

## XXV.

**Ueber die Beziehung der Phagocyten zu  
Milzbrandbacillen.**

Von Prof. Elias Metschnikoff in Odessa.

(Hierzu Taf. XVI u. XVII.)

Nachdem die hohe Bedeutung der intracellulären Verdauung im Bereiche der Mesodermzellen bei physiologischen (Verwandlung) und pathologischen (Entzündung) Vorgängen gezeigt wurde und nachdem es gelungen ist, das Auffressen, resp. Ertödten der krankheitserregenden Pilzsporen durch Phagocyten der Daphnien nachzuweisen, musste man nothwendig zur Erforschung der Beziehungen zwischen den Fresszellen höherer Thiere und pathogenen Bakterien schreiten. Als ich früher diese Frage durch Untersuchung der Bacillensepticämie der Frösche zu entscheiden versuchte, stiess ich auf unüberwindliche Hindernisse, welche mir zeigten, dass ein viel passenderes Material nothwendig sei. Ein solches könnte man am ehesten im Bacillus anthracis vermuten, da dieser Spaltpilz am besten erforscht ist, da er bei verschiedenen Thieren gedeiht und dazu noch künstlich erzogen und abgeschwächt werden kann.

Obwohl nun der Milzbrand die bestbekannte Bakterienkrankheit darstellt, so ist doch über die Beziehung von Bakteridien zu Phagocyten überhaupt und zu weissen Blutkörperchen insbesondere nur äusserst wenig bekannt. In seiner ersten Arbeit über die Aetiology des Milzbrandes berichtet Koch<sup>1)</sup>), dass er um das unter die Rückenhaut des Frosches gelegte Stück einer infizirten Mäusemilz Zellen fand, die je einen oder mehrere Bacillen, zum Theil spiralig eingerollte oder zusammengekrümmte Fäden enthielten, welche letzteren durch Auswachsen der Bacillen zu Stande kommen. Während er unbestimmt lässt, zu welcher Art von Gewebe die bacillenhaltigen Zellen gehören, hebt er ihre

<sup>1)</sup> In Cohn's Beiträge zur Biologie der Pflanzen. Bd. II. 1876. S. 300.

Blässe und Zartheit, sowie ihre runde Form hervor und bemerkte dabei, dass sie einen deutlichen Kern mit Kernkörperchen und eine lebhafte Molecularbewegung der Inhaltskörnchen aufweisen. Auf Grund seiner Wahrnehmungen kommt er zu dem Schlusse, dass die Zellen nur kurze Bacillen in sich aufnehmen, welche letzteren sich dann verlängern und zusammenkrümmen, um schliesslich die Zelle zu sprengen und sich aus derselben zu befreien. Ausser bei Fröschen fand derselbe Forscher noch grosse Zellen in der Pferdemilz, welche bis zehn und noch mehr Bakteridien enthielten.

In meiner Arbeit über die Sprosspilzkrankheit der Daphnien<sup>1)</sup> äusserte ich bereits einige Vermuthungen, welche mit den Deutungen Koch's nicht übereinstimmten und welche einer Untersuchungscontrole bedurften. Ich musste deshalb die Infectionversuche dieses Autors an Fröschen wiederholen. Anstatt der Mäusemilz impfte ich Stücke von Lungen einer milzbrandigen Maus und vorzugsweise Stücke verschiedener Organe (Milz, Leber, Nieren) von Kaninchen und Meerschweinchen, welche natürlich recht viele Milzbrandbacillen enthielten, unter die Rückenhaut der grünen Frösche. Nach Verlauf von circa 48 Stunden fand ich, ganz ebenso wie es Koch angiebt, das geimpfte Organstück viel blasser wie früher und durch ein gallertartiges zellenhaltiges Exsudat an die Haut des Versuchstieres gebunden. Bacillenhaltige Zellen fand ich jedoch schon viel früher; 12—15 Stunden nach der Operation konnte ich bereits eine grosse Anzahl solcher constatiren. Die erste Ueberzeugung, die ich gewann, war, dass diese Zellen nichts als gewöhnliche Leucocyten sind. Die Kugelform, sowie die Unbeweglichkeit erlangen sie erst nach der Einwirkung des destillirten Wassers (welches Koch anwendete), nach dessen Aufsaugung auch die lebhafte Molecularbewegung der Inhaltskörnchen auftritt. In einem solchen Zustande platzen die Leucocyten mit besonderer Leichtigkeit, wobei aus ihnen sowohl der Kern, als die aufgefressenen Bakteridien herausfallen. Je grösser und zahlreicher die letzteren sind, desto leichter platzt die sie enthaltende Zelle. Ich glaube deshalb, dass das von Koch wahrgenommene Vorkommen von fadenförmigen Bakteridien in nächster Nähe des Zellenrestes eine Er-

<sup>1)</sup> Dieses Archiv 1884. Bd. 96. S. 190.

scheinung ist, welche durch den Transport auf den Objectträger und durch Einwirkung des destillirten Wassers künstlich hervorgerufen wird. Sehr oft sah ich den Vorgang des Platzens unter meinen Augen sich vollziehen; viele von den am meisten charakteristischen Zellen konnten von mir nicht abgezeichnet werden, da sie während der Skizzirung vollständig zerplatzten.

Dass die Leucocyten, welche sich um das inficirte Organ ansammeln und zum Theil auch in dessen Inneres eindringen, die Bakteridien activ auffressen, davon kann man sich sehr leicht überzeugen: man muss dazu nur einen Tropfen von serösem Exsudat oder von Lymphe nehmen, in ihm ein Stück des eingelegten Organes zerzupfen und dann, um das Eintrocknen zu verhindern, das Präparat mit Paraffin umranden; wenn man darauf einige Leucocyten, in deren Nachbarschaft sich Bakteridien befinden, fixirt, so kann man nach kurzer Zeit das Auffressen der letzteren direct verfolgen (Fig. 6, 7, 8—10). Der Vorgang ist demjenigen ganz gleich, wenn eine Amöbe eine Oscillarie oder eine andere verlängerte Alge aufnimmt. Es werden nicht nur Bacillen von gewöhnlicher Grösse, sondern auch fadenförmig verlängerte und sogar ganze Knäuel von Bakteridien von einigen Leucocyten aufgefressen. Um das letztere zu beobachten, nimmt man am besten einen Tropfen Milzbrandcultur aus der Bouillon und versetzt denselben auf den Objectträger, auf welchem etwas Froschlymphe ausgebreitet ist. Von einem solchen Präparate sind die Fig. 1—5 entnommen. Die Fig. 1 zeigt uns einen Leucocyt, welcher im Begriffe ist, einen knieförmig gekrümmten Bacillus aufzufressen; nachdem dies geschehen ist, scheint der Spaltpilz wie verschwunden (Fig. 2), da der lebendige Zellinhalt ihn, wie auch den Kern, vollständig verdeckt. Der unersättliche Leucocyt begnügte sich indessen nicht mit dem stäbchenförmigen Bacillus; 10 Minuten, nachdem er ihn aufgefressen hatte, fing er bereits an einen ganzen Knäuel anzugreifen (Fig. 3), welchen er jedoch allein nicht zu überwältigen vermochte: nach einer Viertelstunde gesellte sich zu ihm noch eine andere Zelle (Fig. 4), welche ein hervorragendes Stück der Bakteridie aufzunehmen begann, und nach weiteren 15 Minuten wurde der gesammte Knäuel von beiden Leucocyten bewältigt und vollkommen in das Protoplasma eingeschlossen (Fig. 5). Wenn die Milzbrandfäden sehr

lang sind, so werden sie oft von zwei oder mehreren Leucocyten derart umgeben, dass das Ganze ein perl schnur förmiges Aussehen bekommt (Fig. 11, 12). Die Contouren einzelner Zellen sind dann oft schwer zu unterscheiden; einer dauernden Verschmelzung der Leucocyten zu wahren Plasmodien oder Riesenzellen bin ich jedoch niemals begegnet.

