

XV.

Über die *Spirochaete pallida* und *Spirillum Obermeieri*, ihre intrazelluläre Lagerung und deren Bedeutung.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Von

Dr. med. Marcus Rabinowitsch

(Hierzu Taf. VI und VII.)

I. Einleitung.

Seit dem Jahre 1905, welches uns zwei gleichzeitig entdeckte neue Keime bescherte — die Schaudinn'sche „*Spirochaete pallida*“ und Siegel's „*Cytorrhycles luis*“ — auf die Entdecker, als auf spezifische Syphiliserreger hingedeutet haben, ist so viel über den Syphiliserreger geschrieben und diskutiert worden, daß man sich beinahe entschuldigen muß, wenn man auf diese Frage zurückkommen will.

Dies um so mehr, als einerseits schon kurz nach Schaudinn's Entdeckung sämtliche namhafte Forscher die ätiologische Bedeutung der *Spirochaete pallida* für die Syphilis bestätigt haben, andererseits die Autoren, von Siegel's Mitarbeitern abgesehen, die trotz Siegel's eigenen Angaben, daß die von ihm geschilderten Befunde sehr schwer nachzuprüfen sind, es zu tun wagten, die Angaben Siegel's nicht bestätigten. Wenn ich trotzdem die Frage über den Syphiliserreger in Angriff nehme, so geschieht es aus folgendem Grunde.

Wie bekannt ist der wichtigste Einwand, den Siegel und seine Mitarbeiter gegen die ätiologische Bedeutung der *Spirochaete pallida* erhoben haben, der, daß die Silberspirochäte kein Parasit, sondern ein Kunstprodukt sei. Dieser Einwand ist schon wiederholt in zahlreichen Arbeiten und Diskussionen gründlich widerlegt worden, aber trotzdem hat Siegel vor kurzem denselben Einwand wieder erhoben und behauptet sogar, daß er allgemein als berechtigt anerkannt sei.

Von der von mir zuerst festgestellten Tatsache¹⁾ ausgehend, daß ganz junge Mäuse und Ratten für die direkte Übertragung der O b e r m e i e r s c h e n Spirillen vom rekurrenkrankten Menschen sehr empfänglich sind, hat S i e g e l²⁾ ähnliche Versuche mit syphilitischem Material an ganz jungen Mäusen mit angeblich positivem Resultat ausgeführt.

Er erwähnt meine, in seiner Anwesenheit am Hygienekongreß mitgeteilten Versuche nicht und behauptet unter anderem, daß er in dem zur Impfung benutzten syphilitischen Material durch die G i e m s a färbung keine Spirochäten finden konnte. Und in der Fußnote hierzu betont S i e g e l außerdem, daß er die Silbermethode zum Nachweis der Spirochäten nicht angewendet hat, weil sie „seit dem letzten internationalen Hygienekongreß in Berlin als unzuverlässig erwiesen wurde“.

Ich habe sämtliche Vorträge wie auch die Diskussion über das Thema „Über die Ätiologie der Syphilis“ genau auf dem Kongreß verfolgt, kann mich aber an etwas Derartiges nicht erinnern. Auch im Kongreßbericht ist, wenn man von den eigenen Auseinandersetzungen S i e g e l s und seiner Mitarbeiter absieht, nichts Derartiges zu finden.

Aber selbst davon abgesehen, will es mir scheinen, daß S i e g e l kaum das ganze zur Impfung benutzte Material auf Spirochäten mit Hilfe der G i e m s a färbung durchmustern konnte, denn wenn er es getan hätte, wenn er das ganze Material ausgestrichen und gefärbt hätte, so könnte er es eben nicht mehr zur Impfung benutzen.

Nähere Angaben darüber sind bei S i e g e l a. a. O. nicht zu finden, und so bleibt nur die eine Möglichkeit, daß in dem zur Impfung benutzten Material Spirochäten vorhanden waren. Das letzte wird auch mit der von mir festgestellten Tatsache übereinstimmen.

Und daß die Silbermethode, im Gegensatz zu den Behauptungen von S i e g e l und seinen Mitarbeitern, gerade für den Nachweis von Spirochäten und Spirillen in den Organen eine sehr zuverlässige ist, dafür sollen meine Beobachtungen über den Befund

¹⁾ Kongreßbericht, Bd. 4, S. 98, Berlin 1908; Ztfl. f. Bakteriol., I. Abt., Bd. 46, S. 581.

²⁾ Ztfl. f. Bakteriol., I. Abt., Bd. 48, Heft 5, herausg. 8. 1. 1909.

von Spirillen in den verschiedensten Organen von 43 an *Febris recurrens* verstorbenen Menschen den Nachweis liefern.

Endlich will ich noch auf die sehr wichtige Frage über die intrazelluläre Lagerung der Spirochäten und Spirillen und deren Bedeutung, die sehr klar aus den von mir untersuchten Fällen von *Febris recurrens* zutage tritt, zurückkommen.

II. Ist die Silberspirochäte ein Parasit oder nicht?

Wie erwähnt haben Siegel und seine Mitarbeiter schon kurz nach der Einführung der Silbermethode zum Nachweis der *Spirochaete pallida* in Organen hervorgehoben, daß die durch diese Methode in den Organen an kongenitaler Syphilis verstorbener Föten und Kinder nachweisbaren „Silberspirochäten“ keine Parasiten sind, da auch in nicht syphilitischen Organen ähnliche Gebilde nachweisbar wären, die als Nervenendigungen und „Fibrillen“ betrachtet werden müssen.

Dieser Einwand hätte aber nur dann Sinn, wenn von den erwähnten Autoren der Nachweis geliefert wäre, daß auch in den Organen von normalen menschlichen Föten und Kindern, denn um solche handelt es sich ausschließlich, durch die Silbermethode ähnliche „Silberspirochäten“, wie bei den syphilitischen konstant nachgewiesen werden können, und das ist eben nicht der Fall.

Siegel und seine Mitarbeiter heben selbst hervor, daß es ihnen angeblich nur in einer Kaninchenkornea, bei einem Schweinefötus, in einer Pockenpustel und bei Lungengangrän „Silberspirochäten“ nachzuweisen gelungen ist.

Selbst wenn es der Fall ist, wenn man auch von der Tatsache absieht, daß die von Siegel auf dem internationalen Hygienekongreß in Berlin demonstrierte „Silberspirochäte“ ebensowenig Ähnlichkeit mit der *Spirochaete pallida* hat, wie die demonstrierten „*Cytorrhcyetes luis*“ mit irgendeinem Parasiten, so ist doch die Siegelsche Deduktion, meiner Ansicht nach, bei weitem nicht am Platze.

Es ist zur Genüge bekannt, wie weit verschiedene Spirochäten und Spirillen, von denen viele als spezifische Krankheitserreger

nachgewiesen wurden, in der Natur verbreitet sind, und deshalb kann es auch nicht wundernehmen, wenn zufällig mal in der Kornea eines Kaninchens eine Spirille gefunden wird.

Was den Schweinefötus anlangt, so kann auch bei diesem der Spirillenbefund aus demselben Grunde nicht befremden, und dies um so weniger als es eine Schweineseuche gibt, die durch Spirillen erzeugt wird.

Und die Tatsache, daß bei Lungengangrän, wie auch bei verschiedenen anderen gangränösen Prozessen Spirillen häufig vorhanden sind, ist längst bekannt, und wenn die Spirillen auch hier durch die Silbermethode nachgewiesen werden, so kann man, meiner Ansicht nach, daraus nur den einen Schluß ziehen, daß die „Silberspirochäte“ nichts anderes als ein Parasit ist.

Wiederholt wurde schon der Nachweis geliefert, daß die „Silberspirochäte“ überhaupt nur in den Organen von an kongenitaler Syphilis verstorbenen Föten und Kindern, wie auch in denjenigen von an anderen Spirillenkrankheiten verstorbenen, und niemals in gleichartigen Organen von anderen Leichen nachgewiesen werden kann. Diese Tatsache konnte ich auch bestätigen.

Um mich zu überzeugen, ob in der Tat nur die Spirillen und Spirochäten, wie die meisten Autoren behaupten, mit Silber gefärbt werden oder, wie es Siegel und seine Mitarbeiter behaupten, auch Gewebsbestandteile sich in gleicher Weise mit *Argentum nitricum* färben und den Spirillen ähnliche Gebilde liefern, habe ich folgende vergleichende Untersuchungen angestellt.

Es wurden in ganz gleicher Weise die verschiedensten Organe (Milz, Leber, Niere, Pankreas, Magen, Darm, Lungen, Herz und Gehirn) von drei nicht-syphilitischen Kinderleichen, von zwei syphilitischen Kinderleichen, von zwei an Nephritis bzw. an einem Aneurysma verstorbenen Erwachsenen und endlich von zwei an *Febris recurrens* (im Anfall und in der Krisis) Verstorbenen mit der Silbermethode behandelt.

Die vergleichende Untersuchung dieser Fälle hat ergeben, daß die „Silberspirochäte“ nur in den Organen von an kongenitaler Syphilis oder an Rekurrens Verstorbenen nachweisbar ist, dagegen in keinem einzigen der übrigen Fälle, woraus man schließen muß, daß die „Silberspirochäte“ nichts anderes als ein Parasit sein kann.

Dafür spricht auch die Tatsache, daß dieselben „Silberspirochäten“ bei der Syphilis, wie auch bei der *Febris recurrens* nicht nur in den Geweben, sondern auch in Gefäßlumina, in Lymphspalten, in Bronchien, im Ovulum, in Harnkanälchen und besonders häufig intrazellulär nachgewiesen werden.

Besonders überzeugend sind, wie mir scheint, in dieser Beziehung die von mir an den untersuchten Organen von 43 an *Rekurrens* verstorbenen Menschen gemachten Beobachtungen.

Es genügt wohl, nur einen Blick auf die beigegeführten Abbildungen zu werfen, um sich davon zu überzeugen, wie sinnlos jede Behauptung ist, daß die „Silberspirochäte“ etwas anderes als ein Parasit sein kann.

In denselben Organen, wenn auch nur in den Gefäßlumina, konnte ich die Spirillen auch mit der Nikifofffschen Methode, also mit Methylenblau, nachweisen.

Einen weiteren neuen und sehr lehrreichen Beweis lieferte die von mir festgestellte Tatsache, daß in den Organen von 43 daraufhin von mir untersuchten, in verschiedenen Krankheitsphasen verstorbenen Fällen die „Silberspirochäten“ nur in denjenigen Fällen nachgewiesen werden konnten, wo sie nach den theoretischen Voraussetzungen vorhanden sein mußten, dagegen in keinem einzigen der übrigen Fälle, obgleich in diesen auch während des Lebens Spirillen im Blute nachgewiesen wurden, wie es aus der Tabelle XV meiner Monographie (Virch. Arch. Bd. 194, Beiheft S. 142—143) zu ersehen ist.

Und daß auch die bei der kongenitalen Syphilis nachweisbare „Silberspirochäte“ nichts anderes als ein Parasit ist und sein kann, daß dieser sich von der Rekurrensspirille durch seine biologischen Eigenschaften unterscheidet, davon wird man sich leicht überzeugen können, wenn man die Lagerung und die Menge der Spirochäte pallida und der Obermeierschen Spirille in den verschiedenen Organen miteinander vergleicht.

Wie bekannt, stellen bei der kongenitalen Syphilis einige Organe — wie Leber, Darm, Pankreas und Nebennieren — eine gewisse Prädispositionsstelle für die Spirochaete pallida in dem Sinne dar, daß man die letzteren in diesen Organen in großen Mengen angehäuft findet. Dasselbe ist auch bei der *Febris*

recurrens der Fall, aber für die Rekurrensspirillen bilden die Milz und die Nieren die Prädilektionsstellen, was daraus folgt, daß die Spirillen in diesen Organen, wie es die Taf. VI, Fig. 1, 4, 6 und Taf. VII, Fig. 11, 12, 15 und 16 zeigen, am häufigsten und massenhaft nachweisbar sind. Auch in der Leber und dem Pankreas der Rekurrenskranken findet man, wie aus den Taf. VI und VII, Fig. 3, 7 und 13 zu ersehen ist, zahlreiche Spirillen, diese Befunde sind aber seltener, und außerdem sind in diesen Organen die Spirillen bei weitem nicht so zahlreich wie die Spirochäten in den entsprechenden syphilitischen Organen.

Das Umgekehrte ist bei der Milz der Fall, in der bei der kongenitalen Syphilis meist überhaupt keine Spirillen nachgewiesen werden können.

Im Gegensatz zu dem sehr häufigen und massenhaften Befund von Spirochäten im Darm bei kongenitaler Syphilis habe ich in keinem einzigen der 43 untersuchten Fälle von Febris recurrens die Spirillen im Darm nachweisen können, obgleich in denselben häufig Hämorrhagien vorhanden waren.

Andererseits fehlen die Spirochäten in den Nieren, die Spirillen sind hier dagegen, wie schon erwähnt, sehr zahlreich und häufig. Ebenso habe ich die Rekurrensspirillen in den Lungen, auch in den entzündeten, vergebens gesucht, die Spirochaete pallida ist aber bei der Hepatisatio alba wie bekannt in großen Mengen und auch intrazellulär nachweisbar.

Besonders klar wird es, daß die „Silberspirochäte“ bei der kongenitalen Syphilis nichts anderes als ein Parasit sein kann, wenn man meine Fig. 1 mit der Fig. 3 der Taf. 26 im Hoffmannschen¹⁾ Atlas vergleicht. Beide Präparate sind zum Verwechseln ähnlich und zeigen ganze Mengen von ausschließlich intrazellulär liegenden „Silberspirochäten“, dabei stellt meine Abbildung einen Schnitt durch die Milz eines Rekurrenskranken, dagegen die Abbildung im Hoffmannschen Atlas einen Schnitt durch die syphilitische Lunge dar. Auch wird sich wohl kaum jemand finden, der die „Silberspirochäten“ in den Gefäßlumina (Taf. VI und VII, Fig. 5 und 12), in den Herzmuskelzellen (Taf. VI, Fig. 8), in den Nierenepithe-

¹⁾ Atlas der ätiologischen und experimentellen Syphilisforschung, Berlin 1908.

lien (Taf. VI und VII, Fig. 6, 12, 15 und 17), in den Leberzellen (Taf. VI und VII, Fig. 3, 10 und 13), in den Milzzellen (Taf. VI und VII, Fig. 1, 4 und 16) und in den Lumina der Harnkanälchen (Taf. VI und VII, Fig. 6 und 11) für etwas anderes als Rekurrensspirillen anerkennen wird.

Das werden wohl auch Siegel und seine Mitarbeiter zugeben müssen, und besonders, wenn sie ihre Aufmerksamkeit auf die Taf. VI Fig. 2 lenken, an der eine ganze Menge von „Fibrillen“, unter denen einige Blutkörperchen und vereinzelte Spirillen zerstreut sind, abgebildet ist. Aus dieser Abbildung tritt deutlich zutage, daß die „Fibrillen“ sich braun färben und unter keinen Umständen mit Spirillen verwechselt werden können.

Alle hier auseinandergesetzten Tatsachen haben den unwiderlegbaren Beweis dafür geliefert, daß die „Silberspirochäten“ nichts anderes als ein Parasit ist und sein kann.

III. Die intrazelluläre Lagerung der Spirochäten und Spirillen und deren Bedeutung.

Seit den ersten Mitteilungen von Levaditi und seinen Mitarbeitern, in denen die Autoren, mit Hilfe der von ihnen ausgearbeiteten Silbermethode, in den verschiedensten Organzellen eingeschlossene Spirillen und Spirochäten demonstriert haben, ist die Frage über die intrazelluläre Lagerung der Keime und deren Bedeutung wieder akut geworden. Von zahlreichen Autoren, wie Versé, Gierke, Hoffmann, Ehrmann u. a., wurde diese Frage in Angriff genommen und auf Grund eigener Beobachtungen einer Diskussion unterzogen. Zu einem einheitlichen Schluß konnten die Autoren auch diesmal, wie es seit 25 Jahren immer mit der Frage über die Phagozytose der Fall war, trotz der wichtigen neuen Tatsachen nicht kommen.

Die einen ließen die Frage unentschieden. Die anderen sind ganz in Verzweiflung darüber, was man eigentlich unter der Phagozytose verstehen muß und kann, und wie man entscheiden soll, welchen von den zahlreichen an der beobachteten Tatsache beteiligten Faktoren die wichtigste Rolle zuzuschreiben ist. Endlich gibt es Autoren, die glauben unter allen Umständen der Metschnikoffschen Deutung der Phagozytose sich an-

schließen zu müssen, sie geraten aber bei ihren Auseinandersetzungen, da die Tatsachen dieser Deutung widersprechen, in Widerspruch mit sich selbst.

Bei der Syphilis wurden zuerst von *Levaditi* und nachher von zahlreichen anderen Autoren die Spirochäten nicht nur in den Mesodermalen, sondern auch in den verschiedensten anderen Organzellen nachgewiesen.

Diese letzterwähnten allen früheren Erfahrungen und Postulaten der *Metschnikoffschen* Phagozytentheorie widersprechenden Tatsachen, müßten auch die Frage über die Bedeutung der intrazellularen Lagerung der Keime von neuem hervortreten lassen.

Levaditi, als Assistent am *Metschnikoffschen* Laboratorium, konnte selbstverständlich nicht ohne weiteres die Phagozytentheorie in Abrede stellen, aber andererseits, als sorgfältiger und zuverlässiger Forscher, konnte er auch die von ihm zuerst gemachten Beobachtungen, die gegen die Phagozytentheorie sprachen, nicht verschweigen. Und es geschah das, was schon einmal in der Geschichte der Phagozytenlehre geschehen ist, nämlich daß aus *Metschnikoffs* eigenem Laboratorium, in dem, wie begreiflich, am meisten über die Phagozytose gearbeitet wird, wichtige Beweise gegen diese Theorie geliefert wurden. Vor etwa 14 Jahren hat *Bordet* an der Hand seiner geistreichen Versuche über die Hämolyse den unwiderlegbaren Beweis dafür geliefert, daß spezifische Substanzen im Serum, die viele Jahre von *Metschnikoff* in Abrede gestellt wurden, sich doch befinden, und hat so zum weiteren Ausbau der *Ehrlichschen* Seitenkettentheorie mitgeholfen.

Zehn Jahre später hat *Levaditi* aus demselben *Metschnikoffschen* Laboratorium zuerst den Beweis dafür geliefert, daß die Behauptung *Metschnikoffs*, daß die Keime ausschließlich von den Mesodermalzellen aufgenommen werden und nie in die Zellen aktiv eindringen können, unhaltbar ist. Um aber die von ihm festgestellten Tatsachen mit der Phagozytentheorie in Zusammenhang zu bringen, hat *Levaditi*¹⁾ diese festgestellten Tatsachen so zu erklären gesucht, daß die Mesodermalzellen die Spirillen aufnehmen, daß diese dagegen in die anderen Körperzellen aktiv eindringen.

