

(Aus der Bakteriologisch-Serologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses
Hamburg-Barmbeck. — Leiter: Prof. Dr. Fr. Graetz.)

Beiträge zur allgemeinen und speziellen Pathologie der experimentellen Kaninchensyphilis.

Von

Fr. Graetz.

Mit 10 Täxtabbildungen.

(Eingegangen am 13. Oktober 1924.)

Die Impfsyphilis des Kaninchens, welche nach den erfolgreichen Übertragungsversuchen der italienischen Schule (*Bertarelli, Truffi*), vor allem durch die umfangreichen Arbeiten von *Uhlenhuth* und *Mulzer*, *E. Hoffmann, Grouven* u. a., bereits in der Vorkriegszeit in den Brennpunkt der experimentellen Syphilisforschung gerückt worden war, erfreut sich auch heute, wo die Rückkehr zu etwas normaleren Wirtschaftsverhältnissen auch die Möglichkeit zu experimentellen Forschungen wieder in größerem Umfange bietet, eines nahezu ungeteilten Beifalls zahlreicher Forscher des In- und Auslandes. Und dieser nahezu allseitige Beifall erscheint um so gerechtfertigter, als uns die experimentelle Tiersyphilis die Inangriffnahme einer großen Zahl von Sonderfragen der Luespathologie gestattet, deren Lösung der rein empirischen Beobachtung beim Menschen bisher vorbehalten war. Dabei bietet die Verwendbarkeit des Kaninchens für die experimentelle Syphilisforschung den Vorteil, daß einschlägige Studien auch in Deutschland, wo besonders unter den Verhältnissen der Nachkriegszeit die Beschaffung anderer Versuchstiere, speziell der Affen, so gut wie zur Unmöglichkeit geworden ist, in größerem Umfange durchgeführt werden können. Tatsächlich beweist ja auch die bereits beträchtlich angeschwollene einschlägige Literatur der Nachkriegszeit, daß man auch in Deutschland, allen Gewalten zum Trotz, auf dem einmal als aussichtsreich erkannten Wege erfolgreich fortzuschreiten bemüht war.

Lange Zeit galt das Kaninchen, angesichts der bedeutsamen Ergebnisse, welche bei seiner Verwendung zur experimentellen Syphilisforschung erzielt worden waren, geradezu als das Versuchstier der Wahl, bis durch die Feststellungen von *Arzt* und *Kerl* über das Vorkommen einer spontanen Spirochäose innerhalb zahlreicher Kaninchenbestände,

eine Beobachtung, die in der Folgezeit von den verschiedensten Forschern (*Klarenbeck, Kuczinski* u. a.) vollauf bestätigt werden konnte, die Axt an die Grundfesten der Studien über die Impfsyphilis gelegt zu sein schien, zumal, angesichts der weitgehenden morphologischen Übereinstimmung der bei beiden Erkrankungsformen beobachteten Spirochäten, ein genetischer Zusammenhang zwischen Impfsyphilis und Spontanspirochäose a priori scheinbar nicht von der Hand gewiesen werden konnte. Tatsächlich hat es ja auch in den einschlägigen Mitteilungen nicht an Stimmen gefehlt, welche angesichts der Befunde von *Arzt* und *Kerl* einer Gleichartigkeit der beiden Spirochätenkrankheiten das Wort reden zu müssen und demgemäß die Beweiskraft der bei der Impfsyphilis des Kaninchens beobachteten Befunde in Abrede stellen zu müssen glaubten.

Sind diese Stimmen bis jetzt auch vereinzelt geblieben, so kann es andererseits doch keinem Zweifel unterliegen, daß bei der Beurteilung von Krankheitsscheinungen, wie sie bei der Übertragung syphilitischer Krankheitsprodukte des Menschen oder aber bei Passageimpfungen mit angepaßten Stämmen in Erscheinung treten, stets die Möglichkeit einer zufällig bestehenden Spontanspirochäose in Betracht gezogen werden muß, und daß namentlich für die Beurteilung der Frage, ob bei einem syphilitisch infizierten Kaninchen eine Generalisierung des Virus vorliegt, der Nachweis der Spirochäten allein nicht als ausreichend erachtet werden kann, daß vielmehr für die Feststellung einer echt syphilitischen Erkrankung nach Möglichkeit auch noch andere Beweisgründe gefordert werden müssen.

Bereits in der Vorkriegszeit hatte ich Gelegenheit genommen, gemeinsam mit *Delbano* die spezielle Pathologie, namentlich die Histologie der experimentellen Syphilis eingehender zu bearbeiten. Als Versuchstiere standen uns dabei einsteils Kaninchen zur Verfügung, die mit dem uns noch von *Ehrlich* selbst überlassenen Passagestamm des Georg Speyer-Hauses geimpft worden waren, teils Tiere, zu deren Infektion Spirochätenstämme Verwendung gefunden hatten, die wir selbst durch Verimpfung von Blut syphilitisch infizierter Menschen gewonnen hatten. Über die Histologie der mit diesen Stämmen erzielten Syphilome der Scrotalhaut und des Hodens habe ich bereits in der Vorkriegszeit verschiedentlich gemeinsam mit *Delbano* berichtet und auch die Allgemeinerkrankungen dieser Tiere haben, wenigstens soweit das Zentralnervensystem in Frage kommt, durch *Weygandt* und *Jacob*, denen ich das einschlägige Material zur Verfügung gestellt hatte, eine eingehende Bearbeitung erfahren, und die von den genannten Autoren zuerst veröffentlichten und als spezifisch angesprochenen schweren Veränderungen des Zentralnervensystems gründen sich auf das von unseren Versuchstieren stammende Material. Die Bearbeitung der Veränderungen der

übrigen Organe mußte damals von mir aus äußersten Gründen zurückgestellt werden, und auch in der Kriegszeit bot sich infolge mannigfacher anderer Aufgaben zunächst keine Gelegenheit zur Bearbeitung dieses Materials, und zudem waren wir schon bald nach Ausbruch des Krieges infolge der mehr und mehr zunehmenden Knappheit der Versuchstiere und wegen des erhöhten Bedarfs für andere Zwecke (Serumgewinnung) zu unserem Leidwesen gezwungen, unsere schon weit fortgeschrittenen Passagen abreißen und die Stämme eingehen zu lassen.

Erst längere Zeit nach Kriegsende war es uns, infolge der freundlichen Unterstützung verschiedener an der Syphilisforschung interessierter Privatpersonen und in letzter Zeit namentlich durch die freundliche Unterstützung aus industriellen Kreisen, möglich gewesen, die experimentelle Syphilisforschung zunächst in bescheidenen Grenzen, dann aber auch in größerem Umfange wieder aufzunehmen. Allerdings sind wir auch heute hinsichtlich der Zahl unserer Versuchstiere noch nicht auf die Verhältnisse der Vorkriegszeit gekommen, eine Tatsache, die sich bei der Bearbeitung mancher Fragen mehrfach schon recht störend bemerkbar gemacht hat.

Was das Virus für unsere experimentellen Studien betrifft, so haben wir absichtlich davon Abstand genommen, hierfür auch jetzt wieder den Stamm des Georg Speyer-Hauses, der uns wieder zur Verfügung gestanden hätte, zu verwenden, zumal dieser Stamm ja auch an den verschiedensten anderen Stellen eine eingehende Bearbeitung erfährt und es uns erwünscht schien, einen Stamm zu verwerten, der uns zunächst in seiner biologischen Wirkungsweise unbekannt war, der uns aber vielleicht an der Hand besonderer Befunde die Aussicht bot, zu der noch heute umstrittenen Frage über die eventuelle Bedeutung besonderer Spirochätenstämme für den Verlauf und die Prognose einer syphilitischen Infektion (Virus nerveux?) Stellung zu nehmen. Diese Frage ist ja besonders in neuerer Zeit durch *Plaut* und *Mulzer* wieder in die Diskussion geworfen und an der Hand systematisch durchgeföhrter Liquoruntersuchungen zunächst, wenn auch mit großer Zurückhaltung, in dem Sinne beantwortet worden, daß bestimmte Spirochätenstämme zweifellos eine prozentual höhere Affinität zum Zentralnervensystem aufzuweisen scheinen als Stämme anderer Herkunft, wobei vor allem eine Teilschädigung des Spirochätenstammes durch ungenügende Behandlung im Sinne einer Steigerung der Neurotropie zu wirken scheint.

Zur Gewinnung unseres Stammes haben wir uns wieder der Verimpfung von Blut syphilitisch infizierter Menschen in verschiedenen Stadien der Infektion bedient, und es ist uns in einer größeren Zahl von Fällen gelungen, unsere Versuchstiere syphilitisch zu infizieren. Die Übertragungsversuche gelangen uns allerdings nur bei Kranken mit frischen Erscheinungen, während wir in Fällen ausgesprochener Latenz

einen positiven Impferfolg nicht zu verzeichnen hatten. Ebenso waren unsere Versuche, durch Verimpfung von Liquor bei Patienten im Stadium akuter Meningitis luica einen Spirochätenstamm mit ausgeprägter Affinität zum Zentralnervensystem zu erhalten, bislang leider stets fehlgeschlagen. Jedenfalls haben wir bei den fraglichen Fällen die Entwicklung lokaler Syphilome trotz sorgfältigster Beobachtung nicht feststellen können, eine Tatsache, die nach der Auffassung von *Plaut* und *Mulzer* aber keineswegs unbedingt für ein Mißlingen der Infektion zu sprechen brauchte, da nach Auffassung der genannten Forscher oftmals nur gewisse Veränderungen im Liquor cerebrospinalis der betreffenden Tiere einen Anhaltspunkt für einen positiven Impferfolg zu geben scheinen. Wir selbst haben in der damaligen Zeit Liquoruntersuchungen bedauerlicherweise unterlassen, glauben aber doch, in den genannten Fällen einen Impferfolg nicht erzielt zu haben, zumal die Tiere zunächst auch bei längerer Beobachtung erscheinungsfrei blieben und bei einer späteren Nachimpfung mit einem aus dem Blute gewonnenen Passagestamm sich nicht als refraktär erwiesen. Ich selbst halte diese erfolgreiche Impfung mit dem Passagestamm für durchaus beweisend für ein Versagen des ersten Infektionsversuchs und bin in Übereinstimmung mit *Frei* der Auffassung, daß die Forderung von *Uhlenhuth* und *Mulzer* sowie von *Brown* und *Pearse*, wonach nur der Erfolg einer Organverimpfung als Beweis für das Gelingen bzw. Mißlingen einer Reinfektion gelten soll, keineswegs generell erhoben werden kann, zumal ja doch letzten Endes auch hierbei nur der positive Impferfolg als beweisend angesehen werden könnte.

Gerne hätten wir die verschiedenen durch Blutimpfung gewonnenen Stämme nebeneinander in Passagen fortgezüchtet, mußten uns aber aus Gründen der verschiedensten Art die Erfüllung dieses Wunsches versagen. Wir haben uns infolgedessen darauf beschränkt, nur einen Stamm in regelmäßiger Passage auf dem Kaninchenhoden weiterzuzüchten, und verfügen heute, trotz mancher Schwierigkeit bei der Beschaffung des Tiermaterials, bereits über die 32. Passage dieses Stammes. Der betreffende Stamm ist dabei vom Zeitpunkt seiner Gewinnung an, d. h. seit dem 5. XI. 1920, in ununterbrochener Kette durch nahezu 200 Tiere gewandert.

Der Stamm selbst wurde von uns aus dem Blute einer *Puella publica*, die sich im Primärstadium der Infektion befand und einen Primäraffekt an typischer Stelle der äußeren Genitalien aufwies, gezüchtet. Nach den anamnestischen Angaben befand sich die Patientin zur Zeit der Blutentnahme in der 6. Woche nach der Infektion, d. h. etwa am 40. Tage. Die Wassermannsche Reaktion zeigte am Tage der Verimpfung des Blutes nur eine ganz schwache Andeutung, die aber auch nur bei Anwendung der Kältemethode in Erscheinung trat, während die Originalmethode

ein völlig negatives Ergebnis hatte. Eine Untersuchung des Serums im aktiven Zustande, welche vielleicht einen stärkeren Ausfall der Reaktion bedingt hätte — ein Vorgang, wie er im Primärstadium der Syphilis ja häufiger zu beobachten ist —, ist damals leider unterblieben. Praktisch handelt es sich also, sofern wenigstens der Ausfall der Wassermannschen Reaktion als Kriterium in Frage kommt, um einen Fall von echtem Primärstadium im Sinne von *Arzt* und *Kerl*, jedenfalls aber um einen Fall an der Grenze von echtem und unechtem Primärstadium. In Übereinstimmung mit älteren Beobachtungen erwies sich das Blut der genannten Patientin bereits in diesem Stadium, trotz negativer Wassermannscher Reaktion, als spirochätenhaltig und führte entsprechend der doppelseitigen Impfung des Kaninchens zu einer doppelseitigen Orchitis circumscripta, deren syphilitischer Charakter sowohl durch den Nachweis von reichlichen und typischen Spirochäten des Pallidatyps im fadenziehenden schleimigen Sekret des Krankheitsprozesses sowie durch histologische Untersuchung des zur Weiterverimpfung entnommenen Hodens festgestellt wurde. Der Zeitpunkt, welcher von der Verimpfung des Blutes bis zum sicheren Nachweis typischer Hodensyphilome verstrichen war, belief sich auf 68 Tage, d. h. also auf nahezu 10 Wochen, eine Zeitspanne, welche angesichts der durchschnittlichen Inkubationszeit von ca. 6 Wochen vielleicht etwas lang erscheint, welches aber seine Erklärung vielleicht in dem zum genannten Zeitpunkt der Infektion sicher noch geringen Spirochätengehalt des menschlichen Blutes finden mag. Im übrigen war von den mit dem Blut der Patientin geimpften beiden Kaninchen nur das eine Tier erkrankt, während das zweite Tier während einer Beobachtungszeit von 5 Monaten erscheinungsfrei blieb und sich gegenüber einer späteren Impfung mit dem Passagertamm seines Schwestertieres nicht als widerstandsfähig erwies.

In ununterbrochener Reihe ist dann der Stamm, wie erwähnt, bis auf den heutigen Tag fortgezüchtet worden, wobei in der Regel zwei bis drei gesund erscheinende, speziell nicht mit Spontanspirochäose behaftete Kaninchen mit Aufschwemmungen der durch Operation steril gewonnenen Hodensyphilome geimpft wurden, sofern durch die Dunkelfelduntersuchung ein ausreichender Spirochätengehalt festgestellt werden konnte. Die Impfung in das abgeschlossene Hodenparenchym galt für uns als die Methode der Wahl, da sie uns am besten die Reinheit des Stammes zu gewährleisten schien und gleichzeitig den besten Schutz gegen eine Verwechslung echter syphilitischer Prozesse mit den meist an der Oberfläche sitzenden Erosionen und Papeln der spontanen Spirochäose zu bieten vermochte. Das geschlossene Syphilom des Kaninchenhodens mit seiner derben, speckig glänzenden Schnittfläche und seinem spirochätenreichen, fadenziehenden Sekret ist bekanntlich so charakteristisch, daß eine Verwechslung mit den Affektionen der spontanen

Spirochätose m. E. ausgeschlossen erscheint, um so mehr, als es bisher, soweit ich wenigstens die einschlägige Literatur übersehen kann, offenbar nicht möglich gewesen ist, eine gleichartige spontan entstandene oder auch durch Überimpfung entstandene Veränderung des Kaninchenhodens, als Folge der Infektion mit der sog. *Spirochaeta cuniculi*, zu beobachten. Ohne Zweifel gelingt es auch, durch Stückchenimplantation in das subscrotale Gewebe typische Primäraffekte, die auch dem Kriterium einer histologischen Prüfung unbedingt standhalten, beim Kaninchen zu erzeugen, und wir selbst haben uns früher zur Weiterzüchtung des aus dem Georg Speyer-Hause stammenden Spirochätenstammes dieser Impfmethode mit bestem Erfolg bedient. Trotzdem erachten wir es bei der Entscheidung mancher Fragen, namentlich bei der Feststellung der Infektiosität gewisser Produkte der menschlichen Infektion, für unbedingt erforderlich, einen Impfmodus zu wählen, welcher möglichst weitgehend eine unerwünschte Interferenz der spontanen Spirochätose auszuschließen vermag. Jedenfalls stehe ich Befunden von angeblicher Infektiosität der durch Behandlung abgeheilten und mikroskopisch spirochätenfreien Sklerosen beim Kaninchen höchst skeptisch gegenüber, zumal wenn sich die Infektion angeblich mit oberflächlichen Sekundärerscheinungen am Damm, am Anus oder am Präputium manifestiert, ohne daß an der eigentlichen Impfstelle die charakteristische, eigentlich doch bei jeder Impfung mit menschlichem Material auftretende Primärläsion beobachtet werden könnte. Ich kann mich infolgedessen bei Befunden, wie sie *Arzt* und *Kerl* bezüglich der Infektiosität abgeheilter und spirochätenfreier Sklerosen mitteilen, nicht des Eindrucks erwehren, daß zwei auf dem Gebiete der experimentellen Syphilis so erfahrene Forscher wie *Arzt* und *Kerl* durch eine Ironie des Schicksals einer Verwechslung der fraglichen Prozesse mit der von ihnen selbst entdeckten Spontanspirochätose zum Opfer gefallen sind.

Ich möchte damit zu den Ergebnissen unserer eigenen experimentellen Studien übergehen und in großen Zügen unsere wesentlichsten Befunde wiedergeben. Der nur im beschränkten Umfang zur Verfügung stehende Raum zwingt mich natürlich, von der Wiedergabe von Einzelheiten Abstand zu nehmen und mir die Wiedergabe der Belege für eine spätere ausführliche Veröffentlichung vorzubehalten.

Was zunächst die Infektiosität unseres Stammes für das Kaninchen anlangt, so war dieselbe schon unmittelbar nach der Züchtung des Virus aus dem menschlichen Körper eine sehr gute geworden, so daß wir schon in den ersten Übertragungen, bei einer durchschnittlichen Verwendung von drei Impftieren für die Einzelpassage, fast durchweg in allen Passagen eine Impfausbeute von nahezu 100% erzielten, und nur in ganz vereinzelten Übertragungen ein Ausfall des einen oder anderen Versuchstieres in Erscheinung trat. In der Mehrzahl der Fälle war dieser Ausfall durch

einen vorzeitigen Tod der Versuchstiere an intercurrenten Erkrankungen bedingt, doch verfügen wir andererseits auch über Beobachtungen, daß die Versuchstiere sich, trotz genügender Beobachtungsdauer, als refraktär erwiesen und diesen refraktären Zustand auch einer zweiten Impfung gegenüber beibehielten. Für den einen oder anderen Fall müssen wir es allerdings dahingestellt lassen, ob es sich nicht doch um ein positives Impfergebnis gehandelt hat, dessen Primärläsion sich infolge besonderer Kleinheit einmal unserer Beobachtung entzogen haben könnte. Gegebenenfalls hätte bei diesen Tieren die serologische Untersuchung des Blutes, sei es in Form der *Wassermannschen* Reaktion, sei es unter Anwendung der gebräuchlichen Flockungsmethoden nach *Sachs-Georgi* oder *Meinicke*, bei systematischer Durchführung vom Zeitpunkt der Infektion ab einen Aufschluß über den jeweils erzielten Impferfolg zu geben vermocht. Die fraglichen Tiere stammen jedoch aus einer Zeit, wo wir im Banne der allgemeinen Lehrmeinung von der Unbrauchbarkeit der serologischen Methoden bei der experimentellen Kaninchensyphilis solche Untersuchungen nicht mit der nötigen Beharrlichkeit durchgeführt haben, um daraus bindende Schlüsse ziehen zu können. Ich möchte indessen gleich hier vorweg bemerken, daß ich heute unter Bezugnahme auf ein umfangreiches eigenes Untersuchungsmaterial den ablehnenden Standpunkt der Überzahl von Forschern nicht zu teilen vermag, daß ich die serologischen Methoden vielmehr für durchaus geeignet erachte, speziell bei der Klärung der Frage bezüglich des Vorliegens einer Allgemeininfektion, eine bedeutsame, ja unter Umständen eine entscheidende Rolle zu spielen. Voraussetzung dafür wird allerdings sein, daß man die Technik solcher Untersuchungen einwandfrei beherrscht und nicht in doktrinärer Beharrlichkeit glaubt, die beim Menschen gebräuchliche Technik mutatis mutandis ohne weiteres auch beim Kaninchen verwenden zu können.

Was zunächst die Symptomatologie der Impfsyphilis des Kaninchens anlangt, so wird die primäre Erscheinungsform naturgemäß in erster Linie durch den jeweils gewählten Impfmodus bestimmt werden, und unsere eigenen Versuchstiere zeigten demnach, gemäß der von uns geübten intratestikulären Impfung, in erster Linie geschlossene Primärherde des Hodens, die bald mehr in Form einer *Orchitis circumscripita*, bald mehr als *Orchitis diffusa* in Erscheinung traten. Sehr häufig trat dabei schon frühzeitig ein Übergreifen des Vorgangs auf die Hodenhüllen ein, was wiederum des öfteren ein Verkleben des erkrankten Hodens mit dem Scrotum und ein Übergreifen des Prozesses auf das Scrotum selbst bedingte. Vielfach war dabei das positive Impfergebnis schon daran zu erkennen, daß der erkrankte Hoden, dessen Veränderung oft nur in einer leichten Schwellung und in geringer Resistenzvermehrung bestand, von den Tieren, entgegen ihrer sonstigen Gewohnheit, außerhalb der

Bauchhöhle gehalten wurde, und daß ferner Repositionsversuche von seiten der Tiere mit Schmerzäußerungen beantwortet wurden. Die Punktions in diesem Stadium der Erkrankung blieb hinsichtlich des Spirochätenbefundes sehr häufig erfolglos, und ich habe ebenso wie früher auch bei meinen neuen Versuchsreihen die Beobachtung gemacht, daß zu frühzeitige Punktions geeignet sind, unter Umständen die Entwicklung von Primärherden zu stören, wie dies ja auch von *Uhlenhuth* und *Mulzer* sowie von anderen Forschern immer wieder betont worden ist.

Erfolgreiche Punktions führten dagegen infolge der hierbei bewirkten Verschleppung von Spirochäten in das Gewebe der Hodenhüllen bzw. des Scrotums zu einem beschleunigten Übergreifen des Prozesses auf das Scrotum, wobei es dann gelegentlich zur Entwicklung von Papeln kam, die nach ihrer Form und Größe sowie infolge der glashellen durchscheinenden Beschaffenheit an Vaccinepusteln erinnerten oder aber zur Entwicklung mehr oder weniger großer Scrotaltumoren, die sich in einzelnen Fällen selbst bis zur Pflaumengröße und darüber entwickelten. In der Regel waren derartige Umbildungen, wie überhaupt die meisten Scrotalaffekte, mit einer ausgeprägten Neigung zu frühzeitiger oberflächlicher Ulceration behaftet, vermochten sich in diesem Zustande aber oft über Monate unverändert zu erhalten und enthielten auch dann noch trotz ausgeprägter regressiver Metamorphosen in den noch erhaltenen charakteristischen Gewebsteilen reichlich vollvirulente Spirochäten. Im übrigen hatte ich mehrfach Gelegenheit, bei erfolgreich geimpften Tieren gleichzeitig mit der Entwicklung des primären Syphiloms des Hodens eine diffuse ödematóse Durchtränkung der Scrotalhüllen zu beobachten, die zu einer starken Vergrößerung des Scrotums führte und in den betreffenden Fällen offenbar als die Folge einer schon bei der primären Impfung vollzogenen Ablagerung von Spirochäten innerhalb des Scrotalgewebes angesprochen werden mußte. Bei der Punktions entleerte sich eine fadenziehende, klare, schleimartige Flüssigkeit, welche unter reichlichem Druck abfloß und massenhaft Spirochäten enthielt. Die Scrotalhüllen pflegten in solchen Fällen im Anschluß an die Punktions welk zusammenzufallen, um dann nach etwa 24stündiger Pause genau dieselbe pralle Füllung aufzuweisen wie vor der Punktions.

Auf die feineren histologischen Veränderungen der Hoden- bzw. Scrotalsyphilome will ich hier nicht eingehen, sie sind zur Genüge von den verschiedensten Untersuchern beschrieben worden und zeigten auch bei uns das bekannte charakteristische Strukturbild, wie ich es gemeinsam mit *Delbano* schon seinerzeit unter Beigabe lehrreicher Abbildungen, beschrieben habe.

Von Bedeutung erscheint es mir, bezüglich der Entwicklung der Primärsyphilome noch auf den Zeitraum einzugehen, der vom Tag der Impfung des spirochätenhaltigen Materials bis zum eindeutigen

Nachweis eines spirochätenhaltigen Syphiloms beim geimpften Tier verstreicht. Die Zahlen, die sich mir hier bei den verschiedenen Versuchsreihen ergaben, sind im allgemeinen recht schwankende gewesen, und die Inkubationszeit bewegte sich, trotz unseres Bestrebens nach möglichster Einheitlichkeit bei der Impfung, zwischen 21 und 56 Tagen bei einer durchschnittlichen Inkubationsdauer von etwa $5\frac{1}{2}$ Wochen. Dabei erschien es für den Erfolg der Impfung im wesentlichen gleichgültig, ob für die Verimpfung frische, auf der Höhe der Entwicklung stehende Syphilome, mit ihren meist ungeheueren Spirochätenmassen, zur Verfügung standen, oder ob bei der Impfung ältere, teilweise in Rückbildung begriffene Syphilome Verwendung fanden, sofern das Gewebe nur lebensfähige Spirochäten in nennenswerter Zahl enthielt.

Die bedeutsamste Rolle für den Impferfolg scheint also nicht so sehr das Impfmaterial als solches, als die Empfänglichkeit des einzelnen Versuchstieres zu spielen, denn wir konnten selbst innerhalb einer gleichen Versuchsreihe bei den verschiedenen Tieren Unterschiede bis zu 15 und 20 Tagen in der Inkubationszeit, d. h. wenigstens bis zum Auftreten der ersten nachweisbaren örtlichen Veränderungen, beobachten. Ob das Auftreten des nachweisbaren Primäraffektes überhaupt durchweg den frühesten Zeitpunkt für das erfolgreiche Haften der Infektion darstellt, muß zunächst noch dahingestellt bleiben, zumal neuerdings von den verschiedensten Forschern (*Plaut und Mulzer, Brown und Pearce*) wieder darauf hingewiesen wird, daß unter besonderen Bedingungen eine Infektion auch ohne nachweisbaren Primärherd zur Entwicklung kommen kann. Ich selbst verfüge allerdings nicht über eindeutige Beobachtungen dieser Art, halte es aber auf Grund serologischer Befunde für so gut wie sicher, daß bei manchen Fällen die Generalisation des Virus der Entwicklung des Primärsyphiloms zeitlich vorausgeht, daß aber zum mindesten bei einem großen Prozentsatz der Fälle die erkennbare Entwicklung des Primäraffektes und die Generalisation des Virus zeitlich zusammenfallen. Ich selbst habe jedenfalls an der Hand meiner serologischen Untersuchungen einwandfrei die Beobachtung machen können, daß bei syphilitisch infizierten Kaninchen, bei denen sowohl vor der Infektion wie während der Inkubationszeit die serologischen Reaktionen bei häufigeren Wiederholungen in kurzen Zwischenräumen negativ ausfielen waren, mit Beendigung der Inkubationszeit allmählich zunehmende positive Reaktionen einsetzen und sich zu einer beträchtlichen Stärke entwickelten, bevor noch der Primäraffekt zu einer erkennbaren Entwicklung ansetzte. Unzweifelhaft hatte in diesen Fällen bereits eine Generalisation des Virus stattgefunden und zur Entwicklung jener, nach meinen Erfahrungen auch für die Lues des Kaninchens charakteristischen Reaktionskörper geführt, bevor der Organismus an der primären Impfstelle nachweisbar in der charakteristischen Weise reagiert hatte. Ver-

impfungen von Organemulsionen, vor allem wohl der Leber und Milz, würden in diesem Stadium der Erkrankung zusammen mit einer Verimpfung einer Emulsion des infizierten Hodens unzweifelhaft den Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung zu erbringen vermögen. Mir selbst war es leider aus äußereren Gründen nicht möglich gewesen, derartige Untersuchungen durchzuführen.

Ich möchte mich damit der Frage der Allgemeininfektion des Kaninchenorganismus im Anschluß an die Hodenimpfungen zuwenden. Dabei möchte ich mich keineswegs auf die Frage der regionären Verbreitung innerhalb des Hodens bzw. innerhalb der Scrotalhüllen beschränken, da ich diese Prozesse, die ihre Entstehung im wesentlichen einem ununterbrochenen Übergreifen des syphilitischen Prozesses auf die unmittelbare Umgebung verdanken, im Gegensatz zu *Frei* und anderen, nicht eigentlich als Sekundärerscheinungen im strengen Sinn betrachten möchte. Ich möchte als Sekundärerscheinungen vielmehr nur solche Vorgänge aufgefaßt wissen, welche an entfernteren Stellen des Organismus als Folge einer Überschwemmung des Körpers mit Spirochäten entstehen, mag diese Überschwemmung nun auf dem Lymph- oder Blutwege erfolgen. Im übrigen bin ich mir wohl bewußt, daß die Grenze zwischen primärer und sekundärer Infektion sich auch beim Kaninchen häufig nur sehr schwer wird ziehen lassen, und daß selbst bei nachweisbarem Befallensein der regionären Lymphdrüsen die Entscheidung, ob bereits eine allgemeine Durchseuchung des Organismus stattgefunden hat, unter Umständen nicht ganz leicht zu treffen sein wird. In Praxi gilt allerdings die Erkrankung der regionären Lymphknoten in der Regel als ein Zeichen der Generalisation des Virus und es liegen neuerdings, namentlich von amerikanischen Forschern, Beobachtungen vor, wonach der Übertritt der Spirochäten in die Blutbahn und die Infektiosität des Blutes für weitere Versuchstiere angeblich bereits eine Woche nach Ausführung der Lokalimpfung festgestellt werden konnte. Immerhin scheint es sich hierbei aber nur um Ausnahmen zu handeln, die offenbar nur bei dem von den amerikanischen Forschern (*Pearce* und *Brown*) verwendeten hochvirulenten Spirochätenstamm in Erscheinung getreten sind, die aber keineswegs eine generelle Bedeutung für alle Spirochätenstämme zu haben scheinen.

Was die Allgemeinsymptome bei der experimentellen Kaninchensyphilis anlangt, so treten dieselben bei intratestikulären bzw. scrotalen Impfungen, oder allgemein gesprochen bei Impfungen in die Genitalsphäre, d. h. also bei einem Impfmodus, der dem natürlichen Infektionswege, wie er vor allem beim Menschen besteht, am nächsten kommt, nach dem übereinstimmenden Urteil der meisten Forscher stark in den Hintergrund. Nur Impfungen in die Blutbahn, wie sie vor allem von *Uhlenhuth* und *Mulzer* an jugendlichen Tieren durchgeführt wurden,

führen erkennbare sekundäre Erscheinungen in größerem Umfange herbei und bedingen bei jugendlichen Tieren, wie wir uns in unseren älteren Versuchen der Vorkriegszeit bereits überzeugen konnten, neben den bekannten Prozessen auf Haut und Schleimhäuten vielfach Wachstumsstörungen erheblichen Grades und außerdem oftmals schwerste kachektische Zustände.

Im übrigen haben uns auch unsere Versuche aus neuerer und neuester Zeit gelehrt, daß das syphilitische Virus auch bei erwachsenen Tieren, und zwar auch bei Invasion von der Genitalsphäre aus, ausgesprochene kachektische Zustände herbeizuführen vermag, so daß solche Tiere selbst bei ungehemmter Freßlust unter Umständen bis zum Skelett abmagern können, ohne daß sonstige Zeichen einer generalisierten Lues, natürlich mit Ausnahme einer positiven Serumreaktion, festgestellt werden könnten. Ich habe gerade in neuerer Zeit, im Rahmen der zur Prüfung eines Wismutpräparates durchgeführten Versuche, die Beobachtung machen können, wie solche Tiere, die neben ihrem Primäraffekt derartig ausgeprägte kachektische Zustände aufwiesen, sich bei rechtzeitiger Applikation des Wismutpräparates zusehends erholten und innerhalb kürzester Zeit eine starke Gewichtszunahme und selbst eine Rückkehr ihres Allgemeinbefindens zur Norm zeigten.

Als eine regelmäßige Begleiterscheinung der Generalisation ist mir bei meinen Tieren eine ausgesprochene, schon frühzeitig, oftmals sogar gleichzeitig mit der Entwicklung des Primäraffektes einsetzende Alopecie aufgefallen, die zunächst an den Oberschenkeln der Hinterbeine lokalisiert ist und allmählich mehr und mehr auf den Bauch übergreift. Das Fell erscheint bei diesen Tieren wie ausgefressen, die Haare kräuseln sich zusammen und stehen oft wie Getreidegarben zusammengelagert in die Höhe, während die Zwischenpartien frei von Haaren erscheinen. Nach meinen Erfahrungen können diese Veränderungen des behaarten Felles als direkt charakteristisch für das Sekundärstadium der Kaninchenlues gelten, wobei ich gleich hervorheben möchte, daß auch diese Veränderungen des behaarten Felles einer spezifischen Beeinflussung durch Antisyphilitica zugänglich sind, und ich habe speziell bei meinen Versuchen mit Wismutpräparaten ein Abheilen dieses Krankheitssymptoms zu wiederholten Malen beobachten können.

An sonstigen Allgemeinerscheinungen waren meine eigenen Versuchstiere offengestanden recht arm und ich bin eigentlich nur bei etwa 3—4% meiner Versuchstiere in der Lage gewesen, eindeutige Sekundärerscheinungen in Form einer stark entwickelten Keratitis parenchymatosa zu beobachten. Die fraglichen Veränderungen zeigten nach Sitz und Aussehen alle Charakteristica der syphilitischen Keratitis, wie sie speziell von *Igersheimer* u. a. beschrieben worden sind, und auch die histologischen Befunde, bei deren Feststellung mich der Oberarzt

unserer Augenabteilung, Herr Priv.-Doz. Dr. *R. Hanssen*, in dankenswerter Weise unterstützt hat, zeigten eine weitgehende, meist sogar vollkommene Übereinstimmung mit den Befunden von *Igersheimer*, doch ist es uns bei den bisher untersuchten Fällen nicht einwandfrei gelungen, den Nachweis von Spirochäten auf histologischem Wege zu erbringen. Im übrigen ist ja auch von anderer Seite schon darauf hingewiesen worden, daß der Nachweis der Spirochäten in der Regel nur bei Punktionen der vorderen Kammer, aber nicht bei histologischer Untersuchung der erkrankten Hornhautpartien gelingt. Von solchen Punktionen glaubten wir indessen im Interesse der Erhaltung des Präparates absehen zu müssen, zumal uns der syphilitische Charakter der Erkrankung außer Zweifel zu stehen schien und wir zudem bei unseren therapeutischen Versuchen mit Wismutpräparaten eine spezifische Beeinflußbarkeit des Krankheitsprozesses klinisch und histologisch festzustellen vermochten. Auf Einzelheiten der histologischen Veränderungen kann ich hier nicht eingehen, ihre Mitteilung muß ich mir für eine spätere Abhandlung vorbehalten.

Schleimhautpapeln oder Erosionen auf den Schleimhäuten der Schnauze oder der äußeren Genitalien habe ich bei meinen Versuchstieren nicht in einem einzigen Falle beobachtet. Nur der innere Augenwinkel eines einzigen Tieres erwies sich als der Sitz eines mit derben Rändern versehenen, spirochätenhaltigen Geschwürs, welches ich angesichts der sonstigen Befunde des Tieres, wie ausgeprägte Alopecie und stärkste Abmagerung, und vor allem auch wegen der prompten Reaktion des fraglichen Prozesses auf die Wismutbehandlung, als spezifisch syphilitisch ansprechen zu müssen glaubte. Im übrigen zeigte das Tier, dessen Serum wiederholt vor der Impfung und auch innerhalb der Inkubationszeit mit Hilfe der gebräuchlichen Serumreaktionen geprüft und als negativ befunden worden war, auf der Höhe der Infektion bei allen zur Prüfung verwendeten serologischen Methoden (Wa.R. und Flockungen nach Sachs-Georgi und Meinicke) ausgesprochen stark positive Ergebnisse, wobei ich gleichzeitig noch bemerken möchte, daß auch diese Reaktionen unter dem Einfluß der Wismutbehandlung gleichzeitig mit den übrigen syphilitischen Erscheinungen allmählich abklangen.

Ich komme damit zu der besonders in neuester Zeit wieder eifriger erörterten Frage nach der Brauchbarkeit der beim Menschen gebräuchlichsten Serumreaktionen (Wa.R., Flockungen nach Sachs-Georgi und Meinicke) für die Feststellung einer syphilitischen Infektion des Kaninchenorganismus. Besonders bezüglich der Wa.R. gilt hier bekanntlich die Lehrmeinung, daß die genannte Reaktion für den Nachweis der für Lues charakteristischen Reagine ungeeignet sei, weil angeblich auch das normale, vollkommen gesunde Kaninchen wahllos bald

positive, bald negative Wassermannsche Reaktion aufweisen soll. Ich muß dieser Auffassung auf Grund eigener eingehender experimenteller Studien mit Entschiedenheit widersprechen, da ich mich an der Hand umfangreicher Serienversuche mit Eindeutigkeit davon überzeugen konnte, daß das normale Kaninchenserum ebenso wie das normale Menschenserum eine positive Wassermannsche Reaktion nicht zeigt. Was man so beim Kaninchen landläufig als positive Wassermannsche Reaktion bezeichnet, hat mit den Vorgängen, die erfahrungsgemäß zur Entstehung der Wassermannreagine führen, nicht das geringste zu tun, vielmehr handelt es sich hierbei um Erscheinungen, die, nach meinen Erfahrungen, lediglich einer technischen Unzulänglichkeit bei der serologischen Untersuchung des Kaninchenserums zur Last gelegt werden müssen. *Blumenthal* befand sich durchaus auf dem richtigen Wege, als er den Vorschlag machte, die Technik der *Wassermannschen* Reaktion dem Spezialfall des Kaninchenorganismus anzupassen und nicht einfach die beim Menschen geübte Technik mutatis mutandis auf das Kaninchenserum zu übertragen. Auch wir selbst hatten in früherer Zeit, als wir bei unseren einschlägigen Versuchen uns im wesentlichen noch der beim menschlichen Serum gebräuchlichen Technik bedienten, ähnlich widersprechende Ergebnisse wie andere Untersucher. Vor allem hat sich uns damals besonders häufig die Autotropie des Kaninchenserums störend bemerkbar gemacht und uns im wesentlichen veranlaßt, dem Vorschlage *Blumenthals* zu folgen und durch eine Herabsetzung der Versuchsdosis des Serums die Versuchsbedingungen den Verhältnissen des Kaninchenorganismus anzupassen. Wir konnten dabei von einer Herabsetzung der Extrakttdosen Abstand nehmen, weil, nach unseren Erfahrungen, die Störungen im Versuch stets vom Serum ausgegangen waren. Im Gegensatz zum Serum syphilisfreier Menschen, welches bekanntlich die Eigenschaft hat, einer gelegentlichen Autotropie der Extraktlipoide innerhalb des hämolytischen Versuchs entgegenzuwirken, besitzt das Kaninchenserum, namentlich im inaktivierten Zustande, diese lösungsfördernde Eigenschaft nicht, vielmehr wirkt eine bereits bestehende Autotropie des Kaninchenserums zusammen mit einer eventuellen autotropen Wirkung der Extraktlipoide im Sinne einer Summation und bedingt dadurch gelegentlich jene Hemmungsreaktionen, die in der Literatur mit einer positiven Wa.R. gleichgesetzt zu werden pflegen. Die Bedeutung dieser antihämolytischen Wirkung läßt sich besonders bei Vergleichsversuchen mit nicht inaktiviertem Serum gut erkennen, da die autotrope Wirkung des Kaninchenserums hier in der Regel in Wegfall kommt und eher eine hämolysefördernde Wirkung im Sinne der Wirkung des menschlichen Serums zu beobachten ist. Infolgedessen wird auch von den meisten Untersuchern betont, daß das Normalkaninchen bei Verwendung frischen Serums die angebliche positive Wassermannsche

Reaktion nicht oder doch nur in ganz vereinzelten Ausnahmefällen erkennen läßt, eine Angabe, die sich mit unseren eigenen Beobachtungen durchaus deckt.

Angesichts dieser Beobachtungen haben wir uns bemüht, unsere Technik so einzustellen, daß wir durch genaueste Titration des hämolytischen Systems im Sinne der *Kaupschen* Methode jede Autotropie des Kaninchenserums beseitigten, und haben es auf diese Weise erreicht, daß das Serum des normalen Kaninchens bei uns grundsätzlich negativ reagiert, gleichgültig, welche Modifikation der *Wassermannschen* Reaktion bei unseren Versuchen zur Verwendung gelangt. Um möglichst sicher zu gehen untersuchen wir prinzipiell jedes Kaninchenserum parallel mit drei verschiedenen auf der Wirkung der Temperaturvariation aufgebauten Modifikationen der Original-WaR., und prüfen gleichzeitig jede der Methoden mit aktivem und inaktivem Serum.

Mir ist bei meinen zahlreichen Versuchen nur ein einziges Mal, und zwar erst in allerneuester Zeit, bei einem Tier, welches aus dem Bestande des Eppendorfer Krankenhauses stammte, die Tatsache begegnet, daß eine Untersuchung des Serums mit Hilfe der WaR. nicht möglich erschien, weil die spontane Autotropie des Serums auch durch erhebliche Komplementüberschüsse nicht in ausreichendem Maße beseitigt werden konnte. Auffallenderweise zeigte das gleiche Tier bei der Prüfung mit Hilfe der Flockungsreaktionen nach *Sachs-Georgi* und *Meinicke* auch bei wiederholten Untersuchungen stets eine eindeutig negative Reaktion.

Wir haben uns dann des weiteren überzeugen können, daß es mit Hilfe der von uns geübten Untersuchungstechnik möglich ist, die allmähliche Entwicklung der positiven WaR. bei unseren syphilitisch infizierten Kaninchen bis zum Höhepunkt der Reaktion zu verfolgen, und haben dabei gleichzeitig feststellen können, daß die Entwicklung der positiven WaR. in den meisten Fällen gleichzeitig mit oder unmittelbar nach dem Auftreten der spirochätenhaltigen Primärläsion beginnt, daß aber diese Entwicklung in einem anderen Teil der Fälle sogar der sichtbaren Entwicklung des Primärherdes vorausseilt und die Infektion des Kaninchens bereits zu einer Zeit anzeigt, wo klinischer Befund und Spirochätennachweis noch vollkommen im Stich lassen.

Wir haben uns indessen, wie ja schon mehrfach erwähnt, bei unseren serologischen Untersuchungen keineswegs auf die Anwendung der WaR. beschränkt, sondern diese Untersuchungen stets noch durch die gleichzeitige Anwendung der Flockungsreaktionen nach *Sachs-Georgi* und *Meinicke* ergänzt. Mit Rücksicht auf die in Kürze erfolgende Veröffentlichung unserer Gesamtergebnisse glaube ich mich hier kurz fassen zu können und möchte nur bemerken, daß wir bei unseren Versuchen einen weitgehenden, meist sogar vollkommenen Parallelismus zwischen den Ergebnissen der Flockungsreaktionen und der WaR. feststellen

konnten, und daß wir auch für die Flockungsreaktionen prinzipiell eine negative Reaktion des normalen Kaninchenserums bei beiden Flockungsmethoden feststellen konnten, obgleich wir uns hier einer Technik bedienten, die sich von der für das menschliche Serum üblichen Methodik nicht unterschied. Kaninchen, die auf dem Höhepunkt der Infektion standen, ergaben dabei so kräftige und bestimmte Reaktionen, daß die Verwendung des positiv reagierenden Serums syphilitischer Kaninchen geradezu als die Methode der Wahl gelten könnte, wenn es sich um die Neueinstellung von Extrakten für die eine oder andere der beiden Flockungsmethoden handelt.

Indessen eignet sich die serologische Untersuchung des Blutes nach unseren bisherigen Erfahrungen beim Kaninchen nur zur Feststellung des manifesten Primär- oder Sekundärstadiums, während in der Spätlatenz die Reaktion, die auch an sich die Neigung zu frühzeitigem Abklingen zeigt, meist negativ wird, ohne daß etwa mit einem Ausheilen der Infektion zu rechnen wäre. Im übrigen zeigt dabei die Wa.R. eine wesentlich erhöhte Neigung zum Abklingen als die Flockungsreaktionen, die häufig auch noch in der Spätlatenz mehr oder weniger stark positiv gefunden werden. Daß auch die antisyphilitische Behandlung, und zwar speziell die von uns angewandte Behandlung mit Wismutverbindungen, die positiven Serumreaktionen in beschleunigtem Zeitmaß zum Schwinden zu bringen vermag, habe ich schon an verschiedenen anderen Stellen hervorgehoben, möchte aber ergänzend dazu bemerken, daß die Flockungsreaktionen zweifellos auch der antisyphilitischen Behandlung gegenüber im Vergleich zur Wa.R. eine erhöhte Widerstandsfähigkeit zeigten.

Unseren experimentellen Erfahrungen entsprechend können also auch die serologischen Veränderungen des Blutes syphilitisch infizierter Kaninchen als charakteristische Merkmale für einen positiven Impferfolg gelten, und sie können gleichzeitig als Unterscheidungsmerkmale gegenüber andersartigen Erkrankungen, und zwar speziell gegenüber der spontanen Kaninchenspirochätose, Verwendung finden, *da diese letztere Erkrankung auch bei manifesten Symptomen eine positive Wassermannsche Reaktion bzw. positive Flockungsreaktionen nicht aufzuweisen pflegt.*

Ich habe schon an anderer Stelle betont, daß das Verschwinden der äußeren Symptome und Hand in Hand damit das Abklingen der positiven Serumreaktionen keineswegs im Sinne einer Abheilung der syphilitischen Infektion zu deuten ist, daß die Kaninchen vielmehr auch im Latenzstadium und selbst unter der Voraussetzung, daß der äußere Habitus der Tiere nicht in erkennbarer Weise von dem normalen Tiere abweicht, als krank zu gelten haben. Das tritt einerseits dadurch in Erscheinung, daß die Tiere oft nach monatelanger Latenz plötzlich Rezidive in Form von Keratitis parenchymatosa, von Haut- und Schleimhautaffektionen,

sowie von schweren kachektischen Zuständen usw., aufweisen, daß sie sich ferner auch mangels solcher Rezidivsymptome gegen Re- und Superinfektionen refraktär verhalten, und daß offenbar selbst kräftige Kuren mit Salvarsan- oder mit Quecksilberverbindungen nicht eine Ausheilung bis zur Reinfizierbarkeit herbeizuführen vermögen. Ich möchte in diesem Zusammenhang nochmals hervorheben, daß für den von uns verwendeten Spirochätenstamm das Auftreten von Rezidiven ebenso zu den Ausnahmen gehörte wie das Auftreten von Sekundärsymptomen in der ersten Sekundärperiode, und daß es mir auch durch die neuerdings vorgeschlagene Nachimpfung der Tiere mit dem eigenen Stamm nicht möglich gewesen ist, in erhöhtem Maße das Auftreten solcher Sekundärsymptome herbeizuführen.

Im übrigen zeigt ja auch die Untersuchung der inneren Organe, daß die Tiere trotz des scheinbaren äußerem Wohlbefindens noch schwerste Organveränderungen aufweisen können, und auch wir haben uns bei der Durchmusterung des Organmaterials unserer entweder nach langer Krankheit spontan verendeten, oder aber zu besonderen Zwecken getöteten Tiere davon überzeugen können, daß die inneren Organe des scheinbar gesunden Tieres oftmals noch der Sitz schwerster syphilitischer Veränderungen gewesen waren.

Es ist im übrigen auffallend, daß die inneren Organe des syphilitisch infizierten Kaninchens oftmals selbst auf der Höhe der akuten Infektion makroskopisch kaum erkennbare Veränderungen aufweisen, obgleich bei histologischer Untersuchung erhebliche Veränderungen unzweifelhaft syphilitischen Charakters festgestellt werden können.

Unter den Organen, welche auch makroskopische Veränderungen in stärkerem Maße aufzuweisen pflegen, steht an erster Stelle die Leber, eine Beobachtung, die auch wir, in Übereinstimmung mit *Tilp*, *Uhlenhuth* und *Mulzer*, vollkommen bestätigen können. Besonders wenn die Tiere sehr lange Zeit unter dem Einfluß des syphilitischen Virus gestanden haben, sind schwerste Veränderungen dieses Organs festzustellen, die ihren Ausdruck vielfach in der Verdickung des Leberrandes, in einer Vergrößerung des Gesamtorgans, in der Entwicklung narbiger Einziehungen auf der Oberfläche, die zu cirrhoseähnlichen Veränderungen führen können, und endlich sogar in der Ausbildung einer echten *Hepar lobatum* finden können. Grundsätzlich handelt es sich dabei durchweg um die gleichen Vorgänge, nämlich um die Entwicklung interstitieller Infiltrate, die mit zunehmendem Alter mehr und mehr narbigen Charakter annehmen und so endlich zur Abschnürung kleinerer und größerer Leberpartien und selbst zur Abschnürung ganzer Lappen führen. (Abb. 1.) Auf Wiedergabe histologischer Einzelheiten möchte ich mich an dieser Stelle nicht einlassen, möchte vielmehr auf die beiliegenden mikrophotographischen Aufnahmen verweisen, die m. E. ein recht anschauliches Bild von

der Schwere des Prozesses, der sich in der Leber des infizierten Tieres abspielt, zu geben vermögen. Nur auf eines möchte ich hinweisen, daß sich nämlich der Vorgang, namentlich bei älterer Infektion, offenbar nicht nur auf Infiltratbildung und Wucherung in der Glisonschen Kapsel beschränkt, daß vielmehr auch eine ausgeprägte Beteiligung des reticulo-endothelialen Apparates, speziell der Kupferschen Sternzellen, festgestellt werden kann, wobei es zu förmlichen Ausgüssen der Capillaren mit derartig gewucherten Zellmassen kommen kann. (Abb. 2—5.)

Selbstverständlich sind die Veränderungen nicht bei allen Tieren und zu allen Zeiten gleichmäßig ausgeprägt, und wir haben in den von



Abb. 1. Abschnürung eines Leberlappens.

uns untersuchten Lebern alle Übergänge vom kleinsten Infiltrat bis zum schwersten cirrhotischen Prozeß und bis zur Entwicklung einer voll ausgebildeten *Hepar lobatum* beobachten können.

Gegenüber den Veränderungen der Leber treten die Erkrankungen anderer Organe der syphilitischen Kaninchen stark in den Hintergrund, und wir haben solche Veränderungen eigentlich mehr als vereinzelte Gelegenheitsbefunde beobachten können. So sind wir bei zweien unserer Kaninchen in einem noch verhältnismäßig frühen Stadium der Erkrankung auf Veränderungen der Lunge gestoßen, die sich in Form kleiner grauweißlicher Knötchen und Herdchen über die ganze Lunge verteilten und sich bei histologischer Untersuchung als mehr oder weniger große Herde von *Pneumonia alba* erwiesen. In den betreffenden Teilen der Lunge, die vorwiegend unter der Pleura visceralis lagen,

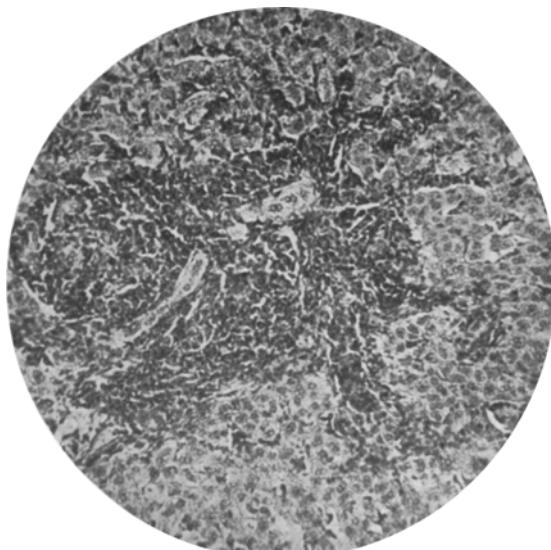


Abb. 2.



Abb. 3.

Abb. 2 und 3. Entzündliche Infiltrate der Glissonschen Kapsel.

erschienen die erweiterten Alveolen von abgeschuppten und verfetteten (Sudanfärbung) Alveolarepithelien förmlich ausgegossen (vgl. das beiliegende Mikrophotogramm (Abb. 6.), während gleichzeitig, sowohl in der

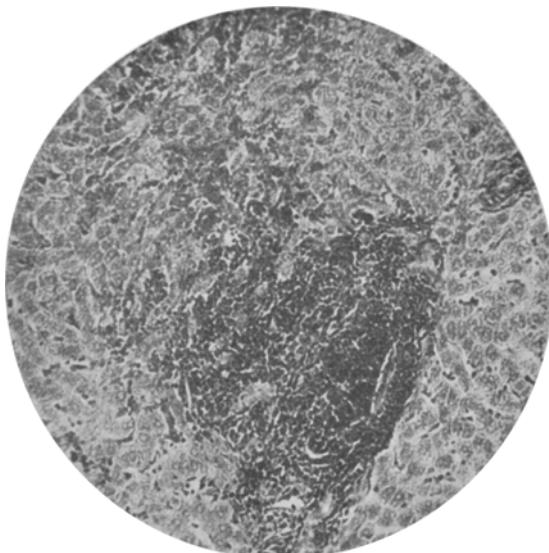


Abb. 4.

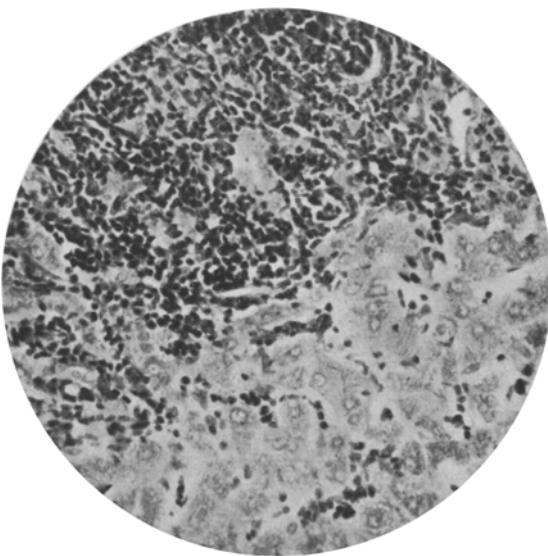


Abb. 5.

Abb. 4 und 5. Vorwiegende Beteiligung der Kupferschen Sternzellen.

Umgebung dieser Herde als auch in den übrigen Teilen der Lunge, ausgesprochenste perivasculäre Infiltrate festgestellt werden konnten. Auch Herr Prof. Fahr, der mir seine freundliche Unterstützung bei Beurteilung

der Präparate zuteil werden ließ, deutete die fraglichen Veränderungen als weiße Pneumonien und glaubte an dem syphilitischen Charakter dieser Prozesse festhalten zu können, obwohl uns im Schnittpräparat nach *Levaditi* der Nachweis der Spirochäten nicht gegückt war und auch der Versuch einer Übertragung auf Kaninchen, infolge einer durch die Begleitbakterien verursachten Sekundärinfektion der Impftiere, mit einem Mißerfolg endete.

Was die übrigen Organe anlangt, so zeigte sich die Milz im akuten Stadium häufiger einmal nicht unbeträchtlich vergrößert, ohne daß die histologische Untersuchung, die hinsichtlich der zelligen Zusammen-

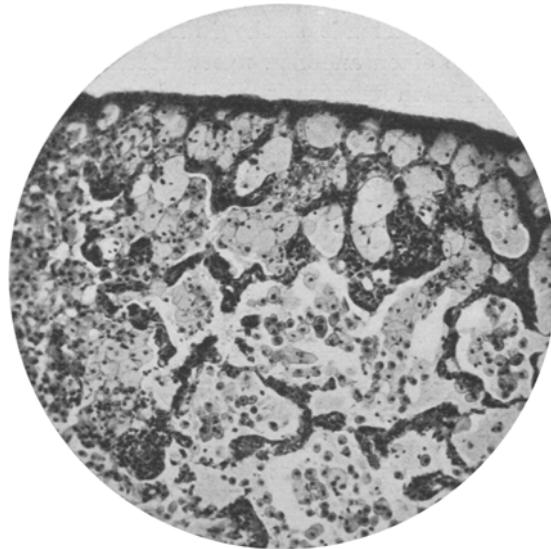


Abb. 6. Pneumonia alba.

setzung gelegentlich recht eigentümliche Befunde bot, bislang für Lues charakteristische Befunde zutage gefördert hätte. Ob es sich in einem neueren von uns beobachteten Falle, wo wir bei einem drei Jahre unter Spirochätenwirkung stehenden Tiere einen Milztumor von Kleinapfelgröße beobachteten, dessen Schnittfläche stark an eine Bauernwurstmilz erinnerte, um eine Folge der syphilitischen Infektion oder um eine akzidentelle Erkrankung handelt, konnte ich bisher trotz schwerster anderweitiger syphilitischer Organveränderungen nicht mit Sicherheit entscheiden. Es erscheint nach Lage der Dinge nicht ohne weiteres möglich, den syphilitischen Charakter dieser Milzerkrankung a priori auszuschließen, da die Milz in Anbetracht der wiederholten positiven Impfergebnisse mit Milzbrei doch wohl häufiger als der Sitz der Spirochäten gelten muß.

Bezüglich der Nieren sind unsere Versuche, charakteristische syphilitische Veränderungen innerhalb dieses Organs nachzuweisen, bislang vollkommen fehlgeschlagen und auch die auf Anregung *Fahrs* unternommenen Versuche, durch Darreichung gefäßschädigender Stoffe, speziell durch Vorbehandlung mit Adrenalin, möglicherweise Nierenveränderungen im Sinne einer malignen Sklerose herbeizuführen, haben bislang nicht zu dem gewünschten Ziel geführt, so daß wir in dieser Richtung einen experimentellen Beweis für die Auffassung *Fahrs* von der ätiologischen Bedeutung der Syphilis für die maligne Sklerose nicht zu erbringen vermochten.

Wohl aber hatten die Impfungen mit Adrenalin und die als Folge der Vorbehandlung auftretende starke Blutdruckerhöhung bei einem unserer Versuchstiere einen anderen, unerwarteten Befund am Herzen zur Folge gebabt. Nach unseren Beobachtungen kommt es bei den syphilitischen Tieren während des akuten Stadiums häufiger zur Entwicklung mehr oder weniger ausgeprägter myokarditischer Herde, die im Spätstadium in der Regel schwierig auszuheilen pflegen. Bei dem erwähnten Tier, welches sich auf der Höhe der Infektion befand, bestand nun eine ausgeprägte frische Myokarditis an der Herzspitze und bildete zweifellos gegenüber dem stark erhöhten Blutdruck einen Locus minoris resistentiae, ein Umstand, der in diesem Falle die Entwicklung eines höchst seltenen Krankheitsbefundes, nämlich die Ausbildung eines typischen Aneurysmas, zur Folge hatte. Da die Adrenalinversuche späterhin infolge des Ausbleibens der erhofften Nierenveränderungen und wegen gleichzeitiger Schwierigkeiten bei Beschaffung von Versuchstieren abgebrochen wurden, ist dies zunächst der einzige Befund dieser Art geblieben.

Weit häufiger als Herz, Nieren oder Lunge kommt nach den Feststellungen der verschiedensten Forscher offenbar das Zentralnervensystem syphilitisch infizierter Tiere als der Sitz spezifisch luischer Veränderungen in Frage. Ich möchte in dieser Hinsicht, außer auf die histologischen Untersuchungen von *Steiner*, *Weygandt* und *Jakob*, speziell auf die neueren Liquorstudien von *Plaut* und *Mulzer* hinweisen, die eine recht umfangreiche Beteiligung des Zentralnervensystems, vor allem offenbar der Meningen (Liquorbefunde), darzubieten scheinen. Indessen besitzen offenbar keineswegs alle Stämme die gleiche Affinität zum Zentralnervensystem, vielmehr scheinen einzelne Stämme an sich und namentlich dann, wenn sie durch ungenügende Behandlung eine Teilschädigung erfahren haben, eine größere Neurotropie zu entwickeln, ohne daß jedoch die Existenz eines echten neurotropen Virus im Sinne der französischen Schule, auf Grund der bisher auf experimentellem Wege gewonnenen Erfahrungen, als erwiesen gelten könnte. Unser eigener Stamm gehört aber offenbar nicht zu den Virusarten mit neuro-

tropem Einschlag. Jedenfalls hat die histologische Untersuchung einer größeren Anzahl von Gehirnen syphilitisch infizierter Kaninchen in den verschiedensten Stadien ihrer Erkrankung bisher keinen Anhalt für eine stärkere Affinität der fraglichen Spirochäten zum Zentralnervensystem ergeben. Immerhin ist aber auch unser Stamm zweifellos in der Lage, Veränderungen spezifischen Charakters innerhalb des Zentralnervensystems hervorzurufen, und wir verfügen, neben Fällen mit mehr oder weniger ausgeprägten Veränderungen an den kleineren Gefäßen der Gehirnrinde, auch über einen besonders ausgeprägten Fall, bei dem es neben einer stärkeren Erkrankung der Gefäße auch zur Entwicklung

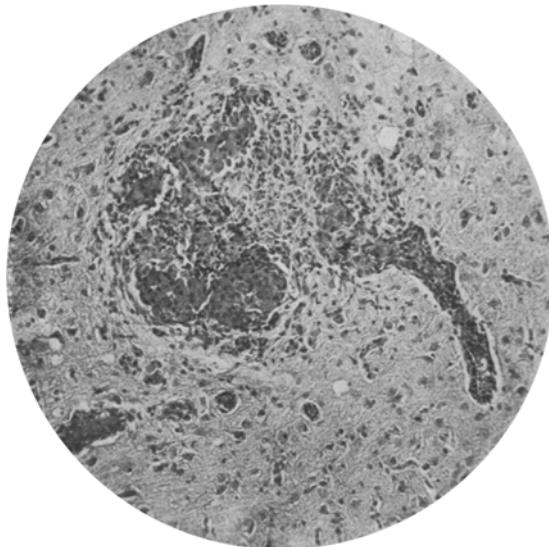


Abb. 7. Gehirnherd.

eines größeren gummösen Herdes gekommen ist. Ich will hier auf Einzelheiten des histologischen Befundes nicht eingehen, verweise vielmehr auf das anliegende, meines Erachtens recht instruktive Mikrophotogramm. (Abb. 7.)

Im Hinblick auf diese Veränderungen möchte ich nur noch hervorheben, daß es sich bei dem genannten Fall um ein Tier gehandelt hat, bei welchem die Durchseuchung mit dem syphilitischen Virus eine sehr starke gewesen war und auch zu allerlei anderen schweren Veränderungen an den Organen geführt hatte. So hatten wir bei diesem Versuchstier, welches zu der Rasse der für die Syphilisimpfung anscheinend sehr empfänglichen Hasenkaninchen gehörte, neben einer schweren Keratitis parenchymatosa auch schwerste Veränderungen an der Leber und vor allem auch die obenerwähnten Herde von weißer Pneumonie feststellen

können, und auch der Verlauf der Primärinfektion war schon ein auf-fallend stürmischer gewesen.

Von den übrigen Organen wäre nur noch das hämatopoetische System kurz zu erwähnen. Abgesehen von den Veränderungen bestimmter Lymphknotengruppen, deren syphilitischer Charakter sowohl histologisch wie aus Verimpfungsversuchen erwiesen werden konnte, waren hier weder bei Untersuchungen von Blutaussstrichpräparaten noch auch bei der histologischen Untersuchung des Knochenmarks eindeutig für Lues charakteristische Veränderungen nachzuweisen. Vor allem vermochte die morphologische Untersuchung des Blutes *in vivo*, schon im Hinblick auf die erheblichen Schwankungen der Zusammensetzung unter physiologischen Bedingungen, keine einwandfreien Beziehungen zwischen Luesinfektion und Blutbild festzustellen: Vor allem aber war nach unseren Beobachtungen kein erkennbarer Zusammenhang zwischen dem leukocytären Blutbild und der Entwicklung der serologisch nachweisbaren Luesreagine festzustellen, eine Tatsache, die ich namentlich auch im Hinblick auf gleichartige Beobachtungen von *Hamann*, die sich allerdings auf die sog. unspezifische Wa.R. des Kaninchenserums beziehen, besonders hervorheben möchte.

Endlich erachte ich es noch als meine Pflicht, in Kürze auf therapeutische Versuche einzugehen, die ich mit Hilfe eines mir von der Firma *Paseek & Wolf* freundlichst überlassenen Wismutpräparates anstellen konnte. Es handelt sich dabei um eine oxychinossulfosaure Verbindung des Wismuts, welche als ölige Emulsion von kanariengelber Farbe unter dem Namen „*Cutren*“ bzw. „*Neocutren*“ in den Handel kommt. Das „*Cutren*“ ist, wie ich hier nebenbei bemerken möchte, späterhin durch die Firma aus dem Handel zurückgezogen worden, weil es trotz seiner anerkannt prompten und günstigen Wirkung, infolge lokaler Schmerhaftigkeit, von den Patienten auf die Dauer zurückgewiesen wurde. Als Ersatz befindet sich heute die als „*Neocutren*“ bezeichnete Modifikation im Handel, welche bei ebenfalls guter Wirkung die Injektionen weniger schmerhaft gestaltet, wenn es auch, nach unseren experimentellen Feststellungen, lokal keineswegs als indifferent gelten kann. Pharmakologisch ist das „*Cutren*“ bzw. „*Neocutren*“ als ein Mittel ohne größere toxische Nebenwirkungen erkannt worden und wird meines Wissens auch bei längerer Darreichung ohne erkennbare Störungen allgemeinerer Art vom Menschen vertragen. Was das Kaninchen anlangt, so konnten wir hier bei intramuskulärer Applikation erkennbare Störungen allgemeinerer Art auch dann nicht beobachten, wenn wir Dosen verimpften, die ein Mehrfaches der beim Menschen verwendeten Einzeldosis betrugen.

Die örtlichen Störungen und Schädigungen bei intramuskulärer Applikation der *Cutren*-präparate sind allerdings recht erhebliche und nach

den Erfahrungen unserer Vergleichsversuche ganz bedeutend stärker als etwa bei den Konkurrenzpräparaten „Spirobismol“ und „Bismogenol“. Die örtlichen Schädigungen, welche durch die letztgenannten Präparate hervorgerufen werden, bewegen sich allerdings in gleicher Richtung wie die Cutrenschädigungen, bleiben aber dem Grade nach erheblich hinter diesen zurück. Histologisch handelt es sich bei der Cutrenwirkung zunächst um eine starke ödematöse Durchtränkung in der ganzen Umgebung des Cutrenherdes mit gleichzeitiger starker Infiltration und zunehmender Nekrotisierung des Gewebes. Das Cutreninfiltrat heilt dann sehr allmählich, unter Hinterlassung eines nekrotischen Ppropfes, wie er im übrigen auch bei den anderen Wismutpräparaten entsteht, aus und man findet in späteren Stadien in der Muskulatur häufig an der Stelle des ursprünglichen Cutrenherdes Gewebsteile, in denen die Muskulatur eigentümlich bienenwabenartig durchlöchert ist. Wie hoch-



Abb. 8. Lokale Cutrenschädigung in der Oberschenkelmuskulatur.

gradig unter Umständen die lokalen Veränderungen an der Impfstelle sein können, ergibt sich aus der beiliegenden photographischen Aufnahme der Oberschenkelmuskulatur eines etwa zehn Tage vorher mit Neocutren behandelten Tieres. (Abb. 8.)

Was die Allgemeinwirkung des Cutrens auf den Kaninchenorganismus anlangt, so tritt dieselbe im wesentlichen bei Prüfung des intravitalen Blutstatus in Erscheinung. In Übereinstimmung mit den meisten Wismutpräparaten äußert sich diese Wirkung zunächst in einer beträchtlichen Zerstörung roter Blutkörperchen, was sowohl in einer Verminderung der Erythrocyten wie in einem starken Abfall der Hämoglobinwerte seinen Ausdruck findet. Gleichzeitig damit erfolgt auch ein starker Abfall der Leukocytenwerte. Indessen hält diese Schädigung des Blutes nicht allzu lange vor und wird schon nach wenigen Tagen durch eine Rückkehr der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte zur Norm, gleichzeitig aber durch eine starke Steigerung der Leukocytenwerte abgelöst, ohne daß indessen bestimmte Leukocytenformen, wie etwa die Lymphocyten, eine besonders auffallende Vermehrung erfahren.

Was dann endlich die Wirkung des Cutrens auf den syphilitischen Prozeß anlangt, so zeigt sich häufig schon nach 24 Stunden, spätestens jedoch 48 Stunden nach der Impfung, eine deutliche Beeinflussung der lokalen Syphilome. Die vorher lebhaft beweglichen Spirochäten zeigen eine deutliche Beeinträchtigung in der Bewegung, sie legen sich palisadenartig aneinander, wobei die einzelnen Windungen sich vergrößern und die Spirochäten selbst deutlich gequollen erscheinen. Meist finden sich schon nach so kurzer Zeit nur noch ganz wenige lebhafte bewegliche und in ihrer typischen Form erhaltene Spirochäten. Gleichzeitig mit dem Schwinden der Spirochäten, das meist schon nach wenigen Tagen vollständig sein kann und im Dunkelfeld den Nachweis der Parasiten ebensowenig ermöglicht wie im Levaditipräparat, setzt auch eine deutliche Rückbildung der Infiltrate ein und die Behandlung hat namentlich bei erneuter Darreichung des Wismutpräparates oft in kürzester Frist die restlose Rückbildung umfangreicher Syphilome zur Folge. Ich gebe von meinen verschiedenen einschlägigen Beobachtungen nachstehend die Photogramme zweier Scrotalsyphilome des Kaninchens wieder, welche im ersten Bild (Abb. 9) den Zustand vor der Behandlung, im zweiten Bild (Abb. 10) die unter dem Einfluß der Cutrenbehandlung in starker Rückbildung befindlichen Neubildungen zeigt. Das Tier hatte nur eine einzige Einspritzung von 1,5 ccm Neocutren erhalten und befand sich bei der zweiten Aufnahme am siebenten Tage nach der therapeutischen Injektion. Leider konnte die weitere Behandlung des Tieres nicht durchgeführt werden, da dasselbe bei dem Versuch, den kleineren der beiden Tumoren zwecks histologischer Untersuchung im vorliegenden Heilungsstadium operativ zu entfernen, an Narkosewirkung zugrunde ging.

Gerade was die histologische Untersuchung spezifisch behandelter syphilitischer Prozesse anlangt, so liegen auch in der neueren experimentellen Literatur nennenswerte Mitteilungen kaum vor, ein Mangel, den im übrigen schon *Lewandowski* bezüglich der mit Salvarsan bzw. Quecksilber behandelten syphilitischen Prozesse des Menschen hervorgehoben hat. Unsere eigenen Untersuchungen, soweit sie bislang ein Urteil über die Vorgänge bei der Heilung der lokalen Syphilome zulassen, haben uns gezeigt, daß es, neben ausgedehnten regressiven Metamorphosen, innerhalb der Syphilome auch zu Wucherungsvorgängen kommt, und daß es namentlich schon frühzeitig zu einer bindegewebigen Umwandlung des spezifischen Schleimgewebes der Scrotalsyphilome wie auch der Hoden, und im letzteren Falle noch besonders zu einer auffallend frühzeitigen Entwicklung einer Orchitis fibrosa kommt, wie sie von *Simmonds* zuerst beim Menschen beobachtet und von *Delbanco* und mir auch für das syphilitische Kaninchen beschrieben worden ist.

Leider ist es uns bis jetzt mit Rücksicht auf die Tierknappheit nicht möglich gewesen, Verimpfungsversuche mit derartigen, infolge der Be-

handlung in Abheilung begriffenen Sklerosen auf weitere Kaninchen vorzunehmen, was um so bedauerlicher ist, als derartige Versuche eine willkommene Ergänzung zu den bereits obenerwähnten Versuchen von *Arzt* und *Kerl* über die angebliche Infektiosität abgeheilter Sklerosen



Abb. 9. Vor der Behandlung.



Abb. 10. 7 Tage nach der Cutreninjektion.

zu geben vermöchten, ganz abgesehen von der Möglichkeit, vielleicht ebenfalls einen mehr neurotropen Stamm im Sinne von *Plaut* und *Mulzer* zu erhalten.

Selbstverständlich darf und kann sich die Prüfung eines neueren Präparates, wie es das „Cutren“ darstellt, nicht lediglich auf die Fest-

stellung der Wirkung gegenüber örtlichen syphilitischen Prozessen beschränken, vielmehr steht und fällt der Wert oder Unwert dieser Präparate mit der Möglichkeit, eine vollkommene Ausheilung der Syphilis beim Kaninchen zu bewirken. Hier sind unsere eigenen Versuche leider noch nicht weit genug gediehen, um heute schon ein einigermaßen abschließendes Urteil zu ermöglichen, wenn es auch nach unseren bisherigen Beobachtungen außer Zweifel steht, daß auch die Allgemeinerscheinungen einer günstigen Beeinflussung durch die Wismuttherapie zugängig sind.

Die von uns, zwecks Beseitigung der Allgemeininfektion, stärker mit „Cutren“ behandelten Tiere haben bislang Rezidive irgendwelcher Art nicht erkennen lassen und auch die ursprünglich stark positive Wa.R. und die Flockungsreaktionen sind unter dem Einfluß der Wismutbehandlung völlig verschwunden. Ob es sich hier um eine Dauerheilung oder nur um die Überführung der Erkrankung in das Stadium der Latenz handelt, muß sich aus den weiteren Beobachtungen der Tiere und möglicherweise auch aus den Ergebnissen späterer Reinfektionsversuche ergeben, wobei ich nochmals betonen möchte, daß ich die Ergebnisse der Reinfektionsversuche für keineswegs weniger beweisend erachte als die von *Uhlenhuth* und *Mulzer*, sowie von *Brown* und *Pearce* vorgeschlagene Verimpfung der auf Virusgehalt verdächtigen Organe.

Die Möglichkeit einer Ausheilung, die, in Analogie zu den Ergebnissen der Salvarsan- und Quecksilberbehandlung, im Stadium der Spätlatenz (*Frei*, *Brown* und *Pearce*) offenbar eine recht problematische zu sein scheint, würde für unsere Tiere, deren Behandlung noch im frühen Primärstadium begonnen worden war, a priori gegeben sein, wenn anders die Wismutpräparate in diesem Stadium ebenfalls die Fähigkeit besitzen, die auf sie gesetzten Hoffnungen zu erfüllen, und eine völlige Ausheilung der Impfsyphilis des Kaninchens herbeizuführen.
