

(Institut der Pathologischen Anatomie der Kgl. Universität Pavia [Direktor: Prof. Dr. A. Monti].)

Über die Einheit oder Vielheit des syphilitischen Virus bei der progressiven Paralyse.

Von

Dr. Gian Carlo Peracchia.

(Eingegangen am 11. März 1926.)

Angesichts des immer noch nicht endgültig gelösten Problems der Identifizierung der Spirochäte, des Erzeugers der progressiven Paralyse, habe ich mich zu einer Reihe experimenteller Untersuchungen entschlossen, in der Absicht, einen klärenden Beitrag zu liefern zu dieser hochinteressanten Frage.

Beim Studium der Bibliographie dieses Arguments macht man sofort die Beobachtung, daß die verschiedenen Anschauungen sehr auseinandergehen, und daß heute noch die Theorie *Levaditi* und *Maries* von dem Bestehen eines besonderen luetischen Virus für das Nervensystem, die viele Anhänger gefunden hat, sub judice steht. Eine Anzahl Autoren möchte an der Hand nicht zu verachtender Daten die Hypothese *Levaditis* ablehnen und ein einziges Virus für die beiden Formen der Syphilis, die nervöse und die cutane Form annehmen. Andere wiederum sagen, daß die Syphilis bei den kommenden Paralytikern und Tabetikern einen eher gutartigen Verlauf haben, daß das Syphilom rasch wieder verschwinden, die Hauterscheinungen vorübergehen oder geradezu fehlen und die visceralen Erscheinungen außerordentlich selten sein werden. Wieder andere Forscher versichern, daß in den tropischen und subtropischen Ländern, wo die Syphilis cutan, mukös und visceral äußerst schwere Formen annimmt, die progressive Paralyse nur in einem äußerst geringen Verhältnis bestehe. Eben diese Forscher, nämlich *Erb*, *Nonne*, *Bresius*, *Babinski*, *Mott* usw. behaupten, zahlreiche Fälle von konjugaler und familiärer Nervensyphilis beobachtet zu haben, die von Paralyse und Tabes von Individuen herrührten, deren Ansteckung auf dieselbe Quelle und dasselbe Virus zurückführte, das auch sie neurotrop nennen. Sie machen also auf diese Weise einen Unterschied zwischen der besonderen Spirochäte mit neurotroper Tendenz und der

andern, die die gewöhnliche Hautsyphilis erzeugt. *Bresius* führt zur Bekräftigung der Sonderheit der neurotropen Spirochäte Glasbläser betreffende Fälle an, die, an derselben Quelle infiziert, später Paralyse, Tabes und Gehirnsyphilis bekamen. *Milliard* erklärt sich ebenfalls überzeugter Pluralist, doch er geht ins Extreme, wenn er annimmt, daß es syphilitische Virus mit verschiedener Wirkung auf die menschlichen Gewebe gebe, wobei die einen auf die Knochen einwirken, die andern auf das Arteriensystem usw. — Der Kritik der Unizisten und besonders *Sicard* gegenüber bekräftigten *Levaditi* und *Marie* ihre pluralistische Auffassung, indem sie daran erinnern, daß auch unter den Bacillen des Typhus, der Dysenterie, unter den Spirillen des Recurrensfiebers es Abarten gibt. Die Spezifität des Paralyse und Tabes erzeugenden Virus bestände also nach *Levaditi* schon in dem besonderen, durch die Ansteckung übertragenen Keim, und würde dann durch den Aufenthalt der Spirochäte im Gehirn weiter verstärkt und endgültig fixiert werden. Zwecks tieferer Überzeugung haben sie dann Versuche mit Affen und Kaninchen angestellt und Untersuchungen an Paralytikern:

Die an Tieren vorgenommenen Übertragungsversuche gründen sich auf die vorhergehenden Untersuchungen von *Noguchi*, *Berger*, *Uhlenhuth* und *Mulzer*, *Graves*, *Volk* und anderen (die aber nur zum Teil die Spirochäte zum Gedeihen zu bringen vermochten und somit sicherlich keine sicheren Angaben über das doppelte Virus zu machen imstande waren). Sie inokulierten Blut von Paralytikern, von seit mehreren Jahren an Syphilis Erkrankten, und von Syphilom herrührendes Material. Sie fanden Unterschiede betreffs der Inkubationsperiode, des Aussehens der Verletzungen, der Entwicklung und der Virulenz. Sie fanden, daß die Inkubationsdauer mit dermatoparem Virus kürzer ist, als mit neurotropem, ferner daß die Verletzungen sich verschieden darbieten, je nach dem makroskopischen oder mikroskopischen Standpunkt (die vom neurotropen Virus gegebenen Verletzungen wären mehr oberflächlich und würden nicht hart und ulceriert, noch führen sie zu einer so verbreiteten und so starken Arteritis, wie das dermatopare Virus. Ferner heilten die vom neurotropen Virus gesetzten Verletzungen äußerst langsam; außerdem wäre das Virus der keimenden Paralyse nicht abgeschwächter Virulenz, sondern müßte als eine von der Spirochäte der gewöhnlichen cutanen, muskösen und visceralen Syphilis abweichende Abart aufgefaßt werden). Besagte Forscher behaupten, viermal bei Paralytikern ein Treponema isoliert zu haben, das biologisch nicht das des harten Schankers, noch das der gewohnten Schleimhautplaques der gewöhnlichen Syphilis ist. Sie machten dann in der Doktrin der Pluralität noch einen Schritt weiter und unterschieden bei derselben Paralyse pathologische Unterabarten, die nach ihrer Anschauung immer mehr die Auffassung stützen, daß die alte These von dem einheitlichen

syphilitischen Ursprung der schweren Gehirnkrankheit heute der pluralistischen Auffassung weichen muß.

Doch diese These von der Pluralität des syphilitischen Virus begegnete von Anfang an kräftigem Widerspruch im Lager der Syphilographen. Unter anderen berichtete *Renaud* an die Société française de Dermatologie, klassische Syphilis mit dem ganzen Heer der auf den Primäraffekt folgenden sekundären Erscheinungen beobachtet zu haben, die dann gegen Ende des dritten oder im Laufe des vierten Jahres in eine typische progressive Paralyse endete. In einem Artikel *Pagniez'* liest man, daß sehr viele Reserven gemacht worden sind, betreffs des absoluten Wertes der von den Pluralisten gepriesenen experimentellen Versuche. Nach *Pagniez* sind die Untersuchungen und Versuche *Levaditis* nicht überzeugend. Im Juli 1921 hat *Sicard* in der Société néurologique zu Paris die klinischen, experimentellen und biologischen Argumente bekämpft. Dagegen hat er die Behauptung aufgestellt, daß bei der Paralyse erzeugenden Lues eine beschränkte Ansteckung stattfinde. Auch sind nach ihm die similären Ansteckungstatsachen, z. B. die Ansteckung unter Ehegatten, in der Frage nicht ausschlaggebend, da sie nichts Näheres aussagen über das Los der Person, die die Quelle multipler neutroper Syphiliden gewesen ist. So wären also nach *Sicard* die in den Hirnen von Paralytikern gefundenen biologischen Varietäten der Treponeme wertlos, auch deshalb, weil es sich da um eine besondere Anpassung an die Umwelt handeln könnte. Auch *Ravaud* und *Jean-selme* sind Unizisten. Oft haben sie angegeben, daß bei Tabetikern und progressiven Paralytikern in ihrer Vergangenheit sich sekundäre Erscheinungen bieten, daß überdies derartige Kranke Aortitiden, Arteritiden und chronischen Nephritiden ausgesetzt sind, von Hauterscheinungen heimgesucht werden, die der sekundären Periode der gewöhnlichen Syphilis angehören, wobei die, diese Sekundärerscheinungen begleitende Hirnhautreaktion Hand in Hand geht mit der für die Spätperioden charakteristischen Reaktion. *Fournier* will dann noch beobachtet haben, daß zur Tabes und Paralyse die weniger floriden Syphiliden prädisponieren, das heißt diejenigen, die man in ihren primären und sekundären Phasen gutartiger nennt. *Sicard* widerlegt schließlich, immer auf dem Kongreß, auch die Schlußfolgerungen *Levaditi* und *Maries*, indem er behauptete, daß die mikrobiische Analogie keinerlei Wert haben könnte, denn sonst müßte man ja doch auch annehmen, daß auch beim Tuberkulosebacillus eine pneumotrope, eine dermatrope, und ebenso eine neurotrope Abart existierte, und zur Erklärung gelangen, daß die verschiedenen Wirkungen der spezifischen Therapie, die gute sind bei der dermatropen Syphilis und ausbleiben bei der neurotropen, davon herühren können, daß bei der ersten die Veränderungen ganz und gar vascular sind, bei der letzteren parenchymatos.

Eigene Versuche mit Kaninchen.

Die Versuche an Kaninchen wurden auf folgende Weise vorgenommen:

a) Inokulation des Virus aus syphilitischem Primäraffekt des Menschen.

b) Inokulation des Virus aus Blut und Liquor von progressiven Paralytikern.

c) Inokulation von Virus aus dem Gehirn der Paralytiker selbst.
d) Gekreuzte Inokulation.

1. Mit Syphilom-Virus behandelte Kaninchen, Inokulation von Blut und Gehirn Paralytischer.

2. Umgekehrt.

Meine Versuchsanordnung war nachfolgende:

Ich habe in einer Weise zu verfahren gesucht, die es mir gestattete, technische Fehler, sei es bezüglich der Materialsentnahme oder des Verimpfungsaktes, auszuschließen.

Das hierzu herangezogene Material wurde immer zuvor untersucht und parasitenreich befunden.

Die Gehirnsubstanz der Paralytiker wurde mittels Punktur den kaum verstorbenen Individuen entnommen (Irrenanstalt von Mombello) und nur ein einziges Mal durch Gehirnpunktur am Lebenden erhalten. Auch in diesem wurde zuerst auf Spirochäten untersucht.

Zweck dieser Untersuchungen war es, zu beobachten: 1. ob das Virus der cutanen und der nervösen Lues beim Kaninchen gedeiht; 2. die Inkubationsperiode; 3. ob eine Ungleichheit besteht im Auftreten der Manifestation nach Verimpfung der beiden Virus; 4. die weiteren Erscheinungen; 5. das Verhalten des Blutes. Betreffs dieses letzten Befundes will ich hier gleich anführen, daß bei ungefähr 40 zu meinen Versuchen gehörenden Kaninchen die Ergebnisse vollauf wertlos waren, da die Wassermannsche Reaktion zu unbeständig war und nicht der Wahrheit entsprach. Denn bei den mit Spirochäten primärer und sekundärer Verletzungen syphilisierten Kaninchen ergab Wassermann negativen Befund bei einigen, fast negativen bei andern, und bei wieder andern, bei denen das Virus überhaupt nicht gediehen war, zeigte sich die Wassermannsche Reaktion deutlich negativ bei einem, leicht positiv und deutlich positiv bei andern.

Bei Vornahme von Kontrollversuchen an gesunden Kaninchen erschien die Wassermannsche Reaktion sprungweise positiv und negativ. Diese Daten bilden also vollständig ein Kapitel für sich.

Versuche.

I. Gruppe: Übertragung des Virus vom Menschen mit Primäraffekt und gekreuztes Experiment.

Kaninchen Nr. 2. — Ich verbrachte am 12. I. 1922 einige Tropfen Spirochätenemulsion auf eine Ritzungsstelle am Hodensack, wobei das Tier ungefähr 2 Stunden lang gebunden und unbeweglich liegen blieb. An den folgenden Tagen leichte Entzündungsreaktion rechts und links an den geritzten Stellen, daraufhin Kruste und Narbe. Nach ungefähr $1\frac{1}{2}$ Monat bemerkte ich an ihm einen immer weiter um sich greifenden Verfall der Kräfte: nichts dagegen lokal. Erst im Monat März stellte ich an der den linken Hoden überziehenden Haut an der Stelle der vorhergegangenen Ritzung eine umschriebene Erhebung fest, die in den folgenden Tagen zwar etwas an Ausmaß zunahm, immer aber mit Tendenz zur Papelform. Am 23. III. untersuchte ich entnommenes Material am Paraboloid und fand eine starke Anzahl Syphilisspirochäten vor.

Ein Teil des entnommenen Materials diente zur Übertragung auf andere Tiere. Nach Vernähung der Entnahmestelle überließ ich das Tier sich selbst, das nach 10—12 Tagen heilte. Auch sehr lange Zeit nach erfolgter Inokulation gelang es mir nicht, Hauterscheinungen zu beobachten, wohl aber erhielt ich den Eindruck erfolgten Anschwellens der regionalen Lymphgefäß. Nach ungefähr einem Monat verimpfte ich neuerdings dem Tiere an der Stelle der ersten Inokulation in physiologischer Lösung zerknietete Gehirnsubstanz eines Paralytikers, in der ich am Paraboloid Spirochäten zu erkennen vermochte. Doch erzielte ich auch nach einer sehr langen Zeitspanne (4 Monate) keinerlei Ergebnis.

Kaninchen Nr. 4. — Ich schritt zu demselben Versuch mit Material, das dem syphilitischen Primäraffekt eines Menschen entstammte, und zwar in dem Institut für Geschlechtskrankheiten zu Brescia (Leiter: Dr. Leidi) am 27. II. 1922, in 1 ccm Spirochätenflüssigkeit. An den folgenden Tagen nichts Besonderes wahrzunehmen. Nach ungefähr einem Monat bekam das Tier auf 3—4 Tage starke diarrhoische Abgänge, wurde darauf jedoch wieder gesund. Am 1. V. 1922 werden in der Hodensackgegend rechts und links zwei kleine, an den darauffolgenden Tagen zunehmende grau-rosarote Verdickungen wahrgenommen. Links erreichte die Verdickung in wenigen Tagen bedeutendes Ausmaß und umgab sich mit einem entzündlichen Hof. Rechts blieb die Verdickung auf der Größe eines Gerstenkornes stehen und gab nur geringe Reaktion ab. Die Untersuchung am Ultramikroskop wies das Vorhandensein von Spirochäten rechts und links nach. Ich trug beide Gebilde ab und vernähte die Haut, die in wenigen Tagen vernarbte. Im September verendete das Tier anscheinend an Pulmonitis.

Die histologische Prüfung der Organe lieferte nichts Interessantes.

Kaninchen Nr. 7. — Nach voraufgegangener Hodensackritzung Verimpfung von Syphilisemulsion des Kaninchens Nr. 2 am 28. III. 1922 sowie subdurale Inokulation, die auf mehrere Stunden Parese der hinteren Glieder erzeugte. Abgesehen von der gewohnten zeitlichen lokalen Reaktion und nachfolgender Vernarbung nichts Neues. 47 Tage nach erfolgter Verimpfung lassen sich am Hodensack rechts und links zwei ziemlich dicke Knötchen beobachten, von denen das rechte am zehnten Tage ulcerierte, einen entzündlichen weinroten Hof darbot sowie einen gelbroten Ulcerationsfundus. Bei der Untersuchung zeigte das Sekret Spirochäten. Auch dieses Material wurde für andere Tiere abgetragen. Mit Abstand von ca. einem Monat wiederholte ich die Ritzung, verbrachte darauf Blut eines Paralytikers und verimpfte überdies ca. 1 ccm Blut auch in das Hodengewebe, das jedoch auch nach langer Zeit noch keine Reaktionserscheinung liefert hat. Keinerlei Erscheinungen der sekundären Periode.

Kaninchen Nr. 8. — Wird nach der Methode Noguchis sensibilisiert, indem nämlich dreimal Emulsion lebender Spirochäten mit dem Material der zwei vorhergegangenen Kaninchen eingeimpft wird, und dann wiederum dreimal Emulsion von sicher toten Spirochäten (Die Emulsion war 36 Stunden alt und 2 Stun-

den im Thermostat auf 60° verblieben.) in die Jugularis. Nach 15 Tagen wies das Tier nicht das geringste Unwohlsein auf, nach dem 25. Tag lag es zusammengekauert in der Ecke des Käfigs mit tiefliegendem Kopf und fraß sehr wenig. Nach voraufgegangener Ritzung wiederholte ich die Hodensackverimpfung. Vernarbung am 8. Tage, zu welcher Zeit ich das Auftreten eines kleinen rosaroten, von entzündlichem Hof umgebenen Knötchens wahrnahm, das nach ca. 15 Tagen einen bedeutenden Umfang angenommen hatte (die Verimpfung hatte nur einseitig stattgefunden). Bei der Prüfung am Ultramikroskop zeigten sich einige Treponemen.

2. Gruppe: Übertragung des Virus mit Blut und Liquor eines Paralytikers mit positivem Wassermann und gekreuztem Experiment.

Kaninchen Nr. 9. — Verimpfung von ca. 2 ccm frischen, eben einem progressiven Paralytiker nach der Methode *Uhlenhuth-Mulzer* entnommenen Blutes in beide Hoden, ferner Ritzung des Hodensackes auf beiden Seiten, Abgabe einer kleinen Menge Bluts auf die Ritzungsstelle. Nach Ablauf einer leichten, wenige Tage andauernden lokalen Reaktion konnte ich in den darauffolgenden 3 Monaten nichts mehr wahrnehmen, weshalb ich am 13. VII. den Versuch wiederholte. 82 Tage nach dieser zweiten Verimpfung stellte ich das Zustandekommen einer breiten Hodensackplaque fest und 31 Tage später einen papelförmigen Ausschlag in der Leiste, auf die ich noch zurückkommen werde. In Fülle fand ich die Spirochäten in der Hodensackplaque, nur wenige in der Eruptionsform der Leiste. Das diesem Kaninchen entnommene Material verimpfte ich auf die Tiere 10, 11, 12, von denen aber nur ein einziges mir positiven Befund abgab.

Nach erfolgter Hodensackvernarbung wollte ich demselben Tier Syphilom entstammendes Material einimpfen, doch auch nach langer Zeit kam es zu keinerlei Manifestationen.

Kaninchen Nr. 11. — Verimpfung in Hoden und Hodensack von 2 ccm einer von einer Manifestation des Kaninchens Nr. 9 herrührenden Spirochätenlösung, am 4. X. 1922, das Ergebnis war 54 Tage nachher, also am 27. XI. 1922 die Bildung eines gewöhnlichen syphilomatösen Knötchens, das umgeben war von einem stark entzündlichen Hof, Kongestionszustand der Hodensackblutgefäße rechts sowie eine umschriebene hellgrau ausschuhende Plaque, am linken Hodensack, die von einer weißen Kruste überzogen war, welche sich ungefähr 15 Tage lang so hielt; um diese Zeit führte das rechte vollständig entwickelte Knötchen zu einer typischen kraterförmigen Ulcerierung mit speckigem Grund, blutigen Streifen und unregelmäßigen, geröteten inneren Rändern, dagegen tiefvioletten äußeren Rändern. Am Ultramikroskop und mittels Ausstrichen gelang es mir, einige Spirochäten zu entdecken, während ich in den nach Methode *Unnas* gefärbten Schnitten ein an Lymphzellen und Plasmazellen reiches fibröses Gewebe wahrnahm, auch in dem umstehenden Reaktionsgewebe. Bei diesem Tiere konnte nach erfolgter neuerlicher Ritzung und Auflage einer Syphilomspirochätenemulsion auf den Hodensack keinerlei Manifestation erhalten werden.

Kaninchen Nr. 14. — Verimpfung von 3 ccm frischen Blutes eines Paralytikers (Irrenanstalt Brescia) in den linken Hoden und ca. 3 ccm Liquor in den rechten Hoden. Ich überließ das Tier sich selbst und beobachtete es alle 8 Tage.

Keinerlei Reaktionserscheinungen nach der Inokulation. Gegen Ende August wurde genau untersucht, aber nur eine spärliche Verdickung im Hodensack gefunden. Das Tier war zur Zeit der Verimpfung munter und florid (Gewicht ungefähr 5 kg); bei unserer Untersuchung sah es dagegen sehr vereidend aus trotz derselben Fütterung wie im Monat vorher. Im Monat September zeigten sich keine anderen bemerkenswerten Erscheinungen. Gegen Ende November, als ich

das Tier auch zwecks Ritzung beobachtete, war an den Hoden nichts Positives nachzuweisen.

Bei der Autopsie konnte ich betreffs Gehirn und Mark nichts feststellen. Herz stark vergrößert bei erhaltenem Tonus. Nichts zu Lasten der Klappen. Die linke Lunge erschien makroskopisch gesund, bei der rechten fiel sofort das fast vollständige Verschwinden des unteren Lappens auf, der ersetzt war durch ein mammaförmiges, weißlichgraues, hart-fibröses Knötchen von der Größe einer großen Haselnuß, das mittels fibrösen Gewebes dem Lungenhilus gestielt ansaß. Losgetrennt ließ es im Lungenstiel weite Mündungen von einem gewissen Ausmaß erkennen, die Gefäße und Bronchien darstellten. Die viscerale Pleura umhüllte das Knötchen vollständig und war eng adhären. Die beiden darüberstehenden Lappen der rechten Lunge zeigten Restriktionszeichen, im Schnitte jedoch keinerlei Hepatisierungsstellen oder anderes. Einen anderen nicht uninteressanten Befund liefern uns 2 Rippen (7, 8) links, nämlich eine parallel laufende Verdickung von der Größe einer Erbse. Bei der Untersuchung des Abdomens vergrößerte Milz; Nieren fast normal; nichts zu Lasten des Darmes, des Mesenteriums, der Gallenblase. Nichts Bemerkenswertes boten die Hoden beim Schnitt dar. *In der linken Hodensackhaut jedoch, genauer in der Gegend der Inokulationsstelle konnte eine kleine fibröse Erhebung nach innen beobachtet werden, die sich durch ihre Konsistenz von dem normalen Hodensackgewebe unterschied.* Beim Schnitt zeigte das Lungenknötchen einen zentralen großen Hohlraum, um den herum viele mit eiterartiger Substanz gefüllte kleine Hohlräume gelagert waren. Mikroskopische Untersuchung: *Bei der Prüfung des Hodensackgewebes ergab sich eine fibröse Verdickung aus jungem Bindegewebe mit Leukocyten und seltenen Plasmazellen.* Bei der Teilstudie mit Silberimprägnation (*Bertarelli, Volpino*) traten viele typische Spirochäten der gewöhnlichen Syphilis verschieden zerstreut im Knötchen zutage, die an vielen Stellen die abnorme Form annahmen, die mit der derselben Keime im Nervengewebe verglichen werden kann, darunter teilweise auch schon in Körnchen umgewandelte Formen, eine Tatsache, der eine gewisse Bedeutung zukommt, insofern, als auch sie die Vermutung bestärkt, daß die „Granulolyse“-Form bei den Spirochäten eine der Stadien des Parasiten darstelle und höchstwahrscheinlich das letzte Stadium, denn das Stück ist sofort nach der Entnahme aus dem Tier wenige Minuten nach dessen Tod fixiert worden.

Es wäre hier nun noch zu sprechen über die Natur der Lungenverletzungen. Doch die mikroskopischen Merkmale und die Abwesenheit der Spirochäte (das Stück wurde in Alkohol fixiert) erlauben mir nicht, in eine Besprechung einzutreten. Die Feststellung, ob es sich hier um eine jener pseudo-tuberkulösen Formen handeln kann, die bei den Kaninchen verhältnismäßig häufig sind, ist nicht möglich.

Kaninchen Nr. 17. — Nach Trepanierung des Schädels und Entnahme eines kleinen Partikels Nervensubstanz des Frontallappens mittels Syringe verimpfte ich in die besagte Höhlung ein kleines Teilchen Syphilom von Kaninchen Nr. 11, mit neurotropem Virus inokuliert, erhielt aber keine Reaktionserscheinungen. 8 Tage später verbrachte ich nach vorhergegangener Ritzung auf den Hodensack Emulsion des besagten Syphiloms, das Spirochäten enthielt. Nach der gewohnten, wenige Tage andauernden Lokalreaktion hatte ich bis zum 50. Tag nach der Trepanierung und dem 47. nach der Verimpfung in den Hodensack nichts mehr zu beobachten. Um diese Zeit erschien dann auf dem rechten Hodensack eine deutlich umschriebene Plaqueform, die in den folgenden Tagen Knötchenform annahm, mit spärlichem entzündlichem Hof im Innern. Die Prüfung des entnommenen Gewebes am Paraboloid ließ die typischen Spirochäten der Syphilis erkennen. In den nachfolgenden 2 Monaten, die ich das Tier noch am Leben ließ, waren Haut-

ausschläge nicht zu beobachten. Nach Tötung beobachtete ich im Gehirn eine gelblichgraue Narbe, die konsistenter war als das benachbarte Nervengewebe. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde eine infiltrierte Pia festgestellt, die Vernarbungsstelle bestand aus Bindegewebe mit Lymphzellen und Plasmazellen, die auch in einen Teil des Nervengewebes eindrangen. Nichts Bemerkenswertes betreffs der anderen Organe.

3. Gruppe: Verimpfung des Virus mit Nervensubstanz eines verstorbenen Paralytikers, Entnahme ca. 1 Stunde nach dem Tode.

Kaninchen Nr. 18. — Nach Ritzung des Hodensacks verimpfte ich 1 ccm einer Gehirnsubstanzemulsion (die Substanz wurde mittels Gehirnpunktion einem Paralytiker entnommen, zerrieben und zuvor am Ultramikroskop beobachtet, wo sich Spirochäten zeigten.) Da verschiedene Prüfungen keine Spirochäten ergaben, führte ich die Punktion an demselben Paralytiker mehrmals aus und an verschiedenen Stellen. Wahrscheinlich traf ich bei einer der letzten Punktionen in der mittleren Parietallinie, genauer bei Punkt C₃ der Kocherschen kraniometrischen Linien, der der pararolandischen Zone entspricht, einen Parasitenherd, nach den zahlreichen im Dunkelfeld festzustellenden Parasiten zu urteilen. Beim Kaninchen zeigte sich in den ersten Tagen leichte Reaktion, dann Vernarbung der geritzten Stellen. Am 95. Tage Bildung eines Knötchens, das in den nachfolgenden Tagen zunahm, aber nicht größer wurde als eine Linse, und zwar am rechten Hodensack. Am linken nichts. Bei der Prüfung am Paraboloid und an Ausstrichen zeigten sich einige Spirochäten.

Kaninchen Nr. 21. — Dieses Tier wurde zuerst dem Sensibilisierungsprozeß nach Noguchi unterworfen mittels lebender und toter Spirochäten und Verimpfung in die Jugularis. 4 Tage nach dem ersten Versuch, der dem Tiere eine gewisse Entkräftung und Vereindigung gebracht hatte, schritt ich zur Trepanierung des Schädels beim Frontallappen, entnahm da mittels Syringe ein Stückchen Nervensubstanz, das ich durch eine kleine Partikel Gewebe ersetzte, das Spirochäten von Kaninchen 14 enthielt, und eine kleine Menge Spirochätenemulsion. In den ersten 4 Tagen litt das Tier stark an Atemnot, am 5. Tage stellte ich Besse rung fest und 2 Tage nachher fing es wieder an zu fressen. Zweites Innest in den Hodensack 15 Tage nach der Trepanierung mit Spirochätenemulsion von Kaninchen 18. Das Ergebnis war am 53. Tage das Auftreten eines syphilomatösen Knötchens am linken Hodensack mit spärlichster Infiltration, spärlichem Entzündungshof, das bei Prüfung am Ultramikroskop spirochätenpositiv war. Am 70. Tage gelang es mir, mit Hilfe einer in das zu Anfang zwecks Inokulation erzeugte Schädelloch eingeführten Syringennadel, ein kleines Teilchen Gewebe zu entnehmen, das mir gar nichts Besonderes bot. Wohl aber rief ich damit den Tod des Tieres hervor. Nach sofort erfolgter Autopsie verbrachte ich kleine Teilchen Nervengewebe auf andere Kaninchen, die mir jedoch keine Reaktionen zeigten. Bei einer daraufhin vorgenommenen genauen Untersuchung des Gehirns stieß ich auf spärlich vorhandene Lymphzellen und Plasmazellen besonders um die Gefäße herum, die sich jedoch bedeutend vermehrt zeigten, der durch die vorangegangene Punktionsgeschaffenen fibrösen Vernarbungsstelle. Verschiedene Blöckchen der Nervensubstanz habe ich auch der Silberimprägnationsmethode unterworfen, jedoch ohne Spirochäten feststellen zu können.

Kaninchen Nr. 25. — Trepanierung des Schädels und Verimpfung der von Biopsie eines lebenden Paralytikers herrührenden Nervensubstanz, die den Tod des Tieres hervorrief.

Aus alledem, was ich bei den Versuchen mit einer gewissen Zahl von Kaninchen zu beobachten vermochte, mußte mir vor allem die Anschau-

ung werden, daß es keine ganz leichte Sache ist, die Ansteckung der Tiere mit Syphilis zu bewirken, wenn das Virus aus Syphilis, aus Blut und aus der Gehirnsubstanz des Menschen gewonnen wird. Tatsächlich lieferten meine an 36 Tieren angestellten Versuche nur 10 Befunde. Ich glaube jedoch, daß es in diesem Punkte logisch ist, zu bedenken, daß wir das Virus bei der Verimpfung auf das Kaninchen in Gewebe verpflanzen, die ganz anders sind als die, in denen es zuerst gelebt hat. Es ließe sich darnach auch vermuten, daß das Syphilis-Virus, nachdem es sich an eine Umwelt gewöhnt hat, nur schwierig sich in einem neuen Milieu entwickeln kann, wo es überdies auch auf eine verschiedene organische Reaktion stoßen könnte. Damit ließe sich schon etwas in Einklang bringen, die längere Dauer der Inkubation bei Verimpfung des Virus vom Menschen auf das Kaninchen, nicht aber vom Kaninchen auf das Kaninchen, wo sie kürzer ist und die Ausbruchsperiode der Manifestationen fast konstant wird. — Zweitens ist die Ansteckung viel leichter und fast sicher bei der Übertragung von gleich auf gleich. Wir haben so viel längere Inkubationsperioden bei der Übertragung von Mensch auf Tier, doch das deckt sich. Leichte Abweichungen haben wir nur mit dem Paralytikervirus und seiner Inkubationsperiode, Abweichungen, die, wie ich glaube, noch verständlicher werden, bei den Übertragungsversuchen mit Blut und Gehirn von Paralytikern, insofern, als wir uns da 2 Substanzen gegenüber befinden, wo sich auch denken ließe, daß das Treponema in seinem Optimum lebe, und so kann man wohl annehmen, daß das Virus sich der neuen Umwelt anpassen und sich in dem neuen von dem ersten so verschiedenen Milieu, das seine Virulenz geschmälert haben kann, erholen muß. Das ließe sich auch aus der Tatsache entnehmen, daß bei den nachfolgenden Übertragungen von neurotropem Virus entstammendem Syphilom auf andere Kaninchen wir Inkubationsperioden haben, die auf ein Minimum zurückgehen. Bei meinen Tieren hatte ich sogar zuweilen Eruptionen, die man in gewissen Fällen abortiv nennen kann, und die sich nicht nur in den mit neurotropem Virus injizierten Kaninchen einstellen, sondern auch in einem Fall mit dermatotroper Virusinjektion. Außerdem hatte ich schöne Manifestationen (charakteristisches primäres Syphilom) bei mit erstem und zweitem Virus geimpften Kaninchen. Meiner Ansicht nach darf also der Anschauung gewisser Autoren, die die abortive Manifestation mit der Verimpfung einer spärlichen Anzahl von Spirochäten in Verbindung bringen möchten, kein besonderer Wert beigelegt werden. Ebenso wenig glaube ich, daß man zwei verschiedene Virus (für die cutane und die nervöse Form) angesichts ungleicher Inkubationsperioden aufstellen kann, die vor allem bei meinen Untersuchungen nicht mit denen von *Levaditi* und *Marie* übereinstimmen würden. Zweitens glaube ich, daß man die Verschiedenheit der beiden infizierten Organismen und

ihre Widerstandsfähigkeit stark bewerten müsse. Denn genau so, wie man beim Menschen beobachtet, daß das gut entwickelte Syphilom gewöhnlich bei Individuen mit spärlicher oder verminderter Widerstandsfähigkeit zu finden ist, kann man meines Erachtens auch beim Kaninchen von einer größeren oder kleineren organischen Widerstandsfähigkeit für den Ausbruch abortiver oder florider Manifestationen sprechen, auch schon deshalb, weil das zur Verimpfung herangezogene Material sehr reich an Spirochäten war. Jedes Individuum also, genau wie jedes Versuchstier würde demnach auf die erste Virusinvasion abnorm reagieren und, wie *Plaut* sagte, verschieden reagieren, und die einen zu den gewöhnlichen sekundären und tertiären Formen, die andern zu Paralyse und Tabes führen.

Daß dann das Virus von Paralyse und Tabes dasselbe ist, wie das der Hautsyphilis, diese Anschauung wird gestützt durch die Versuche *Noguchis* (Verimpfung von Nervensubstanz aufs Kaninchen), insofern als die Tiere in Zeitperioden, die teilweise mit der Inkubationsperiode bei den meinen zusammenfielen, syphilomatöse Äußerungen darboten, die dann Ulcerierungen entgegengingen, wie das häufig beim menschlichen Syphilom der Fall ist und auch bei einigen meiner mit dermotropem und neurotropem Virus geimpften Kaninchen vorkam. Die Befunde *Noguchis* erklären dann auch die Formen syphilitischer Verhärtung, syphilitischer Sklerose, erzeugt durch neurotrope in den Hoden eingeführte Spirochäten, die Ulcerierungen, die Kondylome, die bei seinen Tieren sekundär auftretenden Papeln, ebenso die für die gewöhnliche Syphilis typischen primären Manifestationen bei meinen Tieren Nr. 18 und 21, die Gehirnsubstanz verimpft erhielten, ferner die Nr. 9, 11 und 17, denen Blut inkuliert wurde, und von denen zwei auch papulo-pustulöse cutane Formen mit Treponema darboten, und noch viel deutlicher Nr. 14, endotesticulär mit Liquor und Blut inkuliert, insofern, als sie in der Zeitspanne von 3 Monaten bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung Erscheinungen aufwies, die zwar sub judice eine viscerale Syphilis bekräftigen könnten, das Lungenknötchen für Gumma ausgebend, auch weil andere Forscher nachgewiesen haben, daß sich in diesen Formen der Syphilis schwerlich Treponemen finden lassen; ferner weil dieses Tier eine diskrete Entzündungsreaktion der Hirngefäße aufwies, sowie das Vorhandensein von Spirochäten in einem inneren Knötchen des Hodensacks, das wahrscheinlich schon seit einiger Zeit ohne unser Wissen sich gebildet hatte. Betreffs der Inkubationsperiode und der primären Reaktion stehen wir also hier für neurotropes Virus und dermoptropes Virus nicht divergierenden Manifestationen gegenüber. Tatsächlich weisen die in dem einen Fall (D. V.) und in dem zweiten Falle (N. V.) gesetzten Verletzungen gewöhnlich dieselben Kennzeichen auf: mehr oder weniger oberflächlich, umgeben von mehr oder weniger starker

entzündlicher Reaktion, von sehr verschiedenem Ausmaß, von der Größe eines Linsenkorns bis zu der einer Erbse und mehr, in Plaqueform, wobei gewöhnlich alle diese Manifestationen, auch die spärlichsten, hart-fibröse Konsistenz und eine von Rot zu Grau-Blaßrosa laufende Farbe aufweisen mit mehr oder weniger starker Kongestion aller Hodensackgefäß.

Auf Grund der während meiner Versuche mit den beiden Virus an Tieren gemachten Erfahrungen möchte ich kurz nachfolgende Schlußfolgerungen aufstellen:

1. Die Spirochäte, die die nervöse Form hervorruft, ist nichts anderes als die die floride Hautsyphilis hervorrufende, und dies auf Grund der bei den Kaninchen erzeugten experimentellen Verletzungen, die darboten: a) Sowohl in der einen (D. V.), wie auch in der andern Form (N. V.) eine bei Übertragungen von Mensch auf Tier etwas längere Inkubationsperiode, die jedoch bei den nachfolgenden Übertragungen unter Tieren sich einengt, wobei sich die etwas längere Periode bei Übertragungen von Nervensubstanz und Blut mit einem Optimum-Boden erklären lässt, auf dem die syphilitischen Keime zuerst leben, aber dann bei den nachfolgenden Durchgängen in Kaninchen sich eine konstante Periode ausbildet, die sich mit der des dermatropen Virus deckt. b) Die primären Läsionen bieten kein verschiedenes Aussehen, doch können sie florid und abortiv sein, bei beiden Keimen, also keine Pathognomie des abortiven Syphiloms für Individuen, die der Paralyse verfallen müssen, und ebensowenig Pathognomie des floriden Syphiloms für Individuen, die später nur cutane und tardive viscerale Formen aufweisen könnten. c) Seltene sekundäre Manifestationen (bei der gewöhnlich vorhandenen Beschränkung des Prozesses auf die Inokulationsstelle) können bei mit D. V. und mit N. V. geimpften Kaninchen beobachtet werden. d) Da die gekreuzten Verimpfungsversuche (teilweise am Situs primae lesionis) bei meinen Tieren nach einer ersten Injektion keinerlei Reaktionen noch Manifestationen aufwiesen, und nur in einem Fall eine leichte entzündliche Erscheinung ohne Spirochäten, so spricht das zugunsten einer bereits bestehenden Immunität für die zu einer zweiten Zeit verimpften Spirochäten und somit zugunsten einer Gleichartigkeit des Keims. e) Angesichts der häufigen Ansteckung und Erzeugung der gewohnten, und genau so auch beim Menschen vorkommenden Veränderungen beim Kaninchen durch D. V. und N. V., muß man an eine wohl erhaltene Virulenz des Treponemas glauben, auch wenn es sich schon seit geraumer Zeit im Nervensystem befindet. f) Die Morphologie und Lichtbrechung zeigt sich bei den beiden Keimen verwandt, ebenso die Beweglichkeit. g) Die Abortivität und Floridität der primären Schädigung ist Ursachen zuzuschreiben, die sich auf die Widerstandsfähigkeit der Infektionsstelle und nur zum Teil auf die zur Hervor-rufung der Schädigung eingetretene Spirochäte beziehen. h) Die Färb-

barkeit ist bei den Keimen der beiden Formen mit den vielen verwandten Methoden dieselbe, was mit den Befunden *Jahnels* übereinstimmt, nicht so mit der Ansicht *Forsters* und *Tomaszewskis*, die behaupten, daß die Spirochäten der Paralyse sich nicht nach *Giemsa* färben lassen.

II. Die Wassermannsche Reaktion ist kein die Syphilisinfektion beim Kaninchen bestärkendes Moment, da ihre positiven Ergebnisse bei wirklich syphilitischen Kaninchen nicht konstant sind, und noch weniger bei den gesunden Kaninchen.

III. Man kann von keiner Gutartigkeit des beim Syphilom vorhandenen Treponema sprechen, das dann die Paralyse zu erzeugen hat, weil doch der aus dem Gehirn von Paralytikern herrührende und auf den Hodensack des Kaninchens verpflanzte Keim seine Virulenz voll erhalten darbietet und zu ebenso floriden und typischen Veränderungen führt, wie bei der sexuellen Ansteckung.

Zur möglichsten Ausschaltung jeden Zweifels wurden alle Trepomenformen beim Kaninchen aufmerksam beobachtet, auch schon der *Spirochaeta cunicoli* wegen, die jedoch niemals vorgefunden wurde und sich übrigens von der *Pallida* in verschiedenen Punkten unterscheidet.

Ich vertrete somit die Ansicht, daß ein einheitlicher Keim alle die möglichen cutanen, mukösen, visceralen, tardiven und nervösen Formen der Syphilis auslöst, und daß auch der die Paralyse erzeugende Keim kein anderer ist, als der, der die Ursache des primären Syphiloms ist.

Alle verschiedenen Krankheitsäußerungen des luetischen Bildes sind daher nichts anderes, als das Ergebnis einer verschiedenen Lokalisation des einheitlichen Keims (vielleicht vorher präpariert durch sein Leben in andern Organismen und andern Organen) in zu seiner Aufnahme verschiedenen präparierten Individuen.

Es sind also die verschiedenen Manifestationen, die cutanen, nervösen, visceralen, nichts anderes als das Resultat der verschiedenen Anpassungen des einheitlichen Keims an die Umwelt. Verbringt man die Spirochäten der verschiedenen Stämme in möglichst konstante und identische Verhältnisse (wie ich das experimentell versucht habe), so kann man erreichen, daß die Virus (die scheinbar verschieden sind, und es auch tatsächlich sind, da sie infolge der verschiedenen Milieu-einflüsse verschiedene Eigenschaften erworben haben) zu den charakteristischen Eigenschaften des primitiven einheitlichen Stamms zurückkehren und dieselben Krankheitsbilder erzeugen.

Literaturverzeichnis.

Bravetta: Spirochete ed infiltrati nella diagnosi post mortem di paralisi progressiva. Boll. d. soc. med.-chir. Pavia 1921. — *Bravetta:* Sulla presenza di spirochetti nell'encefalo di paralitici. Boll. d. soc. med.-chir. Pavia 1921. — *Bravetta:*

Paralisi progressiva atipica e spirochete a focolaio. *Boll. d. soc. med.-chir. Pavia*, März 1923. — *Bertolucci*: Paralisi progressiva e spirochetosi cerebrale. *Rass. di studi psichiatr. Siena*, März 1921. — *Bertolucci*: Reperti di spirochete nella paralisi progressiva. *Rass. di studi psichiatr. Siena*: Juli 1921. — *Bruhl-Levi-Marcassus*: Un cas de syphilis à la fois dermatropique et neurotropique. Séance du Congrès psychiatr. Paris, Déc. 1920. — *Ciarla*: Nuove forme di spirochete nei feti eredo-sifilici. *Morgagni*, März 1922. — *Caccioppo*: Un caso di paralisi progressiva conjugale. *Policlinico, sez. prat.* 1922, fasc. 36. — *Coppola*: Ricerche sullo spirochete della paralisi. *Atti V^o Congr. ital. neurol. Firenze* 1920. — *Coppola*: Rapporti tra spirochete e vasi nella corteccia di paralitici progressivi. *Giorn. r. accad. med. Torino* 1922. — *Fontana*: Ricerche sulla fine struttura del treponema pallidum mediante la colorazione al nitr. arg. ammon. *Pathologica* 1907, Nr. 204. — *Ferrarini*: Sindromi psichiche iniziali della spirochetosi polinecefalica. *Rass. di studi psichiatr.* 1921, fasc. 5, 6. — *Ferrarini*: Attuali conoscenze sulla biologia dell'infezione sifilitica della paralisi. *Rass. di studi psichiatr.* 1922, fasc. 4, 5. — *Henry et Borrel*: Coexistence du syphilis dermotrope et neurotrope. Séance de la soc. psych. Paris: März 1921. — *Henry-Nichols et William*: Résultats positifs consécutifs à l'inoculation de lapins avec la substance cérébrale de paralytique général. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Juli 1913. — *Jahnel*: Klinische Studien über die progressive Paralyse. 1., 2. u. 3. Teil. *Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh.* 56, 57. 1916/17. — *Jacono*: La spirochetosi. *Rif. med.* Januar 1921. — *Levaditi et Marie*: Etude sur le tréponème de la paralysie générale. *Ann. de l'Inst. Pasteur*. 1919. — *Levaditi et Marie*: Le tréponème dans le cerveau des paralytiques généraux. *Ann. de l'inst. Pasteur* 27. 1913. — *Levaditi et Marie*: Etude expérimentale de l'hérédité syphilitique. *Arch. internat. de neurol.* April 1922. — *Levaditi et Marie*: Présence du tréponème dans le sang des paralyt. progr. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad des sciences* 1913, p. 684. — *Levaditi et Marie*: Etude expérim sur l'hérédité syphil. *Arch. internat. de neurol.* März 1922. — *Moreira*: Die allgemeine Paralyse bei Greisen. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie* 1913, Nr. 18. — *Marinesco*: Relation entre le tréponéma et les lesions de la paralysie générale. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1913, p. 231. — *Marchand*: Le tréponème pâle est-il l'agent de la paralysie gén. ? *Soc. med. psych.* Paris 1921. — *Noguchi*: Découverte du tréponème pâle dans le cerveau de paral. gén. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1913, p. 349. — *Noguchi*: Paralysie générale et syphilis. La découverte du tréponème pâle dans le cerveau de paralyt. généraux. *Presse méd.* 1913, Nr. 81; *Münch. med. Wochenschr.* 55, S. 737—913. — *Noguchi*: Etat actuel de la culture du tréponème pâle. *Presse méd.* 1913, Nr. 81. — *Noguchi et Moore*: A demonstration of tréponema pallidum in the brains, in cases of general paralysis. *Journ. of exp. med.* 1913, p. 232. — *Noguchi et Moore*: Transport du tréponème pâle du cerveau du paralytique gén. au lapin. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Juni 1913. — *Nicolis and Hough*: Positif Results following the inoculation of Rabbit with paretic brain substance. *Journ. of the Americ. med. assoc.* 1913. — *Signard*: Syphilis nerveuse. *Presse méd.* 1920. — *Signard*: Unité du virus syphilitique. *Presse méd.* 1920, Nr. 52. — *Sioli*: Die Spirochaete pallida bei der progressiven Paralyse. *Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh.* 60. 1919. — *Vecher-Cohen*: Fréquence de la contag. et de l'héréd. similaire dans la tabe et la paralysie générale. *Arch. internat. de neurol.* März 1922.