¹⁾ Annal. de l'Institut. Pasteur, Bd. XX, 1906.

Die in die Parenchymzellen aktiv eindringenden Spirochäten können nach Levaditi hier längere Zeit gegen die Phagozytose geschützt erhalten bleiben. Dagegen sollen die von den uninukleären Makrophagen aufgenommenen Spirochäten von denselben vernichtet werden.

Zu diesem Schluß kommt Levaditi auf Grund seiner Beobachtungen, daß die in Makrophagen der Lungen eingeschlossenen Spirochäten Zerfallserscheinungen aufweisen, wie auf Grund des negativen Spirillenbefundes in den lymphatischen Organen. Versé¹⁾ konnte die zuerst von Levaditi festgestellte Tatsache bestätigen: er hebt ausdrücklich hervor, daß die Spirochäten auch intra vitam „aktiv eindringen und sich dort stark vermehren“. Und was die von Levaditi als Makrophagen bezeichneten Zellen der Lungenalveolen anlangt, so weist Versé darauf hin, daß es sich nicht entscheiden läßt, ob diese Zellen sich phagozytär gegenüber den Spirochäten verhalten, oder die letzteren aktiv in diese Zellen eindringen.

Merkwürdigerweise kommt trotzdem auch Versé, wie es später auch Hoffmann²⁾ und Ehrmann³⁾ getan haben, aus den von Levaditi angegebenen ähnlichen Gründen zum Schluß, daß „die Vernichtung der Spirochäten an die Tätigkeit der Zellen geknüpft ist“.

Daß der negative Spirillenbefund in den lymphatischen Organen kein Recht zu derartigen Schlüssen gibt, das bedarf wohl keiner weiteren Auseinandersetzung, und um so mehr, als Versé selbst betont, daß in der Verbreitung der Spirochäten in den Organen „eine gewisse gesetzmäßige und mehr willkürliche Auswahl“ sich erkennen läßt.

Und was die Zerfallserscheinungen an den in Zellen eingeschlossenen Spirochäten anlangt, so hat schon Gierke mit Recht in seinem ersten Aufsatz hervorgehoben, daß man außerordentlich vorsichtig mit der Deutung dieser Erscheinungen sein muß, da man häufig derartige Erscheinungen an den in Zellen eingeschlossenen Spirochäten vermißt, während sie an den freiliegenden zum Vorschein kommen⁴⁾.

¹⁾ Mediz. Klinik 1906, Nr. 24—26.

²⁾ Die Ätiolog. der Syphil., Berlin 1906.

³⁾ Ztbl. f. Bakteriolog., Bd. 44, S. 223.

⁴⁾ Münch. med. Wschr., 1906, S. 393.

Von dieser seiner sehr zutreffenden Ansicht tritt aber Gierke in seinem zweiten Aufsatz zurück. Im Gegensatz zu Levaditis Ansicht, daß man nur bei den Makrophagen von einer Phagozytose sprechen kann, glaubt Gierke, daß man auch bei den Mikrophagen und multinukleären Leukozyten, wie auch selbst bei den Parenchymzellen und Epithelien an eine Phagozytose denken muß¹⁾.

Diese seine, den eigenen Postulaten der Metschnikoff'schen Phagozytentheorie widersprechende Ansicht sieht Gierke dadurch gestützt, daß Rössle neuerdings gezeigt haben soll, daß auch Leberzellen, Pankreas- und Nierenepithelien befähigt sind, rote Blutkörperchen in ihren Zelleib aufzunehmen und zu „verdauen“.

Wenn auch Rössle den Nachweis geliefert hätte, daß die erwähnten Parenchymzellen die roten Blutkörperchen zu verdauen imstande sind, so folgt, meiner Ansicht nach, daraus bei weitem noch nicht, daß diese Zellen auch pathogene Keime verdauen werden. Aber Rössle²⁾ hat überhaupt nichts Derartiges behauptet und spricht in seinem Aufsatz nur von einer „Verarbeitung“ und einem „Untergang“ der Blutkörperchen innerhalb der Drüsenepithelien, wie er auch intravaskulär vorkommt. Unter diesen Umständen kann wohl kaum von einer „Verdauung“ die Rede sein. Gerade die Tatsache, daß der Untergang der roten Blutkörperchen in dem von Rössle beschriebenen Fall „einer infektiös-toxischen Erkrankung der Kapillaren“ nicht nur in den Zellen, sondern auch intravaskulär zustande gekommen ist, wie es auch beim Untergang vom pathogenen Keime im Organismus der Fall ist, spricht dafür, daß der Untergang der roten Blutkörperchen, wie auch der Keime, im Organismus durch spezifische Substanzen der Körperflüssigkeit bewirkt wird.

Und am wenigsten kann deshalb auf Grund der Tatsache, daß einige der in Zellen eingeschlossenen Keime Degenerationserscheinungen zeigen, von einer „Verdauung“ der letzteren durch die Zellen gesprochen werden. Viel zutreffender wird wohl die Annahme sein, daß die Keime schon vor der Aufnahme durch die Zellen in den Körperflüssigkeiten verändert worden sind.

¹⁾ Ztftbl. f. Bakteriöl., Bd. 46, S. 348.

²⁾ Zieglers Beiträge, Bd. 41, 1907.

Wenn aber der Untergang der Keime in den Körperflüssigkeiten eine feststehende Tatsache ist; wenn, wie die Lehre von den Opsoninen zeigt, die Keime in großen Mengen von den Zellen aufgenommen werden, erst nachdem sie der Wirkung der Körperflüssigkeit ausgesetzt worden; so muß die wichtige Rolle bei der Vernichtung der Keime im Organismus den Körperflüssigkeiten und nicht den Zellen zugeschrieben werden.

Auch Metschnikoff selbst hat nie und in keinem von seinen zahlreichen, im Laufe von 25 Jahren erschienenen Arbeiten über die Phagozyten den Beweis dafür geliefert, daß die pathogenen Keime von den Zellen „verdaut“ werden.

Ich kann leider nicht sämtliche Metschnikoffschen Arbeiten hier einer ausführlichen Besprechung unterziehen, dazu ist der Raum dieses Aufsatzes zu klein, aber wenigstens eine seiner Arbeiten — „Über den Phagozytenkampf beim Rückfalltyphus“ (Virch. Arch., Bd. 109, S. 176) — soll in Betracht gezogen werden. Ich wähle diese Arbeit aus zwei Gründen. Erstens bezieht sich auch meine vorliegende Untersuchung auf die Rekurrens, und zweitens aus dem Grunde, weil Metschnikoff diese seine Arbeit mit folgendem Satze einleitet:

„Als Prüfstein der Phagozytenlehre kann am besten der Rückfalltyphus gewählt werden.“

Im ganzen hat Metschnikoff in dieser seiner Arbeit zehn Versuche an sechs Affen ausgeführt, d. h. einige Affen wurden wiederholt geimpft. Von diesen sechs Affen wurden vier zur Feststellung des Spirillenbefundes in den Organen geopfert. Die Untersuchung der Organe wurde in der Weise ausgeführt, daß der „Saft“ der Organe entweder frisch oder auf Deckgläschen getrocknet und nach Güntherscher Methode gefärbt unter dem Mikroskop durchmustert wurde.

Der erste Affe wurde getötet sofort nach dem Erscheinen der Spirillen im Blute (59 Stunden nach der Impfung). Die Ergebnisse der Untersuchung waren folgende: „Im Milzsaft waren gar keine Spirillen.... Sowohl die Zellen als die Zwischenräume waren ganz frei von Spirillen. Die letzteren befanden sich ausschließlich im Blute, wo viele von ihnen in Teilung begriffen waren“ (a. a. O. S. 180).

Ob auch andere „Säfte“ untersucht wurden, und warum in dem „Milzsaft“ gar keine Spirillen zu finden waren, wenn sie sich im Blute befanden, darüber fehlt jede Angabe.

Dem zweiten Affen wurde am zweiten Tage des Anfalles „ein Stück Milz mit dem Thermokauter abgenommen, als sich im Blute massenhaft Spirillen vorfanden“. Über die Untersuchung von anderen

Organen wird auch bei diesem Fall nichts erwähnt. Und was den Spirillenbefund in dem „Milzsaft“ anbelangt, so betont Metschnikoff, daß „obwohl die letzteren (Spirillen) in nächste Nachbarschaft mit weißen Blutkörperchen gelangten, so waren dennoch sämtliche Spirillen mit nur außerordentlich seltenen Ausnahmen frei in Blutflüssigkeit zu finden“.

„Diese Tatsache — sagt weiter Metschnikoff, — die sich als ganz allgemeine Regel aufstellen läßt, zeigt uns deutlich, wie wenig begründet die so oft wiederholte Behauptung ist, daß die Bakterien selbständig in den Zellinhalt eindringen“.

Obleich diese hier geschilderten Tatsachen, nämlich daß die Spirillen nicht aufgenommen wurden, trotzdem sie „in nächste Nachbarschaft mit weißen Blutkörperchen gelangten“, gegen die Phagozytentheorie sprechen, so glaubt Metschnikoff auch diese Tatsachen mit seiner Phagozytentheorie in Einklang bringen zu können, und zwar auf folgende Weise.

„Vom Standpunkte der Phagozytenlehre läßt sich die Abwesenheit der Spirillen im Inneren der Blutleukozyten am ehesten durch die Annahme erklären, daß bei den raschen Bewegungen der Spirillen im Blutstrom, wo die Leukozyten sich in krankhaften Kontraktionen befinden¹⁾, die Aufnahme seitens dieser Zellen auf das äußerste erschwert, ja fast unmöglich gemacht wird. Man konnte dabei eine gewisse Rolle auch der Abscheidung irgendeiner schädlichen Substanz durch Spirillen zuschreiben¹⁾ (a. a. O. S. 181).

Diese Wahrscheinlichkeit, die Metschnikoff bei der Aufstellung seiner Theorie, wie auch in den späteren Arbeiten leider übersehen hat, hier aber selbst zugibt, nämlich daß die weißen Blutkörperchen ebenso wie andere Zellen nur für sie unschädliche Substanzen „aufnehmen“ können und durch die Abscheidungsprodukte der Keime selbst geschädigt werden, spricht aber meiner Ansicht nach gegen die Phagozytentheorie.

Denn was für einen Sinn kann die ganze Theorie haben; wie kann man von einer schützenden Rolle der Zellen sprechen, wenn sie nur harmlose Körper aufzunehmen imstande sind, und durch die Stoffwechselprodukte der Bakterien zu einer „krankhaften Kontraktion“ gebracht und in ihrer Tätigkeit geschädigt werden?

Wie bekannt, scheiden sämtliche pathogene Bakterien derartige „schädliche Substanzen“ aus, und so ist es begreiflich, daß die pathogenen Bakterien von den Phagozyten nicht aufgenommen werden können. Und wenn man derartige Bakterien in den Zellen findet, so sind sie entweder vorher ihrer schädlichen Wirkung be-

¹⁾ Meine Sperrschrift.

raubt worden oder sie sind aktiv in die Zellen eingedrungen.

Daß die erste Möglichkeit eine sehr häufige ist und unzähligen festgestellten Tatsachen entspricht, ist allgemein bekannt, und ich brauche wohl darauf nicht zurückzukommen; hier sollen aber auch für die zweite Möglichkeit, die, wie oben erwähnt wurde, von Levaditi und Versé in bezug auf die *Spirochaete pallida* zugegeben worden ist, an der Hand der zahlreichen Untersuchungen am rekurrenskranken Menschen Beweise geliefert werden.

Zuerst will ich aber die Metschnikoffschen Versuche an den Affen weiter verfolgen.

Der dritte Affe, „welcher bereits eine Rekurrens durchgemacht hatte und seit fünf Tagen spirillenfrei war“, wurde zum zweitenmal geimpft und sogleich, als die Spirillen aus dem Blute verschwanden (am zweiten Tage ihres Auftretens), getötet.

„Es fanden sich — sagt Metschnikoff — in den Präparaten des Blutes aus verschiedenen Quellen sowohl wie in frischen Präparaten der Milz, Leber usw. gar keine Spirillen. . . . Erst gefärbte Präparate lieferten einen positiven Nachweis, indem sie lehrten, daß die Spirillen sich ausschließlich in der Milz¹⁾ befanden. Hier lag ein Teil von ihnen im Protoplasma der Leukozyten (mit gelapptem Kerne) eingeschlossen, ein anderer befand sich frei zwischen den zelligen Elementen. Stellenweise waren vorzugsweise aufgefressene Spirillen angehäuft, während an anderen Stellen der Präparate vorwiegend die freiliegenden erschienen.“¹⁾ . . . Es ließen sich in ihnen (den eingeschlossenen Spirillen) gar keine Strukturveränderungen wahrnehmen, etwa im Sinne einer Sporenbildung oder dergl. Die Färbbarkeit zeigte Verschiedenheiten, indem neben stark tingierten Spirillen in derselben Zelle auch viel blässere¹⁾ vorhanden waren. . . . Ich muß hier ausdrücklich betonen, daß wiederholte Untersuchung anderer Organe, namentlich der Leber, des Knochenmarkes und der Lymphdrüsen, eine totale Abwesenheit der Spirillen lehrte“¹⁾ (a. a. O. S. 182—183).

Den vierten Affen hat Metschnikoff geopfert, um sich über den Spirillenbefund in der Milz im „apyretischen Stadium“ zu unterrichten. Wieviel Tage oder Stunden nach dem Verschwinden der Spirillen aus dem Blute der Affe getötet wurde, ist aus der Schilderung des Versuches nicht zu entnehmen.

„Um 6 Uhr früh am vierten Krankheitstage zeigte das Thermometer — berichtet hier Metschnikoff — die vorkritische Temperaturerhöhung (41°), nach welcher die Temperatur rasch abfiel und um 9½ Uhr vormittags bereits die Norm (38,7) erreichte. Spirillen im Blute waren natürlich keine

¹⁾ Meine Sperrschrift.

mehr vorhanden. Der Affe wurde durch Einstich ins verlängerte Mark getötet.“

Das ist alles, was über diesen Versuch mitgeteilt wird.

Die Untersuchung des Blutes, wie auch der „Säfte“ von der Milz, Leber und Knochenmark im frischen Zustande ergaben keine Spirillen, wohl aber in den getrockneten und gefärbten Präparaten.

„In nach Güntherscher Methode gefärbten Präparaten — sagt Metschnikoff a. a. O. S. 183 — waren dagegen sehr zahlreiche Spirillen, aber ausschließlich in der Milz, nachzuweisen. Freie Spirillen waren außerordentlich selten und auch für diese konnte ich nicht den Nachweis erbringen, daß sie faktisch frei lagen, da die Möglichkeit nicht auszuschließen war, daß sie bei Präparation aus dem Zelleninhalte künstlich frei geworden seien¹⁾. . . . Die gefärbten Präparate aus den verschiedenen Organen, Se- und Exkreten zeigten überall die gänzliche Abwesenheit von Spirillen.“

Wenn wir nach der vorausgegangenen Auseinandersetzung die Ergebnisse der Metschnikoffschen Versuche kurz zusammenfassen, so sehen wir, daß von den vier untersuchten Affen nur bei zwei mehrere Organe auf ihren Spirillengehalt untersucht wurden, und von diesen kann der Befund bei einem zweimal geimpften Affen nicht in Betracht gezogen werden.

Seitdem die zuerst von Gabritschewsky²⁾ gemachten und kurz darauf von Metschnikoff³⁾ mit einem bewundernswerten Eifer bestrittenen Beobachtungen nachträglich von Löwenthal⁴⁾, Sawtschenko und Melkich⁵⁾, Melkich⁶⁾, Fränkel⁷⁾, Fülleborn und Mayer⁸⁾, Uhlenhut und Haendel⁹⁾, Haendel¹⁰⁾, Kolle und Schatilloff¹¹⁾ u. a. bestätigt wurden, wissen wir, daß bei der Rekurrens

¹⁾ Meine Sperrschrift.

²⁾ Russisches Arch. f. Path. usw., Bd. II, S. 1, und Bd. V, S. 431; Annal. de l'Institut. Pasteur, 1896, S. 630, und 1897, S. 237; Ztbl. f. Bakteriöl., Bd. 26, S. 294 und 490.

³⁾ Annal. de l'Institut. Pasteur, 1896, S. 654 und ebenda 1897, S. 245.

⁴⁾ Russisches Arch. f. Path. usw., Bd. III, S. 489, 1897.

⁵⁾ Annal. de l'Institut. Pasteur, 1901, S. 497.

⁶⁾ Dissertation. Kasan 1901.

⁷⁾ Berl. klin. Wschr., 1907, Nr. 5 und 22; Münch. med. Wschr., 1907, Nr. 5.

⁸⁾ Mediz. Klinik, 1907, Nr. 17.

⁹⁾ Arbeiten aus d. K. Ges.-Amt, Bd. 25, S. 1, 1907.

¹⁰⁾ Mediz. Klinik, 1907, Nr. 44.

¹¹⁾ D. med. Wschr., 1908, Nr. 27.

spezifische Antikörper gebildet werden. Das bestätigen auch die Ergebnisse der eigenen Metschnikoffschen Versuche an dem dritten und vierten Affen, da bei dem zweimal geimpften dritten Affen die Spirillen schon am zweiten Tage, dagegen bei dem einmal geimpften vierten Affen erst am vierten Tage nach ihrem Erscheinen im Blute ans demselben verschwunden sind.

Aus diesem Grunde ist es unter keinen Umständen erlaubt, aus dem Spirillenbefunde beim dritten Affen, der am fünften Tage nach der überstandenen Rekurrens zum zweitenmal geimpft wurde, irgendwelche Schlüsse zu ziehen.

Es kann also nur der eine Versuch am vierten Affen in Betracht gezogen werden, aber auch bei diesem hat sich Metschnikoff über den Spirillenbefund in den Organen aus Präparaten, die mit „eingetrocknetem Saft“ hergestellt wurden, unterrichtet.

Daß aber eine derartige Untersuchungsart absolut unzuverlässig ist, das mußte Metschnikoff schon aus der von ihm zitierten Arbeit von Hoffmann und Langerhans, besonders aber aus der von diesen Autoren zitierten, auf dasselbe Thema sich beziehenden und auf den ersten Seiten desselben 48. Bandes des Virchows Archivs abgedruckten Arbeit von Ponfick, die er leider übersehen hat, klar werden.

Ponfick hat in dieser seiner, in bezug auf die Aufnahme von Fremdkörpern durch die Körperzellen sehr lehrreichen Arbeit unter anderem den Nachweis geliefert, daß die Zellen auch in dem, *in vitro* mit Farbstoff vermischten Milzsaft den ersteren in sich aufnehmen.

Übrigens mußte auch Metschnikoff selbst die Unzuverlässigkeit seiner Untersuchungsmethode klar sein, wenn er ausdrücklich a. a. O. S. 183 betont, daß er den Nachweis nicht erbringen konnte, ob die festgestellten Befunde nicht durch die Präparation künstlich erzeugt wurden. Aber selbst davon, wie auch von der Tatsache abgesehen, daß von den erwähnten vier Versuchen nur der eine berücksichtigt werden kann, tritt doch selbst aus den dürftigen, oft sich widersprechenden Angaben Metschnikoffs klar zutage, daß die Phagozytentheorie ganz unbegründet ist.

So ist aus beiden Versuchen Metschnikoffs zu ersehen, daß wie in der ersten Zeit nach dem Erscheinen der Spirillen im

Blute, wann sie noch spärlich sind, so auch an dem zweiten Tage des Anfalls, wann die Spirillen schon „massenhaft“ sich im Blute befinden, „keine einzige“ von denselben durch die Zellen (auch der Milz) aufgenommen wird, obwohl die Spirillen „in nächste Nachbarschaft“ mit den Zellen gelangen.

Daraus ist wohl kein anderer Schluß möglich als der, daß lebensstüchtige pathogene Keime sich überhaupt von den Zellen nicht aufnehmen lassen. Dafür sprechen auch die Beobachtungen an beiden anderen Affen, bei denen dieselben Spirillen, als sie nach längerem Verweilen aus dem Blute schon verschwunden waren, in der Milz hauptsächlich intrazellulär nachgewiesen werden konnten.

Weiter hebt *Metschnikoff* hervor, daß viele der im Blute sich befindenden freien Spirillen „in Teilung begriffen waren“ und daß von den in Zellen eingeschlossenen „neben stark tingierten Spirillen in denselben Zellen auch viel blässere vorhanden waren“.

Aus dieser Tatsache, die auch bei der Vermischung der Keime mit den spezifischen Antikörpern *in vitro* beobachtet wird, kann man meiner Ansicht nach nur den Schluß ziehen, daß die Veränderungen, die an den pathogenen Keimen zustande kommen müssen, damit sie von den Zellen aufgenommen werden können, durch die Körperflüssigkeiten erzeugt werden.

Und daß die verschieden tingierten, wie auch in Teilung sich befindenden Spirillen nur verschiedene Stufen der Degeneration derselben darstellen, das wurde von zahlreichen Autoren nachgewiesen und von mir durch die weiter zu schildernden Versuche *in vitro* bestätigt.

Wenn aber *Metschnikoff* behauptet, daß er an den in Zellen eingeschlossenen Spirillen keine Strukturveränderungen wahrnehmen konnte, obgleich er sie, wie erwähnt, an den freien Spirillen beobachtet hat, so kann das nur befremden.

Endlich hat *Metschnikoff*, wie aus der vorausgegangenen Schilderung folgt, feststellen können, daß in derselben Milz „stellenweise vorzugsweise aufgefressene Spirillen angehäuft sind, während an anderen Stellen vorwiegend die freiliegenden erscheinen“.

Die Ursache dieser verschiedenen phagozytären Fähigkeit der Zellen aus den verschiedenen Stellen einer und derselben Milz, kann, wie es scheint, entweder dadurch erklärt werden, daß in der einen Stelle der Milz die Zellen durch die „schädlichen Substanzen“

stärker als in der anderen geschädigt wurden und deshalb auch die abgeschwächten Spirillen aufzunehmen nicht mehr imstande sind, oder man muß daran denken, daß einige der Spirillen, um sich von den im Blute erscheinenden, für sie schädlichen, Substanzen zu schützen, in die am schnellsten geschädigten Zellen aktiv eingedrungen sind und dort erhalten blieben, während die übrigen Spirillen, nach längerem Verbleiben im Blute, derart in ihrer Lebensfähigkeit abgeschwächt wurden, daß sie zum aktiven Eindringen in die Zellen nicht mehr imstande waren.

Zugunsten der letzten Erwägung spricht der von mir festgestellte Verlauf der pathologisch-anatomischen Veränderungen in der Milz, wie auch die von Metschnikoff festgestellte Tatsache, daß die Impfversuche mit der apyretischen Milz positiv ausfallen, während das bei den Versuchen mit apyretischem Blute und selbst mit spirillenhaltigem Blute aus der vorkritischen Krankheitsperiode, wie es meine a. a. O. mitgeteilten Versuche gelehrt haben, nicht der Fall ist.

Wenn ich die vorausgegangenen Auseinandersetzungen zusammenfasse, so haben sie, wie mir scheint, den Beweis dafür geliefert, daß nach den eigenen Metschnikoffschen Versuchen der „Phagozytose“ keine Rolle bei der Vernichtung der pathogenen Keime im Organismus zukommt und daß Metschnikoffs „Prüfstein der Phagozytenlehre“ ihre Unhaltbarkeit nachgewiesen hat.

Dazu muß aber noch hinzugefügt werden, daß viele der von Metschnikoff festgestellten „Tatsachen“, die er ohne weiteres vom Affen auf den Menschen übertragen hat, falsch sind und wohl durch die Unzuverlässigkeit der Methode, der sich Metschnikoff bei der Ausführung seiner Versuche bedient hat, erklärt werden müssen, wie es auch aus meinen an etwa 1000 Rekurrenskranken und 43 an Rekurrens verstorbenen Menschen gesammelten Erfahrungen zu entnehmen ist.

Bei sämtlichen Kranken habe ich das Blut in den verschiedenen Krankheitsphasen untersucht und konnte feststellen, daß in der Regel keine Aufnahme von Spirillen durch Leukozyten im Blute zustande kommt. In einigen Fällen habe ich aber Spirillen ent-

haltende Blutkörperchen gefunden, und wie die, auf dem Hygienekongreß in Berlin ¹⁾ demonstrierten, Abbildungen gezeigt haben, waren es nicht nur multinukleäre, sondern auch uninukleäre Leukozyten.

Von einer Deutung dieser Befunde, die mir damals nicht ganz klar waren, habe ich mich zurückgehalten. Die genauere spätere Nachforschung der Präparate aus den Fällen, bei denen das Blut alle zwei Stunden im Verlaufe der ganzen Krankheitsperiode entnommen wurde, hat gelehrt, daß die Aufnahme von Spirillen durch die Leukozyten nicht in jedem Falle zustande kommt; wenn es aber der Fall ist, so geschieht es nur kurz vor der Krisis.

In einigen Fällen konnte ich auch in nativen Blutpräparaten, die mehrere Stunden unter dem Mikroskop beobachtet wurden, die Aufnahme der unbeweglichen Spirillen beobachten. In den frisch bereiteten Präparaten kann man dagegen beobachten, wie die intensiv beweglichen Spirillen in die roten und weißen Blutkörperchen einzudringen suchen. Während aber die Spirillen sehr leicht an den roten Blutkörperchen haften bleiben und energisch dieselben mitbewegen, ziehen sich die weißen Blutkörperchen dabei schnell zurück oder verkleinern sich.

Setzt man die Beobachtung mehrere Stunden fort, so kann man einige rote Blutkörperchen, an denen die Spirillen mit einem Ende haften, teilweise entfärbt sehen, und nach längerer Zeit sieht man auch ganz entfärbte rote Blutkörperchen, die von einer oder mehreren Spirillen vorwärts bewegt werden.

An den Spirillen selbst konnte man sehr häufig, besonders wenn das Blut kurz vor der Krisis entnommen wurde, die von *Metschnikoff* erwähnte und schon vorher von *Heydenreich* ²⁾, wie auch später von *Mamrowsky* ³⁾ genau beschriebenen und abgebildeten Teilungen beobachten. Viele der Spirillen sahen wie Rosenkränze aus, haben sich sehr schnell in Haufen vereinigt, um endlich in einzelne Kügelchen zu zerfallen.

Wurde das entnommene spirillenhaltige Blut mit steriler Bouillon verdünnt und bei 37° im Thermostaten gehalten, so dauerte die Bewegung der Spirillen viel länger und die Degenerations-

¹⁾ Kongreßbericht, Bd. IV, S. 94, Berlin 1907/08.

²⁾ Über den Parasiten des Rückfalltypus, Berlin 1877.

³⁾ *Medizinskoje Obosrenije*, Bd. 42.

erscheinungen kamen an denselben 4—10 Tage später zum Vorschein, als in dem unverdünnten Blute von derselben Probe und bei gleicher Temperatur gehalten.

Die Degenerationserscheinungen fehlten aber an den Spirillen, die sehr bald ihre Windungen verloren, stark lichtbrechend wurden und nur langsame pendelartige Bewegungen zeigten, wenn zur Verdünnung Glyzerinbouillon benutzt wurde.

Alle diese Erscheinungen an den Spirillen traten in den verschiedenen Blutproben aus demselben Fall und Paroxysmus um so schneller zutage, je später im Anfälle das Blut entnommen wurde. Aber in sämtlichen Blutproben haben sich die Spirillen noch mehrere Tage bewegt, während sie aus dem Blute des Kranken, von dem die Blutprobe entnommen wurde, schon längst verschwunden sind.

Die Schnelligkeit, mit der die Beweglichkeit der Spirillen und die Degenerationserscheinungen an denselben in vitro zutage trat, war aber in den verschiedenen Fällen eine sehr verschiedene, trotzdem das Blut in diesen Fällen an demselben Tage des gleichen Paroxysmus entnommen war.

