HAL
open science

Kritische Bemerkungen über den Aufsatz des Herrn J. v. Christmas-Dirckinck-Holmfeld "über Immunität und Phagocytose"

Elie Metchnikoff

To cite this version:

Elie Metchnikoff. Kritische Bemerkungen über den Aufsatz des Herrn J. v. Christmas-Dirckinck-Holmfeld "über Immunität und Phagocytose". Fortschritte der Medizin, 1887, 5, pp.541-545. pasteur-00557599

HAL Id: pasteur-00557599

https://pasteur.hal.science/pasteur-00557599

Submitted on 25 Jan 2011

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

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

Original-Mittheilung.

Kritische Bemerkungen über den Aufsatz des Herrn J. v. Christmas-Dirckinck-Holmfeld „über Immunität und Phagocytose."

Von
Elias Metschnikoff.

Während die meisten der bisherigen Einwände wider die Phagocytenlehre auf theoretischen Erwägungen beruhten, richtet sich nunmehr die Kritik des Herrn J. v. Christmas-Dirckinck-Holmfeld[1]) zum grossen Theil gegen den wesentlichsten Punct der ganzen Theorie und zwar gegen meine Beobachtungen über das Auffressen der Bacteridien durch Phagocyten bei immunen Thieren. So sagt mein Kritiker: „Die Einimpfungen von abgeschwächten Milzbrandstäbchen bei Kaninchen und Ratten geben genau dieselben Resultate; nur ausnahmsweise wird ein Stäbchen in eine Zelle aufgenommen. Die bei weitem überwiegende Anzahl findet sich freischwimmend in der Eiterflüssigkeit, so lange diese überhaupt vorhanden ist." (A. a. O. p. 408). Zur Erklärung des allerdings „recht scharfen Gegensatzes" dieser Angaben mit meinen Beobachtungen greift v. Christmas-Dirckinck-Holmfeld zur Annahme, dass ich meine „Untersuchungen in Bezug auf den Milzbrand nur zum geringen Theil an warmblütigen Thieren gemacht" habe. „Seine Versuche an immunen Kaninchen — sagt mein Kritiker — beschränken sich auf einen einzigen, und was die an Ratten betrifft, so hat er das Verhalten der weissen Blutkörperchen gegenüber den Milzbrandstäbchen hierbei nur auf dem erwärmten Objecttisch studirt, Untersuchungen aber am lebendigen Thiere nicht angestellt." Es lässt sich ohne Mühe nachweisen, dass diese Erklärung unrichtig ist, da es schon in meiner Arbeit: „über den Kampf der Zellen gegen Erysipelcokken" (Virch. Arch. Bd. 107), welche meinem Kritiker nicht entgangen ist, bemerkt wurde, dass ich durch wiederholte Prüfung an Wallachen und Kaninchen meine früheren Angaben über das Auffressen der Bacteridien durchaus bestätigen konnte. In meinem Aufsatze über die Abschwächung der Milzbrandbacillen im Blute immuner Schafe,[2]) welcher dem Herrn v. Christmas-Dirckinck-Holmfeld offenbar gänzlich unbekannt blieb, berichtete ich ebenfalls über wiederholte Untersuchungen an Warmblütern, namentlich Kaninchen, wobei ich betonte, dass das Auffressen der Bacteridien durch Phagocyten sogar als ein gutes prognostisches Mittel dienen kann: in dem Falle, wenn man recht viele eingeschlossene Bacteridien findet, kann man sicher sein, dass das Thier am Leben bleiben wird, wenn man dagegen nur wenige oder gar keine aufgefressenen Bacillen wahrnimmt, so kann man mit Bestimmtheit den ungünstigen Verlauf vor-

