Ueber den Phagocytenkampf beim Rückfalltyphus

Elie Metchnikoff

▶ **To cite this version:**

Elie Metchnikoff. Ueber den Phagocytenkampf beim Rückfalltyphus. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medecin, 1887, 109, pp.176-192. pasteur-00724022

HAL Id: pasteur-00724022
https://pasteur.hal.science/pasteur-00724022

Submitted on 16 Aug 2012

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

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

VII.

Ueber den Phagocytenkampf beim Rückfalltyphus.

Von Elias Metschnikoff in Odessa.

Als Prüfstein der Phagocytenlehre kann am Besten der Rückfalltyphus gewählt werden, da wir hier eine typische Krankheit vor uns haben, welche in der grössten Mehrzahl der Fälle mit Genesung endet und sich durch das Vorhandensein wohl charakterisirter Spirillen im Blute auszeichnet.

So oft die Recurrens in bakteriologischer Hinsicht untersucht wurde, so ist es doch noch Niemandem gelungen, bestimmte Thatsachen über das Verhalten der Obermeyer'schen Spirillen zu Körperzellen aufzudecken. Auf Grund der Analogie mit den von ihm über den Uebergang feiner, im Blute suspendirter Körnchen in die Zellen des Pulpagewebes gemachten Erfahrungen glaubte Ponfick[1]), dass die Spirillen beim Rückfalltyphus ebenfalls in die Pulpazellen der Milz übergehen, eine Vermuthung, welche er indessen nicht thatsächlich beweisen konnte. Seine negativen Resultate erklärte er durch die technischen Schwierigkeiten beim Auffinden der Spirillen im Zellinhalte. Einige spätere Beobachter konnten zwar die Recurrensspirillen in der Milz der während des Anfalls Verstorbenen entdecken, indessen gelang es ihnen nicht, dieselben anders als freiliegend aufzufinden. So beschreibt Lubimoff[2]) die Spirillen aus den Malpighi'schen Körperchen eines am Typhus biliosus Erkrankten und zeichnet sie in der begleitenden Abbildung ausschliesslich zwischen den Milzzellen. R. Koch[3]) beobachtete Spirillen im

[1]) Anatomische Studien über den Typhus recurrens. Dieses Archiv Bd. 60. 1874. S. 163.

[2]) Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Typhus biliosus. Dieses Archiv Bd. 98. 1884. S. 181. Taf. VIII. Fig. 19.

[3]) Deutsche medicin. Wochenschr. 1879. No. 25. S. 327 und Mittheil. aus dem k. Gesundheitsamte. I. 1881. S. 40. Taf. IV.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Blute verschiedener Organe eines von ihm auf der Höhe des Anfalls getödteten Affen, fand sie aber ausschliesslich freiliegend im Blutplasma, soweit es aus den Photogrammen und dem leider zu kurzen Text hervorgeht.

Während sich die meisten Autoren entweder gar nicht über das Verhalten der Recurrensspirillen zu Körperzellen äusserten oder ihre Meinungen doch nur äusserst vorsichtig aussprachen, trat Baumgarten[1]) mit Entschiedenheit dafür auf, dass „im Verlaufe der Krankheit" (Recurrens) „auch nicht einer der parasitären Mikroben von den weissen Blutzellen gefressen oder auch nur umschlossen wird", womit er einen wesentlichen Einwand gegen die Grundprincipien der Phagocytenlehre beizubringen glaubte.

In der Ueberzeugung, dass wohl kaum eine zweite Infectionskrankheit existirt, welche so bedeutungsvoll für die Untersuchung der seitens des Organismus gegen Bakterien geübten Opposition, als gerade der Rückfalltyphus ist, suchte ich seit dem Beginne meiner Phagocytenstudien nach einer Gelegenheit, die Recurrens näher kennen zu lernen. Diese Krankheit, welche noch im Anfange der achtziger Jahre in Odessa ziemlich stark vertreten war, verschwand 1882 vollständig. Im Frühjahr 1884 konnte ich einen einzigen eingeschleppten Fall, aber nur ganz kurze Zeit — einen halben Tag — beobachten. Bei Untersuchung mehrerer Blutproben ist es mir aufgefallen, dass die Spirillen gänzlich von Leucocyten vermieden werden, obwohl die letzteren, wie es die Beobachtung auf dem heizbaren Objecttische zeigte, keineswegs ihrer Beweglichkeit beraubt waren. Aus diesen Befunden sowohl, wie aus dem Umstande, dass die Spirillen gewöhnlich so rasch aus dem Blute verschwinden, wurde es mir klar, dass der eigentliche Kampfplatz mit den Körperzellen anderswo, namentlich in der Milz sein müsse. Als ich im Mai 1885 einer Epidemie des Rückfalltyphus in Kieff begegnete, suchte ich mir nach Möglichkeit Material aus der Milz der Erkrankten zu verschaffen, was indessen auf viele

[1]) Pathologische Mykologie 1886. I. S. 93. Man vergl. meine Arbeit über den Kampf der Zellen gegen Erysipelkokken in diesem Archiv Bd. 107. 1887. S. 235.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

leicht zu begreifende Schwierigkeiten stiess. Affen[1]), mit welchen man bequem hätte experimentiren können, waren zur Zeit weder in Kieff noch in Odessa zu bekommen. Es blieb mir somit nichts Anderes übrig, als die Untersuchung der Blutproben in grösserem Maassstabe vorzunehmen, wobei ich das negative Ergebniss der ersten Beobachtung mehrmals bestätigen konnte. Im vorigen Jahre hatte ich mir Affen angeschafft in Erwartung einer Recurrensepidemie in Kieff. Da indessen auch in dieser Stadt der Rückfalltyphus gänzlich ausblieb, so musste ich anderswo nach dem Materiale suchen. Ein solches bekam ich endlich durch die grosse Gefälligkeit des ehemaligen Assistenten unserer bakteriologischen Station, Dr. Doroschewsky, welcher sich bei Gelegenheit seiner Recurrensforschungen in Moskau selbst inficirte und sich dadurch einen schweren Rückfalltyphus erwarb. Am Schlusse der Incubationsperiode in Odessa angekommen, brachte er zwei inficirte kurzschwänzige Makaken (Macacus erythraeus G. Cuv.) mit, welche mir das ersehnte Material lieferten. Herrn Doroschewsky muss ich an diesem Orte meinen tiefsten Dank für seine Aufopferung wiederholen. Auch muss ich Seiner K. Hoheit dem Prinzen Alexander v. Oldenburg danken, welcher uns die beiden erwähnten Makaken schenkte und dadurch (da zur Zeit weder in Petersburg noch in Moskau Affen zu beziehen waren) in den Stand setzte, die erwünschte Arbeit auszuführen.

Ausser den beiden Exemplaren von Macacus erythraeus bekam ich hier noch einen jungen Macacus nemestrinus Et. Geof. und drei Individuen von Cercopithecus griseoviridis Desm., welche alle sich gegen Recurrens als sehr empfindlich erwiesen. Somit wurde meine Arbeit im Ganzen an sechs Affen ausgeführt, wovon vier zum Zweck näherer Untersuchung geopfert wurden.

Bevor ich zur Schilderung der phagocytologischen Resultate

[1]) Die schmalnasigen Affen sind die einzigen Thiere, bei welchen die Einimpfung spirillenhaltigen Blutes vom Erfolge gekrönt wird. Es wird oft Moczutkowsky die Angabe zugeschrieben, als hätte er Recurrensanfälle bei Kaninchen hervorgerufen, indessen ganz mit Unrecht, da dieser Autor (Centralbl. f. d. med. Wiss. 1876. No. 11. S. 194) ausdrücklich hervorhebt, dass Kaninchen den gegen Rückfalltyphus immunen Thieren zuzurechnen sind.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

übergehe, welche den Hauptzweck meiner Arbeit bilden, will ich zunächst einige Bemerkungen über den Rückfalltyphus bei Affen vorausschicken. Nachdem Münch[1]) und dann Moczutkowsky[2]) übereinstimmend nachgewiesen hatten, dass die Einimpfung spirillenhaltigen Blutes nach einer bestimmten Incubationsperiode beim Menschen regelmässig einen ächten Rückfalltyphus hervorruft, suchten mehrere Forscher vergebens nach einem Säugethier, bei welchem man künstlich Recurrens erzeugen könnte. Erst Carter[3]) und R. Koch[4]) gelang es nach subcutaner Injection spirillenhaltigen Blutes bei mehreren Repräsentanten der Katarrhinen (Semnopithecus Entellus, Macacus radiatus, Cercopithecus ruber etc.) Rückfalltyphus hervorzurufen. In sämmtlichen Fällen bestand die Krankheit jedoch nur aus einem einzigen ächten Anfalle, während nach der Apyrexie nur eine leichte und bald vorübergehende Temperaturerhöhung beobachtet wurde, wobei sich keine Spirillen im Blute auffinden liessen.

Im Ganzen machte ich zehn Versuche, von welchen nur in einem einzigen ein negatives Resultat zu verzeichnen ist. Derselbe betraf ein junges Männchen von Cercopith. griseovirid., welches erst fünf Tage vor der Impfung die Krisis durchgemacht hatte. Nach einer erneuten (sieben, bezw. neun Tage später vorgenommenen) Infection bekam derselbe Affe jedoch einen Anfall, welcher indessen nur wenige Stunden dauerte. Wenn dieser Versuch somit die Angaben von Carter und Koch, nach

[1]) Moskauer medicinische Zeitschrift. 1874. No. 1 (russisch).

[2]) Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1876. No. 11. S. 194. Zu den Angaben beider genannten Forscher kann ich noch eine Thatsache aus eigener Erfahrung hinzufügen. Am 5. und 7. März n. St. 1881 impfte ich mir spirillenhaltiges Blut in die Haut ein, worauf ich am 12. desselben Monats erkrankte und eine typische Recurrens mit zwei Anfällen durchmachte, wobei sich viele Spirillen im Blute befanden. Erwähnenswerth ist der Umstand, dass ich am 5. Tage des ersten Anfalles eine Pseudokrisis hatte, was möglicherweise mit der doppelten Infection zusammengebracht werden dürfte.

[3]) Deutsche med. Wochenschr. 1879. No. 16 u. Virchow u. Hirsch, Jahresbericht für 1880. Bd. II. S. 30.

[4]) Deutsche medic. Wochenschr. 1879. No. 25. S. 327 und Mitth. aus dem k. Gesundheitsamte. I. 1881.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

welchen die überstandene Recurrens keinen sicheren Schutz gegen eine neue Infection abgiebt, im Ganzen bestätigt, so zeigt er doch auf der anderen Seite, dass die wiederholte Impfung nicht immer vom Erfolge begleitet wird und im günstigen Falle nur einen kürzeren Anfall hervorruft. Während bei dem erwähnten Affen die erste Krankheit etwa 36 Stunden dauerte, war die zweite Recurrens ganz vorübergehend, so dass die Spirillen nur einige Stunden beobachtet werden konnten. Dasselbe liess sich auch bei zwei anderen Affen constatiren, welche mehrmals geimpft wurden. So dauerte bei einem Weibchen von Macacus erythraeus die erste Recurrens volle drei Tage, während die zweite sich auf nicht mehr als 36 Stunden erstreckte. Ein altes Weibchen von Cercopith. griseoviridis wurde das erste Mal 53 Stunden krank, das zweite Mal dauerte der Anfall wenig mehr als 5 Stunden. Es ist daraus ersichtlich, dass wenn einmalige Recurrens noch keine Immunität erzeugt, sie trotzdem die zweite Krankheit merklich abschwächt. Einen analogen Fall beobachtete auch Koch[1]) bei einem seiner geimpften Affen, welcher zweimal Recurrens überstanden hatte, wobei die zweite Krankheit von kürzerer Dauer als die erste (obwohl ebenfalls nicht lange) war.

Die Incubationsperiode erstreckte sich in der Mehrzahl der Fälle (sechs) auf beinahe drei Tage; in einem Versuche dauerte sie fast vier Tage, in zwei anderen belief sie sich dagegen nur auf 59, bezw. 46 Stunden. Der Anfall der erstüberstandenen Recurrens dauerte von 36 Stunden bis zu fast vier Tagen.

Als sich bei einem männlichen Cercopith. griseovirid. die ersten Spirillen im Blute (59 Stunden nach der Einimpfung) zeigten, wurde der Affe sofort bis zum Tode chloroformirt, um das Verhalten der Spirillen in inneren Organen zu erforschen. Zu meiner Verwunderung zeigte die Milz keine Vergrösserung und überhaupt keine auffallenden krankhaften Erscheinungen. Bei Untersuchung sowohl des frischen Milzsaftes, als des auf Deckgläschen getrockneten und nach der Günther'schen Methode[2]) gefärbten waren gar keine Spirillen zu finden. Es liessen sich viele Ma-

[1]) Mitgetheilt von Löffler in den Mittheilungen aus dem k. Gesundheitsamte. Bd. I. 1881. S. 168.

[2]) Fortschritte der Medicin. 1885. S. 755.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

krophagen der Milzpulpa, kleinere lymphoide Milzzellen und eine merkliche Anzahl Leucocyten mit gelappten Kernen in der Milz unterscheiden, aber sowohl die Zellen als die Zwischenräume waren ganz frei von Spirillen. Die letzteren befanden sich ausschliesslich im Blute, wo viele von ihnen in Theilung begriffen waren. Sämmtliche Spirillen hielten sich frei im Blutserum, ohne dass auch nur eine einzige von ihnen im Innern eines Leucocyten zu finden war.

Das zweite Stadium der Krankheit wurde an einem männlichen Macacus nemestr. beobachtet, welchem ein Stück Milz mit dem Thermocauter abgenommen wurde und zwar am zweiten Tage des Anfalls bei einer Temperatur von 41,2 und zu einer Zeit, als sich im Blute massenhaft Spirillen vorfanden. In gefärbten Präparaten der Blutproben zeigten sich die Spirillen einzeln oder zu mehr oder weniger grösseren Haufen vereinigt. Obwohl die letzteren in nächste Nachbarschaft mit weissen Blutkörperchen gelangten, so waren dennoch sämmtliche Spirillen mit nur ausserordentlich seltenen Ausnahmen frei in der Blutflüssigkeit zu finden. Diese Thatsache, 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 Zelleninhalt eindringen. Wenn dies durch die activen schraubenförmigen Bewegungen der feinen Recurrensspirillen, welche in so nahe Berührung mit Leucocyten gerathen, nicht bewerkstelligt werden kann, wie viel schwieriger müsste ein solches Einbohren für unbewegliche Bakterien sein, z. B. für Gonokokken, für welche dasselbe oft angenommen wird. Vom Standpunkte der Phagocytenlehre lässt sich die Abwesenheit der Spirillen im Innern der Blutleucocyten am ehesten durch die Annahme erklären, dass bei den raschen Bewegungen der Spirillen im Blutstrome, wo die Leucocyten sich in krankhafter Contraction befinden, die Aufnahme seitens dieser Zellen auf das Aeusserste erschwert, ja fast unmöglich gemacht wird. Man könnte dabei eine gewisse Rolle auch der Abscheidung irgend einer schädlichen Substanz durch Spirillen zuschreiben, — eine Vermuthung, auf welche wir noch zurückkommen werden.

Bei Untersuchung frischer Präparate aus dem exstirpirten Milzstücke desselben Affen konnte ich lebende Spirillen auffinden,

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

welche sich in keiner Beziehung von denjenigen aus dem Blute unterschieden. An mit Gentianaviolett gefärbten Präparaten konnte ich noch deutlicher sehen, wie gering im Verhältniss zur enormen Menge der Spirillen im Blute die Anzahl derselben in der Milz war. Anstatt grosse Anhäufungen zu bilden, waren sie hier zum grössten Theil einzeln zwischen den Milzzellen wahrzunehmen. Einige Spirillen konnten auch im Protoplasma der Zellen aufgefunden werden, wobei zu bemerken ist, dass solche spirillenhaltigen Phagocyten ausschliesslich in die Kategorie der Leucocyten mit gelapptem oder zertheiltem Kerne gehören, während weder die kleineren einkernigen Lymphoidzellen der Malpighi'schen Körper, noch die grossen Pulpazellen jemals Spirillen aufnehmen. Die im Innern der Leucocyten befindlichen Spirillen behalten die gleiche Färbbarkeit, wie die frei liegenden. Im eigentlichen Milzgewebe konnte ich mehrfache mitotische Kerntheilungsfiguren wahrnehmen, welche indessen fast ausschliesslich den grossen Pulpazellen angehörten, welche, wie wir gesehen haben, keinen activen Kampf mit Spirillen führen.

Um mir eine Vorstellung zu machen über das Vorkommen und den Zustand der Spirillen seit der Zeit, wo sie aus dem Blute verschwinden, tödtete ich einen Affen während der vorkritischen Temperaturerhöhung. Einem weiblichem Macacus erythraeus, welcher bereits eine Recurrens durchgemacht hatte und seit fünf Tagen spirillenfrei war, wurde am 23. Januar spirillenhaltiges Material (über welches später genauer berichtet wird) unter die Haut injicirt; nach einer dreitägigen Incubation zeigten sich im Blute nicht sehr zahlreiche Spirillen bei einer Temperatur von 39,4. An demselben und am Morgen des folgenden Tages war der Befund ein gleicher, nur nahmen die Spirillen etwas an Anzahl zu; noch um 10¼ Uhr Vormittags war ihre Menge ziemlich ansehnlich. Anderthalb Stunden später ging die Temperatur bis 41,5 hinauf und die Spirillen verschwanden aus dem Blute vollständig. Sogleich wurde der Affe getödtet und die Untersuchung frischer Organe vorgenommen. Es fanden sich in den Präparaten des Blutes aus verschiedenen Quellen, sowohl wie in frischen Präparaten der Milz, Leber u. s. w. gar keine Spirillen. Einen gleich negativen Befund ergab die Untersuchung des aus der Harnblase geschöpften Harnes, sowie

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

der Galle. Erst gefärbte Präparate lieferten einen positiven Nachweis, indem sie lehrten, dass die Spirillen sich ausschliesslich in der Milz befanden. Hier lag ein Theil von ihnen im Protoplasma der Leucocyten (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. Die eingeschlossenen Spirillen waren in allen möglichen Gestalten zusammengelagert und erschienen in Form von Ringen oder Schleifen, Schlangen u. s. w. Es liessen sich in ihnen gar keine Structurveränderungen wahrnehmen, etwa im Sinne einer Sporenbildung oder dgl. Die Färbbarkeit zeigte Verschiedenheiten, indem neben stark tingirten Spirillen in derselben Zelle auch viel blassere vorhanden waren. Die einkernigen Lymphoidzellen, sowie die Makrophagen der Milzpulpa enthielten auch bei diesem Affen keine Spirillen. An diesen Elementen, namentlich an den letztgenannten grösseren Pulpazellen, konnte ich wiederum nicht selten mitotische Kernfiguren wahrnehmen. Ich muss hier ausdrücklich betonen, dass wiederholte Untersuchung anderer Organe, namentlich der Leber, des Knochenmarkes und der Lymphdrüsen, eine totale Abwesenheit der Spirillen lehrte.

Obwohl schon aus diesen Ergebnissen hervorgeht, dass die Spirillen sich während der Krisis in der Milz ansammeln, so musste dieser Schluss doch durch die Untersuchung der apyretischen Stadien controlirt werden. Zu diesem Zwecke wurde zunächst ein männlicher Macacus erythraeus benutzt, welcher nach 3tägiger Incubation einen heftigen Anfall bekommen hatte. Um 6 Uhr früh am 4. Krankheitstage zeigte das Thermometer 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 mehr vorhanden. Der Affe wurde durch Einstich in's verlängerte Mark getödtet. Die Untersuchung frischer Präparate ergab das gleiche Resultat, wie bei dem vorhergehenden Affen. Weder im Blute, noch in der Milz, der Leber und dem Knochenmark konnte ich lebende oder todte Spirillen auffinden. In nach Günther'scher Methode gefärbten Präparaten waren dagegen sehr zahlreiche Spi-

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

rillen, aber ausschliesslich in der Milz, nachzuweisen. Freie Spirillen waren ausserordentlich selten und auch für diese konnte ich nicht den Nachweis erbringen, dass sie factisch frei lagen, da die Möglichkeit nicht auszuschliessen war, dass sie bei der Präparation aus dem Zelleninhalte künstlich frei geworden seien. Jedenfalls war die bei Weitem grösste Anzahl der Spirillen im Inneren der mehr-, bezw. gelapptkernigen Leucocyten enthalten. Viele von solchen Mikrophagen enthielten je eine Spirille in verschiedener, meist zusammengekrümmter Lage, während die anderen eine grössere Anzahl, bisweilen ganze Knäuel zusammengeballter Spirillen beherbergten. Von einer Sporenbildung war hier ebenso wenig, wie bei dem vorigen Affen, etwas wahrzunehmen. Die Spirillen erschienen in ihrer gewöhnlichen Structur, nur waren mehrere von ihnen schwächer als die übrigen violett gefärbt. Die Zellen der Milzpulpa und die einkernigen lymphoiden Elemente, welche gerade in diesem Falle sehr zahlreich waren und makroskopisch sichtbare Malpighi'sche Körperchen bildeten, waren vollständig frei von Spirillen. Die gesammte Milz erschien, wie auch bei dem vorigen Affen, vergrössert. Eine Theilung der Pulpazellen war auch in diesem Falle nicht selten an mitotischen Kernfiguren zu erkennen. Die gefärbten Präparate aus den verschiedensten Organen, Se- und Excreten zeigten überall die gänzliche Abwesenheit von Spirillen.

Um die Frage zu entscheiden, ob die in der Milz während des Anfangsstadiums der Apyrexie vorhandenen Spirillen noch lebendig waren, impfte ich dem vorher beschriebenen weiblichen Macacus erythraeus eine Emulsion, welche durch Verreiben eines Stückes der Milz mit sterilisirter Fleischbrühe hergestellt war. Es ist schon oben gesagt worden, dass diese Impfung mit positivem Resultate gekrönt wurde, woraus hervorgeht, dass die in der apyretischen Milz enthaltenen Spirillen nicht nur lebendig, sondern auch virulent waren, eine Thatsache, welche um so mehr zu betonen ist, als es ja bekannt ist, dass das apyretische Blut Recurrens zu erzeugen nicht im Stande ist.

Das letzte von mir anatomisch untersuchte Stadium betraf das früher erwähnte männliche Exemplar von Macacus nemestrinus, welchem ein Stück der Milz auf der Höhe des Anfalls exstirpirt wurde. Obwohl die Spirillen sich im Blute noch über 24 Stun-

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

den nach der Operation vorfanden, so fiel doch kurze Zeit nach der letzteren die Temperatur unter die Norm (37,7), um sich nachher nicht höher als bis 39,1 zu erheben. Am folgenden Tage hielt sich die Temperatur auf subnormaler Höhe (37,4—37,8), während die Spirillen im Blute noch sehr zahlreich waren. An demselben Abend verschwanden sie gänzlich, worauf die Temperatur bis 35,1 abfiel. Der Affe lebte noch fast anderthalb Tage nach der Krisis (welche seit dem Verschwinden der Spirillen aus dem Blute gerechnet wurde) und starb ohne septische Erscheinungen aufgewiesen zu haben. Bei näherer Untersuchung liessen sich die Spirillen wiederum ausschliesslich in der Milz und zwar im Inneren der Leucocyten nachweisen, obwohl hier ihre Anzahl sehr gering war im Verhältniss zu ihrer Masse im Blute während des Anfalles. Einige Spirillen liessen sich noch scharf genug färben, während die grösste Anzahl derselben bereits stark abgeblasst erschien und dabei deutliche Zeichen des Zerfalls an sich trug. Solche zerfallenen Spirillen konnten oft schwer von anderen Einschlüssen unterschieden werden, so dass es sehr wahrscheinlich ist, dass viele von ihnen gar nicht erkannt werden konnten, wodurch ihre Seltenheit am leichtesten erklärt werden kann. Bei allen Farbdifferenzen und aller Umgestaltung der Form war ebenso wenig, wie in früheren Stadien, etwas auf Sporenbildung Hindeutendes zu bemerken. Die lymphoiden Elemente und die Pulpazellen, von denen nicht wenige in Theilung begriffen waren, enthielten wiederum gar keine Spirillen. Die gelapptkernigen Leucocyten — die einzigen spirillenhaltigen Phagocyten — waren nicht mehr gleichmässig in der Milz verbreitet, sondern hatten sich zum grossen Theil am operirten Rande des Organes angesammelt.

Die auseinandergesetzten Thatsachen zeigen übereinstimmend, dass, wenn auch die Leucocyten des Blutes in der Regel nicht im Stande sind, Recurrensspirillen aufzunehmen, die letzteren schliesslich doch von Phagocyten gefressen werden, nur dass diese ausschliesslich in die Kategorie der Milzphagocyten gehören. Es erhellt daraus, dass durch die Erscheinungen beim Rückfalltyphus die Phagocytenlehre nicht nur nicht umgestossen wird, sondern ganz im Gegentheil dadurch eine neue und wichtige Stütze erhält, da sämmtliche oben angeführten Angaben den Postulaten der Lehre am besten entsprechen. Die Behauptung

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Baumgarten's[1]), „dass der lebende Organismus auch ohne jede Hülfe Seitens der Phagocyten mit den energischst wuchernden Parasiten fertig werden kann", welche er gerade in Bezug auf Recurrensspirillen aufstellt, wird dagegen durch meine Untersuchungen widerlegt. Wenn auch seine Angabe, dass beim Rückfalltyphus „nicht einer der parasitären Mikroben von den weissen Blutzellen gefressen oder auch nur umschlossen wird", insofern richtig ist, als die im Blute befindlichen Leucocyten in den allermeisten Fällen keine Spirillen aufnehmen, so ist sie doch nicht in dem Sinne zu acceptiren (worauf es ja bei uns wesentlich ankommt), dass die weissen Blutkörperchen oder Leucocyten überhaupt nicht im Stande wären, gegen Spirillen in den Kampf zu treten. In meiner Antikritik gegen Baumgarten äusserte ich schon die Vermuthung, dass die Spirillen während der Krisis durch Milzphagocyten gefressen werden (dies. Arch. Bd. 107. S. 236), nur glaubte ich damals, dass diese Rolle den grossen Pulpazellen (Makrophagen) zukomme, während es sich jetzt herausgestellt hat, dass diese Zellen sich ganz passiv gegenüber den Spirillen verhalten, welche vielmehr ausschliesslich von Milzleucocyten gefressen werden. Ich gründete meine Vermuthung auf die thatsächliche Abwesenheit der Spirillen in Blutleucocyten, sowie auf die Angabe von Wyssokowitsch[2]), nach welcher die in's Blut eingespritzten saprophytischen Bakterien in die grossen Pulpazellen gelangen. Das erlangte Ergebniss beweist unter Anderem, dass die letztere Behauptung keineswegs verallgemeinert werden darf.

Aus den mitgetheilten Befunden geht auch zur Evidenz hervor, dass dadurch frühere Vorstellungen über das Absterben und Zerfallen der Spirillen im menschlichen Körper keine Bestätigung erhalten. Albrecht[3]) glaubte, dass die Spirillen unter dem Einflusse ihrer eigenen Stoffwechselproducte in der Flüssigkeit zu Grunde gehen, „zu Detritus zerfallen und als solcher aus dem Körper mit den verschiedenen Se- und Excreten geführt werden". Hanau[4]) sprach ebenfalls die Ansicht aus, dass die Periodicität der Re-

[1]) Berliner klin. Wochenschr. 1884. S. 818.
[2]) Zeitschrift für Hygiene. Bd. I. 1886. S. 41.
[3]) Deutsches Archiv für klinische Medicin. Bd. XXIX. 1881. S. 84.
[4]) Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. XII. 1887. S. 3.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

currens lediglich von den Entwickelungsphasen der Spirillen abhänge, eine Ansicht, welche mit der Theorie Baumgarten's[1]) übereinstimmt, dass die Bakterien im thierischen Körper von selbst absterben. „Wie das Individuum" — sagt der eben genannte Forscher — „eine nicht zu überschreitende Dauer des Daseins hat, so können möglicherweise auch die Generationen der Mikroben in sich an ähnliche Bedingungen der Daseinsdauer gebunden sein und, innerhalb gewisser Grenzen hin und her schwankend, schliesslich ihrem Dasein ein Ende gesetzt sehen, wobei einzelne Dauerformen zur Einleitung eines neuen Cyclus zurückbleiben mögen, — ein Gedanke, der durch die Betrachtung des Lebens, Gedeihens und Absterbens niederer Thierspecies im weiteren Naturreiche nahegelegt wird." Nun trifft dies Alles für Recurrens nicht zu. Ich habe an mehreren Affen das Verhalten der Spirillen vor ihrem Verschwinden aus dem Blute untersucht und dabei gefunden, dass sie bis zur letzten Zeit stark beweglich, also vollkommen lebendig bleiben und durchaus keine Zeichen eines herannahenden Todes, geschweige denn eines Zerfalls, aufweisen. Die Spirillen, während des Anfalles auf Objectträger oder in Glasröhrchen übertragen, bleiben viel länger am Leben, als im Körper des Menschen oder des Affen. Diese Thatsache, welche von mehreren früheren Forschern bereits constatirt wurde, habe ich ebenfalls einige Male beobachtet. Es seien hier ein Paar Beispiele angeführt. Am 2. Tage des Anfalles, 11 Stunden vor dem Verschwinden der Spirillen aus dem Blute, wurden Blutproben von einem männlichen Cercopithecus griseoviridis in Capillarröhrchen genommen. 17 Stunden nach dem Verschwinden aus dem Blute des Affen (28 Stunden nach der Entnahme) enthielten die in Röhrchen, bezw. auf dem Objectträger aufbewahrten Blutproben bewegliche Spirillen, welche keine Zeichen nahen Todes darboten. Um die Frage zu prüfen, ob sich im Blute irgend welche Producte bilden, welche Spirillen zu tödten im Stande wären, nahm ich spirillenhaltige Blutproben anderthalb Stunden vor dem Verschwinden der Spirillen aus dem Blute eines weiblichen Macacus erythraeus und setzte eine ansehnliche Quantität kritischen, d. h. schon spirillenfreien Blutes hinzu. Zu dieser Zeit sollten die Spirillen, nach den oben er-

[1]) Lehrbuch der pathologischen Mykologie. I. 1886. S. 114.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

wähnten Ansichten, schon von selbst dem Absterben nahe sein. Bis zum Abend beobachtet zeigten die Spirillen noch 7 Stunden nach dem Hinzufügen kritischen Blutes und über 8 Stunden nach dem „Verschwinden“ im Affen sehr lebhafte Bewegungen. Die Untersuchung wurde nicht weiter fortgesetzt, indessen zeigte sie schon zur Genüge, dass die Spirillen in Präparaten diejenigen im Affenblute überdauern und zwar trotz der Anwesenheit kritischen Blutes. Aehnliche Erfahrungen habe ich auch in Bezug auf die Spirillen der menschlichen Recurrens gesammelt. Der oben mitgetheilte Versuch mit der Emulsion einer apyretischen Milz zeigt uns unmittelbar, dass die Spirillen der Milz im Anfangsstadium der Apyrexie noch lebendig sind, dass also die Krisis nicht durch den selbständigen Tod der Spirillen hervorgerufen wird.

Weit schwieriger wäre die Frage zu entscheiden, ob die Spirillen am Ende des Anfalles, bezw. am Anfange der Apyrexie, obwohl noch lebendig, dennoch vielleicht abgeschwächt seien. Der citirte Versuch mit der Milzemulsion, ebenso wie die von Erfolg gekrönte Einimpfung des spirillenhaltigen, kurz vor der Krisis entnommenen Blutes, scheinen darauf hinzuweisen, dass die vermuthete Abschwächung in Wirklichkeit nicht stattfindet; indessen bleibt es doch möglich, dass die verminderte Virulenz nach Uebertragung im gesunden Körper sofort wieder verstärkt wird. Unter den Einflüssen, welche eine solche Abschwächung hervorrufen könnten, ist am ehesten an die Temperaturerhöhung zu denken. Es ist im Allgemeinen festgestellt, dass die günstigsten Wachsthumstemperaturen pathogener Bakterien nahe an die normale Temperatur des Säugethierkörpers grenzen, dass dagegen die hohen Fiebertemperaturen bereits einen hemmenden Einfluss ausüben und mehrere Parasiten abschwächen. Das klassische Beispiel bieten Milzbrandbacillen dar, welche unter dem Einflusse einer Temperatur über 42° zu einem völlig harmlosen Organismus umgewandelt werden können. Auch Tuberkelbacillen können durch die Temperatur von 42° merklich abgeschwächt werden. A priori lässt es sich somit muthmaassen, dass die bei der Recurrens gewöhnlich so hohen Temperaturen eine abschwächende Wirkung ausüben, was mit der zuerst von Alexander ermittelten (neuerdings von Antonoff bestätigten)

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Thatsache harmonirt, dass die durch Antipyretica hervorgerufene Temperaturerniedrigung eine Vermehrung der Recurrensspirillen zur Folge hat. Bei Verfolgung dieses Themas stiess ich auf eine Erscheinung, welche die vermuthete abschwächende Wirkung fieberhafter Temperaturen jedenfalls in Schranken zu setzen scheint. Bei dem oben erwähnten Macacus nemestrinus, trotz niederer Temperaturen nach der Operation, welche die Norm fast gar nicht überschritten, erfolgte dennoch das Verschwinden der Spirillen aus dem Blute und deren Uebergang in die Milz. Daraus können wir schliessen, dass die hohen Temperaturen, wenn sie auch im Ganzen zur Reaction des Organismus beitragen, doch nicht unumgänglich nothwendig sind für die Beseitigung pathogener Spirillen aus dem Thierkörper. Es muss noch der Möglichkeit gedacht werden, dass die fieberhaften Temperaturen einen erregenden Einfluss auf die Bewegungen der Phagocyten ausüben und insofern ebenfalls zu Gunsten des Organismus wirken.

Die Ursache, warum die Spirillen nicht dem allgemeinen Gesetze fremder, in's Blut eingeführter Körper folgen und sich so hartnäckig im Blute halten, ohne sofort in die Milz überzugehen, bleibt noch zu erforschen, ebenso wie die Erscheinung, dass diese Parasiten die Leber und das Knochenmark vollständig vermeiden. Ob hier die activen Bewegungen, welche bei manchen Bakterien den Uebergang in luftreichere Schichten bedingen, eine Rolle spielen, lässt sich zur Zeit nicht sagen. Jedenfalls muss daran erinnert werden, dass selbst die anorganischen Fremdkörper sich nicht ganz gleich im Blute verhalten. So fanden Hoffmann und Langerhans[1]), dass nach dem Einspritzen von 2,5 g Zinnober in das Kaninchenblut der Zinnober schon nach 48 Stunden vollständig aus dem Blute verschwindet, während bei 4,0 g Zinnober derselbe noch bisweilen bis zum 7. Tage erhalten bleibt; bei Meerschweinchen liess sich der Zinnober noch am 15., ja sogar noch bis zum 24. Tage im Blute sporadisch nachweisen. Milzbrandbacillen, obwohl ganz unbeweglich, zeigen jedoch merkliche Differenzen in ihrer Vertheilung im Blute verschiedener Thierarten und verschiedener Regionen einer und derselben Species. So sind sie in der Milz bei Mäusen stärker als bei Kaninchen vertreten; in der Lunge, Leber und

[1]) Dieses Archiv. 1869. Bd. 48. S. 306, 307.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

manchen anderen Organen bei Kaninchen sind sie viel zahlreicher, als in den Gehirn- oder Muskelcapillaren[1]).

In seinem Leitartikel „Krankheitswesen und Krankheitsursachen" sagte Rud. Virchow[2]) im Jahre 1880 Folgendes in Bezug auf die uns interessirende Krankheitsform: „Die Spirochaete Obermeieri ist eine gut bestimmte Pflanze, und ihr Vorkommen zu gewissen Zeiten in der Recurrens ist constant und unzweifelhaft. Mehr wissen wir jedoch vorläufig nicht von ihr. Trotzdem begnügen wir uns damit, freilich immer nur vorläufig. Aber besitzen wir eine Theorie der Recurrens? Ich meine davon sind wir noch sehr fern. Ich will gar nicht davon sprechen, dass wir nicht wissen, wie das Contagium sich überträgt oder wo es herkommt, aber ich muss sagen, dass wir nicht das mindeste darüber wissen, wo es seine Wirkungen im Körper entfaltet und wie es zugeht, dass dadurch eine bestimmte fieberhafte Krankheit entsteht. Dazu gehört eben etwas Cellularpathologie. Wir werden erst dann eine Theorie der Recurrens haben, wenn wir erfahren haben, welche lebenden Zellen von den Pilzen oder ihren Absonderungsstoffen angegriffen werden und welche Veränderungen diese Zellen dadurch erleiden." Obwohl wir auch jetzt noch immer weit davon entfernt sind, eine wissenschaftliche Theorie der Recurrens zu haben, so nähert uns doch die Entdeckung der Phagocytenthätigkeit wider Spirillen um einen Schritt diesem Ziele. Wir sehen, dass es sich hier eben um eine cellulare Function handelt, welche zu den primitivsten, sehr verbreiteten und dazu selbständigen Eigenschaften des Zellenleibes gehört.

Wenn wir auf Grund der an Affen gewonnenen Thatsachen den Versuch machen, die Erscheinungen der menschlichen Recurrens etwas näher zu erklären, so dürfen wir nicht ausser Acht lassen, dass zwischen der gleichnamigen Krankheit bei Affen und bei Menschen nicht unbedeutende Verschiedenheiten obwalten. Für beide kann in gleicher Weise angenommen werden, dass die (absichtlich oder zufällig) eingeimpften Spirillen auf keinen Widerstand im Gewebe stossen, weil sie von den am Orte des Eindringens befindlichen zelligen Elementen durchaus

[1]) R. Koch, Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfectionskrankheiten. 1878. S. 66, 67.

[2]) Dieses Archiv. Bd. 79. 1880. S. 210.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

vermieden werden. Als stark bewegliche Bakterien gelangen sie verhältnissmässig schnell in den Blutstrom, wo sie, wie es in übereinstimmender Weise für den Menschen und den Affen constatirt ist, frei bleiben, ohne von Leucocyten angegriffen zu werden. Dadurch wird ihnen die ungehinderte und starke Vermehrung im Blute ermöglicht, welche die fieberhafte Reaction nach sich zieht. Erst nachdem die Spirillen im Blute sehr zahlreich geworden sind, fangen sie an, in die Milz überzugehen, wo sie nunmehr von den dort angesammelten gelapptkernigen Leucocyten gefressen werden. Aber eine Zeit lang bleibt die Anzahl freier Spirillen noch sehr bedeutend, weshalb die krankhaften Erscheinungen fortdauern und die fieberhafte Reaction in der Regel bis zur Maximalhöhe steigt. Dann erst gelangt fast auf einmal, in sehr kurzer Zeit, die Masse der Spirillen in die Milz, um dort zum grössten Theil binnen weniger Stunden von den Milzleucocyten aufgenommen zu werden. Wie schnell die Aufnahme von Fremdkörpern durch Phagocyten erfolgen kann, zeigen die Versuche mit eingespritztem Zinnober, wo, wie z. B. in den Experimenten von Hoffmann und Langerhans (a. a. O. S. 306), „schon 2 Stunden nach der Injection man nur wenig“ freien Zinnober vorfinden kann. Die in Zellen eingeschlossenen, obwohl noch lebendigen Spirillen, ebenso wie die wenigen übrig gebliebenen freien Spirillen, rufen keine Temperaturerhöhung hervor, so dass die Temperatur bald zur Norm abfällt. Die an Affen ermittelte Thatsache, dass die Spirillen im Körper keine Sporen erzeugen, erlaubt uns nicht, eine Sporenbildung in der menschlichen Milz zu acceptiren. Diese Annahme, welche so oft ohne genügenden Grund[1]) gemacht wurde, ist meiner Meinung nach auch gar nicht nothwendig, um das Zustandekommen der Rückfälle begreiflich zu machen. Die wenigen in der Milz übrig gebliebenen freien Spirillen, möglicherweise auch die bei dem Kampfe aus den Leucocyten herausgetretenen, könnten ebenso gut eine ganze neue Generation erzeugen. Wir müssen bedenken, dass während der Krisis und der Apyrexie die spirillenhaltigen

[1]) Die von Guttmann, Albrecht und Anderen gesehenen punktförmigen Körperchen, welche oft rosenkranzförmige Verbände bilden, sind Zerfallsproducte der Blutkörperchen und haben mit den Recurrensspirillen, wie ich mich wiederholt überzeugen konnte, überhaupt nichts zu thun.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Phagocyten bereits voll und nicht mehr im Stande sind, neue Parasiten aufzunehmen, zumal dabei die befördernde Einwirkung höherer Temperaturen ausbleibt. Erst nach Verlauf einer gewissen Zeitperiode werden die Phagocyten von Neuem bereit sein, frische Spirillen aufzufressen, was wohl mit der zweiten Krisis zusammenfallen wird. Ich erinnere dabei, als ein Analogon, an die Frist, welche zwischen zwei Vaccineimpfungen beim Milzbrande verlaufen muss, damit nicht die zweite Vaccinirung üble Folgen nach sich ziehe. Leider war es mir nicht möglich, directe Impfungen spirillenhaltigen Blutes in die Affenmilz zu machen, sowie Untersuchungen über den Verlauf der Recurrens an vorher entmilzten Affen anzustellen, was ja um so erwünschter wäre, als gerade bei dieser Infection die Milz sich als ein wahres therapeutisches Organ erwiesen hat.

Die versuchte Skizze des Recurrensvorganges darf nur als eine vorläufige Hypothese, ohne irgend welche Ansprüche, angesehen werden. Ich bin mir selbst wohl bewusst, wie Vieles noch zu thun übrig bleibt, um nur annäherungsweise das pathologische Krankheitsbild dieser eigenthümlichen Infectionsform entwerfen zu können. Auf der anderen Seite glaube ich aber durch die mitgetheilten Wahrnehmungen den Nachweis geliefert zu haben, dass den Phagocyten eine bedeutende Rolle auch bei dem Kampfe des Organismus gegen Recurrensspirillen zukommt[1]).

Wenn es nunmehr feststeht, dass bei so verschiedenartigen Thieren, Daphnien auf der einen, Amphibien und Säugethieren auf der anderen Seite, ein activer Zellenkampf gegen Mikroben geführt wird; ferner, dass die therapeutische Rolle der Phagocyten sich in Beziehung auf Sprosspilze (bei Daphnien), coccidienartige Parasiten (Malaria)[2]), Kokken (Erysipelas), Bacillen (Anthrax u. s. w.) und Spirillen (Recurrens) kundgiebt, so wird man wohl kaum noch annehmen können, dass sich in diesen Erscheinungen nicht ein allgemeineres Gesetz offenbart.

[1]) In der Sitzung Odessaer Aerzte am 16./28. Mai d. J. hielt ich einen Vortrag über meine Untersuchungen und demonstrirte die betreffenden Präparate, worunter auch spirillenhaltige Leucocyten aufgestellt waren. Unter den Augenzeugen kann ich, ausser mehreren Medicinern, den rühmlichst bekannten Zoologen Prof. Alexander Kowalewsky anführen.

[2]) Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde. 1887. No. 21. S. 624.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur