlich intracellulär verdauen. Wenn man Krebsmuskel oder andere Nahrung, mit Karminpulver bestreut, Aktinien darreicht, so wird man kurze Zeit darauf Bruchstücke der Muskelfasern nebst Karminkörnchen im Innern der Entodermzellen von Mesenterialfäden auffinden. Diese zelligen Elemente müssen demnach als echte Phagocyten aufgefasst werden.

Wenn man anstatt Karminpulver einige feine Körnchen von blauem Lackmus hinzusetzt, so wird man bald darauf Mesenterialfäden rosa oder violett gefärbt sehen. Diese Reaktion beweist uns, dass die intracelluläre Verdauung bei Aktinien im schwach sauren Medium erfolgt.

MESNIL¹³, welcher eine genauere Untersuchung über die Verdauungstätigkeit der Exkrete aus Mesenterialfäden anstellte, gelang es unzweideutig ausgesprochene Fermentwirkungen derselben zu konstatieren. Diese Extrakte sind besonders wirksam den Albuminoidsubstanzen gegenüber. Fibrin und geronnenes Eiweiß können von denselben sowohl im neutralen, als im schwach sauren oder schwach alkalischen Medium verdaut werden. Das dabei wirksame Enzym, mit dem Namen Aktinodias-tase bezeichnet, erinnert auffallend an Amibodias-tase und an andere zur Trypsingruppe gehörende Enzyme.

Die Aktinodias-tase verdaut gut bei 15°–20°, d. h. einer Temperatur, bei welcher Aktinien in der freien Natur ihre Nahrung ausnutzen. Aber die günstigste Temperatur bei den Versuchen *in vitro* hat sich bei 36°–45° ergeben. Höhere Temperaturen üben eine abschwächende Wirkung aus und bei 55°–60° hört die Verdauung mittelst Aktinodias-tase, ebenso wie es für Amibodias-tase der Fall war, vollkommen auf. Unter den Produkten der Verdauung mit Mesenterialfädenextrakten hat man außer Peptonen noch Tyrosin und Proteïnchromogene aufgefunden.

Durch die Versuche an Amöben und Aktinien hat man den besten Beweis dafür geliefert, dass die intracelluläre Verdauung eine ausgesprochen enzymatische ist, die sich von der gewöhnlichen Verdauung bei höheren Tieren hauptsächlich dadurch unterscheidet, dass die verdauenden Fermente nicht nach außen ausgeschieden werden, sondern im Innern der dieselben produzierenden Zellen zur Wirkung gelangen.

Unter den niederen Tieren haben für die Lehre der Phagocyten die Spongien eine ganz hervorragende Bedeutung, da bei diesen Wirbellosen die verdauende Thätigkeit der Phagocyten sich nicht nur auf intestinale Epithelien, sondern auch auf bewegliche Bindegewebszellen der mittleren Körperschicht ausdehnt. Durch die starken Wimperbewegungen der geißeltragenden Entodermzellen wird bei Spongien ein rascher Fluss gebildet, welcher dazu dient, um kleine im Wasser

suspendierte Körper in den Organismus der Spongien zu befördern. Dabei werden kleinere Gegenstände, wie einzellige Algen oder andere niedere Organismen, ins Innere sowohl der Entodermzellen aufgenommen, als auch von zahlreichen amöboïden Mesodermelementen aufgefressen. Es ist sehr auffallend, dass diese zwei Hauptschichten, Entoderm und Mesoderm, nicht streng voneinander geschieden sind, so dass Fremdkörper mit Leichtigkeit aus der »Darmhöhle« in das Stützgewebe des Körpers eindringen. Es ist etwa so, als ob die von uns aufgegebene Nahrung aus dem Darminhalte in die Bauchhöhle und in die Lymphgefäße ungestört passierte.

Während nun die intracelluläre Verdauung im Epithel des Darmkanals sich nur bei niederen Wirbellosen konserviert hat, bei höheren Wirbellosen (Arthropoden, die meisten Würmer und Weichtiere), sowie bei sämtlichen Wirbeltieren dagegen durch extracelluläre Verdauung ersetzt wurde, hat sich die verdauende Funktion der beweglichen Mesodermzellen in dem gesamten Tierreiche, den Menschen nicht ausgeschlossen, erhalten. Die Entodermphagocyten haben allmählich die Fähigkeit verloren, Fremdkörper ins Innere aufzunehmen und in den Nahrungsvakuolen zu verdauen; sie haben sich zu Drüsenzellen umgewandelt, welche die von ihnen bereiteten Verdauungsssekrete nach außen ausscheiden. Mit dem Aufhören der Phagocytenthätigkeit haben die Darmepithelzellen auch ihre Fähigkeit, amöboïde Ausläufer auszusenden, verloren. Die intracelluläre Verdauung ist unter solchen Bedingungen zu einer extracellulären geworden.

Im Bereiche des Mesoderms sind dagegen die ursprünglichen Verhältnisse bestehen geblieben. Die von außen stammende Nahrung kann bei den meisten Tieren nicht mit Leichtigkeit ins Mesodermgebiet gelangen, wie es für Spongien die Regel ist, da die Verdauungsorgane bei ersteren sich streng abgesondert haben. Trotzdem finden die Amöboïdzellen des Mesoderms Gelegenheit genug, verschiedene feste Körper in sich aufzunehmen und dieselben in ihrem Innern ganz ebenso zu verdauen, wie es Amöben oder Entodermphagocyten der Aktinien gegenüber verschiedenen Nahrungsstoffen thun. Nehmen wir an, dass durch einen kleinen Riss in der Darmwand etwas Nahrung in die Bauchhöhle gelangt ist. Sofort sammeln sich um die Fremdkörper eine Menge Amöboïdzellen an, welche durch verschiedenartige Leukocyten repräsentiert werden und nun werden die aus der Nahrung stammenden Bestandteile durch diese Phagocyten aufgenommen und soweit wie möglich umgeändert, verdaut. Dieser Prozess wird gewöhnlich als »Resorption« bezeichnet, aber er ist im Grunde genommen nichts anderes als eine intracelluläre Verdauung im Innern von beweglichen Mesodermzellen.

Wenn bei einer chirurgischen Operation Catgutfäden in den menschlichen Organismus eingenäht werden, so werden sie binnen kurz oder lang ebenfalls »resorbiert«. Das genaue Studium der dabei stattfindenden Vorgänge beweist sehr deutlich, dass es sich wieder um eine intracelluläre Aufnahme resp. Verdauung von Fremdkörpern im Innern der mesodermalen Phagocyten handelt.

Damit dem Leser kein Zweifel mehr bleibt, dass die Resorptionsvorgänge sich einfach auf die intracelluläre Verdauung seitens der Phagocyten reduzieren, ist es notwendig, etwas näher auf die dabei stattfindenden Erscheinungen einzugehen.

III. Rolle der Phagoocyten bei der Resorption korpuskulärer Elemente.

Die mannigfaltigsten Resorptionserscheinungen fester Körper kommen im menschlichen sowohl wie im tierischen Körper alltäglich vor. So sehen wir in jedem Milzpräparate eine Menge sog. blutkörperchenhaltiger Zellen, welche nichts anderes sind als mit roten Blutkörperchen angefüllte amöboide Pulpazellen der Milz. In den Lymphdrüsen ist der gleiche Befund ebenfalls sehr häufig. Die Mesenterialdrüsen sind oft rot oder rosa gefärbt, da sie eine Menge solcher blutkörperchenhaltiger Amöboidezellen enthalten. Bei größeren oder kleineren Blutergüssen, sowohl unter der Haut als in den Körperhöhlen, werden die ausgeflossenen Blutkörperchen von den amöbödbeweglichen Leukoocyten aufgenommen und in ihrem Innern mehr oder weniger vollständig aufgelöst.

Neben solchen, zwar sehr häufigen oder fast konstanten Resorptionserscheinungen, welche indessen eine Art Zufall repräsentieren, fehlt es nicht bei niederen wie bei höheren Tieren, inclusive den Menschen, an solchen, welche einen vollkommen normalen, physiologischen Charakter dokumentieren. So erleiden viele Wirbellosen und Wirbeltiere eine mehr oder weniger vollkommene Metamorphose ihres Körperbaues und ihrer inneren Organisation, wobei viele Organe und Gewebe durch Resorption zu Grunde gerichtet werden.

Am einfachsten sind diese Erscheinungen bei niederen Wirbellosen zu eruieren. Zuerst sind sie von mir⁹ bei Echinodermen, namentlich Holothurien, untersucht. Man weiß seit den epochemachenden Entdeckungen von JOHANNES MÜLLER¹⁴, dass die schwerfälligen, auf dem Meerboden stille lebenden Holothurien, oder Seewalzen, im Larvenzustande als sehr zierliche, durchsichtige und auf der Meeresoberfläche schwimmende Tierchen auftreten. Beim ersten Blick hätte man ebenso wenig diese, als Aurikularen bezeichneten Larven für einen Jugendzustand der Holothurien, wie etwa schwerfällige Raupen für Schmetterlingslarven halten können. Und trotzdem ist es unwiderruflich festgestellt worden, das Aurikularen sich wirklich in Holothurien verwandeln. Dabei gehen viele Larvenorgane, namentlich die mit Wimperhaaren ausgestatteten flügelartigen Gebilde, vollständig verloren. Dies geschieht in der Weise, dass eine Menge Wanderzellen, welche zeitlebens in der Leibeshöhle nach Art der Lymphkörperchen leben, an die Wimperorgane herannahen und sie mit großer Schnelligkeit auffressen. Die dabei stattfindenden Vorgänge lassen sich am besten mit der Nahrungsaufnahme und der intracellulären Verdauung seitens der Amöben vergleichen. Der Verlust der Bewegungsorgane hat zur Folge, dass die verwandelten Aurikularen zum Meerboden fallen und dort eine für sie ganz neue Lebensweise zu führen anfangen.

Nachdem der wesentlichste Vorgang der Metamorphose der Echinodermen (Holothurien, Seesterne u. a.) auf eine Resorptionsthätigkeit seitens der Phagoocyten zurückgeführt wurde, konnte man auch das Studium anderer Verwandlungsercheinungen in der Tierreihe angreifen. In dieser Beziehung sind die besten Ermittlungen über die Metamorphose verschiedener Insekten gewonnen worden.

Die gewöhnlichen Fliegen eignen sich sehr für derartige Untersuchungen. Die jedem so wohlbekannten Fliegenmaden verpuppen sich



mit großer Schnelligkeit, wobei der größte Teil der Larvenorgane zu Grunde geht und sich in eine rahmartige Masse verwandelt. Fast vor 40 Jahren hat der berühmte Freiburger Zoologe WEISMANN¹⁵ die Metamorphose der Dipteren beschrieben und dabei eines merkwürdigen Phänomens, das er als Histolyse bezeichnet hat, Erwähnung gethan. Mehrere inneren Organe, namentlich die quergestreiften Muskeln, zerfallen in eine Art Blastem, aus welchem sich dann neue Zellen bilden. Es entstehen Konglomerate dieses Blastems, sog. Körnchenkugeln, welche keinen Nucleus besitzen. Dieser bildet sich erst später und zwar, nach der Annahme von WEISMANN durch eine Art *Generatio aequivoca*, worauf nun neue Gewebe sich entwickeln.

Es ist wohl der letzte Versuch gewesen, Zellen nicht aus vorhergehenden zelligen Elementen, sondern aus einer unorganisierten Substanz herzuleiten, in Widerspruch mit der berühmten These VIRCHOWS »*Omne e cellula e cellula*«. Fast zwanzig Jahre blieben die von WEISMANN beschriebenen merkwürdigen Thatsachen unaufgeklärt, bis nun fast gleichzeitig A. KOWALEWSKY¹⁶ und VAN REES¹⁷ dieselben im Sinne der Phagoocytenlehre gedeutet hatten. Die Körnchenkugeln der Fliegenpuppen haben sich als kernhaltige Leukocyten erwiesen, welche sich mit einer Menge Gewebepartikeln vollgefressen haben. Die Histolyse besteht nach diesen Autoren durchaus nicht in einem Zerfallen unnütz gewordener Gewebe in ein unförmiges Blastem, sondern in einer Aufnahme bestimmter Gewebeteile durch aktiv wirkende, amöboide farblose Blutkörperchen.

Ein solches Resultat hätte vorausgesagt werden können nach den bei der Metamorphose der Holothurien und Seesterne konstatierten Thatsachen. In beiden Fällen werden gewisse Organe durch Phagoocytose vernichtet und intracellulär verdaut.

Im Laufe der letzten Decennien entstand nun eine ganze Litteratur über die Verwandlung der Insekten, in welcher man die Frage über das Verschwinden der Larvenorgane auf das lebhafteste diskutierte.

Einige Forscher äußerten sich in dieser Beziehung ganz im Geiste der Theorie der Phagoocyten, indem sie annahmen, dass die inneren Organe, welche bei der Metamorphose zu Grunde gehen, von diesen Fresszellen resorbiert werden. Andere Beobachter, unter welchen ich KOROTNEFF¹⁸, KARAWAIEFF¹⁹, NOETZEL²⁰, TERRE²¹ und BERLESE²² citiere, konnten den Phagoocyten eine untergeordnete oder sogar gar keine Bedeutung vindizieren. Nun kompliziert sich die Sache dadurch, dass es in einigen Fällen, wie z. B. bei Fliegen, Leukocyten sind, welche verschiedene Larvenorgane, wie Muskeln, Speicheldrüsen u. a. auffressen, während bei anderen Insekten die Phagoocytose durch besondere sessile Phagoocyten bewerkstelligt wird. So werden die quergestreiften Muskelfasern in einigen Beispielen nicht durch eingewanderte Leukocyten, sondern durch sarkoplastische Muskelemente selbst vernichtet. Es giebt sicherlich auch Fälle, wo beiderlei Phagoocytenarten, d. h. sowohl Leukocyten, als auch Sarkoplasmazellen an der Vernichtung der quergestreiften Muskelsubstanz teilnehmen. Zoologen, welche bei der Metamorphose der Schmetterlinge, z. B. der Motten, nach ganz solchen Bildern suchten, wie diejenigen, welche VAN REES und KOWALEWSKY bei der Fliege beobachteten, glauben in Widerspruch zur gesamten Lehre der Beteiligung der Phagoocyten bei der Insektenmetamorphose auftreten zu müssen. Und dies mit Unrecht, weil sich die Sache dadurch aufklärt, das bei Schmetterlingen es Muskelphagoocyten sind, welche die Hauptrolle spielen.

Als KOWALEWSKY seine Fliegenuntersuchungen in Odessa im Jahre 1883 begann, konnte er zunächst ebenfalls keiner Phagocytose gewahr werden. Aber ein so geübter und scharfer Beobachter konnte nicht lange im Irrtum bleiben. Bald fielen ihm die in die Muskelsubstanz eingewanderten Leukocyten auf und verhalfen ihm binnen kurzem die ganze Frage im positiven Sinne zu erledigen. Ich selbst war Zeuge bei diesen Untersuchungen. Die Präparate von KOWALEWSKY waren so muster-gültig und seine Resultate so sichergestellt, dass es nun ganz unnützlich wäre auf die Einzelheiten der Arbeiten unerfahrener Anfänger einzugehen, welche die von ihnen beobachteten Bilder nicht richtig auffassten. Deshalb wollte KOWALEWSKY nie mehr, trotz mehrfacher Widersprüche, den Gegenstand von neuem bearbeiten.

Ganz in den letzten Jahren sind einige monographische Arbeiten über die Metamorphose der Insekten erschienen, die wir hier kurz erwähnen wollen. So hat ANGLAS²³ die Verwandlung der Wespen und Bienen einer Bearbeitung unterworfen, welche ihn zu dem Resultate führte, dass es, neben Phagocytose, noch eine eigentümliche extracelluläre Auflösung der Larvenorgane gebe, welche er mit dem Namen »Lyocytose« bezeichnete. Dieses Phänomen soll darin bestehen, dass viele zelligen Elemente durch die von Nachbarzellen sezernierten Verdauungsenzyme zu Grunde gerichtet werden. In der ganzen Arbeit von ANGLAS finden wir aber gar keinen Beweis für die Richtigkeit seiner Anschauung. Als dieser Forscher uns von derselben überzeugen wollte, zeigte er uns Präparate, wo auf Schnitten einzelne Fettkörperzellen kernlos erschienen. Es ist jedermann bekannt, dass große Zellen, wie die soeben erwähnten, auf Schnitten ohne Kern erscheinen können, wenn eben der Schnitt zu dünn ist, um die ganze Zelle zum Vorschein zu bringen. ANGLAS schloss aber aus solchen Bildern, dass die Zelle ihres Kernes durch »Lyocytose« verlustig wurde, wobei er indessen nicht imstande war, irgend welche Zwischenstadien der Kernverdauung zu demonstrieren.

Etwas später hat ein anderer französischer Forscher, VANEY²⁴ in Lyon, eine Arbeit über die Metamorphose der Dipteren veröffentlicht, in welcher er zu beweisen versucht, dass das Verschwinden der Larvenorgane bei diesen Insekten zum Teil durch Phagocytose, zum Teil aber durch eine direkte Auflösung stattfinden kann. Die letztere Art beschreibt er namentlich bei mückenartigen Zweiflüglern, bei welchen die Metamorphose lange nicht so vertieft ist, wie bei den eigentlichen Fliegen. Uebrigens giebt auch VANEY durchaus keinen Beweis für die Existenz der direkten Organauflösung, die er nur aus dem Nichtauffinden der Phagocytose schließt.

Ich brauche mich nicht länger bei der Kritik dieser Arbeiten aufzuhalten, da dieselbe sehr ausführlich und gewissenhaft durch C. PÉREZ²⁵ gemacht wurde. Dieser Forscher hat die Metamorphose der Ameisen (*Formica rufa*) einer genaueren Untersuchung unterworfen und dabei eine Menge interessanter Thatsachen festgestellt, deren Richtigkeit er mir und meinem Laboratoriumschef MESNIL in überzeugendster Weise demonstrieren konnte.

Die Erscheinungen bei der Verwandlung der Ameisen (ich darf wohl sagen, der Hymenopteren überhaupt) sind lange nicht so durchgreifend wie diejenigen, welche bei der Fliegenmetamorphose stattfinden. Und trotzdem ist die Phagocytose dabei in hervorragender Weise beteiligt.

PÉREZ kommt zu dem Schlusse, dass »die Phagocytose ein allgemeiner Vorgang der Zerstörung ganz spezialisierter innerer Organe, welche bei der Metamorphose verschwinden, zu sein scheint. Die Fälle, wo sie vermisst wird, sind diejenigen, wo wenig spezialisierte Organe sich von neuem anpassen, ohne zerstört zu werden, und welche deshalb in den definitiven Organismus übergehen. Im Grunde genommen, die Phagocytose kommt nicht zur Erscheinung in den Fällen, wo es keine Histolyse giebt« (p. 387). Was die Ameisen im besonderen betrifft, so konnte PÉREZ »sich überzeugen, dass die Fettkörperzellen verschwinden und in diesem Falle zur Beute der Phagoocyten werden; oder sie bleiben bestehen und dann werden die in ihnen aufgespeicherten Reservestoffe im Innern der Fettzellen selbst durch eine intracelluläre Verdauung verbraucht. Aber auch in diesem Falle kann keine Rede von einer Histolyse ohne Phagocytose sein«.

Es ist nicht zu bezweifeln, dass einige äußere Anhänge, wie Schwanzfäden, Antennen u. dergl., bei der Metamorphose direkt abgestoßen werden können, ohne dass dabei die Phagocytose irgend eine Rolle zu spielen braucht. Es ist ferner auch richtig, dass Darmepithelien direkt in das Darmlumen abgestoßen werden. Aber solche That-sachen können nicht im geringsten den Schluss beeinträchtigen, dass die bei der Metamorphose zu Grunde gehenden inneren Organe auf dem Wege der Phagocytose zum Verschwinden gebracht werden.

Die Allgemeingiltigkeit der Phagocytose bei der Verwandlung der Wirbellosen kann noch durch deren Beteiligung bei der Zerstörung der Larvenorgane der Ascidien (KOWALEWSKY), der Phoronis (ROULE) und einiger Crustaceen (CAULLERY und MESNIL) unterstützt werden.

Was die Wirbeltiere anbetrifft, so ist das beste Beispiel einer sehr durchgreifenden Metamorphose durch die Batrachier (Kröten, Frösche u. dergl.) geliefert. Es ist deshalb nicht zu verwundern, dass seit dem Beginne meiner Phagoocytenstudien ich ein ganz besonderes Augenmerk auf die Resorption des Kaulquappenschwanzes richtete. Ich muss gestehen, dass a priori ich erwartete, dabei eine der Entzündung sehr ähnliche Erscheinung zu treffen. Ich glaubte, dass ein rasches Verschwinden der Schwanzorgane nur durch Vermittlung zahlreicher Leuko-cyten zustande kommen könnte und dass folglich die Atrophie der Schwanzmuskeln durch eine starke Einwanderung dieser weißen Blutkörperchen eingeleitet werden müsste. Meine auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen konnten indessen diese Vermutung durchaus nicht bestätigen. Ich war weder imstande eine Randstellung, noch eine Diapedese der Leukoocyten im Schwanze der Kaulquappen zu beobachten. Trotzdem konnte ich mit Leichtigkeit mich von der Thatsache überzeugen, dass die vergehenden Larvenmuskeln durch eine unzweifelhafte Phagocytose zu Grunde gerichtet werden. In meiner ersten diesbezüglichen Veröffentlichung²⁶ beschränkte ich mich nur auf die Mitteilung dieser Ermittlung. Erst später konnte ich den Nachweis bringen²⁷, dass bei der Zerstörung der quergestreiften Kaulquappenmuskeln eigentümliche Muskelphagoocyten ins Werk treten. In mikroskopisch noch durchaus normalen Muskelfasern findet man eine Vergrößerung der Zahl der Muskelkerne nebst dem dieselben umgebenden sog. Sarkoplasma. Auf einmal fangen nun diese Gebilde an, das quergestreifte Myoplasma aufzufressen, was ein Zerstückeln des ganzen Muskels in eine Anzahl kernhaltiger Sarkoplasten zur Folge hat. Schließlich werden die aufgefressenen Muskelbruchstücke intracellulär verdaut, worauf

die freibeweglichen Muskelphagoeyten in den Lymphsack des Peritoneums übergehen.

Obwohl diese Erscheinungen ohne Mühe und mit der größten Präcision ermittelt werden können, so entstand nun eine ganze Polemik gegen meine Schlussfolgerungen. Zuerst äußerte Loos²⁸ die Meinung, dass die Phagocytose bei der Froschmetamorphose nur eine ganz unbedeutende Rolle spiele, indem über 90% der Muskelfasern durch direkte Auflösung in den Körpersäften zu Grunde gerichtet werden. Später kam BATAILLON²⁹ mit einer Reihe Publikationen zu dem Resultate, dass Phagoeyten, welche als echte Leukocyten aufzufassen wären, nur ganz sekundär an der Muskelvernichtung teilnehmen, während die Muskelfasern ganz primär, unabhängig von Phagoeyten zur Degeneration gebracht werden.

Um dieser Polemik ein Ende zu bringen, brachte ich in die Pariser biologische Gesellschaft (Société de Biologie) eine Sammlung meiner diesbezüglichen Präparate und bat die Mitglieder, welche sich ein endgültiges Urteil machen wollten, dieselben mit den in derselben Sitzung demonstrierten Präparaten von BATAILLON zu vergleichen. Es war nicht schwer von der Richtigkeit der von mir angegebenen Thatsachen zu überzeugen. Seitdem hielt ich für überflüssig neuere Publikationen über den Gegenstand zu machen.

Meine eigenen Untersuchungen über die Metamorphose der Stachelhäuter und der Amphibien, sowie das Beschauen mikroskopischer Präparate von KOWALEWSKY und PÉREZ, die Insektenmetamorphose betreffend, ließen bei mir keinen Zweifel darüber, dass die Phagocytose eine ganz allgemeine Bedeutung bei der Resorption von Larvenorganen bei der Verwandlung hat. Anderweitige Ermittlungen über die physiologischen Resorptionsvorgänge konnten diese Schlussfolgerungen nur noch stärker unterstützen, so dass an der Thatsache selbst zu zweifeln unmöglich geworden ist.

Nun wäre es höchst wichtig zu ermitteln, aus welchem Grunde die Larvenorgane binnen kurzer Zeit den Phagoeyten zum Opfer fallen. Solange man annehmen konnte, dass die vergänglichen Gewebe zuerst erheblich geschädigt werden und erst dann von Phagoeyten aufgefressen werden, musste man nach Ursachen dieser Abschwächung suchen. Es hat sich aber ergeben, dass, soweit ein Urteil nur möglich ist, ganz intakte Muskeln und Drüsen auf einmal von Phagoeyten angegriffen werden, so dass bisweilen eine Hälfte des Muskels noch vollkommen ihre normale Beschaffenheit behält, während die andere Hälfte desselben Faserbündels bereits von Phagoeyten angegriffen wird. Es ist deshalb der Gedanke nicht abzuweisen, dass Phagoeyten in eine gewisse Aufregung gelangen können, wodurch sie anfangen verschiedene Gewebsteile der Larve anzugreifen. Es entsteht somit ein Kampf zwischen den Zellen, wobei nur diejenigen gegen die Phagoeyten widerstehen, welche irgend ein Mittel dazu haben. Oft schon ist die Vermutung ausgesprochen worden, dass sämtliche Zellen sich durch irgend welche Ausscheidungen vor Phagoeyten schützen müssen. Sobald diese Quelle versiegt, werden die verteidigungslosen Elemente unrettbar zur Beute der unersättlichen Phagoeyten.

Dass der Organschwind bei der Metamorphose durch Phagocytose bewerkstelligt wird, steht fest genug. Dass es sich dabei um ein Beispiel von intracellulärer Verdauung handelt, ist ebensowenig zu bezweifeln. Wie aber dieser Vorgang zustande kommt, ist dagegen noch

ganz unermittelt. Es ist höchst wahrscheinlich, dass es sich dabei um Enzymbildung im Innern von Phagocyten handelt, ganz ebenso wie wir es bei der intracellulären Verdauung bei Myxomyceten, Amöben, und Aktinien gesehen haben. Bis jetzt hat man aber diese Vermutung noch nicht durch direkte Thatsachen unterstützt. Es wäre sehr interessant (und wahrscheinlich auch nicht schwer), an massenhaft angelegter Zucht von Fliegenpuppen die Existenz von phagocytären Enzymen zu demonstrieren.

Andere physiologische Erscheinungen, bei welchen atrophische Vorgänge regelmäßig vorkommen, weisen ebenfalls auf bedeutende Phagocytosis hin. So werden bei der Uterusinvolution nach dem Wochenbette eine Menge rückbildender Elemente durch reichlich eingewanderte Phagocyten aufgefressen und verdaut. Es geschieht dabei eine wahre Metamorphose der Gebärmutterwandung, mit Wachstum neuer Teile und Atrophie älterer Gewebe. So z. B. hat HELME³⁰ bei der Rückbildung der Muskelschicht eine Beteiligung der Phagocyten bei der Resorption zelliger Elemente beobachtet. Indessen, soviel ich weiß, ist dieses Kapitel noch ungenügend bearbeitet worden.

Man hat mehr Erfahrung über die Erscheinungen der senilen Atrophie, welche ebenfalls in die Kategorie physiologischer Vorgänge meistens eingerechnet wird. Bei höheren Tieren, wie beim Menschen, wird der ganze Organismus bis zu einem gewissen Grade rückgebildet und dessen gesamte Höhe wie das Gewicht einzelner Organe werden im hohen Alter erheblich vermindert.

Bei der histologischen Untersuchung seniler Organe ist es schon seit lange aufgefallen, dass deren spezifische Elemente durch Bindegewebe stark ersetzt werden. So werden bei der Involution der Eierstöcke Eizellen allmählich rückgebildet, während auf ihrer Stelle eine Menge Follikelzellen erscheinen, welche sich schließlich in Bindegewebe umwandeln. Die feineren Vorgänge dieser Atrophie sind in den letzten Jahren mehrmals untersucht und auf ein Auffressen seitens der Phagocyten zurückgeführt worden. So hat MATSCHINSKY³¹ in einer in meinem Laboratorium ausgeführten Arbeit die Erscheinungen genauer verfolgt, unter welchen die Eizellen verschiedener Säugetiere von umgebenden Elementen der Granulosa ganz oder teilweise verzehrt werden.

Bei den bei seniler Atrophie so hervorragenden Rückbildungsercheinungen der Nervencentra werden Nervenzellen von anliegenden fremdartigen Elementen aufgefressen. Die in hohem Alter vergrößerte Neuroglie liefert sicherlich phagocytäre Zellen, welche an der Atrophie der edlen Elemente des zentralen Nervensystems beteiligt sind. Während nun einige Autoren meinen, dass diese Phagocytose ausschließlich durch Neurogliazellen vollzogen wird, glauben andere vielmehr, dass dabei nur die aus dem Blute eingewanderten einkernigen Phagocyten eine Rolle spielen. Diese Frage ist zu schwierig, um ganz endgiltig entschieden zu werden. Es scheint mir wahrscheinlich, dass bei der Phagocytose der Nervenzellen sowohl Neurogliaelemente, als Leukocyten mitwirken.

Von einigen Autoren ist die Beteiligung der Phagocytose bei der senilen Rückbildung der Nervenelemente in Zweifel gezogen worden. So hat MARINESCO³² eine Reihe Beobachtungen mitgeteilt, nach welchen die senilen Nervencentra beim Menschen gar keine Neurophagie aufweisen sollen. Zum Beweis schickte mir Herr MARINESCO eine Anzahl Präparate von senilen Rückenmarken, auf welchen allerdings von einer

Phagocytose so gut wie gar nichts zu sehen war. Indessen muss es nicht außer acht gelassen werden, dass es gerade das Gehirn ist, an welchem die senilen Rückbildungserscheinungen am meisten hervortreten. Und nun der erste Fall, den ich untersuchen konnte, zeigte mir schon, ganz entgegen der Meinung von MARINESCO, ganz hervorragende Phagocytosebilder. Es handelte sich um das Gehirn einer über 90 Jahre alten Frau, welches ich mit Herrn WEINBERG zu untersuchen bekam. Auf vom letzteren sorgfältig präparierten Schnitten aus mehreren Regionen der großen Hemisphären konnte man eine sehr große Menge vom Auf-fressen betroffener Nervenzellen wahrnehmen. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass es alte Menschen geben kann, bei denen das Gehirn sich gut erhalten hat, wie denn überhaupt die senilen Erscheinungen eine sehr starke individuelle Variabilität aufweisen. Man weiß, dass es neben Greisen, welche in intellektueller Beziehung sehr stark heruntergekommen sind, auch andere giebt, welche bis 100 Jahre und darüber noch eine hohe geistige Entwicklung offenbaren. Uebrigens, in einer ganzen Reihe seniler menschlicher Gehirne habe ich noch in keinem Falle eine starke Neuronophagie vermisst.

Bei alten Hunden ist die Phagocytose der Nervenzellen im Gehirn sehr stark ausgeprägt, wie ich es mit meinem Schüler, Herrn MATSCHINSKY, konstatieren konnte. In dieser Beziehung konnten wir die Angaben von PUGNAT³³ durchaus bestätigen, welche sich, wie es scheint, ebenfalls auf alte Hunde beziehen. Nach diesem Autor bieten die senil gewordenen Nervelemente nur eine abgeschwächte Resistenz dar, weshalb sie leicht von Phagoeyten definitiv zerstört werden.

In besonders hervorragender Weise konnte ich die Phagocytose der Nervenzellen in Großhirnhemisphären von einem über 81 Jahre alten Papagei beobachten, welchen ich gemeinschaftlich mit MESNIL untersuchen konnte. Auf mehreren Stellen waren fast sämtliche Nervelemente von einkernigen Phagoeyten aufgeessen und durch Haufen solcher Fresszellen ersetzt. Es ist auffallend, dass, während es in diesem Abschnitte des Zentralnervensystems zu einer so starken Phagocytose kam, im Kleinhirn und im Rückenmark sämtliche Nervenzellen entweder sich vollkommen normal verhielten, oder jedenfalls von Phagoeyten gänzlich unberührt blieben³⁴.

In anderen Organen des senilen Organismus findet man ähnliche Rückbildungserscheinungen, welche indessen viel schwächer ausgesprochen sind. Bei alten Hunden konnte PORCHER³⁵ in den Nieren multiple ausgesäte Herde beobachten, welche aus ein- und mehrkernigen Phagoeyten bestanden. Sie bildeten einen Zentralpunkt, aus welchem Nierensklerose sich entwickelte. Herr PORCHER übergab mir seine ganze Sammlung Nierenpräparate, auf welchen ich mich von der Richtigkeit seiner Angaben leicht überzeugen konnte.

Die bei der senilen Atrophie so allgemeinen Erscheinungen der Phagocytose, welche zur Bindegewebsentartung führt, lassen auf einen Lebenskampf zwischen den edlen Elementen und den niedriger stehenden Phagoeyten schließen. Man kann denken, dass, sobald die ersteren durch irgend welche Schädlichkeit abgeschwächt werden, es ihnen sofort unmöglich wird gegenüber den Angriffen der überall vorhandenen Phagoeyten standzuhalten. Es ist auch in der That sehr wahrscheinlich, dass die senile Phagocytose oft ihren Grund in der funktionellen Abschwächung edler Elemente hat. Es ist möglich, dass die letzteren aufhören ihre Schutzsubstanzen auszusecheiden, worauf sie dann von

Phagoocyten überfallen werden. Aber es ist auch an eine andere Möglichkeit zu denken. Durch irgend welche Reize stimuliert, können die Phagoocyten verstärkt werden und in diesem Zustande noch lebensfähige edle Zellenelemente angreifen. Für diese Eventualität, deren wir schon bei der Besprechung der Metamorphoseerscheinung Erwähnung thaten, spricht besonders das Weißwerden der Haare, welches eins der auffallendsten und der frühesten Senilitätsphänomene darstellt.

Es konnte von uns³⁶ festgestellt werden, dass Kopf- ebenso wie Barthaare dadurch weiß werden, dass ihr Pigment von besonderen Phagoocyten aufgenommen und weggeschleppt wird. Die Markschiebt der Haare beim Menschen, und bei Säugetieren überhaupt, enthält eine ganze Reihe von Zellen, welche lange Zeit ruhig und bewegungslos bleiben. Und nun auf einmal, bei beginnendem Altern, verfallen diese Markzellen, welche ich als Pigmentophagen bezeichnet habe, und die man noch besser als Chromophagen benennen kann, in eine Art Aufregung. Sie werden beweglich, indem sie Ausläufer aussenden, und wandern in die Rindenschicht der Haare ein, wo sie des ganzen Pigmentes habhaft werden. Bei den im Begriff des Weißwerdens befindlichen Haaren findet man nun ganze Züge solcher Phagoocyten, welche sich in die Haut begeben und dorthin das von ihnen aufgenommene Pigment transportieren.

Der Mechanismus des Weißwerdens der Haare ist ganz derselbe beim Menschen und beim alten Hunde, was auf seine allgemeine Bedeutung hinweist. Zwei Punkte in dieser Erscheinung verdienen unsere ganz besondere Aufmerksamkeit. Es ist zunächst die Thatsache, dass es dabei unmöglich ist an eine Abschwächung des Haarpigmentes zu denken, hervorzuheben. Die Pigmentkörnchen müssen als ganz passive Reservestoffe aufgefasst werden und die dieselben beherbergenden Hornzellen der Rindenschicht der Haare sind wohl auch kaum als aktiv lebende Elemente anzusehen. Es ist deshalb viel wahrscheinlicher, dass es sich beim Weißwerden der Haare nicht um eine Abschwächung der Pigmentzellen handelt, sondern um eine starke Aufregung der Chromophagen, welche eine Art Pigmenthunger erleiden und infolgedessen das gesamte ihnen zugängliche Pigment auffressen.

Es liegt auf der Hand, dass dieser Hunger nach Pigment irgend eine materielle Ursache haben muss, so etwa wie das eigentümliche Verlangen chlorotischer Mädchen nach Kohle, Kreide und anderen unnahrhaften Substanzen. Vielleicht kommt es dabei zu einer Art Vergiftungserscheinung, indem die Chromophagen durch irgend welche im Organismus bereitete Toxine stark aufgeregt werden.

Die Atrophie des Haarpigmentes ist noch von einem anderen Gesichtspunkte sehr interessant. Die nähere Untersuchung hat nämlich ergeben, dass Chromophagen aus der MALPIGHISCHEN Schicht stammen und folglich ein Beispiel echt ektodermaler Phagoocyten darstellen. Dieser Fall ist wohl kein Unicum. Da es höchst wahrscheinlich ist, dass Neurogliazellen phagoocytaire Funktion ausüben und dass sie ektodermalen Ursprungs sind, so hätten wir hier ein zweites Beispiel von Ektodermphagoocyten. Bei niederen Tieren sind ähnliche Thatsachen schon lange bekannt und vor vielen Jahren konnte ich³ bereits ektodermale Phagoctose bei Hydropolyten und Aktinien konstatieren.

Die hohe Bedeutung der phagoocytairen Thätigkeit bei den Vorgängen der physiologischen Atrophie berechtigen eine solche auch bei manchen Erscheinungen des pathologischen Gewebeschwundes anzunehmen. Wenn

durch Inanition oder durch andere Ursachen verschiedene Zellenelemente in ihrem Umfange verringert werden, so braucht man hier natürlich gar nicht an eine Phagocytose zu denken. Wenn es sich dagegen um eine totale Zerstörung der Zellen und ihr Ersatz durch Bindegewebe handelt, so lässt sich in solchen Fällen gewiss eine Beteiligung der Phagocyten vermuten.

Bei verschiedenen Krankheiten des Nervensystems hat man sehr häufig die Atrophie der Nervenzellen durch Phagocytose beobachtet und zwar in ganz ähnlicher Weise wie diejenige ist, deren wir bei der senilen Degeneration gedacht haben. Bei der progressiven Paralyse³⁷, bei Epilepsie³⁸, bei verschiedenen, durch Vergiftung hervorgerufenen Atrophien der Nervenzellen³⁹ hat man übereinstimmend und zwar sehr häufig Erscheinungen der Neuronophagie beobachtet, die darin bestehen, dass Nervenzellen von Phagocyten umgeben und zum progressiven Schwund gebracht werden. Mehrere Autoren, wie KRAUSS⁴⁰, MARINESCO⁴¹, NISSL⁴², ANGLADE & RISPAL⁴³ sind der Meinung, dass ausschließlich Neurogliazellen als Neuronophagen auftreten. Andere Forscher, unter denen wir VALENZA⁴⁴, PUGNAT⁴⁵, ORR & COWEN⁴⁶ citieren können, nehmen an, dass diese Rolle von Leukocyten allein ausgeführt wird. Wie bei der senilen Atrophie, so ist es auch bei diesen pathologischen Vorgängen sehr schwer die Stellung der Neuronophagen jedesmal mit Sicherheit zu bestimmen. Es ist wohl richtiger anzunehmen, dass beiderlei Elemente, d. h. Neurogliazellen sowohl wie weiße Blutkörperchen als solche Phagocyten auftreten können.

Bei der Atrophie der Nervenfasern ist die Aufnahme zerfallender Bestandteile durch besondere Zellen bereits vor vielen Jahren von RANVIER⁴⁷ beschrieben und seitdem durch viele andere Forscher bestätigt worden. Diese Vorgänge müssen ungezwungen als ein Beispiel von Phagocytose angesehen werden.

Die Erscheinungen der pathologischen Muskelatrophie lassen sich ebenfalls auf die Phagocytose zurückführen und nur von diesem Standpunkte können sie leicht verstanden werden. Bei Entartungen der quergestreiften Muskelfasern, welche im Laufe verschiedenster akuter und chronischer Krankheiten, wie Trichinose oder progressive Muskelatrophie, beobachtet wurden, hat man seit lange die Vermehrung der Muskelkerne als eins der hervorragendsten und frühesten Symptome beschrieben. Dabei wird auch das umgebende Protoplasma bedeutend vergrößert. Hand in Hand mit diesen Erscheinungen findet der Schwund der eigentlichen kontraktile Substanz statt. Nun sind diese Vorgänge ganz mit denjenigen in Parallele zu setzen, welche bei der Metamorphose des Kaulquappenschwanzes oder in anderen Beispielen der physiologischen Muskelatrophie konstatiert wurden. Sie müssen deshalb alle beisammen in die Kategorie der Muskelphagocytose eingeschlossen werden, welche nicht durch hinzukommende Leukocyten, sondern durch das Sarkoplasma der Muskelfasern bewerkstelligt wird. Zur Zeit als ich diese Art der Phagocytose bei den Larvenmuskeln des Kaulquappenschwanzes untersuchte, bat ich meinen damaligen Schüler SOUDAKEWITSCH⁴⁸ die Muskelentartung bei experimenteller Trichinose vergleichend zu bearbeiten. Das Resultat dieser Arbeit hat eine wesentliche Uebereinstimmung beiderlei Erscheinungen ergeben.

Die pathologischen Atrophieen anderer Organe, z. B. der Leber und Nieren, sind bis jetzt noch nicht hinreichend untersucht worden, aber aus dem bis jetzt angesammelten Materiale kann man bereits ersehen,

dass auch hier die Vorgänge im großen und ganzen ähnlich verlaufen. Die bei Leber- und Nierencirrhose stattfindende Kleinzelleninfiltration muss wohl als eine Ansammlung junger einkerniger Phagocyten angesehen werden, welche durch abgeschwächte oder andersartig veränderte Drüsenzellen chemotaktisch angelockt werden. Diese Fresszellen bemächtigen sich nun der edleren spezifischen Elemente und verwandeln sich schließlich in Bindegewebe. Es muss hier nämlich mit besonderem Nachdruck hervorgehoben werden, dass bei sämtlichen atrophischen Erscheinungen es sich stets um eine mononukleäre Phagocytose handelt. Seien es Leukocyten oder Neuroglia, oder auch Sarkoplasma und Zellen der Eierstockfollikel, stets sind es einkernige Elemente, welche andere Gewebszellen auffressen und zum Verschwinden bringen.

Diese fundamentale Thatsache lässt sich am besten auf experimentellem Wege nachweisen. Wenn man künstliche Hämorrhagieen erzeugt, oder fremdartiges Blut oder Organbrei einem Tiere irgend wohin einführt, so wird man stets als Folge davon eine sehr ausgesprochene Einwanderung von mononukleären Phagocyten beobachten. Zum allergrößten Teil stammen diese aus dem Blute, resp. aus der Lymphe; es ist aber nicht ausgeschlossen, dass wenigstens eine gewisse Anzahl solcher Fresszellen auch anderen Ursprungs ist und etwa aus Endothelien, Pulpazellen der Milz, der Lymphdrüsen und des Knochenmarkes herkommen.

Es ist bereits vor längerer Zeit von LANGHANS⁴⁹ festgestellt worden, dass Blutextravasate durch amöboide Zellen resorbiert werden, welche sich um das ausgetretene Blut ansammeln. Später ist diese Angabe von allen Seiten bestätigt und das Resorptionsphänomen viel ausführlicher erforscht worden.

Wenn man einem Tiere etwas von seinem eigenen Blute in die Bauchhöhle einspritzt, so wird dasselbe einfach durch das Lymphgefäßsystem resorbiert, wobei Blutkörperchen direkt in den Kreislauf übergehen. Dasselbe kommt zustande, wenn man einem Tiere etwas Blut eines anderen Individuums derselben Species einführt. Phagocytose wird unter solchen Verhältnissen nur in geringem Grade wahrgenommen. Wenn man dagegen andere Zellenarten in die Bauchhöhle derselben Tierspecies einspritzt, so werden die eingeführten Elemente bald von den Phagocyten der Bauchhöhle aufgefangen und intracellulär verdaut. Am besten kann dieser Versuch mit Spermien gemacht werden, weil sie so leicht von anderen Zellen unterschieden werden können. Es genügt nun etwas Sperma in die Bauchhöhle eines Tieres derselben Species einzuspritzen, um bald darauf eine wahre Jagd der Phagocyten gegenüber den Spermien zu beobachten.

Beim Einspritzen fremdartigen Blutes oder fremdartiger Zellen überhaupt wird die Phagocytose binnen kurzem begonnen. Die Menge der Leukocyten in der Bauchhöhle erleidet zunächst eine starke Abnahme, die aber bald durch einen außerordentlichen Zuwachs dieser Zellen gefolgt wird. Unter den neu hinzukommenden Leukocyten kann man die verschiedenen Repräsentanten weißer Blutkörperchen unterscheiden; an der Phagocytose beteiligen sich aber in ganz hervorragender Weise die einkernigen Phagocyten, welche man als Makrophagen bezeichnet.

Die Resorption eigener oder fremdartiger Zellelemente wird nur in sehr untergeordnetem Maße durch sogenannte polynukleäre Leukocyten (Mikrophagen) bewerkstelligt, da sie vorzugsweise das Werk von Makrophagen ist. Die letzteren sind imstande, eine sehr große Menge von Zellen aufzufressen und sie bis zum Verschwinden zu verdauen.

Der intime Mechanismus dieser intracellulären Verdauung ist in den letzten Jahren eifrig untersucht worden; indessen sind noch viele denselben betreffende Fragen noch ungenügend bekannt. Es ist sehr wahrscheinlich, dass aufgefressene Zellen durch ein ungeformtes Ferment angegriffen werden, welches wir als Cytase bezeichnet haben. Um dieselbe genauer zu untersuchen, ist es ratsam, Extrakte aus solchen Organen zu bereiten, welche größtenteils aus Makrophagen bestehen. Bei Säugetieren sind es namentlich die Lymphdrüsen, das Epiploon und die Milz. Wenn man diese Organe fein zerreibt und mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt, bekommt man feinkörnige Emulsionen, welche rote Blutkörperchen verschiedener Wirbeltiere zur Auflösung bringen. Das Hämoglobin geht dabei in Lösung über, so dass nur Stromata und Kerne übrigbleiben.

Diese hämolytische Funktion der Makrophagenextrakte beruht auf einer besonderen Substanz, welche durch Erwärmen zerstört wird. Bringt man nämlich die Emulsion der Lymphganglien von Meerschweinchen auf 56° während einiger Zeit ($\frac{3}{4}$ —1 Stunde), so verliert sie die Fähigkeit rote Blutkörperchen aufzulösen. Da diese Eigenschaft sich im Blutserum wiederholt, welches ebenfalls durch Erwärmung auf 56° sein hämolytisches Vermögen einbüßt, so war es angezeigt, die Substanz der Makrophagenextrakte mit derjenigen des Blutes zu identifizieren. Auch habe ich die Meinung ausgesprochen, dass es sich in beiden Fällen um ein ungeformtes Ferment, Cytase, handelt. Da dieses Enzym aus Makrophagen stammt, habe ich dasselbe mit dem Namen Makrocytase bezeichnet.

Nun ist gleichzeitig von mehreren Seiten behauptet worden, dass die hämolytische Wirkung der Extrakte von Makrophagenorganen, namentlich von Lymphdrüsen, gar nicht durch thermolabile Cytasen, sondern durch ganz andere, nicht enzymartige Substanzen vollzogen wird. So haben KORSCHUN & MORGENROTH⁵⁰ behauptet, dass die hämolytische Substanz der Lymphdrüsen nicht nur die Erwärmung auf 56° erträgt, sondern sogar durch Siedehitze in ihrer Wirkung durchaus nicht beeinträchtigt wird. Außerdem fanden dieselben Autoren, dass diese Substanz in Alkohol löslich ist und sich durchaus verschieden von echten Cytasen (Alexinen oder Komplementen) verhält. Ganz unabhängig davon haben SAWTSCHENKO & BERDNIKOFF⁵¹ die Ansicht ausgesprochen, dass die hämolytische Substanz der Lymphdrüsenextrakte nichts mit wirklichen Cytasen zu thun hat. DONATH & LANDSTEINER⁵² und DOMENY⁵³ sind derselben Meinung.

Alle genannten Autoren haben sich scharf gegen meine, durch meinen Schüler TARASSEWITSCH⁵⁴ unterstützte Auffassung ausgesprochen, nach welcher die Makrophagen der Lymphdrüsen und anderer phagocytären Organe ein thermolabiles Enzym besitzen, die Makrocytase, welche ins Blutserum übergeht und dem letzteren seine hämolytische Kraft verleiht.

Da meine Ansicht, sowohl wie diejenige meiner Gegner, durch positive Thatsachen gestützt wurden, so war es klar, dass die Kontroverse auf irgend einem Missverständnisse beruhen musste. Dies zu erklären hat sich mein Schüler LEVADITI⁵⁵ zum Ziele gestellt. Er wiederholte zuerst die Versuche nach meiner Methode, um später diejenige meiner Widersacher zu prüfen. Es hat sich dabei herausgestellt, dass, wenn man Lymphdrüsen von Meerschweinchen frisch behandelt und die Extrakte sofort auf ihre hämolytische Wirkung prüft, der Prozess gerade

so verläuft, wie ich es beschrieben habe⁵⁶: fremde Blutkörperchen (ich benutzte diejenigen der Gans) werden binnen kurzem gelöst, wenn die Flüssigkeit vorher nicht erhitzt worden war. In dem Falle dagegen, wenn die letztere einer Temperatur von 56° unterworfen wurde, blieb die Auflösung vollständig aus.

In den Versuchen, wo LEVADITI die Lymphdrüsenextrakte längere Zeit bereitete, indem er zerriebene Organe stundenlang in physiologischer Kochsalzlösung mazerieren ließ, wurde die Hämolyse durch besondere thermostabile Substanzen bewerkstelligt, welche sich genau so verhielten, wie die von KORSCHUN & MORGENROTH, und anderen oben erwähnten Autoren beschriebenen. LEVADITI glaubt, dass diese Substanzen in ihrer chemischen Natur verschieden und zum Teil Amidosäuren, zum Teil aber Fette, resp. Fettsäuren und Seifen sind.

Es hat sich somit herausgestellt, dass Makrophagen, d. h. die wirklichen Bestandteile von Lymphdrüsen und anderen phagocytären Organen, ein thermolabiles Enzym enthalten, welches eine Autolyse dieser Zellen bewirkt, wobei unter den neugebildeten Substanzen auch eine Reihe hämolytischer thermostabiler Stoffe entstehen.

Dass Lymphdrüsenextrakte wirklich eine Makrocytase erhalten, dies wurde von LEVADITI noch dadurch bewiesen, dass die ersteren fähig sind, die durch Erwärmung ihrer Wirksamkeit beraubten Blutsera vollständig zu reaktivieren.

Durch die kurz berichteten Versuche ist somit die Kontroverse in den Angaben verschiedener Forscher erledigt worden. Nichtsdestoweniger kann es nicht geleugnet werden, dass in dieser ganzen komplizierten und schwierigen Frage noch manche Punkte einer weiteren Untersuchung bedürfen. Jedenfalls muss es als sicher angenommen werden, dass die Makrophagen der Lymphdrüsen und anderer phagocytären Organe verschiedene zellige Elemente, darunter rote und weiße Blutkörperchen, gierig auffressen und einer völligen Verdauung unterwerfen, wobei thermolabile lösliche Enzyme eine hervorragende Rolle erfüllen.

Nun sind die Makrophagen befähigt, die Resorption zelliger Elemente nicht nur in lymphoiden Organen, sondern auch in Exsudaten zu bewerkstelligen. Es wäre deshalb sehr interessant, die letzteren in Bezug auf ihre hämolytischen Eigenschaften zu untersuchen. Bekanntlich enthalten frisch erzeugte Exsudate viel mehr Mikrophagen (sog. polynukleäre Leukocyten) als Makrophagen; ältere, mehrere Tage alte Exsudate sind im Gegenteil viel reicher an einkernigen Leukocyten. Bei der Untersuchung solcher, vorzugsweise makrophagenhaltiger Exsudate, konnte TARASSEWITSCH in einigen Fällen eine ausgesprochene hämolytische Fähigkeit konstatieren. Leider waren diese Resultate wenig konstant, was wohl darauf beruht, dass in den Fällen, wo Makrophagen reichlich vorkommen, dieselben größtenteils mit Mikrophagen beladen und deshalb wenig befähigt sind, ihre Cytase an die Flüssigkeit abzugeben. Jedenfalls muss in dieser Richtung noch weiter geforscht werden.

Bei Tieren, denen man mehrmals fremdartiges Blut einspritzte, blieb die hämolytische Fähigkeit von Extrakten der Makrophagenorgane (Milz, Epiploon, Lymphdrüsen) unverändert. Es war unmöglich, dabei irgend welche Anreicherung der hämolytischen Substanz zu konstatieren. Auffallende Veränderungen konnte man dagegen in der Blutflüssigkeit, resp. im Blutserum solcher Tiere wahrnehmen.

In den Fällen, wo das Blutserum normaler Tiere keine hämolytische Eigenschaften aufweist, wird eine solche erworben, nachdem man ein

oder mehrere Male fremdartiges Blut solchen Tieren einspritzt. Wenn dagegen normale Tiere bereits imstande sind, fremdartige rote Blutkörperchen aufzulösen, so wird diese hämolytische Fähigkeit viel stärker ausgesprochen, wenn man solche Tiere mit fremdartigem Blute behandelt. Diese fundamentalen Thatsachen sind zuerst in genauer Weise von J. BORDET⁵⁷ in meinem Laboratorium untersucht worden. Dieser Forscher konnte feststellen, dass es sich bei dieser Hämolyse um ein Zusammenwirken von zwei Substanzen handelt, welche beide im Blutsrum aufgelöst sind. Eine davon — das H. BUCHNERSche Alexin — findet sich in gleicher Menge im Blutsrum normaler und mit fremdartigem Blute behandelter Tiere vor. Es ist eine in chemischer Beziehung unbestimmte Substanz, welche schon bei 55°—56° in ihrer Wirkung vollständig zerstört wird. Ihre Labilität ist so bedeutend, dass schon ein Verweilen außerhalb des Organismus binnen wenigen Tagen genügt, damit das Blutsrum seine hämolytische Wirksamkeit verliert.

Außer dem Alexin giebt es im Blutsrum der mit fremdartigem Blute vorbehandelten Tiere eine andere Substanz, welche von BORDET unter dem Namen der sensibilisierenden Substanz (*substance sensibilisatrice*) bezeichnet wurde. Dieselbe ist viel widerstandsfähiger als das Alexin gegenüber der Erhitzung sowohl, wie gegen viele andere schädlichen Einflüsse. Sie bleibt deshalb unverändert in solchen erhitzten oder längere Zeit außerhalb des Organismus bleibenden Sera, welche kein Alexin mehr enthalten.

Die sensibilisierende Substanz ist von EHRLICH & MORGENROTH⁵⁸ ausführlich untersucht worden, wobei sie feststellen konnten, dass dieselbe sich auf rote Blutkörperchen fixiert, ohne sie indessen zur Auflösung zu bringen. Die eigentliche Hämolyse wird dagegen durch das thermolabile Alexin bewerkstelligt, welches von EHRLICH unter dem Namen Komplement bezeichnet wird. Das letztere hat keine direkte Verwandtschaft zu roten Blutkörperchen und kann mit denselben sich nur durch Vermittelung der sensibilisierenden Substanz verbinden, welche deshalb von EHRLICH als Amboceptor bezeichnet wird. Nach EHRLICH & MORGENROTH besitzt auch das hämolytische Serum normaler Tiere ebenfalls die beiden wirksamen Substanzen, denn keine von ihnen allein ist imstande, rote Blutkörperchen aufzulösen.

BORDET fasst den hämolytischen Vorgang in anderer Weise auf. Nach ihm wirkt die sensibilisierende Substanz nicht als ein chemisches Mittelglied zwischen dem Alexin und den Blutkörperchen, sondern als eine Art Beize, welche dann die Blutkörperchen für die Aufnahme des Alexins empfindlicher macht.

Um in diesen bedeutungsvollen Ergebnissen das sicher Festgestellte und das Hypothetische voneinanderzuhalten, haben wir vorgeschlagen, das Alexin oder Komplement unter dem Namen Cytase (d. h. zellenlösendes Enzym), die sensibilisierende Substanz oder Amboceptor dagegen unter dem Namen Fixator zu bezeichnen. Denn es ist ebensowenig zu leugnen, dass die Cytase sich wie ein proteolytisches Enzym, wie dass der Fixator sich auf die Blutkörperchen fixiert. Der intime Mechanismus der Wirkung dieser beiden Körper ist dagegen noch nicht einstimmig festgestellt und da die ganze Frage höchst kompliziert und schwierig ist, so gehören dazu noch mannigfaltige neue Untersuchungen.

Da der Hauptgegenstand unserer Darstellung die Phagocytose ist, so ist es ganz natürlich, dass wir hier auf die hämolytischen Vorgänge der Blutsra nur so weit eingehen können, als es eben notwendig ist

für die Erklärung der Wirksamkeit der Phagoocyten bei der Resorption zelliger Elemente. Unsere Hauptfrage ist demnach die, ob die beiden im Blutserum befindlichen hämolytischen Substanzen in irgend einer Beziehung zu Phagoocyten stehen.

Da die makrophagenhaltigen Organe einen hämolytischen Körper enthalten und da ein solcher auch in den an Makrophagen reichen Exsudaten vorhanden ist, so ist es a priori wahrscheinlich, dass derselbe mit dem Alexin oder Komplement der Blutsera identisch oder wenigstens in dieselbe Kategorie gehört. So haben wir⁵⁹ auch in unserer zusammenfassenden Darstellung die Sache aufgefasst. Wir glauben, dass die in Makrophagen der Lymphdrüsen, des Epiploon und der Milz befindliche Makrocytase sich auch in den mononukleären Leukocyten des Blutes, der Lymphe und der Exsudate vorfindet und mit der hämolytischen Cytase des Blutserums identisch ist. Wir stützen unsere Ansicht auf folgende Thatsachen.

Wenn man einem mit Gänseblut vorbehandelten Meerschweinchen etwas Gänseblutkörperchen in die Bauchhöhle einspritzt, so werden dieselben bald in der Exsudatflüssigkeit aufgelöst, ohne dass es dabei zu einer namhaften Phagoocytose kommt. Bei Untersuchung der Peritonealflüssigkeit findet man nur wenige Leukocyten und diese sind meistens in schlechtem Zustande; sie sind unbeweglich, zu Klumpen vereinigt und unfähig Fremdkörper aufzunehmen. Sie befinden sich im Zustande der Phagolyse, bei welcher normale Phagoocytose unmöglich ist.

Wenn man die Phagolyse beseitigt, durch vorherige Angewöhnung der peritonealen Leukocyten an schädliche Einflüsse (was am besten durch Einspritzung von Bouillon oder physiologischer Kochsalzlösung geschehen kann), und wenn man erst nachher Gänseblut in die Bauchhöhle einführt, dann kommt es fast zu keiner Hämolyse in der Exsudatflüssigkeit. Die Gänseblutkörperchen werden dagegen mit außerordentlicher Geschwindigkeit von zahlreichen, durchaus normalen und thätigen Phagoocyten (Makrophagen sowohl wie Mikrophen) aufgefressen. Dabei kommt auch die eigentliche Hämolyse zustande; nur wird sie nicht in der Flüssigkeit selbst, sondern ausschließlich im Innern der Phagoocyten vollzogen.

Die Zusammenstellung dieser Thatsachen gestattet wohl den Schluss, dass die hämolytische Substanz der Exsudatflüssigkeit aus Leukocyten der Bauchhöhle stammt, welche durch Phagolyse stark beschädigt wurden, denn, sobald diese Phagolyse verhindert wird, hört die Hämolyse in der Flüssigkeit selbst auf, um im Innern der Phagoocyten aufzutreten. Da die hämolytische Substanz des Peritonealexsudates ganz dieselben Eigenschaften hat wie diejenige des Blutserums, so ist man gezwungen, in beiden Fällen dieselbe Cytase in Anspruch zu nehmen. Man hat auch viel Gewicht auf die oft bedeutendere hämolytische Kraft des Blutserums im Verhältnis zu derjenigen einiger Exsudate desselben Tieres gelegt. So hat SAWTSCHENKO⁵¹ sogar durch die Rechnungsmethode nachzuweisen gesucht, dass die hämolytische Cytase des Blutserums unmöglich aus Makrophagen herkommen kann, da es sehr schwach hämolytische Exsudate giebt, in welchen sicherlich eine viel größere Menge Makrophagen als im Blute vorhanden ist. Nun hat aber SAWTSCHENKO in dieser Ueberlegung außer acht gelassen, dass es sich bei diesen Dingen nicht nur um die Quantität, sondern auch um die Qualität der zelligen Elemente handelt. Während die im Blute kreisenden Makrophagen zum größten Teile leer sind, enthalten diejenigen der

Exsudate meistens Mikrophagen. Die Verdauungsprodukte der Exsudatmakrophagen sind somit zum großen Teile schon für die Auflösung der Mikrophagen verwendet worden.

Man wird wohl kaum paradox klingend oder unwahrscheinlich finden, dass man die Verdauung roter Blutkörperchen durch Makrophagen lymphoïder Organe auf dieselbe Substanz beziehen will, wie diejenige, welche die Verdauung derselben Elemente in den Exsudatmakrophagen besorgt. Ich gestehe auch, dass die ganze Frage noch nicht vollständig erschöpft ist und dass erneute Untersuchungen darüber noch notwendig sind. Es ist aber trotzdem höchst wahrscheinlich, dass die intracelluläre Resorption roter Blutkörperchen und anderer zelliger Elemente des tierischen und menschlichen Organismus durch Cytase und zwar durch Makrocytase bewerkstelligt wird.

Nun ist es festgestellt worden, dass Cytase allein nicht imstande ist, körperliche Elemente anzugreifen und dass sie dazu noch einer anderen enzymartigen Substanz, des Fixators, bedürftig ist.

Während nun die Cytase in normalem Zustande des Organismus an Phagoeyten gebunden ist und sich nur in den Fällen der Phagolyse oder bei der Serumgewinnung befreit*), finden sich die Fixatoren beständig in den Flüssigkeiten des Organismus, d. h. im Blutplasma, sowie im Plasma der Lymphe und der Exsudate. Hier interessieren uns nur die Beziehungen, welche zwischen Fixatoren und der Phagocytose bestehen. Es ist von SAWTSCHENKO⁶⁰ zuerst festgestellt und später von TARASSEWITSCH bestätigt worden, dass rote Blutkörperchen, welche mit dem spezifischen Fixator beladen sind, außerordentlich leicht und schnell von Phagoeyten (Makrophagen sowohl wie Mikrophagen) aufgenommen werden. Außerlich lassen sich solche Blutkörperchen keineswegs von normalen unterscheiden und trotzdem erleiden sie unter dem Einflusse der Fixatoren ganz auffallende, aber intime Veränderungen.

Der zweite Punkt, der hervorgehoben zu werden verdient, ist die wahrscheinliche Abstammung der Fixatoren. Diese Frage wird ausführlicher in einem der nächsten Kapitel besprochen; hier genügt es nur darauf hinzuweisen, dass Zellen, welche Fixatoren als Se- oder Exkretionsprodukt ausscheiden, höchst wahrscheinlich in die Kategorie der Phagoeyten gehören. Dieser Ausscheidungsvorgang erfolgt unter ganz normalen Verhältnissen, so dass es leicht begreiflich ist, dass die meisten Flüssigkeiten des Organismus (das Augenwasser macht fast die einzige Ausnahme aus dieser Regel) mehr oder weniger Fixatoren enthalten.

*) Einige Autoren nehmen noch jetzt an, dass sich hämolytische Cytasen frei im Blutplasma und in Exsudatflüssigkeiten befinden. So glaubte MAX GRUBER¹⁰³ diese Schlussfolgerungen durch einige sehr komplizierte Versuche an Meerschweinchen unterstützen zu können. Nun hat LEVADITI⁶¹ nachgewiesen, dass die Angaben von GRUBER der Kritik nicht standhalten und dass auch bei der Versuchsanordnung dieses Forschers die Abstammung der hämolytischen Cytase aus Leukocyten nicht bezweifelt werden darf.

Neuerdings hat NEDRIGAILOFF in meinem Laboratorium eine einfache Methode gefunden, welche auf die Verbreitungsweise der Makrocytasen ein helles Licht wirft. Es wird eine Vene unterbunden, dann herausgeschnitten und sofort zentrifugiert. Die dabei gewonnene Flüssigkeit ähnelt sehr dem Blutplasma des lebenden Tieres. Sie ist nicht imstande, sogar die durch spezifischen Fixator behandelten roten Blutkörperchen einer fremden Tierspecies zu lösen, während das entsprechende in vitro gewonnene Blutserum dies binnen kürzester Zeit bewerkstelligt.

Man ist bis jetzt noch nicht zur Uebereinstimmung darüber gekommen, ob es dieselbe Substanz (Cytase, Alexin, Komplement) ist, welche rote Blutkörperchen, Spermien und alle möglichen anderen zelligen Elemente verdaut. Man nimmt nur allgemein an, dass wirksame Substanzen bei verschiedenen Tierspecies verschieden sind. Während aber H. BUCHNER, BORDET und SAWTSCHENKO bei je einer Tierart nur eine Cytase anerkennen, glauben P. EHRLICH, MORGENROTH und ihre zahlreichen Anhänger an die Vielheit der »Komplemente« bei einem und demselben Tiere. Die ausführliche Behandlung dieser Frage gehört indessen nicht in unseren Abschnitt.

Die Vielheit der Fixatoren ist dagegen einstimmig von sämtlichen Forschern angenommen worden, welche sich mit dieser Frage beschäftigt haben. So sind Fixatoren, welche sich roten Blutkörperchen anheften, andere als diejenigen, welche sich etwa auf Leber- oder Nervenzellen fixieren. Selbst für Blutkörperchen verschiedener Tierarten kann es verschiedene Fixatoren geben.

Fixatoren sind im großen und ganzen spezifisch, aber diese Spezifität ist keine sehr strenge. So kann ein und derselbe Fixator sich auf rote Blutkörperchen mehrerer, obwohl nahe verwandter Tierarten fixieren. Uebrigens muss auch diese Frage in anderen Abschnitten dieses Handbuches ihre detaillierte Bearbeitung finden.