[1]) Fortschritte der Medicin Bd. 5. 1887, No. 13, 1. Juli p. 401.
[2]) Annales de l'Institut Pasteur, Bd. I. 1887, No. 1.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

aussagen. Nachdem ich so oft und dabei so constant derartige Erscheinungen beobachtete und gerade vorzugsweise bei Kaninchen, welche ebenfalls von meinem Gegner viel untersucht wurden, kann ich wahrhaftig nicht seine negativen Resultate acceptiren. Da es doch sicherlich bei mir nicht an Beobachtungen bei warmblütigen Thieren mangelte (ich untersuchte im Ganzen mehrere Dutzend Kaninchen, wobei ich an einem immunen mehrmals die Versuche wiederholte, vier Wallache, einen Hund, ferner über ein dutzend Mäuse und mehrere Meerschweinchen und weisse Ratten), so müsste man zur Erklärung meiner positiven Angaben zur Annahme eines groben Beobachtungsfehlers schreiten. Möglicherweise lässt sich aber das Nichtauffinden der Bacteridien im Innern der Eiterzellen seitens v. Christmas-Dirckinck-Holmfeld auf eine weniger rigoröse Weise erklären. Wenn man den Aufsatz dieses Forschers aufmerksam durchliest, so wird man überrascht dadurch, dass neben einer detaillirten Beschreibung seiner Impfmethode und der nachherigen Operation (so wird z. B. von „einer sterilisirten Pincette" gesprochen, als ob es sich nicht von selbst versteht, dass sämmtliche Instrumente sterilisirt werden müssen) die Angaben über die mikroskopischen Untersuchungsmethoden vollständig fehlen. Aus einigen beiläufig eingeschalteten Bemerkungen (wie z. B. dass das „Wundsecret . . . . . aufgesaugt wurde, um . . . . zu weiteren mikroskopischen Untersuchungen . . . . . benutzt zu werden", ferner, dass die Bacteridien „frei schwimmend in der Eiterflüssigkeit" gefunden werden etc.) lässt sich vermuthen, dass mein Kritiker den Exsudattropfen ohne weitere Behandlung mit Reagentien untersuchte, denn andernfalls hätte er sicherlich über die Benutzung der letzteren etwas mitgetheilt. Nun darf es aber nicht Wunder nehmen, wenn man in einem frisch untersuchten Eiter nur die übriggebliebenen freien oder die bei der Präparirung freigewordenen Bacteridien vorfindet und dabei als eine seltene Ausnahme einige wenige in Phagocyten eingeschlossene Bacillen wahrnimmt. Ich habe nur zu oft derartige Bilder beobachtet. Setzt man aber zu einem solchen frischen Präparate einige Tropfen einer alten Vesuvinlösung (wie ich es in meiner oben citirten Arbeit nachdrücklich betonte) oder sogar, wie ich es früher[3]) nach dem Vorgange von Rob. Koch machte, etwas destillirtes Wasser hinzu, so ändert sich bald das ganze Bild und es treten nun in den betreffenden Fällen (d. h. bei natürlich oder künstlich immunen Thieren) sehr zahlreiche bacillenhaltige Phagocyten hervor[4]). Die auffallendsten Resultate geben die

[3]) Virch. Arch. Bd. 97.

[4]) Ich muss ganz nachdrücklich betonen, dass für derartige Beobachtungen eine streng gewählte Methodik nothwendig ist und dass auch die gewöhnlichen Untersuchungen gefärbter Trockenpräparate nur mit besonderer Vorsicht gestattet werden dürften. Sonst bekommt man nur zu leicht negative Resultate.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Untersuchungen an Kaninchen ab, da hier die beiden Extreme (d. h. das Auffressen virulenter Bacillen bei präventiv geimpften und der abgeschwächten Bacteridien bei gewöhnlichen Kaninchen gegenüber dem Nichtauffressen virulenter Bacillen bei letzteren) viel schärfer hervortreten, als bei Säugethieren, welche viel weniger für Milzbrand empfänglich sind. Deshalb halte ich die Wahl der Ratte seitens meines Kritikers für eine sehr unglückliche. Ich selbst habe mehrmals Ratten auf die Thätigkeit ihrer Phagocyten gegenüber Milzbrandbacillen untersucht und fand dabei gewöhnlich recht viele bacteridienhaltige Leucocyten, obwohl hier, wie gesagt, keine so scharfen Extreme existiren. Es ist jedenfalls unrichtig, wenn mein Kritiker behauptet, als hätte ich keine Untersuchungen an lebenden Ratten, sondern nur an Präparaten auf dem heizbaren Objectische angestellt. Ausschliesslich der letzteren Methode habe ich mich nur für die Erforschung des Kampfes der Leucocyten mit Bacteridien meines eigenen Blutes bedient.

Die Versuche des Herrn v. Christmas-Dirckinck-Holmfeld über das Verhalten der Bacteridien im Eiter, welcher im Röhrchen aufgesaugt wurde, sind schon deshalb nichts weniger als beweisend, als bei ihnen die Phagocyten gar nicht ausgeschlossen wurden, zumal die Röhrchen bei 37° liegen blieben, also unter Umständen, wo die Zellen noch längere Zeit lebens- resp. functionsfähig bleiben können[5]). Auch ist es sehr sonderbar, dass die Bacteridien, da sie nach Angabe des Verfassers noch bis drei Tage lebendig waren, bei so günstiger Temperatur zu dieser Frist keine Sporen erzeugten, welche jedenfalls virulent sein müssten. Ueberhaupt ist die Darstellung meines Kritikers in mancher Hinsicht unvollständig.

Wir sehen somit, dass die Angaben meines Kritikers über das Verhalten der Bacteridien gegenüber Phagocyten keineswegs im Stande sind, die auf Untersuchung durchsichtiger niederer Thiere begründete und darauf hin auf Wirbelthiere ausgedehnte Phagocytenlehre zu erschüttern.

Die theoretischen Folgerungen und Einwände meines Kritikers kann ich ebenfalls nicht für stichhaltig ansehen. Die Ertödtung der Bacteridien im Eiter durch „Sauerstoffmangel", wie er es vermuthet, lässt sich schon aus dem Grunde zurückweisen, weil die Bacteridien ja bekanntlich facultativ anaerobiotisch sind; die fernere Annahme, dass sich diese Bacterien im Eiter ohne Einfluss der Phagocyten auflösen, wird auf gar keine Weise gestützt.

Obwohl Herr v. Christmas-Dirckinck-Holmfeld auf p. 403 durchblicken lässt, dass er eine „theoretische Widerlegung" meiner Ansichten besitzt, so wendet er mir in dieser Beziehung doch nur die schon von mehreren Kritikern betonte Thatsache ein, dass bei so virulenten Krankheiten wie Mäuse-

---

[5]) Man vergl. meine Arbeit in den Ann. de l'Inst. Pasteur 1887, Heft 7.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

septicämie und Tuberkulose, die Phagocyten viele Bacillen auffressen. Diesen Einwand, welcher lediglich auf Verwechselung des „Auffressens“ mit der „Vernichtung“ der Bacterien durch Phagocyten beruht, habe ich bereits, wie mir scheint, genügend in meiner Arbeit über Erysipelas zurückgewiesen, in einer Arbeit, über welche gerade mein Kritiker „noch nicht Gelegenheit gehabt hat, sich ein Urtheil zu bilden“ (p. 403). Das letztere ist um so mehr zu bedauern, als er aus diesem Aufsatze hätte leicht sehen können, dass seine Darstellung meiner Ansichten den letzteren durchaus nicht entspricht. So wäre es ihm nicht schwer gewesen, einzusehen, dass ich niemals die „Phagocytose“ „als eine Fähigkeit der Leucocyten gewisser Thierarten, die eindringenden Bacterien zu fressen (und dadurch zu zerstören)“ definirt habe, ebensowenig wie ich jemals behauptete, dass „jeder Organismus gegen alle die parasitären Krankheiten immun sein sollte, deren Parasiten die Phagocyten des Organismus verzehren könnten.“ Jeder, welcher sich die Mühe geben will, meine Arbeiten zu durchmustern, wird selbst einsehen, dass ich solche fehlerhafte Ansichten nicht ausgesprochen habe.

Was speciell die Mäusesepticämie betrifft, so habe ich in der Arbeit in No. 7 Ann. de l'Inst. Pasteur meine Beobachtungen angeführt, welche die Congruenz dieser Infection mit den Forderungen der Phagocytenlehre vollgültig beweisen. Die weitere Behauptung meines Kritikers, „dass die meisten Eiter erzeugenden Mikroben beinahe nie von den Leucocyten aufgezehrt werden“ (p. 403), ist thatsächlich unrichtig, denn es ist schon so oft und von so vielen Forschern gerade das Gegentheil übereinstimmend constatirt worden. Das Eingeschlossensein der Bacterien im Innern der Zellen ist ja zum ersten Male gerade für die Eiterbacterien nachgewiesen worden, was wohl nicht der Fall wäre, wenn sie „beinahe nie von den Leucocyten aufgezehrt würden.“

Wenn v. Christmas-Dirckinck-Holmfeld behauptet, dass die Eiterflüssigkeit selbst, ohne Einwirkung seitens der Phagocyten, parasitische Bacterien durch Sauerstoffmangel ertödtet, so sollte er die Tuberkulose vielmehr dazu benützen, um aufzuklären, wie es doch möglich ist, dass gerade die verhältnissmässig sauerstoffbedürftigeren Tuberkelbacillen so reichhaltig im tuberkulösen Eiter lebens- resp. funktionsfähig bleiben. Vom Standpunkte der Phagocytenlehre bietet das Eingeschlossensein der Bacillen in Phagocyten nicht die geringste Schwierigkeit dar, wie es mein Kritiker schon aus dem Fränkel'schen Grundrisse der Bacteriologie hätte leicht sehen können.

Bei meinen Forschungen suchte ich selbst nach Einwänden gegen die Phagocytenlehre und benutzte jede Gelegenheit, um ihre Kehrseiten aufzudecken. So habe ich zum ersten Male constatirt (Ann. de l'Inst. Past. No. 1), dass die Bacteridien im Blute immuner Schafe abgeschwächt werden, ohne dass dabei das Eingeschlossensein in Phagocyten als unumgänglich

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

nothwendig angenommen werden musste, was mich zur Hypothese hinführte, dass diese Zellen, ausser ihrer intracellulären Verdauungsthätigkeit, noch durch nach Aussen secernirte Stoffe wirken könnten. Ferner habe ich stets auf verschiedenartige Umstände hingewiesen, welche neben der reinen Phagocytenthätigkeit eine Rolle spielen, wie z. B. auf die abschwächende Wirkung von Fiebertemperaturen auf Bacterien etc. Wenn nunmehr die schwierigeren Aufgaben, wie z. B. diejenige des Erysipelas, des Rückfalltyphus, sowie der Tuberkulose und Mäusesepticämie, mit der Phagocytenlehre in Uebereinstimmung gebracht werden konnten, so fand ich auf der anderen Seite keine Erscheinungen, welche direct gegen diese Theorie verwerthet werden konnten. Die meisten Schwierigkeiten fand ich noch bei der Untersuchung der Hühnercholera, welche sich aber genügend durch sehr ungünstige Eigenschaften der betreffenden Bacterien, namentlich bei Untersuchung an Vögeln, erklären, zumal die Vorgänge der localen Infection bei Meerschweinchen sich in bester Harmonie mit der Phagocytenlehre befinden. Ich suche nach guter Gelegenheit diese Hühnercholerastudien weiter fortzusetzen, um die definitive Antwort zu erhalten; dazu sind eben sicher wirkende Vaccinen nothwendig.

Wenn ich zum Schluss nochmals zur Kritik des Herrn v. Christmas-Dirckinck-Holmfeld zurückkehre, so kann ich meine Bemerkungen darin zusammenfassen, dass die negativen Befunde meines Kritikers auf ungenügender Methodik beruhen, während seine theoretischen Einwände ihren Grund in mangelhafter Kenntniss der betreffenden Litteratur haben.

Anatomie und Entwickelungsgeschichte.

Prof. **Golgi** in Pavia. Sur l'Anatomie microscopique des organes centraux du systeme nerveux.

Archives italiennes du Biologie. Bd. VII. 1886.

Schwarze Färbung durch successive Behandlung der Präparate mit doppeltchromsaurem Kali oder Ammoniak und Silbersalpeter. Verf. benützt eine Lösung doppeltchromsauren Kalis zu 2 %. Die eingelegten Stücke haben eine Grösse von 1 Cubikcentimeter und müssen frisch sein. Für schnellere Erhärtung empfiehlt es sich, die Concentration successive bis 4 oder 5 % zu steigern und die Flüssigkeit häufig zu erneuern. Die Erhärtung dauert 30—50 Tage.

Die erhärteten Stücke kommen in eine Lösung von Silbersalpeter von 0,75 %. Lösungen von 0,50 % eignen sich mehr für die kürzere Zeit gehärteten, solche von 1 % mehr für die länger gehärteten Objecte.

Kurz nach dem Uebertragen derselben in Silbersalpeter bildet sich ein Niederschlag von Chromsilber. Empfehlenswerth ist es, vorher in einer (älteren, schon gebrauchten) Sil-

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur