Ueber die phagozytosebefördernde bzw. -vermindernde Wirkung von Substanzen.

Von Priv.-Doz. T. A. Venema in Groningen.

In den letzten Monaten vorigen Jahres haben in Sitzungen der Société de Chirurgie in Paris Besprechungen¹⁾ stattgefunden über die Wirkung von Magnesiumsalzen auf die Phagozytose, an welchen besonders von P. Delbet, der auch selber auf diesem Gebiete gearbeitet hat, teilgenommen wurde.

Es ist mir in der Literatur dieser Frage sehr aufgefallen, wie wenig gleichlautend die Meinungen verschiedener Autoren auf diesem Gebiete sind. Diese Tatsache nun ist nicht gleichgültig, denn nicht nur haben diese Sachen mehr oder weniger theoretisches Interesse, sondern auch einen praktischen Wert, weil diese Meinungen zum Teil Einfluß haben auf die anzuwendende Therapie bei gewissen Krankheiten. Ich möchte es deshalb nicht für unwichtig halten, zu versuchen, Gründen für diese so sehr divergierenden Meinungen auf die Spur zu kommen.

Was z. B. die Wirkung von Salzen betrifft, so steigert nach P. Delbet und Karajanopoulou²⁾ eine Lösung von $MgCl_2$ (anhydr.) 12,1/1000 die Phagozytose durch weiße Blutzellen in vitro gewaltig. Bei ihren Versuchen in vivo haben sie bei einem Hunde von 16 kg 150 ccm dieser Lösung in die V. saphena injiziert, nachdem sie dem Tiere erst eine Blutprobe entnommen hatten. 35 Minuten nach der Injektion wurde eine weitere Blutprobe entnommen und wurden die weißen Blutzellen beider Proben mit Bakterien, welche derselben Kultur entstammten, gemischt. Das Resultat mit der zweiten Blutprobe übertraf dasjenige mit der ersten um fast 180%, und die Ergebnisse von Versuchen, welche innerhalb des Körpers vorgenommen wurden, werden glänzend genannt.

¹⁾ Vererbung der Syphilis, Leipzig-Wien 1903.

²⁾ D. m. W. 1915.

³⁾ Bull. et mém. de la Soc. de Chir. 1915.

⁴⁾ Bull. de l'Acad. de méd. Sept. 1915.

H. J. Hamburger¹⁾, der mit Pferdeleukozyten und Kohle in Kochsalzlösung (teils in Serum) gearbeitet hat, hat gefunden, daß kleine Mengen Kalziums (CaCl_2) die Phagozytose in hohem Maße fördern, daß weder Barium (BaCl_2) und Strontium (SrCl_2), noch Magnesium (MgCl_2) einen steigernden Einfluß haben (S. 90), daß Kalium (KCl) keinen günstigen und Fluor (NaFl) einen toxischen Einfluß hat.

H. E. Eggers²⁾ hat die Wirkung gewisser Salze auf die Phagozytose von Staphylokokken durch normale Menschenleukozyten in normalem menschlichen Serum studiert. Aus seinen Versuchen zieht er den Schluß, daß Kalzium (CaCl_2) ohne Wirkung ist, ebenso wie Kalium (K_2SO_4) und Strontium (SrCl_2), daß BaCl_2 und NaFl einen sehr toxischen Einfluß ausüben, während MgCl_2 eine steigernde Wirkung auf die Leukozyten zu haben schien.

Wenn wir ohne weiteres die Folgerungen beobachten, welche anläßlich der Wirkung besonders von Kalzium und Magnesium gemacht werden, welche Substanzen beide für therapeutische Zwecke empfohlen worden sind, so dürfen wir kaum mehr Widerspruch erwarten.

Was nun die Wirkung anderer, z. B. oxydierender, Substanzen betrifft, so zieht H. J. Hamburger³⁾, der mit Reissstärke, Pferdeleukozyten und Serum arbeitete, den Schluß, daß das phagozytäre Vermögen bedeutend gesteigert war, wenn die Phagozyten $\frac{1}{2}$ —1 Stunde verweilt hatten in einer Lösung, der man bis auf geringe Quantitäten den Sauerstoff entzogen hatte, während die Steigerung einer Abnahme Platz gemacht hat, wenn man die Phagozyten während einer längeren Zeit, z. B. vier bis fünf Stunden, der betreffenden sauerstoffarmen Lösung ausgesetzt hat.

Dieser Autor hat auch den Einfluß von H_2O_2 auf die Phagozytose von Kohle resp. Stärke (mit Serum) durch Pferdeleukozyten studiert und ist zu dem Schluß gelangt, daß im Gegensatz zu Sauerstoff H_2O_2 imstande ist, die Phagozytose erheblich zu befördern, während Kaliumchlorat und Ferrizyankalium, ebenfalls oxydierende Substanzen, die Phagozytose nicht befördern.

A. Arkin⁴⁾, der den Einfluß gewisser oxydierender Substanzen auf die Phagozytose von Mikroorganismen durch Menschenleukozyten in Gegenwart von menschlichem Serum studierte, hat gefunden, daß Natrium jodoxybenzoat, das 11,43% physiologisch aktiven Sauerstoffs enthält, einen unzweifelhaften, beschleunigenden Einfluß hat auf die Phagozytose von Streptokokken und Staphylokokken in vitro, während Natrium jodbenzoat, das keinen Sauerstoff enthält, eine solche Wirkung nicht hat. (Das Studium des phagozytären Index mit Pneumokokken zeigte praktisch überhaupt keine Wirkung; Vermehrung der Phagozytose 20%.)

Zum Schluß noch einige andere Substanzen als Beispiele.

A. Arkin⁵⁾, der neben seinen eigenen Versuchen die Ergebnisse einiger anderer Autoren zitiert, sagt in seinen Schlußfolgerungen z. B., daß Alkohol, Chloroform und Chloral die Phagozytose in vitro herabsetzen.

H. J. Hamburger⁶⁾ jedoch ist einer anderen Meinung und sagt, daß Chloroform $\frac{1}{2000}$, $\frac{1}{10\ 000}$ die Phagozyten paralyisiert, $\frac{1}{20\ 000}$ die Phagozytose erhöht, $\frac{1}{100\ 000}$ bedeutend, $\frac{1}{5\ 000\ 000}$ sichtbar, aber geringfügig, und er hat gleiche Resultate erzielt mit Benzin, Kampfer, Terpentin Alkohol, Chloral, Fettsäuren und Perubalsam, während das Verhältnis der Konzentrationen, welche die Phagozytose zu erhöhen vermochten, übereinstimmte mit demjenigen, welches zwischen den Fettlöslichkeiten dieser Substanzen bestand.

Wie wir gesehen haben, sind die Schlüsse verschiedener Autoren also weit verschieden. Mit Unterlassung kritischer Bemerkungen können dafür vielerlei Gründe vorhanden sein, z. B. die Verschiedenheit des Materials, mit welchem gearbeitet wurde usw., über welche Dinge aber nicht gesprochen werden soll. Ueber einen Faktor jedoch, der von bedeutendem Einfluß gewesen sein kann, habe ich mich auszulassen, und zwar über die angewandte Methode.

Das gebräuchliche Prinzip, um den Grad der Phagozytose zu bestimmen, ist das Leishman-Wrightsche. Es besteht in der Zählung der Körperchen, welche durch eine bestimmte Zahl (z. B. 100) weißer Blutzellen aufgenommen worden sind. Diese Zahl der Körperchen geteilt durch 100 stellt die Durchschnittszahl der Körperchen dar, welche durch einen Leukozyten aufgenommen wurden, welche Durchschnittszahl von Wright phagocytic count oder phagocytic index genannt worden ist.

Das von Hamburger verwendete Prinzip ist ein ganz anderes. Er zählt die aufgenommenen Teilchen nicht, bestimmt aber die Prozentzahl der Leukozyten, welche aufgenommen haben, welche Prozentzahl das Maß für den Grad der Phagozytose darstellt. Der Autor sagt in seiner Monographie³⁾ (S. 11, Kritik der Methode): „Um den Einfluß verschiedener Agentien auf das phagozytäre Vermögen zu ermitteln, wäre

es natürlich am rationellsten gewesen, den Einfluß der Agentien auf die Aufnahmefähigkeit jedes einzelnen Phagozyten zu ermitteln. Diese Methode stößt aber, jedenfalls wenn man genaue zahlenmäßige Resultate zu erzielen wünscht, auf kaum überwindliche Schwierigkeiten. Deshalb wählten wir eine andere Methode“ usw. Wir werden sehen, wie weit die von Hamburger angewandte Methode uns in den Stand setzt, einen Eindruck von der Größe der Phagozytose zu erhalten.

Was ist Phagozytose? Das Aufgenommenwerden von Körperchen durch zelluläre Elemente (in casu Phagozyten).

Wann ist die Phagozytose verstärkt oder vermindert worden durch die Wirkung gewisser Substanzen während einer bestimmten Zeit von Einwirkung? Wenn durch diesen Einfluß mehr resp. weniger Körperchen als ohne diesen Einfluß durch die weiße Blutzelle aufgenommen worden sind.

Es ist klar, daß die von Hamburger angewandte Methode uns nicht in den Stand setzt, einen zuverlässigen Eindruck von der Wirkung einer gewissen Substanz auf die Phagozytose zu erhalten. Mit dieser Methode werden wir denselben Grad der Phagozytose finden in allen Präparaten, in welchen die gleiche Prozentzahl von Leukozyten aufgenommen hat, obwohl die Phagozytose in solchen Präparaten erheblich verschieden sein kann.

Diese Methode ist imstande, uns bloß von diesem eventuellen Teil der fördernden (resp. vermindernenden) Wirkung einer gewissen Substanz auf die Phagozytose einen Eindruck zu verleißen, soweit diese Wirkung die Zahl der Leukozyten, welche aufnehmen, betrifft, während diese Methode uns weder in den Stand setzt, Rücksicht zu nehmen auf den Umfang der Phagozytose der Leukozyten, welche ohne den fördernden (resp. vermindernenden) Einfluß einer gewissen Substanz nicht aufnehmen würden (resp. aufnehmen würden), noch auf diese eventuelle Wirkung einer gewissen Substanz, welche den Umfang der Phagozytose der Leukozyten, welche auch ohne (resp. mit der betreffenden) die betreffende Substanz aufnehmen, fördern (resp. vermindern) kann, so daß diese Methode prinzipiell unrichtig ist.

Zur Erläuterung ein Beispiel: Wir wollen annehmen, daß wir zwei gleiche Proben mit Phagozyten vor uns haben, und lassen nun auf die eine Probe eine bestimmte Substanz einwirken. Wenn wir beispielsweise annehmen, daß wir mit einer phagozytosebefördernden Substanz zu tun haben, so kann diese Substanz: 1. die Zahl der aufnehmenden Phagozyten erhöhen, 2. die Phagozytose der Phagozyten, welche auch ohne die Wirkung dieser Substanz aufnehmen würden, erhöhen.

Diese letztere Wirkung nun bleibt, wenn wir mit der von Hamburger verwendeten Methode arbeiten, vollkommen verborgen. Wir finden z. B. im Kontrollpräparat 40 auf 100 Phagozyten, die aufgenommen haben, in dem Versuchspräparat z. B. 42 auf 100. Durch die Wirkung der Substanz haben also 2 Phagozyten mehr phagozytiert als im Kontrollpräparat.

Jedoch kann auch die Phagozytose der 40 Phagozyten, welche auch ohne die Wirkung dieser Substanz aufgenommen hätten, durch diese zugenommen haben, sodaß wir, nach dem Leishman-Wrightschen Prinzip arbeitend, im Kontrollpräparat auf 100 Phagozyten z. B. 40 phagozytierte Partikelchen finden, im Versuchspräparat aber 80, sodaß der phagozytäre Index des Kontrollpräparates $\frac{40}{100} = 0,4$, des Versuchspräparates $\frac{80}{100} = 0,8$ ist; mit anderen Worten, es hat ein Phagozyt im Kontrollpräparat 0,4, im Versuchspräparat 0,8 Partikelchen aufgenommen, sodaß die Phagozytose durch die Wirkung der verwendeten Substanz 100% gestiegen ist.

Nach der Methode von Hamburger arbeitend, finden wir im Kontrollpräparat 40 auf 100 Phagozyten, welche phagozytiert haben, im Versuchspräparat 42, sodaß hiernach eine Zunahme der Phagozytose von 5% (also praktisch keine Zunahme) zu verzeichnen wäre.

Es braucht wohl nicht weiter auseinandergesetzt zu werden, daß die mit dieser Methode erzielten Resultate unzuverlässig sind.

Nach einer kurzen Ueberlegung wird es klar sein, daß diese Methode beim Studium der Wirkung von Substanzen auf die Phagozytose nur in denjenigen Fällen ein richtiges Resultat zu zeitigen vermag, in welchen die prozentische Zunahme (bzw. Abnahme) der phagozytierenden Phagozyten genau die gleiche ist wie die prozentische Zunahme (bzw. Abnahme) der phagozytierten Partikelchen.

¹⁾ Phys.-chem. Untersuchungen über Phagozyten. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1912. — ²⁾ Journ. of infect. dis. 1909. — ³⁾ Internat. Zschr. f. phys. chem. Biol. 2. — ⁴⁾ Journ. of infect. dis. 1912. — ⁵⁾ Journ. of infect. dis. 1913. — ⁶⁾ Nr. 2871 Brit. med. journ. 1916.