Wenn ein faden förmiges Bakteridium in's Innere eines Leucocyten aufgenommen worden ist, so erfährt das erstere oft Gestaltveränderungen, resp. Krümmungen, welche passiv durch Bewegungen des Leucocytenplasma bedingt werden. In einem leichteren Grade sehen wir derartige Erscheinungen bei den Bakteridien der Fig. 7 (im Vergleich mit Fig. 6) und der Fig. 10 (im Vergleich mit Fig. 8, 9). Viel stärker ist das Bakteridium der Fig. 13, wo dasselbe eine Schleife bildet, oder der Fig. 14, wo es sich zweimal unter spitzen Winkeln krümmt, verändert.

Da die bacillenhaltigen Leucocyten mehrere Stunden lang unter dem Mikroskop beobachtet werden können, so kann man die Frage, ob die aufgefressenen Bakteridien wirklich, wie es Koch annimmt, zu Fäden auswachsen, einer directen Untersuchung unterwerfen. Die in obiger Weise angefertigten Präparate müssen dazu auf einen heizbaren Objecttisch versetzt und auf 35—40° C. erwärmt werden (ich benutzte den kleinen Stricker'schen Objecttisch). Ich fand dabei, dass die vollgefressenen Leucocyten während der ganzen Beobachtungszeit, d. h. 3—4 Stunden lang zu leben und sich zu bewegen fortfahren, dass die aufgefressenen Bakteridien dagegen während derselben Zeitperiode unverändert bleiben (Fig. 15—17). Ich muss hier überhaupt bemerken, dass beim Einlegen eines Stückes von Milz oder anderen Organen der an Milzbrand gestorbenen Kaninchen und Meerschweinchen unter die Froschhaut eine irgendwie bedeutende Verlängerung der Bakteridien auch ausserhalb der Leucocyten nicht zu bemerken ist.

Auf Grund meiner sämmtlichen Befunde nehme ich an, dass die von Leucocyten aufgefressenen Bakteridien auf einen für ihre Weiterentwicklung ungünstigen Boden gelangen, und dass die von Koch im Innern der Zellen aufgefundenen langen Leptothrix-fäden bereits als solche aufgenommen wurden. Die fortgesetzte Beobachtung über die weiteren Veränderungen der Bacillen zeigt,

dass diese Spaltpilze im Innern der Leucocyten zu Grunde gehen. Wenn man die Bakteridien einige Tage nach der am Frosche vorgenommenen Operation untersucht, so kann man noch eine gehörige Anzahl derselben im Innern von Zellen auffinden; nur erscheinen sie jetzt offenbar abnorm verändert: sie zeichnen sich zum Theil durch unregelmässige Contouren (Fig. 21, 24) aus, oder zerfallen in Stücke (Fig. 23, 25), welche sich verdicken und abrunden. Einige Bakteridien (Fig. 20) werden dabei besonders scharf contourirt und erleiden noch einen mehr oder weniger starken körnigen Zerfall (Fig. 23, 26, 27). Während in vielen Fällen die aufgefressenen Bakteridien im Protoplasma selbst liegen, werden sie in anderen nicht selten in besondere Vacuolen eingeschlossen (Fig. 19), denjenigen ganz entsprechend, welche sich um Nahrungsballen bei Infusorien und Rhizopoden bilden und welche überhaupt während der intracellulären Verdauung auftreten.

Ein anderer Beweis, dass die in beschriebener Weise veränderten Bacillen abnorm und degenerirt sind, wird dadurch geliefert, dass solche Bakteridien ausser Stande sind, die für Milzbrand empfänglichsten Thiere zu inficiren. Ein junges Kaninchen, welchem ich derart veränderte Bacillen aus einem 5 Tage unter der Froschhaut gelegenen Stück Kaninchenleber verimpfte, blieb gesund; dass die Ursache davon jedoch keineswegs etwa in einer Immunität des Kaninchens selbst lag, wird dadurch bewiesen, dass dasselbe Thier nach einer späteren Impfung mit einer starken Milzbrandcultur am folgenden Tage starb. Ein Meerschweinchen, welchem ein 2 Tage unter der Froschhaut gelegenes Organstück mit Bacillen geimpft war, starb zu rechter Zeit, was darauf hinweist, dass die Bakteridien zwischen dem 3. und 5. Tage ihres Verweilens im Frosche definitiv unschädlich gemacht werden. Für die Annahme, dass diese Veränderung durch Einwirkung der Leucocyten und nicht etwa der flüssigen Froschbestandtheile bedingt wird, sprechen nicht nur die oben angeführten Wahrnehmungen über die Degeneration der aufgefressenen Bakteridien, sondern auch folgende Thatsachen:

Nach den Untersuchungen von Gibier<sup>1)</sup> nehmen einige der auf die Temperatur von 35—37° C. gebrachten inficirten Frösche

<sup>1)</sup> Comptes rendus. T. 94. 1882. p. 1605.

Milzbrand auf und gehen darauf zu Grunde, wobei in ihrem Blute und inneren Organen sich auffallend verdickte und verlängerte Bakteridien entwickeln. Diese Angaben kann ich im Ganzen bestätigen. 15 auf beschriebene Weise geimpfte Frösche, welche in einem bis 38° C. geheizten Raume gehalten wurden, starben alle im Laufe von 1—3 Tagen; 6 unter ihnen zeigten eine mehr oder weniger starke Bakteridienvegetation, wobei die Bacillen verdickt und stark, zum Theil fadenförmig, verlängert waren (Fig. 28). Anstatt einer Ansammlung von bakteridienhaltigen Leucocyten konnte man bei solchen Fröschen eine Menge freier Bacillen um das geimpfte Organstück wahrnehmen; nur wenige Bacillen waren bei einigen Exemplaren in Zellen eingeschlossen. Im Herzblute war nur in einem Falle eine hinreichend grosse Quantität stark verlängerter Bakteridien vorhanden, meistens dagegen war ihre Anzahl eine sehr mässige; bei einem Frosche fehlten sie sogar im Herzblute gänzlich. Von inneren Organen erschienen die Nieren vorzugsweise für die Bakteridienvegetation günstig, während dagegen die Leber nur verhältnissmässig wenige Bacillen enthielt; die Milz zeigte grosse Verschiedenheiten, im Allgemeinen aber war sie nicht so reich inficirt, wie die Niere.

Die mitgetheilten Thatsachen beweisen, dass die Frösche nicht unbedingt immun gegen Milzbrand sind, wie man es bis Gibier allgemein glaubte, und dass die im Blutserum sich entwickelnden Bakteridien sich gerade durch ein besonderes Wachsthum auszeichnen. Die Leucocyten erfüllen bei solchen milzbrandigen Fröschen nur schlecht ihre Aufgabe, da sie, wie wir gesehen haben, verhältnissmässig wenig Bacillen aufnehmen. Im Blute ist eine merkliche Leucocytose vorhanden und nicht selten findet man in ihm bacillenhaltige Zellen; während aber die im Blutserum befindlichen Bakteridien stark an Volumen zunehmen, bleiben die von Leucocyten aufgefressenen Bacillen in ihrer ursprünglichen Grösse, zum Theil auch abnorm scharf contouirt, was alles jedenfalls von Neuem darauf hinweist, dass die Milzbrandbacillen ein ungünstiges Medium im Innern der Leucocyten vorfinden.

Noch muss ich hervorheben, dass es Herrn Dr. Gamaleja, welchem ich für die für mich angefertigten Culturen des virulenten, sowie des verschiedenartig abgeschwächten Milzbrandes

meinen besten Dank ausspreche, gelang, auf sterilisirtem Blütserum von Fröschen, welche bei Zimmertemperatur geimpft waren und immun blieben, eine ausgezeichnete Milzbrandcultur zu erhalten. Auch ist die Froschbouillon, wie die Versuche Gamaleja's zeigen, ein ausgezeichneter Boden für Bakteridien, deren virulente Eigenschaften ich mehr als einmal constatiren konnte.