Was den Spirillenbefund bei den Kranken anbelangt, so habe ich die Spirillen auch vor der Temperaturerhöhung, wie nach der Krisis bei einer Temperatur von 34—36° beobachtet, dabei im letzteren Falle in kolossalen Mengen. Keiner von den Fällen, bei denen auch nach der Krisis im Blute große Mengen von Spirillen vorhanden waren, ist am Leben geblieben, obgleich in seinen Organen, besonders in der Milz, die meisten Zellen mit Spirillen vollgestopft waren.

Ausdrücklich möchte ich betonen, daß der Spirillenbefund bei den Rekurrenskranken ähnlichen großen Schwankungen und individuellen Besonderheiten unterworfen ist, wie der klinische Verlauf, die Komplikationen und pathologisch-anatomischen Veränderungen, die ich an einer anderen Stelle ¹⁾ ausführlich geschildert habe.

Ähnlichen Schwankungen ist auch der Spirillenbefund in den Organen der verstorbenen Rekurrenskranken unterworfen und steht in jedem einzelnen Fall in direkter Be-

¹⁾ Virch. Arch., Bd. 194, Beiheft.

ziehung zum klinischen Verlauf, den Komplikationen und den pathologisch-anatomischen Veränderungen, die ihrerseits von der allgemeinen Konstitution des betreffenden Individuums abhängig sind.

Auch in dem Spirillenbefund in gleichen Organen von verschiedenen, in gleichen Krankheitsphasen verstorbenen Individuen wie auch in den verschiedenen Organen desselben Individuums wurden beträchtliche Schwankungen konstatiert.

Der Spirillenbefund wurde an Schnitten durch die vorher der Silberimprägnation unterzogenen Organteile der erwähnten 43 an Rekurrens Verstorbenen festgestellt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Schnitte konnte ich im Gegensatz zu Metschnikoffs Behauptung feststellen, daß die Spirillen in den Organen ebenso während des Anfalles wie auch während der Krisis und Apyrexie frei und im Inneren der Zellen nachweisbar sind.

Wie die beigefügten Abbildungen zeigen, konnte ich freie und in Milz- (Fig. 1, 4, 9, 14 und 16), Leber- (Fig. 3, 10 u. 13), Stern- (Fig. 17), Nieren- (Fig. 6, 11, 12 u. 15), Pankreas- (Fig. 7) und Herzmuskelzellen (Fig. 8) eingeschlossene Spirillen in den verschiedensten Krankheitsphasen nachweisen.

Die Figuren 5 (Gefäß), 6 (Harnkanälchen), 12 (Nierengefäß), 13 (Leber), 15 (Glomerulus) und 16 (Milz) stammen aus demselben am 9. Tage des ersten Anfalles verstorbenen Falle.

Noch etwa eine halbe Stunde vor dem Tode wurden im Blute des Kranken sehr zahlreiche Spirillen festgestellt, die auch nach dem Tode, wie aus den Fig. 5 und 12 zu entnehmen ist, in denselben geblieben sind. Während aber in der Leber (Fig. 13), Milz (Fig. 16) und Glomerulus (Fig. 15) die meisten der zahlreichen hier vorhandenen Spirillen frei im Gewebe liegen und nur einige in den Parenchymzellen eingeschlossen sind, so findet man in den Harnkanälchen (Fig. 6) nur drei freie Spirillen,

dagegen sind beinahe sämtliche Epithelzellen von Spirillen vollgestopft.

In dem von Blutkörperchen beinahe ganz ausgefüllten Nierengefäß (Fig. 12) befindet sich eine ganze Menge von Spirillen, sie sind aber sämtlich frei, dagegen sind zwei von den mehreren dem Gefäß anliegenden Epithelzellen von Spirillen ganz ausgefüllt. Da aber die Nierenepithelien keine Mesodermalzellen sind, so wird wohl auch Metschnikoff selbst nicht behaupten können, daß die Spirillen von denselben „aufgefressen“ worden sind. Dagegen spricht auch die Tatsache, daß die einen Epithelzellen von Spirillen ganz ausgefüllt sind, während in den anderen, nebenliegenden, überhaupt keine Spirillen vorhanden sind (Fig. 6 u. 12).

Es ist also klar, daß die Spirillen aktiv in die Zellen eindringen müssen, und ausschließlich in diejenigen Zellen, die schon etwas geschädigt waren.

Dafür spricht auch die Tatsache, daß die Nierenepithelien, wie ich a. a. O. nachgewiesen habe, am schnellsten und stärksten einer parenchymatösen Degeneration verfallen. Darin wird wohl auch die Erklärung zu suchen sein, warum die Spirillen mit Vorliebe in die Nierenepithelien einzudringen pflegen.

Daß die Spirillen aber nicht nur in die epithelialen Zellen, sondern auch in die Leukozyten aktiv eindringen, davon kann man sich aus der Figur 5 überzeugen. Hier sieht man deutlich, wie in dem einen mit Spirillen schon vollgestopften Leukozyten, der unter zahlreichen roten Blutkörperchen liegt, alle gut erhaltenen noch freiliegenden Spirillen einzudringen suchen. Dann sieht man auch einige zerfallene freiliegende Spirillen, während die eingeschlossenen Spirillen noch das normale Aussehen haben. Daß hier von einer Agglomeration der Spirillen keine Rede sein kann, davon kann man sich sehr leicht überzeugen, wenn man die Fig. 5 mit den Figuren 4, 11 und 12 vergleicht.

Nachdem an der Hand des einen von den 6 während des Anfalles verstorbenen Kranken der Nachweis geliefert wurde, daß freie und in Zellen eingeschlossene Spirillen während des Anfalles in den Organen vorhanden sind, soll der folgende von den 18 nach der Krisis

verstorbenen Fällen den Beweis liefern, daß dasselbe auch nach der Krisis der Fall ist.

Die Figuren 4 (Milz), 8 (Herzmuskel), 3 (Leber) und 2 (interstitielles Bindegewebe) stammen aus demselben, am zweiten Tage nach der zweiten Krisis verstorbenen Fall.

Wie aus einem Vergleich der Figuren folgt, ist die größte Zahl der Spirillen nach der Krisis, wenn sie aus dem Blute, wie die mikroskopische Untersuchung desselben intra vitam gelehrt hat, verschwunden sind, in der Milz und der Leber zurückgehalten worden. Die größte Zahl der Spirillen liegt aber in der Milz (Fig. 4), wie auch in der Leber (Fig. 3 e) frei im Gewebe und nur ganz vereinzelte Milz-, Leber-, und Sternzellen sind von Spirillen ganz ausgefüllt. Auch in dem Herzmuskel (Fig. 8) sind nur in einer Muskelzelle zahlreiche Spirillen eingeschlossen, die übrigen liegen zwar in der nächsten Berührung mit den Zellen, aber frei.

Die Tatsache, daß im ganzen Präparat von den sehr zahlreichen Zellen nur in vereinzelten Spirillen eingeschlossen sind und daß in diesen Zellen die Zahl der eingeschlossenen Spirillen so groß ist, daß sie ganz von diesen ausgefüllt sind, während in den übrigen überhaupt keine einzige Spirille zu finden ist, obgleich solche massenhaft in ihrer Nähe zerstreut sind, liefert den prägnanten Beweis dafür, daß die Spirillen aktiv in die Zellen eindringen müssen. Und besonders klar wird es, daß der „Phagozytose“ dabei keine Rolle zukommt, wenn der Gang der pathologischen Veränderung in der Milz in Betracht gezogen wird.

Wie ich in meiner Monographie a. a. O. S. 141.—144 auseinander-gesetzt habe, beginnen die pathologisch-anatomischen Veränderungen in der Milz, wie auch in den anderen Organen, mit einem progressiven Prozeß im Anfalle, der während der Krisis in einen regressiven Prozeß übergeht. Würde aber den „Phagozyten“ eine derartige Rolle zukommen, wie sie ihnen von Metschnikoff zugeschrieben wird, dann müßte die größte Zahl der Spirillen während des Anfalles in den Zellen eingeschlossen gefunden werden. In der Tat findet man aber die größte Zahl der eingeschlossenen Spirillen während und nach der Krisis, und hauptsächlich in den-

jenigen Stellen, die eine parenchymatöse Veränderung zeigen. Wird aber die Veränderung zu groß, dann fehlen wieder die Spirillen.

Ob im letzten Falle die Antikörper, die in die stark degenerierten Zellen diffundieren müssen, das Eindringen der Spirillen in diese Zellen verhindern; ob sie die vorher eingedrungenen Spirillen verjagt oder vernichtet haben, das konnte ich mit Sicherheit nicht entscheiden.

Jedenfalls folgt aus den letzterwähnten Tatsachen zur Evidenz, daß auch die Behauptung *Metschnikoffs*, daß die Zellen im „Fressen“ besonders „eingeübt“ werden können, unhaltbar ist. Denn es ist absolut unbegreiflich, warum von der ganzen Menge nebeneinander liegender Zellen der Milz nur drei, wie in der Fig. 4, „im Fressen eingeübt“ sein sollten. Warum findet man auch an den zahlreichen von verschiedenen Stellen desselben Organs hergestellten Präparaten, wie es *Metschnikoff* selbst hervor gehoben hat und ich wiederholt bei meinen Untersuchungen bestätigen konnte, in den einen gar keine Spirillen, in den anderen spärliche und in den übrigen massenhafte, wie es auch in den an der Fig. 3 abgebildeten verschiedenen Stellen derselben Leber der Fall ist? Warum sind auch, wie aus derselben Fig. 3 zu ersehen ist, an den einen Stellen ausschließlich freiliegende, an den anderen dagegen vorwiegend eingeschlossene Spirillen vorhanden?

Alle diese Tatsachen werden nur dann verständlich, wenn man die Entwicklung der pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Rekurrens in Betracht zieht und dabei ein aktives Eindringen der Spirillen in die Zellen annimmt.

Und besonders prägnant wird zutage treten, wie unhaltbar die ganze *Metschnikoffsche* „Phagozytentheorie“ mit allen den zahlreichen Variationen und Ergänzungen, die ihr Schöpfer im Laufe der 25 Jahre unter dem Drang von neuen Tatsachen derselben beigelegt hat, ist, wenn man die Fig. 1 und 4 miteinander vergleicht.

Beide Präparate stammen aus den Milzen von zwei an demselben zweiten Tage nach der Krisis verstorbenen Fällen. Während aber an der Fig. 1 beinahe sämtliche Spirillen in den Zellen eingeschlossen sind und es keine einzige Zelle gibt, in der keine Spirillen vorhanden wären, so liegen in der Fig. 4 beinahe sämtliche massenhafte Spirillen frei, und nur in drei Zellen sind zahlreiche Spirillen eingeschlossen, während sämtliche übrigen Zellen hier von Spirillen ganz frei sind.

Diese merkwürdige Tatsache erklärt sich aber sehr einfach dadurch, daß das in der Fig. 1 abgebildete Präparat von einem Kranken stammt, der am zweiten Tage nach der ersten Krisis, dagegen das in der Fig. 4 abgebildete von einem Kranken, der am zweiten Tage nach der zweiten Krisis gestorben ist.

Wenn aber die Metschnikoffsche Theorie vom „Einüben oder Erziehen zum Fressen“ zutreffend wäre, dann müßte das Verhalten der Spirillen in den erwähnten Fällen ein umgekehrtes sein. Denn die Zellen in dem Falle nach der zweiten Krisis haben die Gelegenheit gehabt, sich länger zu üben als die in der ersten Krisis und müßten sich durch eine stärkere phagozytäre Tätigkeit auszeichnen als die letzteren, das ist aber nicht der Fall. Wie die Fig. 1 und 4 zeigen, sind hier die Verhältnisse gerade umgekehrt.

Zieht man dabei in Betracht, daß bei der Rekurrens spezifische Antikörper im Organismus sich bilden, deren Existenz außer den zahlreichen oben erwähnten Autoren neuerdings auch Levaditi¹⁾ bestätigt hat; berücksichtigt man auch die Tatsache, daß mit jedem weiteren Anfall die Qualität der Antikörper gesteigert wird und die Spirillen durch diese schneller und stärker geschädigt werden (was daraus folgt, daß mit jedem weiteren Anfall die Spirillen viel schneller aus dem Blute verschwinden): so wird es klar, daß im ersten Anfall viel zahlreichere Spirillen in die Zellen eindringen können, um sich dort vor der schädlichen Wirkung der Antikörper zu schützen. Dagegen müssen während des zweiten und weiteren Anfällen die Spirillen viel schneller und intensiver im Blute geschädigt werden, so daß die meisten sehr bald in ihrer Lebenstätigkeit gelähmt werden und nicht mehr imstande sind, in die Zellen einzudringen. Außerdem kann auch den stärkeren pathologisch-anatomischen Veränderungen an den Zellen nach den weiteren Anfällen dabei eine wichtige Rolle zukommen.

Die letzterwähnten Fälle zeigen also besonders klar, daß der „Phagozytose“ bei der Rekurrens absolut keine Rolle zukommen kann.

Merkwürdigerweise hat Levaditi trotz seiner oben erwähnten Beobachtungen und Äußerungen über die intrazelluläre

¹⁾ Bericht des Hygienekongresses in Berlin 1907, Bd. II, S. 160.

Lagerung der Spirochäten, über die Art des Verschwindens der Spirillen aus dem Blute folgendes geäußert:

„Die Krisis wird durch die Aufnahme der Spirillen durch die Phagozytose verursacht und durch deren intraplasmatische Vernichtung, wie sich aus der mikroskopischen Prüfung der Organe von Tieren ergeben hat, welche während der Evolution der Krisis getötet wurden.“¹⁾

Wie oben erwähnt wurde, hat aber Levaditi in dem gleichen Vortrag auf dem Hygienekongreß in Berlin ausführlich über die Bildung von Antikörpern bei der Rekurrens berichtet. Diesen Antikörpern mißt aber Levaditi keine Rolle bei der Vernichtung der Spirillen zu, weil sie, seiner Meinung nach, „erst einige Zeit nach der ersten Lysis erscheinen“, und als Beweis dafür führt er folgendes an:

„Die Spirillen bleiben während der Krisis lebendig und beweglich und eine kernige Umwandlung (Pfeiffersche Erscheinung) der während des kritischen Vorganges untersuchten Spirillen ist niemals festgestellt worden“ (a. a. O.).

Wenn aber die Spirillen während der Krisis immer beweglich und lebendig im Blute bleiben sollen, so müssen sich doch die Fragen aufdrängen: Warum vermehren sie sich dort nicht weiter? Warum tritt die Krisis überhaupt ein? Was für einen Sinn kann dann die Phagozytose haben? Welche Rolle kommt dann den Antikörpern zu, die doch die Reaktion des Organismus auf die schädliche Wirkung der Stoffwechselprodukte der Spirillen darstellen?

Levaditi glaubt alle diese Fragen damit beantworten zu können, daß, wie er bewiesen haben will,

„die Spirillen, welche aus der Krisis entkommen, gegen die Antikörper immun werden. Sie erwerben neue Eigenschaften, dank denen sie der mikrobenzerstörenden Einwirkung der spezifischen Bakteriolyse widerstehen; sie sind ebenfalls unfähig geworden, die Antikörper zu fixieren. Diese so erworbenen Eigenschaften sind erblich übertragbar“ (a. a. O. 5. Satz).

Diese Auseinandersetzung widerspricht entschieden der anderen, oben angeführten, nach der durch die Aufnahme und Vernichtung der Spirillen durch „Phagozytose“ die Krisis erzeugt werden soll.

In der zuletzt angeführten Stelle wird die Phagozytose überhaupt nicht mehr erwähnt, und die wichtige vernichtende Rolle allein den

¹⁾ Schlußsätze zu den Vorträgen auf dem Hygienekongreß in Berlin. (I. Sektion, Thema 6.)

Antikörpern zugeschrieben, gegen die die Spirillen durch „Immunsierung“ (?) geschützt werden sollen.

Aber selbst wenn es auch der Fall wäre, wenn die Spirillen gegen die schädliche Wirkung der Antikörper geschützt werden könnten, was, wie oben nachgewiesen wurde, den Tatsachen nicht entspricht, so ist damit noch nicht erklärt, warum sie trotzdem von den „Phagozyten“ nicht aufgefressen werden.

Der Widerspruch bleibt also auch nach den Levaditischen Hypothesen nicht nur bestehen, sondern wird noch verschärft. Dabei sind aber sämtliche Levaditischen Voraussetzungen absolut unzutreffend.

Daß die Spirillen von den Phagozyten nicht gefressen und nicht vernichtet werden, das habe ich, wie mir scheint, schon weiter oben nachweisen können. Ebenso unzutreffend ist die Behauptung Levaditis, daß eine Umwandlung der Spirillen außerhalb der Leukozyten „niemals“ festgestellt worden ist. Eine derartige Umwandlung wurde schon kurz nach der Obermeierschen Entdeckung wiederholt beschrieben und von Heydenreich und Mamurovsky (a. a. O.) an vortrefflichen Abbildungen demonstriert.

Ich konnte auch bei meinen zahlreichen Blutuntersuchungen derartige Umwandlungen, wie erwähnt, oft beobachten und habe dieselben auf dem Hygienekongreß in Berlin demonstriert,

Außerdem konnte ich, wie aus den vorher geschilderten Versuchen zu ersehen ist, diese Umwandlungen an den Spirillen Schritt für Schritt, bis zu ihrem gänzlichen Zerfall in Kügelchen, in vitro im vorkritischen wie auch im paroxysmalen Blute verfolgen.

Daß aber nicht nur an den im Blute sich befindenden Spirillen, sondern auch an den in Organen freiliegenden Spirillen die Umwandlungen zustande kommen, das tritt deutlich aus den Fig. 1, 5, 7, 11 u. 15 zutage. Und besonders deutlich kommt diese Umwandlung aus dem mit Schwefelammonium differenzierten¹⁾ und an der Fig. 14 abgebildeten Präparate aus der Milz zum Vorschein. Diese Fig. 14 und die Fig. 7, die das Pankreas aus demselben, am 2. Tage nach der zweiten Krisis verstorbenen Fall darstellt, können den besten

¹⁾ Diese Methode habe ich im Virch. Arch., Bd. 194 (Beiheft), genau beschrieben.

Beweis dafür liefern, daß die „Phagozytose“ mit der Degeneration und dem Zerfall der Spirillen nichts zu tun hat.

In beiden abgebildeten Präparaten sieht man überhaupt nur zerfallene oder noch erhaltene, aber stark degenerierte Spirillen, was auch in den Präparaten von anderen Organen der Fall war. Und die Ursache dieser Erscheinung liegt darin, daß der Kranke außer an Rekurrens noch an einer sehr schweren Anämie litt.

Dieser Fall, wie auch zahlreiche andere, mit verschiedenen Komplikationen verbundene Fälle, die ich in meiner Monographie ausführlich beschrieben habe, liefern den prägnanten Beweis dafür, von welch zahlreichen, oft kaum greifbaren Umständen das Schicksal der pathogenen Keime im menschlichen Organismus abhängig ist.

Wie unberechtigt und unzuverlässig erscheint es demgegenüber, aus den Versuchen an einigen Mäusen oder anderen Tieren weitgehende Schlüsse zu ziehen und diese ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen. Es darf nie außer acht gelassen werden, daß sämtliche physiologische und anatomische Prozesse sich beim Menschen anders als bei den Laboratoriumstieren abspielen. Und gerade in bezug auf die Rekurrens ist es bekannt, daß dieselbe selbst bei den höheren Affen ganz anders verläuft als beim Menschen, geschweige denn bei Mäusen.

Auch ist die Behauptung *Levaditis*, daß die Spirillen nach der Krisis im Blute kreisen und lebendig sein sollen, nicht zutreffend. Meine erwähnten zahlreichen Blutuntersuchungen haben gelehrt, daß gewöhnlich, von einigen schweren Fällen, die ohne Ausnahme zugrunde gingen, abgesehen, die Spirillen spurlos nach der Krisis aus dem Blute verschwinden. Dasselbe war auch in meinen Impfversuchen an Tieren der Fall.

Was die Behauptung *Levaditis*, daß die Spirillen immunisiert werden und diese Eigenschaft erblich übertragbar sein sollte, betrifft, so ist sie schon a priori ganz unmöglich, ja sogar unbegreiflich, denn wenn es der Fall wäre, dann müßte mit jedem neuen Anfall die Immunität der Spirillen sich steigern, und die Anfälle müßten entweder unendlich und mit progressiver Intensität sich wiederholen oder überhaupt unendlich dauern.

Wie ich aber a. a. O. an der Hand von 3464 genau untersuchten Fällen gezeigt habe, bekamen 93 % der Erkrankten nur 1 oder 2

Anfälle; 6,29%—3 Anfälle; 0,59%—4 Anfälle; 0,17%—5 Anfälle und endlich 0,03% der Fälle, d. h. ein Kranker bekam 6 Anfälle; dabei hatte jeder weitere Anfall, von den Fällen mit Komplikationen oder Mischinfektionen abgesehen, einen viel kürzeren und leichteren Verlauf.

Gegen die letzterwähnte Behauptung *Lev aditis* spricht auch die allgemein bekannte Tatsache, daß die Impfversuche mit apyretischem Blute an Menschen und Affen immer negativ ausgefallen sind, wie auch die Tatsache, daß diejenigen von meinen Versuchen, die mit kurz vor der Krisis entnommenem spirillenhaltigen Blute ausgeführt wurden, auch negativ ausgefallen sind.

Aus allen diesen Tatsachen folgt, daß die Rückfälle nicht „durch Immunisierung der Spirillen gegen die spirillentötenden Antikörper verursacht werden“¹⁾, wie es *Lev aditi* meint, sondern auf eine ganz andere Art.

Wie die Rückfälle zu erklären sind, das können in sehr prägnanter Weise die auf Spirillen untersuchten Organe von Kranken demonstrieren, die kurz vor dem zweiten Anfall gestorben sind. Die Fig. 9, 10 u. 19 stellen Milz, Leber und Niere von einem Kranken dar, der am 6. Tage der ersten Apyrexie gestorben ist. Da die meisten Kranken nicht weniger als zwei Anfälle haben, so muß man annehmen, daß auch der betreffende Kranke einen zweiten Anfall bekommen hätte, wenn er nicht frühzeitig gestorben wäre. Die Untersuchung der mit Silber imprägnierten Organe von diesem Kranken hat ausschließlich in den Zellen der Milz (Fig. 9), Leber (Fig. 10) und Niere (Fig. 17) eingeschlossene Spirillen ergeben. Die Spirillen in den Nierenepithelien, wie in der Leberzelle zeigen dasselbe Bild wie an den Präparaten aus dem Anfalle oder der Krisis. Ein ganz anderes Bild zeigen aber die in den Milzzellen eingeschlossenen Spirillen. Hier sehen sie nicht mehr so zusammengedrängt und verwickelt aus wie in anderen Fällen, und es scheint, als ob sie im Begriff wären, aus den Zellen auszutreten.

¹⁾ Wenn aber die Antikörper „spirillentötend“ sind, so muß man daraus folgern, daß die „Phagozyten“ nach der Krisis nur tote Spirillen zum „Fressen“ bekommen. Die lebenden Spirillen müssen schon vor der Krisis aktiv eindringen.

Aus diesem Befunde der Spirillen in den Zellen der Milz, Leber und Niere noch am 6. Tage nach der Krisis tritt klar zutage, daß die Zellen die in ihnen liegenden lebensfähigen Spirillen nicht gefressen haben, sondern daß sie diese vor den auch von *Levadii* festgestellten „tötenden Antikörpern“ schützen. Daraus kann man mit großer Wahrscheinlichkeit auch entnehmen, daß die Rückfälle durch diese in den Zellen geschützten Spirillen erzeugt werden.

Diese Rückfälle wiederholen sich so oft, bis die Intensität der „tötenden Antikörper“ so hoch wird, daß die aus den Zellen ausgetretenen Spirillen durch sie sofort geschädigt und in ihrer Entwicklung verhindert werden.

Die dazu nötige hohe Intensität der Antikörper wird aber in den verschiedenen Organismen, wie ich a. a. O. S. 50—52 und 95—98 auseinandergesetzt habe, je nach den individuellen Besonderheiten und je nach den Komplikationen verschieden schnell erlangt, und dementsprechend bekommen die einen Individuen mehr, die anderen weniger Anfälle.

Aus allem dem folgt, daß der „Phagozytose“ bei der Rekurrenz keine Rolle zukommt, und da Metschnikoff selbst in der Rekurrenz den „Prüfstein der Phagozytenlehre“ erblickt, so ist auch die ganze „Phagozytenlehre“ unhaltbar.

XVI.

Über traumatische Nekrose und Regeneration quergestreifter Muskeln beim Menschen.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.)

Von

Felix Pielsticker,

Assistenzarzt am Institut.

(Hierzu Taf. VIII.)*)

Seit *Zenker*¹ in seiner berühmten Arbeit über den Typhus im Jahre 1864 über das umfangreiche Zugrundegehen der quer-

*) Die Tafel wird dem nächsten Heft beigegeben.

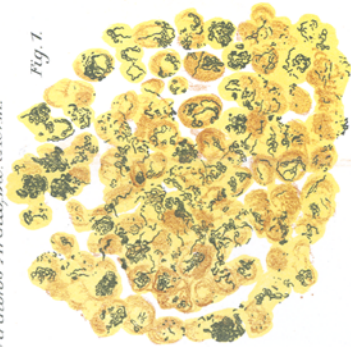


Fig. 1.

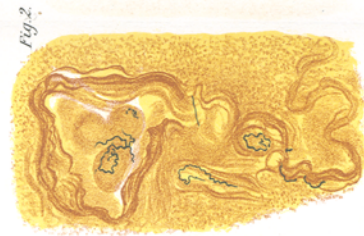


Fig. 2.



Fig. 6.

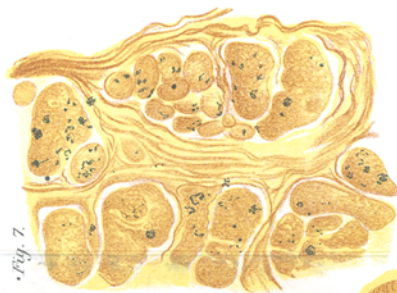


Fig. 7.



Fig. 8.

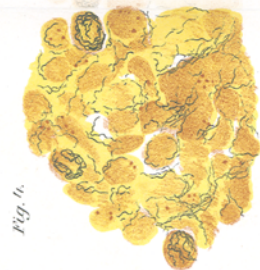


Fig. 4.

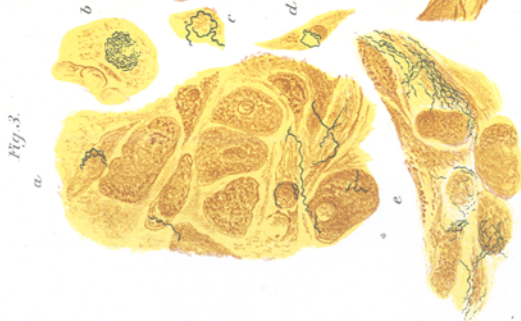


Fig. 3.

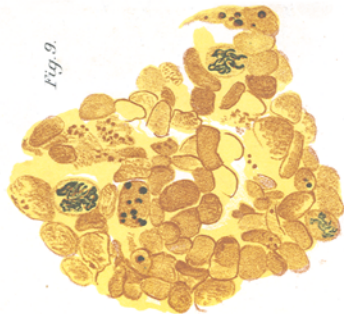


Fig. 9.

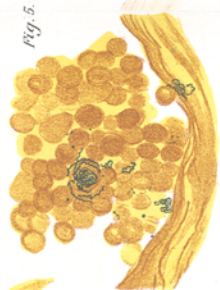


Fig. 5.

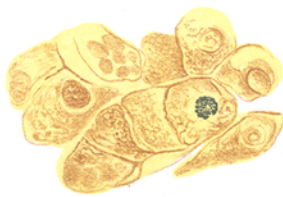


Fig. 10.