Wenn wir die Resorptionsvorgänge mannigfaltiger Gewebelemente zusammenfassen, so müssen wir vor allem betonen, dass dieselben eine Funktion der Phagozyten sind. Diese Fresszellen bemächtigen sich unter verschiedenen Umständen anderer Zellen, welche aus demselben oder aus einem fremden Individuum stammen. Man hört oft die Meinung aussprechen, dass die Resorption sich nur auf nachteilig oder unnütz gewordene Elemente bezieht und dass es meistens abgestorbene Zellen sind, deren sich Phagozyten bemächtigen. Diese beiden Ansichten sind in ihrer Allgemeinheit unrichtig. Es ist unzweifelhaft, dass tote Gewebeelemente mit Leichtigkeit der Phagozytose anheimfallen; aber es ist nicht weniger richtig, dass auch lebendige Zellen von Fresszellen aufgenommen werden können. Den besten Beweis dafür liefern uns lebendige Spermien, deren Kopf von Phagozyten aufgenommen ist, zur Zeit, als der Schwanz noch lebhaft beweglich war.

Es ist fernerhin auch richtig, dass viele unnütz gewordene Gewebe und Organe resorbiert werden. Schwanzmuskeln von Kaulquappen haben uns ein Beispiel davon geliefert. Und trotzdem giebt es viele durchaus unnützliche Bildungen, welche der Phagozytose widerstehen. So bleiben Augen oder Augenrudimente bei Tieren bestehen; welche in ganz dunklen Höhlungen leben; die Milchdrüsen bei männlichen Individuen liefern uns einen fernerer Beweis, dass unnützliche Organe bestehen können ohne resorbiert zu werden.

Auf der anderen Seite giebt es unzweifelhaft sehr nützliche Elemente, welche trotzdem der Phagozytose verfallen. So sehen wir bei vielen atrophischen Krankheiten oder in hohem Alter eine Menge edler Zellen (Nervenzellen, Muskelfasern u. dgl.) von Phagozyten aufgefrisst. Da die ersteren nur schwer oder gar nicht ersetzt werden können, so ist deren Verlust ganz außerordentlich nachteilig für das Gesamtleben des Organismus.

Die soeben mitgeteilten Thatsachen und Ueberlegungen genügen schon, um die so oft wiederholte Meinung zu widerlegen, als ob

die Lehre von der Phagocytose eine Art teleologischer Einrichtung im Organismus postuliert. Man wundert sich darüber, dass so einfach gebaute Zellen, wie Phagocyten imstande seien, nützliche Gewebe von unnütz gewordenen oder sogar schädlichen zu unterscheiden und man glaubt, dass ihnen hohe psychische Eigenschaften zugemutet werden. Dies alles beruht auf einer irrthümlichen Auffassung der Phagocytenlehre. Die letztere nimmt bei Fresszellen eine feine Empfindlichkeit für die äußere Umgebung an, wobei Phagocyten durch positive oder negative Reaktionen antworten. Unter diesen Empfindungen spielen die sog. chemotaktischen die Hauptrolle. Durch chemische Einflüsse gereizt, nähern sich die Phagocyten der Ursache, welche die Reizwirkung ausgeübt hat; oder die Phagocyten bleiben ganz passiv oder entfernen sich sogar von derselben. Diese Annahme ist aber keine Theorie, sondern ein einfacher Ausdruck der bestehenden Thatsachen. Ebenso wie eine Amöbe oder ein Infusorium sich einigen Substanzen nähern, von anderen dagegen sich entfernen, eine Art Wahl bei der Nahrungsaufnahme aufweisend: ganz ebenso verfahren auch die Phagocyten im Innern des sie beherbergenden Organismus. Die Lehre von den Empfindlichkeiten niederer Organismen und Phagocyten ist auf einer sehr großen Reihe genauer Beobachtungen und Versuche aufgebaut worden, wobei STAHL⁴, PFEFFER⁵, LEBER⁶², MASSART & CH. BORDET⁶³ die besten Beweise geliefert haben.

Man hat wohl versucht, die Lehre von den Empfindlichkeiten der Phagocyten in ihrem Ganzen oder in ihren Teilen zu widerlegen, aber es war unmöglich sie zu erschüttern, da sie auf zu fester Basis ruht.

Durch ihre Empfindlichkeiten geleitet, nehmen lebende Phagocyten alles auf, was ihnen nur passt, ganz unbekümmert darüber, ob sich daraus ein Nutzen oder ein Uebel für den Gesamtorganismus ergeben wird. Deshalb kommt es vor, dass die Fresszellen sehr wichtige Elemente verzehren, ohne welche die Gesundheit und das Leben unmöglich bleiben können. Die Nützlichkeit der Phagocytose in so vielen Fällen erscheint nicht als eine Folge der Voraussicht der Fresszellen. Sie ist vielmehr das Resultat davon, dass die Empfindlichkeit der Phagocyten derart gerichtet ist, dass sie meistens schädliche oder unnützliche Elemente aufnehmen. In den selteneren Fällen, wo Phagocyten wichtige Gewebe angreifen, kommt es zur Krankheit und sogar zum Tode. Die natürliche Auslese muss deshalb einschreiten, um die verderbliche Thätigkeit der Phagocytose auszuschließen und nur deren nützliche Wirkung dauernd zu erhalten.

Mit Empfindlichkeit und Beweglichkeit begabt, führen viele Phagocyten ein Wanderleben im Organismus. Sie wechseln oft ihren Platz und sammeln sich an Orten, wo sie ihre Fresslust befriedigen können; sie entfernen sich auch von solchen Reizen, welche ihnen nicht zusagen.

Man hat schon seit vielen Jahren bemerkt, dass beim Menschen und bei vielen Tieren die Schleimhautoberflächen einen Lieblingsort der Leukocytenauswanderung darstellen und dass Tonsillen, PEYERsche Drüsen und andere Abschnitte der Darmoberfläche durch ganze Züge dieser Phagocyten durchdrungen werden. Diese Erscheinungen sind besonders genau durch STÖHR⁶⁴ untersucht worden, weshalb sie in der Wissenschaft unter dem Namen des STÖHRschen Phänomens bekannt sind. Sie hängen, wenigstens zum Teil, davon ab, dass unter gewissen Bedingungen Leukocyten ihre normalen Standorte verlassen, und sogar außerhalb des dieselben nährenden Organismus auswandern. So findet

man oft eine Menge Leukocyten im Darmlumen und in der Mundhöhle, von wo sie nach außen ausgeworfen werden.

Wir haben im obigen die Phagocyten als verdauende Zellen kennen gelernt, welche entweder die aufgenommene Nahrung ausnutzen, wie bei Amöben und Aktinien, oder die Resorption verschiedenartigst geformter Elemente besorgen. Auch erfüllen sie noch eine wichtige Rolle, indem sie, dank ihrem Auswanderungstrieb, verschiedene Residua aus dem Tierkörper entfernen.

Bei mikroskopischer Untersuchung vieler Tiere findet man oft mit verschiedenen Körnchen beladene Zellen, welche durch Schleimhäute oder sogar durch die äußeren Bedeckungen auswandern, um den Organismus ganz zu verlassen. Die eingehendsten Beobachtungen über diesen phagocytären Reinigungsprozess sind von DURHAM⁶⁵ bei verschiedenen Stachelhäutern gemacht worden. Eine Menge mit Pigmentkörnchen beladene amöboide Leukocyten wandern durch die Epithelschicht nach außen, wodurch die als Exkrete zu deutenden Körnchen aus dem Organismus entfernt werden.

Bei den Ringelwürmern (Anneliden) ist oft konstatiert worden, dass weiße Blutkörperchen die in die Leibeshöhle gelangenden geformten Exkrete in sich aufnehmen, um sie dann in die Epidermis zu transportieren. Einige solcher Körnchen bilden dann Hautpigmente, andere werden ganz entfernt, während noch andere von Phagocyten total verdaut werden. RACOVITZA⁶⁶ hat diesbezügliche Beobachtungen an einigen marinen Anneliden (Maldanien), SCHNEIDER⁶⁷ an mehreren Arten von Ringelwürmern angestellt. Die Exkretionsorgane dieser Tiere, welche einen wimpernden Trichter besitzen, enthalten oft eine Anzahl mit Körnchen beladener Phagocyten. Es handelt sich wiederum um eine Einrichtung, welche den Organismus von geformten Exkreten reinigt. Wir wollen hier nicht ins Detail dieses Kapitels eingehen, da unser Zweck nur der war, die mannigfaltigsten Funktionen der Phagocyten zum Nutzen des Organismus anzuzeigen und die Rolle der Lebensvorgänge dieser Zellen, namentlich ihrer Empfindlichkeit und Beweglichkeit, zu betonen.

IV. Phagocytose bei der natürlichen Immunität gegenüber Infektionskrankheiten.

Viele von den in den vorigen Kapiteln zusammengestellten Ergebnissen sind erst in den letzten Jahren gewonnen worden. Indessen waren mehrere wichtige Thatsachen bereits vor längerer Zeit bekannt. LIEBERKÜHN⁶⁸ hat schon fast vor einem halben Jahrhundert beobachtet, dass Süßwasserschwämme, Spongillen, eine Menge beweglicher Zellen enthalten, welche in ihr Inneres Fremdstoffe nach Art von Amöben aufnehmen. Das war der Grund, warum er Spongien für Kolonien von Protozoen ansah. Später hat man sich indessen von dem komplizierteren Bau dieser Tiere definitiv überzeugt, so dass es notwendig wurde amöboide, Fremdkörper aufnehmende Zellen für Wanderzellen eigentümlicher Art, mitten im Skelettgewebe zu halten.

Allmählich wurde die Wahrheit gewonnen, dass bei vielen niederen Tieren die gewöhnliche Verdauung eine intracelluläre ist und diese Entdeckung gab Veranlassung, amöboide Darmzellen mit Mesodermzellen der Spongien näher zu vergleichen⁶⁹. Sobald das Resultat

gewonnen wurde, dass die Resorption korpuskulärer Elemente nichts anderes ist als eine intracelluläre Verdauung, gleich derjenigen, mittels welcher viele niedere Tiere sich normal ernähren, so wurde es klar, dass die Phagocytose eine sehr allgemein verbreitete und hochwichtige Einrichtung im Tierreiche darstellt.

Zu dieser Schlussfolgerung fast vor zwanzig Jahren gelangt, wurde es mir auf einmal a priori durchaus wahrscheinlich, dass Phagocyten unter anderem die Rolle haben den Organismus von fremden Eindringlingen jeder Art zu befreien. So konnte ich in einer allgemeinen Sitzung der Versammlung russischer Naturforscher und Aerzte in Odessa, im Jahre 1883, in einem Vortrage »über die Heilkräfte des Organismus«, den Satz aufstellen, dass Phagocyten es sind, welche bei der Heilung von Infektionskrankheiten die Hauptrolle spielen, indem sie Mikroorganismen in sich aufnehmen und intracellulär verdauen! Ich stützte mich dabei auf allgemeinere Erscheinungen der Phagocytose und der Resorption korpuskulärer Elemente, hatte aber zur Zeit noch keine Beobachtungen über die Bedeutung der Phagocyten in den Infektionskrankheiten, deren Erreger damals zum guten Teil bereits bekannt waren.

Erst nachträglich machte ich mich daran nach positiven Beweisen für die heilbringende Rolle der Phagocytose zu suchen und konnte ich schon wenige Monate später eine Infektionskrankheit bei kleinen durchsichtigen Süßwasserkrustentieren, den Wasserflöhen, oder Daphnien, entdecken, welche mich zum gewünschten Ziele führte.

Diese Krankheit habe ich zum ersten Mal unter den Daphnien, welche im Aquarium meines verstorbenen Freundes, des berühmten russischen Zoologen ALEXANDER KOWALEWSKY, lebten, entdeckt. Als Ursache davon enthüllte sich ein eigentümlicher Sprosspilz, welcher sich massenhaft in der Leibeshöhle entwickelte und das Krustentier zur Erstickung brachte. Bei näherer Beobachtung konnte ich jedoch wahrnehmen, dass Daphnien sich durchaus nicht passiv dem Mikroparasiten gegenüber verhalten. Sobald lange nadelförmige Sporen des Sprosspilzes von einer Daphnie mit der Nahrung verschluckt werden, gelangen einige davon durch die Darmwand in die Leibeshöhle hinein, wo es sofort zu einem heftigen Kampfe zwischen dem Eindringlinge und den beweglichen weißen Blutkörperchen kommt. In sehr vielen Fällen wurden die Pilzsporen von allen Seiten durch amöboide Leukocyten umgeben und derartig verändert, dass von ihnen nur einzelne Körner übrigblieben. Unter solchen Verhältnissen wurde die Daphnie vor einer Infektion geschützt und wenn man dieselbe in reines Wasser brachte, wo keine anderen Parasiten vorhanden waren, dann erholte sie sich ganz gut und konnte sich reichlich vermehren. Wenn Daphnien dagegen einer Reinfektion ausgesetzt waren, dann kam es vor, dass einzelne Sporen in der Leibeshöhle freibleiben und zur Keimung gelangen. Die Leukocyten setzten ihren Kampf fort, indem sie die jungen Keimlinge verfolgten und in ihr Inneres aufnahmen. Aber die Sprosspilzzellen nahmen überhand, dank einer gelösten Substanz, welche Leukocyten abtötete und zur vollkommenen Auflösung brachte. Nach einiger Zeit verschwanden sämtliche Blutkörperchen bei der kranken Daphnie und wurden durch sich stark vermehrende Pilzzellen ersetzt. In solchen Fällen entwickelte sich eine mörderische Septikämie, an welcher die Tiere bald zu Grunde gingen.

Die Erscheinungen, die ich hier summarisch wiedergegeben und die ich ausführlich in einer speziellen Arbeit⁷⁰ veröffentlicht habe, konnten

am lebenden Tiere unter dem Mikroskope direkt mit dem Auge verfolgt werden. Bei der verhältnismäßig einfachen Organisation der Daphnien konnte man ohne Mühe zu ganz positiven Ergebnissen gelangen und so bekam ich den ersten sicheren Grundstein für die Lehre über die Rolle der Phagocyten bei Infektionskrankheiten. Später, als diese Lehre von allen Seiten angegriffen wurde und als ich mich fragen musste, ob ich denn wirklich einen Irrweg betreten habe, genügte es an die Sprosspilzkrankheit der Daphnien zu denken, um sich auf einem ganz sicheren, festen Boden zu fühlen.

Nun war es augenklar, dass biologische Erscheinungen der niederen Tierwelt, so gut und sicher konstatiert sie sein mögen, nicht imstande sind die Vorgänge bei Säugetieren überhaupt und beim Menschen insbesondere genügend aufzuklären. Ich musste nun zu den Krankheiten höherer Tiere übergehen und die Wahl konnte selbstverständlich zu damaliger Zeit nur auf den Milzbrand fallen. Nach der ersten Orientierung über den Gegenstand und nach den wiederholten Versuchen bei verschiedenartigen Wirbeltieren konnte ich nicht lange daran zweifeln, dass auch bei dieser Infektionskrankheit die tatsächlichen Verhältnisse im großen und ganzen mit den Forderungen der Phagocytentheorie gut übereinstimmen.

Auf demselben Kongresse in Odessa im August 1883, wo ich zuerst meine Lehre entwickelt hatte, demonstrierte der bekannte Warschauer Histologe, Prof. HOYER, Präparate von Organen an Milzbrand gestorbener Laboratoriumtiere. Auf schönen, doppelt gefärbten Schnitten konnte man, neben einer Masse Milzbrandbazillen, anscheinend intakte und ganz leere Milzzellen beobachten. Von allen Seiten fragte man, wie kommt es denn, dass in einem solchem Falle keine Phagocytose wahrzunehmen war. Darauf zu antworten, musste man die Beziehungen zwischen Bakteridien und den Körperzellen überhaupt und den Phagocyten insbesondere einer genauen Untersuchung unterwerfen. Sobald ich eine Milzbrandkultur habhaft werden konnte (was damals noch nicht so leicht war), setzte ich mich sofort an die Arbeit, um Schritt für Schritt die Erscheinungen der experimentellen Milzbrandseptikämie bei verschiedenen Tieren zu verfolgen. Es ergab sich bald als allgemeines Resultat, dass die Phagocytose nur dann vorkommt, wenn der tierische Organismus einen mehr oder weniger starken Widerstand gegenüber der Bazilleninvasion aufweist. In den Fällen der natürlichen Immunität, wie eine solche bei Hunden und Fröschen aufzuzeichnen ist, ist die Aufnahme der Bakteridien durch Phagocyten eine sehr starke, während bei Tieren, welche die größte Empfänglichkeit für Milzbrand zeigen, wie Meerschweinchen und Mäuse, Phagocytose nur als Ausnahmeerscheinung vorkommt. Einige Arten, wie Ratten, nehmen eine Mittelstellung an, da bei ihnen, neben zahlreicher Aufnahme in Phagocyten, auch viel freie Bakteridien zu beobachten sind.

Auf Grund solcher Thatsachen veröffentlichte ich⁷¹ im Jahre 1884 eine Abhandlung, in welcher ich das verschiedene Verhalten der Phagocyten gegenüber Bakteridien durch eine Art Auswahl seitens der ersteren zu erklären versuchte. Zu dieser Zeit kannte man noch nicht die Erscheinungen der Chemotaxis, wie sie von STAHL und PFEFFER bei niederen Pflanzen beschrieben wurden. Im Grunde genommen, die Annahme, dass Phagocyten, nach Art von Amöben und anderen einzelligen Organismen, eine Wahl ihrer Nahrung ausüben, führte zur Anerkennung einer besonderen Empfindlichkeit seitens der Fresszellen.

Als ich bald nach meinen ersten Milzbranduntersuchungen einen Vortrag darüber in der Odessaer medizinischen Gesellschaft hielt, wurde mir vorgeworfen, dass die von mir mitgeteilten Thatsachen so sehr mit den Forderungen der Phagocytentheorie übereinstimmen, dass die ganze Sache an sich etwas verdächtig erscheinen musste. Da aber meine Beobachtungen richtig waren und leicht durch mikroskopische Präparate demonstriert werden konnten, so blieb nichts anderes übrig, als dieselben anzunehmen und dazu noch die Schlussfolgerung, dass die Phagocytose eine hervorragende Rolle bei der Immunität von Infektionskrankheiten spielt, zu acceptieren.

Es entstand nun die Aufgabe zu erforschen, ob bei sämtlichen Infektionskrankheiten, deren Mikroorganismen bekannt sind, die Erscheinungen der Phagocytose Hand in Hand mit der natürlichen Immunität gehen. Ohne weiteres brauchte dieser Satz gar nicht angenommen und konnte er nur durch genaue Feststellung der tatsächlichen Verhältnisse bewiesen werden. Selbst für Milzbrand sind Widersprüche laut geworden, welche die Rolle der Phagocyten bei immunen Tieren nicht anerkennen wollten. So behauptete v. CHRISTMAS⁷², dass bei Ratten, welche Milzbrandinfektion gut vertragen, die eingeführten Bazillen zu Grunde gehen, »ohne dass sie vorher von Eiterkörperchen aufgenommen werden. Die Phagocytose spielt hier eine untergeordnete oder überhaupt keine Rolle« (S. 409).

Diese Arbeit gab den Anstoß zu einer ganzen Reihe Untersuchungen, welche zu dem Resultate gelangten, dass es unmöglich ist, die Widerstandsfähigkeit des immunen Organismus mit der Phagocytose in Zusammenhang zu bringen. Hier brauchen wir nicht in die Einzelheiten dieser Debatten einzugehen, welche eine ganze Reihe von Jahren dauerten, da es uns zu weit führen würde. Es genügt nur darauf hinzuweisen, dass man jetzt allgemein annimmt, dass die Phagocytose mit der natürlichen Immunität parallel geht. Um diesen Satz zu bekräftigen, ist es notwendig, eine Reihe konkreter Fälle aus dem Bereiche dieser Immunität anzuführen.

Zunächst wollen wir noch einiges über Milzbrand hervorheben. Bei sämtlichen bis jetzt bekannten, natürlich immunen Tieren ist eine sehr hervorragende Phagocytose sicher konstatiert worden. In dieser Beziehung hat eine im Laboratorium von Prof. RECKLINGHAUSEN durch HESS ausgeführte genaue Arbeit einen zweifellosen Einfluss ausgeübt. Ganz ohne vorgefasste Meinung ans Werk getreten, konnte HESS⁷³ nicht nur die meisten der von mir angegebenen Thatsachen bestätigen, sondern ihnen auch mehrere neue von großer Bedeutung hinzufügen. Natürlich immune Tiere, wie Hunde und Hühner, befreien sich von einer Menge eingebrachter Milzbrandbazillen durch eine sehr reichhaltige Phagocytose. HESS konnte diese Angaben bei der Untersuchung der Vorgänge konstatieren, wie sie sich in den, in den Organismus eingeführten, Glaskammern vollziehen. Bakteridien wurden dabei von eingewanderten Leukocyten massenhaft aufgenommen und stark verändert.

Jetzt ist es nun eine geläufige Thatsache, dass bei gegen Milzbrand natürlich immunen Wirbeltieren aller Klassen die Phagocytose ganz allgemein und in großer Ausdehnung zur Erscheinung kommt. Bei solchen Tieren dagegen, welche für virulente Milzbrandbazillen eine hohe Empfänglichkeit besitzen, vermehren sich diese Parasiten ganz ungehindert, indem sie nur in seltenen Fällen und spärlich von Phagocyten aufgenommen werden. Trotzdem erweisen sich diese Tiere gegenüber abge-



schwächten Bakteridien mehr oder weniger resistent und dann verlaufen die Erscheinungen der Phagocytose ganz in derselben Weise wie bei natürlich immunen Tieren, denen man virulente Bakteridien einimpft.

In früheren Zeiten hatte man bisweilen Milzbrand bei Haussäugetieren mit dem Rauschbrande verwechselt, da in diesen beiden Krankheiten stäbchenförmige große Bakterien vorkommen. Gegenwärtig ist eine Verwechslung unmöglich, zumal der Rauschbrandbacillus ein strenger Anaërober ist. Zur Zeit, als man die Frage über die Beziehungen der Phagocytose zur Immunität noch sehr eifrig diskutierte, ließ Prof. ZIEGLER seinem Schüler ROGOWITSCH⁷⁴ eine Arbeit über den Rauschbrandbacillus machen. Dieser Beobachter konnte sich aber in keinem Falle von dem Vorhandensein einer irgendwie bedeutenden Phagocytose überzeugen und dies bei verschiedenen dazu verwandten Säugetierarten. Dieses negative Resultat beruhte indessen auf einem Beobachtungsfehler, wie ich⁷⁵ und RUFFER⁷⁶ es bald nachweisen konnten. Weder von ZIEGLER, noch von irgend einem anderen Gegner der Phagocytenlehre ist seitdem versucht worden die Resultate von ROGOWITSCH zu unterstützen. Dagegen haben in den letzten Jahren LECLAINCHE & VALLÉE⁷⁷ diese Frage von neuem in Angriff genommen und dieselbe ganz im Sinne meiner Theorie entschieden. Sie haben festgestellt, dass der Rauschbrandbacillus nur dann imstande ist eine tödliche Krankheit hervorzurufen, wenn es ihm gelingt, sein Toxin im Organismus auszuschleiden. Dazu braucht er die Hilfe anderer Bakterien oder irgend welcher äußerer Bedingungen, welche die Phagocytose während einiger Zeit unmöglich machen. Es genügt, Rauschbrandsporen durch Erhitzung (80°—85°) von dem ihnen anhaftenden Toxine zu befreien und dieselben mit sterilisiertem Sande in den Organismus der Meerschweinchen einzuführen, damit die letzteren am typischen Rauschbrande starben. Dabei wird die Phagocytose, wenigstens den Sporen gegenüber, welche sich in dem zentralen Teile des Sandkörnchenkonglomerates befinden, verhindert. Diese Sporen, durch Körpersäfte befeuchtet, gelangen zur Keimung, wobei die ausgekeimten Bazillen sofort ihr tödliches Gift erzeugen. Wenn man dagegen solche Sporen allein, ohne Sand einführt, dann werden sie bald von Phagocyten ergriffen und im Auskeimen gestört, was das Gesundbleiben der Meerschweinchen zur Folge hat. Es erweist sich somit, dass diese Tiere eine natürliche Immunität gegenüber Rauschbrandbazillen besitzen und dass dieselbe auf der Wirksamkeit der Phagocyten beruht.

Ganz dieselbe Regel findet für zwei andere anaëroben Bazillen, den Tetanusbacillus und den Bacillus des malignen Oedems, ihre Anwendung. Noch lange vor den berichteten Untersuchungen von LECLAINCHE & VALLÉE hat VAILLARD mit seinen Mitarbeitern VINCENT⁷⁸ und ROUGET⁷⁹ nachgewiesen, dass, so paradox es klingen mag, sämtliche Tiere gegenüber dem Tetanuserreger eine natürliche Immunität aufweisen. Die letztere kann durch sekundäre Mikroben aufgehoben werden, wenn solche neben Tetanussporen in den Organismus gelangen. Die Einführung einer enormen Menge Tetanusbazillen oder ihrer Sporen, falls nur dabei kein fertiges Toxin mit eingespritzt wird, lässt das Tier in vollkommener Gesundheit. Es sammelt sich dabei um die eingefüllten Mikroben eine sehr große Anzahl Leukocyten, welche Bazillen und Sporen eifrig auffressen und vollkommen unschädlich machen. Wenn man aber zu solchen Bakterien etwas fertig gebildetes Tetanustoxin hinzufügt, dann wird die Phagocytose verhindert und die Tiere gehen unfehlbar am typischen Tetanus zu Grunde. Diese Resultate waren von mehreren Seiten sehr

heftig angegriffen, aber die genauere Analyse der gemachten Einwände konnte nur die von VAILLARD aufgestellte These definitiv bestätigen. Gegenwärtig ist sie in der Wissenschaft einstimmig angenommen. Für den Bacillus des malignen Oedems ist sie von BESSON erweitert worden.

BESSON⁸⁰ hat festgestellt, dass das Toxin dieses Bakteriums bei Leukocyten eine negative Chemotaxis erzeugt. Als er feine Glasröhrchen mit diesem Toxin anfüllte und dieselben Kaninchen und Meerschweinchen subkutan einführte, blieben die Röhrchen lange Zeit frei von Leukocyten, während sie sehr zahlreich in den Röhrchen waren, welche nur die für die Kultur gebrauchte Bouillon enthielten. Das Toxin des malignen Oedems ist demnach ein Mittel, um Leukocyten fernzuhalten. Die Bazillen dieser Infektionskrankheit und ihre Sporen erzeugen im Gegenteil eine starke positive Chemotaxis der Leukocyten. Wenn man diese Mikroben sorgfältig vom fertig gebildeten Toxin befreit und sie dann unter die Haut von Meerschweinchen einführt, so rufen sie, ganz wie die Tetanus- und Rauschbrandbazillen, eine sehr starke Leukocyten-einwanderung hervor. Diese Phagoeyten nehmen Bazillen, resp. ihre Sporen auf und beschädigen sie dermaßen, dass sie nicht imstande sind, eine ernstliche Krankheit zu erzeugen. Außer einer örtlichen Leukocyten-anammlung wird dabei kein anderes abnormes Symptom beobachtet.

Um malignes Oedem zu erzeugen, müssen demnach die Bazillen vor Phagoeyten geschützt sein. Dies kann auf verschiedene Weise erzielt werden. So kann man, vom Toxin durch Erwärmung auf 80° befreite, Sporen in kleine Agarwürfel einführen und die letzteren unter die Haut der Meerschweinchen unter aseptischen Kautelen einimpfen. Leukocyten können zwar auf die Oberfläche des Agarwürfels gelangen, aber ehe sie bis in deren Tiefe eindringen, haben mehrere Sporen schon Zeit, um auszukeimen und ihr mörderisches Toxin auszusecheiden. Dies genügt, um tödliches malignes Oedem zu erzeugen. Man braucht aber nur einen mit Sporen versehenen Agarwürfel, nachdem er unter die Haut eingeführt wurde, mit den Fingern zu zerquetschen, um ein ganz entgegengesetztes Resultat zu erzielen. Leukocyten können dabei sämtlicher Sporen habhaft werden und das Tier vor der giftigen Wirkung definitiv schützen.

Unter natürlichen Bedingungen wird das maligne Oedem durch Hilfe verschiedenartiger Bakterien erzeugt, welche die Phagocytose der Oedemsporen verhindern. Die letzteren keimen dabei aus und sondern ihr mörderisches Toxin in das Blut und die Gewebe ab. BESSON hat aus Gartenerde vier aërobe Bakterien isoliert, welche das maligne Oedem zu bilden verhalten. Außerdem fand er, dass *Micrococcus prodigiosus* und *Staphylococcus aureus* ebenfalls dazu dienen können, um die natürliche Immunität des Organismus gegenüber dem Bacillus des malignen Oedems vollkommen aufzuheben.

Bei Krankheiten, welche durch anaërobe Bazillen hervorgerufen werden, kommt es, wie bei den Fäulniserscheinungen, zu einer Symbiose mehrerer Arten, wobei die aëroben zuerst auftreten, um den viel heftiger wirkenden anaëroben Platz zu machen. Jedenfalls gehören die bei den drei, durch anaërobe Bazillen erzeugten Infektionskrankheiten genau festgestellten Thatsachen zu den besten und den unwiderleglichsten Beweisen für die hervorragendste Rolle der Phagocytose bei der natürlichen Immunität.

Nachdem wir die Reaktion seitens der Phagoeyten bei mehreren bazillären Krankheiten genauer erörtert haben, können wir in der Dar-

stellung der durch andere Mikroben erzeugten Infektionen uns kürzer fassen.

Pathogene Spirillen sind überhaupt viel seltener als krankheits-erregende Bazillen. Außer Recurrens spirillen sind in dieser Beziehung die ganz analogen Spirillen der Gänse septikämie und die zahlreichen Vibrionen hervorzuheben. Was die erstere der erwähnten Arten betrifft, so hat SAWTSCHENKO⁸¹ genügend festgestellt, dass die natürliche Immunität der Meerschweinchen auf Phagocytose zu beziehen ist. Dieser Autor drückt sich darüber folgendermaßen aus: »In der Peritonealhöhle der natürlich immunen Tiere gehen die Spirochaete (Sp. Obermeyeri des Rückfallfiebers) zu Grunde in Folge der langsam verlaufenden Phagocytose und nicht durch eine baktericide Wirkung der Körpersäfte«. Ganz dieselben Ergebnisse konnte ich⁵⁹ bei Untersuchungen der natürlichen Immunität der Meerschweinchen gegenüber den Spirillen der Gänse septikämie feststellen.

Die natürliche Immunität gegenüber Choleravibrionen ist oftmals von verschiedenen Beobachtern untersucht worden. Besonders häufig hat man diese Bakterien in die Peritonealhöhle von Meerschweinchen eingeführt, um eine tödliche allgemeine Infektion hervorzurufen. Es kam aber dabei sehr oft vor, dass Tiere die Einimpfung sehr gut vertrugen und sich als immun gegenüber ziemlich großen Mengen Vibrionen erwiesen. Die Erscheinungen bei dieser Immunität stimmen im großen und ganzen ganz gut mit denjenigen, welche wir für verschiedene Bazillen als Regel aufstellten, überein. Die eingespritzten Vibrionen werden von in Masse in die Bauchhöhle eingewanderten Leukocyten aufgenommen und sehr bald darin getötet und verdaut. Einige Stunden nach dem Beginne des Versuches findet man in den Exsudattropfen eine große Menge Leukocyten und nur wenige freie und frei bewegliche Vibrionen, welche bald von Phagocyten aufgefressen werden.

Pathogene Kokken sind von mehreren Forschern in Bezug auf die natürliche Immunität ihnen gegenüber untersucht worden. In sämtlichen genauer untersuchten Fällen konnte man eine sehr reichliche Phagocytose konstatieren, gleichgiltig ob es sich um Gonokokken, Pneumokokken, Staphylokokken oder Streptokokken handelte. Die Einimpfung dieser verschiedenen Kokkenarten bei immunen Tieren ruft eine schnelle und sehr reichhaltige Leukocyteneinwanderung hervor. Hand in Hand mit dieser Erscheinung erfolgt die Abnahme in der Zahl eingespimpfter Bakterien, welche durch Phagocytose zustande kommt. Besonders zahlreich sind die Untersuchungen über die Immunität der Meerschweinchen gegenüber Streptokokken. Es sind darüber namentlich die Arbeiten von J. BORDET⁸², MARCHAND⁸³ und WALLGREN⁸⁴ veröffentlicht worden, aus denen es in fast ganz übereinstimmender Weise hervorgeht, dass die wichtigste Rolle dabei der Phagocytose zukommt.

Aber nicht nur pathogene Mikroorganismen aus der Gruppe der Bakterien, sondern auch andere Parasiten begegnen im natürlich immunen Organismus einer heftigsten Reaktion seitens der Phagocyten. So ruft die Einimpfung verschiedener Hefepilzarten eine starke Leukocytensammlung hervor, wobei es sehr leicht ist die Aufnahme so großer Organismen durch Phagocyten direkt zu beobachten. Die Untersuchungen von SCHATTENFROH⁸⁵ und SKSCHIWAN⁸⁶ haben uns darüber in genügender Weise belehrt.

Ein ganz besonders günstiges Objekt für derartige Untersuchungen bieten die Beispiele natürlicher Immunität gegenüber Schimmelpilzen dar.

Die Sporen und Mycelien verschiedener Repräsentanten, namentlich der Aspergillusarten, sind im Verhältnis zu Bakterien sehr große Objekte, um ohne Mühe beobachtet zu werden. Es gelang auch RIBBERT⁸⁷ sehr gut Phagocytoseerscheinungen bei Kaninchen zu konstatieren. Auch konnte RENON⁸⁸ feststellen, dass Frösche, welche sowohl bei niederer, als bei höherer Temperatur gegenüber *Aspergillus fumigatus* natürlich immun sind, sich vor diesen Pilzen durch eine ausgiebige Phagocytose seitens der Leukocyten verteidigen. Bei Kaninchen konnte derselbe Autor eine intracelluläre Aufnahme der Sporen von *Aspergillus niger* beobachten, welche die Auskeimung verhinderte. Die von ihm untersuchten Phagocytoseerscheinungen gingen Hand in Hand mit der natürlichen Immunität der gewählten Tierarten.

Verhältnismäßig wenig Infektionskrankheiten werden durch tierische Parasiten erzeugt. Auch ist die Immunität gegenüber solchen Infektionen insofern schwieriger zu untersuchen, als es bisher noch niemals gelingen wollte, künstliche Kulturen solcher Mikroben zu erlangen. Nichtsdestoweniger besitzt die Wissenschaft bereits ein genügendes Material, um über den Verlauf der Resistenzerscheinungen sich Rechenschaft zu geben. So haben LAVERAN & MESNIL⁸⁹ die natürliche Immunität der Meerschweinchen gegenüber den geißeltragenden Infusorien, *Trypanosoma lewisii*, genauer untersucht. Diese schnellbeweglichen Tierarten erzeugen eine Infektionskrankheit bei Ratten und kommen sehr zahlreich im Blute dieser Nager vor. Nachdem ein solches trypanosomenhaltiges Blut in die Peritonealhöhle von Meerschweinchen eingespritzt worden war, konnten die genannten Forscher in ausgezogenen Exsudatropfen zahlreiche Leukocyten und Parasiten nebeneinander beobachten. Es gelang ihnen ohne große Mühe, die Phagocyten im Moment zu ertappen, als Leukocyten noch rasch bewegliche Trypanosomen in ihren Leib aufnehmen. Einmal aufgefressen, verschwanden die Parasiten mit größter Schnelligkeit innerhalb der Leukocyten. Man konnte indessen noch deutliche Trümmer in ihrem Innern auf gut gefärbten Präparaten wahrnehmen. Durch diese Befunde geleitet, haben LAVERAN & MESNIL genau festgestellt, dass auch im Organismus lebender Meerschweinchen Trypanosomen ganz auf dieselbe Weise wie *in vitro* ihren Untergang innerhalb von Phagocyten finden.

Wir haben hier in Kürze eine ganze Reihe von Beispielen natürlicher Immunität vorgeführt, um zu zeigen, wie allgemein verbreitet dabei die Verteidigung des Organismus durch Phagocytose ist. Wir müssen noch hinzufügen, dass dieses Verteidigungsmittel im ganzen Tierreiche ganz allgemein und sowohl bei niederen Wirbellosen wie bei den höchsten Wirbeltieren, inclusive des Menschen, verbreitet ist. Eine Käferlarve oder ein Krustentier, ebensowohl wie ein Frosch, Krokodil, Vogel oder Säugetier u. dergl., im Falle wenn diese Tiere gegenüber einem Mikroben natürlich immun sind, üben als Hauptwaffe, um ihre Gesundheit zu erhalten, die intracelluläre Aufnahme und Verdauung durch Phagocyten. Und dies ganz gleich, ob das lebende Virus dem Pflanzen- oder Tierreiche angehört, ob es ein Spalt-, Spross- oder Schimmelpilz ist, oder ob es der Gruppe der Protozoen oder Würmer beizurechnen ist.

Nachdem dieses fundamentale Gesetz durch eine unzählige Menge genau beobachteter Thatsachen festgestellt wurde, musste man zur Frage übergehen, in welche Kategorie der Elemente die bei der natürlichen Immunität thätigen Phagocyten einzutragen sind. Im Kapitel über atrophische und Resorptionsvorgänge haben wir eine ganze Reihe Gewebe-

zellen hervorgehoben als befähigt andere Körperelemente aufzunehmen und zur Auflösung zu bringen. So sahen wir Bestandteile quergestreifter Muskelfasern die eigentlich kontraktile Substanz verdauen. Es handelte sich hier um ein Beispiel von amöboidem Protoplasma, welches in die Gruppe der sessilen, oder fixen Phagocyten eingereiht werden muss. In sämtlichen Fällen der Resorption sahen wir einkernige Phagocyten, welche entweder als mobile, im Blute und in der Lymphe kreisende Leukocyten, oder als fixe, mit beweglichen Protoplasmaausläufern versehene Zellen aufzufassen sind. Nun haben thatsächliche Befunde ergeben, dass die Zahl dieser fixen Phagocyten sehr reduziert werden muss. So haben sich, nach Untersuchungen von N. TSCHISTOWITSCH⁹⁰, die sogenannten Epithelien der Lungenalveolen als eingewanderte mononukleäre Leukocyten ergeben, welche in die Lungenbläschen einwandern und hier Pflasterepithel vortäuschen. Die sogenannten KUPFFERSchen Sternzellen der Leber dürfen ebenfalls nicht mehr als besondere Gewebeelemente, sondern einfach als große mononukleäre Leukocyten aufgefasst werden. Es bleiben somit große Zellen der Milzpulpa und der Lymphdrüsen als Hauptrepräsentanten der fixen Makrophagen bestehen. Ihnen können noch Endothelzellen einiger Organe, Knochenkörperchen und einige andere Elemente der Bindegewebsgruppe beigezählt werden. Indessen sind im großen und ganzen bewegliche Makrophagen, d. h. große einkernige Blut- und Lymphkörperchen, bei weitem die verbreitetsten unter den mononukleären Phagocyten. Bei den atrophischen Prozessen spielen sie eine hervorragende Rolle. Aber auch bei der Immunität gegenüber Infektionskeimen haben sie oft eine große Bedeutung. So sehen wir bei den Mikroben chronischer Krankheiten, wie z. B. Tuberkulose und Aktinomykose, die Makrophagen eifrig nach Mikroorganismen jagen und bei den Fällen natürlicher Immunität einen Sieg davontragen. Nach Untersuchungen von DEMBINSKI⁹¹ wird die Einimpfung von Bazillen menschlicher Tuberkulose in natürlich immune Tauben durch eine auffallende Reaktion seitens Makrophagen ausgezeichnet, welche aus großen einkernigen Elementen sich in noch viel größere vielkernige Riesenzellen umwandeln. Auch bei den Mikroben einiger akuter Krankheiten kann die natürliche Immunität durch Makrophagen hervorgerufen werden. So sah SAWTSCHENKO⁹², dass Spirillen des Rückfallfiebers im natürlich immunen Organismus der Meerschweinchen ausschließlich durch mononukleäre Phagocyten überwältigt werden.

Die angeführten Beispiele bilden indessen noch lange nicht die allgemeine Regel. Bei der natürlichen Immunität gegenüber Infektionskrankheiten spielen die Mikrophen bei weitem die bedeutendste Rolle. Unter Mikrophen verstehen wir vor allem die sogenannten polynukleären Leukocyten, welche indessen durchaus nicht mehrkernig sind, sondern nur einen einzigen, aber gelappten Kern besitzen, dessen Kernlappen durch feine Fäden miteinander verbunden sind. Außerdem müssen noch die eosinophilen Leukocyten EHRLICHS ebenfalls als Mikrophen aufgefasst werden, da sie, nach Untersuchungen von MESNIL⁹², imstande sind, Mikroben in sich aufzunehmen.

Die Regel, dass beim Kampfe gegenüber Infektionserregern den Mikrophen eine ganz hervorragende Rolle zukommt, ist eine so konstante, dass in den Fällen, wo man in irgend einem Teile des Organismus eine bedeutende Menge solcher Phagocyten angesammelt findet, man überzeugt sein kann, dass an demselben Orte auch Mikroben vorkommen müssen. Wenn man dagegen nur Makrophagen vereinigt

findet, so kann es sich entweder um einen Infektionsprozess, oder auch um einen Resorptionsvorgang handeln. In solchen Fällen kann nur eine tiefere Analyse über die Ursache der Reaktion entscheiden.

Mikrophagen sind ausschließlich bewegliche Phagoeyten, welche leicht von Ort zu Ort durch Blut oder Lymphe übertragen werden und welche selbst vermittelt ihrer Protoplasmaausläufer leicht ihren Platz ändern können. Es ist leicht die Aufnahme von Mikroben durch Mikrophagen direkt zu beobachten, da dieser Vorgang *in vitro* in aller Kürze verläuft. Man sieht Phagoeyten einen oder mehrere Ausläufer in der Richtung der in der Nachbarschaft liegenden Bakterien oder anderen Mikroorganismen senden, um dieselben dann mehr oder weniger schnell mit Protoplasma zu umschließen. Wenige Minuten später wird der Infektionserreger ins Innere des Mikrophagen befördert, wo um ihn eine Vakuole sich bildet. Die letztere enthält, außer dem aufgefressenen Parasiten, noch eine klare Flüssigkeit in mehr oder weniger großen Quantität angesammelt.

Wenn die von Mikrophagen aufgenommenen Bakterien beweglich sind, wie z. B. die Bazillen des blauen Eiters, Typhus- oder Colibazillen, so kann man mitunter mit großer Deutlichkeit die aktiven Bewegungen dieser Mikroben noch im Inneren dieser Verdauungsvakuolen verfolgen. Früher oder später hören indessen diese Bewegungen auf, was schon auf einen nachteiligen Einfluss des Phagoeyten auf den Mikroorganismus hindeutet. Die weitere Beobachtung lehrt in der That, dass die meisten Infektionserreger durch Phagoeyten geschädigt und schließlich aufgelöst, d. h. vollständig verdaut werden. Am leichtesten ist dieser Vorgang an vegetativen Bakterienformen zu konstatieren. So werden Spirillen bröckelig und zerfallen schließlich in unregelmäßige Körnchen. Bazillen verlieren unter dem Einfluss der Phagoeyten ihre normale Opaleszenz, werden körnig, zum Teil durchsichtig und blass und lassen nur noch ihre Membran unterscheiden. Schließlich verschwindet auch die letztere, womit der Verdauungsvorgang beendet wird. Kokken werden in den Nahrungsvakuolen der Phagoeyten ebenfalls sehr stark verändert. Sie vergrößern sich zuerst und werden blasser und durchsichtig, bis sie schließlich definitiv aus den Augen verschwinden.

Es ist erwähnenswert, dass viele unter den von Phagoeyten aufgenommenen Bakterien im Inneren dieser Zellen solche Veränderungen erleiden, dass sie nunmehr leicht durch Eosin gefärbt werden können. Solche eosinophile Bakterien sind unter den phagoeytierten Cholera-vibrionen, Milzbrandbazillen u. a. aufgefunden worden.

Es giebt aber auch Mikroben, welche sehr lange innerhalb der Phagoeyten ihre äußere Form und Konsistenz behalten. Zu dieser Gruppe gehören Tuberkel- und Leprabazillen, welche monatelang noch im Inhalte der Phagoeyten deutlich erkannt werden können. Auch Sporen mehrerer Bakterienarten können sich ebensolange erhalten. In solchen Fällen beschränken sich die Phagoeyten darauf, nur die Auskeimung der Sporen resp. die Vermehrung der Bazillen aufzuhalten, womit dem bedrohten Organismus ein großer Dienst erwiesen wird.

Wenn man verschiedenen Phagoeyten blaue Lackmuskörnchen darreicht, so werden dieselben mit Leichtigkeit aufgenommen; indessen bleibt ihre Farbe stets bestehen. Verschiedene Farblösungen, welche saure Reaktion aufweisen, zeigen auch keine Veränderung. Nur wenn man das von EHRlich in die Technik eingeführte Neutralrot anwendet, kann man in sehr vielen Fällen sehen, dass von Phagoeyten aufge-

nommene Bakterien eine stark rote Färbung annehmen, was auf eine schwach saure Reaktion hindeutet. Es ist demnach möglich anzunehmen, dass die intracelluläre Verdauung in den Phagocyten unter dem Einflusse einer schwach sauren Flüssigkeit, welche sich in den Nahrungsvakuolen ansammelt, stattfindet. Diese Regel, obwohl sehr verbreitet, ist jedoch nicht ganz allgemein. Es giebt Makrophagen, welche in einem deutlich alkalischen Medium einige Mikroben verdauen. So werden die Tuberkelbazillen im Inneren von Riesenzellen eines Nagetieres, *Meriones Schawii*, mit phosphorsaurem Kalk durchdrungen, wobei die Farbenreaktionen eine deutliche Alkalinität aufweisen. Auch bei mehreren anderen Tierarten werden Tuberkelbazillen und ihnen nahe verwandte säurefeste Bakterien durch Neutralrotlösung nicht rot, sondern braun oder gelblich gefärbt (HIMMEL).

Es kommen demnach bei der intracellulären Verdauung der Mikroben in den Phagocyten ähnliche Erscheinungen vor, wie wir sie bei Protozoën vorfanden, wo man neben der großen Mehrzahl Beispiele einer Verdauung im deutlich sauren Medium, einige Fälle mit alkalischer Reaktion der Nahrungsvakuolen beobachtet.

Es ist von vornherein einleuchtend, dass es sich auch bei der Verdauung der Bakterien durch Phagocyten überhaupt und durch die Mikrophen im besonderen um eine Enzymwirkung handeln muss. Es fragt sich nur, ob dabei dieselbe Cytase in Wirkung tritt, welche wir bei der Resorption der Zellen durch Makrophagen thätig sahen. Wir berühren hier eine sehr komplizierte Frage, welche noch nicht ganz definitiv entschieden werden kann. Es ist trotzdem höchst wahrscheinlich, dass die Verdauung der Mikroben durch Mikrophen von einem Enzym bewerkstelligt wird, welches in die Gruppe der Cytasen gehörend, mit der Makrocytose jedoch nicht identifiziert werden darf. Viele Thatsachen sprechen für diese Schlussfolgerung. Erstens muss es hervorgehoben werden, dass die Extrakte lymphoïder Organe, welche hämolysisch wirken, gar keinen baktericiden Einfluss ausüben. Exsudate, welche besonders reich an Makrophagen sind, erweisen sich auch als schwach oder gar nicht mikrobientönd. Auf der anderen Seite üben die Exsudate, in welchen die Mikrophen besonders zahlreich sind, eine sehr ausgesprochene tödliche Wirkung auf Bakterien, ohne deshalb hämolysisch zu sein.

Forscher, welche streng die Einheitlichkeit der Cytasen verfechten, glauben, dass die verschiedene Wirkung der Makrophagen- und Mikrophenextrakte durchaus nicht auf dem Vorhandensein von zwei verschiedenen Cytasen beruht, sondern auf die Verschiedenheit der Fixatoren zurückzuführen ist. Diese Ansicht vertritt besonders SAWTSCHENKO⁵¹. Er glaubt, dass die Thatsache, dass von Fixatoren beladene rote Blutkörperchen leicht von Mikrophen aufgenommen und verdaut werden, dafür spricht, dass die dabei wirkende Cytase dieselbe ist, welche auch im Inneren von Makrophagen thätig ist. Nun muss dagegen erwidert werden, dass die Vorgänge, welche man im Zellinhalte der Makro- und Mikrophen beobachtet, sich untereinander sehr deutlich unterscheiden. Am besten kann dies an Choleravibrionen und ähnlichen Bakterien nachgewiesen werden. Beide Arten von Phagocyten nehmen diese Vibrionen in sich auf und beide können dieselben verdauen. Aber, während in den Mikrophen die Vibrionen sich in runde, kokkenähnliche Körper verwandeln, thun dies die von Makrophagen aufgenommenen gar nicht. Dieser Unterschied lässt sich schwerlich durch Fixatoren er-

klären, weil ja diese Substanzen in Körperflüssigkeiten aufgelöst und folglich in denselben gleichmäßig verteilt sind. Es ist viel wahrscheinlicher an einen Unterschied der Cytasen (Mikro- und Makrocytase) zu denken.

Auf der anderen Seite wollen EHRlich und seine Mitarbeiter und Anhänger nicht die zwei Cytasen anerkennen, weil es nach ihrer Meinung eine ganze Menge davon bei jeder Tierart giebt. Sollte dieser Satz definitiv bewiesen werden, so könnte man dann zwei Gruppen von Cytasen annehmen, von welchen die eine Anzahl Mikrocytasen, die andere dagegen eine Anzahl Makrocytasen enthielte. Diese Frage kann erst durch weitere Versuche endgiltig entschieden werden.

Während eine große Anzahl Forscher darin übereinstimmt, dass die baktericide Substanz, welche wir als Mikrocytase bezeichnen, von Leukocyten abstammt, will R. PFEIFFER und einige seiner Schüler diesen Satz durchaus nicht anerkennen. Es haben sich schon vor einer Reihe von Jahren DENYS & HAVET⁹³, H. BUCHNER⁹⁴ mit seinen Mitarbeitern und J. BORDET⁹⁵ dahin ausgesprochen, dass die bakterientötende Wirkung der Blutsera darauf beruht, dass in ihnen eine lösliche Substanz leukocyitären Ursprungs vorhanden ist. Um dies zu beweisen, haben die genannten Autoren die baktericide Wirkung der Blutsera mit derjenigen der leukocytenreichen Exsudate verglichen und dabei konstatiert, dass die letzteren viel wirksamer als die ersteren sind. Man konnte diese Schlussfolgerung noch dadurch verstärken, dass man durch Hinzufügen zu schwach baktericider Sera von Leukocytenextrakten die bakterientötende Wirkung deutlich verstärkte. In letzter Zeit hat darüber GENGOU⁹⁶ in meinem Laboratorium besonders genaue Untersuchungen angestellt. Er erzielte bei Kaninchen und Hunden Pleura-exsudate, welche besonders reich an Mikrophen waren. Durch Zentrifugieren konnte er die Leukocyten von den flüssigen Teilen der Exsudate abtrennen. Solche Zellen, mit der physiologischen Kochsalzlösung gewaschen, wurden dann mit Bouillon behandelt und einer Gefrier-temperatur, nach dem Vorgange von BUCHNER, unterworfen. Zur Extraktion der Cytase wurden dann die auf eine solche Weise abgetöteten Leukocyten bei 37° gehalten und schließlich für baktericide Versuche verwendet. Es hat sich bei GENGOU als allgemeines Resultat ergeben, dass der Mikrophenextrakt stets mehr Bakterien abtötete als das entsprechende Blutserum. Der größte Unterschied erwies sich in dieser Beziehung beim Hunde, da dessen Blutserum gar keine baktericide Wirkung auf Milzbrandbazillen besitzt, während der Extrakt von Mikrophen eine große Anzahl von Mikroben abtötet. Der Mikrophenextrakt aus Kaninchenexsudaten ist wirksamer den Milzbrand-, Typhus-, Colibazillen und den Choleravibrionen gegenüber, als das Blutserum derselben Tiere. Da sowohl Blutsera als Mikrophenextrakte durch Erwärmen auf 55° ihre Wirksamkeit verlieren, so ist es nicht möglich an der Identität der in denselben wirkenden Substanzen zu zweifeln.

LEVADITI⁹⁷ hat noch weitere Versuche in meinem Laboratorium angestellt, welche die Resultate seiner Vorgänger vollkommen bestätigten. Unter solchen Bedingungen erscheint es nicht möglich, die Schlussfolgerungen einer im Laboratorium und unter Leitung von R. PFEIFFER von ASCHER⁹⁸ ausgeführten Arbeit anzuerkennen. Der eben genannte Autor fand keine Spur einer bakterienabtötenden Wirkung der Leukocytenextrakte von Tieren, deren Blutserum stark wirksam war. Dieses negative Resultat lässt sich aber ohne Mühe dadurch erklären, dass

ASCHER die von ihm erhaltenen Leukocyten bis viermal unter Zentrifuge mit physiologischer Kochsalzlösung abgewaschen hatte. Es ist kein Wunder, dass er dabei die wirksame Substanz vollkommen entfernte und keine bakterientötenden Extrakte erhielt. Da diese so weit gegangene Abwaschung in der Absicht unternommen wurde, um die Cytase des Blutersums ganz zu entfernen, so hätte ASCHER viel besser gefhan, nach dem Beispiele von GENGOU ein nicht baktericides Serum, wie dasjenige des Hundes, mit dem an Mikrophen reichen Exsudate desselben Tieres zu vergleichen. In einem solchen Falle, wenn die Versuche gut durchgeführt werden, würde ASCHER ganz sicher die genauen Ergebnisse seines Vorgängers bestätigt haben.

Nach allem, was bisher in genügender Weise konstatiert wurde, ist es somit nicht zu bezweifeln, dass die bakterientötende Substanz der Blutsera, welche man als Alexin, Komplement, oder Mikrocytase bezeichnet hat, phagocytären Ursprungs ist und den Mikrophen ihre Entstehung verdankt. Nun wäre es sehr interessant zu wissen, ob dieses Enzym als ein Sekretionsprodukt lebender Mikrophen, oder als eine Substanz, welche an lebenden Phagocyten haftet und erst nach deren Beschädigung frei wird, aufzufassen ist.

H. BUCHNER, welcher als einer der ersten die leukocytäre Abstammung der Alexine annahm, glaubte, dass diese mikrobiciden Substanzen nach Art eines Drüsensekretes ausgeschieden werden. Er meinte deshalb, dass die baktericide Wirkung zuerst in den Körperflüssigkeiten und nur in zweiter Instanz im Inneren von Phagocyten erfolgt. Einige Schüler BUCHNERS haben diese Ansicht angenommen und noch ganz kürzlich hat sich TROMMSDORF⁹⁹ für dieselbe ausgesprochen. Man hat auch oft versucht, diese Theorie durch genaue Thatsachen zu belegen, aber bis jetzt ohne Erfolg, was indessen nicht zu verwundern ist, da es nicht schwer ist sich davon zu überzeugen, dass die Alexine oder Cytasen an lebenden Phagocyten festhaften und von ihnen nicht ausgeschieden werden. Erstens spricht dafür der Umstand, dass die in den natürlich immunen Organismus gelangten Mikroben erst innerhalb der Phagocyten ihren Untergang finden. Dieser Satz ist lange Zeit und sehr eifrig bestritten worden, musste aber trotzdem als vollkommen sicher bewiesen angesehen werden. In manchen Fällen können aufgenommene Bakterien noch ihre lebhaften Bewegungen im Inneren von Nahrungsvakuolen der Phagocyten ausführen. Auch gelingt es bisweilen, die Parasiten, im Begriffe ihrer Aufnahme durch Leukocyten im beweglichen Zustande zu ertappen. Besonders schön konnte ich diesen Vorgang an Spirillen der Gänse-septikämie wahrnehmen, welche im Begriffe waren von Leukocyten des Bauchhöhlenexsudats von Meerschweinchen aufgefressen zu werden. Bis zur vollständigen Aufnahme führten diese Bakterien ihre charakteristischen Korkzieherbewegungen aus. LAVERAN & MESNIL⁸⁹ haben ähnliche Beobachtungen über das Auffressen durch Leukocyten natürlich immuner Tiere von lebhaft beweglichen Trypanosomen der Ratten anstellen können. Außer diesen Befunden giebt es eine so große Anzahl anderer, welche in demselben Sinne sprechen, dass die ganze Frage als definitiv erledigt betrachtet werden muss.

Außer der langen Reihe von Thatsachen, welche beweisen, dass die Infektionserreger im lebenden Zustande von Phagocyten aufgenommen werden, müssen noch solche berücksichtigt werden, welche auf den Ursprung der baktericiden Substanzen in Körperflüssigkeiten Licht werfen. In dieser Beziehung sind die von GENGOU¹⁰⁰ in meinem Laboratorium

angestellten Experimente ganz besonders interessant. Indem es ihm gelungen ist, mit Hilfe von paraffinierten Glasröhrchen aus dem Blute eine plasmaähnliche Flüssigkeit zu erhalten, konnte er die bakterientötende Wirkung derselben mit derjenigen des Blutserums vergleichen. Eine lange Reihe von Versuchen, welche GENGOU mit diesen beiden Flüssigkeiten, welche er Hunden, Kaninchen und Ratten entnahm, anstellte, zeigte in durchaus eindeutiger Weise, dass die plasmaähnliche Flüssigkeit entweder gar keine oder nur eine ganz untergeordnete abtötende Wirkung auf Bakterien (Milzbrandbazillen, Typhusbazillen und Choleravibrionen) besitzt, während das Blutserum derselben Tiere diese Bakterien mehr oder weniger stark abtötet.

Nach diesen Ergebnissen erscheint es nunmehr unmöglich, die Theorie der mikrobiciden Sekretionen durch Leukocyten oder durch irgend welche anderen Zellen weiter zu verteidigen. Die baktericide Substanz kreist weder im Plasma des Blutes, noch in demjenigen der Exsudate und darf demnach nicht als ein ausgeschiedenes Sekretionsprodukt angesehen werden. Wie das Fibrinferment, so ist auch die Mikrocytase ein Enzym, welches erst nach einer Beschädigung von Phagocyten nach außen in die Flüssigkeiten gelangt. Wie das Blut im lebenden Organismus unter besonderen Bedingungen gerinnen kann, so giebt es Beispiele, wo die Mikrocytase noch während des Lebens wirksam ist. Dies sind Fälle, wo Phagocyten durch äußere Ursachen beschädigt werden, z. B. wenn in das Blut oder in die leukocytenreichen Exsudate fremde Stoffe eingespritzt werden. Die weißen Blutkörperchen sind ziemlich zarte Gebilde, welche durch ihnen fremde Substanzen oder durch raschen Temperaturwechsel stark beeinflusst werden. Dabei runden sie sich ab, vereinigen sich zu Klumpen und verlieren die Fähigkeit Fremdkörper aufzunehmen. Sie erleiden dabei eine mehr oder weniger starke Beschädigung, welche ich unter dem Namen Phagolyse bezeichnet habe.

Ich darf nicht unerwähnt lassen, dass einige Autoren noch jetzt behaupten, dass das Blutplasma lebender Tiere baktericide Substanzen (Alexine, Komplemente, Cytasen) reichlich enthält. So hat PETERSON¹⁰¹ in Upsala, auf Grund seiner Untersuchungen über das mit oxal- und zitronensauren Salzen behandelte Blut sich dahin ausgesprochen, dass das Blutplasma eine stark baktericide Wirkung, oft noch eine stärkere als das entsprechende Blutserum, offenbart. Nun können diese Versuche keineswegs den viel genaueren von GENGOU entgegengehalten werden, da der letztgenannte Autor bewusster Weise von jedem Gebrauch störender Chemikalien Abstand nahm. Die von GENGOU angewendete Paraffinmethode ist viel besser geeignet, um eine präzise Auskunft zu geben. Von PETERSON ist sie aber nicht gebraucht worden, zumal dieser Autor niemals eine plasmaähnliche Flüssigkeit in Paraffinröhrchen zu erhalten imstande war. Er hätte die Versuche von GENGOU genau wiederholen müssen, wobei er sicherlich die von mir so oft bestätigten Resultate des belgischen Forschers ebenfalls konstatieren würde.

Auch BRISCOE¹⁰² hat in einer, unter ASCHHOFFS Leitung ausgeführten Arbeit nachzuweisen versucht, dass das Komplement »sich beständig in den flüssigen Teilen der Bauchhöhle befindet und wahrscheinlich aus einer Exsudation oder Transsudation des Blutserums stammt«. Den wichtigsten Beweis für diese Behauptung sieht BRISCOE in dem Funde, dass die Peritoneallymphe von Meerschweinchen und Kaninchen normaler-



weise keine pseudoeosinophilen Leukocyten enthält und trotzdem eine merkliche baktericide Wirkung ausübt. Nun sind aber solche Leukocyten keineswegs vollkommen abwesend in dieser Lymphe. Oft sind die pseudoeosinophilen Leukocyten allerdings sehr wenig zahlreich; es giebt auch Fälle, wo eosinophile Leukocyten fehlen. Es lässt sich aber viel eher unter solchen Bedingungen eine Abstammung baktericider Stoffe aus den in der peritonealen Lymphe stets zahlreich vorhandenen Makrophagen annehmen. Die letzteren enthalten allerdings viel weniger baktericide Cytasen als Mikrophagen. Aber selbst Extrakte von Lymphdrüsen üben eine gewisse baktericide Wirkung aus, wie es von LEVADITI⁵⁵ sicher festgestellt wurde.

MAX GRUBER¹⁰³ hat neuerdings behauptet, dass das Vorhandensein von Cytasen im Blutplasma definitiv gesichert wurde, ohne indessen irgend welche Beweise für diese, mit so vielen Thatsachen in schroffem Gegensatze stehende Annahme anzuführen. Da diese Frage eine ganz hervorragende Bedeutung für die ganze Lehre der Phagocytose hat, so werden wir zu deren Behandlung noch im nächsten Kapitel zurückkommen.

Wir haben bei der Besprechung der Resorptionsvorgänge schon hervorgehoben, dass Cytasen der Hilfe von besonderen Fixatoren bedürfen, um auf Zellenelemente eingreifend wirken zu können. EHRLICH & MORGENROTH sind der Meinung, dass die Hämolyse normaler Sera nur dann erfolgen kann, wenn das »Komplement« (Makrocytase) durch einen »Amboceptor« (Fixator) beeinflusst wird. Sie nehmen folglich das Vorhandensein zahlreicher Fixatoren in den normalen Blutsers an. Wie steht es nun in dieser Beziehung mit der Mikrocytase? BORDET⁹⁵ hat schon vor einer Reihe von Jahren beobachtet, dass das Blutserum normaler Pferde, welches an und für sich nicht imstande war, Cholera-vibrionen in runde Körnchen zu verwandeln, dies aber sofort that, als man ihm etwas normales Blutserum von Meerschweinchen beifügte. Er schloss daraus, dass das normale Pferdeserum eine für Cholera-vibrionen »sensibilisierende Substanz« (Fixator) besitzt. Als BORDET aber später mit GENGOU¹⁰⁴ die ganze Frage der Fixatoren normaler Blutsera in Angriff nahm, gelangte er zur Schlussfolgerung, dass solche Substanzen nur in seltenen Fällen und in geringer Quantität vorkommen. Zu diesen Ausnahmen muss ein bereits vor längerer Zeit von R. PFEIFFER¹⁰⁵ konstaterter Fall mitgerechnet werden, wo normales Ziegenserum eine auf Cholera-vibrionen »sensibilisierende« Wirkung ausübte. Neuerdings hat MALVOZ¹⁰⁶ die Frage der Fixatoren normaler Sera einer Revision unterworfen. Er fand, dass das Blutserum erwachsener normaler Hunde, welches bekanntlich keine baktericide Wirkung auf Milzbrandbazillen besitzt, trotzdem eine bedeutende Menge einer hitzebeständigen Substanz enthält, welche am besten als eine Art Fixator aufgefasst werden muss. MALVOZ ist geneigt anzunehmen, dass diese Substanz in einer gewissen Beziehung zur natürlichen Immunität des Hundeorganismus gegenüber dem Milzbrande steht. Dafür spricht die Thatsache, dass das Blutserum junger Hunde, welche für Milzbrand ziemlich empfänglich sind, keinen spezifischen Fixator enthält. Aber eine ganze Reihe anderer Befunde widerspricht der Schlussfolgerung von MALVOZ. So hat dieser Forscher selbst konstatiert, dass das Blutserum von Rindern keinen Fixator für abgeschwächte Milzbrandbazillen (die PASTEURSchen Schutzstoffe) enthält, obwohl diese Tiere doch durchaus immun gegenüber diesen Mikroben sind. Auch haben BORDET & GENGOU¹⁰⁴ beobachtet, dass das Blut-

serum erwachsener normaler Meerschweinchen keinen Fixator für das erste Milzbrandvaccin besitzt, obwohl gerade eins der Hauptcharakteristika des letzteren seine Unschuldigkeit für solche Meerschweinchen ist. Auf der anderen Seite muss es beachtet werden, dass in sehr zahlreichen anderen Versuchen von BORDET & GENGOU das normale Blutserum sich als frei von Fixatoren für eine ganze Reihe von Bakterien (*Coccobacillus* der menschlichen Pest, *Typhusbacillus* u. s. w.) erwiesen hat. BAIL¹⁰⁷ hat einige, denjenigen von MALVOZ analoge Angaben mitgeteilt.

Ich glaube, dass es nicht möglich ist, aus der gesamten Summe der darüber angehäuften Thatsachen den Schluss zu ziehen, dass die Verdauung der Bakterien durch Cytasen allein, ohne Vermittelung der Fixatoren bewerkstelligt werden kann. Im Gegenteil haben die Untersuchungen von EHRLICH und seiner Mitarbeiter über die Hämolyse durch normale Blutsera einerseits und die Versuche von DELEZENNE und FROIN andererseits dargethan, dass für die Wirkung der Makrocytase, resp. des Trypsins die Hilfe von Fixatoren, resp. von Enterokinase unentbehrlich ist. Das Fehlen der Fixatoren in normalen Seris kann deshalb durch die Annahme »sessiler Fixatoren« seine Erklärung finden, d. h. durch das Vorhandensein von Fixatoren innerhalb zelliger Elemente. Die letzteren müssen aber ganz intim mit den Fixatoren verbunden sein, um in die Flüssigkeiten, namentlich in das Blutserum überzugehen. Was die Natur dieser Zellen anbetrifft, so ist es klar, dass es sich um Phagozyten handeln muss, da es die letzteren sind, welche lebende Mikroben auffangen und einer intracellulären Verdauung unterwerfen. Da die ganze Fixatorenfrage viel leichter bei der Revision der Erscheinungen der erworbenen Immunität behandelt werden kann, so müssen wir die Argumentation des soeben ausgesprochenen Satzes auf das folgende Kapitel verlegen. Hier müssen wir nur die Thatsache mit Nachdruck betonen, dass es für die Verteidigung des Organismus bei natürlicher Immunität durchaus nicht notwendig ist, dass dessen flüssige Teile gelöste Fixatoren fertig enthalten. Diese, bereits gesicherte Thatsache wird noch besonders durch Erscheinungen reichlicher Phagocytose seitens lebender Leukozyten bekräftigt, welche im gekochten Urin zahlreiche Bakterien auffressen. Der gekochte Urin enthält sicherlich keine Fixatoren, da diese Substanzen schon durch eine viel niedrigere Temperatur zerstört werden, und trotzdem bemächtigen sich die Leukozyten ohne Mühe einer Menge lebender Bakterien.

Nachdem es definitiv festgestellt worden war, dass Phagozyten lebende Mikroben aufnehmen, hat man die Frage aufgeworfen, ob diese Zellen auch imstande seien, vollvirulente Bakterien, d. h. solche, welche befähigt sind, tödliche Infektionen und ernste Intoxikationen zu erzeugen, aufzufressen. Man hat sogar versucht eine Theorie aufzustellen, nach welcher die Infektionserreger zuerst eine Abschwächung durch humorale Einflüsse erleiden müssen, um erst später von Phagozyten definitiv vernichtet zu werden. Diese Auffassung hat besonders BOUCHARD¹⁰⁸ mit seinen Schülern CHARRIN & ROGER¹⁰⁹ verteidigt auf Grund ihrer Versuche über den *Bacillus* des blauen Eiters. Nun konnte man schon seit den frühesten Untersuchungen von PASTEUR¹¹⁰ die Ueberzeugung gewinnen, dass diese Theorie unmöglich den thatsächlichen Verhältnissen entsprechen kann. Der große Forscher hat nachgewiesen, dass Meerschweinchen eine natürliche Immunität gegenüber dem *Coccobacillus* der Hühnercholera besitzen und dass dieser Infektionserreger bei ihnen nur lokale Abszesse erzeugt. Während nun die Meerschweinchen mit diesen

Eiteransammlungen ganz gut durchkommen, genügt es, einen Tropfen solchen Eiters unter die Haut von Kaninchen einzupfropfen, damit die letzteren an schnell tödlicher Septikämie erliegen. Es folgt daraus, dass Hühnercholeraerregern im Eiter von Meerschweinchen durchaus nicht abgeschwächt in ihrer Virulenz waren. Ganz ähnliche Befunde konnten später bei einer ganzen Reihe anderer Infektionskrankheiten festgestellt werden, woraus der Schluss unvermeidlich ist, dass die natürliche Immunität keineswegs von der Virulenzabschwächung der Mikroben abhängt. Unter dem Einfluss solcher Thatsachen wurde die Theorie der Abschwächung auch von ihren Urhebern nicht mehr verteidigt.

Es ist ferner vermutet worden, dass der Grund der natürlichen Immunität in der Unmöglichkeit für den Infektionserreger, seine giftigen Toxine zu produzieren, liegt. So hat man geglaubt, dass ein Bakterium, welches in den natürlich immunen Organismus gelangt, dort einige Zeit sein Leben und seine Virulenz noch behalten kann. Da es aber nicht imstande ist, auf einem ihm unpassenden Boden sein Gift zu bilden, so bleibt es ein unschuldiges Wesen, welches dann ohne Mühe abgetötet werden kann. Nun steht dieser Vermutung die Thatsache entgegen, dass bei der natürlichen Immunität gegenüber Tetanus-, Rauschbrandbazillen und den Bazillen des malignen Oedems diese Bakterien einen guten Nährboden für Toxinbildung besitzen, aber in ihrer mörderischen Thätigkeit durch Phagozyten verhindert werden. Dieselben Thatsachen genügen auch, um die Meinung zu widerlegen, nach welcher die natürliche Immunität gegenüber Infektionserregern auf einer Unempfindlichkeit für entsprechende Toxine oder auf einer Produktion von Antitoxinen beruht. Da die beiden letzteren Ansichten von niemandem mehr verteidigt werden, so ist es überflüssig, näher in ihre Kritik einzugehen.

Wenn man die gesamte Summe der Erscheinungen, welche der natürlich immunen Organismus uns darbietet, ganz vorurteilsfrei übersieht, so wird man ohne Zweifel zu dem Schlusse gelangen, dass die Phagozytose derjenige Vorgang ist, welcher die allgemeinste Verbreitung und die allergrößte Bedeutung aufweist. Damit die Phagozyten ihre verteidigende Rolle erfüllen, ist es gar nicht nötig, dass eingedrungene Infektionserreger durch die in Körperflüssigkeiten gelösten mikrobientötenden Substanzen, oder durch Fixatoren und Antitoxine getroffen werden. Die Phagozytose wird durch die Empfindlichkeiten der Phagozyten geleitet, durch die Beweglichkeit ihres lebenden Protoplasma ins Werk gesetzt und die chemische Einwirkung der intracellulären Verdauungsfermente auf aufgefressene Mikroben abgeschlossen.

V. Phagozytose bei der erworbenen Immunität gegenüber Infektionskrankheiten.

Nachdem es genügend festgestellt worden war, dass bei der natürlichen Immunität gegenüber verschiedensten Infektionserregern und in der ganzen Tierreihe der Phagozytose die hervorragendste Bedeutung zukommt, müssen wir nunmehr zu der Frage übergehen, ob dieselben Erscheinungen gleichfalls bei der erworbenen Immunität eine so bedeutende Rolle spielen. Es war zwar seit lange bekannt, dass nach Ueberstehung einiger Infektionskrankheiten der Organismus dadurch vor einem neuem Ueberfallen geschützt wird oder dass künstliche Ein-

impfungen der Kuhpocken vor Blattern zu schützen in stande sind. Die wissenschaftliche Kenntnis der erworbenen Immunität konnte indessen erst nach dem Auffinden der pathogenen Mikroben und der Schutzimpfung mit abgeschwächten Kulturen derselben erlangt werden.

Als es mir gelang die vollkommene Parallele zwischen der natürlichen Immunität einiger Wirbeltiere und der Phagozytose gegenüber Milzbrandbazillen festzustellen, ging ich sofort zur Untersuchung der phagozytären Reaktion bei der künstlich erworbenen Immunität über. Durch äußere Umstände gebunden, konnte ich in dieser Beziehung damals (1884) nur die erworbene Immunität der Kaninchen gegenüber dem Milzbrande in den Kreis meiner Beobachtungen ziehen. Trotz aller Mängel war es mir jedoch möglich zu konstatieren, dass bei einem Kaninchen, welches die Schutzimpfungen gut überstanden hatte, die Phagozytose nach der Einimpfung von Milzbrandbazillen ungemein heftiger auftrat, als bei empfänglichen, nicht geschützten Kaninchen. Zur Zeit wollte man diesen Befund nicht acceptieren, indem man auf die von meinem Willen unabhängige Mangelhaftigkeit meiner Versuche zu hohen Wert legte. Es gelang mir indessen wenige Jahre später den sicheren Nachweis zu liefern (III), dass in allen Fällen dem Milzbrande gegenüber gut geschützte Kaninchen durch eine sehr energische Phagozytose auf Einführung der Bazillen antworten. Während die subkutane Einimpfung dieser Bakterien an normale, nicht geschützte Kaninchen von einer spärlichen serösen Exsudation gefolgt wird, wobei viele Milzbrandbazillen und wenig oder gar keine Leukozyten in der Exsudatflüssigkeit vorhanden sind, hat die Einführung derselben Mikroben bei geschützten Kaninchen eine ausgiebige Leukozytenansammlung zur Folge, wobei sämtliche Bazillen binnen kurzem von Phagozyten aufgenommen und intracellulär abgetötet und verdaut werden. Die Einimpfung eines Tropfens solcher Exsudate an milzbrandempfindliche Tiere, wie Meerschweinchen und Mäuse, ist meistens von einer tödlichen Milzbrandseptikämie gefolgt, woraus auf die Virulenzhaltung solcher aufgenommenen Bazillen zu schließen ist.

Da diese Resultate eine ganz fundamentale Bedeutung für die ganze Frage nach der Rolle der Phagozytose bei der erworbenen Immunität aufweisen, so ist es unumgänglich notwendig, etwas länger bei ihnen zu verweilen. Wenige Stunden nach der subkutanen Einführung von Milzbrandbazillen unter die Haut oder in die Bauchhöhle von immunisierten Kaninchen findet man keine freien Mikroben in der Exsudatflüssigkeit, da sämtliche bereits innerhalb der massenhaft angehäuften Leukozyten sich vorfinden. Viele davon erscheinen blass und körnig zerfallen, während einige noch vollkommen normal aussehen. Die ersteren nehmen auch schlecht die Farbstoffe an, während die letzteren sich intensiv mit den verschiedensten basischen Anilinfarben färben lassen. Dass es unter solchen Bazillen noch lebende giebt, erhellt aus der Thatsache, dass Exsudate, in welchen sämtliche Bazillen im Innern von Phagozyten enthalten sind, noch tödlichen Milzbrand hervorrufen können. Da der letztere an anderen Tierarten als Kaninchen erzielt wurde, konnte man leicht den Einwand erheben, dass die Bazillen doch eine gewisse Abschwächung erlitten haben. Meerschweinchen und Mäuse, an welchen positive Resultate erzeugt wurden, sind ja milzbrandempfindlicher als Kaninchen. Dieser Einwand kann leicht durch Untersuchungen an Meerschweinchen gehoben werden. Es ist allgemein bekannt, dass es sehr schwer ist diese Nager gegen Milzbrand zu

schützen. Es ist trotzdem, zuerst WERNICKE, gelungen einige Meerschweinchen gegen Milzbrand immun zu machen. DE NITTIS¹¹² hat diese Entdeckung bestätigt und MARINO konnte in meinem Laboratorium seine Versuche fortsetzen. Der letztgenannte Autor fand eine Methode um Meerschweinchen ohne Mühe zu schützen, wodurch er in den Stand gesetzt war eine ganze Reihe solcher Tiere gegen Milzbrand zu immunisieren. Nach der Einimpfung der Milzbrandbazillen unter die Haut dieser immunisierten Meerschweinchen konnte MARINO eine baldige und sehr starke Phagocytose beobachten. Einige Stunden nach dem Beginne des Experimentes werden sämtliche Bazillen in Leukocyten eingeschlossen. Trotzdem bleibt das Exsudat noch eine Zeitlang vollkommen virulent für andere, normale Tiere derselben Species. Noch 24 Stunden und sogar später nach der Einführung der sporenlosen Milzbrandbazillen unter die Haut genügte ein Tropfen phagocytären Exsudats um frischen Meerschweinchen tödlichen Milzbrand zu geben. Somit muss die Frage der Vitalität und der Virulenz von Phagocyten aufgefressener Bazillen im positiven Sinne entschieden werden.

Diese Milzbrandversuche haben noch eine anderweitige Bedeutung für die allgemeine Frage der erworbenen Immunität. Seit meinen ersten Studien des Milzbrandes habe ich mein Augenmerk auf eine etwaige Bedeutung des Blutserums immunisierter Tiere gerichtet. Schon im Jahre 1886 konnte ich die Thatsache konstatieren¹¹³, dass das Blutserum gut geschützter Hammel einen guten Nährboden für Milzbrandbazillen darstellt, dass aber die letzteren bei Kaninchen keine tödliche Infektion hervorzurufen imstande sind. Daraus schloss ich auf eine Abschwächung der Virulenz unter dem Einflusse des Blutserums immunisierter Tiere. Später hat sich indessen diese Auffassung als unrichtig erwiesen. Die im Blutserum immunisierter Hammel erzeugten Milzbrandbazillen behalten ihre Virulenz, werden aber durch einen eigentümlichen Einfluss der im Serum befindlichen Substanzen in ihrer pathogenen Wirkung verhindert.

Es lag nahe diesem schützenden Einflusse der Körperflüssigkeiten eine weittragende Bedeutung zuzuschreiben, was auch bald von mehreren Seiten mit großem Nachdruck geschah. Man nahm an, dass die Säfte lebender immunisierter Tiere eine schützende Substanz enthalten, welche auf Bakterien einwirkt und dieselben aus mörderischen Parasiten in unschuldige Saprophyten verwandelt. Die letzteren können dann in zweiter Instanz von Phagocyten aufgenommen und definitiv vernichtet werden, wobei diesen Zellen nur eine ganz untergeordnete Rolle zukommen würde.

Die Versuche an gegen Milzbrand immunisierten Meerschweinchen sind imstande die soeben wiedergegebene Ansicht vollständig zu widerlegen. Schon WERNICKE hat bemerkt, dass das Blutserum seiner stark immunisierten Meerschweinchen außer stande war normale Tiere gegen Milzbrand zu schützen. Dies erschien um so auffällender, als viel weniger immunisierte Tauben ein deutlich präventiv wirkendes Serum lieferten. Angesichts der großen allgemeinen Bedeutung dieser Thatsachen, zumal WERNICKE seine Versuche nicht veröffentlicht hat, habe ich DE NITTIS aufgefordert dieselben in meinem Laboratorium zu wiederholen. Der letztgenannte Forscher konnte die Resultate von WERNICKE vollkommen bestätigen, da in seinen Versuchen das Blutserum immunisierter Meerschweinchen keine Wirkung besaß, während dasjenige geschützter Tauben eine solche offenbarte. Nicht befriedigt

durch diese Untersuchungen, habe ich MARINO veranlasst dieselben noch weiter zu führen. Nach vielen vergeblichen Versuchen gelang es MARINO eine gewisse Wirkung des Blutserums gut geschützter Meerschweinchen zu konstatieren. Dazu brauchte er aber eine große Quantität Flüssigkeit — 2 ccm — um in einigen Fällen geimpfte normale Tiere vor tödlichem Milzbrande zu retten. Und dabei war es unvermeidlich diese Menge Blutserum mit der Milzbrandkultur zu vermischen. Impfte MARINO Serum und Kultur auf zwei verschiedenen Stellen des Organismus, so gingen die Meerschweinchen unrettbar an Milzbrandseptikämie zu Grunde.

Nun kam es vor, dass immunisierte Meerschweinchen ein Blutserum lieferten, welches in Uebereinstimmung mit WERNICKE und DE NITTIS gar keine Schutzwirkung aufwies; und trotzdem wurden die unter die Haut solcher Tiere eingeimpften Milzbrandbazillen binnen kurzem von Leukocyten aufgenommen und vernichtet. Subkutane Exsudate dieser Meerschweinchen erwiesen sich für normale Tiere derselben Species als vollkommen virulent und tödlich. In einem solchen Falle ist es nicht möglich eine vor der Phagocytose ablaufende Wirkung der Körpersäfte anzunehmen. Uebrigens, selbst bei Meerschweinchen, deren Blutserum präventiv wirkte, konnte man nicht ernsthaft an einen irgendwie bedeutenden Einfluss der in der Exsudatflüssigkeit gelösten Stoffe denken, da deren Menge zu gering ist im Verhältnis zu 2 ccm, welche notwendig waren, um einen präventiven Effekt bei normalen Tieren zu erzielen.

Die bei Meerschweinchen erhaltenen Resultate stimmen ganz gut mit der ganzen Summe von Thatsachen, welche über die erworbene Milzbrandimmunität anderer Säugetiere gewonnen wurden, überein. Wir haben oben hervorgehoben, dass ich keine Milzbrandseptikämie bei Kaninchen erzielen konnte, welche mit im Blutserum stark immunisierter Hammel kultivierten Milzbrandbazillen geimpft wurden. Später hat es sich herausgestellt, dass dies durch präventive Wirkung des Hammelserums erklärt werden muss. Nun konnte man in anderen Fällen bei immunisierten Hammeln keinen schützenden Einfluss des Blutserums auf normale Tiere wahrnehmen. SOBERNHEIM¹⁴ hat auch gesehen, dass das Blutserum verschiedener, obwohl auf gleiche Weise immunisierter Hammel in Bezug auf seine Präventivwirkung sich verschieden verhält. v. BEHRING¹⁵ hat so wenig von diesem präventiven Einflusse gesehen, dass er das Beispiel der von Hammeln erworbenen Milzbrandimmunität in die Kategorie der phagocytären Immunität einreicht. Um die Bedeutung dieser letzten Thatsache zu würdigen, habe ich nur daran zu erinnern, dass während langer Jahre v. BEHRING die Rolle der Phagoeyten bei der Immunität überhaupt nicht anerkennen wollte.

Die genauere Betrachtung der Vorgänge, welche sich bei der gegenüber Milzbrandbazillen künstlich erworbenen Immunität abspielen, lässt keinen Zweifel darüber, dass es die Phagocytose ist, welche dabei die Hauptrolle erfüllt. Die Eigenschaften der Körperflüssigkeiten, wie die baktericiden, präventiven, agglutinativen und antitoxischen Wirkungen, treten in diesem Beispiele der Immunität ganz in den Hintergrund. Diese Schlussfolgerungen, welche aus dem oben Mitgetheilten schon deutlich hervortreten, lassen sich noch durch andere Thatsachen bekräftigen. In dieser Beziehung sind die Untersuchungen über die Vorgänge bei der Immunität von Ratten gegenüber dem Milzbrande von

hervorragendem Interesse. Es ist nicht nötig hier über die baktericide Wirkung des Rattenserums zu berichten, da diese Frage sicherlich in anderen Abschnitten dieses Handbuchs eine genügende Bearbeitung finden wird. Es ist aber unvermeidlich über die Erscheinungen der erworbenen Immunität der Ratten gegenüber Milzbrandbazillen zu berichten, wie sie von SAWTSCHENKO¹¹⁶ in meinem Laboratorium studiert worden sind. Dieser Forscher konnte weiße Ratten durch Schutzimpfungen gegenüber dem Milzbrande gut immunisieren. Er fand, dass nach subkutaner Einführung von Milzbrandbazillen dieselben nach wenigen (3—5) Stunden von sehr zahlreichen Leukocyten aufgenommen werden. Die aufgefressenen Bazillen bleiben dann längere Zeit lebend und virulent, da es genügt einen Tropfen solchen subkutanen Exsudates an normale Ratten oder Meerschweinchen zu verimpfen, um eine tödliche Milzbrandseptikämie zu erzeugen. Was dabei besonders merkwürdig erscheint, ist die Thatsache, dass die flüssigen Teile des Exsudats keine baktericide Wirkung offenbaren und dass sogar die baktericide Wirkung des außerhalb des Organismus präparierten Blutsersums sich in keiner Weise von derjenigen des Blutsersums normaler, empfänglicher Ratten unterscheidet.

Die Erscheinungen der erworbenen Milzbrandimmunität verschiedener daraufhin untersuchter Tierarten weisen deutlich auf die hervorragendste Bedeutung der Phagoocytose hin. Aber es kann leicht vermutet werden, dass es sich hier nur um ein isoliertes Beispiel handelt und dass in anderen Fällen erworbener Immunität es im Gegenteil die veränderten Körpersäfte sind, welche die Hauptrolle spielen. Da es uns unmöglich ist hier eine große Reihe Infektionskrankheiten vergleichend zu behandeln, wollen wir sofort zu einer solchen übergehen, welche stets den Vertretern der Humoraltheorien der erworbenen Immunität die besten Argumente lieferte. Ich meine die künstliche Infektion, welche bei intraperitonealer Einimpfung Kochscher Choleravibrationen an Meerschweinchen erzielt werden kann. Es gehören dazu bedeutende Mengen stark virulenter Choleravibrationen, da der Organismus normaler Meerschweinchen eine nicht zu unterschätzende natürliche Immunität aufweist. Dank der letzteren, gelingt es sehr leicht diesen Tieren eine erhöhte erworbene Immunität zu verschaffen, wobei man auf sehr verschiedene Weise dieses Ziel erreichen kann.

Nachdem man lange Zeit vergebens nach einer extracellulären Abtötung von Mikroben bei immunen Tieren suchte, gelang es im Jahre 1894 R. PFEIFFER eine solche in der peritonealen Flüssigkeit gegen Choleravibrationen immunisierter Meerschweinchen zu finden. Kurze Zeit nach der Einspritzung einer gewissen Menge stark virulenter und lebhaft beweglicher Choleravibrationen, in die Bauchhöhle solcher Tiere, werden die letzteren in unbewegliche kokkenähnliche Kügelchen verwandelt, wobei eine große Anzahl derselben absterben. PFEIFFER hat diesen Abtötungsvorgang sehr sorgfältig und genau untersucht, weshalb ich vorschlug die ganze Erscheinung unter dem Namen des »PFEIFFERschen Phänomens« in die Wissenschaft aufzunehmen. Diese Erscheinung hat nun seitdem eine große Bedeutung erlangt und sich die größte Aufmerksamkeit der Forscher erworben. Hier müssen wir sie natürlich nur so weit berücksichtigen, als sie auf die Vorgänge der Phagoocytose ein Licht zu werfen imstande ist.

Es ist sehr auffallend, dass die Einführung von Choleravibrationen in die Peritonealhöhle immunisierter Meerschweinchen sofort ein fast

gänzliches Verschwinden der Phagocyten zur Folge hat. Während die Bauchhöhlenflüssigkeit normaler Tiere trübe erscheint infolge einer großen Anzahl verschiedenartiger Leukoocyten, ist das Exsudat der mit Vibrionen infizierten immunisierten Meerschweinchen fast durchsichtig und nur sehr wenig getrübt durch die Vibrionen selbst. Von Leukoocyten bleiben nur die kleinen Lymphocyten, während die Makro- und Mikrophagen aus der Peritonealflüssigkeit verschwinden. Sie sammeln sich zu Klumpen an und bleiben an der Wand der Bauchhöhle, namentlich auf dem Netze haften. Die so veränderten Phagocyten erscheinen ganz oder fast vollständig bewegungslos und unfähig fremde Körper in sich aufzunehmen. Es ist unzweifelhaft, dass diese Zellen, unter dem Einflusse der Einspritzung, eine starke Beschädigung erfahren, die ich unter dem Namen der Phagolyse bezeichnet habe. Ich konnte nun feststellen, dass diese Phagolyse sich in einem ursächlichen Zusammenhange mit der extracellulären Abtötung der Choleravibrionen befindet. Um die letztere aufzuheben, genügt es die Phagocyten der Bauchhöhle vor der Phagolyse zu schützen. Dies gelingt ohne Mühe, wenn man, etwa 24 Stunden vor der Einführung der Vibrionen, in die Bauchhöhle der Meerschweinchen einige cem frisch gekochter Bouillon, physiologischer Kochsalzlösung und dergleichen einspritzt. Dabei kommt es zuerst zu einer heftigen Phagolyse, welche indessen von einer sehr zahlreichen Ansammlung frischer und kräftiger Phagocyten gefolgt wird. Die letzteren erlangen nun eine gewisse Angewöhnung für Insulte und lassen sich nicht leicht am nächsten Tage durch die Einführung der Cholera-kultur beeinflussen. Anstatt sich in Klumpen zu agglutinieren, bleiben die Phagocyten isoliert und gut befähigt ihre Bewegungen auszuführen und die Vibrionen rasch aufzufressen. Es erfolgt somit keine Phagolyse, aber auch keine extracelluläre Verwandlung der Vibrionen in Kügelchen; d. h. kein PFEIFFERSCHES Phänomen. Dieses Experiment habe ich sehr oft wiederholt und zahlreichen Kollegen des PASTEURSchen Instituts demonstriert. Mehrere Forscher, unter welchen ich BORDET⁹⁵, SALIMBENI¹¹⁷, CANTACUZÈNE¹¹⁸ und GARNIER¹¹⁹ nenne, haben in ihren eigenen Versuchen sich von der Richtigkeit meiner Angaben überzeugt. Ich weiß wohl, dass es einigen Beobachtern nicht gelingen wollte die Aufhebung der Phagolyse mit der gleichzeitigen Aufhebung des PFEIFFERSCHEN Phänomens zu erzielen. So konnte ABEL¹²⁰ bei von ihm präparierten Meerschweinchen die Vibrionen zum Teil von Phagocyten aufgenommen, zum Teil aber noch extracellulär verschwinden sehen. Der Grund davon lag aber sicherlich darin, dass ABEL seine Versuche nicht in genügender Anzahl und nicht in den günstigen Bedingungen anstellte. Da R. PFEIFFER einige Zweifel an der Richtigkeit meiner Angaben mir gegenüber äußerte, erklärte ich mich bereit, während meines Aufenthaltes in Berlin im Jahre 1899, ihm meinen Versuch ad oculos zu demonstrieren. R. PFEIFFER musste dazu die nötigen Vorbereitungen machen. Als ich aber in sein Laboratorium kam, um die Demonstration zu machen, wartete ich vergebens auf ihn. Dieser Umstand ist um so mehr zu bedauern, als PFEIFFER in seinem Königsberger Laboratorium vor kurzem eine Arbeit durch seinen Schüler ASCHER⁹⁸ machen ließ, welche gerade die Untersuchung über das Aufheben des PFEIFFERSCHEN Phänomens zum Zwecke hatte. ASCHER konnte indessen meine Angaben nicht bestätigen, was lediglich durch seine Technik erklärt werden kann. Er hat beständig, trotz der Behandlung mit frischer Bouillon, »völlige Auflösung der Bakterien außerhalb der Leukoocyten, dabei allerdings auch Vorhandensein von Granulis in Leuko-

cyten, aber in so relativ geringer Zahl, dass dieses letztere nur als eine nebensächliche Erscheinung gedeutet werden kann, beobachtet. Es ist nicht zu bezweifeln, dass ASCHER in seinen Versuchen die Phagolyse aufzuheben nicht imstande war. Er macht keine Angaben über die Beschaffenheit der aus der Bauchhöhle nach der Choleraeinspritzung entnommenen Exsudate; es ist aber sicher, dass die letzteren entweder durchsichtig oder kaum trübe waren, während bei der richtigen Versuchsanordnung das Exsudat dick und eiterartig aussehen muss. Nur in solchen Fällen wird die Phagolyse vollständig vermieden und die Phagoocytose so komplett wie möglich. Ich kenne diese Erscheinungen seit mehr wie sieben Jahren und bin gerne bereit, sie denjenigen Kollegen zu demonstrieren, welche sich eine eigene Meinung darüber machen wollen.

Uebrigens kann die Phagolyse nicht allein in der Bauchhöhle, sondern auch in den Blutgefäßen aufgehoben werden. In letzterer Beziehung verweise ich auf die Arbeit von LEVADITI⁹⁷, welche er in meinem Laboratorium gemacht hat.

Wir haben schon im vorigen Kapitel gesehen, dass das Blutplasma normaler Tiere keine Mikrocytase enthält. Dies wurde am evidentesten durch die vergleichenden Versuche von GENGOU bewiesen. Nun konnte man denken, dass unter dem Einflusse der Mikroben bei solchen Tieren und noch besser bei immunisierten, die Cytase im Plasma mehr oder weniger reichlich erscheinen wird. Aeltere Versuche von BORDET⁹⁵ lehrten schon allerdings, dass bei gegen Cholera-vibrionen immunisierten Meerschweinchen die ins Blut eingespritzten Vibrionen im Blutplasma keine Verwandlung in Kügelchen erfahren, sondern sehr rasch von Phagoocytan aufgenommen werden. BORDET hat diese Frage indessen nicht weiter verfolgt und sich ausschließlich auf Untersuchung der Blutpräparate beschränkt. Dies war der Grund, warum ich Herrn LEVADITI vorschlug sich eingehender mit diesem Gegenstande zu beschäftigen. Da in einer seiner früheren Publikationen LEVADITI¹²¹ sich sehr entschieden gegen die Cellulartheorie der Immunität ausgesprochen hatte, so wollte ich zugleich ihm Gelegenheit geben einen der wichtigsten und schwierigsten Punkte der Phagoocytanlehre näher zu berühren. Als ausgezeichneter Techniker und überhaupt sehr gut für das Studium der Immunitätserscheinungen vorbereitet, ging LEVADITI ans Werk, wobei ich fortwährend selbst Augenzeuge seiner Untersuchungen sein konnte.

Sogleich nach der Einspritzung einer Cholera-kultur in das zirkulierende Blut gut geschützter Meerschweinchen beobachtet man ein auffallendes Verschwinden von Leukocyten aus dem Kreislaufe. Wie bei der Phagolyse in der Peritonealhöhle, bleiben im kreisenden Blute fast nur noch einzelne kleine Lymphocyten übrig. Uebersaus die meisten anderen weißen Blutkörperchen, d. h. die eigentlichen Blutphagoocytan, verschwinden aus dem peripherischen Blute. Bei Untersuchung des letzteren findet man noch hier und da Cholera-vibrionen, welche indessen kein PFEIFFERSches Phänomen aufweisen, d. h. welche ihre normale Gestalt vollkommen behalten.

Um das Schicksal der aus dem Kreislaufe verschwundenen Phagoocytan zu verfolgen, musste LEVADITI Schnitte aus inneren Organen verfertigen und da konnte er sehen, namentlich in den Lungen, dass verschiedenartige Leukocyten ganze Haufen bildeten und unzweideutige Merkmale der Phagolyse an sich trugen. Die letztere offenbarte sich durch Degeneration des Protoplasma und abnorm starke Färbbarkeit

der Kerne. In dieser Weise angegriffene Phagozyten konnten wenig oder gar keine Vibrionen in sich aufnehmen, wurden aber durch ganze Haufen dieser Bakterien umgeben, welche mehr oder weniger vollständig das PFEIFFERSche Phänomen aufwiesen. Hier handelte es sich sicher um eine extracelluläre Abtötung der Cholera-vibrionen, welche indessen nicht inmitten des Blutplasma, sondern in nächster Nähe der Klumpen von Mikrophagen erfolgte. Der Unterschied dieser Angaben von LEVADITI und die älteren Beobachtungen BORDETS lassen sich ohne Mühe in Einklang bringen. Der letztgenannte Forscher untersuchte ausschließlich das peripherische Blut, in welchem sämtliche freien Vibrionen noch intakt waren, was mit den Wahrnehmungen von LEVADITI durchaus

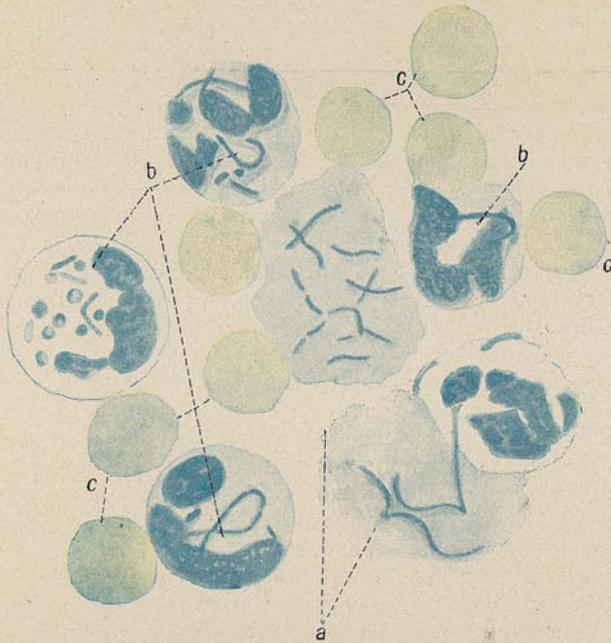


Fig. 3. Schicksal der Cholera-vibrionen fünf Minuten nach deren Einspritzung in den Kreislauf eines stark immunisierten Meerschweinchens. *a* freie Vibrionen; *b* in Mikrophagen eingeschlossene, zum Teil in Kügelchen umgewandelte Vibrionen; *c* rote Blutkörperchen. (Nach einem Präparate des H. LEVADITI.)

übereinstimmt. Der letztere zog aber noch in den Bereich seiner Forschungen die inneren Organe, in welchen das PFEIFFERSche Phänomen zwar außerhalb der Phagozyten, aber doch in deren nächster Nähe stattfand.

In diesem Versuche ist es schon leicht sich von der Zusammengehörigkeit der Phagolyse mit der Körnchenumwandlung der Vibrionen zu überzeugen. Wenn man aber durch vorhergehende Einspritzung frischer körperwarmer Bouillon die Phagolyse ganz oder nur teilweise beseitigt, so findet man dementsprechend keine oder nur wenige in Kügelchen umgewandelte Cholera-vibrionen. Da im Blutstrom die Phagolyse nie so weit geht wie in der Bauchhöhle, so kann man im ersteren beständig eine ergiebige und sehr rasche Phago-cytose beobachten (Fig. 3). Wenn man aber die Phagolyse noch verringert oder gar vollständig beseitigt, so wird man eine überraschend rapide und



zahlreiche Aufnahme der Vibrionen durch Phagoocyten wahrnehmen*). Dabei ist besonders bemerkenswert, dass eine große Anzahl intracellulärer Vibrionen, welche von Mikrophagen aufgefressen wurden, sich in Körnchen verwandelt haben. Man bezeichnet bisweilen diese Erscheinung als PFEIFFERSCHES PHÄNOMEN im Innern von Phagoocyten, wogegen indessen einzuwenden ist, dass das Wesentliche in diesem Phänomen gerade seine extracelluläre Lage ist. Jedenfalls ist es sehr bedeutungsvoll, dass in den Fällen, wo freie im Blutplasma befindliche, und die in Makrophagen aufgenommenen Vibrionen ihre normale Gestalt behalten, nur diejenigen sich in Kügelchen verwandeln, welche von Mikrophagen aufgefressen wurden. Auf diesen Umstand habe ich schon mehrmals als auf eins der wichtigsten Argumente für den Ursprung der Mikrocytase aus Mikrophagen hingewiesen.

Es ist selbstverständlich, dass, wenn man gegenwärtig die Frage über die Lage und den Ursprung der Cytasen wissenschaftlich untersuchen will, es vor allen Dingen notwendig ist die Experimente über das Schicksal der in das Blut immunisierter Tiere eingespritzten Mikroben zu wiederholen. Das sollte auch ASCHER thun, wenn er sich eine richtige Vorstellung von »Leukocyten als Komplementbildner bei der Cholerainfektion« machen wollte. Nun aber konnte er die Versuche von LEVADITI an immunisierten Meerschweinchen nicht nachmachen, weil man das Einspritzen in die Vena jugularis ausführen musste. Diese Technik ist aber wahrhaftig weder schwer, noch stark eingreifend, zumal wenn man bedenkt, dass Tiere kurze Zeit nach der Einspritzung in die Blutbahn getötet werden müssen. Da aber diese Versuche, welche eine der Hauptbasis für die Lehre vom Nichtvorhandensein freier Mikrocytase im Blutplasma bilden, nicht wiederholt wurden, so ist es klar, dass eine Kritik, welche solche Argumente nicht berücksichtigt, nicht angenommen werden kann.

ASCHER hat seine Aufmerksamkeit anderen Thatsachen gewidmet, welche ebenfalls für die Zugehörigkeit der Mikrocytase zu Mikrophagen angeführt worden waren. Wenn, habe ich früher gesagt, die gegen Cholera-vibrionen erworbene Immunität auf den freien, in Körperflüssigkeiten gelösten Substanzen, nicht aber auf Phagoocytose beruht, so muss die Einführung dieser Mikroben in die vordere Augenkammer entweder ein Zuströmen wirksamer Stoffe in dieselbe hervorrufen oder, sollte dies nicht der Fall sein, von einer starken Infektion gefolgt werden. Die auf diese Frage gerichteten Untersuchungen ergaben als Resultat, dass bei immunisierten Meerschweinchen in der vorderen Augenkammer kein PFEIFFERSCHES PHÄNOMEN sich bildet, was aber die Immunität durchaus nicht aufhebt, da sehr viele Leukocyten nach den Cholera-vibrionen in die vordere Augenkammer eindringen und dieselbe dort auffangen und schließlich definitiv abtöten. Diese Thatsache ist sehr oft mit demselben Erfolge wiederholt worden und wurde auch von BORDET durch die direkte Ermittlung bestätigt, da er durch seine Methode leicht

*) Diese mehrmals sehr genau festgestellte Thatsache liefert den besten Beweis für die Unrichtigkeit der Angabe von BRISCOE¹⁰², nach welcher die rasche Phagoocytose resp. das Ausbleiben der extracellulären Verwandlung in Kügelchen der Cholera-vibrionen, welche in die Bauchhöhle gut vorbereiteter Meerschweinchen eingespritzt wurden, auf zu geringen Flüssigkeitsgehalt des peritonealen Exsudates zurückgeführt werden muss. Im Blute fehlt es nicht an Plasma und trotzdem bleibt das PFEIFFERSCHE PHÄNOMEN aus, während die Phagoocytose mit einer außerordentlichen Schnelligkeit erfolgt.

bestimmen konnte, dass im Augenwasser immunisierter Tiere weder Cytase, noch Fixatoren vorhanden sind. Nun hat ASCHER auch diese Versuchsreihen nicht wiederholt, weil a priori es nicht zu erwarten war, dass in der vorderen Augenkammer große Mengen von Cytasen »bei eigenartigen Zirkulationsverhältnissen« vorkommen könnten und weil »nur geringe Reizungen an dieser Stelle genügen, um eine große Menge Leukocyten anzulocken«. Gerade die Thatsache, dass der Organismus sich so leicht mit diesen Phagoeyten gegen Mikroben schützt (da ja die Immunität nach der Infektion der vorderen Augenkammer bestehen bleibt), spricht für die wichtige Rolle dieser Zellen. Uebrigens ist die Meinung ASCHERS, dass Zirkulationsverhältnisse den Zufluss der Cytasen in die vordere Augenkammer unmöglich machen, nicht richtig. LEVADITI⁶¹ hat noch vor der Publikation ASCHERS durch direkte Versuche nachgewiesen, dass das Augenwasser leicht Cytase enthalten kann, wenn man einige Zeit vorher dieselbe in den Kreislauf desselben Tieres eingeführt hat. Wenn es somit in der vorderen Kammer keine Cytase giebt, so rührt es nur von deren Nichtvorhandensein im Blutplasma her. Die sehr untergeordneten Erscheinungen der Bakteriolyse im Augenwasser außerhalb des Organismus lassen sich auf gleiche Stufe stellen, wie die analogen Vorgänge in der physiologischen Kochsalzlösung und vielen anderen Flüssigkeiten und sind lange nicht mit den Erscheinungen im Blutserum zu vergleichen.

Die Einführung der Choleravibrionen in die Oedemflüssigkeit oder in das subkutane Gewebe von immunisierten Tieren wird ebenfalls nicht vom PFEIFFERSchen Phänomen gefolgt, wie ich es bereits seit Jahren nachgewiesen habe. Diese Thatsache ist oftmals bestätigt worden. ASCHER hat die betreffenden Versuche wiederholt und ist zu dem Schlusse gekommen, dass »im Oedem ganz geringfügige« Mengen von Cytasen (Komplementen) vorhanden sind, was er ebenfalls den Zirkulationsverhältnissen zuschreibt, obwohl es von LEVADITI direkt nachgewiesen wurde, dass ins Blut eingespritzte Cytase in die Transsudate übergeht. Auf der andern Seite hat CANTACUZÈNE¹¹⁸ nachgewiesen, dass es genügt unter die Haut eine Anzahl beschädigter Leukocyten einzuführen, um das PFEIFFERSche Phänomen sehr ausgesprochen zu erhalten. Was dagegen die Verhältnisse im Unterhautgewebe immunisierter Meerschweinchen, denen man keine fertigen Leukocyten vorher eingeführt hat, betrifft, so ist es bereits von vielen Forschern einstimmig festgestellt worden, dass dabei keine extracelluläre Abtötung, sondern eine sehr starke Phagoeytase zustande kommt. ASCHER weicht von mir auch in dieser Beziehung ab, indessen gesteht er selbst, dass unter der Haut die Verwandlung in Körnchen langsam und in geringem Maße erfolgt, da er nach 5 und sogar nach circa 24 Stunden noch nicht transformierte Vibrionen auffand. Wenn es ihm nicht gelingen wollte eine ergiebige Phagoeytose zu beobachten, so ist dieses negative Resultat nicht im geringsten in Frage zu stellen, die von mehreren Forschern oft wahrgenommene starke Aufnahme der Vibrionen durch Leukocyten zu widerlegen. Diese Thatsache ist zu sicher festgestellt worden, um durch einige missglückte Versuche in Zweifel gesetzt zu werden.

Die für Choleravibrionen konstatierten Ergebnisse sind von mir und einigen meiner Schüler auch auf andere Vibrionen ausgedehnt worden. So konnte ich⁽¹²²⁾ nachweisen, dass der Untergang der Vibrionen von GAMALEIA (*Vibrio Metchnikovii*) im Organismus immunisierter Meerschweinchen das Werk von Phagoeyten ist. SANARELLI¹²³ hat darüber

weitere Feststellungen gemacht. Ähnliche Resultate sind von MESNIL¹²⁴ bei Untersuchung der Vibrionen von Massaua erhalten worden. Wenn die Vibrionen nicht extracellulär durch bei Phagolyse ausgeschiedene Mikrocytase abgetötet werden, so gehen sie im Innern der Phagoocyten zu Grunde. Der letztere Fall bildet die allgemeine Regel, welche auch für die vordere Augenkammer und für Transsudate ihre Giltigkeit bewahrt.

Nun wissen wir seit den Untersuchungen von BORDET, dass Vibrionen bei immunisierten Tieren durch Cytase abgetötet werden, welche indessen der Hilfe von einer anderen Substanz bedürfen, die wir als Fixator bezeichnet haben. Bei gegen Cholera geschützten Tieren handelt es sich um einen Cholerafixator. Es ist eine lösliche Substanz, welche sich nicht nur innerhalb der Zellen, sondern auch in den Körpersäften befindet. Sie kann in der Oedemflüssigkeit, im Plasma der Exsudate und des Blutes leicht nachgewiesen werden, so dass es keinem Zweifel unterworfen werden kann, dass sie einen Teil der Körpersäfte bildet. Der Cholerafixator, wie die Fixatoren überhaupt, ist hitzebeständiger als die Cytasen und unterscheidet sich in mancher anderen Beziehung von den letzteren.

Der Cholerafixator hat eine große Affinität zu Vibrionen, mit welchen er sich bindet, und obwohl er eine große Rolle in der Verteidigung des Organismus spielt, so ist er doch nicht imstande Cholerafixatoren zu beschädigen. Es ist genügend bekannt, dass mit dem spezifischen Fixator durchtränkte Vibrionen leben und sich vervielfältigen können. Sie sind auch imstande normalen Tieren tödliche Krankheit zu geben. Da der Cholerafixator aber eine notwendige Bedingung für die Wirkung der Mikrocytase darstellt, so muss man ihm eine große Bedeutung vindizieren. Man könnte die Wirkung verschiedener Faktoren bei der Choleraimmunität in der Weise formulieren, dass man den ersten Impuls in der Durchtränkung des Fixators erblickte, welchem dann in zweiter Linie die Verwandlung in Körnchen, resp. das Abtöten der Vibrionen durch Mikrocytase außerhalb oder innerhalb der Phagoocyten folgte. So ist die Sache auch wirklich oft aufgefasst worden.

Nun ist es möglich sich durch direkte Ermittlungen von der relativen Bedeutung des in Körpersäften kreisenden Fixators und der an Phagoocyten gebundenen Mikrocytase zu überzeugen. Es ist oft beobachtet worden, dass stark gegen Cholerafixatoren immunisierte Tiere doch an Choleraepidemie sterben können und dies zu einer Zeit, als ihre Körpersäfte eine reichliche Menge spezifischen Fixators enthalten. Diese Thatsache ist auch von PFEIFFER¹²⁵ wahrgenommen worden, welcher sah, dass einige seiner hochimmunisierten Meerschweinchen nach einer Einverleibung von Cholerafixatoren starben, wobei in ihren Säften diese Bakterien zahlreich waren, trotzdem dass das Blutserum derselben Tiere eine starke schützende Wirkung bei normalen Meerschweinchen offenbarte. Daraus ist zu schließen, dass das reichliche Vorhandensein vom Fixator noch nicht genügt, um Tieren Immunität zu sichern.

Auf der anderen Seite wissen wir zur Genüge, dass das Fehlen des spezifischen Fixators in Körpersäften die Phagoocytose nicht hindert und die Immunität nicht aufhebt. Wir haben schon oben hervorgehoben, dass das Augenwasser immunisierter Tiere gewöhnlich frei vom Fixator ist. Diese Thatsache ist von BORDET¹²⁶ durch direkte Versuche bezüglich der gegen Cholerafixatoren immunisierten Meerschweinchen ermittelt worden. Nun ist dieses Fehlen nicht imstande, eine reichliche

Einwanderung der Leukocyten in die mit Cholera-vibrionen infizierte vordere Augenhöhle, resp. das Auffressen und die intraphagocytäre Abtötung dieser Mikroben zu verhindern.

Drehen wir den Versuch in der Weise um, dass wir die Phagocytose auf einige Zeit unmöglich machen oder nur verlangsamen, ohne die Wirkung des in Körpersäften kreisenden Fixators zu berühren, so wird die Immunität aufgehoben und gut immunisierte Tiere sterben an Cholera-peritonitis. Diese Thatsache ist durch genaue in meinem Laboratorium von CANTACUZÈNE¹¹⁸ ausgeführte Experimente festgestellt. Er hat zunächst nachgewiesen, dass die Einspritzung der Opiumtinktur eine Narkose der Meerschweinchen und zugleich die Unbeweglichkeit der Leukocyten zur Folge hat. Darauf konstatierte er, dass gut immunisierte Meerschweinchen, welche dem Einflusse des Opiums ausgesetzt und mit Cholera-vibrionen infiziert wurden, an allgemeiner Infektion, resp. Intoxikation zu Grunde gingen. Bei diesen narkotisierten Tieren fand sowohl die Erweiterung der Blutgefäße, als eine ausgesprochene Hyperleukocytose des Blutes statt. Aber die Diapedese weißer Blutkörperchen erfolgte nicht während einiger Stunden nach der Darreichung der Opiumtinktur. Die kurze Periode der Untätigkeit der Phagocytose bei Meerschweinchen, deren Säfte reichliche Mengen Fixators enthielten, genigte schon, damit die Vibrionen sich vermehrten und Oberhand gewannen. Aus ihrem Schlafe aufgeweckt, fangen nun die Phagocyten an, die sehr zahlreichen Cholera-vibrionen aufzufressen; sie können auch das Leben der Tiere etwas verlängern, sind aber nicht mehr imstande, den Tod zu verhindern.

Es muss somit angenommen werden, dass in den Fällen, wo stark immunisierte Tiere, trotz des reichlichen Vorhandenseins vom Fixator, doch zu Grunde gehen, dies geschieht durch das Ausbleiben oder die Unvollständigkeit der Phagocytose. Der letzteren muss folglich eine ganz hervorragende Bedeutung bei der erworbenen Immunität gegenüber Cholera-vibrionen zugeschrieben werden.

Da aber die Rolle des Cholerafixators, obwohl er allein nicht genügt um die Immunität zu sichern, doch eine sehr bedeutende ist, so muss die Frage aufgeworfen werden, in welcher Beziehung dieser Faktor zu zelligen Elementen überhaupt und zu Phagocyten insbesondere steht. Dass der Cholerafixator, wie die Fixatoren überhaupt, zelligen Ursprungs ist, darüber konnte man natürlich keinen Zweifel haben. Mit dem Studium dieser Fragen beschäftigt, haben PFEIFFER & MARX¹²⁷ die wichtige Thatsache entdeckt, dass der Cholerafixator von blutbildenden Organen erzeugt wird. Um dies festzustellen, haben sie Kaninchen durch Hitze abgetötete Cholera-kulturen subkutan eingeführt und daraufhin die schützende Wirkung des Blutes, resp. der Extrakte verschiedener Organe genau bestimmt. Da die Leukocytenschichte des Blutes, sowie die aus Peritonealexsudaten entnommenen weißen Blutkörperchen keinen nennenswerten präventiven Einfluss aufwiesen, so glauben PFEIFFER & MARX, dass diese Zellen an der Bildung der präventiven Substanz nicht beteiligt sind. Dagegen konnten sie feststellen, dass der Milzextrakt ihrer Tiere, zur Zeit als das Blutserum noch keine präventive Wirkung besitzt, imstande ist, frische Tiere gegen Cholera-peritonitis zu schützen. Aus dieser Thatsache schließen PFEIFFER & MARX, dass die Milz das Hauptcentrum der Bildung des schützenden Antikörpers darstellt. Um diese Annahme zu prüfen, haben diese Autoren entmilzte Kaninchen mit abgetöteten Cholera-kulturen behandelt. Da aber bei denselben das Blut-

serum eine ebensolche schützende Wirkung wie dasjenige der nicht entmilzten Tiere besaß, so kamen PFEIFFER & MARX zu dem Schluss, dass Lymphganglien und das Knochenmark ebenfalls zur Erzeugung des Choleraantikörpers dienen können. Sie formulieren ihre Ansicht in der Weise, dass sie die Bildung dieser schützenden Substanz den blutbildenden Organen zuschreiben.

Fast zu gleicher Zeit hat WASSERMANN mit TAKAKI¹²⁸ nachgewiesen, dass die präventive Substanz des Blutserums, welche frische Tiere gegen Infektion mit Typhusbacillus schützt, ihre Entstehung dem Knochenmark, der Milz, den Lymphdrüsen und dem Thymus verdankt. Andere daraufhin untersuchte Organe haben sich dagegen in dieser Beziehung als vollkommen unwirksam bewiesen.

DEUTSCH¹²⁹ hat in meinem Laboratorium diese Versuche wiederholt und konnte leicht bestätigen, dass die Milz das Hauptcentrum der Bildung des Typhusantikörpers repräsentiert. Bei entmilzten Tieren konnte er, ebenso wie PFEIFFER & MARX, schützendes Blutserum erhalten, wobei das Knochenmark die größte Menge des Antikörpers lieferte. Nur in den Fällen, wenn Tiere nicht vor der Einführung der Typhusbazillen, sondern einige (3—5) Tage nachher entmilzt wurden, erwies sich die Quantität der schützenden Substanz als viel geringer.

Die Gesamtsumme der Erscheinungen, welche die Ausscheidung des präventiven Antikörpers einleiten, muss derart gedeutet werden, dass Mikroben bald nach ihrer Einführung in den tierischen Organismus von Phagozyten aufgefressen und daraufhin größtenteils in die Milz, zum Teil aber auch in andere phagozytäre Organe transportiert werden. Bei entmilzten Thieren wandern die mit Mikroben beladenen Phagozyten in andere phagozytäre Herde (Lymphdrüsen, Knochenmark u. dergl.) ein. Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, dass es nicht die ständigen Elemente dieser Organe, sondern die in dieselben eingewanderten Leukozyten (zum größten Teil Mikrophen) sind, welche die schützenden Substanzen erzeugen.

In seiner bereits citierten, im Laboratorium PFEIFFERS ausgeführten Arbeit bestreitet ASCHER diese Annahme, indem er die Leukozyten als durchaus ausgeschlossen von der Antikörpererzeugung betrachtet. Nun hat er aber die Thatsache nicht berücksichtigt, dass die blutbildenden Organe, welche diese Stoffe liefern, große Ansammlungen von Leukozyten enthalten und namentlich außer Auge gelassen, dass die Milz in der Periode der Antikörperbildung eine große Menge eingewanderter Leukozyten enthält. Die letztere Thatsache ist in meinem Laboratorium von MARINO (in einer noch nicht veröffentlichten Arbeit) für Kaninchen bestätigt worden, welche nach dem Vorgange von PFEIFFER & MARX mit abgetöteten Choleraulturen subkutan behandelt wurden. Es wird demnach um so wahrscheinlicher, dass gerade Phagozyten, welche Mikroben auffressen und daraufhin in die Milz und andere blutbildenden Organe einwandern, es sind, welche die präventive Substanz absondern.

Es lässt sich leicht nachweisen, dass Fixatoren wirklich eine Ausscheidung der Phagozyten darstellen. Die beste Stütze für diese Annahme ist durch die Versuche von PFEIFFER & MARX selbst geliefert. Diese Forscher haben festgestellt, dass Milzextrakte ihrer gegen Cholerainfektion geschützten Kaninchen Cholera-vibrionen zu einer Zeit in Körnchen verwandeln, als das Blutserum noch nicht imstande ist, das PFEIFFERSche Phänomen auszulösen. Da aber diese Kügelchenbildung das beste Zeichen vom Vorhandensein des spezifischen Fixators ist, so

ist es unzweifelhaft, dass der letztere in der Milz gebildet wird und zwar höchst wahrscheinlich aus dorthin eingewanderten Leukocyten.

Eine ganze Reihe genau festgestellter Ergebnisse führt uns zu folgender Auffassung der Rolle der Phagoocyten bei der gegen Mikroben erworbenen Immunität. Diese empfindlichen und mit beweglichem Protoplasma versehenen Elemente wenden sich mit großer Schnelligkeit nach den Orten, wo Mikroben in den Organismus auf irgend welchem Wege gelangt sind. Nach deren Auffressen werden sie in den weitaus meisten Fällen intracellulär verdaut, wobei zwei Enzyme thätig werden: die Mikrocytase, das definitiv verdauende Ferment, und die Fixatoren, welche diese Verdauung in irgend welcher Weise vorbereiten. Von diesen beiden Enzymen zeigt die Mikrocytase insofern konstantere Verhältnisse, als dieselbe viel inniger mit dem Phagoocytenleibe verbunden bleibt und auch in ihrer Quantität nur wenig wechselt. Es ist zuerst von BORDET¹²⁶ nachgewiesen worden, dass die Menge der Alexine in den Blutseris normaler und gegen Choleravibrionen immunisierter Tiere ungefähr die gleiche ist. Die Fixatoren zeichnen sich dagegen durch die Leichtigkeit, mit welcher sie die sie bildenden Phagoocyten verlassen und in die Körpersäfte übergehen, und auch durch deren sehr starke Produktion bei immunisierten Tieren aus. Während es im Blutserum normaler Tiere nur in einzelnen Fällen gelingt deutlich auf Mikroben wirkende Fixatoren zu finden, ist nichts leichter, als dieselben in den Körperflüssigkeiten geschützter Tiere nachzuweisen.

Es ist nicht schwer zu begreifen, dass die Zellentätigkeit bei erworbener Immunität eine erhöhte ist. Sie offenbart sich in der größeren Reaktionsfähigkeit derjenigen Elemente, welche im Kampfe gegen Mikroben die Hauptrolle spielen. Bei Infektionskrankheiten sind es nun die Phagoocyten, welche bei der erworbenen Immunität anstatt vor Mikroben zu fliehen sich denselben nähern und sie schnell abtöten, indem sie eine große Menge Fixatoren erzeugen, welche den bakterientötenden Cytasen den Weg ebnen.

Die in den vorhergehenden Zeilen zusammengefassten Resultate sind auf Grund der Betrachtung von zwei extremen Beispielen erworbener Immunität gewonnen worden. Auf der einen Seite haben wir die Immunität gegenüber Milzbrandbazillen, auf der andern — diejenige gegenüber Choleravibrionen berücksichtigt. Die erstere zeichnet sich durch Mangel, die zweite dagegen durch Ueberfluss freier Fixatoren aus. Weitaus die meisten anderen Beispiele erworbener Immunität lassen sich ohne Zwang zwischen die beiden Extreme einschieben. Während die Immunität gegenüber einigen Bakterien, wie z. B. gegenüber Streptokokken, Schweinerotlauf- und Pyocyaneusbazillen sich enger an die Milzbrandimmunität anschließt, lässt sich die Immunität gegenüber einigen anderen Mikroben, wie z. B. gegenüber Typhusbacillus, in eine innigere Beziehung zu derjenigen gegenüber Choleravibrionen stellen. Es ist nicht nötig, hier in die Details dieser Beispiele einzugehen. Nur müssen wir hervorheben, dass das typische PFEIFFERSche Phänomen nur bei Cholera- und einigen analogen Vibrionen zu beobachten ist. Selbst in dieser Gruppe giebt es Repräsentanten, welche sich in dieser Beziehung abweichend verhalten. So verwandelt sich der *Vibrio Gamaeleia* nur wenig oder gar nicht in Kügelchen. Bei Typhus- und Colibazillen ist eine solche Verwandlung ebenfalls unvollständig; bei sämtlichen anderen daraufhin untersuchten Bazillen fehlt sie dagegen mehr oder weniger vollkommen. Die Phagocytose lässt sich dagegen

in sämtlichen Fällen feststellen, auch in solchen, wo das PFEIFFERSche Phänomen am stärksten ausgesprochen ist. Wenn die Peritonealflüssigkeit eingimpfter Tiere nur freie Kügelchen aufweist, braucht man nur das Tier zu opfern und die Peritonealwandungen zu untersuchen, um, nach den Ergebnissen von MAX GRUBER¹³⁰ und CANTACUZÈNE¹¹⁸, sofort eine starke Phagocytose wahrzunehmen.

Es ist einigemal versucht worden nachzuweisen, dass die Reaktion seitens der Phagocyten nur dann möglich ist, wenn pathogene Mikroben vorher durch rein humorale Einflüsse in Klümpchen zusammengeballt, agglutiniert oder wenigstens in ihrer Beweglichkeit geschädigt werden. Es ist nicht zu leugnen, dass in den Flüssigkeiten von Tieren, welche eine antibakterielle Immunität erworben haben, in der Regel solche Agglutinine vorkommen. MAX GRUBER¹³⁰ glaubte sogar, dass diese Substanzen nichts anderes sind, als immunisierende Stoffe, oder Fixatoren, deren Einwirkung eine unumgängliche Vorbedingung für die Thätigkeit der baktericiden Substanzen (Alexine) darstellt. Wir brauchen hier nicht näher in dieses Thema einzugehen, zumal dasselbe in einem anderen Abschnitte dieses Handbuches ausführlich behandelt wird, und begnügen uns nur mit der Bemerkung, dass die Rolle der Agglutination von Mikroben in der erworbenen Immunität nur eine ganz untergeordnete ist. Seit mehr als zehn Jahren haben wir bereits den Nachweis geliefert¹³¹, dass es Fälle giebt, wo es bei immunisierten Tieren zu keiner Agglutination der bezüglichen Infektionserreger kommt und wo trotzdem die Körpersäfte eine ausgesprochene Präventivwirkung ausüben. Gegenwärtig wird es wohl allgemein angenommen, dass Agglutinine und Fixatoren zwei verschiedene Substanzgruppen darstellen, wie es noch kürzlich von A. WASSERMANN für *Bacillus pyocyaneus* festgestellt worden ist.

Es ist möglich, dass unbeweglich gemachte und zu Haufen vereinigte Bakterien leichter von Phagocyten aufgenommen werden, indessen bildet dieser Umstand keine notwendige Vorbedingung für das Auffressen, resp. Verdauen der Mikroben im Innern der Zellen. Auch muss es betont werden, dass in einigen Fällen, wie z. B. bei gegen Cholera-vibrio immunisierten Pferden, die Exsudatflüssigkeit nur dann in stande ist diese Bakterien zu agglutinieren, wenn dieselbe außerhalb des Organismus der Einwirkung des Sauerstoffes ausgesetzt worden war. Diese Thatsache ist mit Sicherheit von SALIMBENI¹¹⁷ festgestellt worden.

Man glaubte ferner, dass bei der erworbenen Immunität die Phagocytose nur durch ein vorhergehendes Unschädlichmachen der Toxine ermöglicht wird. Nach der Entdeckung des antitoxischen Vermögens des Blutserums immunisierter Tiere durch VON BEHRING und KITASATO schien es sehr wahrscheinlich, dass pathogene Bakterien im Tierkörper zuerst ihrer Toxine beraubt werden. Ihrer Hauptwaffe verlustig geworden, verfallen diese Mikroben ohne Mühe den Angriffen seitens der Phagocyten. Eine ganze Reihe genau festgestellter Thatsachen zeigte indessen bald, dass diese Hypothese unrichtig ist. Die Körpersäfte solcher Tiere, welche gegen Infektion mit Bakterien eine solide Immunität erworben haben, zeichnen sich durch Mangel irgend welcher antitoxischen Kraft aus, wie ich es für den *Coccobacillus* der Pneumoenteritis der Schweine nachgewiesen habe¹³¹. Mit dieser Thatsache steht diese andere in vollkommenem Einklange, dass gegen lebende Bakterien immunisierte Tiere eine hohe Empfindlichkeit für entsprechende Toxine aufweisen. Von CHARRIN & GAMALEÏA¹³³ zuerst festgestellt, wurde dieses

an sich paradox klingende Factum namentlich durch ausführliche und genaue Versuche von R. PFEIFFER an Cholera-vibrionen bestätigt.

Es muss somit angenommen werden, dass die Immunität, welche gegen lebende Bakterien erworben wurde, durchaus nicht auf einer antitoxischen Kraft der Körperflüssigkeiten beruht.

Die einzige Erscheinung, welche bei dieser Art der Immunität ganz konstant vorkommt, ist die erhöhte Phagocytose, wie es durch eine große Reihe genau festgestellter Thatsachen dokumentiert wurde. Man mag irgend eine Bakterienart nehmen, welcher gegenüber der Organismus immunisiert werden kann; in keinem einzigen Falle wird die Phagocytose ausbleiben. Selbst bei gegenüber tierischen Mikroben immunisierten Tieren, wie z. B. bei der erworbenen Immunität gegenüber Trypanosomen, wie es aus den genauen Feststellungen von LAVERAN & MESNIL⁸⁹ hervorgeht, werden diese Geißelinfusorien durch Phagocyten aufgefressen.

Es wird nicht mehr bestritten, dass es bei der erworbenen Immunität gegen Mikroben sich um eine Erhöhung der cellulären Reaktionsthätigkeit handelt. Lebende Zellelemente, unter dem Einflusse der Schutzimpfungen, erlangen die Fähigkeit mit großer Energie ihre Funktionen auszuüben. Es wird auch kaum mehr bezweifelt, dass es Phagocyten sind, welche dabei wirksam sind. Die Thatsache, dass sogar die in Körperflüssigkeiten kreisenden Fixatoren ein Ausscheidungsprodukt phagocytärer Organe darstellen, hat für diese Ansicht eine neue Stütze geliefert. Nun wollte man Auskunft darüber haben, ob bei der erworbenen Immunität gegen Mikroben nicht nur die exkretorische, sondern auch die phagocytäre Rolle lebender Zellen namhaft erhöht wird. DENYS & LECLEF¹³⁴ glaubten diese schwierige und delikate Frage durch ihre Untersuchungen an gegen Streptokokken immunisierten Tieren in negativem Sinne entscheiden zu können. Sie beobachteten die Wirksamkeit der Leukocyten solcher Tiere außerhalb des Organismus und sahen dabei, dass sie nur in Gegenwart immunen Serums gierig Streptokokken auffraßen. Sobald sie in normales Blutserum gebracht wurden, hörte die Phagocytose so gut wie gänzlich auf.

Bekanntlich wird die Phagocytose unter den künstlichen Bedingungen außerhalb des Organismus so sehr modifiziert, dass bindende Schlüsse daraus unmöglich gezogen werden dürften. Viel sicherer sind die Thatsachen, welche man im lebenden Organismus wahrnimmt. Nun giebt es Beispiele genug, wo immunisierte Tiere eine nur schwache oder sogar gar keine schützende Wirkung ihrer Flüssigkeiten aufweisen, wogegen die Phagocytose sehr deutlich erhöht wird.

Um sich in dieser wichtigen Frage genauer zu unterrichten, wird man kaum besser thun, als diejenigen Fälle erworbener Immunität zu berücksichtigen, welche nicht auf Einführung spezifischer Mikroben, resp. deren Produkte, sondern auf indifferente Flüssigkeiten, wie physiologische Kochsalzlösung oder Bouillon, erfolgen.

KLEIN¹³⁵ war es, welcher zuerst darauf hinwies, dass man Meerschweinchen gegen Cholera-peritonitis nicht nur mit Cholera-vibrionen, sondern auch mit beliebigen anderen Mikroben (*Vibrio Finkler* und *Prior* u. s. w.) schützen kann. ISSAEFF¹³⁶ hat darauf, unter PFEIFFER'S Leitung, diese Frage in Angriff genommen. Er konnte nicht nur die Angaben von KLEIN bestätigen, sondern ihnen noch andere wichtige Thatsachen beifügen. Eine 24 Stunden vor der Infektion mit Cholera-vibrionen vorgenommene Tuberkulineinspritzung verleiht Meerschweinchen

einen mehrere Tage dauernden Schutz. Eine ähnliche, obwohl etwas schwächere präventive Wirkung wird durch Einspritzungen von Nukleinsäurelösung (2%), von normalem Menschenserum, Bouillon, Urin und physiologischer Kochsalzlösung erzielt.

Es ist unmöglich anzunehmen, dass diese Flüssigkeiten irgend einen schädlichen Einfluss auf die Bakterien ausüben könnten. Im Gegenteil, die Bouillon stellt sogar einen sehr guten Nährboden für diese Mikroben dar. Eine antitoxische Wirkung muss ebenfalls ausgeschlossen werden. Der schützende Effekt der genannten Flüssigkeiten beruht vielmehr auf der Steigerung der Phagozytose. Die präventiven Einspritzungen haben eine sehr starke Leukocytenwanderung in die Bauchhöhle zur Folge, wobei gerade die polymorphkernigen Mikroorganismen die Hauptrolle spielen. Sobald diese Zellen in Berührung mit eingeführten Bakterien gelangen, werden die letzteren gierig aufgenommen und intracellulär verdaut. ISSAEFF hat festgestellt, dass dabei die Schnelligkeit des Vibrionenvernichtungsprozesses im Organismus eine außerordentliche ist. Schon gleich nach der Injektion beobachten wir eine stark ausgesprochene Phagozytose. Die Mikrobenzahl ist eine enorme, die der Leukocyten ebenfalls. Die letzteren sind mit Bazillen überfüllt. (l. c. S. 324.)

Zweifellos sind diese Beispiele erworbener Immunität ausschließlich das Werk der Phagozyten, wie es übrigens auch allgemein anerkannt wird. Die Resultate ISSAEFFS sind auch mehrmals bestätigt und auf andere Bakterien erweitert worden. So konnte FUNK¹³⁷ dieselben Erscheinungen nach der Einführung von Typhusbazillen in die Bauchhöhle mit verschiedenen Flüssigkeiten vorbereiteter Meerschweinchen wahrnehmen. BORDET¹³⁸ hat dasselbe bei der Streptokokkeninfektion und ich⁵⁹ bei der Einspritzung von Pestbazillen beobachtet.

Ohne die phagozytäre Ursache dieser Art der Widerstandsfähigkeit des Organismus anzuzweifeln, glaubt PFEIFFER, dass es sich in diesen Fällen nicht um echte Immunität, sondern um Erscheinungen der Resistenz handelt. Die Terminologie hat in dieser Angelegenheit indessen keine prinzipielle Bedeutung. Die Wahrheit ist einfach die, dass ein im Grunde empfänglicher Organismus durch eine erhöhte Phagozytenthätigkeit vor einer tödlichen Krankheit mit Sicherheit geschützt werden kann.

Unter den Flüssigkeiten, welche einen solchen Einfluss ausüben imstande sind, spielen normale Sera eine hervorragende Rolle. Jedes normale Serum, hat eine mehr oder weniger ausgesprochene Schutzwirkung; nur ist die letztere nicht spezifisch und bedarf stets verhältnismäßig großer Mengen Flüssigkeit (0,5—1 cm). Spezifische Sera üben dagegen schon eine starke Wirkung aus, wenn sie in viel geringerer Quantität präventiv eingespritzt werden. Dabei kann man ganz ähnliche Erscheinungen im Organismus wahrnehmen. Solche Sera wirken ebenfalls sehr stimulierend auf die Phagozytenreaktion; daneben aber üben sie auch einen unmittelbaren Einfluss auf pathogene Bakterien aus, welche sich mit spezifischen Fixatoren (oder Ambozeptoren) beladen und in der großen Mehrzahl der Fälle auch zu Haufen agglutiniert werden. Solche Mikroben können bisweilen ihre volle Beweglichkeit bewahren und sich auch in normaler Weise vermehren; sie behalten auch ihre ursprüngliche Virulenz. Trotzdem verfallen sie der Fressthätigkeit der Leukocyten, in deren Innerem sie definitiv vernichtet werden. Manche spezifischen Sera sind auch mehr oder weniger baktericid, wobei die Cytasen (Alexine oder Komplemente) diese mikrobientötende Wirkung ausüben. Aber auch in solchen Fällen erfüllen die Phagozyten eine

bedeutende Rolle, wie aus Untersuchungen über den Einfluss der Narkose deutlich hervorgeht. CANTACUZÈNE¹⁴⁸ injizierte Meerschweinchen, welche vorher mit einer nicht tödlichen Menge Opiumtinktur behandelt wurden, Choleravibrionen und spezifisches antibakterielles Serum. Unter dem Einflusse des letzteren verwandelten sich die Vibrionen binnen kurzen in Körnchen, wovon viele zu Grunde gingen. Die, infolge der narkotischen Wirkung des Opiums, verzögerte Leukocytose genügte aber, um Vibrionen Ueberhand zu verschaffen. Dieselben entzogen sich der Phagocytose, vermehrten sich in der Bauchhöhlenflüssigkeit und verursachten den tödlichen Ausgang bei Meerschweinchen. Aehnliche Resultate wurden von GEORGIEWSKY¹³⁹ in Bezug auf die Bazillen des blauen Eiters erhalten. Mit Opiumtinktur vorbehandelte Meerschweinchen gingen regelmäßig zu Grunde, trotz der Einspritzung spezifischen Serums, welches vollkommen genügte, um normale Tiere derselben Species vor der Pyocyaneusinfektion zu schützen.

Aus diesen Versuchen geht es mit Deutlichkeit hervor, dass der direkte Einfluss der im spezifischen Serum vorhandenen Substanzen allein nicht genügt, um dem Organismus erworbene Immunität zu verschaffen. Dazu gehört noch die Beihilfe der Phagocyten. Theoretisch ist es denkbar, dass sehr stark baktericide Sera für sich allein imstande sein könnten sämtliche Bakterien sofort abzutöten, ohne irgend einer Mitwirkung des Organismus zu bedürfen. Nur solche Fälle könnte man als wirklich passive Immunität bezeichnen. In der Wirklichkeit aber ist dieses Ideal nicht erreicht worden, so dass die bekannten Beispiele erworbener Immunität, welche durch spezifische Sera erzielt wurden, auf kumulativer Wirkung eingespritzter Antikörper und lebender Reaktionskräfte des Organismus beruhen.

Es darf nicht außer acht gelassen werden, dass in den Fällen, wo das spezifische Serum seine bakterientötende Wirkung offenbart, die letztere auf Cytase zurückgeführt werden muss, so dass in den idealen Beispielen, wo die durch Serum erzielte Immunität ausschließlich als passiv bezeichnet werden muss, die Widerstandsfähigkeit des Organismus nicht durch eigene Phagocyten, sondern durch die phagocytären Produkte anderer Individuen verursacht wird.

Die große Bedeutung der Phagocytose erhellt nicht nur aus der näheren Betrachtung der erworbenen Immunität gegenüber Bakterien, sondern ebenfalls aus der genaueren Analyse der künstlichen Widerstandsfähigkeit gegen Gifte. Das beste in dieser Beziehung bekannte Beispiel liefert uns die gegen Arsenisulfid durch BESREDKA¹⁴⁰ erzielte Immunität bei Meerschweinchen. Die Einspritzung der orangefarbenen Krystalle dieses schwerlöslichen Salzes in die Bauchhöhle der Meerschweinchen ruft eine starke Leukocytenwanderung hervor. Die Makrophagen des Peritoneums bemächtigen sich des Arsenisulfids, welches schließlich intracellulär aufgelöst und aus dem Organismus weggeschafft wird. Werden größere Mengen dieses Salzes eingeführt, dann wird die Phagocytose ungenügend und die Tiere gehen unrettbar zu Grunde. Um diesen fatalen Ausgang zu verhindern, genügt es, durch Vorbehandlung der Meerschweinchen, die Menge der Makrophagen in der Bauchhöhle zu vergrößern. Unter solchen Bedingungen werden die sonst tödlichen Dosen des Arsenisulfids leicht vertragen, wobei die Krystalle von Phagocyten aufgenommen und unschädlich gemacht werden. Dass dabei wirklich den Phagocyten die entscheidende Rolle zukommt, erhellt aus der Thatsache, dass eine sonst nicht tödliche Dosis des Arseni-



sulfids, wenn die Krystalle vor Phagoeyten durch Schilfrohrsäckchen geschützt werden, Meerschweinchen zu Grunde richten.

Es leuchtet von selbst ein, dass die verteidigende Wirkung der Phagoeyten den Giftstoffen gegenüber sich nicht nur dann offenbart, wenn die letzteren in solider Form eingeführt werden. Auch in Lösung befindliche Gifte können von Phagoeyten unschädlich gemacht werden. Nur handelt es sich in solchen Fällen nicht um eine Phagoeytose im engeren Sinne des Wortes, welches für die Aufnahme fester Körper durch lebende amöboide Zellen gebraucht wird. Aus diesem Grunde können wir hier nicht näher auf die Betrachtung dieser Erscheinungen eingehen.

VI. Phagoeytose bei der Entzündung und bei Heilung von Infektionskrankheiten.

In jedem Falle sowohl der natürlichen, als der natürlich oder künstlich erworbenen Immunität antwortet der Organismus auf die Einführung pathogener Keime durch eine mehr oder weniger ausgesprochene entzündliche Reaktion. In den meisten Fällen ist die Hyperämie der Gefäße dabei wenig ausgesprochen, die Diapedese weißer Blutkörperchen tritt dagegen ganz in den Vordergrund. Je stärker der Immunitätsgrad ist, desto weniger treten die allgemeinen Entzündungserscheinungen auf, desto leichter und schneller erfolgt aber der Austritt der Leukocyten.

Aus der Gesamtsumme der bei der Immunität erfolgenden Vorgänge gelangt man leicht zu dem Schlusse, dass die Entzündung der wesentlichste Hebel ist, welcher die Immunität des Organismus verursacht. Es kann auch bei dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse keinem Zweifel unterliegen, dass die Entzündung eine vorteilhafte Einrichtung des Organismus repräsentiert. Diese Ansicht hat sich langsam Bahn gebrochen und wird, trotz den gegen dieselbe noch immer laut werdenden Einwänden, wohl von den meisten Pathologen gebilligt.

Aeltere Anschauungen, nach welchen die Entzündung als eine abnorme Störung der Ernährung der Gewebe aufgefasst wurde, können nicht mehr aufrechterhalten werden. In den letzten Jahren haben mehrere Autoren der Entzündung eine wissenschaftliche Definition zu geben versucht, ohne auf den Grund der Erscheinungen einzugehen. So hat LUBARSCH¹⁴¹ die Entzündung als »die Kombination von Gewebsalterationen mit pathologischen Flüssigkeits- und Zellexsudationen und Zellwucherungen, sofern sie als selbständige Erkrankung in die Erscheinung treten«, bezeichnet. In dieser Definition ist nur das rein äußerliche Bild der Entzündungsvorgänge getroffen, ohne genügende Rücksicht auf deren Ursache und Verlauf. In seiner Uebersicht über die Entwicklung der Entzündungslehre im neunzehnten Jahrhundert hat PONFICK¹⁴² eine andere Definition vorgeschlagen, welche durch dieselben Mängel leidet. Nach ihm ist die Entzündung »eine Störung, welche hervorgerufen durch eine Erschütterung des Gewebsgleichgewichts, eingeleitet mit einer Alteration der Gefäßwandungen, in einer Ausschwitzung sowohl flüssiger, wie geformter Blutbestandteile besteht, regelmäßig von formativen, häufig zugleich von degenerativen Wandlungen an den Zellen des Grundgewebes begleitet wird«.

Nach der ursprünglichen Bestimmung von CORNIL und RANVIER besteht die Entzündung in einer »Reihe von in Geweben oder Organen

beobachteten Vorgängen, welche eine Analogie mit solchen aufweisen, die künstlich in denselben Teilen durch Wirkung physikalischer, chemischer oder parasitärer Agentien hervorgerufen werden können«. Dieser, an sich sehr wenig präzisen Definition hat in der letzten Zeit CORNIL¹⁴³ die Angabe hinzugefügt, »dass die Entzündung einen Reaktionsmodus und eine Abwehr seitens der Zellen in Gegenwart von physikalischen, chemischen oder parasitären Reizen darstellt«.

Es scheint uns viel besser, anstatt sich mit der Bezeichnung äußerlicher Erscheinungen zu begnügen, direkt auf den tieferen Grund der Entzündungsvorgänge einzugehen. Es ist doch sicher festgestellt, dass die Einführung von verschiedenartigsten Reizen in das Blut oder in die Gewebe eine entzündliche Reaktion notwendig zur Folge hat. Dieselbe ist in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle von einer ergiebigen Phagozytenmigration begleitet. Wenn der Entzündungsreiz aseptisch ist, indem er aus Elementen des eigenen Organismus besteht, so ist der Hauptvorgang der Reaktion in dem Auffressen der Zellen durch Phagozyten enthalten. Wenn die Entzündung dagegen durch fremde Eindringlinge, wie Mikroben oder größere Parasiten, hervorgerufen wird, so wird sie septisch und besteht in der Hauptsache ebenfalls in dem Auffressen der von außen hergekommenen Entzündungserreger.

Die Phagozytentheorie liefert für die gesamte Summe der Entzündungserscheinungen die beste Erklärung und lässt dieselben in sehr einfacher und zusammenfassender Weise begreifen. — Sobald irgend ein Reiz auf bewegliche Phagozyten einwirkt, werden diese Zellen angezogen, um sich an dem betreffenden Orte anzusammeln und den die Reizwirkung ausübenden Körper aufzufressen. Bei niederen Tieren, wie Seesternlarven und dergl., welche weder Blutgefäße noch Nervensystem besitzen, wenden sich die beweglichen Bindegewebszellen in einfachster Weise gegen den eingeführten Fremdkörper, den sie vollständig umwickeln, auffressen und nach Möglichkeit verdauen¹⁴⁴. In diesem Vorgange können wir mit Recht den ersten Schritt einer Entzündungsreaktion erblicken. Die Phagozytenansammlung um den den Reiz auslösenden Körper bildet somit den Kern der ganzen Entzündungsfrage. Bei höher organisierten Tieren, namentlich bei Wirbeltieren, deren Blutgefäße ein geschlossenes System bilden, ist die entzündliche Reaktion schon viel komplizierter. Während bei Seesternlarven die beweglichen Phagozyten ihre Funktion ohne weiteres ausführen können, muss ihnen bei Wirbeltieren mit einer vom Nervensystem regulierenden Gefäßerweiterung geholfen werden. Dabei muss der Entzündungsreiz nicht nur auf die Empfindlichkeit der Leukozyten, sondern auch auf diejenige der Nerven-elemente und der Gefäßendothelien einwirken. Unter solchen Verhältnissen kompliziert sich die Reaktion des getroffenen Organismus in der Weise, dass Leukozyten durch einen aktiven Migrationsvorgang das Gefäßlumen verlassen und dass flüssige Blutbestandteile ebenfalls an den Ort der Entzündungsursache befördert werden.

In weitaus der größten Mehrzahl der Fälle ist die Entzündung eine exsudative in dem Sinne, dass es zur Diapedese einer größeren oder geringeren Menge beweglicher Zellen kommt. Nicht nur bei der eitrigen, katarrhalischen und fibrinösen Entzündung enthalten die Exsudate eine Menge Leukozyten, sondern sogar bei der serösen Entzündung ist fast immer die Menge ausgewanderter Phagozyten eine beträchtliche. Fälle, wo entzündliche Transsudate nur wenig oder gar keine Leukozyten enthalten, sind als Ausnahmen zu betrachten. Sie kommen vor

entweder wenn die Entzündungsursache eine sehr unbedeutende ist, oder im entgegengesetzten Extrem, wenn der Reiz ganz außerordentlich heftig ist, wie bei akut septischen Prozessen. Solche Ausnahmen hat man benutzt, um die Phagocytentheorie der Entzündung zu widerlegen. Man hat aber dabei nicht berücksichtigt, dass selbst in diesen Fällen es sich um eine Reaktion seitens der Gefäßendothelzellen, welche in die große Kategorie der Phagocyten gehören, handelt. Wenn es sich bei der Entzündung um zellenlose Exsudate handelt, wird dies entweder durch die abwesende Empfindlichkeit der Leukocyten oder durch die negative Sensibilität dieser Zellen verursacht. Solche Fälle sind aber keineswegs imstande, die auf dem vergleichend-pathologischen Wege erlangte Schlussfolgerung zu widerlegen, dass es sich bei der typischen Entzündung wirklich um eine gegenüber der Entzündungsursache ausgeübte Phagocytenreaktion handelt.

Die eigentliche Entzündung ist somit ein Vorgang, mittelst dessen der Organismus sich der Entzündungsursache entledigt, wobei die Phagocytose die Hauptrolle spielt. Bei günstigem Ausfalle kommen dazu noch Reparationsvorgänge, welche oft mit der Entzündung selbst verwechselt werden, obwohl sie eine besondere Gruppe von Erscheinungen darstellen.

Die pathologischen Histologen haben sich viel mit der Frage beschäftigt, ob die in die Exsudate gelangenden Leukocyten imstande seien, sich in fixe Gewebelemente zu verwandeln. Bald nach dem definitiven Nachweise der Leukocytenauswanderung durch COHNHEIM glaubte man fast allgemein, dass diese Zellen sich schließlich zum Bindegewebe gestalten. Später erfolgte eine starke Reaktion gegenüber dieser Anschauung und es wurde proklamiert, dass Leukocyten unter keinen Umständen zu fixen Elementen werden können. Namentlich haben die Pathologen auf dem Berliner internationalen medizinischen Kongresse im Jahre 1890 fast einstimmig behauptet, dass ein solcher Vorgang in der Wirklichkeit niemals stattfindet. Eine Zeitlang wurde die Meinung, dass Leukocyten sich in Bindegewebszellen verwandeln können, nur durch J. ARNOLD¹⁴⁵ und mich¹⁴⁴ vertreten.

Die Wirkung des Berliner Entscheides konnte aber nicht definitiv bleiben. In der letzten Zeit häufen sich immer mehr Stimmen dafür, dass gewisse Elemente der entzündlichen Exsudate, welche in keiner Beziehung von mononukleären Leukocyten unterschieden werden können, doch an der Bindegewebebildung teilnehmen. So hat sich in dieser Richtung F. MARCHAND¹⁴⁶ in seiner bekannten Monographie des Processes der Wundheilung ausgesprochen. Seine Meinung ist durch eine unter der Leitung von ZIEGLER ausgeführte Arbeit von MAXIMOW¹⁴⁷ unterstützt worden. Unter dem Namen der Polyblasten versteht dieser Autor mononukleäre Phagocyten, welche aus dem Blute in Exsudate einwandern, d. h. echte Leukocyten. »Nach der Einfügung ins Narbengewebe kann sich ein Teil von ihnen so verändern, dass sie den Fibroblasten vollkommen ähnlich werden und von denselben nicht mehr unterschieden werden können« (S. 248). »Die Polyblasten« — führt MAXIMOW weiter aus — »können zu fixen bleibenden Zellen . . . in dem Falle werden, wenn sie in dem jungen Gewebe selbst eingeschlossen, von den Fibroblasten umgeben bleiben . . .« (S. 249). Mit anderen Worten, es können gewisse emigrierte Leukocyten zu fixen Bindegewebszellen werden, wie wir es an Froschlarven seit vielen Jahren festgestellt haben. Dass Mikrophagen, d. h. polynukleäre Leukocyten, sich dagegen nie zu fixen Elementen gestalten, ist wohl einstimmig und definitiv festgestellt worden.

Es giebt Entzündungen, welche nicht durch Mikroben, sondern ausschließlich durch gelöste Substanzen hervorgerufen werden. In solchen Fällen ist die eigentliche Phagocytose gar nicht vorhanden. Aber die ganze Erscheinung ist trotzdem sehr analog derjenigen, welche nach dem Eindringen der Mikroben erfolgt. Nur reagieren dabei die Phagocyten nicht auf feste Körper, sondern bemächtigen sich der Flüssigkeiten. Im Grunde genommen ist der Entzündungsvorgang in beiden Fällen derselbe.

Man mag wie man will über die Entzündung überhaupt urteilen, nie wird man imstande sein zu widerlegen, dass bei der natürlichen und erworbenen Immunität die entzündliche Reaktion stets eine exsudative ist. Es begeben sich dabei auf den Ort, auf welchen die Mikroben gelangten, zahlreiche Leukocyten, um ihre phagocytäre Rolle auszuüben. Man erblickt oft in diesem Vorgange eine teleologische Einrichtung und glaubt, dass eine solche der Natur der Sache widerspricht. Nun aber ist die Zweckmäßigkeit der entzündlichen Reaktion ganz in derselben Weise aufzufassen, wie diejenige eines beliebigen Organs. Die Phagocyten verlassen die Gefäßwandung und sammeln sich um den Entzündungserreger zum Zwecke der Zerstörung desselben in analoger Weise wie die Verdauungsdrüsen ihre Säfte sezernieren zum Zwecke, die Nahrungsstoffe zu verdauen. In beiden Fällen haben sich die zweckmäßigen Einrichtungen durch einen Evolutionsvorgang ausgebildet und dauerhaft erhalten, weil sie für den Organismus in dessen Kampfe ums Dasein sich als nützlich erwiesen. Diese Erklärung der Zweckmäßigkeit ist eine durchaus mechanische und darf keineswegs in teleologischem Sinne aufgefasst werden.

Als eine nützliche Einrichtung der tierischen Organisation spielt die Entzündung nicht nur eine große Rolle bei der Immunität, sondern auch bei der Heilung von Krankheiten. Während aber im ersten Falle die Diapedese mit einer solchen Schnelligkeit und Leichtigkeit erfolgt, dass die übrigen Entzündungssymptome ganz in den Hintergrund zurücktreten, nehmen die Erscheinungen bei der Heilung eine ganz andere Gestalt an. Die Auswanderung der Leukocyten wird dabei mehr oder weniger verzögert, wogegen andere Entzündungsmerkmale, wie Hitze, Hyperämie und die Ausscheidung flüssiger Teile, in den Vordergrund treten. Es ist allgemeine Regel, dass zu Beginn der Infektionskrankheiten die entzündlichen Exsudate weniger zahlreich als in späteren Stadien sind. Diese Verzögerung der Reaktion seitens der Phagocyten hat zur Folge, dass die Krankheitserreger sich ungehindert vermehren und ihre pathogene Wirkung in starker Weise ausüben. Während die Vorgänge bei der Immunität, obwohl von Entzündung begleitet, kaum als eine krankhafte Störung aufgefasst werden können, gestalten sie sich in den Fällen, wo eingedrungene Mikroben nicht sofort aufgefressen werden können, zu einer wahren Krankheit. Selbst in Fällen, wo die normalen Eigenschaften der Organe auch ohne Vermittelung der Mikroben in erheblicher Weise gestört werden, ist die Erkrankung mehr oder weniger ausgesprochen. So bei den Traumen. Wunden, welche auf natürliche Weise heilen, rufen eine Entzündung verschiedenen Grades hervor. Zu gleicher Zeit, als die Wundränder durch Fibrin verklebt werden, erweitern sich die benachbarten Gefäße, wobei die Leukocyten die bekannte Randstellung annehmen. Die Anzahl der Mikrophagen wird immer größer und größer,

und eine bedeutende Menge derselben verlässt die Gefäßwand, um sich in der Wunde anzusammeln. Makrophagen kommen bald auch dazu, und die Phagoeytose stellt sich in hohem Grade ein. Es werden nicht nur Gewebetrümmer von Phagoeyten aufgefressen, sondern auch die fast stets in die Wunde gelangenden Mikroben.

Man glaubte früher, dass primäre Wundheilung nur dann erfolgen kann, wenn die Wunde ganz aseptisch geblieben ist. Indessen ist es später nachgewiesen worden, dass fast stets Bakterien in die Wunden gelangen und dass trotzdem die Heilung durch *prima intentio* möglich ist. Dieses Resultat muss als Folge der Leistung von Phagoeyten betrachtet werden, welche — namentlich die so zahlreichen Makrophagen — die Mikroben und deren Sporen auffressen und in ihrer pathogenen Wirkung verhindern. So sehen wir, dass nicht nur Hautwunden, welche wenig Bakterien enthalten, sondern auch die Wunden der Mundhöhle und der Aftergegend, welche eine reiche Mikrobenflora aufweisen, mit Leichtigkeit primär heilen können. Es ist sogar sehr wahrscheinlich, dass viele von diesen Mikroben durch ihre Ausscheidungen eine positiv chemotaktische Wirkung auf Leukoeyten ausüben und eine Menge dieser Fresszellen anlocken¹⁴⁸. Dadurch kann auch erklärt werden, dass Wunden, welche von Hunden mit stark bakterienhaltigem Speichel beleckt werden, rasch und glatt heilen.

Es giebt Leute, welche ihre Wunden mit Kot behandeln, wobei die Heilung in ausgezeichnete Weise, trotz der enormen Menge Bakterien, erfolgt.

Wenn dagegen von seiten der stets in den Wunden vorhandenen Phagoeyten der Kampf gegen die Mikroben ungenügend geführt wird, dann kommt es zur Wundinfektion und die Heilung kann nur auf sekundärem Wege erzielt werden. Die Bakterien vermehren sich dabei in hinreichender Menge, um ihre toxischen Produkte auszuschleiden. Die lokale Entzündung wird erheblich verstärkt; es kommt auch zu fieberhafter Reaktion und zu verschiedenen Symptomen einer allgemeinen Erkrankung des Organismus. Wenn der letztere heilt, dann kann man sicher sein, dass Phagoeyten dabei eine hervorragende Rolle gespielt haben.

Bekanntlich nehmen unter den Wundinfektionsorganismen Staphylokokken und Streptokokken die erste Stelle ein. Diese beiden Bakterienarten sind sehr oft innerhalb der Leukoeyten beobachtet worden. Im Wund- oder Abszesseiter sind viele weiße Blutkörperchen oft mit diesen Mikroben vollgepfropft. Im allgemeinen lässt sich die Regel aufstellen, dass je stärker der erkrankte Organismus gegenüber den Bakterien reagiert, desto ausgesprochener deren phagoeytäre Aufnahme ist.

RIBBERT¹⁴⁹ hat in einer speziellen Monographie die Heilungsvorgänge nach der Infektion mit Staphylokokken genau beschrieben. Er vindiziert dabei den Phagoeyten eine weittragende Bedeutung. Es ist ihm nicht zweifelhaft, dass die Zellen lebende Mikroorganismen aufnehmen und dieselben in ihrem Inneren zu Grunde richten. RIBBERT ist aber der Meinung, »dass eine Umhüllung der Bakterien durch zahlreiche Zellen auch ohne Phagoeytose die Mikroben schädigen kann« (S. 93), worin man eigentlich nur eine Modifikation der gewöhnlichen intercellulären Aufnahme der Bakterien erblicken muss. Es ist nämlich öftmals festgestellt worden, dass bei größeren Fremdkörpern die Phagoeyten eine ganze umgebende Schicht darstellen, wobei sie sich zu Riesenzellen zusammenschließen

können oder auch mehr isoliert bleiben. Im Grunde genommen ist aber der Vorgang stets derselbe.

Am Schlusse seiner Untersuchungen nimmt RIBBERT an, dass »die Heilung unter Einwirkung der zelligen Elemente, und zwar durch allgemeine Phagozytose, oder besonders deutlich durch die lokalen Entzündungsprozesse, bei denen die Phagozytose wiederum, ferner aber auch die Anhäufung der Zellen mit ihren verschiedenen Einflüssen eine Rolle spielt« (S. 99).

Für die Heilung bei Streptokokkenkrankheiten gilt dieselbe Regel. Schon FEHLEISEN¹⁵⁰ hat eine Reihe Thatsachen zusammengestellt, welche auf einen ausgesprochenen Antagonismus zwischen den Streptokokken und den Leukocyten hinweisen. Bei Untersuchung von Hautschnitten beim Erysipel fand er, dass an Stellen, wo keine Entzündung sich ausgebildet hat, sich freie Streptokokken vorfinden. Eine zweite Zone, die dem makroskopisch wahrnehmbaren Rande der Rötung entspricht, »ist charakterisiert durch den Beginn einer entzündlichen Reaktion des Gewebes, in der Art, dass zwischen den Coccusvegetationen und ihrer nächsten Umgebung zahlreiche Wanderzellen auftreten, welche die Kokken zum Teil 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 Reaktion hat ihren Höhepunkt erreicht« (S. 395).

Meine eigenen Untersuchungen¹⁵¹ haben diese Angaben FEHLEISENS vollauf bestätigt. Bei der Heilung des Erysipels spielen die eingewanderten Phagozyten eine ganz hervorragende Rolle. Während im Beginne der Krankheit die Streptokokken fast ausschließlich freiliegen, werden sie in weiteren Stadien von Leukocyten aufgenommen und in deren Innerem zum Schwunde gebracht. Bei näherer Untersuchung von durch die erysipelatösen Gewebe gemachten Schnitten fällt es auf, dass auf den gangränösen Abschnitten nur wenig Leukocyten vorhanden sind, welche dabei deutliche Absterbungserscheinungen aufweisen. Freie Streptokokken, zum Teil in Ketten gruppiert, liegen in großer Anzahl (Fig. 4). In denjenigen Teilen der Haut, wo das Erysipel zur Ausheilung kommt, ist dagegen die Menge freier Kokken sehr gering, während diejenige der in den Phagozyten eingeschlossenen sehr bedeutend ist. Es ist auffallend, dass unter diesen Zellen große einkernige Makrophagen eine ganz hervorragende Rolle spielen (Fig. 5).

Die Untersuchungen der durch Streptokokken bedingten Krankheiten sowohl wie die Versuche zur Gewinnung von Antistreptokokkenserum haben gezeigt, dass es nicht leicht gelingt, präventive Substanzen in den Körperflüssigkeiten nachzuweisen. Wie gerade die Sachen beim Erysipel liegen, ist noch nicht zur Genüge bekannt. Es wäre sehr interessant,

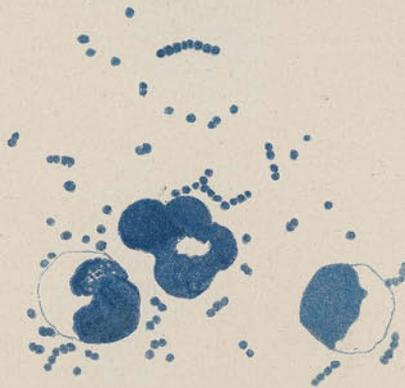


Fig. 4. Streptokokken und abgetötete Leukocyten aus einer gangränösen Partie der erysipelatösen Haut.

die humoralen Eigenschaften des Blutes der vom Erysipel geheilten Individuen zu erforschen, zumal die Gelegenheit dazu nicht gerade selten ist.

Dass die reichliche Phagocytose bei der Heilung des Erysipels keineswegs eine Ausnahmeerscheinung darbietet, kann schon jetzt behauptet werden. Bei vielen Infektionskrankheiten bildet das intracelluläre Vorkommen der Bakterien ein günstiges Symptom. So bemerkt man

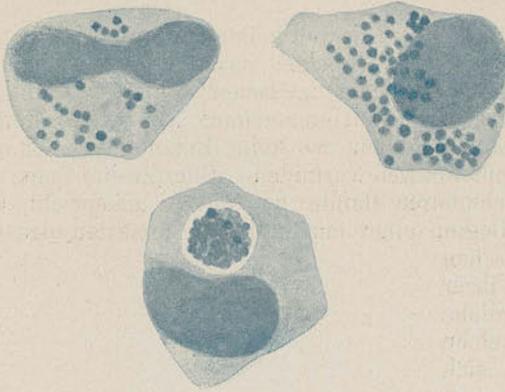


Fig. 5. Makrophagen aus einem geheilten Abschnitte der erysipelatösen Haut.

während der Heilung der Pneumonien eine viel stärkere Phagocytose bei Untersuchung der Sputa, als zu Beginn der Erkrankung. Vor kurzem hatte ich Gelegenheit, einen Fall von Peritonitis zu untersuchen, welche durch Perforation des Wurmfortsatzes verursacht wurde. Zu Anfang lagen die zahlreichen Bakterien ausschließlich außerhalb der Phago-

cyten. Mit der Zeit aber, als die Anzahl der Leukocyten im Bauchhöhlenexsudate größer wurde, gestaltete sich die Phagocytose viel reichhaltiger (Fig. 6). Die Bakterien wurden schließlich alle aufgefressen (Fig. 7) und intracellulär zerstört, womit zugleich die Peritonitis in Heilung überging.

Aber nicht nur bei der Heilung von lokalen Erkrankungen, wobei die entzündliche Reaktion eine starke Leukocytenansammlung und darauf folgende Phagocytose hervorruft, sondern auch bei der Heilung von



Fig. 6. In Makrophagen eingeschlossene Bakterien zu Anfang des Heilungsprozesses der menschlichen Peritonitis.

septischen Infektionen ist die Rolle der Phago-

eine sehr große. Als Beispiel kann ich das Rückfallfieber anführen. Diese merkwürdige Krankheit endigt in der weitest aus größten Mehrzahl der Fälle mit spontaner Genesung, wobei die Spirillen in sehr

kurzer Zeit aus dem Blute verschwinden. Da man beim Menschen dabei keine Phagocytose wahrnehmen konnte, so galt eine Zeitlang das Rückfallfieber als ein starker Einwand gegen die Phagocytentheorie. Erst die Untersuchung der Heilungsvorgänge bei Affen hat den Widerspruch aufzulösen vermocht. Diese höheren Säuger sind bekanntermaßen die einzigen Tiere, welche für Recurrensspirillen empfindlich sind. Nur

ändert sich bei ihnen das Krankheitsbild insofern, als es fast nie zu Rückfällen kommt. Der erste Fieberanfall, welcher einige Tage dauert, führt zur Krise, welche von einer definitiven Genesung gefolgt wird. Die Spirillen verschwinden mit außerordentlicher Schnelligkeit während der Temperaturerhöhung, welche der eigentlichen Fieberkrise unmittelbar vorausgeht. Nachdem wir¹⁵² eine Reihe Affen während verschiedener Stadien der Krankheit und der Genesung töteten, konnten wir ohne Mühe den Nachweis bringen, dass das Verschwinden der Spirillen das Werk von polymorphkernigen Phagoeyten oder Mikrophagen ist.

Während des eigentlichen Anfalles befindet sich bei weitem die größte Mehrzahl der Spirillen frei in der Blutfüssigkeit; nur einige wenige werden von Mikrophagen des Blutes aufgenommen. Eine etwas stärkere Phagocytose seitens derselben Kategorie von Leukoeyten wird in der Milz vorgefunden. Erst in dem der Temperaturkrise vorausgehenden Stadium wird die Spirillenaufnahme durch Phagoeyten sehr bedeutend. Ein in dieser Periode getöteter Affe, welcher keine Spirillen mehr im Blute beherbergte, zeigte eine große Menge spirillenhaltiger Mikrophagen in der Milz. Die Spirillen zeigten zum Teil ihr normales Aussehen, zum Teil dokumentierten sie aber bereits deutliche Zeichen von Degeneration. Da die Milzemulsion dieses Affen in stande war, bei einem anderen Affen eine typische Krankheit zu erzeugen, so muss man annehmen, dass die intracellulären Spirillen zum Teil noch lebend und vollkommen virulent waren. In späteren Stadien des natürlichen Heilungsprozesses konnte ich noch eine Anzahl Spirillen im Innern der Milzmikrophagen auffinden; die meisten waren aber schon sehr stark angegriffen. Es unterliegt keinem Zweifel, dass die intercelluläre Verdauung dieser Bakterien mit einer sehr großen Schnelligkeit erfolgt. Auch bleibt die Injektion eines solchen Materials an gesunde Affen ohne Erfolg, was auf das intracelluläre Abtöten der von Mikrophagen aufgenommenen Spirillen hindeutet.

Während nun die Zerstörung der Recurrensspirillen in Phagoeyten mit Leichtigkeit nachgewiesen werden kann, gelingt es niemals, das Absterben dieser Bakterien im Blutplasma zu konstatieren. Man hat wohl einige Male das Zusammenballen der Spirillen in den letzten Stadien der Krankheit beobachtet; die Spirillen blieben dabei aber noch beweglich, folglich lebend. MAMUROFSKY hat an gefärbten Präparaten ein eigentümliches Aussehen der Spirillen beschrieben, welches er als eine Absterbeerscheinung deutete. Die Spirillen färbten sich dabei nicht der ganzen Länge nach, sondern zeigten ungefärbte Zwischenräume. Dieses Phänomen ist aber rein künstlich und kann nach Willkür durch zu starkes Erhitzen der Präparate erzeugt werden.

Wenn man sowohl beim Menschen als auch bei Affen das Verschwinden der Spirillen aus dem Blute während der Krisis verfolgt, sieht man diese Bakterien in lebhaft beweglichem Zustande und in ihrer



Fig. 7. Intracelluläre Bakterien während des Heilungsvorganges der menschlichen Peritonitis.

normalen Gestalt. SAWTSCHENKO & MELKICH⁸¹ konnten in ihren Untersuchungen über dieses Thema ebenfalls keine Zeichen vom Absterben der Spirillen, auch in den letzten Stadien ihrer Gegenwart im Blute, wahrnehmen. Es ist somit unmöglich anzunehmen, dass das Verschwinden dieser Bakterien beim Heilungsprozesse auf ihrer Auflösung in der Blutflüssigkeit beruht. Die Spirillen werden dagegen in den Phagocyten, namentlich in den Milzmikrophagen, verdaut: eine Schlussfolgerung, welche durch das Auffinden dieser Mikroben in den Leukocyten der Milz beim Menschen durch SUDAKEWITSCH¹⁵³ vollauf bestätigt wird.

Wie sind nun die soeben erwähnten, genau beobachteten Thatsachen mit der baktericiden Eigenschaft des kritischen Blutes zu vereinbaren? GABRITSCHESKY¹⁵⁷ hat mit vielem Nachdruck betont, dass das Blutserum von Leuten, welche an Rückfallfieber erkranken, eine viel stärkere baktericide Wirkung auf Spirillen *in vitro* ausübt, wenn das Blut während der Krisis oder zu Beginne der Apyrexie, als im Verlauf des fieberhaften Zustandes entnommen wurde. Aus dieser mehrmals bestätigten Thatsache hat GABRITSCHESKY geschlossen, dass die natürliche Heilung bei der Recurrens vorzugsweise durch Abtötung der Spirillen im Blutplasma, dank der baktericiden Kraft der flüssigen Bestandteile des lebenden Blutes bedingt wird. Falls diese Annahme richtig wäre, hätte man doch das Abtöten resp. das Zerfallen von Spirillen frischer Blutpräparate wahrnehmen müssen. Der gegenteilige Befund beweist vielmehr, dass die von GABRITSCHESKY beobachteten Erscheinungen erst nach dem Defibrinieren des Blutes außerhalb des Organismus sich gestalten können. Unter diesen Bedingungen erfahren die Leukocyten starke Läsionen, welche sowohl das Fibrinferment als auch die Cytasen in Freiheit lassen. Das schnelle Zerfallen von Spirillen im kritischen Blute erklärt sich durch das Vorhandensein im letzteren vom spezifischen Fixator (Ambozeptor), welcher, sich auf Spirillen fixierend, diese Mikroben der Einwirkung der Cytase zugänglich macht. Da nun im lebenden Organismus dieses baktericide Ferment nicht frei im Blutplasma kreist, sondern fest an Leukocyten gebunden ist, so ist es klar, dass ein Abtöten der Spirillen unter solchen Bedingungen unmöglich ist. IWANOFF¹⁵⁵ und nach ihm andere Forscher haben nachgewiesen, dass das apyretische Blut von Recurrenskranken eine schützende Wirkung hat. SAWTSCHENKO & MELKICH haben in einem solchen Blute das Vorhandensein vom spezifischen Fixator angenommen.

Nach allen diesen Daten lässt sich demnach der Heilungsvorgang beim Rückfallfieber folgendermaßen deuten. Während des Fieberstadiums werden zuerst nur wenige Spirillen von Mikrophagen aufgenommen. Dieselben werden intracellulär verdaut, worauf die Phagocyten eine der dabei wirkenden Substanzen, und zwar den Fixator, in das Blutplasma ausscheiden. Infolge seiner spezifischen Verwandtschaft wird dieser Fixator von Spirillen festgebunden, welche dabei lebendig, beweglich und vermehrungsfähig bleiben. Trotzdem werden sie in diesem Zustande mit großer Leichtigkeit von Mikrophagen aufgenommen, welche dazu noch eine viel größere Gewandheit als zu Beginne der Erkrankung erlangen. So kommt es, dass im lebenden Organismus keine Zerstörung von Spirillen im Plasma, dagegen eine sehr starke intracelluläre Abtötung und Verdauung im Innern von Mikrophagen erfolgt. Es stimmt mit dieser Annahme auch ganz gut überein, dass die wenigen Spirillen, welche im Organismus nach der Krisis lebendig geblieben sind, eine

neue Generation erzeugen, trotz der starken in vitro baktericiden Eigenschaft des Blutes. Das Zurückführen der Rückfälle bei Menschen auf das Vorhandensein von Sporen, wie es früher so oft angenommen wurde, stößt auf das unüberwindliche Hindernis, dass solche Dauerzustände noch nie bei Recurrensspirillen beobachtet werden konnten.

Es kann somit nicht bezweifelt werden, dass der natürliche Heilungsvorgang beim Rückfallfieber unter einer hervorragenden Beteiligung der Mikrophagen abläuft. In dieser Beziehung besteht somit eine große Ähnlichkeit mit den Erscheinungen, welche bei Genesung von echten lokalen Entzündungskrankheiten, wie z. B. beim Erysipel, konstatiert werden. Diese auffallende Analogie bringt eine neue Stütze für die Ansicht, dass septische Erkrankungen, wie Recurrens, auch eine Entzündungsform darstellen, welche, anstatt zu lokalisieren, sich sofort im ganzen Blute verallgemeinert und eine Art Blutentzündung, Hämitis, darstellt.

Nach manchen bei Malariafieber gemachten Befunden ist es ebenso wahrscheinlich, dass auch bei dieser Septikämie der natürliche Heilungsvorgang durch Phagoeyten bewerkstelligt wird. Freilich sind dabei nicht die Mikrophagen, wie bei der menschlichen Recurrens, sondern Makrophagen beteiligt.

Das Eingeschlossensein von amöboiden Stadien der Malariaparasiten in einkernige weiße Blutkörperchen, sowie in Sternzellen der Leber und in Pulpazellen der Milz ist von einer ganzen Reihe Forscher beobachtet worden. Halbmondförmige Stadien kommen dagegen nur ganz ausnahmsweise im Innern von diesen Makrophagen vor. Es war von vornherein klar, dass Malariaparasiten im lebendigen Zustande aufgefressen werden, da ja darauf verschiedenartige Ergebnisse einstimmig hindeuteten. VINCENT¹⁵⁶ hat aber eine ganze Reihe Thatsachen sehr genau festgestellt, welche die Schlussfolgerung unzweifelhaft beweisen, dass Makrophagen vollkommen lebendige und bewegliche Malariaamöben in sich aufnehmen. Es gelang ihm, bei den aus dem Makrophagenprotoplasma befreiten Parasiten noch deutliche amöboide Bewegungen zu beobachten.

Dass diese Phagocytose bei Malariafieber zur Zerstörung spezifischer Parasiten führt, darf ebenfalls nicht bezweifelt werden. In dieser Beziehung kann ich ein interessantes Beispiel anführen. Bei der Sektion eines Mannes, welcher an krupöser Pneumonie erkrankte und unter Erscheinungen der Pleuritis und Pericarditis starb, fiel es besonders auf, dass die Milz schwarz gefärbt erschien. Es handelte sich um ein Individuum, welches früher an Malariafieber litt, von dem es indessen vollkommen genas. Die mikroskopische Untersuchung erwies eine sehr große Menge pigmenthaltiger Makrophagen, welche indessen gar keine Malariaparasiten enthielten. Beim Vergleich eines solchen Befundes mit der bekannten Erscheinung bei an Malaria Verstorbenen, wo Milzmakrophagen nicht nur Pigment, sondern auch ganze Malariaamöben enthalten, kommt man notwendigerweise zu dem Schluss, dass bei der Genesung die Parasitenleiber von Makrophagen verdaut werden, wobei ausschließlich das dauerhafte Melanin übrigbleibt.

Die heilende Rolle der Phagoeyten offenbart sich aber nicht nur bei den Infektionskrankheiten pflanzlichen oder tierischen Ursprungs. Neuerdings hat RINDFLEISCH¹⁵⁷ sehr interessante Thatsachen über die Tophi bei der Gicht mitgeteilt, aus welchen hervorgeht, dass bei dieser Krankheit des Stoffwechsels Makrophagen ebenfalls eine sehr bedeutende Funktion ausüben.



RINDFLEISCH hebt hervor, dass gichtische Tophi kleiner werden und ganz verschwinden können. An sich selbst konnte er feststellen, dass die zuerst entstandenen Tophi ganz unfühlbar und andere um die Hälfte kleiner und dabei wie in kleine Körnchen zerbröckelt erschienen. »Wenn ich mich nicht täusche« — setzt RINDFLEISCH zu — »so wird diese Verkleinerung durch Fresszellen besorgt, die sich in Gestalt von vielkernigen Riesenzellen an die am meisten peripherisch gelegenen Harnsäureballen anlagern, sie allmählich ganz einschließen und zur Auflösung bringen.« Und ferner: »... ich bin zu der Ansicht gekommen, dass die Riesenzellen an der Grenze des Bindegewebes die Bedeutung von Fresszellen haben, die unter günstigen Bedingungen eine Verkleinerung des Harnsäuredepots wohl bewirken könnten« (S. 368).

Diese Erscheinung erinnert durchaus an das von BESREDKA beschriebene (im Kapitel V erwähnte) Auffressen von Krystallen des Arsentrisulfids durch Makrophagen, welche schließlich diese Substanz intracellulär auflösen. Auch ist die Beobachtung von RINDFLEISCH bedeutungsvoll, indem sie von neuem die phagocytäre Rolle der Riesenzellen bestätigt.

Das Beispiel der spontanen Heilung der gichtischen Tophi grenzt an das weite und noch sehr wenig erforschte Gebiet, wo Phagoocyten nicht gegen feste Körper, sondern gegen gelöste Gifte verschiedenartigster Natur auftreten. Dieses Gebiet gehört übrigens nicht in den Abschnitt über echt phagocytäre Leistungen des Organismus, welches uns hier speziell beschäftigt.

Vor ungefähr einem halben Jahrhundert hat VIRCHOW den berühmten Satz ausgesprochen, dass er den weißen Blutkörperchen einen Platz in der Pathologie vindiziert. Dies geschah in Verbindung mit der Entdeckung einer Krankheit (Leukämie), bei welcher die Vermehrung der Leukocyten eine ganze außerordentliche ist. Eine Zeitlang glaubte man, dass diese Zellen etwas Schädliches an sich repräsentieren und befürchtete deren Ansammlung und Vermehrung. Seit dem Beginne der mikrobiologischen Periode in der Medizin hat man indessen erkannt, dass leukocytenreiche Substrate nicht infolge des Vorhandenseins vieler weißer Blutkörperchen, sondern nur als Träger viel kleinerer Bakterien schädlich sein können. Dann erfolgte eine ganze Umwälzung in der Auffassung der Leukocyten, und diese Zellen wurden als ganz hervorragende Faktoren in der Thätigkeit des Organismus unter normalen sowohl als unter abnormen Bedingungen anerkannt.

Es unterliegt wohl keinem Zweifel mehr, dass Leukocyten und andere ihnen verwandte Phagoocyten vom Beginne des Lebens bis zu seinem Ende eine große Rolle spielen. Viele einzellige und mehrzellige niedere Organismen können ihr Leben nur durch die intracelluläre Verdauung unterhalten. Während der embryonalen Entwicklung verschiedenster, darunter sehr hoch entwickelter Organismen, hat die phagocytäre Funktion eine sehr weittragende Bedeutung. Die Ausnutzung des Nahrungsdotters für die Entwicklung des Embryo wird durch die Phagocytose ermöglicht. Im weiteren Verlaufe der Entwicklung, z. B. bei der Metamorphose verschiedenster Tiere, verursachen die Phagoocyten die tiefsten Veränderungen der äußeren Gestalt, sowie der inneren Organisation, indem sie ganze Organe auffressen und zum Verschwinden bringen.

Einmal aufgewachsen wird der Organismus durch Phagoocyten in seiner Integrität unterstützt. Zellige Bestandteile, welche sich nicht auf der Höhe ihrer Funktionsthätigkeit erhalten können, werden unbarmherzig von Makrophagen aufgefressen und durch kräftigere Elemente ersetzt. Schädliche Faktoren verschiedenartigster Natur werden von Phagoocyten, Makrophagen und noch mehr von Mikrophen verfolgt, wodurch dem Organismus seine Immunität gesichert wird. Aber auch in den Fällen, wo diese schützende Rolle erlahmt und der Organismus erkrankt, wird die Thätigkeit der Phagoocyten auf die Zerstörung und Entfernung der Krankheitsstoffe gerichtet, was in den meisten Fällen zur Genesung führt.

Beim Altern des Organismus ist der Anteil der Phagoocytose ebenfalls sehr bedeutend, indem die abgeschwächten Elemente edler Organe durch viel widerstandsfähigere Phagoocyten zerstört werden.

Immunität, Atrophie, Entzündung und Heilung, sämtlich Erscheinungen, welche in der Pathologie die größte Bedeutung haben, werden meistens durch die Beteiligung der Phagoocyten zustande gebracht. Unter solchen Umständen ist es schwer, die Rolle der Phagoocyten zu überschätzen, wie man es mir so oft vorgeworfen hat.

Bei der Verdauung der Nahrungsstoffe beim Menschen und bei höheren Tieren wird die Hauptarbeit durch Pankreas geleistet, wie es allgemein und einstimmig anerkannt wird. An der Sache wird nichts wesentlich geändert, wenn Pankreasfermente einer Mithilfe von Kinasen bedürfen: die Pankreas bleibt doch das wichtigste Verdauungsorgan. Bei der intracellulären Verdauung verschiedenster Art sind in einem ebensolchen Maße die Phagoocyten beteiligt, welche den Hauptfaktor bei der Verteidigung des Organismus bei Infektionskrankheiten darstellen. Daraus ist der allgemeine Schluss zu ziehen, dass alles, was Phagoocyten stärkt, dem Organismus in diesem Kampfe gegen Mikroben zugute kommen muss.

Litteratur.

- ¹ PANUM, Virchows Arch., 1874, Bd. 60, S. 347. — ² ROSER, Beiträge zur Biologie niederster Organismen. Marburg 1881. — ³ METSCHNIKOFF, Arbeiten des zoolog. Instit. in Wien 1883, Bd. 5, S. 141; Ann. Past., 1887—1892, t. 1—6. — ⁴ STAHL, Botanische Zeitung, 1884, S. 163. — ⁵ PFEFFER, Abhandl. d. mathem. phys. Classe d. k. Sächs. Gesell. d. Wiss., 1890, Bd. 16, S. 161. — ⁶ CELAKOWSKY jun., Flora, 1892, Bd. 76. — ⁷ A. LISTER, Journal of the Linnean Society, 1890, vol. 25, Botany, p. 435. — ⁸ KRUKENBERG, Untersuchungen a. d. physiolog. Institute zu Heidelberg, 1878, Bd. 2, S. 273. — ⁹ METSCHNIKOFF, Ann. Past., 1889, t. 3, p. 25. — ¹⁰ TSUJITANI, Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 24, S. 666. — ¹¹ MOUTON, Ann. Past., 1902, t. 16, p. 457. — ¹² METSCHNIKOFF, Zoolog. Anzeiger, 1880, S. 260 u. 1882, S. 310. — ¹³ MESNIL, Ann. Past., 1901, t. 15, p. 352. — ¹⁴ JOH. MÜLLER, Abhandlungen der K. Akad. d. Wiss. zu Berlin, 1849—1855. — ¹⁵ WEISMANN, Ztschr. f. wissenschaftl. Zoologie, 1864, Bd. 14. — ¹⁶ KOWALEVSKY, ebd., 1887, Bd. 45. — ¹⁷ VAN REES, Zoologische Jahrbücher, Abt. Anatomie, 1888, Bd. 3. — ¹⁸ KOROTNEFF, Biolog. Centralbl., 1892, Bd. 12. — ¹⁹ KARAWAIEFF, Ztschr. f. wiss. Zool., 1898, Bd. 64. — ²⁰ NÖTZEL, Virchows Arch. f. pathol. Anat., 1897, Bd. 151. — ²¹ TERRE, Compt. rend. de la soc. de biol., 1898—1900. — ²² BERLESE, Zoolog. Anzeiger, 1900—1901, Bd. 23, 24. — ²³ ANGLAS, Bull. scienc. de la France et de la Belgique, 1900, t. 34. — ²⁴ VANEY, Ann. de l'Univ. de Lyon 1902. — ²⁵ C. PÉREZ, Bull. scient. de la France et de la Belgique, 1902, t. 37, p. 195. — ²⁶ METSCHNIKOFF, Biolog. Centralbl., 1883. — ²⁷ Ders., Ann. Past., 1892, t. 6, p. 1. — ²⁸ LOOS, Preisschriften gekrönt u. herausgegeben v. d. fürstl. Jablonowskischen Gesellsch. zu Leipzig, 1889. — ²⁹ BATAILLON, Ann. de l'Univ. de Lyon, 1891. — ³⁰ HELME, Transactions of the R. Society of Edinburgh, 1889, Bd. 35, Nr. 8. — ³¹ MATSCHINSKY, Ann. Past., 1900, t. 14, 113. — ³² MARINESCO, Compt. rend. de l'Acad. d. scienc., 23 Avril, 1900. — ³³ PUGNAT, Compt. rend. de la soc. de biol., 1898, p. 242. —

- ³⁴ METSCHNIKOFF, MESNIL & WEINBERG, *Ann. Past.*, 1902, t. 16, 912. — ³⁵ PORCHER, *Arch. de méd. expér.*, 1895, t. 7, p. 488. — ³⁶ METSCHNIKOFF, *Ann. Past.*, 1901, t. 15, p. 865. — ³⁷ MARCHAND, *Presse méd.*, 1901, 14 août. — ³⁸ FRANCA & ATHIAS, *Compt. rend. de la soc. de biol.*, 1899. — ³⁹ JOUKOWSKY, *Ann. Past.*, 1900, t. 16, p. 464. — ⁴⁰ OSSIPOFF, *ibid.*, p. 769. — ⁴¹ KRAUSS, *Journal of nervous and ment. diseases*, 1896. — ⁴² MARINESCO, XIII. Congrès international de Médecine, 1900, *Compt. rend. de la soc. de biol.*, 1896. — ⁴³ NISSL, *Arch. f. Psych.*, 1899, Bd. 28, 36. — ⁴⁴ ANGLADE & RISPAL, IX. Congrès des aliénistes et neurologistes, Angers 1898. — ⁴⁵ VALENZA, *Atti d. R. Acad. delle sc. fis. et nat. di Napoli*, 1894, vol. 8; *Compt. rend. de la soc. de biol.*, 1896. — ⁴⁶ PUGNAT, *Compt. rend. de la soc. de biol.*, 1898. — ⁴⁷ ORR & COWEN, *Journal of mental science*, 1900, October. — ⁴⁸ RANVIER, *Leçons sur l'histologie du système nerveux*. — ⁴⁹ Ann. Past., 1892, p. 13. — ⁵⁰ LANGHANS, *Virchows Arch.*, 1870, Bd. 49, S. 66. — ⁵¹ KORSCHUN & MORGENROTH, *Berl. klin. Woch.*, 1902, Nr. 37. — ⁵² SAWTSCHENKO & BERDNIKOFF, *Arch. russes de pathol. etc.*, 1902, t. 14, p. 760. — ⁵³ DONATH & LANDSTEINER, *Wiener klin. Rundsch.*, 1902, Nr. 40. — ⁵⁴ DOMENY, *Wiener klin. Woch.*, 1902, Nr. 40. — ⁵⁵ TARASSEWITSCH, *Ann. Past.*, 1902, Nr. 2. — ⁵⁶ LEVADITI, *ibid.*, 1903, t. 17, p. 187. — ⁵⁷ METSCHNIKOFF, *ibid.*, 1899, t. 13, p. 737. — ⁵⁸ BORDET, *ibid.*, 1898, t. 12, p. 688; 1899, p. 273. — ⁵⁹ EHRLICH & MORGENROTH, *Berl. klin. Woch.*, 1899—1901. — ⁶⁰ METSCHNIKOFF, *Immunität bei Infektionskrankheiten*. Deutsch von J. MEYER, 1902. — ⁶¹ SAWTSCHENKO, *Ann. Past.*, 1902, t. 16, p. 106. — ⁶² LEVADITI, *ibid.*, p. 233. — ⁶³ LEBER, *Fortschr. d. Med.*, 1888, S. 460; *Die Entstehung d. Entzündung*, Leipzig 1891. — ⁶⁴ MASSART & CH. BORDET, *Journ. publ. p. la soc. d. sc. méd. et nat. de Bruxelles*, 1890, 3 février. — ⁶⁵ STÖHR, *Virchows Arch.*, 1884, Bd. 97, S. 211. — ⁶⁶ DURHAM, *Quarterly Journ. of microsc. science*, 1892, vol. 33, p. 81—123. — ⁶⁷ RACOVITZA, *Compt. rend. de l'Acad. d. sc.*, 1895, t. 120, p. 464. — ⁶⁸ SCHNEIDER, *Ztschr. f. wiss. Zoolog.*, 1899, Bd. 66, S. 497. — ⁶⁹ LIEBERKÜHN, *Müllers Archiv*, 1856. — ⁷⁰ METSCHNIKOFF, *Ztschr. f. wiss. Zoolog.*, 1879, Bd. 32, S. 371. — ⁷¹ DERS., *Virchows Arch.*, 1884, Bd. 96, S. 177. — ⁷² DERS., *ibid.*, 1884, Bd. 97, S. 502. — ⁷³ CHRISTMAS, *Fortschr. d. Med.*, 1887, Bd. 5, S. 401. — ⁷⁴ HESS, *Virchows Arch.*, 1887, Bd. 109, S. 384. — ⁷⁵ REGOWITSCH, *Zieglers Beitr. z. patholog. Anat.*, 1888, Bd. 4, S. 291. — ⁷⁶ METSCHNIKOFF, *Ann. Past.*, 1889, t. 3, p. 194. — ⁷⁷ RUFFER, *Brit. med. Journ.*, 1890, 24 Mai. — ⁷⁸ LECLAINCHE & VALLÉE, *Ann. Past.*, 1900, t. 14, p. 202. — ⁷⁹ VAILLARD & VINCENT, *ibid.*, 1891, t. 5, p. 1. — ⁸⁰ VAILLARD & ROUGET, *ibid.*, 1892, t. 6, p. 385. — ⁸¹ BESSON, *ibid.*, 1895, t. 9, p. 179. — ⁸² SAWTSCHENKO & MELKICH, *ibid.*, 1901, t. 15, p. 497. — ⁸³ J. BORDET, *ibid.*, 1897, t. 11, p. 177. — ⁸⁴ MARCHAND, *Arch. de méd. expér.*, 1898, t. 10, p. 253. — ⁸⁵ WALLGREN, *Zieglers Beitr. z. pathol. Anat.*, 1899, Bd. 25, S. 206. — ⁸⁶ SCHATTENFROH, *Arch. f. Hyg.*, 1896, Bd. 26, S. 234. — ⁸⁷ SKSHIWAN, *Ann. Past.*, 1899, t. 13, p. 770. — ⁸⁸ RIBBERT, *Der Untergang path. Schimmelpilze im Körper*. Bonn 1887. — ⁸⁹ RENON, *Étude sur l'aspergilliose chez l'homme et les animaux*, 1897. — ⁹⁰ LAVERAN & MESNIL, *Ann. Past.*, 1901, t. 15, p. 763. — ⁹¹ N. TSCHECHOWITSCH, *ibid.*, 1889, t. 3, p. 337. — ⁹² DEMBINSKI, *ibid.*, 1899, t. 13, p. 426. — ⁹³ MESNIL, *ibid.*, 1895, t. 9, p. 301. — ⁹⁴ DENYS & HAVET, *La Cellule*, 1894, t. 10, p. 1. — ⁹⁵ H. BUCHNER, *Münch. med. Woch.*, 1894, S. 717. — ⁹⁶ J. BORDET, *Ann. Past.*, 1895, t. 9, p. 462. — ⁹⁷ GENGOU, *ibid.*, 1901, t. 15, p. 68. — ⁹⁸ LEVADITI, *ibid.*, p. 894. — ⁹⁹ ASCHER, *Centralbl. f. Bakt.*, 1902, Bd. 32, S. 449. — ¹⁰⁰ TROMMSDORF, *Arch. f. Hyg.*, 1901, Bd. 40, S. 382. — ¹⁰¹ GENGOU, *Ann. Past.*, 1901, t. 15, p. 232. — ¹⁰² PETERSON, *Arch. f. Hyg.*, 1902, Bd. 43, S. 49. — ¹⁰³ BRISCOL, *Arbeiten a. d. K. pathol. Institut in Göttingen*, 1903, S. 14. — ¹⁰⁴ MAX GRUBER, *Münch. med. Woch.*, 1903, S. 564. — ¹⁰⁵ BORDET & GENGOU, *Ann. Past.*, 1901, t. 15, p. 289. — ¹⁰⁶ R. PFEIFFER, *Ztschr. f. Hyg.*, 1895, Bd. 20, S. 198. — ¹⁰⁷ MALVOZ, *Ann. Past.*, 1902, t. 16, p. 623. — ¹⁰⁸ BAIL, *Centralbl. f. Bakt.*, 1903, Bd. 33, S. 343. — ¹⁰⁹ BOUCHARD, *Les microbes pathogènes*, 1892. — ¹¹⁰ CHARRIN & ROGER, *Compt. rend. de la soc. de biol.*, 1889—1891. — ¹¹¹ PASTEUR, *Compt. rend. de l'Acad. de sc.*, 1880, t. 90, p. 243. — ¹¹² METSCHNIKOFF, *Virchows Arch.*, 1888, Bd. 114, S. 465. — ¹¹³ DE NITTIS, *Ann. Past.*, 1901, t. 15, p. 769. — ¹¹⁴ METSCHNIKOFF, *ibid.*, 1887, t. 1, p. 42. — ¹¹⁵ SOBERNHAIM, *Ztschr. f. Hyg.*, 1899, Bd. 31, S. 89. — ¹¹⁶ v. BEHRING, *Encyklopädi. Jahrbücher*, 1900, Bd. 9, S. 203. — ¹¹⁷ SAWTSCHENKO, *Ann. Past.*, 1897, t. 11, p. 865. — ¹¹⁸ SALIMBENI, *ibid.*, 1898, t. 12, p. 192. — ¹¹⁹ CANTACUZÈNE, *ibid.*, p. 273. — ¹²⁰ GARNIER, *ibid.*, 1897, t. 11, p. 767. — ¹²¹ ABEL, *Centralbl. f. Bakt.*, 1896, Bd. 20, S. 766. — ¹²² LEVADITI, *Presse méd.*, 1900, p. 339. — ¹²³ METSCHNIKOFF, *Ann. Past.*, 1891, t. 5, p. 465. — ¹²⁴ SANARELLI, *ibid.*, 1893, t. 7, p. 225. — ¹²⁵ MESNIL, *ibid.*, 1896, t. 10, p. 369. — ¹²⁶ PFEIFFER, *Ztschr. f. Hyg.*, 1894, Bd. 17, S. 1. — ¹²⁷ J. BORDET, *Ann. Past.*, 1896, t. 10, p. 193. — ¹²⁸ PFEIFFER & MARX, *Ztschr. f. Hyg.*, 1898, Bd. 27, S. 272. — ¹²⁹ WASSERMANN & TAKAKI, *Berl. klin.*

Woch., 1898, S. 209. — ¹²⁹ DEUTSCH, Ann. Past., 1899, t. 13, p. 689. — ¹³⁰ MAX GRUBER, Münch. med. Woch., 1896, S. 277, 310. — ¹³¹ METSCHNIKOFF, Ann. Past., 1892, t. 6, p. 289. — ¹³² WASSERMANN, Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 42, S. 267. — ¹³³ CHARRIN & GAMALEÏA, Compt. rend. de la soc. de biol., 1890, p. 294. — ¹³⁴ DENYS & LECLEF, La Cellule, 1895, t. 11, p. 177. — ¹³⁵ KLEIN, Centralbl. f. Bakt., 1893, Bd. 13, S. 426. — ¹³⁶ ISSAEFF, Ztschr. f. Hyg., 1894, Bd. 16, S. 287. — ¹³⁷ FUNK, La Sérothérapie de la fièvre typhoïde, 1896. — ¹³⁸ BORDET, Ann. Past., 1897, t. 11, p. 177. — ¹³⁹ GEORGIEWSKY, ibid., 1899, t. 13, p. 298. — ¹⁴⁰ BESREDKA, ibid., p. 42. — ¹⁴¹ LUBARSCH, Deutsche med. Woch., S. 501, 523, 539. — ¹⁴² PONFICK, Berl. klin. Woch., 1910, S. 225, 258, 276. — ¹⁴³ CORNIL in CORNIL & RANVIER, Manuel d'histologie patholog. 3. édit., 1901, I, 117. — ¹⁴⁴ METSCHNIKOFF, Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris 1892. — ¹⁴⁵ J. ARNOLD, Virchows Arch., 1893, Bd. 132, 133. — ¹⁴⁶ F. MARCHAND, Der Prozess d. Wundheilung. Stuttgart, 1901. — ¹⁴⁷ MAXIMOW, Zieglers Beitr. z. path. Anat., 5. Supplementheft, 1902. — ¹⁴⁸ HUGENSCHMIDT, Ann. Past., 1896, t. 10, p. 545. — ¹⁴⁹ RIBBERT, Die pathol. Anat. u. Heilung d. durch d. Staphyloc. pyog. aur. hervorgeruf. Erkrank. Bonn 1891. — ¹⁵⁰ FEHLEISEN, Deutsche Ztschr. f. Chir., 1882, Bd. 16, S. 395, 496. — ¹⁵¹ METSCHNIKOFF, Virchows Arch., 1887, Bd. 107, S. 209. — ¹⁵² Ders., ebd., Bd. 109, S. 176. — ¹⁵³ SUDAKEWITSCH, Ann. Past., 1891, t. 5, p. 545. — ¹⁵⁴ GABRITSCHIEWSKY, ibid., 1896, t. 10, p. 630. — ¹⁵⁵ IWANOFF, Zur Frage üb. d. künstliche Immunität beim Rückfallfieber. St. Petersburg 1897 (russisch). — ¹⁵⁶ VINCENT, Ann. Past., 1897, p. 891. — ¹⁵⁷ RINDFLEISCH, Virchows Arch., 1893, Bd. 171, S. 361.