Wenn man sich der Thatsache erinnert, dass die Leucocyten durch Temperaturerhöhung in lebhaftere Thätigkeit versetzt werden, so kann es auf den ersten Blick paradox erscheinen, dass die sonst für Milzbrand refractären Frösche gerade durch Erwärmung bis auf die Temperatur des Säugethierkörpers ihrer Immunität beraubt werden. Es wurde indessen schon oben gezeigt, dass von einer vermehrten Aufnahme der Bakteridien durch Leucocyten bei andauernder Temperaturerhöhung der Frösche nicht die Rede sein kann. Um diese scheinbaren Widersprüche zu lösen, erlaube ich mir die Vermuthung auszusprechen, dass die Milzbrandbacillen die Fähigkeit haben, bei verschiedenen Temperaturen eine verschiedene Quantität einer Flüssigkeit abzusondern, welche der aufnehmenden Thätigkeit der Phagocyten ein mehr oder weniger starkes Hinderniss bietet. Da der Milzbrand spontan nur bei Säugetieren vorkommt, so ist anzunehmen, dass die Bakteridien sich speciell für den Kampf mit Phagocyten dieser Thiere angepasst haben, was auch damit übereinstimmt, dass die Milzbrandbacillen am besten bei Temperaturen des Säugethierblutes gedeihen. Wenn man also annimmt, dass bei diesen Temperaturen eine erhöhte Flüssigkeitsabsonderung seitens der Bakteridien erfolgt, so ist leicht erklärlich, dass die Phagocyten dabei, trotz ihrer vermehrten Beweglichkeit, doch in ihrem prophylactischen Geschäfte gehindert werden können. Es muss übrigens noch bemerkt werden, dass die bisher am heizbaren Tische gemachten Experimente nur von kurzer Dauer waren und dass es deshalb nichts weniger als ausgemacht ist, dass auch bei lange fortgesetzter Temperaturerhöhung die Froschleucocyten ihre Beweglichkeit beibehalten können. Auch wissen wir, dass die auf die bezeichnete Temperatur gebrachten Frösche, wenn sie keinen Milzbrand aufnehmen oder wenn sie überhaupt nicht geimpft werden, doch alle oder zum grossen Theile an Schwäche zu Grunde gehen, wie es bereits Gibier betont hat.

Wenn ich von einer Flüssigkeitsabsonderung seitens der Bakteridien redete, so geschah es nicht nur deshalb, weil ein solches Factum von allen Forschern laut oder stillschweigend angenommen wird, sondern auch weil ich directe Hinweise auf eine solche Erscheinung fand. Die Eidechsen (ich arbeitete mit *Lacerta viridis*) ähneln den Fröschen insofern, als sie bei Zimmertemperatur (bis 22° C.) gegen Milzbrand unempfänglich bleiben, bei erhöhter Wärme dagegen (29—39° C.) leicht an dieser Krankheit sterben. Da dieses Resultat bei Eidechsen noch viel eclatanter ist, so will ich hier meine Versuche kurz mittheilen. Es wurden zehn Exemplare von *L. viridis* an der Schwanzbasis geimpft, indem ich ihnen fein ausgezogene, mit Milzbrandblut gefüllte Glasrörchen unter die Haut brachte. Vier Eidechsen wurden bei Zimmertemperatur gehalten, die übrigen sechs dagegen in eine gewöhnliche Brütmaschine versetzt, in welcher die Temperatur bis 37° C. gebracht wurde; sie stieg bisweilen auf 39° C. und fiel gegen den Morgen auf 29° C. Während die vier ersten gesund blieben, starben die sechs anderen im Laufe von 1—5 Tagen; die zuletzt gestorbene, sowie eine der am 3. Tage verendeten Eidechsen zeigten keine Spur von einer Milzbrandinfection, die vier übrigen dagegen, welche am 2.—4. Tage starben, erwiesen sich alle mehr oder weniger stark milzbrandig. Nachdem eine der vier ersten, bei Zimmertemperatur gehaltenen Eidechsen eine Woche lang gesund blieb, wurde sie ebenfalls in die Brütmaschine versetzt, wo sie bereits am folgenden Tage an Milzbrand starb. Die drei übrigen blieben 10 Tage am Leben und wurden dann nicht weiter verfolgt. Bei der Untersuchung solcher immunen Eidechsen konnte man in der Umgebung des Glasrohres eine hinreichende Anzahl bacillenhaltiger Leucocyten finden (Fig. 31—33), wobei die aufgefressenen Bakteridien zum Theil noch ganz normal aussahen (Fig. 33), zum Theil bereits auffallend scharfe Contouren zeigten (Fig. 31). Dieser Befund stimmt somit mit den Resultaten der Froschuntersuchung überein. Auch bei solchen Eidechsen, welche einer erhöhten Temperaturwirkung ausgesetzt waren, konnte man an der Impfstelle bacillenhaltige Leucocyten treffen, nur waren sie im Verhältniss zu der Menge der freien Bakteridien zu spärlich vorhanden. Im Herzblute der an Milzbrand gestorbenen Eidechsen war die

Menge der Bacillen so enorm, wie ich sie sonst nie gesehen habe; dieselben hatten ihre gewöhnliche Grösse und Aussehen, zeichneten sich aber durch ein helles Feld aus, welches jede Bakteridie umgab (Fig. 29); besonders auffallend war dieses wasserklares Feld um solche Bakteridien, welche senkrecht standen und im optischen Durchschnitte wie kleine Kreise aussahen. Beim Zusatze eines Tropfens destillirten Wassers zum Präparat wurde das helle Feld sofort abgewaschen. Auch an Präparaten, welche nach Ehrlich'scher Methode angefertigt wurden, konnte man um einen jeden Bacillus sein Feld noch deutlich sehen, zumal die äusseren Contouren des letzteren sich durch Methylviolettfärbten. Die weissen Blutkörperchen im Herzblute solcher Eidechsen schienen vermehrt, enthielten aber keine Bakteridien. Von inneren Organen zeichneten sich durch Reichthum an Bakteridien besonders die Lungen aus; die Leber und Milz enthielten eine geringere, obwohl noch immer sehr bedeutende Quantität von ihnen. In der Milz waren die gewöhnlichen Leucocyten zum grossen Theile frei von Bakteridien; die viel selteneren grösseren einkernigen Phagocyten enthielten dagegen jedesmal mehrere Bacillen (Fig. 30). Im Ganzen war die geringe Anzahl der bacillenhaltigen Zellen bei milzbrandigen Eidechsen im Verhältniss zur Menge der freien Bakteridien so auffallend gering, dass ich wieder zu der Annahme geführt wurde, dass die von den letzteren ausgeschiedene, als helles Feld erscheinende Flüssigkeit irgend welche Eigenschaft besitzen muss, welche das Auffressen durch Leucocyten verhindert.

Ein anderes von mir untersuchtes Reptil, die Schildkröte — *Emys europaea*, erschien, sowohl bei Zimmertemperatur, als bei einer Wärme von  $35^{\circ}$  C., für Milzbrand unempfänglich; ihre Leucocyten sind auch befähigt, Bakteridien aufzufressen, wie es die Fig. 34—36 versinnlichen.

Wenden wir uns nunmehr zu Säugethieren und zwar zu solchen, welche sich durch besondere Empfänglichkeit gegen Milzbrand auszeichnen. Im Blute von Kaninchen und Meerschweinchen, welche an dieser Krankheit gestorben sind, finden wir, wie es bereits früher in Bezug auf den Menschen, das Pferd und Rind constatirt wurde<sup>1)</sup>), eine deutlich ausgesprochene Leuco-

<sup>1)</sup> Bollinger, Zur Pathol. d. Milzbrandes. 1872. S. 99, 101 und das Kapitel Milzbrand in Ziemssen's Handbuch.

cytose. Obwohl aber in einem solchen Blute sich bisweilen sehr bedeutende Mengen von Bacillen befinden, werden sie von Leucocyten in der grössten Mehrzahl der Fälle gar nicht aufgenommen; während meiner ganzen Untersuchung fand ich nur einige wenige bacillenhaltige Leucocyten im Blute. Bei der Beobachtung von Milzpräparaten, wo wir neben einer grossen Anzahl von Leucocyten eine oft enorme Menge von Bakteridien vorfinden, liegen die letzteren zum grossen Theile frei (Fig. 42); nur in seltenen Fällen werden sie im Innern von Leucocyten angetroffen. Man begegnet ganzen Gruppen solcher Zellen in nächster Nähe von Bakteridien und doch wird keine der letzteren aufgefressen. Unter den von mir untersuchten Meerschweinchen und Kaninchen fanden sich sogar einige Individuen, in denen ich überhaupt keinen einzigen bacillenhaltigen Leucocyten wahrnehmen konnte. In der Milz dieser Säugethierarten befinden sich in geringerer oder grösserer Quantität umfangreiche einkernige Zellen, welche je einen oder mehrere Milzbrandbacillen enthalten (Fig. 46); in denselben Zellen traf ich auch allerlei Körnchen und gefärbte Bruchstücke von rothen Blutkörperchen, was auf die Gefräßigkeit dieser grossen Phagocyten hinweist, welche offenbar den von Koch in der Pferdemilz gefundenen (obwohl mehrkernigen) Zellen entsprechen. Neben solchen bacillenhaltigen Phagocyten fand ich ganz gleiche Zellen, welche jedoch keine Bakteridien beherbergten; daraus ist wohl zu schliessen (zumal der Milzbrand bei den betreffenden Thieren sehr schnell verläuft), dass diese Phagocyten nicht etwa nach dem Auffressen der Bakteridien zu grossen Zellen geworden sind.

Aus dem Gesagten ist zu schliessen, dass bei Kaninchen und Meerschweinchen, zwei so stark für Milzbrand empfänglichen Thieren, es nur sehr wenige Phagocyten giebt, welche im Stande sind, Bakteridien aufzufressen. Wollte man die Ursache dafür in der die Bewegungen der Leucocyten paralysirenden Eigenschaft der Flüssigkeit, welche die Bakteridien secerniren, finden (ähnlich wie die Bakterien der Hühnercholera nach Pasteur einen narkotischen Saft absondern), so müsste dem entgegnet werden, dass bei Untersuchungen auf dem heizbaren Objecttische es leicht gelingt, die Bewegungen der Leucocyten im Milzbrandblute zu beobachten, welche sich in nichts von den normalen unter-

scheiden. Es muss also eine andere Eigenthümlichkeit geben, wodurch die Leucocyten im Aufressen behindert werden.

Da die Bakteridien, wie es nunmehr allgemein anerkannt wird, durch Einwirkung von Temperaturen von 42—43° C. abgeschwächt werden können und da die mit solchem Materiale geimpften Thiere am Leben bleiben, so musste ich die Rolle der Phagocyten bei Kaninchen und Meerschweinchen untersuchen, welchen die nach der Pasteur'schen Methode dargestellte Vaccine eingeimpft wurde. Wenn wir solche Impfungen in üblicher Weise machen, so verlieren wir sie bald aus den Augen, da die Bakteridien, wie die Untersuchungen von Chauveau<sup>1)</sup> gezeigt haben, in die Lungen und Milz transportirt werden, wo sie bald verschwinden. Um die Vaccine besser zu fixiren, impfte ich sie in fein ausgezogenen Glasmäppchen, die ich unter die Haut des Ohres brachte und dann in zwei oder mehrere Stücke zerbrach. Gewöhnlich 12—15 Stunden nach der Operation konnte ich um das geimpfte Röhrchen eine mehr oder weniger starke Exsudatbildung wahrnehmen. Bei Untersuchung eines Tropfens Eiter fand ich eine Menge Leucocyten, welche ganze Knäuel von Bakteridien haufenweise umgaben; mehrere Zellen enthielten eine verschiedene Anzahl Bacillen, von denen viele Zeichen des Todes aufwiesen und zum Theil bereits in Zerfall begriffen waren. So zeigten einige der aufgefressenen Bakteridien abnorm scharfe Contouren und lösten sich in einzelne kleine Glieder auf (Fig. 50, 51); in einigen Zellen konnte ich sogar einen allmählichen Uebergang von solchen Gliedern zu Körnchen constatiren. Die Bakteridien lagen zum Theil im Protoplasma selbst, zum Theil aber in besondere Vacuolen eingebettet. Nicht selten fand ich, dass lange Bakteridienfäden von mehreren Leucocyten zu gleich aufgefressen wurden, wobei das Bild ein perlenschnur förmiges Aussehen bot (Fig. 47, 48). Ein im Ganzen gleiches Resultat bekam ich, ob ich eine 12tägige, schwächere (Fig. 47—55) oder eine 6tägige (Fig. 43—45, 56—59), stärkere Vaccine verimpfte. Um den Einwand, dass die Vaccine möglicherweise bereits früher abgestorben war, ehe sie in den Organismus der Versuchsthiere gelangte, zu widerlegen, wurden gleichzeitig mit

<sup>1)</sup> Comptes rendus. 1880. T. 91. p. 680.

der Impfung Proben auf Nährösungen gebracht; das normale Wachsthum dieser Proben zeigte, dass ich mit einer lebenskräftigen Vaccine experimentirte. Bei mehrfacher Wiederholung bekam ich stets dasselbe Resultat, dass, wenn die Thiere die Impfung überlebten, die abgeschwächten Bakteridien von Zellen aufgefressen und ertödtet wurden und dass die Menge solcher bacillenhaltiger Zellen im Verhältniss zu derjenigen der freien Bakteridien eine erhebliche war; wenn die Thiere (es waren nur Meerschweinchen, wie ich unten berichten werde) dagegen in Folge der Impfung mit starker Vaccine starben, so war die Anzahl der freien Bacillen stets eine verhältnissmässig sehr grosse. Ich muss hier noch bemerken, dass bei der Impfung mit virulenter Milzbrandcultur ich auch ein, obwohl in viel geringerem Grade sich vollziehendes Auffressen der Bakteridien durch Eiterzellen beobachten konnte, was meiner Meinung nach darauf hinweist, dass in solchen Culturen einzelne abgeschwächte Milzbrandfäden vorkommen, welche den Leucocyten nicht widerstehen können. Um das stärkste virulente Milzbrandmaterial zu haben, nahm ich Bakteridien aus der Milz von Meerschweinchen und Kaninchen. In einigen Versuchen impfte ich an einem Ohr einen Tropfen solchen Materials, während ich das andere Ohr desselben Kaninchens mit der Pasteur'schen Vaccine impfte. Der Unterschied konnte bereits am anderen Morgen (nach circa 16—17 Stunden) und sogar makroskopisch bemerkt werden: während sich an dem Ohre, welches mit dem Virus geimpft ward, keine merkliche Anschwellung bildete, zeigte das andere Ohr eine solche in einem mehr oder weniger starken Grade. Beim Einstich in das erstere bekam ich einen blutigen Tropfen, in welchem, ausser einer Menge rother Blutkörperchen, noch viele Leucocyten waren, von denen nur einige wenige Bakteridien enthielten; ausserdem war eine beträchtliche Quantität freier Bacillen vorhanden. Aus dem anderen Ohre floss nach dem Einstich ein mehr oder weniger trüber Tropfen Eiters, in welchem nur wenige freie Bakteridien, sondern fast ausschliesslich in Leucocyten eingeschlossene und auch von solchen umgebene Fäden, resp. Knäuel der Vaccine vorhanden waren. Solche Versuche ergaben, dass die Leucocyten der Meerschweinchen und Kaninchen, welche nur im schwächsten Maasse Bacillen des virulenten Milzbrandes auf-

nehmen, sich gegen die abgeschwächten Bakteridien der Milzbrandvaccine ebenso verhalten, wie die Froschleucocyten gegen die virulenten Milzbrandbacillen bei Zimmertemperatur. Der Grund ist möglicherweise in beiden Fällen ein analoger: wie die Bakteridien bei einer erniedrigten Temperatur noch nicht genug Flüssigkeit absondern, so werden sie vielleicht auch durch eine längere (6—12tägige) Temperaturerhöhung bis 42 oder 43° C. dieser absondernden Fähigkeit zum grossen Theil beraubt.

Nachdem das Auffressen der abgeschwächten Bakteridien constatirt ward, musste ich die Frage in Angriff nehmen, ob auch die durch präventive Impfungen erlangte Immunität dadurch bewirkt wird, dass Phagocyten, welche mehrmals Vaccine aufnahmen, sich schliesslich daran gewöhnen, auch die Bacillen des virulenten Milzbrandes aufzufressen, resp. zu ertödten. Zu diesem Zwecke versuchte ich durch präventive Impfungen zwei Kaninchen und ebensoviel Meerschweinchen vorzubereiten, um sie dann der Einwirkung des Virus zu unterwerfen. Die sämmtlichen Versuchsthiere ertrugen die erste 12tägige Vaccine; die 10 Tage später vorgenommene Vaccination mit einer stärkeren — 6tägigen — Vaccine hatte den Tod eines Meerschweinchens zur Folge. Bei der Untersuchung der ersten Proben fand ich bei diesem Thiere eine ziemlich bedeutende Anzahl bacillenhaltiger Leucocyten, daneben aber auch eine grosse Menge freier Bacillen; während nun die Anzahl der letzteren fortwährend stieg, wurden die bacillenhaltigen Zellen seltener und 2 Tage nach der Impfung wurde das Meerschweinchen todt gefunden. Ein anderes Meerschweinchen starb nach der Impfung mit virulentem Milzbrande. Von zwei Kaninchen zeigte eines 16 Stunden nach der Operation eine mittelmässige Quantität freier Bakteridien und eine merkliche Anzahl bacillenhaltiger Leucocyten (Fig. 60—62); bei der Untersuchung einer zweiten Probe, welche 22 Stunden nach der Impfung genommen und auf zwei Präparate vertheilt wurde, konnte ich bereits einen vollständigen Mangel freier Bacillen und zugleich eine bedeutende Vermehrung in der Zahl der bacillenhaltigen Leucocyten constatiren (Fig. 63—67); stellenweise vereinigten sich die letztgenannten Zellen zu Haufen, welche die Bakteridien umgaben, wovon viele im Innern der Leucocyten eingeschlossen waren. 3 Tage nach der Impfung starb dieses Ka-

ninchen infolge einer Verletzung, wobei die Untersuchung des Blutes und der Organe eine vollständige Abwesenheit von Bakteridien ergab; die Milz war klein und auch sonst ganz normal. Bei dem anderen Kaninchen wurde schon in der ersten Probe eine bedeutende Anzahl freier Bakteridien gefunden, in deren Nähe viele Leucocyten angesammelt waren, die aber keine Bacillen enthielten; derselbe Befund wiederholte sich auch am folgenden Tage und in weniger als 3 Tagen nach der Operation war das Kaninchen todt mit allen Zeichen einer starken Milzbrandinfection. Diese Versuche zeigen jedenfalls eine vollkommene Uebereinstimmung in den Erscheinungen des Auffressens der Bacillen durch Leucocyten mit dem Ausgange der Impfung, — eine Uebereinstimmung, welche den Forderungen der Lehre entspricht. Die Mangelhaftigkeit meiner Experimente besteht aber darin, dass ich schliesslich nur ein einziges wirklich immun gemachtes Kaninchen hatte, während es nothwendig wäre, das Resultat mehrmals zu wiederholen. Da aber die präventiven Impfungen eine längere Zeit in Anspruch nehmen und ich zur Abreise genöthigt wurde, so musste ich meine Untersuchungen vorläufig abbrechen, um sie noch einmal später wieder vorzunehmen.

Meine sämmtlichen Erfahrungen sprechen somit zu Gunsten der mehrmals (z. B. von Billroth, Buchner) ausgesprochenen und von Grawitz<sup>1)</sup> für die Aspergilluskrankheit nachgewiesenen Ansicht, dass die Immunität nicht durch das Blut, als eine Flüssigkeit, im humoralen Sinne, sondern durch die Wirkung lebender Zellen, im cellularpathologischen Sinne, bedingt wird. Während der letztgenannte Forscher aber die Immunität einer nicht näher bestimmten Veränderung der Gewebeelemente zuschreibt, glaube ich, dass sie sich auf die allmähliche Gewöhnung der Phagocyten an die Aufnahme von Substanzen reducirt, welche sonst von ihnen vermieden werden. Von diesem Gesichtspunkte aus lassen sich einige Erscheinungen erklären, welche empirisch constatirt und bisher als einfache Thatsachen angenommen wurden, z. B. das Factum, dass zwischen zwei Impfungen ein Zeitraum von mindestens 10 Tagen ablaufen

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 84. 1881. S. 103.

muss; denn es ist selbstverständlich, dass die tüchtigsten Phagocyten, welche Vaccinebakteridien gefressen haben, erst mit ihnen fertig sein müssen, bevor sie in den Stand gesetzt werden, eine neue Portion von Bakteridien zu bewältigen. Auch die Thatsache, dass die präventiv geimpften Thiere nur gegen eine gewisse Quantität von Virus immun gemacht werden können und nach der Aufnahme ausserordentlich grosser Mengen desselben doch erliegen, lässt sich leicht mit der Annahme vereinigen, dass die Immunität durch die aufnehmende Function gewisser, allmählich an die Bakteridien gewöhnter Phagocyten bewirkt wird; denn es liegt auf der Hand, dass die letzteren nur eine beschränkte Anzahl von Bacillen aufnehmen und ertöten können. Von diesem Gesichtspunkte aus ist es auch begreiflich, warum die Scrofulose oder die locale Einimpfung der Tuberculose, wie sie von Falk<sup>1)</sup> vorgenommen wurde, nicht nur keine Immunität, sondern vielmehr eine stärkere Prädisposition zur Tuberculose zur Folge haben. Da die Phagocyten gegen Tuberkelbacillen nicht in Gestalt von Leucocyten, sondern als Riesenzellen kämpfen, und da die letzteren an dem Ort ihrer Bildung bleiben, so ist evident, dass sowohl die Scrofulose, als die Falk'sche Impfung nur zur definitiven Fixierung, resp. zur Entfernung der tüchtigsten Phagocyten aus dem Kampfe mit den zum zweiten Male geimpften Bacillen führen werden. Daraus ist wohl noch nicht zu schliessen, wie es Falk thut, dass die Tuberculose überhaupt keine präventiven Impfungen verträgt, sondern nur, dass dazu mit sehr abgeschwächten Bacillen angefangen werden muss, welche schon von unveränderten Leucocyten überwältigt werden können.

Bei den weissen Ratten, welche wenig empfänglich gegen Milzbrand, obwohl nichts weniger als immun sind, erscheinen die Leucocyten viel mehr befähigt, die Bakteridien des Virus aufzunehmen, als es bei Kaninchen und Meerschweinchen der Fall ist. Auch meine eigenen weissen Blutkörperchen, bei der Untersuchung derselben auf dem heizbaren Objectische und im Contacte mit Milzbrandbacillen, fingen bereits nach kurzer Zeit an, die letzteren aufzufressen (Fig. 37—40), was mit der bekannten Erfahrung

<sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1883. No. 50. S. 772 u. 779.

stimmt, dass der Mensch überhaupt nicht besonders gegen Milzbrand empfänglich ist.

Wenn wir die ermittelten Thatsachen in Betreff der Beziehungen der Phagocyten zu Bakteridien zusammenfassen, so lässt sich daraus der Schluss ziehen, dass zwischen beiden ein gegenseitiger Kampf stattfindet, welcher zu Gunsten der Phagocyten endigt, wenn sie in den Stand gesetzt werden, grössere Mengen von Bakteridien aufzufressen, während die letzteren siegen, wenn sie von Phagocyten nicht angegriffen werden. Die Abschwächung der Bakteridien oder die Verstärkung der Phagocyten (z. B. durch präventive Impfungen) vergrössert die Chancen des Sieges der letzteren. Diese Schlussfolgerungen harmoniren durchaus mit den directen Erfahrungen über die Sprosspilzkrankheit der Daphnien. Da es unwahrscheinlich ist, dass ein solches Zusammentreffen der Erscheinungen bei so verschiedenartigen Thieren, wie Wirbelthiere und Daphnien, auf einfachem Zufall beruht, so wäre es interessant zu wissen, inwiefern die bei der Untersuchung der Sprosspilzkrankheit und des Milzbrandes erlangten Resultate auch auf andere Krankheiten ausgedehnt werden dürfen. Da noch keine speciell zur Entscheidung dieser Frage angestellten Beobachtungen existiren, so bleibt einstweilen nichts übrig, als das in der Literatur angesammelte Material zu consultiren.

Es ist schon seit mehreren Jahren bemerkt worden, dass im Innern von Eiterzellen nicht selten Mikrokokken und andere Bakterien eingeschlossen werden. Die Mehrzahl der darauf bezüglichen Thatsachen suchte man jedoch in Uebereinstimmung mit der herrschenden Ansicht über die Leucocyten als Zellen, welche zum Transport der von ihnen aufgenommenen kleinen Körper dienen, zu erklären. Der Fähigkeit dieser Elemente, die aufgefressenen Substanzen zu verändern, wurde dabei keine Rechnung getragen, weshalb es von vornherein als selbstverständlich erschien, dass die im Organismus durch Leucocyten umhergetragenen Spaltpilze durchaus intact bleiben. Da, Dank der mustergültigen Arbeit R. Koch's<sup>1)</sup>), bis jetzt am besten die

<sup>1)</sup> Mittheil. aus dem k. Gesundheitsamte. Bd. II. 1884. S. 1.

Beziehungen der Phagocyten (in Gestalt von Riesenzellen) zu Tuberkelbacillen erforscht sind, so halte ich mich zunächst an die von ihm mitgetheilten Angaben. Im Innern der Riesenzellen fand Koch je eine, mehrere oder sogar viele Bacillen. Wenn die letzteren in grosser Anzahl vorhanden sind, so geht die Riesenzelle gewöhnlich zu Grunde, während die Bacillen unverändert bleiben. Wenn dagegen die Zahl der letzteren gering ist, so können sie selbst zu Grunde gehen, während die Riesenzelle zurückbleibt. Koch fand auch Riesenzellen mit je einer oder wenigen Bacillen, welche nur schwach die Anilinfarben aufnahmen, woraus er die Schlussfolgerung zieht, „dass die Riesenzelle ein ziemlich dauerhaftes Gebilde ist, dass dagegen die Bacillen gewöhnlich eine geringere Lebensdauer besitzen und sich nur dadurch längere Zeit in den Riesenzellen erhalten können, dass einer absterbenden Generation immer eine neue folgt“ (a. a. O. S. 21). Gegen diese Annahme, welche ausschliesslich auf dem Funde blasser Bacillen im Innern von Riesenzellen beruht, könnte ich einwenden, dass, wenn das Absterben lediglich durch die kurze Lebensdauer der Bacillen bedingt wäre, es auch sonst, d. h. ausserhalb der Zellen und in Culturen solche blasse Bacillen geben müssten; einem Forscher, wie Koch, würden sie gewiss nicht entgangen sein. Auch ist es eine allgemeine Erscheinung, dass die durch Theilung sich vermehrenden Organismen sich in kurzen Intervallen spalten und erst dann absterben, wenn sie Sporen erzeugt haben. Sollten also die von Koch beobachteten blassen Bacillen in Folge eines natürlichen Todes zu Grunde gegangen sein, so müssten daneben stets mehrere durch Theilung hervorgegangene Individuen und im Innern des blassen Bacillus reife Sporen vorhanden gewesen sein, was aber beides nicht der Fall war, denn Koch hebt selbst hervor, dass solche blasse Bacillen in Riesenzellen zu finden sind, in denen wenige Bacillen enthalten sind, ferner sagt er, dass die Bacillen nur „mitunter“ in den Riesenzellen zur Sporenbildung gelangen. Nach alledem halte ich es für viel wahrscheinlicher, dass die Blässe der in Riesenzellen eingeschlossenen Bacillen durch die Einwirkung der letzteren bedingt wird. Es ist möglich, dass die Riesenzellen eine sanre Flüssigkeit produciren, welche auf Bacillen einwirkt und deren Färbung ebenso verhindert, wie es nach Koch die

Conservirungsflüssigkeiten (ausser Alkohol) thun. Mit meiner Vermuthung stimmt auch die von Koch gemachte Angabe überein: „oft genug scheint aber auch die Vegetation der Bacillen in den Zellen auszusterben und die leere Riesenzelle bleibt dann als ein Merkmal des früheren Vorhandenseins der Bacillen zurück“. Auf die Frage, „worin es liegen mag, dass das eine Mal die Bacillen unterliegen oder für lange Zeit auf bestimmte Stellen gebannt bleiben müssen und durch spärliche Vegetation ihr Dasein eben fristen, das andere Mal aber ihre Zahl rapide zunimmt und alle zelligen Elemente in ihrer Nähe schnell zu Grunde gehen,“ lassen sich — nach Koch — „nur Vermuthungen aussprechen“ (S. 22). Diese Zusammenstellung weist schon deutlich darauf hin, dass zwischen Bacillen und Riesenzellen ein Antagonismus, ein gegenseitiger Kampf stattfindet, welcher in den meisten Fällen zu Gunsten der ersteren, in den selteneren zu Gunsten der letzteren endigt. Obwohl die Untersuchung dieses Kampfes bei der Tuberculose sehr erschwert wird dadurch, dass man sich nur auf conservirte Präparate beschränken muss, so kann man doch mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit annehmen, dass auch dabei den Phagocyten eine active Rolle zukommt. Wenn auch die Riesenzellen ausser Stande sind, ihren Ort zu verändern, so besitzen sie doch die Fähigkeit in ihre Nähe gelangende Körperchen, darunter auch Bacillen, aufzufressen. Bei Behandlung der Frage über die Vertheilung der letzteren im Innern der Zelle spricht Koch von Protoplasmastromungen und hebt auch hervor, dass die Riesenzellen Pigmentkörnchen aus dem Alveolarepithel aufnehmen. Wenn diese Zellen Pigment auffressen, so könnten sie dies auch mit Tuberkelbacillen thun. Dadurch könnte man die Anwesenheit einer grösseren Anzahl dieser Bakterien im Innern einer Riesenzelle erklären, ohne zur Annahme einer Vermehrung zu schreiten, welche oft behauptet, aber noch in keinem Falle nachgewiesen wurde.

Aus dem Gesagten können wir den Schluss ziehen, dass auch bei der Tuberculose gegen den Krankheitserreger ein Phagocytenkampf geführt wird, Dank welchem der Organismus mitunter lange und in einigen Fällen auch siegreich widersteht. In der citirten Arbeit Koch's finden wir noch mehrere andere Belege dafür, dass bei der Tuberculose das reagirende Agens

nicht durch flüssige Bestandtheile, sondern durch Zellen repräsentirt wird. So z. B. wuchsen nach den Beobachtungen dieses Forschers „auf dem Serum von Hundeblut die Culturen nicht merklich schlechter, trotzdem doch diese Thierspecies gegen die Tuberculose ziemlich resistant ist.“ Ferner: „Auch in Betreff des Fleischinfuses wiederholt sich die Erscheinung, dass das Fleisch verschiedener Thiere und zwar auch solcher, welche wenig empfänglich für Tuberculose sind, wie Hund, Ratte und Hausmaus, die Culturen in fast gleicher Stärke zur Entwicklung kommen lassen“ (a. a. O. S. 57).

Der Aussatz ist für unseren Zweck insofern interessant, als er sich noch durch grössere Resistenzfähigkeit des Organismus, als die Tuberculose, auszeichnet und als bei ihm die Bacillen im Innern der sog. Leprazellen, welche als Abkömmlinge der Leucocyten angesehen werden, gefunden wurden. Neisser<sup>1)</sup> äussert sich folgendermaassen: „Der schliessliche Ausgang dieser — übrigens ungemein lange lebenden — Zellen ist ein Untergang erst der Bacilleninfiltration mit Erhaltenbleiben der protoplasmatischen Unterlage. Später oder durch bestimmte Ursachen (z. B. acute Dermatitis) gehen Zellen plus Bacillen zu Grunde. Im ersten Falle tritt successive die schon lange die Forscher beschäftigende Vacuolenbildung in den Vordergrund. Die oben geschilderte Anordnung der Bacillen zu kleinen isolirten Häufchen ist die Vorbedingung für ihr Zustandekommen. Zerfallen nehmlich allmählich die Bacillen — mit der Bildung eines körnigen Detritus als Zwischenstadium — und verschwinden darauf aus den Zellen, so geschieht dies auch häufchenweise und es restirt eine grosse kernhaltige blasse Zelle, in der bei ungefärbten Präparaten die von scharfen Linien begrenzten ehemaligen Lagerstätten der Bacillenhaufen als helle Flecken deutlich hervortreten, während die Färbung gerade die Zwischenleisten markirt.“ Köbner<sup>2)</sup>, welcher in manchen Punkten mit Neisser's Ansichten nicht einverstanden ist, stimmt mit ihm darin überein, dass die Vacuolen der Leprazellen „hauptsächlich für vormalige Lagerstätten zerfallener Bacillenhäufchen“ anzusehen sind. Zwischen diesen Vacuolen, in den schmalen leistenähn-

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 84. 1881. S. 520.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. 88. 1882. S. 299.

lichen gefärbten Protoplasmaresten fand Köbner „theils erhaltene, theils körnig zerfallene Stäbchen.“ Dieser Zerfall der Bacillen im Innern der Zellen, welche dazu noch mit einer Vacuolenbildung verbunden ist, weist deutlich auf eine verdauende Reaction der Leprazelle hin; die ganze Schilderung Neisser's stimmt überhaupt mit der wahrnehmbaren Seite der Erscheinungen einer intracellulären Verdauung, wie sie bei Infusorien, Rhizopoden oder in den Zellen der Metazoen beobachtet werden kann, durchaus überein.

Neben literarischen Angaben, welche vollkommen den Forderungen der Phagocytenlehre entsprechen, gibt es aber auch genug solche, welche mit ihnen auf den ersten Blick vollkommen unvereinbar sind. So wird z. B. von vielen Autoren von einem selbständigen Eindringen der Bakterien in's Innere der Leucocyten geredet, ohne dass ein solches nachgewiesen wurde; auch wird dabei gewöhnlich keine Rücksicht darauf genommen, dass die pathogenen Bakterien zum grossen Theile unbeweglich, die dieselben enthaltenden Zellen dagegen im hohen Grade fähig sind, sich zu bewegen und verschiedene Körper aufzufressen. — Es wird nicht selten auch eine Vermehrung der Spaltpilze im Innern der Zellen behauptet, ohne dass eine solche auch nur einigermaassen wirklich constatirt worden wäre. Es muss nicht ausser Acht gelassen werden, dass es überhaupt sehr schwierig ist, diesen Vorgang zu beweisen, wenn man nicht das lebendige Object längere Zeit beobachten kann, und dass es besonders gewagt ist, eine Vermehrung auf Grund der ausschliesslichen Untersuchung gefärbter Präparate anzunehmen. Wie ich schon früher bemerkte, muss in solchen Fällen stets die Möglichkeit des Auffressens einer verschiedenen Anzahl von Bakterien durch Phagocyten berücksichtigt werden. Wenn auch bei der Sprosspilzkrankheit, dem Milzbrande, der Tuberkulose und Lepra die Zerstörung eines Theils oder der Gesamtheit der aufgefressenen Pilze angenommen werden kann, so ist es *a priori* doch möglich, dass es pathogene Bakterien giebt, welche, von Phagocyten aufgenommen, der destructiven Wirkung derselben widerstehen und, anstatt unterzugehen, im Innern derselben vegetiren und sich auch reproduciren können. Solche Fälle lassen sich am ehesten bei den tödtlichsten Krankheiten vermuthen, wo die Pilze gerade die therapeu-

tischen Organe treffen. Es ist ungefähr ebenso, als wenn Infusorien, welche sich mit einzelligen Organismen ernähren, von einem Chytridium oder einer Sphaerophrya, welche ebenfalls einzellige Wesen sind und auch in das Protoplasma des Infusoriums gelangen, befallen werden oder als wenn ein Paramecium, ein Vortex oder eine Hydra, welche kleinen Organismen eifrig verfolgen und intracellulär verdauen, auf einmal Sitz einer reichlichen Entwicklung von Zoothorella in ihrem Protoplasma werden. Wie in diesen oder analogen Fällen der aufgenommene Organismus der verdauenden Wirkung widersteht und aus einem Nahrungskörper schliesslich zu einem Parasiten der Verdauungsgänge oder einem Symbionten wird, wie auch viele Würmer sich im Darmkanale der Frösche und anderer thierfressenden Thiere zu Parasiten ausbilden, so könnten — ich möchte fast sagen: müssten — auch einige Pilze sich an die Bedingungen im Innern der Phagocyten adaptirt haben und aus der Beute derselben zu ihren Parasiten geworden sein.

Die oft behauptete Zerstörung der die Bakterien beherbergenden Zellen bedarf in jedem einzelnen Falle eines genaueren Nachweises. Dass sie unter gewissen Bedingungen wirklich stattfindet, habe ich selbst durch directe Beobachtung der Sprosspilzkrankheit der Daphnien ermittelt. Gewöhnlich wird aber darüber nach Untersuchung von conservirten Objecten geurtheilt, welche nach der Ehrlich'schen Methode oder auf andere Weise dargestellt wurden. Dass dabei durch verschiedene Manipulationen (wie Eintrocknen, Erhitzen, Aufweichen etc.) viele bakterienhaltigen Zellen beschädigt und sogar ganz ruinirt werden, davon habe ich mich während meiner Untersuchungen mehrmals überzeugen können. Als ich mehrere der von mir vorher beobachteten Präparate dauernd conserviren wollte und dieselben auf bekannte Weise behandelte, gingen mir dabei sehr viele Phagocyten und gerade diejenigen, welche die grösste Menge von Bacillen enthielten, verloren. Es ist ja allgemein anerkannt, dass Leucocyten überhaupt leicht platzen; noch leichter thun sie es, wenn sie mit aufgenommenen Körpern überladen sind. Man muss deshalb mit besonderer Vorsicht die Angaben über die Zerstörung der fressenden Zellen acceptiren. Ich habe früher gezeigt, dass das von Koch beschriebene Platzen der bakteridienhaltigen

Leucocyten der Frösche eine künstliche Erscheinung ist. Nicht unmöglich ist es auch, dass die von demselben Forscher behauptete Zerstörung der bacillenhaltigen Blutkörperchen bei der Mäusesepficämie wenigstens zum Theil durch die Anwendung der Ehrlich'schen Methode bedingt wurde. Die grösste Vorsicht ist meiner Meinung nach in solchen Fällen geboten, wo wir eine bakterielle Krankheit vor uns haben, welche mit Heilung des Thieres und Untergang der Parasiten endigt. So möchte ich gerne die Angaben von Bockhardt<sup>1)</sup> prüfen, nach welchen die Gonokokken die sie enthaltenden Leucocyten zerstören sollen, um schliesslich selbst in den Geweben oder in den Blutbahnen unterzugehen. Da die Untersuchung ausschliesslich an künstlich behandelten Präparaten vorgenommen und der Frage nach dem Untergange der Gonokokken, wie es scheint, keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde, so sind die Schlussfolgerungen Bockhardt's noch nicht ohne Weiteres anzunehmen. Selbst wenn es einwandfrei nachgewiesen wäre, dass die Gonokokken im Stande sind, die sie beherbergenden Leucocyten zu zerstören, so wäre es auch dann noch fraglich, ob dies mit sämmtlichen Leucocyten geschieht. Es ist denkbar, dass beim Kampfe zuerst die Bakterien siegen und die Phagocyten, von welchen sie aufgenommen waren, wirklich zerstören, dass sie dabei aber nach dem Verweilen in der Zelle in dem Grade abgeschwächt austreten, dass sie von neuen Phagocyten schliesslich überwältigt werden. Es ist ja bekannt, dass Eiterzellen, nachdem sie eine Zeitlang einen aufgefressenen Körper beherbergt haben, absterben können, worauf sie von einem anderen Leucocyt, welcher die tote Zelle sammt dem Fremdkörper auffrisst, aufgenommen werden.

Die neuerdings von Cornil<sup>2)</sup> gemachte Behauptung, dass die mikrokokkenhaltigen Zellen bei der Phlegmone definitiv zerstört werden, erwangelt auch eines Beweises, zumal sein Text den citirten Abbildungen (namentlich der Fig. 4, n') widerspricht.

Um eine richtige Vorstellung von den Beziehungen zwischen Phagocyten und Spaltpilzen zu gewinnen, sind besonders diejenigen Krankheitsfälle zu untersuchen, welche günstig verlaufen und

<sup>1)</sup> Sitzungsb. d. physikal.-medic. Gesellsch. in Würzburg. 1883. No. 2. S. 19.

<sup>2)</sup> Archives de physiologie norm. et pathol. 1884. No. 3. p. 322. Taf. VII.

sich dabei durch das Vorhandensein von Bakterien im Innern von Zellen auszeichnen, z. B. die zweite Form der ägyptischen Ophthalmie, welche einen weniger bösartigen Charakter trägt und sich nach Koch<sup>1)</sup> durch das Einschliessen kleiner Bacillen in Eiterzellen unterscheidet, oder die Mäusesepticämie bei Kaninchen, welche gewöhnlich mit Heilung endigt und nach Löfler<sup>2)</sup> Bacillen im Innern gewisser grosser Zellen, deren Natur leider nicht näher bestimmt wird, aufweist.

---

### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel XVI und XVII.

Sämtliche Abbildungen sind mit Hülfe des Nachet'schen Zeichenprisma's entworfen.

- Fig. 1. Ein Leucocyt aus der Froschlymphe, im Begriffe, einen Bacillus aus der Milzbrandcultur aufzufressen. Vergrösserung: Ocular 4 + System 7 von Hartnack.
- Fig. 2. Derselbe Leucocyt 10 Minuten später, nachdem er den Bacillus vollständig eingeschlossen hat. Vergr. 4 + 7.
- Fig. 3. Derselbe Leucocyt noch eine Viertelstunde später im Anfange des Auffressens eines ganzen Knäuels von Bakteridien. 4 + 7.
- Fig. 4. Derselbe Leucocyt nach Verlauf von einer weiteren Viertelstunde, wobei noch ein anderer hinzukommt. 4 + 7.
- Fig. 5. Die beiden Leucocyten der Fig. 4, aber 10 Minuten später. Der ganze Knäuel ist bereits eingeschlossen. 4 + 7.
- Fig. 6. Ein Froschleucocyt aus der Umgebung eines Stückes inficirter Mäuse-lunge, ungefähr 42 Stunden nach dem Einlegen des Lungenstückes unter die Rückenhaut des Frosches. Der Leucocyt ist im Begriffe, einen Bacillus aufzufressen. Zum Präparat ist ein Tropfen Humor aquaeus zugesetzt. Vergr. 4 + 11 (Wasserimmersion).
- Fig. 7. Derselbe Leucocyt einige Minuten später, nachdem er den Bacillus gänzlich umschlossen hat. 4 + 11.
- Fig. 8. Ein anderer Leucocyt aus demselben Präparate und neben ihm eine verlängerte Bakteridie. 4 + 11.
- Fig. 9. Derselbe Leucocyt einige Minuten später, nachdem er den ganzen mittleren Theil der Bakteridie umschlossen hat. 4 + 11.

<sup>1)</sup> Zweiter Bericht der d. Cholera-Commission, Berl. klin. Wochenschr. 1883. No. 52. S. 815.

<sup>2)</sup> Mitth. aus d. k. Gesundheitsamte. I. 1881. S. 172.

- Fig. 10. Derselbe Leucocyt nach einigen weiteren Minuten, nachdem nur noch ein kleines Endstück der Bakteridie frei geblieben ist. 4 + 11.
- Fig. 11. Zwei andere Leucocyten aus demselben Präparate, im Begriff, eine fadenförmige Bakteridie aufzufressen. 4 + 11.
- Fig. 12. Ein Bakteridienfaden aus einer Milzbrandcultur in Froschbouillon, von drei Froschleucocyten umschlossen. 4 + 9 (trocken).
- Fig. 13. Ein Leucocyt aus demselben Präparate, aus welchem die Fig. 6—11 entnommen wurden. 4 + 11.
- Fig. 14. Ein anderer Leucocyt aus derselben Quelle. 4 + 11.
- Fig. 15. Ein Froschleucocyt aus der Umgebung eines Stückes milzbrandiger Leber, welches zwei Tage vorher unter die Rückenhaut des Frosches gelegt ward. In einem Tropfen Lymphe auf dem heizbaren Tische untersucht. 4 + 11.
- Fig. 16. Derselbe Leucocyt,  $2\frac{1}{2}$  Stunden später. 4 + 11.
- Fig. 17. Derselbe Leucocyt nach noch einer Stunde gezeichnet. 4 + 11.
- Fig. 18. Ein Leucocyt, 17 Stunden nach der Impfung des Frosches mit einem milzbrandigen Organe. 4 + 11.
- Fig. 19. Ein Leucocyt aus derselben Quelle, wie der in Fig. 15—17, mit Vacuolenbildung um einen aufgefressenen Bacillus. 4 + 11.
- Fig. 20. Ein Froschleucocyt am 5. Tage nach der Einspritzung einer Milzbrandcultur unter die Rückenhaut des Thieres; bei Zusatz von destillirtem Wasser. 4 + 9.
- Fig. 21. Ein Leucocyt am 4. Tage nach der Einspritzung der Cultur unter die Froschhaut; ebenfalls bei Zusatz von destillirtem Wasser. 4 + 9.
- Fig. 22—25. Vier Froschleucocyten am 6. Tage nach der Inficirung mit einem Stück milzbrandiger Kaninchenleber. Destill. Wasser. 4 + 9.
- Fig. 26. Ein lebender Froschleucocyt am 6. Tage nach der Inficirung des Frosches mit einem Stück milzbrandiger Mäuselunge. 4 + 11.
- Fig. 27. Derselbe, 10 Minuten später. 4 + 11.
- Fig. 28. Milzbrandfäden und bakteridienhaltige Leucocyten aus dem Herzblute eines Frosches, welcher bei erhöhter Temperatur gehalten wurde und an Milzbrand starb. 4 + 7. Die drei unten liegenden Leucocyten bei 4 + 9.
- Fig. 29. Aus dem Blute einer Eidechse, welche in der Brütmaschine an Milzbrand starb. 4 + 9.
- Fig. 30. Aus der Milz einer eben solchen Eidechse. 4 + 11.
- Fig. 31—33. Bakteridienhaltige Leucocyten einer Eidechse. 4 + 11.
- Fig. 34—36. Drei bakteridienhaltige Leucocyten einer Schildkröte, 19 Stunden nach der Impfung mit milzbrandigem Meerschweinchenblut. 4 + 11.
- Fig. 37—40. Vier Leucocyten aus meinem Blute, dessen Tropfen auf dem heizbaren Tische mit Bakteridien in Berührung gebracht wurde. Temperatur des Tisches 30—40° C. 4 + 9.
- Fig. 41. Aus der Umgebung einer Glasröhre mit dem Virus, 17 Stunden nach der Impfung in das Kaninchenohr. 4 + 11.

- Fig. 42. Aus der Milz eines Meerschweinchens, bei Zusatz von etwas destillirtem Wasser. 4 + 11.
- Fig. 43—45. Drei Lencocytens eines Meerschweinchens, 19 Stunden nach der Impfung mit einer 6tägigen Vaccine, bei Zusatz von etwas destillirtem Wasser. 4 + 11.
- Fig. 46. Aus der Milz eines milzbrandigen Kaninchens. Dest. Wasser. 4 + 11.
- Fig. 47—53. Leucocyten eines Kaninchens, 19 Stunden nach dem Einstechen eines Glasröhrchens mit 12tägiger Vaccine in das Ohr. Dest. Wasser. In den Fig. 50, 51 sind die eingeschlossenen Bacillen deutlich verändert. 4 + 11.
- Fig. 54 u. 55. Zwei Leucocyten eines Meerschweinchens nach der Einimpfung einer 12tägigen Vaccine. Essigsäurepräparat. 4 + 11.
- Fig. 56—59. Vier Leucocyten eines Kaninchens, 15 Stunden nach der Impfung einer 6tägigen Vaccine. Dest. Wasser. Die Bacillen der Fig. 59 sind bereits deutlich verändert. 4 + 11.
- Fig. 60—62. Drei Leucocyten eines Kaninchens, 16 Stunden nach der Einimpfung des Virus; dazwischen zwei freie Bacillen. Die Bakteridien der Fig. 61 zeigen abnorm scharfe Contouren. Etwas dest. Wasser. 4 + 11.
- Fig. 63—67. Fünf Leucocyten desselben Kaninchens, 22 Stunden nach derselben Einimpfung. Etwas dest. Wasser. Mehrere Bacillen, namentlich in den Fig. 65 u. 67, zeigen eine deutliche Zergliederung. 4 + 11.



