



**HAL**  
open science

## Zur Immunitätlehre

Elie Metchnikoff

► **To cite this version:**

Elie Metchnikoff. Zur Immunitätlehre. 11te Deutschen Kongress für innere Medezin, 1892, Liepzig, Germany. pp.282-289. pasteur-00771382

**HAL Id: pasteur-00771382**

**<https://pasteur.hal.science/pasteur-00771382>**

Submitted on 8 Jan 2013

**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.

après 1891

10802

SEPARAT-ABDRUCK  
AUS DEN  
VERHANDLUNGEN DES CONGRESSES  
FÜR  
**I N N E R E M E D I C I N .**

IM AUFTRAGE DER GESCHÄFTS-COMMISSION

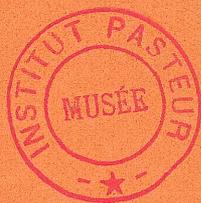
HERAUSGEGEBEN VON

GEH. RATH PROF. **Dr. E. LEYDEN** UND SAN.-RATH **Dr. EMIL PFEIFFER.**

---

VERLAG VON J. F. BERGMANN IN WIESBADEN.

---



# Zur Immunitätslehre.

Von

Dr. **Metchnikoff** (Paris).



In kurzer Zeit lässt sich über die complicirte und schwierige Immunitätsfrage wenig sagen. Ich muss sie ausserdem um Nachsicht bitten, da ich nicht gut deutsch sprechen kann; es sind bereits mehr als 25 Jahre verflossen, seit ich meine Studien in Deutschland gemacht habe.

In der Immunitätsfrage hat man ja bereits vor mehreren Jahren die Thätigkeit lebender Zellen in den Vordergrund gestellt, vorzugsweise aber der Phagocyten, das heisst amöboider Zellen, welche im Stande sind, lebende Bakterien aufzunehmen. Es entstand die sogenannte Phagocytentheorie. Dagegen hat man einen sehr wichtigen Einwand aufgestellt, dass nicht die Phagocyten, nicht die lebenden Zellen, sondern die Körpersäfte die Bakterien tödten. Neben der cellulären oder phagocytären Immunitätstheorie entstand also namentlich in Deutschland die humorale Immunitätstheorie, die zunächst mit der bakterientödtenden Theorie der Zellsäfte identificirt wurde; der immune Organismus bemächtigt sich einer mehr oder weniger grossen Menge von Bakterien, die incorporirt werden, die Bakterien werden also abgetödtet. Es fragt sich nur, wo diese Abtödtung stattfindet, in den Zellen selbst, in den Phagocyten, oder in den Zellsäften. Es sind bereits sehr viele Untersuchungen darüber angestellt worden. Das Hauptresultat ist aber folgendes: Die bakterientötenden Kräfte des Organismus liegen in den Zellen selbst, nicht in den Zellsäften. Alle Beobachtungen und Experimente, die am Blutplasma, Humor aqueus und

Verhandl. d. elften Congresses f. innere Medicin. XI.

an anderen Flüssigkeiten und Säften angestellt wurden, haben ergeben, dass im immunen Organismus diese Bakterien, die so leicht ausserhalb des Körpers zu Grunde gehen, im Gegentheil sehr lange am Leben bleiben. Heute hat man hier noch die Thatsache aufgestellt, dass Thiere, welche gegen Pneumonie immunisirt wurden, noch während mindestens 48 Stunden diese Bakterien in ihrem Körper beherbergen, also die Bakterien bleiben leben, der thierische Organismus ist aber durchaus immun. Man hat gesagt, dass die Bakterien so lange am Leben bleiben, bis der immune Organismus durch Temperaturerhöhung reagirt. Das ist aber durchaus nicht in der Regel der Fall, weil es sehr viele Beispiele giebt, wo die Bakterien bei weitem viel länger lebendig bleiben. Ich citire Ihnen nur als ein Beispiel die Bakterien der sogenannten Hogcholera oder Schweineseuche. In die Haut von immunen Kaninchen eingeführt, bleiben sie mindestens 2—3 Wochen lang lebendig, und doch reagirt das Thier nur während der ersten Tage durch Temperaturerhöhung. Das Thier ist sozusagen vollkommen gesund, beherbergt aber eine Menge lebender Bakterien. Wo befinden sich nun diese Bakterien und wo gehen sie zu Grunde? Diese Bakterien werden also von den Zellen aufgenommen, von den Phagocyten, und gehen schliesslich in den Phagocyten zu Grunde. Aber es ist eine jedenfalls sehr schwierige Aufgabe für den immunen Organismus, diese Bakterien zu überwältigen, weil, wie ich sagte, gerade sie noch wochenlang lebendig bleiben. Aus Experimenten mit Zellsäften ausserhalb des Organismus weiss man ja, dass diese bakterientödtende Kraft sich binnen einiger Minuten oder einiger Stunden offenbart, und so kommt es, dass man so überaus verschiedenartige Dinge gesehen hat.

Wenn man ausserhalb des Organismus Versuche anstellt, wie z. B. mit dem sogenannten *Vibrio Metchnikowii* in den Versuchen der Herren Behring und Kitasato, oder wenn man dieselben Bakterien im immunen Organismus selbst beobachtet, so hat sich herausgestellt dass ausserhalb des Organismus das Blutserum von immunen Meer-schweinchen Bakterien binnen weniger Stunden tödtet. Innerhalb des Organismus bleiben diese selben Bakterien, wie Pfeiffer in Berlin nachgewiesen hat, bis 90 Stunden am Leben. Die Verhältnisse innerhalb und ausserhalb des Organismus sind also durchaus verschieden.

Von den heutigen Rednern hat eigentlich nur Herr Professor Emmerich noch die These der bakterientödtenden Kraft vertheidigt.

Er sagte nämlich, bereits 1887 habe er nachgewiesen, dass Schweine-rothlaufbacillen binnen 20 Minuten im immunen Organismus zu Grunde gehen. Zwanzig Minuten sind so wenig Zeit, dass die Phagocyten natürlich ihre Rolle dabei nicht erfüllen können. Es hat sich aber später herausgestellt, und Herr Professor Emmerich hat das selbst heute bestätigt, dass diese Periode in Wirklichkeit durchaus nicht 20 Minuten dauert, sondern bis 10 Stunden. Nun, diese Zeit von 10 Stunden ist vollkommen genügend, dass die Phagocyten ihre Wirkung ausüben können. Allerdings ist das eine Minimalzeit, die also nur beim Schweinerothlauf constatirt werden konnte. Dagegen bleiben in der grössten Mehrzahl der Fälle bei immunen Thieren die Bakterien bei Weitem viel länger am Leben; trotzdem bleibt der Organismus immun, weil die Bakterien, obwohl sie lebendig sind, doch in den Zellen eingeschlossen sind, namentlich in den Phagocyten, und wenn der Phagocyt sich dieser Bakterien bemächtigt hat, so bleibt die Bakterie zwar eine Zeit lang noch lebendig, aber sie ist nicht mehr so wirkungsvoll. Wenn die Bakterien im Sporenzustande aufgenommen wurden, so bleiben die Sporen im Innern der Phagocyten liegen, können aber nicht auskeimen, so dass sogar in den Fällen, wo die Phagocyten die Bakterien nicht so schnell tödten, sie doch deren pathogene Wirkung hindern.

Ich glaube somit, und das ist eigentlich die Schlussfolgerung des Londoner internationalen hygienischen Congresses gewesen, dass man wirklich nicht von einer bakterientödtenden Kraft innerhalb des immunen Organismus noch ernstlich reden könnte, und so sehen wir den zweiten Repräsentanten der Münchener Schule, Herr Buchner, heute uns recht wichtige und recht interessante Angaben über die bakterientödtende Eigenschaft des Blutserums mittheilen. Dagegen hat sich Herr Professor Buchner verwahrt, daraus Schlüsse auf die Immunität zu ziehen, aus dem sehr einfachen Grunde, weil die bakterientödtende Kraft des Blutserums ausserhalb des Organismus eine feststehende Thatsache ist, die Immunität aber gar nichts damit zu thun hat, und Dr. Behring, einer der begabtesten und talentvollsten Vertreter dieser Lehre hat sie eigentlich ganz aufgegeben; er spricht nicht mehr von der bakterientödtenden Kraft des Blutserums, sondern von der antitoxischen Kraft. Zum Schlagwort, so zu sagen, der heutigen Humoraltheorie ist also die antitoxische Kraft geworden, die bakterieentödtende Kraft findet nun fast gar keine Vertreter mehr.

Die antitoxische Eigenschaft ist eine sehr wichtige Frage. Während es ziemlich leicht ist, zu constatiren, ob ein Bakterium lebendig oder todt ist, (dazu giebt es eine Menge verschiedener Methoden, worüber ich natürlich nicht sprechen werde), ist es dagegen ganz ausserordentlich schwer zu entscheiden, ob toxische Produkte von Bakterien wirksam oder unwirksam sind. Die beiden Krankheiten, die mit so viel Erfolg von Dr. Behring und Kitasato untersucht wurden, nämlich Tetanus und Diphtherie, stellen uns Beispiele von ganz besonderen Krankheiten vor; deshalb wäre es sehr interessant, mehr an die echten Infectionen erinnernden Krankheiten zu wählen; und in der That haben die Herren Klemperer von diesem Gesichtspunkte die Pneumonie untersucht. Insofern stimmen die Herren Klemperer mit Herrn Dr. Wassermann überein, dass es sich in der Pneumonie auch wirklich nicht um bakterientödtende Eigenschaft der Körperflüssigkeiten handle, sondern um giftzerstörende Eigenschaft. Die Herren stellen sich die Sache folgendermassen vor. Der Organismus wird mit Pneumoniemikroben inficirt, die Mikroben bleiben am Leben und zwar sehr lange, werden aber ihrer Giftigkeit beraubt. Die Gifte werden durch diese giftzerstörenden Kräfte eliminirt, und nun bleibt das Bakterium vollkommen hülflos im Organismus. Dann, sagen die Herren, kommen die Phagocyten zum Vorschein, dann beginnt ihre Rolle. Diese Rolle ist vollkommen secundär; sie ist aber immerhin von einer gewissen Bedeutung, weil ja die Bakterien, obwohl wirkungslos, obwohl ungiftig, doch ein fremder, lebendiger Organismus im immunen Körper bleiben. Sie können also schliesslich noch irgend einen Schaden bringen. Deshalb war es ganz ausserordentlich wichtig, irgend eine Bakterienart zu finden, wo man ganz besonders genau die toxischen Eigenschaften und die Eigenschaften der Bakterie selbst von einander trennen konnte. Die Pneumonie bietet uns keinen Vortheil für solche Untersuchungen. Weshalb? Weil die Pneumonietoxine ganz ausserordentlich schwach sind, wenn man sie von den Bakterienleibern isolirt, und deshalb glaube ich, dass dazu andere Bakterien gewählt werden müssen. Es ist praktisch nicht leicht, diese Postulate zu erfüllen, und ich glaube, es existirt nur eine einzige bis jetzt bekannte Krankheit, die uns vollkommen die Mittel in die Hand giebt, diese beiden Dinge von einander zu unterscheiden, d. h. toxicide Eigenschaften auf der einen Seite, und dann die Eigenschaften der lebenden Bakterien auf der anderen Seite

zu isoliren. Dazu müssen solche Bakterien gewählt werden, wogegen sehr leicht immunisirt werden kann, und dann noch solche Bakterien, welche mindestens für Kaninchen pathogen sind, denn man muss ja mit Blutserum arbeiten, man muss grössere Quantitäten davon haben. Wenn die Frage so gestellt, so kommt man mit dem Bakterium der Hogcholera am weitesten. Dieses Bakterium ist zuerst in Amerika untersucht und als das der Hogcholera beschrieben worden. Es ist dasselbe, welches auch in Europa untersucht worden ist, welches in Frankreich als das der Pneumoentérite du porc beschrieben worden ist, ein Bakterium, welches den Bakteriologen ganz gut bekannt ist. Es ist ein Bakterium, welches ganz ausserordentlich pathogen für Kaninchen ist, so dass die Kaninchen, wenn man es ihnen intravenös einimpft, binnen kurzer Zeit zu Grunde gehen. Aber ich will über alle diese Details mich nicht weiter auslassen, die Zeit ist eben zu kurz. Ich will ganz kurz die Resultate angeben. Wenn man das Blut, welches diese Bakterien enthält, sterilisirt, so erzeugt das Blut, also ohne lebende Bakterien, eine heftige Intoxikation. Wenn man dagegen lebende Bakterien in ganz geringen Quantitäten einimpft, so bekommen die Thiere eine richtige Infection. Es ist sehr leicht, Kaninchen gegen diese so heftig wirkenden Bakterien immun zu machen, die immunen Kaninchen gehen aber zu Grunde, sobald Sie ihnen die minimalste Dosis von Toxin einspritzen. Die Thiere, welche nach der Nomenclatur der Herren Brieger, Kitasato, Wassermann und auch Professor Ehrlich gegen lebende Bakterien ganz immun geworden sind, sind trotzdem nicht im Mindesten giffest. Solche Beispiele hat man ja schon gekannt. Aber man glaubte, da wir in diesem Falle ein Beispiel einer künstlichen Immunität haben, wo die Thiere immunisirt, aber nicht giffest gemacht werden konnten, dass bei therapeutischen Versuchen diese rasche Immunisirung gar nicht stattfinden könnte, und soweit ich gehört habe, spricht man überall, wo die Herren Behring, Kitasato und überhaupt die Herren aus dem Institut für Infectionskrankheiten ihre Arbeiten gemacht haben, und wo man eine solche heilende Wirkung bekommt, von einer antitoxischen Wirkung. Man ist vollkommen überzeugt, dass die ganze Sache darin besteht, dass die Toxine eben zerstört werden. Nun, m. H., in diesem Falle ist die Heilwirkung eine ganz ausseror-

dentlich grosse. Denken Sie, ein Thier, ein Kaninchen ist gegen Bakterien immunisirt, gegen Gifte ist dieses Kaninchen durchaus nicht immunisirt. Dieses Kaninchen liefert uns ein Heilserum;  $\frac{1}{2}$  ccm von diesem Serum genügt, um andere Kaninchen zu immunisiren, d. h. wenn Sie  $\frac{1}{2}$  ccm von diesem Blutserum mit einer Kultur überimpfen, so bleibt das Thier am Leben, die Heilwirkung ist eine ganz ausserordentliche. Sie lässt sich auch mit einer Heilwirkung bei der Pneumonie gar nicht vergleichen, sie ist bei Weitem viel stärker, und doch, nehmen Sie von diesem Heilserum so viel sie wollen, und machen sie die Mischung mit Toxin so, wie Behring und Kitasato und die Anderen es gemacht haben, so bekommen Sie absolut keine Spur von einer antitoxischen Wirkung. Die antitoxische Wirkung bleibt vollkommen aus; die Heilwirkung oder richtiger die Präventivwirkung ist aber ganz ausserordentlich stark entwickelt. Was spielt denn nun hier die Rolle? Die Heilwirkung ist hier ja doch nicht auf einer antitoxischen Wirkung basirt, es muss noch etwas Anderes stattfinden. Untersuchen wir also die Vorgänge im lebenden Thierkörper, welche gerade von diesen heilenden Substanzen hervorgerufen werden. Vielleicht haben wir in diesem Falle, da eine antitoxische Wirkung vollkommen ausbleibt, gerade ein Beispiel von einer bakterieentödtenden Wirkung. Es ist ja doch am Ende möglich, dass in einigen Fällen die Bakterien getödtet werden. Aber gerade das Gegentheil ist der Fall: das Blutserum von solchen immunen Kaninchen ist ein ganz vorzügliches Nährmedium für Bakterien, die Bakterien entwickeln sich ganz gut; eine bakterientödtende Kraft ist vollkommen ausgeschlossen; antitoxische Kraft ist nicht vorhanden, bakterientödtende Kraft ebenfalls nicht. Was bleibt nun übrig vom Standpunkte der Humoraltheorie? Es bleibt noch die Abschwächung: die Bakterien können leben bleiben, ihre Gifte können nicht zerstört werden, aber trotzdem sind vielleicht diese Bakterien abgeschwächt. Es giebt ja noch eine Abschwächungstheorie, die bekanntlich in Frankreich viel Vertreter hat. Nun allerdings, Sie machen eine ausgezeichnete Kultur in diesem Blutserum, Sie impfen diese Kultur einem frischen Kaninchen ein, und Sie sehen, dass das Kaninchen zwar zu Grunde geht, aber bei Weitem später als die Controllthiere. Da können Sie also sofort diese Abschwächungstheorie heranziehen. Machen Sie aber nun folgendes Experiment: nehmen Sie diese selbe Kultur, und

filtriren Sie sie einfach mit Filtrirpapier, so haben Sie auf der einen Seite, auf dem Filter einige lebende Bakterien und auf der anderen Seite haben Sie das Filtrat, d. h. Flüssigkeit, welche noch recht viele Bakterien enthält. Wenn Sie nun die auf dem Filter gebliebenen Bakterien, die also ohne Blutserum, ohne Heilserum eingespritzt werden, allein oder etwa mit physiologischer Kochsalzlösung einem frischen Kaninchen einimpfen, so sehen Sie, dass diese Bakterien durchaus nicht abgeschwächt sind. Es sind aber zwei Dinge mit einander vereinigt worden; auf der einen Seite Bakterien, welche nicht nur nicht schwächer, sondern eher stärker sind, als die anderen — darüber kann ich natürlich keine Details angeben — auf der anderen Seite aber haben Sie das Heilserum, welches noch grosse Massen von Bakterien enthält. Die beiden Dinge zusammen, also Bakterien mit Heilserum brauchen sehr viel Zeit um das Kaninchen zu tödten; die Bakterien allein ohne Heilserum richten die Kaninchen rasch zu Grunde.

Nun ziehen wir die Schlussfolgerung daraus: es entsteht also in unserem Falle weder die antitoxische Wirkung, noch die baktericide, noch die abschwächende, sondern das Gesamtergebnis ist folgendes: das Bakterium bleibt unberührt in seinem Leben, ebenso wie in seiner Fähigkeit, Toxine abzusondern. Das Bakterium bleibt intakt, der Organismus heilt trotzdem oder wird immun. Worauf beruht diese Immunität? Sie beruht eben auf den Heilkräften des Organismus überhaupt, aber ganz speciell auf den Phagocyten — nämlich auch bei einem nichtimmunen Thiere ist eine heftige Entzündungsreaktion vorhanden — ist eine starke Hyperämie, dagegen eine sehr geringe Leukocytenemigration an dem Orte, wo Sie die Bakterien eingeimpft haben. Untersuchen Sie Stunde um Stunde, was in diesem Körper passirt, der im Begriff ist, sich zu immunisiren, so werden Sie mit grösster Leichtigkeit beobachten — das Experiment ist sehr oft wiederholt worden — sobald Sie die Bakterien mit einem solchen Heilserum unter die Haut einspritzen, findet eine ganz besonders heftige leukocytaire Infiltration der betreffenden Körperstelle statt. Es sind darin sehr viele lebende Bakterien, die, wie gesagt, so wenig in ihren Eigenschaften verändert worden sind, dass, wenn Sie nur ein wenig von diesem Eiter — Anfangs ist es nur ein schwaches Exsudat, schliesslich wird es Eiter — nehmen und es einem frischen Kaninchen einspritzen, das

Kaninchen zu Grunde geht. Diese heilenden Substanzen sind ja nicht bakterientödtend, nicht giftzerstörend, sondern sie sind, wenn Sie wollen, stimulirende Substanzen, welche die Heilkräfte und namentlich die Phagocyten stimuliren. Ich habe wohl gemerkt, dass man in der letzten Zeit doch etwas mehr von lebenden Zellen in der Immunitätsfrage und sogar von Leukocyten spricht; nun aber heisst es auf einmal, die Leukocyten sind wirksam, wenn sie abgestorben sind, es sind nur deren Produkte. Dagegen kann ich folgendes, durchaus einfache Experiment mittheilen. Nehmen Sie etwas von diesem Exsudate, in welchem sich also keine freien Bakterien mehr finden; alle sind bereits in Phagocyten und zwar in lebenden Phagocyten eingeschlossen. Nehmen Sie einen Tropfen von diesem Exsudate, bringen Sie diesen Tropfen in eine Brüttkammer, dann werden Sie sehen, dass sofort in der Brüttkammer im Exsudate, d. h. ohne dass Sie etwas Bouillon oder irgend eine Nährflüssigkeit hinzuthun, die Zellen zu Grunde gehen und die Bakterien ganz ausgezeichnet wachsen. Folglich ist das Bakteriumwachsthum nicht durch die Gegenwart dieser Substanzen verhindert worden, die in den todtten Leukocytenleibern sich befinden, sondern von den lebenden Phagocyten. Es kommt natürlich alles auf die chemischen Wirkungen an, aber jedenfalls sind diese chemischen Wirkungen derart, dass sie in einer lebenden Zelle in ganz anderer Weise stattfinden, als in der todtten. Das ist das Hauptresultat dieser ganzen Untersuchungen, die die Immunitätsfrage überhaupt etwas weiter bringen wollten, dass die Immunität auch in diesem Falle ebenso wie in mehreren anderen concreten Fällen, die ich früher untersucht habe — dass die Immunität auch in diesem Falle, wo man so leicht Beweise für die antitoxischen Eigenschaften geben kann, auf der Thätigkeit der Phagocyten beruht.



