

Zur Pathogenese der progressiven Paralyse.

Von

G. Steiner,

Assistent in Freiburg vom 1. Februar 1909 bis 1. Oktober 1909.

(*Eingegangen am 23. April 1925.*)

Die Heilbarkeit der progressiven Paralyse, die *Hoche* in einem Vortrag auf der Baden-Badener Versammlung im Jahre 1918 mit prophetischem Sinn in Aussicht stellte, scheint der Wirklichkeit näher gerückt. *Hoche* spricht sich in diesem Vortrag auch über die Möglichkeiten des Zustandekommens der progressiven Paralyse aus: „Denkbar wäre eine chemische Autonomie des Zentralnervensystems, die die Spirochäten unangreifbar macht, denkbar ein besonderer Capillarwiderstand des Plexus chorioideus und der Hirngefäße, denkbar eine besondere Unfähigkeit des Gehirns zur Bildung von Antikörpern, denkbar eine besondere Giftfestigkeit der metaluetischen Spirochäten.“

Was lehren uns die bis heute zutage geförderten Tatsachen? Das Tierexperiment hat, bei Affen und Kaninchen in umfassender Weise angewandt, unsere Kenntnis der Entstehungs- und Verlaufsbedingungen der Syphilis nach den verschiedensten Richtungen hin erweitert und die Erprobung chemotherapeutischer Methoden gewährleistet. Wir besitzen im Vergleich der Syphilis, insbesondere derjenigen des Nervensystems, mit benachbarten verwandten Infektionskrankheiten ein wertvolles Aufschlußmittel. Das klinische Studium der Syphilis in ihren frühen Stadien, besonders nach der Seite der Beteiligung des Nervensystems hin und die Anwendung der histopathologischen Forschungsrichtung bei progressiver Paralyse und Tabes dorsalis haben bedeutsame Ergebnisse gebracht, vor allem wenn wir den Nachweis des Erregers im Gehirn und die Topographie seines Vorkommens berücksichtigen. Schließlich dürfen wir in diesem Überblick die empirischen Arbeiten *Wagner-Jaureggs* zur Therapie der progressiven Paralyse nicht vergessen, der von den ersten Versuchen mit fiebererzeugenden Mitteln bis zu seiner heutigen erfolgreichen Therapie mit Malaria vorgeschritten ist. Alles in allem können wir sagen, daß außerordentlich viele wichtige Einzeltatsachen beigebracht sind, daß unsere Einsicht in die Pathogenese vertieft und das „Dogma der Unheilbarkeit“ bestätigt ist, so wie es *Hoche* schon im Jahre 1918 verlangt hat.

So darf es mir an dieser Stelle gestattet sein, als Gabe für die Festschrift unter Anführung noch nicht veröffentlichter Versuche des eigenen Laboratoriums das Problem der Pathogenese der progressiven Paralyse nochmals zu betrachten, die bereits gesicherten Erkenntnisse hervorzuheben und besonders auf die Lücken in unserem Wissen hinzuweisen.

I. Das Gehirn als abwehrschwaches Organ.

Wir fragen uns zunächst: wie verhält sich das Gehirn bei solchen Infektionskrankheiten, deren Erreger mit dem der Syphilis nahe verwandt ist? Schon im Jahre 1913 konnte von mir nachgewiesen werden, daß bei der Hühnerspirochäose ein Eindringen der *Spirochaeta gallinarum* in Ganglienzellen des Gehirns stattfindet, allerdings nicht im Sinne eines endocellulären Parasitismus, sondern die Spirochäten finden offenbar in den Zellen ihr Grab. Bei den Recurrensimpfungen der Paralytiker ließ sich in gemeinsamen Untersuchungen mit *Plaut* feststellen, daß die Spirochäten der afrikanischen Recurrens sehr bald in den Liquor eindringen und dort auffallend lange angesiedelt bleiben, jedenfalls länger, als noch akute Schübe der Krankheit auftreten. Besonders wichtig waren dann die Versuche von *Buschke* und *Króo*, die im Mäuseversuch zeigen konnten, daß das Gehirn der Mäuse noch lange Zeit Spirochäenträger ist, wenn die Krankheit klinisch abgeheilt und das Blut nicht mehr infektionstüchtig ist. Danach halten sich also die Recurrensspirochäten auffallend lange im Zentralnervensystem, jedenfalls länger als im Blut, und nach eigenen Versuchen mit meinem Mitarbeiter *Steinfeld* kann ich auch sagen, viel länger als in der Haut. Es ist anzunehmen, daß diese Hirnspirochäten *nicht mehr* in den *Blutbahnen des Gehirns* sich finden, sondern außerhalb derselben. Zu gleicher Zeit, in der das Tier immun ist gegen Einimpfungen der Recurrensspirochäten auch in stärksten Mengen, halten sich bei diesem Tier die Recurrensspirochäten von früher her im Gehirn und sitzen dort fest. Warum wohl? Man könnte daran denken, daß auch das Gehirn noch Träger von Immunwirkung wäre, daß aber die im Gehirn sich findenden Spirochäten hohe Rezidivstämme im Sinne von *Ehrlich* sind und deshalb immunfest geworden sind. Wie können wir dies prüfen? Zunächst durch Vergleich der Infektion mit Hilfe solcher Hirnspirochäten mit der gewöhnlichen Passageninfektion. Wenn wir solche spirochätenhaltige Hirne von „Immun“-tieren auf Mäuse überimpfen, so erzielen wir regelmäßig Angänge, gelegentlich mit etwas verlängerter Inkubationszeit, was wohl aber nur auf die verhältnismäßig geringe Anzahl der überimpften Spirochäten zurückzuführen ist und nicht auf die Immunfestigkeit der Hirnspirochäten. Denn diese, mit Immunserum desselben Tieres zusammen-

gebracht und auf gesunde Tiere überimpft, ergeben genau so wie die Kontrollen (Passagespirochäten mit dem gleichen Immunserum vermischt und überimpft) keine oder sehr abgeschwächte Infektionen. Wenn wir ferner den Versuch machen, ein spirochätenhaltiges Gehirn eines „Immuntieres“ auf seine Immunitätswirkung gewöhnlichen Passagespirochäten gegenüber zu untersuchen, und zwar aktiv und inaktiviert, so sehen wir, daß bei Zusammenbringung eines solchen Gehirns mit Passagespirochäten keinerlei Abschwächung oder Aufhebung der Entwicklung der Spirochäten in dem neugeimpften Tier stattfindet. Das Blut des gleichen Tieres aber, dessen Gehirn mit den Passagespirochäten zusammengebracht war, erweist sich als stark spirochätenhemmend oder mit anderen Worten, es zeigt eine stark immunisierende Wirkung im Tierkörper. Also können wir sagen, die Spirochäten halten sich wohl deshalb in der späteren Phase der experimentellen Recurrenserkrankung im Gehirn der Tiere auf, weil hier der abwehrschwächste, der immunschwächste Ort diesen Spirochäten gegenüber vorhanden ist. Das Gehirn ist demnach ein immunschwaches Organ. Und es ist noch weiter interessant, daß die Immunstoffe im Blute wohl vorhanden sein müssen, ohne daß sie in das Gehirnparenchym in wirksamer Form übertreten können. Es ist also hier eine *Grenzsperrre* vorhanden, über deren Ort wir uns noch im unklaren sind und deren physikalisch-chemische Einrichtung uns noch vollkommen unbekannt ist. Vielleicht ist es die Blutgefäßwand. Auch bei der Frühsyphilis sehen wir klinische Erscheinungen, die uns diese Abwehrschwäche des Gehirns beim Menschen vermuten lassen. Wir wissen heute, daß auch in der Frühperiode der Syphilis die Liquorinfektion häufig ist. Schon vor 12 Jahren habe ich durch Überimpfung von Liquor der Frühsyphilitiker die Pallida im Liquor nachweisen können. Aber auch die klinischen Erscheinungen und die serologisch-chemisch-cytologischen Befunde im Liquor bei der Frühsyphilis machen es wahrscheinlich, daß mit Ausnahme der abortiv Geheilten wohl bei jedem Syphilitiker zu irgendeiner Zeit seiner Frühsyphilis die Pallida in das Zentralnervensystem eindringt. In dieser Phase der Syphilis wird ja wohl die Abwehrreaktion überhaupt als noch recht wenig ausgebildet angesehen werden dürfen, und die Überschwemmung aller Organe mit den Krankheitskeimen wird uns hier nicht wundern. Man wird also sagen können, daß das Eindringen der Spirochäten in dieser Periode in das Zentralnervensystem noch nichts für das Vorhandensein einer Abwehrschwäche des Zentralnervensystems beweist. Dem ist gewiß zuzustimmen. In den Spätstadien der Syphilis aber, bei denen an gewissen Organen eine erhebliche Abwehrkraft sich äußert, zeigt sich das Gehirn sehr schwach in der Abwehr der in ihm vorhandenen und in ihm wuchernden Keime. Für die progressive Paralyse trifft es zweifellos zu, daß hier ein erheblicher Abwehrmangel besteht: Können

wir doch eine große Zahl virulenter Keime in die Haut einspritzen, ohne daß es hier zu einer Fortpflanzung der Keime kommt, während zu derselben Zeit im Gehirn die Spirochäten zu oft enormen Massen heranwuchern. Aber auch in der Frühsyphilis kennen wir die nicht zu seltene Erscheinung der Neurorezidive, die wohl zweifellos auf einer Wucherung der Spirochäten beruht. Und diese durch Wucherung von Spirochäten hervorgerufenen Neurorezidive, die unter dem Einfluß der Salvarsantherapie häufiger geworden sind als früher, sind wohl auch ein Hinweis darauf, daß schon in der sekundären Periode der Syphilis die Abwehrtendenzen nicht an allen Stellen des Körpers gleichmäßig sind, sondern daß es hier Gradunterschiede gibt und daß an gewissen Stellen gerade des Zentralnervensystems besonders abwehrschwache Punkte sich finden. Es ist wohl kein Zufall, daß auch bei der experimentellen Recurrenserkrankung des Paralytikers gelegentlich solche Recurrensneurorezidive zu beobachten sind, die gewöhnlich nicht während der ersten Anfälle, sondern erst später auftreten. Müssen wir doch gerade nach den Mäuseversuchen bei der Recurrenserkrankung auf eine Abwehrschwäche des Zentralnervensystems schließen. Wir dürfen also wohl sagen: Die Neurotropie der Spirochäten ist nur scheinbar; in Wirklichkeit ist die Nervensubstanz spirochätotrop, weil sie eben im Vergleich zu anderen Körperteilen abwehrschwach ist.

Ist diese Abwehrschwäche einer Immunschwäche gleichzusetzen oder mit anderen Worten, werden spirochätenabtötende und fortlaufungshemmende Stoffe vom Zentralnervensystem kaum oder überhaupt nicht gebildet? Bei den Spirochätenkrankheiten hat die Untersuchung der Immunitätsvorgänge insofern bisher eigentlich nur ein negatives Resultat gebracht, als echte Antikörper im oben definierten Sinn bei der Syphilis in allen ihren Stadien sicher nicht vorhanden sind. Weder läßt sich mit dem Serum der erkrankt Gewesenen oder noch Kranken eine Immunisierung gegen Neuinfektion erreichen, noch zeigen sich agglutinierende, agglomerierende oder virulizide Stoffe im Serum. Die Recurrenserkrankheit unterscheidet sich insofern von der Syphilis, als durch Einspritzung von Immunserum eine Abschwächung der schon vorhandenen Infektion zu erzielen ist und durch Injektion einer Mischung von Immunserum und frischen Passagespirochäten eine Aufhebung oder erhebliche Abschwächung der Infektion erfolgt. Bei der Syphilis ist dies nicht der Fall. Dagegen lassen sich bei der Hühnerspirochäose mit dem Immunserum Infektionen verhindern, es zeigen sich deutliche agglomerierende und abtötende Stoffe. So sehen wir also ein recht verschiedenes Verhalten der Spirochätenkrankheiten. Immerhin stehen die Immunitätsverhältnisse bei Recurrens der Syphilis näher als diejenigen der Hühnerspirochäose. Allen drei Krankheiten aber ist gemeinsam, daß durch Einspritzung der Keime in das er-

krankte oder erkrankt gewesene Tier eine Neuinfektion, die denselben Verlauf wie die frische Infektion nimmt, nicht mehr erreichbar ist. Bei der Hühnerspirochätose gelingt es nach Ablauf der Erkrankung überhaupt nicht mehr irgendeinen Angang zu erzielen; hier liegt wohl ein absolutes Immunitätsstadium vor. Bei der Recurrenserkrankung ist eine Superinfektion im Sinne der Fortpflanzung des Virus im Tierkörper möglich, wenn die Erstinfektion schwach oder wenn die Erstinfektion durch therapeutische Mittel in einem gewissen Stadium des Spirochätenwachstums coupiert war. Bei der Syphilis ist zweifellos eine Superinfektion in gewissen Stadien recht leicht möglich, so z. B. in frühen primären Stadien; im sekundären und tertiären Stadium dagegen zeigen die Impfekte, wenn Angänge überhaupt möglich sind, gewisse Besonderheiten; wie es sich mit der Superinfektionsmöglichkeit im Latenzstadium verhält, wissen wir nicht, dagegen dürfen wir wohl für das Spätstadium in Form der progressiven Paralyse und wohl auch der Tabes die Möglichkeit der Superinfektion ablehnen. Es sind also zweifellos bei allen den genannten Spirochätenkrankheiten Immunitätsvorgänge vorhanden: bei der Hühnerspirochätose etwas, was wie absolute Immunität aussieht, bei der Syphilis eine „Infektionsimmunität“ im Sinn *Uhlenhuths*, wobei die Immunität nur so lange besteht, als die Krankheit vorliegt, und bei der Recurrenserkrankung vielleicht ein Zwischenstadium zwischen der Infektionsimmunität der Syphilis und der absoluten Immunität der Hühnerspirochätose. Durch Parabioseversuche (gemeinsame Versuche mit *Steinfeld*) konnte bei der experimentellen Recurrens gezeigt werden, daß das in seinem Gehirn noch Spirochäten beherbergende Immuntier auf den ursprünglich gesunden Partner die Immunität bis zu einem gewissen Grade überträgt, ohne daß eine Spirochäteninfektion des ursprünglich gesunden Partners erfolgt. Das Gehirn eines solchen Tieres erwies sich als spirochätenfrei; hier kommt es also zu einer Übertragung der Immunität ohne Infektion. Mit Immunserum allein ist die Erzielung einer solchen Immunität wohl nicht möglich (vgl. die Versuche von *Krantz*), jedoch gebe ich zu, daß es sich hier um quantitative Verschiedenheiten und nicht um prinzipielle Unterschiede handeln kann. Diese recht komplizierten Immunitätsverhältnisse bei der Recurrens und bei der Syphilis noch weiter zu studieren und tiefer in ihren Mechanismus einzudringen, ist eine wichtige Aufgabe. Wissen wir doch gar nicht, wie der Untergang der in das „Immuntier“ eingespritzten Keime stattfindet. Nach Versuchen mit *Steinfeld* darf ich annehmen, daß die in das Recurrenseimmuntier intrakardial eingespritzten Spirochäten nicht sofort zugrunde gehen; es gelang nämlich bei Abimpfung von $\frac{1}{4}$ Stunde zu $\frac{1}{4}$ Stunde aus dem Schwanzblut solcher mit frischen Spirochäten versehener Immuntiere noch eine gewisse Zeitlang Spirochäten biologisch nachzuweisen. Wir

müssen wohl überhaupt prinzipiell zwei Einwirkungen der Abwehr voneinander unterscheiden, die Hemmung der Fortpflanzung der Keime und ihre Abtötung.

Wenn wir auch über die Immunitätsvorgänge noch recht wenig unterrichtet sind, so können wir doch bezüglich des Gehirns sagen, daß seine Organimmunität bei der Recurrens und wohl auch bei der Syphilis die denkbar schwächste ist, wobei dahingestellt bleiben muß, ob es sich nur um eine äußerst schwache Eigenproduktion von Immunstoffen oder um eine eigenartige Grenzsperre für die sonst im Körper zirkulierenden Abwehrstoffe oder um beides handelt.

II. Die Haut als abwehrstarkes Organ.

Immer schon war auffällig, daß beim Paralytiker Einimpfungen syphilitischen Materials keinerlei syphilitische Effekte ergaben. Erst neuerdings hat wieder *H. W. Siemens* eine große Reihe von Einimpfungen (65 bei 16 Paralytikern und 3 Tabikern) syphilitischen Materials in die Haut der Paralytiker vorgenommen, durchweg mit negativem Erfolg. Es ist mir bekannt, daß auch an anderen Stellen solche Versuche gemacht worden sind; ich selbst habe mehrfach derartige Experimente vorgenommen ohne irgendeinen positiven Erfolg. Auch Einimpfungen von außerordentlich stark spirochätenhaltigen Kaninchenschankern haben nur das Eine ergeben, daß in den nachträglich exzidierten Schankerstückchen die Spirochäten untergegangen waren (gemeinsame Versuche mit *Steinfeld*). Bisher ist mir nur der eine von *Jahnel* in einer Diskussionsbemerkung Oktober 1924 berichtete Fall bekannt geworden, wo ein außerordentlich stark mit Salvarsan behandelter Paralytiker, dessen früher positive serologische Reaktionen von Serum und Liquor negativ geworden waren, bei Einimpfungen spirochätenhaltigen Materials zwei kleine, spirochätenhaltige Impfeffekte am Arm bekommen hatte. Wenn man von diesem Ausnahmefall, auf dessen Deutung wir noch zurückkommen müssen, absieht, so darf wohl eine erhebliche Abwehrstärke der Haut des Paralytikers gegen die Syphiliskeime angenommen werden. Um so merkwürdiger ist es, daß bei Zusammenbringung von Spirochäten mit Hautextrakt von Paralytikern im Reagensglas keinerlei Einwirkung auf die Spirochäten erkennbar war (*Blum*, sowie *Siemens* und *Blum*). Es wäre natürlich vollständig verkehrt, wollte man aus diesem Reagensglasversuch die starke Hautimmunität des Paralytikers ablehnen, zeigen sich ja auch beim Zusammenbringen des Recurrensimmunserums mit den Recurrensspirochäten *in vitro* keinerlei agglomerierende oder abtötende Wirkungen. Und doch wirkt das Immunserum mit den Spirochäten zusammen in den Tierkörper gebracht außerordentlich stark infektionsabschwächend oder infektionshemmend.

Betrachten wir nunmehr, was in unserem Laboratorium über die Abwehrkraft der Haut bei der experimentellen Recurrens festgestellt werden konnte! Hautextrakte von Immuntieren zusammengebracht mit virulenten Recurrensspirochäten haben zweifellos eine abschwächende Wirkung auf den Verlauf der Infektion, obwohl im Reagensglas keinerlei schädigender Einfluß auf die Spirochäten festgestellt war. Auch die subcutane Einfügung von großen Stücken Haut der Recurrensmuntiere (wobei selbstverständlich die Recurrensmunität nur bedeutet, daß Recurrenssnachimpfungen immer negativ verlaufen sind, obwohl diese Recurrensmuntiere noch Spirochätenträger im Gehirn sind) hat ergeben, daß so vorbehandelte Tiere einen abgeschwächten Verlauf ihrer Recurrensinfektion zeigten. Von besonderem Interesse wären nun gewiß Versuche zur Feststellung, in welchen Schichten der Haut die infektionshemmenden und abschwächenden Stoffe sitzen. Wir haben zu diesem Zweck Implantationen von Haut der Immuntiere auf gesunde gemacht und dann diese Tiere stark infiziert, um zu sehen, ob in das Implantat und in welche Schichten desselben die Spirochäten eindringen. Selbstverständlich wurden Kontrollen von Implantation von Normalhaut auf ebenfalls gesunde Tiere vorgenommen. Die Versuche sind noch nicht abgeschlossen, sie scheinen aber kein deutliches Ergebnis zu haben, insofern das Implantat sowohl der Normalhaut wie der Immunhaut kein Eindringen von Spirochäten erkennen läßt. Interessanter und beweisender ist folgender Versuch: die Haut eines völlig entbluteten Immuntieres wird enthaart und soviel mit dem dazu gehörigen subcutanen Gewebe abpräpariert, daß die Bildung eines größeren Hautbeutels möglich ist. Auf den Boden dieses Hautbeutels wird ein Stückchen stark spirochätenhaltige Leber einer Maus auf der Höhe der Infektion eingeführt und das Beutelchen an der Spitze vollkommen verschnürt. Dann wird dieses Beutelchen einem gesunden Tier unter die Rückenhaut gebracht und unter Tabaksbeutelnahrt ohne Berührung und Durchstechung des Beutelchens fest eingefügt. In ganz derselben Weise wird aus Normalhaut ein Beutelchen verfertigt und ebenso einem gesunden Tier eingeführt. Zur Kontrolle wird ein Stückchen derselben Leber (ohne Beutelchen) einem dritten gesunden Tier unter die Rückenhaut gebracht. Die Beutelchen sind so gelagert, daß das oberste Stück in Form eines Höckers frei aus dem Rücken herausragt und vollständig nach oben verschlossen ist; die oberste Epidermisschicht der entnommenen Haut liegt nach außen, das subcutane Gewebe nach innen. Hierbei zeigt sich nun das überraschende Ergebnis, daß bei dem Tier, dem der Immunhautbeutel eingeführt war, keine Recurrensinfektion zustande kam, während die beiden anderen Tiere fast zu gleicher Zeit krank wurden und eine Vollinfektion darboten. Was ist hieraus zu schließen? Zunächst einmal,

daß der Durchgang von Spirochäten durch implantierte Haut, selbst wenn diese noch nicht eingehüllt sein kann, stattfindet. Die Recurrensspirochäten sind also imstande, mit Umgehung der Blutbahn einen außerordentlich weiten Weg zurückzulegen. Viel wichtiger aber ist die Deutung des negativen Versuchs bei dem Immunhautbeutelchen. Man könnte der Meinung sein, daß die Wirkung der in den Körper des Tieres aus der Immunhaut übergegangenen Stoffe allenthalben so stark ist, daß die Spirochäten, die das implantierte Immunhautbeutelchen durchdringen, nicht mehr sich fortpflanzen können und zugrunde gehen müssen. So müßten, wäre das richtig, zu irgendeiner Zeit aus dem Blut des Immunhautbeutelchentieres die Recurrensspirochäten biologisch wieder heraus zu züchten sein. Das war aber, wie durch den Versuch nachgewiesen werden konnte, nicht der Fall; die Überimpfung von Blut aus diesem Tier blieb negativ. Außerdem müßte, nachdem das Beutelchen entfernt und sofort eine Überimpfung von Recurrensspirochäten auf das Immunhautbeutelchen gemacht ist, eine Immunwirkung insofern sich noch zeigen, als die Neuinfektion schwach oder gar nicht angenen dürfte. Dies erfolgte aber auch nicht, das Tier zeigte dieselbe hohe Infektion wie die Kontrolle. Damit ist eigentlich mit großer Wahrscheinlichkeit bewiesen, daß die Immunhaut des Beutelchens selbst als Grenzsperrre wirksam ist und die in der Mäuseleber vorhandenen Spirochäten durch die Immunhaut nicht hindurchtreten können. Von der eingeführten Leber war überdies nach Entfernung des Beutels in diesem nichts mehr vorzufinden. Also, trotzdem das Immunhautstück, das zur Verfertigung des Beutelchens verwendet wurde, nicht genügte, um die Immunität auf das Tier in starkem Maße zu übertragen, war es den in das Beutelchen eingeschlossenen Spirochäten doch nicht möglich, die Grenzsperrre der Immunhaut zu passieren: es zeigte sich also hier die Immunitätswirkung der Haut in einer ganz besonderen Weise. Natürlich wäre es außerordentlich interessant, wenn man diese Versuchsanordnung auf die Syphilis übertragen könnte, wenn man etwa ebenso wie bei den Recurrenshautbeuteltieren mit der Haut von experimentell-syphilitischen Kaninchen Beutelchen verfertigen, in sie hinein etwa Stückchen eines Kaninchenhodenschanks bringen und nun diese Beutelchen mit den entsprechenden Kontrollen gesunden Kaninchen einfügen könnte. Solche Versuche scheitern aber an der verhältnismäßig großen Eiterungstendenz der Kaninchenhaut und auch an dem recht unübersichtlichen Verlauf der Kaninchensyphilis. Man müßte natürlich solche Versuche auch auf die Paralytikerhaut ausdehnen, und es scheint mir außerordentlich wahrscheinlich, daß hier die Paralytikerhaut zum Unterschied von normaler Haut sich ganz ähnlich verhalten würde wie die Immunhaut des Recurrenstieres.

Man könnte einwenden, die die Recurrensinfektion abschwächende

und hemmende Wirkung der Haut beruhe doch nur darauf, daß selbst bei gründlichster Entblutung der Tiere immer noch Serum und Lymphe in der Haut vorhanden sei, die die abschwächende Wirkung bedinge, und tatsächlich zeigt sich bei paralleler Prüfung von Serum und Haut des gleichen Tieres auf infektionsabschwächende Wirkung das Serum der Haut überlegen. Aber doch nicht so, daß bei Berücksichtigung der Mengenverhältnisse die abschwächende Wirkung der Haut allein auf die in ihr noch vorhandenen Blut- und Lymphflüssigkeiten zu beziehen wäre. Wir müssen bei der Recurrenserkrankheit auch der Haut selbst, wenn erst die Infektion einige Zeit überstanden ist, eine infektionsabschwächende Wirkung zubilligen. Die Auffassung, daß die Recurrenserkrankung eine reine Blutinfektion ist, ist ja schon lange nicht mehr haltbar, insbesondere seitdem das Vorhandensein der Spirochäten im Parenchym des Gehirns und der inneren Organe aufs äußerste wahrscheinlich gemacht ist, zu einer Zeit, wo das Blut keinerlei Infektionskeime mehr enthält. Insofern ist die Recurrenserkrankung sehr in die Nähe der Syphilis gerückt, nur daß bei der Syphilis die Vermehrung der Spirochäten im Blut wahrscheinlich keine Rolle spielt, sondern bei ihr zunächst die Lymphwege und die Haut die Stätten der Spirochätenvermehrung sind. Bei der offenen Kommunikation zwischen Lymphe und Blut ist es natürlich selbstverständlich, daß zu gewissen Zeiten die Syphilisspirochäten auch im Blut auftreten müssen. Von besonderem Interesse sind ja die Versuche, auf intravenösem Wege beim Kaninchen Syphilisinfektionen zu erzielen, und hier sehen wir nicht zu selten — es sind dies Versuche, die *Uhlenhuth* und *Mulzer* bereits im Jahre 1910 bei Kaninchen mit positivem Erfolg ausführten und die ich selbst 1914 und auch nach dem Kriege wiederholt bestätigen konnte — beim Kaninchen positive Angänge, die sich bemerkenswerterweise in oder unter der Scrotalhaut in Form außerordentlich spirochätenreicher Verdickungen oder sogar primäraffektähnlicher ulcerierender Knoten ergaben. Gelegentlich finden sich dann auch an anderen Prädilektionsstellen der Haut der Kaninchen syphilitische Manifestationen infolge der intravenösen Einimpfung. Man kann sich bei diesen Ergebnissen des intravenösen Versuchs des Eindruckes nicht erwehren, daß den Spirochäten eine gewisse Organaffinität zukommt, daß sie die Blutbahn verlassen, weil sie in ihr nicht den richtigen Nährboden finden, und daß sie möglichst weit vom Zentrum der Pulsation abgelegene Stellen bevorzugen. Jedoch ist diese Annahme noch rein hypothetisch, dagegen ist die vorzugsweise Lokalisation in der äußeren Peripherie auch bei intravenöser Einimpfung nicht zu bestreiten. Wir werden später hierauf noch zurückzukommen haben.

Worauf diese Organaffinität der Spirochäten im Versuch der intravenösen Einimpfung beim Kaninchen beruht, wissen wir nicht. Die

Abwehrvorgänge können jedenfalls hierbei keine Rolle spielen, wie ja überhaupt in den frühen Stadien der Syphilis die Bildung von Gegenstoffen gegen die Spirochäten offenbar noch recht schwach ist und erst im Laufe der Infektion immer mehr zunimmt. Superinfektionen der Haut, besonders der Scrotalhaut, bei schon lange Zeit latent syphilitischen Kaninchen (über 2 Jahre) haben keinerlei positiven Impferfolg mehr ergeben, während Kontrollen stark angingen (Versuche mit *Steinfeld*). Auch hier also eine deutlich ausgesprochene Hautimmunität! Nur braucht sie vielleicht beim Kaninchen ziemlich lange Zeit zur Ausbildung.

Bei der menschlichen Syphilis wäre es natürlich von außerordentlicher Bedeutung festzustellen, wie die starke Hautimmunität bei progressiver Paralyse und Tabes dorsalis zustande kommt. Insbesondere wäre es höchst wertvoll zu wissen, ob in der Latenzperiode der Syphilis die Haut sich ähnlich oder gleich verhält wie zur Zeit der ausgebrochenen Paralyse und Tabes. Gerade die Latenzperiode der Syphilis vor dem Ausbruch der progressiven Paralyse kennen wir aber noch viel zu wenig, um überhaupt etwas Sicheres über die Hautimmunität während dieser Zeit im Vergleich zur späteren aussagen zu können.

Fassen wir zusammen: aus den Darlegungen im ersten Abschnitt hat sich ergeben, daß das Gehirn ein abwehrschwaches Organ ist; aus den Feststellungen des zweiten Abschnittes müssen wir, zum mindesten bei der progressiven Paralyse, eine außerordentlich starke Hautimmunität annehmen.

III. Beziehungen zwischen Hirn und Haut.

Im Wirt der Spirochäten zur Zeit der progressiven Paralyse besteht ein erheblicher Antagonismus: das Hirn ist abwehrschwach, die Haut abwehrstark. Wie ist dieser Antagonismus zu erklären, wo doch durch die Leitungsbahnen des Blutes und der Lymphe ein beständiger Austausch zwischen den Gewebssäften und den Gewebszellen anzunehmen ist? Wenn dieser Austausch ohne irgendeine Hemmung möglich wäre, dann müßte von den Orten stärkster Abwehrstoffproduktion an die Stellen der schwächsten Bildung eine ständige Abgabe von Abwehrstoffen stattfinden, so lange bis das Gefälle sich ausgeglichen hat. Dann könnten auch an den Orten der schwächsten Abwehrbildung die Spirochäten, selbst wenn sie nicht zugrunde gingen, doch wenigstens sich nicht fortpflanzen und nicht zu den enormen Mengen heranwuchern, wie wir sie in Fällen sehr akuter Paralysen zu sehen gewöhnt sind. Also muß die Zufuhr von Abwehrstoffen zum Gehirn unterbunden oder erheblich abgeschwächt sein. Kommen diese Abwehrstoffe aus der Haut, so könnte die Möglichkeit vorliegen, daß die Abwehrstoffe so stark an die Haut gebunden sind, daß ihre Abgabe überhaupt

nicht möglich wäre. Dies scheint aus verschiedenen Gründen nicht der Fall zu sein. Wir dürfen nämlich auch in der Blutbahn Abwehrstoffe vermuten: trotz größter Spirochätenwucherung im Gehirn sehen wir in der Blutbahn keine Parasiten, und auch Impfungen mit Blut der Paralytiker sind nur in den allerseltesten Fällen positiv ausgefallen. Bei der experimentellen Modellerkrankung hierzu, bei der Recurrens, ist das Blut Träger stärkster Abwehrwirkung, während sie im Gehirn fehlt und hier die Spirochäten persistieren. Es läßt sich demnach wohl annehmen, daß aus der Haut des Paralytikers die Abwehrstoffe in die Blut- und Lymphbahnen kommen. Warum kommen sie aber nicht an die im Gehirn sich findenden Spirochäten heran?

Wenn wir die Ansammlungen der Spirochäten im Gehirn des Paralytikers mikroskopisch betrachten, so fällt uns zweierlei auf: erstens einmal das Vorkommen der Spirochäten vorzugsweise in der grauen Rinde. Selbst bei dichtesten Spirochätenherden sehen wir einen fast geometrisch genauen Abschluß des Spirochätenvorkommens an der Rindenmarkgrenze. Nur die Rinde enthält die Keime (ich bin mir dabei wohl bewußt, daß auch noch an anderen Hirnstellen, Kleinhirn, Meningen, subcorticale Ganglien usw. die Spirochäten vorkommen, jetzt handelt es sich ja nur um die Darstellung der hauptsächlichsten Lokalisationen), das Mark ist keimfrei. Zweitens: die Blutgefäßlumina sind auch bei stärkster Überschwemmung des Hirnparenchyms mit Spirochäten von ihnen frei. Es ist auffällig, wie ganz nahe an der Gefäßwand ein ungeheuer dichter Schwarm von Spirochäten sitzen kann, ohne daß eine einzige im Gefäßlumen nachweisbar ist. Und genau daselbe trifft für die Nervenzellen zu. Wir finden unter Umständen eine Ansammlung von Spirochäten um die Ganglienzellperipherie herum, ohne daß auch nur eine einzige eindringen würde. Ich selbst habe nicht zu selten solche Bilder gesehen. Wie ist diese Verschonung zu erklären? Haben wir an den von Spirochäten verschonten Stellen eine besonders starke Gegenstoffbildung zu vermuten? Für das Blut ist wohl anzunehmen, daß die aus der Haut und vielleicht aus anderen gegenstoffbildenden Teilen des Organismus stammenden und im Blut vorhandenen Abwehrstoffe eine Einwanderung der Spirochäten aus dem abwehrschwachen Hirnparenchym in das Blutgefäßlumen verhindern. Aber wie läßt sich das Freibleiben der Nervenzellen deuten? Sind hier wirklich Abwehrstoffe in den Nervenzellen vorhanden und sind diese an Ort und Stelle gebildet, das heißt also im chemischen Mechanismus der Nervenzelle herausgearbeitet oder kommen sie von außen in die Nervenzelle hinein? Eine Entscheidung dieser Frage ist zur Zeit völlig unmöglich. Wir wissen noch nicht einmal, ob tatsächlich die Nervenzellen im Verhältnis zum übrigen Parenchym des Rindengraues abwehrstoffreicher sind.

Nehmen wir einmal an, die Nervenzelle sei an Abwehrstoffen außerordentlich reich, und diese Stoffe seien chemisch oder physikalisch stark an die Nervenzelle verankert, so werden sie einen Einfluß auf das Wuchernde der Spirochäten im übrigen Nervenparenchym nicht ausüben können, und man wird bei der mikroskopischen Betrachtung die Nervenzelle von Spirochäten frei sehen müssen. Das ist nun bei der Paralyse tatsächlich der Fall. Damit ist natürlich das Vorhandensein von Gegenstoffen in den Nervenzellen keineswegs bewiesen. Es kann durchaus eine der Pallida immanente Eigenart sein, daß sie auch ohne irgendwelches Vorhandensein von cellulären Abwehrstoffen den Aufenthalt in den Zellen ganz generell nicht und in den Nervenzellen am allerwenigsten liebt. Wissen wir doch, daß die Spirochaeta pallida einen endocellulären Parasitismus überhaupt nicht zeigt. Ich weiß wohl, daß von *E. Hoffmann* u. a. eine Einwanderung von Spirochäten in manche Körperzellen nachgewiesen worden ist; es handelt sich aber hierbei um ein recht seltenes Vorkommnis, und von einem echten endocellulären Parasitismus kann keinesfalls die Rede sein. Das Rindengrau scheint im allgemeinen gegenüber dem Markweiß eine andere Stellung bei der Bindung von Giften einzunehmen. Die hier einschlägigen Versuche sind allerdings noch recht spärlich. Wir wissen nur, daß das Tetanus- und andere Toxine (Botulismustoxin) durch die Nervensubstanz gebunden werden und daß beim Tetanustoxin die graue Substanz ein stärkeres Bindungsvermögen aufweist als die weiße (Versuche von *Dönnitz*, *A. Marie*). Also auch hier ein beachtenswerter Unterschied, der in der verschiedenen Struktur des Rindengraues gegenüber dem Markweiß bedingt sein muß. Da liegt es ja dann recht nahe, den außerordentlichen Reichtum der Rindensubstanz an Nervenzellen hierfür verantwortlich zu machen. Wenn es nun richtig wäre, daß die graue Substanz des Gehirns die Abwehrkörper gegen die Spirochäten stärker bindet als die weiße, dann müßte erstens einmal die Spirochäte sich diese abwehrschwächsten Stellen des Rindengraues zu ihrem bevorzugten Zufluchtsort wählen. Und zweitens könnte sie hier, wenn immer wieder die auf den Leitungswegen herangeschafften Abwehrstoffe an das Grau oder bestimmte Stellen desselben gebunden würden, schließlich auch wieder zur Wucherung kommen. So könnte also der Antagonismus zwischen Haut und Hirn doch eine pathogenetische Bedeutung für die Paralyse haben: das an und für sich gewissen Schwankungen unterworfenen Verhältnis zwischen Abwehrstoffmangel des Gehirns und Abwehrstoffstärke der Haut könnte in den späteren Phasen des syphilitischen Prozesses sich noch erheblicher zuungunsten des Gehirns bzw. bestimmter Stellen desselben verändern, es käme so zum Ausbruch der progressiven Paralyse. Freilich ganz befriedigend ist dieser Erklärungsversuch nicht, und zwar deshalb nicht, weil wir die

Spirochäteninaktivität im Gehirn vor der Paralyse so nicht recht verstehen können. Wir werden nämlich wohl mit einer gewissen Berechtigung annehmen dürfen, daß die Spirochäten schon in einem recht frühen Stadium der Syphilis in das Gehirn eindringen, daß eine große Zahl von ihnen wieder zugrunde geht und nur ein Teil sich erhält, aber inaktiv bleibt. Warum es dann aber plötzlich wieder zu einer enormen Fortpflanzung kommt, das ist eine der noch nicht gelösten Grundfragen der Paralyseentstehung. Über das Problem der Syphilislatenz wissen wir ja überhaupt recht wenig. Wir können nur sagen, zu den Eigentümlichkeiten der Syphilis im allgemeinen gehört eine monate-, jahre- oder sogar jahrzehntelange Latenz zwischen den Wiederausbrüchen der Krankheit. Und wir dürfen weiter annehmen, daß die Syphilislatenz parallel geht mit einem biologischen Zyklus im Fortpflanzungsgeschäft des Parasiten: Ruhezeiten der klinischen Erscheinungen entsprechen inaktiven Phasen der Spirochätenfortpflanzung. Rezidive sind der gesteigerten Fortpflanzungsenergie der Krankheitskeime zuzuschreiben. Auch darüber ist heute wohl ziemliche Einigkeit vorhanden, daß die Spätrezidive der Syphilis fast immer von *lokalpersistierenden* Spirochäten ausgehen. Das Wiederaufflackern der Spirochätenfortpflanzung geht von solchen Spirochäten aus, die von früher her an Ort und Stelle zurückgeblieben sind. So dürfen wir wohl auch für das Gehirn eine Persistenz der Spirochäten aus den frühen Stadien der Infektion annehmen und weiter folgern, daß diese lokal persistierenden Spirochäten die Stammväter der späteren Spirochätenchwärme im Gehirn des Paralytikers sind. Warum es aber zu einer ganz bestimmten Zeit zu dieser enormen Steigerung der Fortpflanzungsenergie der Spirochäten im Gehirn des Paralytikers zu Beginn seiner Krankheit kommt, ob vielleicht aus inneren Gesetzmäßigkeiten der Spirochätenentwicklung heraus oder infolge einer Änderung der äußeren die Spirochäten umgebenden Verhältnisse im Sinne einer weiteren Abnahme der Abwehrreaktion oder ob vielleicht beides eine Rolle spielen mag, darüber wissen wir nicht das Geringste. Wir können nur soviel sagen, daß die dauernde Inaktivität der noch vorhandenen Spirochäten wohl zweifellos mit auf Einflüsse von außen her, also auf die Niederdrückung durch Abwehrstoffe, zu beziehen ist. Je mehr Abwehrstoffe herangebracht werden können, desto leichter ist die Niederhaltung der Fortpflanzung. Damit ist wohl die Inaktivität der noch persistierenden Spirochäten im vorparalytischen Gehirn erklärt. Aber die plötzlich wiedergewonnene Fortpflanzungsenergie beim Ausbruch der Paralyse ist vor wie nach unerklärlich. Es könnte ja auch sein, daß eine Gewöhnung der inaktiv persistierenden Spirochäten eintritt, die es ihnen nach Ablauf einer gewissen Zeit trotz Aufenthaltes in einem recht ungünstigen Nährboden ermöglicht, sich zu vermehren. Auf der anderen Seite sehen wir bei fast allen Spiro-

chätenkrankheiten einen eigentümlichen biologischen Vermehrungsprozeß, der bis zu einer außerordentlich großen Zahl von Keimen führt. Das Ende dieser Vermehrung stellt die Agglomeration dar, bei der wir Zusammenballung von Spirohäten bis zu dichtesten Knäueln und Sternen beobachten können, und zwar bei der Hühnerspirochäose und bei den Recurrensspirochäosen als gesetzmäßiges Verhalten. Solche Agglomerationen sehen wir nun auch bei der riesigen Spirohätenvermehrung des Paralytikergehirns. Das, was *Jahnel* u. a. als Bienen schwärme beschrieben haben, ist nichts anderes als ein solcher Agglomerationsprozeß. Auch im Kaninchenhoden habe ich vielfach derartige Agglomerationen beobachtet; sie finden sich aber auch in einem rein flüssigen Medium, z. B. in Kulturen. Die Einrollungs- und Verklumpungsformen, die *Henning* in unserem Laboratorium bei Recurrens studiert hat, und die bei der Paralyse im Gehirn auch an der Pallida nicht selten beobachtet werden können, lassen sich dann gut als Autoagglomerationen deuten. Worauf diese Neigung zur Vermehrung bis zur Agglomeration und dann zur Verklebung in einem bestimmten Stadium beruht, wissen wir nicht; es könnte ganz gut der der Spirohäte immanente Entwicklungs- und Untergangstypus sein, und äußere Einflüsse brauchen hierbei nicht wirksam zu sein. Jedenfalls wäre es außerordentlich wichtig, die Bedingungen dieser Agglomerationsvorgänge besser zu kennen.

Wir haben früher in unseren Ausführungen festgestellt, daß eine eigentümliche Grenzsperrre zwischen der Blutbahn und dem Gehirnparenchym besteht hinsichtlich des Übertritts von Abwehrstoffen, eine Grenzsperrre, die wir in die Blutgefäßwand verlegt haben, und wir haben soeben davon gesprochen, daß eine Bindung der Abwehrstoffe an die Ganglienzellen erfolgen könnte, die natürlich einen Übertritt der Abwehrstoffe aus der Blutbahn in das umgebende Gewebe und vor allem in die Nervenzellen hinein zur Voraussetzung hätte; damit wäre die Annahme der Grenzsperrre für die Gegenstoffe hinfällig gemacht. Eine Entscheidung nach der einen oder anderen Richtung ist zur Zeit nicht möglich. Man könnte sich auch vorstellen, daß es sich lediglich um quantitative Unterschiede handle, daß zwar das Gehirn selbst zu der Produktion von Abwehrstoffen nicht fähig wäre, daß aber von außen her Gegenstoffe herangeschafft würden, deren Zufuhr aus bis jetzt noch nicht zu erklärenden Gründen ungenügend wäre. Man könnte dann die Anschauung, wie sie sich *Ehrlich* bezüglich der Ausbildung der Rezidivstämme gebildet hat, zu Hilfe nehmen und sagen: die zur Ernährung des Spirohätenorganismus nötigen Rezeptoren (Nutriceptoren) werden durch die Abwehrstoffe gleichsam wie durch Verschlußkappen abgeschlossen. Je größer die Menge der Abwehrstoffe ist, desto wahrscheinlicher ist die völlige Abtötung der Krankheitskeime. Bei schwächerer Zufuhr von Abwehrstoffen ist noch ein gewisses Leben, eine „Vita mi-

nima“ möglich, und unter dem Einfluß dieser erfolgt die Mutation, die „also ausschließlich auf Hunger des Protoplasmas zurückzuführen wäre“, unter dessen Einfluß neue potentielle Anlagen des Keimes zur Entfaltung kämen. Aber auch damit ist die *Plötzlichkeit* der Wandlung der vitalen Energie der Spirochäten nicht erklärt. Ist dies aber nicht der Zeitpunkt, in dem die Paralyse beginnt? Wir würden unter Zugrundelegung der *Ehrlichschen Hypothese* einen langsam progredienten Verlauf und einen schleichenden Beginn der progressiven Paralyse viel verständlicher finden, als einen plötzlichen Ausbruch und remittierenden Verlauf. Ich weiß wohl, daß es Fälle der ersten Art gibt, häufiger sind aber die akut ausbrechenden und in Phasen verlaufenden. Sind wir aber schon in der Lage, für jedes Stadium der Paralyse und für jede Verlaufsart derselben den entsprechenden biologischen Abschnitt in der Entwicklung oder im Untergang des Erregers nachzuweisen? Gewiß nicht! Hier fehlt noch viel. Deshalb dürfen wir auch nicht den Paralysebeginn mit dem Zeitpunkt des Aufhörens der Spirochätenaktivität und des Auftretens der neu gewonnenen Fortpflanzungsenergie identifizieren. Eines ist vielleicht annehmbar: für die sonstigen klinischen Erscheinungen der Syphilis gilt der Satz, daß sie der Spirochätenwucherung „nachhinken“, um ein Wort *E. Hoffmanns* zu gebrauchen, auch für die klinischen Symptome der Paralyse mag dies nicht unwahrscheinlich sein. Damit wäre der Paralysebeginn viel früher anzusetzen, als wir dies gewöhnlich tun. Bei der genaueren anamnestischen Analyse erfahren wir eigentlich recht häufig von einem nicht ausgesprochen psychotischen, sondern mehr neurasthenischen Beginn der Paralyse (dem früheren „neurasthenischen Vorstadium“). Ein solches Stadium kann monatelang bestehen, bis es zum Ausbruch der psychotischen Erscheinungen kommt. Es ließe sich auch hieraus der Gedanke ableiten, daß die Paralyse viel schleicher beginnt, als wir bisher annehmen. Damit wäre die allmählich erfolgende „Mutation“ des Keims, seine Anpassung und Gewöhnung an die Umgebung, sowie der Wiederbeginn seiner Fortpflanzungsenergie gut in Einklang zu bringen.

Wir haben bisher die Paralyseentstehung unter der Fiktion betrachtet, als ob sie zum gesetzmäßigen Verlauf der Syphilis gehöre, und haben ganz davon abgesehen, daß es ja immer nur ein bestimmter, verhältnismäßig kleiner Prozentsatz der früheren Syphilitiker ist, die an progressiver Paralyse erkranken. Wir müssen also jetzt unsere ganzen bisherigen Ausführungen daraufhin durchsehen, ob nicht in ihnen eine Erklärungsmöglichkeit für das unterschiedliche Verhalten der Syphilitiker gegeben ist, ob es nicht möglich ist, die Paralysekandidaten unter den Syphilitikern von den anderen zu trennen. Wenn wir die Abwehrschwäche des Gehirns und die Abwehrstärke der Haut

als richtig annehmen wollen, so könnte die Paralyseentstehung in einer besonderen *angeborenen* oder *erworbenen* Verschiebung dieses Antagonismus zwischen Haut und Hirn ihre Ursache haben. Es ließe sich denken, daß die Abwehrstärke der Haut nicht genügte, um sämtliche im Gehirn vorhandenen Keime abzutöten; es ließe sich aber auch ebenso gut die Theorie einer weitgehenden geringen Abwehrschwäche des Gehirns des Paralysekandidaten aufstellen. Oder aber es könnten beide Momente eine Rolle spielen: besonders geringe Abwehrstärke der Haut und erhebliche Abwehrschwäche des Gehirns. Daß die Haut des Paralytikers abwehrschwach ist, dürfen wir wohl nach den bei ihm vorgenommenen Superinfektionsversuchen nicht voraussetzen, im Gegenteil, hier liegt ja eine recht starke Abwehrwirkung vor. Also bliebe die unterdurchschnittliche Abwehrschwäche des Gehirns zur Erklärung des Unterschiedes zwischen den paralysegefährdeten Syphilitikern und den nicht gefährdeten übrig. Wir kennen aber keine einzige Tatsache aus der Klinik der frühen Syphilis, die uns diese unterdurchschnittliche Abwehrschwäche des Gehirns des Paralysekandidaten beweisen oder auch nur anzeigen würde. Die Erkrankungen des Nervensystems in der Frühperiode der Syphilis sind gewiß bei den Paralysekandidaten nicht häufiger als bei den anderen Syphilitikern; im Gegenteil, es hat den Anschein, wie wenn die in der Frühperiode am Nervensystem stärker erkrankenden Syphilitiker einen gewissen Schutz gegen Paralyse und Tabes erwerben würden (siehe auch *Pette*). Die Liquorveränderungen in der Zeit der Frühperiode der Syphilis sind so zahlreich, daß schon aus ihrer Häufigkeit eine Beziehung zur Paralyseentstehung abgelehnt werden muß. Neurorezidive in der Anamnese der Paralytiker und Tabiker sind recht selten.

Eines aber scheint mir bei der kritischen Durchsicht der Vorgeschichte der Paralytiker und Tabiker recht auffällig: die außerordentliche Seltenheit der tertiären Haut- und Knochenercheinungen der Paralysekandidaten. Unter vielen Hunderten von Paralytikern und Tabikern sehen wir keinen, der ein tertiäres Gumma der Haut oder die Narben von solchen aufzuweisen hätte. Nun wird ja mit der Aufstellung des Begriffes der Allergie, der Gewebsumstimmung bei der Syphilis (*Neißer*) die Gummabildung so erklärt, daß die Haut aus sich heraus eine *besondere Reaktionsfähigkeit* auf neue Spirochäteneinwanderung von außen oder innen, aber auch auf die Stoffe abgetöteter Spirochäten (Luetin, Pallidin) zeigt. Ob diese Reaktionsfähigkeit in irgend einer Beziehung zu der Abwehrstoffbildung der Haut steht, wissen wir nicht. Deshalb ist es auch recht fraglich, ob wir dem tertiären Stadium eine schwächere Abwehrstoffbildung der Haut zuordnen dürfen als dem der Paralyse; eine irgendwie andersartige Abwehrstoffbildung scheint freilich vorzuliegen. Warum aber gibt es in der Vorgeschichte der

Paralytiker und Tabiker kein tertiäres Stadium der Haut oder der Knochen? Es könnte dies damit zusammenhängen, daß anscheinend die tertiären Manifestationen überhaupt seltener geworden sind, daß die Syphilis seit der intensiven chemischen Behandlung oder überhaupt einen viel „milderen“ Charakter angenommen hat. Dann würde es nicht wundernehmen, daß tertiärsyphilitische Narben beim Paralytiker eine Seltenheit sind, wenn sie eben überhaupt recht selten geworden sind. Der „milde“ Verlauf der Syphilis wurde ja schon recht lange als eine Voraussetzung der späteren Paralyse bezeichnet, und man könnte sich die Vorstellung bilden, daß bei dem „milden“ Verlauf der Syphilis auch die Abwehrstoffbildung recht schwach wäre, und es deshalb dann zu einer noch erheblicheren Abwehrschwäche des Gehirns käme, die die Spirochätenwucherung im Gehirn und damit den Ausbruch der Paralyse nach sich ziehe. Dem steht aber immer wieder entgegen, daß es „milde“ Syphilisfälle gibt, denen keine Paralyse nachfolgt und daß gerade bei der progressiven Paralyse die Abwehrvorrichtungen der Haut außerordentlich stark sind. Also muß die Haut während der früheren Perioden der Syphilis Gelegenheit genug zur Ausbildung ihrer Abwehrorganisation gehabt haben, wenn man nicht annehmen will, daß erst mit Beginn der Paralyse die besonders starke Hautimmunität sich zeigt. Man könnte ja die mir nicht sehr wahrscheinliche Annahme vertreten, die starke Hautimmunität des Paralytikers komme dadurch zustande, daß von den im Gehirn wuchernden Spirochäten Stoffwechselprodukte und von den im Gehirn zugrunde gehenden Spirochäten Degenerationsstoffe in die Blutbahn übergehen, und daß es hierdurch wieder von neuem zu einer außerordentlich starken Anregung der Abwehrstoffproduktion in der Haut komme. Für eine solche Annahme besitzen wir aber nicht die geringsten Anhaltspunkte.

So steht also bisher die starke Hautimmunität des Paralytikers noch unerklärt da, sie bildet ein Hindernis für die Annahme einer unterdurchschnittlichen Abwehrstärke der Haut des Paralysekandidaten. Der ursächliche Zusammenhang zwischen „mildem“ Verlauf der Syphilis und der progressiven Paralyse ist zum mindesten noch hypothetisch.

Wir fragen weiter: Ist die unterdurchschnittliche Abwehrschwäche des Gehirns des Paralysegefährdeten, wenn wir mit ihr rechnen wollen, angeboren? Wir kämen damit auf das konstitutionelle Moment, auf die Lehre vom geborenen Paralytiker. Von allen den bisherigen Theorien der Paralyseentstehung erscheint mir diese am unwahrscheinlichsten. Das Gehirn ist überhaupt als gegen die Pallida und andere Spirochäten abwehrschwaches Organ anzusehen und zwar wohl ganz prinzipiell bei jedem Menschen und auch bei den Tieren. Es ist dies anscheinend eine auf der eigentümlichen chemischen Zusammensetzung und physikalischen Organisation der nervösen Substanz beruhende, durchgängige

Gesetzmäßigkeit. Sehen wir doch bei der Recurrensinfektion der Maus in jedem Falle nach Ablauf der klinischen Erkrankung das Persistieren der Keime im Gehirn¹⁾. Auch die Unterschiede im Verlauf der Syphilis und vor allem in der Häufigkeit der Tabes und Paralyse zu verschiedenen Zeitepochen und bei den verschiedensten Völkern, kultivierten und unkultivierten, lassen sich nicht im Sinne einer verschiedenen Konstitution deuten. Die noch näher zu erforschende Seltenheit der Paralyse und der Tabes bei einer Reihe von wenig zivilisierten Völkern ist mit der Verschiedenheit der Konstitution nicht erkläbar, denn wir finden, worauf *Wilmanns* in einem vor kurzem erschienenen Aufsatz hinweist, neuerdings mit Eindringen der Zivilisation ein gehäufteres Vorkommen von Paralyse und Tabes. Die konstitutionelle Gehirnorganisation würde sich aber keineswegs so rasch ändern können. *Wilmanns* ist nach der Durchsicht eines außerordentlich großen literarischen Stoffes der Meinung, daß mit anderen Errungenschaften der Zivilisation auch die moderne Syphilistherapie zu den unzivilisierten Völkern gekommen sei, und daß von diesem Zeitpunkt ab nicht nur eine Änderung des bisherigen Verlaufes der Syphilis, des Rückganges der schweren Haut- und Knochenerscheinungen sich zeige, sondern auch eine Häufung von Paralyse und Tabes. Man muß also sehr wohl daran denken, daß die Therapie eine Änderung in dem Antagonismus zwischen Haut und Hirn schafft, und daß damit auch eine der Bedingungen der Paralyseentstehung gestreift ist.

IV. Die Beeinflussung der Infektion durch die Therapie.

Bevor wir uns an die Frage der eigentlichen therapeutischen Beeinflussung heranwagen, müssen wir uns darüber im klaren sein, was wir bisher mit der Chemotherapie der Syphilis erreicht haben. Das *Ehrlichsche* Postulat von der Therapia magna sterilisans läßt sich bei der Syphilis nicht mehr aufrechterhalten. Trotz der Salvarsantherapie dürfen wir wohl nur eine Abschwächung der Infektion und bestenfalls eine langsame Ausheilung, nicht aber eine schlagartige Heilung annehmen. Auch die Erfahrungen bei der Abortivbehandlung der Syphilis lassen erkennen, daß eine völlige Ausheilung in vielen Fällen solcher Abortivkuren ausbleibt; darauf weisen die Angaben über mißlungene Abortivbehandlungen (*Leven, Meirowsky, Polland*) hin. Das dauernde Negativbleiben der Wassermannschen Reaktion beweist meiner Ansicht nach nichts für eine völlige Ausheilung der Syphilis. Auch *Buschke*, der doch sicher über eine außerordentlich große Erfahrung verfügt,

¹⁾ Daneben freilich, wenn auch nicht so häufig und mit so sicherer Gesetzmäßigkeit, in anderen inneren Organen. Wir dürfen hier davon absehen, kommt es uns doch nur auf die deutliche Herausstellung des Antagonismus zwischen Hirn und Haut an.

äußert sich in einem Referat (Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 7, S. 327) dahin, daß die Akten über die Abortivbehandlung nach seiner Meinung noch nicht abgeschlossen seien. Aber selbst wenn man zugeben will, daß es abortiv geheilte Fälle von ganz früher Syphilis gibt, so ist der allergrößte Prozentsatz der frischen Syphilisfälle in dem für die Abortivbehandlung günstigsten Zeitpunkt (Ansteckungsalter höchstens 3 bis 4 Wochen) noch nicht zur Behandlung erschienen; das Gros der Fälle kommt erst später dem Therapeuten zu Gesicht, und damit ist die Möglichkeit der abortiven Kur so gut wie ausgeschlossen. Wir erreichen also in solchen Fällen höchstens eine Abschwächung des Infektionsverlaufes, und es wird nunmehr zunächst unsere Aufgabe sein zu sehen, was bei dem abgeschwächten Infektionsverlauf im Experiment zu beobachten ist.

Wenn wir Recurrensmäuse ganz schwach impfen, so sehen wir einen anderen Verlauf der Infektion; es kommt nicht zu einem Höhepunkt des Spirochätenanstieges im Blut im Sinne der Überschwemmung des Blutes mit Keimen und mit der Neigung derselben zur Agglomeration. Die Keimzahl bleibt niedrig, aber auch die Abgrenzung der einzelnen Schübe des Anwachsens der Keimzahl im Blut macht Schwierigkeiten. Es gibt nicht die scharfen Trennungen zwischen spirochätenfreien Intervallen des Blutes und raschem Anstieg der Keimzahl auf die Aggregationshöhe bei der Dunkelfelduntersuchung, so wie es bei der starken Infektion deutlich ist, sondern es lassen sich nur immer wieder vereinzelte Spirochäten im Dunkelfeld im Blut nachweisen. Ferner ist das Auftreten der Spirochäten im Blut verlängert, es dauert längere Zeit, bis das Blut völlig keimfrei geworden ist. Wir sehen also statt des akuten Infektionsverlaufes eine protrahierte, langsame, schwächere Infektion.

Wir haben in unserem Laboratorium auch den Versuch gemacht, festzustellen, ob ein Unterschied besteht zwischen multiplen Einimpfungen und einer einmaligen Einimpfung an einer Stelle mit demselben Quantum Infektionsstoff: wenn ich an vier verschiedenen Hautstellen je 1 ccm einimpfe und an anderen Tieren an einer Hautstelle 4 ccm, so erreiche ich bei den an vier verschiedenen Stellen geimpften Tieren stärkere Infektionen, als bei den nur an einer Stelle geimpften, obwohl die Menge des Impfstoffes bei beiden Reihen von Tieren dieselbe ist. Wir können das nur so erklären, daß bei jeder Einimpfung eine gewisse Anzahl von Spirochäten zugrunde geht, bei Einimpfungen an vier verschiedenen Stellen des gleichen Tieres bleiben dann mehr Spirochäten erhalten als bei Einimpfung derselben Menge an nur einer Stelle. Die Menge der eingeimpften Spirochäten scheint auch nach diesem Versuch in einem gewissen Verhältnis zur Stärke der Infektion zu stehen. Bei Gelegenheit der Recurrenseinimpfungen von Paralytikern konnte von *Steinfeld* gezeigt werden, daß multiple Impfungen mit derselben Menge

Impfstoff (4 mal je 2 ccm) eine stärkere Infektion ergaben, als an einer einzigen Stelle (8 ccm). Übrigens ist bei der experimentellen Syphilis des Kaninchens durch *Uhlenhuth* und *Mulzer* der Nachweis geführt worden, daß die Stärke des Impfstoffes, das heißt die Anzahl der in der Raumeinheit enthaltenen Spirochäten in deutlichem Verhältnis zur Länge der Inkubation und Stärke der Angänge steht. Einimpfungen von Verdünnungen von Kaninchenhodenschankeremulsion haben dies einwandfrei dargetan. Die relativ lange Dauer bis zu den Angängen bei den Überimpfungen von Liquor der Frühsyphilitiker auf den Kaninchenhoden habe ich schon früher ebenfalls auf die geringe Anzahl der im Impfstoff vorhandenen Spirochäten zurückgeführt.

Also die Schwäche der Infektion steht in einem Zusammenhang mit der Anzahl der übertragenen Keime. Von besonderem Interesse ist nun, wie sich bei solchen schwachen Infektionen das Persistieren der Keime im Gehirn verhält. Bei den experimentellen Recurrenserkrankungen ergibt sich das überraschende Resultat, daß die Spirochätenpersistenz im Gehirn auch bei den schwachen Infektionen nachweisbar ist. Die schwache Infektion verhindert also nicht — und darauf ist der größte Nachdruck zu legen — das Eindringen und Verweilen der Spirochäten im Gehirn.

Die sog. „milde“ Infektion ist demnach wohl auch bei der Syphilis in Wirklichkeit gar keine milde, sondern nur eine protrahierte und abgeschwächte, langsamer verlaufende, in ihrem Enderfolg vielleicht viel gefährlichere Infektion. Wir werden nachher noch hierauf zurückkommen müssen.

Versuche mit Spirocid und Stovarsol (*Steinfeld*) beim Recurrenstier haben uns solche abgeschwächten Infektionsverläufe ergeben; auch bei ihnen kam es zu einem Persistieren der Spirochäten im Gehirn. Sehen wir uns andere experimentell-therapeutische Versuche an: die Versuche von *Buschke* und *Króo* an einem russischen Recurrensstamm (die Versuche in meinem Laboratorium wurden immer nur mit einem afrikanischen Recurrensstamm gemacht) ergaben, daß das Salvarsan die experimentelle Recurrens klinisch und im Blut nur scheinbar heilt, insofern es in einem hohen Prozentsatz der Fälle nicht imstande ist, die Persistenz der Spirochäten im Gehirn zu verhindern und sämtliche im Gehirn vorhandenen Parasiten zu vernichten. Auch Immunmäuse, die mit Salvarsan nachbehandelt worden waren, verloren die Spirochäten im Gehirn nicht. Ferner konnten *Buschke* und *Króo* nachweisen, daß mit Hilfe der Darreichung von Salvarsan eine *Superinfektion* zu erzielen ist. Es handelt sich hierbei nicht um eine *Reinfektion* bei einer etwa durch Salvarsan ausgeheilten Recurrenserkrankung, sondern um eine wirkliche Superinfektion, insofern eben die wiedergeimpften Mäuse schon vorher Spirochätenträger in ihrem Gehirn waren. Dieser Versuch

ist von ganz prinzipieller Bedeutung, insofern in ihm eine Warnung liegt, auch bei der Syphilis mit der Annahme von Reinfektionen des anscheinend völlig ausgeheilten Körpers vorsichtig zu sein. Die moderne Therapie verändert eben die Infektion so erheblich, daß bei noch bestehender Syphilis und im Körper noch vorhandenen Erregern Neu-ansteckungen haften bleiben. Diese Neuimpfungen können aber nur als Superinfektionen aufgefaßt werden. Man wird auch mit der Beurteilung von Reinfektionen bei der experimentellen Syphilis zurückhaltend sein müssen. So werden die *Neißerschen* Affenversuche der Wieder-infizierbarkeit von chemo therapeutisch geheilten Tieren (7—19 Tage nach der letzten Behandlung) eher als Superinfektionen der noch spirochätentragenden Tiere, denn als Reinfektionen bei völliger Ausheilung der Syphilis aufzufassen sein. Ein sicherer Beweis für diese zweite Annahme ist jedenfalls nicht geliefert.

Nach unseren bisherigen Ausführungen liegt es nun nahe zu fragen, wie sich denn die schwachen Infektionen, die ohne irgendeine therapeutische Beeinflussung zustande gekommen sind, der Superinfektion gegenüber verhalten: auch bei den schwachen Infektionsverläufen ist es ohne weiteres möglich, — das ist durch Versuche in unserem Laboratorium einwandfrei dargetan — Superinfektionen zu erzielen.

Die Feststellung dieser Tatsache der Superinfektionsmöglichkeit bei schwachen Infektionen und bei an und für sich starken, aber therapeutisch beeinflußten wäre — so interessant sie in theoretischer Hinsicht ist — praktisch gar nicht so wichtig, wenn sich nicht eine weitere Überlegung an sie anschlässe: nämlich die Frage, wie verhalten sich schwache Infektionen in ihrer Beziehung zur Abwehrstoffbildung. Ist etwa die Abwehrstoffbildung bei solchen schwachen Infektionen nur langsamer, kommt sie nicht aber schließlich zu demselben Endeffekt, d. h. zu derselben Quantität und Qualität der Abwehrstoffe? Oder aber bleibt die Abwehrstoffbildung zurück? *Neißer* lehnt auf Grund seiner oben angeführten Wiederinfizierungen ein „eingeschobenes Stadium relativer Immunität“ ab. Er ist der Ansicht, die Heilung seiner Tiere sei eine so vollkommene gewesen, daß die Neuimpfungen sich wie bei einem vom Syphiliskeim nie berührten Tier verhalten hätten. Wenn es sich aber um Superinfektionen und nicht um Reinfektionen gehandelt hat, fällt diese Deutung weg.

Versuche über die Beziehungen zwischen der Stärke der Infektion und derjenigen der Abwehrstoffbildung sind in unserem Laboratorium im Gang, sie sind noch nicht abgeschlossen, so viel kann aber jetzt schon gesagt werden, daß — dies beweist die Möglichkeit der Superinfektion — in der ersten Zeit des protrahierten Infektionsverlaufes die Abwehrstoffbildung viel geringer ist als bei den starken Infektionen. Wir dürfen also wohl annehmen, daß auch die Abwehrreaktion des infizierten Kör-

pers bei schwachen Infektionen verlangsamt ist. Ob sie freilich nicht doch auf die Höhe der Abwehrstoffbildung des stark infizierten Wirtskörpers kommt, muß erst noch durch weitere Versuche erwiesen werden.

Die Therapie macht den starken Infektionsverlauf zu einem schwachen, und es ist von größter Bedeutung, die durch die Therapie veränderten Abwehrreaktionen kennen zu lernen. Schon im Jahre 1907 hat *Uhlenhuth* in Untersuchungen über die Wirkungen des Atoxyls auf die Spirillose der Hühner festgestellt, daß die durch Atoxyl geschützten Hühner ebenso immun werden, wie unbeeinflußte Hühner, die die natürliche Infektion überstanden haben. Auch die Serumreaktionen zeigen dieselben agglutinierenden und bakteriziden Eigenschaften. *Uhlenhuth* lieferte ferner den Nachweis, daß es sich auch bei dem Atoxylschutz nicht um ein Freibleiben von der Spirillose handelt, sondern daß eine äußerst abgeschwächte Infektion stattfindet. Also trotz der schwachen Infektion eine starke Ausbildung von parasitiziden Schutzstoffen. *Uhlenhuth* ist sogar der Ansicht, daß das Atoxyl die Bildung von Schutzstoffen beschleunige. Nun wissen wir ja, daß die Hühnerspirochäose eine Sonderstellung insofern einnimmt, als hier die Ausbildung von Immunkörpern im Reagensglasversuch nachgewiesen werden kann, was bei der Recurrenserkrankung und bei der Syphilis nicht der Fall ist. Wir haben vielmehr bei der Recurrenserkrankung Anhaltspunkte dafür, daß die Salvarsantherapie auf die Ausbildung der Abwehrstoffe und damit der Immunität einen schädigenden Einfluß ausübt. Denn wenn das Salvarsan keinen Einfluß auf die Ausbildung der Immunität hätte, müßten Superinfektionen unmöglich sein. Diese lassen sich aber in einem großen Prozentsatz bei den mit Salvarsan behandelten Tieren erreichen in ähnlicher Weise wie bei von Haus aus schwachen Infektionen. Die Möglichkeit der Superinfektion beweist also eine gewisse Abschwächung der Immunität. Bei der Syphilis scheint besonders das Salvarsan einen schädlichen Einfluß auf die Produktion der Abwehrstoffe auszuüben: Wenn wir auch zugeben, daß die *Jarisch-Herxheimersche* Reaktion in der Haut, wie sie durch die Salvarsanprovokation hervorgerufen werden kann, in keiner Beziehung zu den Abwehrvorgängen zu stehen braucht, so müssen wir doch hier auf die Häufung der sog. Reinfektionen nach Abheilung der Syphilis durch Salvarsan in der ersten Zeit der Salvarsanära hinweisen. Sind diese Reinfektionen, wie wir schon oben angeführt haben, nicht doch nur Superinfektionen bei einem durch die Therapie in der Ausbildung der Abwehrstoffe der Haut abgeschwächten Organismus? Gehen wir einmal von der Hypothese der Abschwächung der Abwehrstoffproduktion durch die moderne Therapie aus, so können wir auch verstehen, daß es zu einer Abschwächung der serologischen Reaktionen in Blut und Liquor und zu einer Reduktion der Lymphocytenzahl und der Eiweißvermehrung im Liquor durch die

Salvarsantherapie kommen kann, ohne daß diese Abschwächungen oder völligen Aufhebungen der positiven Resultate die Ausheilung der Syphilis beweisen. Sehen wir doch gerade bei der Tabes dorsalis nicht zu selten äußerst abgeschwächte oder fehlende Reaktionen in Blut und Liquor und doch ist der Prozeß im Fortschreiten. Aber auch bei der Paralyse mehren sich jetzt die Fälle, die bei negativen oder nahezu negativen Reaktionen während der Latenzperiode ihrer Syphilis auch bei Ausbruch ihrer Paralyse nicht positiv werden. Und selbst während des Verlaufes der Paralyse braucht das Fehlen positiver Reaktionen heute nicht mehr als Gegenbeweis gegen das Vorhandensein der Paralyse gewertet zu werden, wenn nur der betreffende Krankheitsfall vorher sehr stark mit Salvarsan behandelt worden war. Ich gebe hier kurz einen Fall bekannt, dessen klinische und therapeutische Vorgeschiede sehr genau erhoben werden konnte:

M. K., geboren 8. IX. 1877, seit 1911 verheiratet, die Ehefrau hat einen negativen Wassermann im Serum. 3 gesunde Kinder im Alter von 13, 11 und 8 Jahren.

10. IV. 1900. Coitus vor 3 Wochen; typische Sklerose auf dem inneren Präputialblatt. Kalomel lokal.

20. IV. 1900. Roseola, leicht papulös. Schmierkur verordnet, 4 g täglich; diese Kur wurde unregelmäßig und unvollkommen ausgeführt, etwa alle 2 Tage eine Dose, so daß sie für die Therapie kaum in Betracht kommt.

29. VII.—5. X. 1900. Angina luetica; 11 Injekt. Hydr. salicyl. 0,05—0,07 empfindlich (gleichfalls mäßige und verzettelte Kur).

26. X. 1900. Rezidiv von Plaques im Munde: etwa 10 Tage Kalomel 0,1 (3—4 mal täglich) ca. 40 Pulver.

6. XII. 1900. Subj. Wohlbefinden; Pat. sieht aber schlecht aus.

1. II. 1901. Ulceration am Ligam. palat. gloss.

Bis 10. III. 2. Schmierkur, durch Masseur ausgeführt (30 mal 4 g).

12. VI.—31. VII. 3. Schmierkur, Unguent. Goerner, 28 mal 4,0).

8. IX.—27. X. 3 Flaschen Sirop de Gibert (Hyd. bijodat. 0,1; Kal. iod. 10: 200).

1. X.—1. XI. Mercolintschurz.

1902. Keine Behandlung.

13. I.—13. II. 1903. Mercolintschurz.

1904. Juli—August: Schmierkur in Reichenhall (24 mal 4,0) wegen Clavi syphilitici der Volae.

Ob im Jahre 1905/06 empfohlene Schmierkuren ausgeführt wurden, ist fraglich.

30. IV. 1910. Wassermann positiv. *Patellarreflex etwas erhöht*, sonst gut.

19. V.—30. V. 3 Spritzen Ol. cinereum (0,04—0,06—0,07); reist ab.

6. VIII. *Patellarreflexe gesteigert*; *Salvarsan intramuscul.* (0,4 g).

1. XI. Wa.R. schwach positiv; Schmierkur (nicht zu Ende geführt).

17. V. 1911. Intravenös Salvarsan 0,5; reaktionslos ertragen. Wa.R. vor der Injektion zweifelhaft resp. negativ.

25. X. 1913. Neurodermitisches Ekzem der Axillarfalte. Wa.R. negativ.

1917/18. Beginn der Tabes mit Schmerzen in den Beinen, damals *Salvarsan*-behandlung bei einem andern Arzt.

Sept. 1921. Pupille r. Spur entrundet, Lichtreaktion beiderseits wenig ausgiebig, vorübergehend Harnträufeln. Romberg angedeutet. Neuralgien der Beine. Patellar-Reflex erhöht. Jodkali 10/300.

2. XI.—16. XII. 1921. 10 Neosalvarsan III = 4,5 Gesamtdosis mit Cyarsal-mischspritze 2,0.

Seit Ende 1921 starke gastrische Krisen.

20. IV. 1922. 1 Dosis Salvarsan (IV) = 0,6 g. Reist ab.

31. VII.—16. VIII. 5 Neosalvarsan (III) = 2,25 g. Nachts längere Zeit Er-brechen.

Okt./Nov. 1922. Gastrische Beschwerden wochenlang. Abmagerung. Morphin-gewöhnung.

18. IX.—26. IX. 3 Neosalvarsan III = 1,35 g + Cyarsal 2,0.

Dez. 1922. Befund: Pupillen mittelweit, rechts fast lichtstarr, links sehr träge und unausgiebig. Hypalgesien und starke Überreaktionen am Rumpf. Eigen-reflexe an den Beinen gesteigert, viel lebhafter als 1921. *Seither neurologisch ungefähr Status idem, aber*

Frühjahr 1924 zum erstenmal Sprachstörung und etwas zerfahrenes Ver-halten, Libidosteigerung, dann dauernd Magenbeschwerden, larmoyantes Wesen.

31. X. 1924. In ein Sanatorium gebracht, wo eine Quecksilberschmierkur vor-genommen wurde. Dabei wieder Krisen und Erbrechen. Fällt schon im Verlauf des November 1924 durch zudringliches Benehmen und taktlose Scherze auf. Schickt einzelnen Damen Blumen mit Visitenkarten: Dein Dich liebender Karl. Erzählt in Gegenwart von Damen Zoten, kauft unsinnig Ölgemälde.

Anfang Dez. 1924. Desorientiert, verwirrt, auch sprachlich. Redet dauernd von Millionen, die er jeden Augenblick verschaffen könne, hält das Zimmer für sein eigenes Schlafzimmer, den Arzt für seine Frau, sieht seine Kinder vor sich. Dann wieder obszöne Reden. Läuft morgens im Hemd ins Kesselhaus und will dieses inspizieren. Wechsel von Weinen und Lachen. Wird in diesem Zustand in die Klinik überführt. Hier ergibt der körperliche Befund: typische Sprachstörung, Pupillenstörung wie früher, Hypotonie der Beine, leicht ataktischer Gang, posi-tiver Romberg. Rechter Kniestiebenreflex lebhafter als links. Achillessehnen-reflex beiderseits schwach und nur inkonstant auslösbar. Psychisch: typisch paralytisch.

Zusammenfassung der serologischen Befunde)¹⁾

| | Serum Wassermann | Liquor | | | |
|--------------|---|----------------|--------|-------|-----------------|
| | | Wassermann | Zellen | Nonne | Nißl- Eßbach |
| 30. IV. 1910 | positiv | | | | |
| 1. XI. 1910 | schwach positiv | | | | |
| 17. V. 1911 | zweifelhaft bzw. negativ | | | | |
| 25. X. 1913 | negativ | | | | |
| Sept. 1921 | neg., ganz ger. Andeutung einer pos. Reaktion | positiv (0,2) | 150 | pos. | 5 Teilstr. |
| Dez. 1922 | negativ | fraglich (1,0) | 2 | pos. | 4 Teilstr. |
| Dez. 1924 | negativ | negativ (1,0) | 3 | neg. | 1 Teilstr. |

Trotz dauernder antisyphilitischer Behandlung mit Neosalvarsan, Queck-silber Fortschreiten der Tabes und Ausbruch der progressiven Paralyse. Die serologisch-cytologisch-chemischen Reaktionen werden negativ, ohne daß irgend ein Einfluß auf den Ausbruch der Paralyse erkennbar ist. Freilich schreibt hierzu

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Nach Recurrens- und Malaria-behandlung gute Remission. 28. III. 1925 Liquor Wassermann negativ (1,0), 1 Zelle, Nissl-Eßbach 1 $\frac{1}{2}$ Teilstriche, Nonne-Opal.

der Facharzt, dem ich wegen des Berichts über die Syphilisbehandlung aus der ersten Zeit zu bestem Dank verpflichtet bin, folgendes: „Es handelte sich also um eine Lues mit Neigung zu Rezidiven, besonders im Rachen. *Die Behandlung wurde infolge geschäftlicher Abhaltungen, fortgesetzter Reisen und Empfindlichkeit des Patienten nur unregelmäßig und sehr verzetzt ausgeführt.*“

Selbstverständlich dürfen wir die Abschwächung der serologischen und anderen Liquorreaktionen nicht identifizieren mit einer Abschwächung der Abwehrstoffproduktion. Wenn wir aber sehen, daß in dem schon oben erwähnten *Jahnschen* Fall eine Haftung des Syphilisvirus auf der Haut bei einem Paralytiker im Gegensatz zu vielen anderen Versuchen positiv verlief, und daß dieser Fall vor der Impfung in seinen Reaktionen durch intensive Salvarsanbehandlung negativ geworden war, so dürfen wir vielleicht doch diese erhebliche Abschwächung der serologischen Reaktionen als einen Indikator für die Verringerung der Abwehrstoffproduktion infolge der Therapie ansehen. Bei außerordentlich intensiv vor Ausbruch der Paralyse mit Neosalvarsan behandelten Paralytikern habe ich hie und da gesehen, daß die durch das Salvarsan bedingte Niedrighaltung des Zellgehaltes im Liquor auch bei der Recurrensbehandlung, bei der wir sonst ein erhebliches Anschwellen der Zellzahl sehen, ausblieb. Und ich möchte diese gelegentlich beobachtete Erscheinung auch im Sinne einer Abschwächung der Abwehrreaktion deuten. Vielleicht darf ich auch hier den Fall von *Sioli* anführen, der bei einer paralytischen Arztfrau trotz negativer serologischer Reaktionen in Blut und Liquor einen positiven Spirochätenbefund im Gehirn erheben konnte; obwohl über die Behandlung nichts gesagt wird, dürfen wir wohl annehmen, daß eine intensive Behandlung stattgefunden hat. Diese Behandlung wird auch die Ursache für den negativen Ausfall der serologischen Reaktionen, die mehrfach ausgeführt wurden, gewesen sein.

Es hat demnach den Anschein, wie wenn durch die Therapie und vor allem durch die Salvarsantherapie eine Abschwächung der Abwehrreaktion des Körpers bei der Syphilis stattfände, daneben aber auch eine Abschwächung und Verlängerung des Infektionsverlaufes. Beide Momente zusammen könnten manche Erscheinung der heutigen Syphilis erklären. Wenn durch die Salvarsantherapie die mangelhafte Ausbildung von Abwehrstoffen und damit die Ansiedlung und Persistenz der Erreger im Zentralnervensystem erleichtert wird, wenn trotz therapeutisch bedingter Abschwächung der Infektion das Haftenbleiben der Krankheitskeime im Zentralnervensystem nicht verhindert wird, so muß es eigentlich zu einer Zunahme der spätsyphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems in Form der progressiven Paralyse und der Tabes dorsalis bei den mit den modernen antisyphilitischen Mitteln stark behandelten Fällen kommen. Vielleicht könnte dann auch eine Verkürzung der Inkubationszeit vom Eintritt der Pallida in den Körper

bis zum Ausbruch der eben genannten Nervenkrankheiten bei den stark und ausgiebig behandelten Fällen sich zeigen. Wenn wirklich das Salvarsan die Immunitätsverhältnisse ändert und eine Abschwächung der Abwehrstoffbildung bedingt, dann muß bei den stark salvarsanbehandelten Fällen Paralyse und Tabes gehäuft und die Inkubationszeit verkürzt sein. Nach einigen statistischen Angaben müßte man ja wohl eine Verkürzung der Inkubationszeit bis zum Ausbruch der Paralyse der behandelten gegenüber unbehandelten Syphilisfällen annehmen. Freilich ist die statistische Methode gerade auf diesem Gebiet — dessen sind sich die auf diesem Gebiet arbeitenden Autoren selbst sehr bewußt — trotz sorgfältigster Kritik einer großen Zahl von Fehlerquellen ausgesetzt. Und *Wilmanns* hat ganz recht, wenn er nicht die anamnestische Behandlung der Paralytiker, sondern die katamnestische der Syphilitiker für ausschlaggebender hält. Wenn *Meggendorfer* und *Pette* mit zunehmendem Lebensalter eine Verkürzung der Inkubationszeit der Paralyse feststellen, so könnte diese mit einer viel intensiveren Behandlung der nicht mehr zu jugendlichen frischen Syphilitiker zusammenhängen. Freilich ist auch hier ein unbedingt schlüssiger Beweis nicht zu führen.

Wir haben früher darauf hingewiesen, daß bei den unzivilisierten Völkern sich neuerdings eine Zunahme der Erkrankungen an progressiver Paralyse zu zeigen scheint, und den Verdacht ausgesprochen, daß die moderne Syphilistherapie an dieser Zunahme mit schuld sei. Wir könnten diese bis jetzt noch nicht über allen Zweifel erhabene Zunahme darauf zurückführen, daß der Infektionsverlauf durch die Salvarsantherapie abgeschwächt und die Bildung der Abwehrstoffe verzögert und gehemmt würde. Dann müßte auch der Charakter der Syphilis sich ändern, insofern die Häufung von schweren, oft tödlich endenden tertiären Syphilisfällen mit außergewöhnlicher Zerstörungstendenz aufhören und dem sog. milden Verlauf der Syphilis Platz machen, dann aber auch eine Häufung von Paralyse und Tabes sich zeigen würde. Die bisherigen einschlägigen Erfahrungen sprechen entschieden für eine solche Annahme. Man wird freilich auch hier noch viel umfassenderes und exakt bearbeitetes statistisches Material herbeischaffen müssen, um völlig klar zu sehen.

Die Abschwächung der Abwehrstoffproduktion ermöglicht die Persistenz und die Fortpflanzung der Keime in an und für sich abwehrschwachen Organen. Wenn wir eine stärkere Ausschwemmung der Abwehrstoffe aus den abwehrstarken Gebieten — als solche müssen wir die Haut ansehen — in die abwehrschwachen, das Gehirn, erreichen könnten, so wäre damit der Therapie der progressiven Paralyse außerordentlich viel geholfen. Es hat fast den Anschein, wie wenn die moderne Infektionstherapie der progressiven Paralyse mit Malaria und Recurrens ihre unbestweifelbare Wirksamkeit aus dieser Quelle schöpfen würde; es wäre

möglich, daß durch die Infektion mit Malaria und Recurrens die Abwehrstoffbildung in der Haut von neuem stark angeregt würde, oder daß eine stärkere Abgabe von Abwehrstoffen aus der Haut in den Blutweg hinein stattfände. Vielleicht auch, daß das Eindringen der in den Leitungsbahnen vermehrt zirkulierenden Abwehrstoffe in das Gehirnparenchym infolge der Malaria- oder Recurrensinfektion erleichtert wird. Möglicherweise sind auch alle drei Möglichkeiten für den Erfolg der Therapie maßgebend. Weniger wahrscheinlich ist mir, daß bei Malaria und Recurrens die vom Körper gegen diese Krankheiten gebildeten Abwehrstoffe auch eine Wirkung heterogenetischer Art gegen die Syphilisspirochäten ausüben. Wenn die spezifisch antisyphilitische Abwehrstoffproduktion bei den Erfolgen dieser Therapie maßgebend ist, dann erklären sich auch die Verschiedenheiten der Erfolge in den einzelnen Fällen: ist die Menge der verfügbaren Abwehrstoffe an und für sich vermindert, oder ist aus irgendwelchen Gründen die Abgabe aus den Bildungsstätten erschwert und das Eindringen in das Hirnparenchym, also an die Stellen der Spirochätenwucherung, gehemmt, so werden solche Fälle auch auf die Infektionstherapie nur wenig ansprechen.

Nach Versuchen von *Trautmann* aus dem Jahre 1907 und von *Dael*s aus dem Jahre 1910 besteht zwischen den Spirochäten des Zeckenfiebers und den Naganantrypanosomen ein gewisser Antagonismus; sie hemmen sich gegenseitig in ihrer pathogenen Wirkung. Ein auf der Höhe der Spirochäteninfektion stehendes Versuchstier, das intraperitoneal mit Trypanosomen infiziert wird, zeigt eine erhebliche Abschwächung oder Aufhebung der Trypanosomeninfektion. Hier können wir wohl kaum eine Schutzwirkung von spezifisch gegen die Trypanosomen gerichteten Stoffen annehmen; denn das Tier hat ja noch keine Trypanosomeninfektion durchgemacht. Wohl aber läßt sich der Gedanke vertreten, daß durch die Spirochäteninfektion der antiinfektiöse Gegenapparat des Wirtskörpers stark gereizt ist und die Bildung von Gegenstoffen gegen die Trypanosomen sofort und so stark einsetzt, daß es zu keiner Trypanosomeninfektion kommt. Bei der Recurrenstherapie der Paralyse sind aber Gegenstoffe gegen die Pallida schon vorhanden, und es liegt dann wohl recht nahe, anzunehmen, daß die Gegenwirkung diese schon vorhandenen Abwehrstoffe benützt.

Wenn wir die Pallida auf ihren Passagen durch die einzelnen Menschen verfolgen könnten, so würden wir sehen, daß unter dem Einfluß der heutigen Therapie bei den zivilisierten Völkern außerordentlich bald die Weiterübertragbarkeit von Mensch zu Mensch aufhört, wohl in viel kürzerer Zeit als bei den nicht oder nicht spezifisch behandelten Fällen der unzivilisierten Völker. Wir dürfen heute doch wohl sagen: die meisten Menschen stecken sich an der unerkannten und damit auch noch nicht behandelten Syphilis des anderen an. Die Zirkulations-

geschwindigkeit der Pallida beim Übergang von Mensch zu Mensch wird damit eine sehr rasche und die Passagen im Menschenkörper häufen sich. Es ist somit wohl auch anzunehmen, daß die die Infektion bedingenden Syphilisspirochäten im menschlichen Körper recht wenig mit antisyphilitischen Mitteln zusammenkommen. Diese Keime können also nicht so schwere Veränderungen durch die therapeutische Beeinflussung eingegangen sein, als man es heute anzunehmen geneigt ist. Die Beeinflussung der Spirochäten durch die Chemotherapie findet im wesentlichen erst in einem kaum oder nicht mehr infektiösen Zeitpunkt der Syphilis des Menschen statt, insofern eben zur Zeit der *unerkannten Syphilis keine Therapie* und zur Zeit der *erkannten und behandelten Syphilis* in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle kein Geschlechtsverkehr mehr bis zur Freigabe durch den Arzt stattfindet. Auch von dieser Seite her ist es recht wahrscheinlich, daß die Paralysegefährdung nicht von einem bestimmten Stamm oder einer Mehrzahl bestimmter Stämme von Syphilisspirochäten ausgeht, daß also das Schicksal des Paralysekandidaten erst von seiner eigenen Reaktion auf den eingedrungenen Erreger und auf die danach einsetzende Gegenwirkung des Erregers zurückzuführen ist. Doch wird hiervon noch im letzten Kapitel die Rede sein müssen.

Offenbar ist es nicht die *Qualität* der *eindringenden Spirochäten*, die die Paralysegefährdung ausmacht. Man könnte noch die Frage aufwerfen, ob vielleicht die Quantität der Spirochäten einen Einfluß auf die Paralyseentstehung habe. Wir dürfen wohl annehmen, je weniger Spirochäten zur Wucherung kommen, desto abgeschwächter verläuft die Syphilis. Wir dürfen weiter schließen, daß die Abwehrstoffbildung bei dem abgeschwächten Infektionsverlauf eine andere ist als bei starker Infektion. Gelegentlich sind Fälle von primärer Syphilis bekannt geworden, bei denen es zur Ausbildung multipler Primäraffekte gekommen ist. Hier ist natürlich die Zahl der im Körper wuchernden Spirochäten recht groß, größer wohl, als bei nur einem Primäraffekt. Es ist mir nun kein Fall von Paralyse bekannt geworden, in dessen Vorgeschichte multiple Primäraffekte nachzuweisen gewesen wären. Auch aus der Literatur kenne ich keinen derartigen Fall. In Anbetracht der verhältnismäßigen Seltenheit der multiplen Primäraffekte und der recht geringen prozentualen Beteiligung paralytischer und tabischer Erkrankungen an der Syphilisgesamtzahl muß natürlich die Anzahl der an multiplen Primäraffekten erkrankenden, *paralysegefährdeten* Syphilitiker schon absolut genommen so klein sein, daß der einzelne Nervenfacharzt, selbst wenn er ein großes Material von Paralysefällen zu sehen Gelegenheit hat, solche Fälle von Paralyse mit früheren multiplen Primäraffekten schon aus Gründen der Wahrscheinlichkeitsrechnung kaum zu Gesicht bekommen wird; immerhin werden wir hierauf in Zu-

kunft mehr zu achten haben. Daß extragenitale Infektionen zur Paralyse führen können, ist ganz sicher. Ich selbst erinnere mich aus meiner eigenen Erfahrung an zwei sichere Fälle, den von *Salomon* beschriebenen Fall einer senilen Paralyse bei einer Hebamme und den von *Plaut* und mir in unserer letzten Arbeit über die Recurrenstherapie der syphilitischen Nervenkrankheiten angegebenen Fall eines Arztes. Bei der *Brosiusschen* Glasbläsergruppeninfektion haben ja nur extragenitale Infektionen stattgefunden. Auch *Pette* hat jüngst eine Tabes mit vorausgegangener extragenitaler Infektion beschrieben. Nun sind ja multiple Primäraffekte sicher viel seltener als extragenitale singuläre. So muß also die Frage offen bleiben, ob auch multiple Primäraffekte zur Paralyse führen; ich halte es nicht für ausgeschlossen. Freilich werden wir bei der Ausbildung multipler Primäraffekte mit einer stärkeren Infektion, mit einer vermehrten Keimzahl und mit einer stärkeren Abwehrstoffproduktion rechnen dürfen, wenn sich nicht mit ausgesprochenem Sekundärstadium ein Ausgleich der quantitativen Differenzen einstellt, was wohl möglich ist. Im sekundären Stadium mit seiner über die ganze Haut verstreuten Exanthembildung, wo jeder Hautherd unzählige Spirochätenmengen beherbergt, muß es zu einer erheblichen Abwehrstoffbildung in der Haut kommen. Es ließe sich die Frage aufwerfen, ob eine vorausschauende Therapie im Hinblick auf die späteren schweren syphilitischen Nervenkrankheiten besser noch nicht im Primärstadium, sondern erst so wie es früher der Fall war, „a secundariis“ zu der chemotherapeutischen Behandlung übergehen sollte, ob es nicht günstiger wäre, erst eine genügende Abwehrstoffbildung abzuwarten und vielleicht noch durch besondere Maßnahmen (Superinfizierungen) zu einer Verstärkung der Abwehrstoffproduktion vor Inangriffnahme der Chemotherapie beizutragen. Freilich wird man einwenden können, daß die Gefahr der Propagation der unbehandelten Syphilis zu groß sei, um mit der Chemotherapie abzuwarten. Hier wird nur aus der Abwägung der möglichen Folgen der Propagation, also der Gefährdung der Umgebung der frischen Syphilitiker auf der einen Seite und der späterhin eventuell deletären Wirkung der bisherigen Chemotherapie für das Nervensystem des Einzelindividuums andererseits der richtige therapeutische Weg zu finden sein. Die neuerdings mit Hilfe von Malariaeinimpfungen versuchte Therapie der frischen Syphilis scheint mir, so interessant sie an und für sich ist, vorläufig noch nicht empfehlenswert. Es mag sein, daß die Abwehrstoffbildung durch diese Infektionstherapie gesteigert wird und die gleichzeitig damit erfolgte chemotherapeutische Beeinflussung wesentlich erhöht wird. Ob sie genügt, um alle Keime, besonders auch die in das Nervensystem eindringenden zur Abtötung oder auch nur zur dauernden Inaktivierung zu veranlassen, muß erst die Zukunft lehren. Wir selbst kennen jedenfalls jetzt schon eine Reihe von Fällen,

die in der Latenzperiode ihrer Syphilis eine Malaria durchgemacht haben, was aber nicht gehindert hat, daß solche Fälle später doch an Paralyse erkrankten. Man sollte sich vielleicht auch die Infektionstherapie der progressiven Paralyse nicht dadurch erschweren, daß man eine Malariainfektion zur Zeit der frühen Syphilis setzt, die die spätere Malariabehandlung des Paralytikers vielleicht in ihren Wirkungen abschwächen könnte.

V. Die Variabilität des Erregers.

Wir sind in allen unseren bisherigen Ausführungen von der Vorstellung ausgegangen, als ob Pallida = Pallida zu setzen wäre, und als ob in der Qualität der Syphiliserreger kein Unterschied wäre. Freilich wenn wir Qualitätsunterschiede der Erreger im einzelnen festzustellen versuchen, stehen wir vor den größten Schwierigkeiten. Wir wissen heute, daß die Variabilität der Mikroorganismen in biologischer Hinsicht im allgemeinen außerordentlich groß ist. Eine ungeahnte Zahl von Varianten der Krankheitskeime zeigt sich uns, wenn wir die im Laufe der letzten Jahre und Jahrzehnte aufgefundenen Tatsachen aus der Biologie der Bakterien, Spirochäten und Trypanosomen überblicken. Die Variationsbreite mag bei den einzelnen Erregern schwanken, sie ist aber zweifellos doch so groß, daß bis jetzt eine methodische Sichtung der Variationsmöglichkeiten noch nicht gegeben ist.

Die Variabilität steht mit der großen Anpassungsfähigkeit und Plastizität der Erreger im Zusammenhang. Auch im Syphiliserreger, wie in den Spirochäten überhaupt, dürfen wir einen stark variablen Mikroorganismus annehmen. Es scheint nun für alle Kleinlebewesen nahezu gesetzmäßig, daß die Variationsbreite unter verschiedenen Bedingungen wechselt; sehr günstige Lebensbedingungen des Erregers werden ihn zu einer nur geringen Variationsbreite veranlassen, während ungewöhnliche, hemmende oder gar schädigende Lebensbedingungen die stärker abweichenden Varianten viel mehr und deshalb den normalen Typ in geringerer Zahl hervortreten lassen werden (*Gotschlich*).

Wenn wir das Problem der Variabilität der Pallida erforschen wollen, so müssen wir schon von vornherein zwei verschiedene Entstehungsformen der Varianten unterscheiden: die experimentelle Erzeugung von Varianten und das spontane Hervortreten von solchen. Natürlich wird das spontane Hervortreten von Varianten besonders schwer festzustellen sein. Haben wir doch im infizierten Körper immer die Wechselwirkung zwischen dem Erreger, seinen Stoffwechselprodukten und der Gegenwirkung des Wirtskörpers vor uns. So wird bei der Annahme einer Virulenzschwäche des Syphiliserregers der Begriff der Virulenz recht häufig nicht scharf genug gefaßt. Die Virulenz wird proportional der Krankheitsstärke gesetzt, ohne weiter zu beachten, daß auch die Abwehr-

vorrichtungen des Wirtskörpers einen wesentlichen Faktor der Krankheitsstärke bedeuten. Eigentlich ist die Virulenz einzig und allein abhängig von der Fortpflanzungsstärke der Krankheitskeime und von der Lebensdauer des einzelnen Keimes. Diese beiden Momente sind natürlich ursächlich verbunden mit den den Keimen innewohnenden Resistenz gegen die Abwehrvorrichtungen des Wirtes. Bei gleicher Organisation der Abwehr der Wirte wird die Krankheitsstärke nur von der Virulenz der Erreger bestimmt; wechseln aber die Abwehrenergien bei den verschiedenen Individuen, so werden wir ganz verschiedene Krankheitsintensitäten bekommen, und trotzdem ist die Virulenz des Erregers die gleiche. So müssen wir also auch bei der Syphilis, solange wir die Abwehrvorrichtungen gegen diese Keime schon im allgemeinen nur ungenügend kennen und solange wir von den individuellen Unterschieden der Abwehrorganisationen der Wirte überhaupt nichts wissen, mit der Annahme von Virulenzverschiedenheiten der Syphilisspirochäten außerordentlich vorsichtig sein. Wir können eigentlich auch heute noch nicht sagen, daß es virulenzschwächere oder virulenzstärkere Pallidakeime an und für sich gibt. Wir wissen ja auch viel zu wenig von der spontanen Variabilität der Pallida hinsichtlich von Virulenzschwankungen oder anderen biologischen Erscheinungen.

Wie verhält es sich aber mit der Kenntnis der experimentellen Variabilität der Syphilisspirochäten? Wir dürfen die therapeutischen Versuche am syphilitischen Menschen vom Standpunkt experimenteller Variantenbildung aus betrachten, wenn wir uns dabei nur bewußt sind, daß der therapeutische Versuch am Menschen viel weniger übersichtlich ist als der Tierversuch und vor allem derjenige Tierversuch, der nicht mit der Pallida arbeitet, sondern mit den ihr verwandten Spirochätenarten oder mit solchen Trypanosomenarten, deren klinisches Bild Ähnlichkeit mit dem der Syphilis hat. Hierbei ist allerdings ganz generell zu betonen, daß der Modellversuch mit Recurrensspirochäten immer nur Analogieschlüsse erlaubt, die keine absolute Beweiskraft besitzen. Auch die Versuche, mit Trypanosomen den klinischen Verlauf der Syphilis nachzuahmen, kranken daran, daß Trypanosomen und Spirochäten außerordentlich differente Mikroorganismen sind, und daß die klinische Ähnlichkeit der Erscheinungen bei lokal infizierten Nagakaninchen (*Stühmer*) mit denen der Syphilis doch nur eine recht äußerliche ist. Damit soll keineswegs der Wert vergleichend experimentell-pathologischer und pathogenetischer Stadien in Frage gestellt werden; ist doch zur Zeit bei der Unübersichtlichkeit der Variationsbreite der Erreger und unserer geringen Kenntnis der Abwehrvorrichtungen des Wirtskörpers jede tierexperimentelle Untersuchung im Gebiet der Spirochäten- und Trypanosomenkrankheiten von heuristischem Wert. Man könnte den Einwurf machen, warum denn die experimentelle Kaninchen-

syphilis nicht zum Modellversuch herangezogen würde. Dies ist ja vielfach geschehen, aber gerade in neuerer Zeit haben wir eine Reihe von spontanen Kaninchenkrankheiten kennen gelernt, die sowohl bezüglich der dermatologischen, wie hinsichtlich der neurologischen Erforschung der Syphilis Schwierigkeiten zu machen geeignet sind. Ich meine die jetzt vielfach studierte spontane Kaninchenspirochätose, die von einem dem Syphiliskeim morphologisch außerordentlich ähnlichen Erreger hervorgerufen wird, und die spontane Kaninchenencephalitis mit ihren histologischen Auswirkungen im Gehirn. Aber auch wenn man hiervon absieht, sind Bau und Funktionen des Kaninchenkörpers so stark von denen des Menschen verschieden, daß wir schon *a priori* ganz andere Abwehrmechanismen anzunehmen gezwungen sind, die den Verlauf der experimentellen Kaninchensyphilis von dem der menschlichen recht verschieden gestalten müssen.

Man hat bei der progressiven Paralyse und der Tabes dorsalis eine Reihe von Beobachtungen gemacht, bei denen infolge Infektion an einer einzigen Quelle die Mehrzahl der damals Infizierten später paralytisch oder tabisch wurde. Man hat auch die Häufung von konjugalen Paralyse- und Tabesfällen und solchen in der Aszendenz und Deszendenz als Beweis für das Vorhandensein einer spontan neurotropen Pallida-variante ins Feld zu führen gesucht. Solchen Beobachtungen stehen andere gegenteiliger Art gegenüber, und selbst wenn man die Häufung von Paralyse und Tabes innerhalb einer Gruppeninfektion oder einer Familie zugeben will, so ist damit gewiß noch nicht die originäre Neurotropie des infizierenden Spirochätenstammes bewiesen. Es könnte ja doch ganz gut so sein, daß die Gleichartigkeit der Existenzbedingungen der Spirochäten in den Wirtskörpern oder die Einheitlichkeit der Gegenwirkungen der Infizierten gegen die Spirochäten — sei es nun durch die Therapie oder durch die Gleichförmigkeit sonstiger Lebensbedingungen — die Prozentzahl der Erkrankungen an Paralyse und Tabes bei Gruppeninfektionen und innerhalb von Familien so bedeutend steigerte. Müßten denn nicht unter der Voraussetzung einer neurotropen Variante der Pallida die gruppeninfizierten, nicht verwandten Individuen annähernd gleich lange Inkubationszeiten aufweisen, müßten nicht auch die klinischen Erscheinungen gleich sein, dürften nicht entweder nur Paralysen oder nur Fälle von Tabes vorkommen, müßten nicht sonstige syphilitische Manifestationen etwa in Form von syphilitischer Aortitis ausgeschlossen sein? Man wird hier immer einwenden, daß der Boden, auf den der Syphiliskeim kommt, ja in jedem einzelnen Fall der Gruppeninfektion verschieden sei, daß die Abwehrvorgänge dementsprechend wohl auch verschieden sein müßten, und daß, wenn trotzdem eine solche Vorliebe des Befallenseins des zentralen Nervensystems bei im einzelnen differenten Ausbildungen des

klinischen Krankheitsbildes sich zeige, dies genüge, um für den bestimmten Fall der Gruppeninfektion eine nach der Neurotropie hin gerichtete Variante des Krankheitskeims anzunehmen. Dann wäre die Neurotropie der Pallida in einem solchen Fall als Folge einer größeren Streuung von Varianten mit Richtung auf das Nervensystem aufzufassen.

Wir wissen aus den vorhergehenden Ausführungen, daß die Quantität der Erreger einen gewissen Einfluß auf den Infektionsverlauf hat. Ich könnte mir ebensogut wie die Hypothese des Virus nerveux die Anschauung bilden, daß in allen Fällen von Infektionen mit geringerer Erregerzahl eine Neurotropie zustande käme und daß in den Fällen von Gruppeninfektionen aus nicht mehr nachweisbaren Gründen solche spirochätenarmen Infizierungen zufällig einmal sich ereignet haben. Eine solche Annahme wäre nicht viel hypothetischer als diejenige des ab origine neurotropen Pallidastammes.

In einer einzigen Hinsicht haben wir sicheren Boden unter den Füßen, nämlich was die durch *chemische Mittel erzeugte Veränderung der Krankheitserreger* angeht. Bekanntlich ist es durch chemische Beeinflussung möglich, die Krankheitskeime arzneifest zu machen; wir wissen auch einiges über das Tempo dieser Festigkeit. Einwandfrei festgestellt ist ferner, daß die Festigkeit bei Fortzüchtung in Passagen ohne weitere chemische Beeinflussung sich unter Umständen lange Zeit erhält, daß es damit zu einer „Dauermodifikation“ dieser neuen Varianten kommt. Wir wissen endlich, daß durch chemische Mittel auch Empfindlichkeitssteigerungen des Erregers erzielt werden können. Nicht nur bei Trypanosomen, sondern auch bei Spirochäten sind arzneifeste Stämme erzeugt worden. Auch gegen andere Agenzien konnte eine Festigkeit herausgezüchtet werden, so gegen gewisse Farbstoffe, aber auch, was besonders interessant ist, gegen Immunsera. Vor allem *Ehrlich* und seine Mitarbeiter haben einen großen Erfahrungsstoff auf diesem Gebiet gesammelt und festgestellt, daß es sich hier um eigentümliche Erscheinungen handelt, die nur aus der Variabilität der Mikroorganismen heraus erklärbar sind.

Bei der Therapie des Syphilitikers impfen wir ihm Arzneistoffe ein, und es ist von vornherein nicht unwahrscheinlich, daß wir durch diese Einverleibung etwa von Salvarsan dem Optimum der Existenzbedingungen des Erregers schaden. Damit verändern wir die Variationsbreite im Sinne eines stärkeren Hervortretens der abweichenden Varianten (siehe oben). Könnte sich nicht *eine* solche oder mehrere solcher Varianten für die Ansiedlung im Nervensystem gerade besonders geeignet erweisen? Wie lange die Variante bei weiteren Passagen durch den Tierkörper anhält, ob sie zu einer schon sehr stark gefestigten Dauermodifikation geworden ist oder nicht, wissen wir nicht, hier sind jedenfalls große

Verschiedenheiten der einzelnen Varianten denkbar, die sich aus den differenten Erlebnissen der Spirochäten während ihrer unzähligen Passagen durch den menschlichen Körper gut erklären würden. Ist einmal eine Dauermodifikation erreicht, so wird es recht lange Zeit dauern, bis sie wieder verloren geht. Nehmen wir an, es gäbe eine Dauermodifikation der Pallida im Sinne einer Paralysevariante und diese Dauermodifikation würde besonders gerne infolge vieler Passagen durch salvarsan- oder sonstwie behandelte Wirtskörper entstehen, so brauchte mit Ausbildung der Dauermodifikation keine weitere Salvarsanisierung des menschlichen Körpers zu erfolgen, und doch käme es zum Ausbruch der Paralyse. Freilich könnte eine solche Variante im Laufe vieler Passagen wieder verlorengehen. Die Gruppeninfektionen ließen sich zwanglos aus einer „zufällig“ äußerst stark gefestigten Dauermodifikation der Pallida im Sinne der Paralysevariante erklären, je stärker die Festigung wäre, um so unabhängiger wäre der Ausbruch der Paralyse von den Abwehr-energien des menschlichen Körpers. Aus experimentellen Ergebnissen wissen wir, daß es eine sprunghafte und eine allmähliche Variation gibt, daß oft sehr viele Beeinflussungspassagen (über 100) notwendig sind, um eine neue Arznei-, Serum- oder Pathogenitätsfestigkeitsvariante zu erreichen, daß ferner anscheinend sehr gefestigte Varianten ein Abklingen der erworbenen Eigenschaften zeigen und in ihren normalen Ausgangsstamm zurückkehren können. Die Vielheit der Beeinflussungspassagen, die sicher auch zur Ausbildung der Dauermodifikation der Paralysevariante, wenn es eine solche gibt, notwendig ist, erschwert uns ganz besonders die Erfassung ihrer Genese. Denn es handelt sich hier ja um den Durchgang der Pallida durch viele menschliche Einzelindividuen, die uns nie zu Gesicht kommen werden.

Es scheint fast so, wie wenn diejenigen chemischen Mittel, die im Tierexperiment eine starke Parasitizidie entfalten, auch einen besonders kräftigen Variationseffekt hätten, was ja wohl auf der erheblichen Verschlechterung der Lebensbedingungen der Parasiten beruhen mag. Vom Salvarsan kennen wir den starken Einfluß auf die Variation der Spirochäten. Wenn wir nun mit Salvarsan auf die progressive Paralyse einwirken wollen, so zeigt sich uns eine eigentümliche Unbeeinflußbarkeit. Könnte es sich hier nicht um salvarsanfeste oder salvarsanfest gewordene Stämme handeln? Bewiesen ist dies noch nicht. Die vermutete Salvarsanfestigkeit der „Paralysespirochäte“ könnte noch mit anderen biologischen Eigenschaften verknüpft sein, die ebenfalls zum Wesen der Paralysevariante der Pallida gehörten und sich bei der Ausgangspallida nicht fänden. Wissen wir etwas über andere biologische Eigenschaften der „Paralysespirochäte“ gegenüber der frischen Syphilis? Die Impfungen von Gehirnbrei von Paralytikern, der nach Dunkelfelduntersuchung zahlreiche gut bewegliche Spirochäten enthält, sind auf-

fallend selten auf dem Kaninchenhoden angegangen. Wenn positive Impferfolge erzielt wurden, so waren sie verhältnismäßig unbedeutend, sie zeigten sich erst nach auffallend langer Inkubationszeit. Mit der geringen Menge der Spirochäten kann dies wohl kaum im Zusammenhang stehen. Es sind zwei Möglichkeiten denkbar: entweder übt das Gehirn des Paralytikers eine so schwächende Wirkung auf die Spirochäten aus, daß nur seltene Angänge und diese verzögert und schwach sich ergeben. Ob es sich so verhält oder nicht, ließe sich feststellen, indem man einerseits frische Spirochäten mit dem Gehirnbrei des Paralytikers zusammenbrächte und andererseits Paralysespirochäten durch Waschen von Gehirnbrei befreite, mit Normalhirn versetzte und dann einimpfte. Die zweite Möglichkeit wäre die, daß die frühere Syphilisspirochäte eine starke Variation erfahren hat, daß sie eine neurotropen Variante der Pallida geworden ist, was vielleicht durch die Chemotherapie zustande gekommen ist.

Der Anschauung von der chemotherapeutisch bedingten neurotropen Variante der Syphilisspirochäte könnte man entgegenhalten, daß die Salvarsantherapie doch erst seit ungefähr 15 Jahren im Gange ist, und daß die Paralyse doch viel älter ist als die Salvarsantherapie. Abgesehen von der Salvarsantherapie ist aber Chemotherapie, und zwar wirksame Chemotherapie doch schon lange in Form der Quecksilberbehandlung getrieben worden. Auch durch sie könnte die neurotropen Variante herausgezüchtet worden sein; es könnte ja bei den verschiedensten therapeutischen Maßnahmen zu einer Änderung der Variationsbreite und zu einer erheblicheren Streuung von stärker abweichenden Varianten kommen. Auch aus irgendwelchen anderen Ursachen abgeschwächte Infektionen vermöchten die stärker abweichenden Varianten hervortreten zu lassen. Wenn wir einen Syphiliskeim hätten, der in der ganzen Reihe seiner Vorfahren nie mit einem chemotherapeutischen Mittel zusammengekommen wäre, so wäre damit noch nicht gesagt, daß ein solcher Keim nicht den Ausgangspunkt für eine „Paralysespirochäte“ bilden könnte. Die Häufung *besonderer* Abwehrvorrichtungen in den durchlaufenden Wirtskörpern oder irgendwelche andere Bedingungen könnten den Syphiliskeim fähig machen, zu irgendeinem Zeitpunkt plötzlich zur Paralysevariante zu werden. Ist es richtig — weitere statistisch-epidemiologische Forschungen müssen es noch erweisen — daß bei gewissen unzivilisierten Völkerstämmen die Paralysevarianten der Pallida noch nicht hervortreten, ist es weiter der Fall, daß die moderne Chemotherapie bis zu diesen Völkerstämmen noch nicht vorgedrungen ist, dann wäre mit großer Wahrscheinlichkeit die Paralysevariante des Syphiliserregers auf die Beeinflussung durch die Chemotherapie zurückzuführen.

Für die Möglichkeit einer experimentellen Erzeugung von Pallida-varianten besitzen wir sehr viele Analogien im Tierexperiment. Hier

interessiert uns selbstverständlich weniger die Erzeugung von serum- oder arzneifesten Varianten, als die von solchen mit besonderer neurotroper Tendenz. Sehen wir erst einmal nach, was für Tatsachen einer Spontanentstehung neurotroper Erregervarianten bekannt sind! In seinen Arbeiten über die Trypanosomenkrankheiten konnte *Spielmeyer* schon im Jahre 1906 eine Trypanosomentabes bei einem Teil seiner Naganahunde nachweisen. Interessant ist, daß diese Trypanosamentabes von einem virulenzschwachen Stamm erzeugt war. Die Virulenzschwäche dieses Stammes trat scheinbar spontan auf, ging im Laufe weiterer Passagen verloren und führte dann auch nicht mehr zu primären degenerativen Systemerkrankungen des Rückenmarkes. Von Interesse ist hier auch, daß nach Versuchen von *Plaut* und *Mulzer* ein Syphilisspirochätenstamm des Truffivirus nur ausnahmsweise Liquorveränderungen hervorrief, während ein von *Mulzer* in München angelegter Stamm mit großer Regelmäßigkeit pathologische Liquorsymptome in Form von Zell- und Eiweißvermehrung hervorbrachte. Für die biologische Besonderheit der „Paralysespirochäte“ im Sinne einer starken Variation schienen zunächst weitere Versuchsergebnisse von *Plaut* und *Mulzer* zu sprechen: danach zeigten sich nach Überimpfung von Hirnrinde menschlicher Paralytiker auf den Hoden von Kaninchen bei diesen Tieren zwar keine Impfekte an den Impfstellen, dagegen Liquorveränderungen in Gestalt von starker Vermehrung der zelligen Elemente, Vermehrung der Globuline und des Gesamteiweißes, sowie positive Ausschläge der Kolloidreaktionen. Bemerkenswert ist, daß sich die Liquorveränderungen in Kaninchenpassagen weiterführen ließen. Die histologischen Untersuchungen solcher Kaninchen ergaben nun auch pathologische Befunde im Gehirn und Rückenmark, Veränderungen in der Hirnrinde von entzündlichem und degenerativem Charakter, die zwar mehr herdförmig fanden als bei der menschlichen Paralyse, die aber zweifellos morphologische Ähnlichkeit mit den Hirnrindenveränderungen der progressiven Paralyse zeigten. Außerdem konnten Knötchenbildungen gefunden werden, die als kleinste Granulome aufgefaßt werden mußten und mit den miliaren Gummen bei menschlicher Paralyse verglichen werden konnten. Leider hat diese Auffassung sich nicht halten lassen, insofern der festgestellte eigenartige encephalitische Prozeß auch anderweitig beobachtet wurde, ohne daß Paralytikerhirnmaterial eingeimpft worden war. Hier interferiert eben störend die Impf- und Spontanencephalitis des Kaninchens (siehe oben S. 488).

Sind die eben genannten Tendenzen zu besonderer Bevorzugung des Nervensystems auf spontan entstandene Varianten zurückzuführen, so ist die durch chemische Beeinflussung erzeugte Varietät von Erregern keine Seltenheit mehr. *Plaut* und *Mulzer* haben durch Salvarsanunter-

behandlung von syphilitischen Kaninchen, deren Pallidastämme keine Einwirkung auf den Liquor der Tiere zeigten, diese Stämme so verändert, daß nun auch in weiteren Passagen *ohne* Salvarsangaben krankhafte Veränderungen des Liquors auftraten. Hervorzuheben ist dabei, daß das Virus durch die Unterbehandlung mit Neosalvarsandosen auch in sonstiger Beziehung weit virulenter geworden zu sein schien, insofern nicht nur die lokale Hodenerkrankung mächtiger und rascher auftrat, sondern auch mehr oder weniger ausgeprägte Erscheinungen einer allgemeinen Syphilis sich zeigten. Es scheint auch eine Festigung dieses Verhaltens erzielt zu sein, insofern in den weiteren Passagen nicht mehr mit Neosalvarsan behandelt zu werden brauchte und trotzdem die Eigentümlichkeiten der pathologischen Liquorerscheinungen und der stärkeren Ausbildung der syphilitischen Hauterscheinungen bestehen blieben. Ganz falsch wäre es nun, wollte man annehmen, daß durch Salvarsanunterbehandlung jedesmal eine in ihrer Empfindlichkeit gesteigerte oder virulenzstarke Erregervariante herauskäme. Wenn wir die interessanten Versuche *Stühmers* an Nagananatripanosomen herbeiziehen, so sehen wir durch Salvarsanunterbehandlung eine Virulenzabschwächung. *Stühmer* ging so vor, daß er Naganakaninchen mit *fast* völlig sterilisierenden Dosen von Salvarsanpräparaten behandelte und dann die Organe dieser Tiere auf Ratten verimpfte. Ging er mit der Dosis nur wenig unter die Dosis sterilisans, so blieben Restparasiten nicht nur im zentralen Nervensystem, sondern auch in allen übrigen Organen zurück; in einigen Fällen allerdings waren die Erreger nur mehr aus dem Nervensystem herauszuzüchten, während die anderen Organe und das Blut steril geworden waren. Dabei zeigte sich, daß die aus dem Nervensystem überimpfbaren Erreger in ihrer Virulenz gegenüber dem Ausgangsstamm stark herabgesetzt waren, insofern der Infektionsverlauf bei den mit Nervensubstanz geimpften Ratten („Nervenratten“) viel schwächer und protrahierter war als bei den mit sonstiger Organsubstanz geimpften. Schließlich verhielten sich bei weiteren Passagen in 2 Fällen die Ratten so, daß das Nervensystem dauernd positiv verimpfbar blieb, während Organverimpfungen gelegentlich negative Resultate ergaben. Die Nervenratten zeigen zwar die Krankheitserreger spärlich im Blut, der Infektionsverlauf bei solchen Tieren war aber viel schwächer als sonst. Auffallend war in einem Fall bei Impfung von Blut einer mit Blut einer Nervenratte (II. Nervenpassage unter Zwischenschaltung einer Blutpassage) geimpften Ratte auf ein Kaninchen, daß dieses Kaninchen nach kurzer Zeit die Erreger im Blut verlor und keinerlei Krankheitserscheinungen zeigte. Verimpfungen der Organe dieses Kaninchens auf Ratten zeigten, daß die Organratte dauernd negativ blieb, während die Nervenratte spärlich anging und einen äußerst protrahierten Infektionsverlauf aufwies. Wenn hier auch nur wenige

Versuche vorliegen, so hat es doch den Anschein, als ob durch Salvarsanunterbehandlung abgeschwächte Erregervarianten herausgezüchtet worden seien, die eine eigentümliche Neurotropie erkennen lassen und auch ohne weitere Salvarsanbeeinflussung — die Passagenreihe ist allerdings nur kurz — eine gewisse Festigkeit darbieten.

Wir sehen also, daß es möglich ist, durch die Chemotherapie eigenartige Varianten von Erregern herauszuzüchten, die eine besondere Organaffinität zu besitzen scheinen. Damit bekommt auch die Frage, ob es eine oder mehrere Paralysevarianten der Pallida gibt, ein anderes Ansehen. Sie rückt damit in den Bereich einer gewissen Wahrscheinlichkeit. Wie diese Varianten zustandekommen, wissen wir freilich nicht. Die Chemotherapie mag einen gewissen Einfluß haben, sicher keinen allein bestimmenden, denn wir sehen die Paralyse auftreten schon zu einer Zeit, wo die Therapie im jetzigen Umfang und mit den jetzigen chemischen Mitteln nicht betrieben wurde. Möglich wäre auch, daß eine Gewöhnung der Pallida an das Nervensystem zur Herauszüchtung der neurotropen Variante Veranlassung gibt. Wie freilich das Zustandekommen einer solchen Gewöhnung bei dem Gang der syphilitischen Infektionen zu denken wäre, darüber besteht noch völlige Unklarheit. Wir müßten erst im Tierversuch die Pallida immer wieder im Nervensystem anreichern können und dann fortlaufende Passagen machen. Vielleicht wäre es so möglich, die neurotropen Varianten festzustellen, zu isolieren und ihren Einfluß auf das Nervensystem zu studieren. Anfänge zu einer solchen Versuchsreihe sind in den Naganatrypanosomenstudien *Stühmers* niedergelegt.

Wir sehen uns leider bei der Syphilis- und insbesondere bei der Paralyseforschung oft dazu veranlaßt, Besonderheiten des Krankheitsverlaufes und der Krankheitsstärke als möglichen Indikator einer Variantenbildung zu betrachten. Daß wir in der Deutung solcher Vorgänge äußerst vorsichtig sein müssen, bedarf keiner weiteren Erörterung. Denken wir doch z. B. nur, wie schwierig schon bei den verhältnismäßig einfach gelagerten Fällen der Brillschen Krankheit, die auf einer Dauermodifikation des Fleckfiebervirus beruhen soll, und der sog. Alastrim, die eine milde Abart der Pocken ist, die Feststellung einer sicheren Variantenbildung der erregenden Mikroorganismen ist. Die in New York beobachtete Brillsche Krankheit wird meistens als eine Abart des Fleckfiebers angesehen, die durch eine sprunghafte Änderung des Erregers entstanden ist. Die Alastrim genannte milde Abart der Pocken ist in Süd- und Nordamerika, in der Schweiz und in England in großer Verbreitung aufgetreten, die Mortalität bei ihr liegt vielfach unter 1 %. Wenn wir hier eine Varietät der Erregers annehmen dürfen, so können wir doch an der Tatsache nicht vorübergehen, daß gelegentlich ein Rückschlag dieser Varietät in die hochvirulente Ausgangsform statt-

findet, so daß von einer völlig fixierten Dauermodifikation des Erregers nicht gesprochen werden kann (*Neufeld*).

Die Brillsche Krankheit ist vielleicht so zu erklären, daß sie sich dauernd in dem durchseuchten Milieu der nach New-York zugewanderten Ostjuden fortgepflanzt hat; diese ostjüdische Bevölkerung ist zweifellos als partiell immunisiert anzusehen. Auch für die Entstehung der Alastrim hat *Gins* eine Veränderung des Virus vorausgesetzt, die in ähnlicher Weise wie bei der Brillschen Krankheit auf den zahlreichen Passagen des Erregers durch partiell immune Menschen beruhen soll. In Deutschland ist jedenfalls die Alastrim noch nie beobachtet worden, was vielleicht auf der guten Durchimpfung der Bevölkerung beruhen mag.

Wenn die Beobachtungen bei der Brillschen Krankheit und bei der Alastrim richtig gedeutet sind, so haben wir hier Beispiele vor uns, die der partiellen Immunisierung einen erheblichen Einfluß auf die Variation der Erreger zuschreiben. Passagen durch partiell immunisierte Individuen können schließlich zu einer Dauermodifikation des Erregers im Sinne einer Virulenzabschwächung desselben führen. Gemeinsam mit meinem Mitarbeiter *Steinfeld* habe ich bei der experimentellen Recurrens-erkrankung versucht, Superinfektionspassagen, wie wir sie nennen möchten, zu machen und auf diese Weise eine Abschwächung der Virulenz zu erzielen. Wir sind auf diesen Gedankengang dadurch gekommen, daß wir gelegentlich bei der Übertragung der Mäuserecurrens auf den paralytischen Menschen selbst bei stärksten Impfstoffmengen nur schwache oder gar keine Infektionen erreichten. Wir gingen bei unseren Versuchen so vor, daß wir Mäuse zunächst nur schwach mit Recurrens infizierten, diese Mäuse dann später stark superinfizierten und von den starken Angängen nach der Superinfizierung sofort auf eine früher schwach infizierte Maus weiter impften. Es scheint eine größere Reihe von Superinfektionen nötig zu sein, als wir sie bisher vorgenommen haben. Die Versuche müssen noch weitergeführt werden, bevor Schlüssiges zu berichten ist.

Jedenfalls haben wir bei einer stark mit Syphilis durchseuchten Bevölkerung Berechtigung zur Annahme, daß ein Teil der mit Syphilis Neuinfizierten schon einmal in seiner frühesten Entwicklung mit Syphilis etwas zu tun gehabt hat. Er hat vielleicht den Syphiliskeim ganz früh in sich aufgenommen; vielleicht sind aber auch nur gewisse Abwehrstoffe auf ihn übergegangen. Eine Art partieller Immunisierung könnte in solchen Fällen vorliegen. Die Pallida betrifft also bei vielen Neuinfizierungen keinen frischen Boden mehr. Es könnte auf diese Weise zur Ausbildung von Varianten des Erregers kommen, und es ist die Frage, ob diese Variantenbildung nicht in Beziehung zur Häufung von progressiver Paralyse und Tabes stände. Nun ist ja gewiß die syphilitische

Durchseuchung mancher unzivilisierter Völkerstämme äußerst stark, progressive Paralyse und Tabes aber auffallend selten. Wie hier die Verhältnisse liegen, ist uns noch völlig unklar. Bei uns ist die Sachlage im Gegensatz zu den unzivilisierten Völkern insofern etwas anders, als bei uns zu der hypothetischen partiellen Immunisierung eines Teiles der Bevölkerung noch die chemotherapeutische Beeinflussung mit ihren Einwirkungen auf die Variantenbildung hinzutritt, so daß ein kausal kaum zerlegbares Durcheinander entstehen muß.

Daß es Fälle gibt, in denen trotz früherer kongenitaler Syphilis eine Neuinfektion mit Syphilis im Leben des erwachsenen, früher kongenital syphilitischen Individuums stattfindet, ist wohl zweifellos. Solche Infektionen können auch späterhin zu Tabes dorsalis oder progressiver Paralyse führen. Damit kann jedenfalls so viel gesagt werden, daß bei einer Neuinfektion, die auf einen irgendwie im Sinne einer partiellen Immunisierung vorbereiteten Boden fällt oder die sich in einem Organismus ausbreitet, der bereits schon einmal mit den Abwehrenergien gegen Syphilis etwas zu tun gehabt hat, ihr Träger gegen den Ausbruch einer progressiven Paralyse oder Tabes dorsalis nicht geschützt ist. Wir können allerdings auch nicht das Umgekehrte behaupten, nämlich, daß solche partiell Immunisierten oder sonst irgendwie schon einmal mit der Syphilis in Berührung gekommene Fälle eher von den syphilitischen Späterkrankungen des Nervensystems befallen werden als die anderen.

„Ich zweifle nicht daran, daß die Jüngeren unter uns den Tag noch sehen, an dem die Paralyse uns nur noch historisch interessiert“, sagt *Hoche* in seinem eingangs erwähnten Vortrag. Wir haben in unserem Überblick eine große Zahl von tatsächlichen Feststellungen kennen gelernt, viel erheblicher waren aber die Lücken unseres Wissens. Nun ist ja für die Heilung einer Krankheit gewiß nicht notwendig, daß alle pathogenetischen Einzelheiten erkannt und daß die Biologie des Erregers lückenlos erforscht ist. Aber im Falle der progressiven Paralyse und der Tabes dorsalis haben wir doch einen Krankheitserreger mit außerordentlich großer Variabilität und den menschlichen Organismus mit seinen individuell stark variierenden Abwehrreaktionen vor uns, so daß die Erfüllung der Prognose *Hoches* uns noch sehr viel Mühe und Arbeit kosten wird.

Abgeschlossen 1. III. 1925.

Literaturverzeichnis.

Blum, K.: Versuche über Agglutination der Spirochaeta pallida. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. 40, 491. 1924. — *Buschke und Kröö*: Experimentelle Untersuchungen über die Immunität bei Recurrens und ihre Beeinflussung durch Salvarsan. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 47. — *Buschke und Kröö*:

Histolog. Nachweis v. Spirochäten im Gehirnparenchym bei experiment. Recurrens. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 50. — *Buschke* und *Króo*: Zur Frage der Superinfektion bei Spirochätenkrankheiten. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 13. — *Buschke* und *Króo*: Bemerkungen z. d. Arbeit von *J. Steinfeld* zur Frage der Superinfektion bei experiment. Kaninchen-syphilis. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 21. — *Buschke* und *Króo*: Erwiderung. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 27. — *Daelz, F.*: Arch. f. Hyg. 72, 237. 1910; zit. nach *Kolle-Wassermann*: Handb. d. pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 7. S. 905. 1913. — *Dönnitz*: Deutsche Klinik zu Beginn des XX. Jahrhunderts. 1903, I. — *Ehrlich, Röh* und *Gulbranson*: Über serumfeste Trypanosomenstämme. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. 3, 296. 1909. — *Gins*: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 103, H. 2. — *Gotschlich*: Referat über „Die Variabilität der Mikroorganismen in allgemein biologischer Hinsicht“, erstattet auf der 10. Tagung der „Dtsch. Vereinigung f. Mikrobiologie“ 1924. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 93, Beiheft. 1924. — *Henning, G.*: Tierexperimentelle Untersuchungen an Recurrensspirochäten. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 65, H. 1/3. 1922. — *Hoche*: Die Heilbarkeit der progressiven Paralyse. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 60/H., 1, S. 316. 1918. — *Jahnel*: Über einige Beziehungen der Spirochäten zu dem paralytischen Krankheitsvorgang. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 42, 21. 1918. — *Krantz*: Über Immunitätsvorgänge bei experimentellem Mäuse-recurrens. Vortrag in der Wissenschaft. med. Ges. Köln am 5. XII. 1924. Ref. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 5, S. 234. — *Marie, A.*: Recherches sur les propriétés antitétaniques des centres nerveux de l'animal sain. Ann. de l'Inst. Pasteur 1908. — *Meggendorfer*: Über den Ablauf der Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 63, 9. 1921. — *Neißer*: Bericht über die in Batavia und Breslau ausgeführten Arbeiten zur Erforschung der Syphilis. Berlin: Julius Springer 1911 (Arbeiten aus d. Kais. Ges.-Amt 37). — *Neufeld, F.*: Referat über „Die Veränderlichkeit der Mikroorganismen in ihrer Bedeutung für die Epidemiologie“, erstattet auf der 10. Tagung der „Dtsch. Vereinigung f. Mikrobiologie“ 1924. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 93, Beiheft. 1924. — *Pette, H.*: Über den Einfluß der verschiedenen Formen antisyphilitischer Behandlung auf das Entstehen der „metaluetischen“ Erkrankungen. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 67, 151. 1921. — *Pette*: Weitere klinische und pathologisch-anatomische Beiträge zum Kapitel der Frühluces des Zentralnervensystems. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 92, 346. 1924. — *Plaut und Mulzer*: Über Liquorbefunde bei normalen und syphilitischen Kaninchen. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27. — *Plaut und Mulzer*: Über Liquorbefunde bei normalen u. syphilitischen Kaninchen. II. Mitt. Münch. med. Wocheaschr. 1921, Nr. 38. — *Plaut und Mulzer*: Über die Wirkung verschiedener Spirochätenstämme auf Liquor u. Nervengewebe von Kaninchen, insbesondere nach Überimpfung von Hirnrinde menschlicher Paralytiker. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 52. — *Plaut und Mulzer*: Über die Wirkung ungenügender Salvarsanbehandlung bei experimenteller Kaninchen-syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 20. — *Plaut und Mulzer*: Der tierexperimentelle Nachweis der Syphilisspirochäte im Nervensystem bei Encephalitis syphilitischer Kaninchen. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 1. — *Plaut, Mulzer und Neubürger*: Über einige anatomische Veränderungen bei experimenteller Kaninchen-syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 14. — *Plaut, Mulzer und Neubürger*: Zur Ätiologie der entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems bei syphilitischen Kaninchen. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 47. — *Plaut, Mulzer und Neubürger*: Über die Frage der Impfencephalitis der Kaninchen und ihrer Beziehungen zur Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 51, S. 1781. — *Plaut und Steiner*: Die Recurrenstherapie der syphilogenen Nervenkrankheiten. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 94, 154. 1924. — *Salomon, S.*: Über einen Fall

von seniler Paralyse. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie* **73**, 353. 1921. — *Siemens* und *Blum*: Versuche über Agglutination der *Spirochaeta pallida* in Hautextrakten von Paralytikern und von Normalen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie* **42**, 81. 1925. — *Sioli*: Die *Spirochaeta pallida* bei der progressiven Paralyse. *Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh.* **60**, H. 2/3 (Fall 7). 1918. — *Spielmeyer*: Experimentelle Tabes bei Hunden (Trypanosomentabes). *Münch. med. Wochenschr.* **53**, 2338. 1906. — *Steiner, G.*: Impfexperimente mit Spinalflüssigkeit von Syphilitikern. *Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie u. psych.-gerichtl. Med.* **71**, 326. 1913 — *Steiner, G.*: Zur Erzeugung und Histopathologie der experimentellen Syphilis des Zentralnervensystems beim Kaninchen. *Neurol. Zentralbl.* 1914, Nr. 9. — *Steiner, G.*: Das Zentralnervensystem bei der Hühnerspirochätose, ein Beitrag zur vergleichenden Pathologie d. Syphilis des Zentralnervensystems (41. Wandervers. d. südwestdt. Neurologen u. Irrenärzte). *Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh.* **57**, H. 1. — *Steiner, G.*: Experimentelle Syphilis. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie*, Ref. **20**. 1920. — *Steinfeld, J.*: Zur Frage der Superinfektion bei experimenteller Kaninchensyphilis. *Klin. Wochenschr.* 1923, Nr. 10. — *Steinfeld, J.*: Superinfektion bei experimenteller Kaninchensyphilis. *Klin. Wochenschr.* 1923, Nr. 28. — *Steinfeld, J.*: Superinfektion bei experimenteller Recurrens und ihre therapeutische Anwendung auf die progressive Paralyse. *Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh.* **71**, 325. 1924. — *Stühmer, A.*: Fragen des Syphilisablaufes im Lichte experimenteller Trypanosomenforschung. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* **132**, 329. 1921. — *Trautmann, R.*: Ann. de l'inst. de Pasteur **21**, 808. 1907; zit. nach Kolle-Wassermann: Handb. d. pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 7, S. 906. 1913. — *Uhlenhuth*: Diskussionsbem. Berlin. klin. Wochenschrift 1907, Nr. 12, S. 349; abgedruckt in „Experimentelle Grundlagen der Chemotherapie der Spirochätenkrankheiten“ S. 139. 1911. — *Uhlenhuth* und *Mulzer*: Allgemeinsyphilis bei Kaninchen und Affen nach intravenöser Impfung. *Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte* **34**, H. 2. 1910 und Berlin. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 4, Sitzungsber. — *Uhlenhuth* und *Mulzer*: Weitere Beiträge zur experimentellen Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 27, S. 645. — *Wilmanns*: Lues, Tabes, Paralyse. *Klin. Wochenschr.* 1925, S. 1097, 1145.