

(Aus dem Pathol. Institut der Universität Berlin. — Stellvertretender Direktor:
Prof. Wätjen.)

Zur Frage der natürlichen Resistenz und erworbenen Immunität im Fragenkreis der Bartonellaanämie der Ratte.

Von
Dr. L. Schwarz.

(Eingegangen am 10. Dezember 1929.)

Nachdem die sog. „perniziöse infektiöse Anämie der Ratte nach Milzexstirpation“ (*Lauda*) durch zahlreiche Arbeiten, voran die von *Mayer* und *Mitarbeiter* durch die Entdeckung der *Bartonella muris ratti* in ihrem Wesen als geklärt zu betrachten ist, kann man wohl ohne weiteres dem Vorschlag *Neumanns* folgen und sie kurzweg als „Bartonella-Anämie“ bezeichnen, da sie weder nur nach Milzentfernung, noch allein bei der Ratte auftritt, vielmehr eine Reihe von Tieren und gewisse Arten auch den Menschen ergreifen. Daher soll man diese auch lediglich als eine besondere Art der mit Anämie einhergehenden Protozoenkrankheiten betrachten, deren Schar hier gar nicht aufzuzählen ist (vgl. *C. Schilling*, *Bayon*, *L. Schwarz*).

Diese Feststellung muß als Ausgangspunkt für alle diejenigen Betrachtungen gelten, die auf Grund der bisherigen Befunde etwas über die Immunitätsvorgänge bzw. über die Rolle der Milz aussagen möchten. Natürlich erweckte das auffallende Verhalten der Tiere nach der Entmilzung die Hoffnung, die Zusammenhänge der Milz und Immunität zu klären. Die Wegnahme der Milz genügt, um die Schranken der „Immunität“ (?) zu durchbrechen, obwohl zeitlebens infolge der latenten Infektion eine weitgehende Immunisierung vorliegen müßte. Auf Grund dieser Tatsache müßte jedenfalls für diese Protozoengruppe eine besondere Art der Immunitätsfunktion der Milz angenommen werden. Indessen ist die Frage noch niemals geprüft worden, wie ein Organismus auf chronische Infektion mit anders gearteten Keimen wie die hier vorliegenden, nehmen wir z. B. die chronische Streptokokkeninfektion, beim plötzlichen Wegfall der Milz antwortet. Bis zur Beantwortung dieser Frage kann aber nicht einmal gesagt werden, ob selbst für diese Protozoengruppe etwas Besonderes vorliegt. Diesbezügliche Versuche sind bereits im Gange, doch handelt es sich naturgemäß um langfristige Untersuchungen, und ich hoffe, auf diese Frage

später Antwort erteilen zu können. Auch unabhängig von diesem letzten grundsätzlichen Einwand sind die für diese Frage verwertbaren Ergebnisse sehr schmal und gehen nicht über vergleichende Todeszahlen in den verschiedenen Versuchen hinaus. Die üblichen immunbiologischen Methoden konnten bis jetzt nicht herangezogen werden (*Metelckin*). Wieweit der Verlauf der Infektion, gemessen an der Zahl der verstorbenen Tiere, für die Schätzung der Immunitätsleistung verwertbar ist, soll aus den folgenden Ausführungen hervorgehen.

Folgende tafelmäßige Ergebnisse sind geeignet, zu zeigen, daß einfache Maßnahmen genügen, um das Verhältnis der Todeszahlen weitgehend zu beeinflussen. Diese Versuche sind bereits in meiner Monographie teilweise berücksichtigt worden. Es handelt sich um ernährungsbedingte Beeinflussung der verschiedenen Versuchsgruppen, wie sie uns schon gelegentlich bei den Untersuchungen über Speicherung des Eisens und Beeinflussung des Eisenstoffwechsels gute Dienste leisten konnten.

Nachdem die Tiere etwa 14 Tage in gemeinsamen Tierbehältern gehalten waren, sind etwa gleichgewichtige und annähernd gleichalterige Tiere in je 2 Gruppen geteilt worden. Die eine Gruppe bekam eine vollwertige Kost, aus Vollei-Milch, geriebener Semmel bestehend, in überschüssigen Mengen. Die andere Gruppe erhielt ausschließlich geriebene Semmel mit Wasser, zu Brei verrührt, ebenfalls in überschüssigen Mengen, von denen weit größere Mengen verabreicht worden sind. Diese breiige Form war angebracht wegen der besseren Vermischung mit den Eisenpräparaten, die im Laufe der weiteren Versuche der Kost beigemischt wurden. Die getrennte Nahrung erhielten die Tiere etwa 14 Tage lang vor der Entmilzung, wodurch ein Gewichtsunterschied bei Gruppe A (Vollei-Milch) von + 5—10%, bei Gruppe B (Semmel-Wasser) — 5—10% entstand und zur Zeit der Entmilzung ein Gewichtsunterschied von 10—15% zwischen beiden Gruppen vorhanden war. Diese Unterschiede sind aber auch bei länger dauernden Versuchen nicht größer geworden und, wie es in anderen früheren Stoffwechselerfahrungen zutage trat, wahrscheinlich auf eine Wasserausscheidung der B-Tiere und eine Wasserretention bei den A-Tieren zurückzuführen.

Wenn auch meistens die einzelnen Versuchsgruppen ein dem Gesamtergebnis entsprechendes Verhältnis erkennen lassen, so ist bei allen diesen Versuchen die Heranziehung mehrerer zu verschiedenen Zeitpunkten, aber unter denselben äußeren Umständen vorgenommenen Versuche unerlässlich. Bereits *Lauda* und seitdem sicherlich alle diejenigen Forscher, die mit einem größeren Tiermaterial zu arbeiten Gelegenheit hatten, haben die Erfahrung gemacht, daß der Verlauf in den einzelnen Versuchen und Käfigen ein verschiedener sein kann. Angaben über den Wert irgendetwelcher Beeinflussung, wie z. B. von *Händel* und *Hagen*, die auf Grund einer einzigen Versuchsreihe die Wirkung der Leberfütterung beurteilen wollen, müssen mit Vorsicht verwertet werden. Der Infektionsverlauf erleidet durch die starke Verschiebung der Ernährungsverhältnisse innerhalb eines Versuchs und gleichzeitiger

Vereinheitlichung innerhalb derselben Gruppe eine wesentliche Beeinflussung.

Ein Blick auf die Tafel I bestätigt die Berechtigung obigen Einwandes. Die Schwankungen der zu verschiedenen Zeitpunkten vorgenommenen Versuche sind nicht unerheblich und nur die Gesamt-

Tafel I.

Versuchstag	Gruppe A Vollei-Milch- Semmel	Gruppe B Semmel-Wasser
24. I. 28	—	4—2
27. II. 28	5—1*	4—2
10. V. 28	5—3	5—5
2. VII. 28	6—2	5—4
7. XI. 28	6—2	—
Zus.	22:8	18:13
in %	36,3	72

ergebnisse mehrerer Versuche berechnen zu bindenden Schlußfolgerungen, die natürlich nur dann zu erhalten sind, wenn auch die einzelnen Versuche im wesentlichen übereinstimmend sich verhalten. Gruppe B des Versuches vom 2. VII. zeigt keine eindrucksvollen Unterschiede gegenüber Gruppe A des Versuches vom 10. V. Andererseits übertrifft die Todesziffer in der Gruppe A vom

10. V. die beiden früheren Zahlen der Gruppe B. Sie bleibt aber weit hinter dem gleichlaufenden Versuch in der Gruppe B. Es handelte sich hierbei um eine besonders stürmisch verlaufende Infektion. Darum ist ein derartiger Vergleich nicht statthaft, denn wenn auch die einseitig betonte Kost zu einer starken Vereinheitlichung des Körpers führt, bleibt doch die Virulenz des Mikroorganismus unbeeinflusst und dies genügt, um jedem einzelnen Versuch sein eigenes Gepräge aufzudrücken. Deswegen ist nur der Vergleich der verschieden gefütterten Gruppen desselben Versuches ausschlaggebend, und bei mehrmaliger Wiederholung der Versuche kommt die Überlegenheit der A-Tiere gegenüber der Infektion immer deutlicher zum Ausdruck.

Aus diesem Grund halte ich es für bedenklich, Schlüsse auf die Immunitätsleistung aus der Zahl der verstorbenen Tiere eines einzelnen Versuches zu ziehen. Dies um so weniger, als die Todeszahlen Schwankungen erleiden, je nachdem welcher willkürliche Stichtag gewählt wird. Man muß sich trotzdem behelfen, solange immunbiologische Methoden nicht herangezogen werden können. Um ein weiteres Kriterium heranzuziehen, hielten wir es für nötig, auch die Grade der Blutzerstörung für die Beurteilung des Infektionsverlaufs zu berücksichtigen. Vollständigkeitshalber werden in der Tafel II die im Durchschnitt errechneten Ausgangswerte sowie diejenigen eines Stichtages der beiden Versuche von Mai und Juli vollständig angeführt (Tafel II). Im Laufe der hier folgenden Schilderung halten wir uns der besseren Verständigung halber

* Die erste Zahl betrifft die Zahl der in Versuch genommenen Tiere, die zweite betrifft die Zahl der innerhalb der ersten 10 Tage eingegangenen Tiere.

Tafel II.

	Ferrum oxyd. sach.		ohne Eisen		Ferrum reductum		ohne Milzentfernung	
	Semmel + H ₂ O	Vollei-Milch	Semmel + H ₂ O	Vollei-Milch	Semmel + H ₂ O	Vollei-Milch	Semmel + H ₂ O	Vollei-Milch
10. V. vor der Entmilzung	E. = 64,5 H. = 78	E. = 5,98 H. = 81,7	E. = 6,16 H. = 71	E. = 6,9 H. = 82	E. = 6,63 H. = 78,5	E. = 6,85 H. = 72,0	E. = 7,2 H. = 87,8	E. = 6,1 H. = 80
15. V. nach d. Entmilzung	E. = 41,2 H. = 48	E. = 3,9 H. = 57,0	E. = 2,1 H. = 31,6	E. = 49,1 H. = 57	E. = 3,44 H. = 40,8	E. = 4,8 H. = 64	E. = 5,7 H. = 77,7	E. = 6,15 H. = 74
Unterschied	E. = 22,3 H. = 30	E. = 2,08 H. = 24,7	E. = 4,06 H. = 40,6	E. = 29 H. = 25	E. = 3,19 H. = 37,7	E. = 2,05 H. = 8,0	E. = 1,5 H. = 10,1	E. = — H. = 6
in %	{ E. = 33,4 H. = 38,4	{ E. = 34,7 H. = 30	{ E. = 65 H. = 56	{ E. = 29 H. = 30	{ E. = 33 H. = 48	{ E. = 21 H. = 11	{ E. = 20 H. = 11,4	{ E. = 9 H. = 7
Zahl d. Tiere	4	4	5	5	5	5	4	4

Versuch im Mai

Eisen	Ferrum oxyd. sach.		ohne Eisen		Ferrum reductum		Aktives Eisen	
	Semmel + H ₂ O	Vollei-Milch	Semmel + H ₂ O	Vollei-Milch	Semmel + H ₂ O	Vollei-Milch	Semmel + H ₂ O	Vollei-Milch
2. VII. vor d. Entm.	E. = 7,0 H. = 80,9	E. = 5,68 H. = 78,9	E. = 6,78 H. = 81,6	E. = 6,47 H. = 87,6	E. = 6,35 H. = 74,7	E. = 6,05 H. = 80	E. = 6,74 H. = 85,2	E. = 5,76 H. = 78
6. VII. n. d. Entm.	E. = 3,1 — 3,65 H. = 28,2 — 30,00	E. = 3,8 — 4,7 H. = 50 — 59	E. = 3,13 H. = 48,4	E. = 3,9 H. = 59	E. = 2,6 H. = 31,3	E. = 4,2 H. = 36,5	E. = 5,43 H. = 74,7	E. = 4,74 H. = 71,6
Unterschied	E. = 3,9 — 3,35 H. = 52,7 — 49,1	E. = 1,88 — 1,0 H. = 28,9 — 20	E. = 3,65 — 2,12 H. = 33,2 — 27,2	E. = 2,57 H. = 28,6	E. = 3,75 H. = 42,4	E. = 1,85 H. = 23,5	E. = 1,31 H. = 10,5	E. = 1,02 H. = 6,4
in %	{ E. = 55,7 H. = 65,1	{ E. = 33,9 H. = 36,6	{ E. = 45,8 H. = 40	{ E. = 39,5 H. = 33,6	{ E. = 40,9 H. = 56,7	{ E. = 29 H. = 29,4	{ E. = 19,2 H. = 12	{ E. = 17 H. = 8,9
Z. d. Tiere	4	5	6	6	6	6	6	5

Versuch im Juli

Tafel III.

Sterblichkeitszahlen			Schwankungen des Blutbildes errechnet in Durchschnittszahlen der ganzen Gruppe		
Tag der Entmilzung	Semmel + Vollei-Milch	Semmelwasser	Versuch vom 10. V.	Semmelwasser	Semmel + Vollei-Milch
			10. V. 28 vor der Entmilzung	E. = 6,16 H. = 71	E. = 6,9 H. = 82
10. V. 28	5—3	5—5	15. V. 5 Tage nach der Entmilzung	E. = 2,1 H. = 31,6	E. = 4,9% H. = 57
2. VII. 28	6—2	5—4	Sinken in % ausgedrückt	E. = 65% H. = 56%	E. = 29% H. = 30%
Verhältnis der in den ersten 10 Tagen verst. Tiere	11 : 5	10 : 9	Versuch vom 2. VII. 28 vor der Entmilzung	E. = 6,78 H. = 81,8	E. = 6,47 H. = 87,6
in %	45,5%	90%	6. VII. 28 4 Tage nach der Entmilz.	E. = 3,15 H. = 48,4	E. = 3,9 H. = 5,9
			Sinken in % ausgedrückt	E. = 51% H. = 40%	E. = 39,5% H. = 33,6%

an die in Tafel III herausgehobenen Ergebnisse der beiden Gruppen. Auch dieses Hilfsmittel kann nur mit größter Vorsicht benutzt werden aus Gründen, die noch angeführt werden. Für die Prüfung der Blutzerstörung sind die Tiere vom 3. Tage der Entmilzung an täglich untersucht worden, und ich verwerte anbei die Ergebnisse zweier Stichtage, nämlich des 5. bzw. 4. Tages nach der Entmilzung, bevor noch Todesfälle zu verzeichnen waren. Durch die Heranziehung der Blutbilder ist jedenfalls erreicht, daß wir durch sie bereits am 5. Tage einen Anhaltspunkt für den Infektionsverlauf erhalten. Bei Betrachtung des Versuchs 2 vom 10. V. 1928 ergibt sich ein fast 100proz. Unterschied, sowohl was die Zahlen der Erythrocyten wie auch das Sinken des Hämoglobins anlangt. Es stehen für die Erythrocyten die Zahlen 65 : 29, für das Hämoglobin 56 : 30 einander gegenüber. Dieses Verhalten am 5. Krankheitstage entspricht durchaus den großen Unterschieden der innerhalb von 10 Tagen verstorbenen Tiere. Hier ist in der Gruppe A das Verhältnis der gestorbenen Tiere 5 : 2 gegenüber 5 : 5 der Gruppe B. Im Versuch 2. VII. haben wir als Stichtag den 4. Tag nach der Entmilzung gewählt, da hier bereits am 5. Tage ein Todesfall zu verzeichnen war. Die hier gewonnenen Ergebnisse zeigen noch nicht die hochgradigen Unterschiede wie am 5. Tag des 10. V.-Versuchs und lassen auf das stete

Vorwärtsschreiten der Blutzerstörung mit Fortdauer der Infektion schließen. Als Stichtag wurde stets der letzte Tag gewählt, an welchem noch kein Todesfall zu verzeichnen war. Würde man bei längerer Betrachtung die später verstorbenen Tiere mit 0 bezeichnen, bekäme man ganz besonders übertriebene Unterschiede. Es genügt aber, die hier wiedergegebenen Zahlen festzuhalten, besonders in Anbetracht der teils höheren Ausgangszahlen der A-Gruppe, wodurch diese bei der rechnerischen Verwertung im Nachteil sind.

Mit Rücksicht auf die starke Beteiligung des Blutes an dem gesamten Krankheitsverlauf ist mit den oben angeführten Versuchen gleichzeitig der Verlauf der Infektion unter dem Einfluß verschiedener Eisenverbindungen geprüft worden. Die Gesamtergebnisse sind in folgender Tafel dargestellt. Zusammenfassend kann vorweggenommen werden, daß ein unmittelbarer Einfluß auf die Blutbildung oder Hemmung der parasitären Blutzerstörung jedenfalls in den zeitlich eng begrenzten Versuchen nicht beobachtet werden konnte. Dies entspricht den zuletzt gemachten Folgerungen *M. B. Schmidts*, wonach die blutbildende Wirksamkeit des Eisens nur bei eisenarm erzogenen, nicht aber bei normalen Tieren zum Ausdruck kommt. Doch erfolgt die Besprechung dieser Befunde, weil sie in anderer Richtung Bemerkenswertes zeigen.

Tafel 4.

	Ferrum oxyd. sach. täglich 5,0 g		Ohne Eisen		Ferrum red. täglich 0,75		Aktives Eisen täglich 1,0 g	
	v-m + S	S + H ₂ O	v-m + S	S + H ₂ O	v-m + S	S + H ₂ O	v-m + S	S + H ₂ O
24. 1.		6—2		4—2				
27. 2.			5—1	4—2	7—1	7—6		
10. 5.	4—1	4—1	5—3	5—5	5—2	5—4		
2. 7.	4—3	5—5	6—2	5—4	6—2	6—3	5—2	6—1
7. 11.					5—2	5—3	7—4	7—2
3. 12.					7—2	8—7	8—5	8—3
	8—4	15—8	16—6	18—13	30—9	31—23	20—11	21—6
in %	50%	53%	31%	72%	30%	74,2%	55%	28,5%

Die in der zweiten Kolonne wiedergegebenen eisenfreiernährten Versuchstiere sind bereits vorhin besprochen worden und sollen lediglich zum Vergleich mit anderen Versuchen dienen.

Ausgangspunkt der Untersuchungen bildeten Versuche mit Ferrum oxyd. sach., doch haben wir dieses Präparat bald aufgegeben, und die Versuche seien nur vollständigkeithalber angeführt. Diese bestätigen zunächst die Ergebnisse *Laudas*, der allerdings nur an 4 Tieren für die Angaben *Lepehnes* keine Bestätigung fand. *Lepehne* glaubte, daß einige Tiere der Entmilzung bei gleichzeitiger Ferr. oxyd. sach.-Fütterung besseren Widerstand leisten könnten. Wir sehen aber, daß auch in

meinem Versuche die Verluste etwa 50% ausmachen und normalen Verhältnissen entsprechen. Auffallend wäre nur das gleiche Verhalten der beiden Gruppen A und B im Gegensatz zu der oben festgestellten Verschiebung bei den eisenfrei ernährten Tieren. Da aber das Eisenpräparat wegen seines hohen Zuckergehaltes (90%) unübersehbare Verhältnisse schafft, bleibt dahingestellt, ob dieses Verhalten auf diesen Zuckergehalt zurückzuführen sei. Gerade aus diesem Grunde sollten andere Eisenverbindungen herangezogen werden. Bezüglich des angewandten Ferrum red. kann ich mich kurz fassen. Trotz 14tägiger Fütterung vor der Entmilzung ist ein Einfluß nennenswerter Art weder auf die Sterblichkeit noch auf den Blutuntergang oder spätere Regenerationsstadien zu erkennen gewesen. Das Gesamtergebnis entspricht durchaus den bei normalen Tieren gewonnen Zahlen. Als einzigen Unterschied könnte ich noch den in der Tafel nicht ausgezeichneten Umstand erwähnen, daß nämlich auch die nach dem 10. Tage noch lebenden restlichen 30% der Semmel-Wasser-Ferr. red.-Tiere gewöhnlich im Laufe der nächsten 4–6 Tage ihren Bestand einbüßten, im Gegensatz zu den eisenfrei ernährten Tieren, wo hin und wieder ein Tier am Leben blieb.

Wie aus der Tafel ersichtlich, zeigten von den 3 Eisenpräparaten nur die mit aktivem Eisen gefütterten Tiere zuverlässige Unterschiede. Es ist nicht unsere Aufgabe, uns an dieser Stelle mit der rein chemischen Seite dieser Frage zu beschäftigen, und selbst auf die stoffwechselbiologische Frage einzugehen, müssen wir uns versagen. Obwohl ich mich in 3 verschiedenen Versuchen mit ausreichenden Vergleichen von dem günstigeren Verlauf der Infektion der Semmel-Wasser-Tiere überzeugen konnte, würde ich es nicht wagen, in diesen ungeklärten Vorgängen gewisse Gesetzmäßigkeit zu erblicken, wenn nicht gerade das plötzliche veränderte Verhalten der sonst so widerstandsfähigen Vollei-Milchmast-Tiere den Hinweis auf die biologisch außergewöhnlichen Vorgänge liefern würde. Wir haben hier das widerspruchsvolle Verhalten, daß das Verhältnis der Todeszahlen von 2 : 1 (31 : 72) der eisenfrei ernährten A- und B-Tiere unter der aktiven Eisenwirkung in ein umgekehrtes Verhältnis von 1 : 2 (55 : 28,5) tritt. Dieses Verhalten birgt gewisse Erkenntnisse in sich, die zur weiteren Klärung führen können. Wir denken an gewisse Analogien in den schlechten Ergebnissen der Leberfütterung *Neumanns* bei den Bartonella-Ratten. Gerade die lebergefütterten Tiere zeigten einen ungünstigeren Verlauf der Infektion. Zunächst kann hierüber, namentlich ohne genauere Stoffwechselversuche, wie sie unlängst bereits von *Arnoldi*¹ gemacht worden sind, nichts Näheres ausgesagt werden. Es liegen jedoch Beobachtungen vor, welche gestatten, auch für diese Befunde Analogien zu schaffen. Es handelt sich allem Anschein nach um ungeklärte Stoffwechselvorgänge,

¹ Folia haemat. 38.

die hier in das gesamte Infektionsgeschehen eingreifen. Da man am sog. normalen Tiermaterial die Verluste nach übereinstimmenden Angaben von *Lauda*, *Mayer*, *Händel* und *Hagen* sowie eigene Erfahrungen mit etwa 50% feststellen kann, so bedeutet unsere Versuchsanordnung zunächst ohne Eisenzulage, daß die Tiere der B-Gruppe in demselben Maße an Widerstandsfähigkeit gewinnen, wie die der A-Gruppe verlieren, wodurch die etwa 100proz. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen entstehen. Hierbei fällt auf, daß merkwürdigerweise dieselben Zahlen gewonnen sind, wie sie *Hirschfeld* und *Tizzoni*, *Händel* und *Hagen* bei Gegenüberstellung von Gewächs-Ratten und gesunden Ratten erhalten haben. Es ist denkbar, daß zwischen diesen beiden Vorgängen insofern eine Analogie bestünde, als die möglicherweise zu verantwortende parenterale Eiweißüberschwemmung beim Geschwulstzerfall in unseren Verhältnissen durch eine enterale Eiweißüberschwemmung infolge der Vollei-Milchmast ersetzt wird.

Dieses gleichlaufende Verhalten ist von größter Tragweite und spricht m. E. dafür, daß es sich nicht lediglich um eine Kräftigung der Tiere durch eine entsprechendere Kostform handelt, sondern eine spezifisch-dynamische Kostform vorliegt, die entsprechend früheren Feststellungen im Rahmen des Eisenstoffwechsels in Verschiebungen des Eiweißstoffwechsels zu suchen wäre. Die Fütterung mit „aktivem Eisen“ scheint gerade auf diese Vorgänge nicht ohne Wirkung geblieben zu sein. In welcher Weise diese Wirkung von der gleichzeitigen Ernährung abhängt, kann hier nicht erörtert werden. Aber nicht nur in der modernen Stoffwechselpathologie, auch in der Toxikologie häufen sich die Erfahrungen, welche auf ein ähnliches Verhalten hinweisen. Ich erinnere nur an die letzten Beobachtungen der Insulinwirkung bei den Entziehungskuren der Morphinisten. Auch auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten sind diesbezügliche neue Anschauungen zu verzeichnen. Erst vor kurzem zeigte *Reiter*, wie weitgehend experimentelle Stoffwechselwirkungen den Verlauf der Infektion zu verändern imstande sind und besonders die Zusammenhänge der bisher fast rätselhaften Organotropie verschiedener Krankheitserreger mit dem Cholesterinstoffwechsel in Beziehung gebracht. Wir selbst haben mit *Schiff* zu der ernährungsbedingten Beeinflussung neben den oben angeführten weitere Beispiele der experimentellen Streptokokkeninfektion an jungen Tieren beigetragen¹. Durch einen zufälligen Nebenfund bin ich schon jetzt in der Lage, einen Beleg zu liefern, daß die Vollei-Milchmastkost tatsächlich in entsprechender Weise wie in der *Reiterschen* Versuchsanordnung eine Verschiebung in dem Verhältnis zwischen Makro- und Mikroorganismus bedingt. Bei der fast täglichen Durchsicht der entmilzten Ratten fiel auf, daß die so widerstandsfähigen Tiere der V.-M.-Kost häufige Be-

¹ Virchows Arch. 265.

funde von Trypanosomen (*Trypanosoma levisii*) zeigen, die mit Ausnahme eines Falles stets nach der Entmilzung auftraten. Bei der zahlenmäßigen Zusammenstellung des Materials zweier Versuche von Mai und Juli 1928 ergab sich folgendes Ergebnis:

Tabelle 5.

		Fer. oxyd. sach. Entmilzung	Nur Bauch- schnitt	Ferrum redukt. Entmilzung	Ohne Eisen Entmilzung	Zu- sammen	%
Mai	Semmel-Wasser	4—0	4—0	5—0	6—0	19—0	0
	Vollei-Milch	4—0	4—2	5—2	6—2	19—6	31,5
Juli	Semmel-Wasser	5—0	6—0	6—0	5—1	22—1	4,5
	Vollei-Milch	4—1	5—2	6—2	6—0	21—5	23,8

Unter den 41 S.-W.-Tieren fand ich ein einziges Mal Trypanosomen, d. h. 2,4%. Dieses Tier hat die Bartonellainfektion auch gut überstanden, also in seiner Stoffwechsellage mehr der anderen Gruppe zu neigend. Dagegen zeigten von 40 Tieren desselben Versuches bei V.-M.11, also 27,5%, Trypanosomen im strömenden Blut. Da die Ratte fast stets die *Trypanosoma levisii* in ihrem Blinddarm beherbergt, ist ihr Auftreten bei den V.-M.-Tieren im Sinne der Vorstellung *Reiters* leicht zu erklären infolge der durch V.-M. gegebenen günstigen Lebensbedingungen im Blute. Daß die Entmilzung hierbei keine entscheidende Rolle spielt, geht aus der II. Gruppe des Mai-Versuches hervor. Hier handelt es sich um eine zu anderen Zwecken dienende Vergleichsgruppe, bei der lediglich die Laparatomie ausgeführt wurde ohne Entnahme der Milz. Auch in diesem Versuch zeigten von 4 Tieren 2 Trypanosomen in der V.-M.-Gruppe, dagegen kein einziges Tier in der S.-W.-Gruppe.

Es liegt auf der Hand, auch in der gegenwärtigen Versuchsanordnung die großen Schwankungen des Infektionsverlaufs auf ernährungsbedingte Beeinflussung des Stoffwechsels zurückzuführen. Es bedarf allerdings weiterer Versuche, um zu entscheiden, ob es sich hier in erster Linie um Verschiebungen des Lipoid- (Cholesterin-) Stoffwechsels handelt, wie es *Reiter* gezeigt hat¹, oder eine Veränderung im Eiweißstoffwechsel, wie ich es bei obigem Versuche in den Vordergrund gestellt habe. Bei der verhältnismäßigen Unklarheit der intimen Stoffwechselvorgänge handelt es sich selbstverständlich nicht um eine grundsätzliche Gegenüberstellung der Befunde *Reiters* und der meinigen. Die Heranziehung der Reiterschen Auffassung soll eben den Weg weisen, in welcher Richtung die künftige Infektionsforschung sich zu wenden hat.

Wie schon eingangs hervorgehoben, läßt das eindrucksvoll auftretende Krankheitsbild der Tiere nach Milzentfernung innige Beziehungen zwischen Milz und Immunitätsleistung vermuten. Will man

¹ *Reiter*, Kl. W. 1929.

den Versuch machen, aus den bisherigen Tatsachen irgendeinen Schluß auf die Immunitätsvorgänge zu ziehen, so sind die Schwierigkeiten zunächst so mannigfaltiger Art, daß man sich nur auf negative Feststellungen beschränken kann. Für die folgenden Ausführungen ist von Bedeutung, die Begriffe so weit als möglich auseinanderzuhalten. Erworbene Immunität liegt nur nach Überstehen einer bestimmten Krankheit vor, ist streng spezifisch, die natürliche Resistenz aber kann gleichzeitig gegen mehrere verwandte oder völlig unabhängige Krankheiten bestehen, ohne vorangehende Erkrankung. Sie ist auch zeitlich jeder Infektionskrankheit gegenüber Schwankungen unterworfen. Trotz dieser scheinbar strengen Unterscheidung sind die Vorgänge in der Praxis nicht ohne weiteres zu trennen. „So können sich die Grenzen zwischen der natürlichen Resistenz und der erworbenen Immunität stark verschieben und es wird im einzelnen Falle recht schwierig zu unterscheiden sein, was auf Kosten der einen oder anderen zu setzen ist“ (*Hahn*, Hdb. d. pathog. Mikroorg. Bd. I, III. Aufl., S. 672). Diesen Satz vor Augen zu haben, ist von um so größerer Bedeutung als man allzu leicht die Neigung hat, in den verschiedenen Schwankungen des Infektionsprozesses Ausdrücke der Immunitätsleistungen zu erblicken. Man hat die Neigung, auf Grund der stürmisch auftretenden Infektion unmittelbar nach Entfernung der Milz ihr noch eine zentralere Rolle im Immunitätsgeschehen zuzuweisen als dies mit mehr oder weniger Unterlagen bisher erfolgt ist. Um hier eine Entscheidung zu treffen, muß vor allem die Frage beantwortet werden, ob es sich bei der Entmilzung um die Zerstörung einer vorher vorhandenen spezifischen, gegen die Bartonellen gerichteten Immunität oder lediglich um eine Schwächung der allgemeinen Widerstandsfähigkeit des Organismus handelt. Erst dann kann beurteilt werden, ob die Entfernung der Milz tatsächlich eine Beraubung des Organismus um dasjenige Organ bedeutet, welches die Rolle der Immunkörperbildung erfüllt. Die vielfach geäußerte Ansicht, daß die Funktion der Milz nach ihrer Entfernung vom übrigen Reticulo-Endothel ersetzt wird, müßte auch hierfür Geltung haben. Es liegen jedoch Versuche vor, welche diese Zusammenhänge mit Sicherheit ausschließen, wobei zunächst unerörtert bleiben muß, wieweit dadurch die spezifische immunkörperbildende Funktion der Milz oder die Richtigkeit der obigen Vorstellung in Abrede gestellt werden kann. Werden nämlich die Tiere, wie *Mayer* zuerst gezeigt hat, sorgfältig entlaust oder von Geburt auf insektenfrei aufgezogen und nach geraumer Zeit entmilzt, so sind die Tiere natürlich zunächst gesund und im Laufe der weiteren, meist mehrere wochen- oder monatelangen Beobachtung mußte das makrophage System die ausgefallene Funktion der Milz übernommen haben. Davon kann hier in diesem Falle keine Rede sein. Werden nämlich

solche Tiere nach längerer Zeit entweder durch exogene Parasiten oder unmittelbar mit infiziertem Blut geimpft, so erkrankten sie nicht anders als gewöhnliche Zuchttiere (*Mayer*). Hierin erblicke ich einen sicheren Beweis dafür, daß eine derartige Funktion der Milz keinesfalls zu ersetzen ist weder beim bartonellafrei erzogenen noch vorher latent durchseuchtem Tier. Also irgendeine spezifische Immunitätsleistung der Milz wird von dem übrigen R.E.A. sicherlich nicht übernommen. Es fragt sich, ob die Milz überhaupt eine hier zur Frage stehende Funktion ausübt. Der weitere Verlauf der Krankheit spricht gegen diese Annahme.

Wir wissen zunächst nur, daß bei Entfernung der Milz Krankheitskeime in der Blutbahn auftreten, die aber vorher nachgewiesenermaßen im oder am Tier saprophytieren. Da es sich hier zweifellos um eine seit längerer Zeit bestehende sog. latente Infektion handelt, müßte es sich um eine erworbene natürliche Immunität gehandelt haben, die hier durchbrochen wird. Ist sie verlorengegangen durch die einfache Wegnahme der Milz, so wäre eben die Milz dasjenige Organ, das für die erworbenen Immunitätsvorgänge zu verantworten wäre, und man müßte einen sehr einheitlichen Verlauf der Krankheit erwarten. Tatsächlich erkranken praktisch 100% aller vorher latent infizierten Tiere nach Verlust der Milz. Davon sterben allerdings nur rund 50%, also die Hälfte der Tiere überlebt die Infektion. An dieser Tatsache muß unsere Betrachtung festhalten und im weiteren zwischen Krankheitsausbruch und Krankheitsverlauf unterscheiden. Der Milzverlust bedingt in 100% der Fälle den Ausbruch der Krankheit. Die Kräfte des Organismus reichen in der Hälfte der Fälle aus, der Krankheit Herr zu werden. Es sind die außerhalb der Milz gelegenen Kräfte, die sich an dem weiteren Verlauf der Immunitätsleistung beteiligen, und wie unsere Versuche gezeigt haben, in breiten Schwankungen nach zwei Seiten einflußbar sind. Die einfache Maßnahme, wie die verschiedene Ernährung, erreichte ihre großen Schwankungen nicht durch Beeinflussung der spezifischen Immunität, sondern durch Hebung derjenigen Kräfte, die im allgemeinen unter dem Begriff der natürlichen Widerstandsfähigkeit uns geläufig sind. Frühere Studien haben gezeigt, daß diese ernährungsbedingte Beeinflussung nicht nur mengenmäßig, sondern auch hinsichtlich der Beschaffenheit einen Einfluß auf die morphologische Zusammensetzung des zelligen Abwehrapparates ausübt.

Das Ergebnis unserer bisherigen Überlegungen ist also, daß diejenigen Kräfte, welche einen Teil der Tiere vor dem tödlichen Ausgang zu schützen imstande sind, also außerhalb der Milz gelegene, unter den Begriff der natürlichen Widerstandsfähigkeit zu setzen und durch die Ernährung weitgehend einflußbar sind. Die Tatsache, daß die Hälfte der Tiere auch ohne die Milz mit der Infektion fertig wird, ist ja schon der direkte Hinweis dafür, daß die Milz zu der mutmaßlichen

Immunitätsleistung gar nicht notwendig ist, und zu der Gestaltung des Krankheitsverlaufs (Immunität) zumindest 50% entbehrlich ist. Unentbehrlich ist sie wahrscheinlich nur, wenn die außerhalb der Milz gelegenen Kräfte der natürlichen Widerstandsfähigkeit, also das übrige Makrophagensystem, mangelhaft ausgebildet sind. Will man bei weiterer Entfaltung dieser Gedanken über die Funktion der Milz Genaueres aussagen, so bestehen nur zwei Möglichkeiten. Entweder ist die Milz im Rahmen des Immunitätsapparates nichts anderes als ein Teil des gesamten makrophagen Systems und bildet gerade bei der Ratte einen erheblicheren Teil desselben. Mit ihrer Entfernung wird ein so großer Teil des Abwehrapparates ausgeschaltet, daß der Einbruch der Infektion um so weniger zu verhüten ist, als es sich in diesem Falle um Erregerarten handelt, die durch ihre besondere Bevorzugung der Elemente des strömenden Blutes (Erythrocyten) gerade der anderen stärksten Waffe der Abwehrvorgänge, nämlich der Baktericidie des strömenden Blutes sich entziehen. Bei der Hälfte der Tiere reicht die Art des makrophagen Systems aus, um den tödlichen Verlauf aufzuhalten.

Jedenfalls bedeutet die Milzentfernung eine Lockerung in dem Zusammenarbeiten der cellulären Abwehrvorgänge, die infolge einer besonderen Art der Erreger zu einer Aufflackerung einer latenten Infektion führt. Ein großer Teil der Tiere vermag mit der Menge des erhalten gebliebenen makrophagen Systems auch ohne die Milz der eingebrochenen Infektion Herr zu werden. Jedenfalls reichen die bisherigen Erhebungen nicht aus, um die Immunitätsfunktion der Milz enger zu fassen, als das bis jetzt der Fall war.

Wieweit noch weitere Umstände, wie sekundäre Infektionen und die möglicherweise damit zusammenhängende Schädigung der Leber den Verlauf der Krankheit beeinflussen, muß in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Erst dann wird die aussichtsreiche Erörterung der Frage der Immunitätsverhältnisse dieser Erregergruppe möglich sein.

Die nicht besonders bezeichneten Arbeiten befinden sich: *L. Schwarz* — Die parasitären Erkrankungen der Erythrocyten nach Entmilzung (Bartonellaanämie). *Folia Haem.* 39, H. 2/3, 1929.
