Über den derzeitigen Stand der Frage nach dem Erreger der Syphilis.

Von L. Hauck.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Erlangen.

Vorgetragen in der Sitzung vom 20. Januar 1906.

Nachdem in den letzten Jahrzehnten durch die bahnbrechenden Arbeiten von Pasteur und Koch die Bakteriologie in den Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses gerückt wurde und heute den Mittelpunkt der Lehre der Infektionskrankheiten bildet, ist es leicht begreiflich, daß seit Jahren von den verschiedensten Seiten nach dem Erreger der Syphilis gefahndet wurde. Denn daß man es bei der Syphilis mit einer Infektionskrankheit zu tun habe, darüber konnte nach dem Verlaufe und dem Bilde der Erkrankung keinerlei Zweifel bestehen. Die ersten Mitteilungen über vermeintliche Erreger der Syphilis finden sich schon im 16. Jahrhundert, und wurde von Kircherius und Abercromby ein — *Contagium animatum* —, von Deidier eine — *Animalcula numerosa* — als Erreger angenommen, ohne daß sich aber diese Forscher klar darüber waren, ob es sich um Mikrobien oder tierische Parasiten handeln könnte.

Erst seit dem vorigen Jahrhundert findet man genauere Angaben über bestimmte Organismen, und dürfte von Donné (1837) die erste diesbezügliche Abhandlung stammen, welcher im Sekrete von Schankern und vereiternden Lymphdrüsen eine grobe Spirochäte nachwies, die er unter dem Namen — *Vibrio lineola* — genauer beschrieb. Seit dieser Zeit nun sind von einer großen Zahl von Forschern die verschiedensten Pilze, Bakterien, auch bei Färbungen gewonnene Kunstprodukte als Syphiliserreger angenommen worden. So beobachtete Aufrecht (1881) in breiten Kondylomen eine bestimmte Kokkenart, und wurden

seine Befunde auch teilweise von Martineau, Birch-Hirschfeld und Barduzzi bestätigt. Aber erst die Veröffentlichungen von Lustgarten (1885) erregten das Interesse weiterer Kreise und führten zu zahlreicher Nachprüfung. Das Resultat derselben war, daß dem von Lustgarten beschriebenen Bazillus eine spezifische Wirkung auf die Erzeugung der Syphilis nicht zugesprochen werden konnte, obwohl Matterstock und Markuse längere Zeit warme Verteidiger dieser Theorie blieben. Durch Tavel, Alvarez und Klemperer wurde jedoch mit Sicherheit nachgewiesen, daß die Lustgartenschen Bazillen identisch waren mit den Smegmabazillen. Auch die zwei Jahre später von Lostorfer beschriebenen glänzenden kugeligen Gebilde im Blute Syphilitischer konnten einer strengen Kritik nicht lange Stand halten. Es würde zu weit führen, alle für die Syphilis als spezifisch angesehenen Kokken und Stäbchen einzeln anzuführen, und beanspruchen die betreffenden Veröffentlichungen zurzeit wohl auch kein größeres Interesse mehr, nachdem regelmäßig der Beweis erbracht werden konnte, daß die beschriebenen Mikroorganismen zwar in syphilitischen Produkten vorkommen, aber für die Ätiologie der Erkrankung nicht in Betracht gezogen werden können.

Nachdem dann die Frage nach der Syphilisätiologie mehrere Jahre vollständig geruht hatte, erschienen in neuerer Zeit die Mitteilungen v. Niessens, welcher angeblich bei jahrelang fortgesetzten Untersuchungen an Luetikern stets denselben Bazillenbefund erheben, seinen Bazillus in Reinkulturen züchten und durch Überimpfung auf Tiere bei diesen Syphilis erzeugen konnte. Durch zahlreiche Arbeiten sowie durch Vorträge auf vielen Kongressen versuchte er vergeblich seiner Theorie Anerkennung zu verschaffen. Wälsch hat es unternommen, in äußerst exakt durchgeführten Untersuchungen die Befunde v. Niessens nachzuprüfen, und konnte feststellen, daß den von ihm als spezifisch für Syphilis angesehenen Mikrobien diese Eigenschaft nicht zukomme. Der von v. Niessen beschriebene Bazillus, welcher nicht konstant bei Syphilis vorkommt, läßt sich zwar in Reinkultur züchten und ruft auch öfters bei den Versuchstieren eine Erkrankung hervor, welche aber nicht identisch mit Syphilis ist. Von den geimpften Tieren läßt sich der Bazillus nicht wieder zurückzüchten. Ebenso wenig Anerkennung fand der von

Joseph und Piorkowski aus dem Sperma Syphilitischer gezüchtete Bazillus. Ihre Entdeckung wurde mehrmals in ziemlich heftiger Weise angegriffen, besonders von Delbanco und Pfeiffer, welche übereinstimmend diese gezüchteten Mikroorganismen für pseudodiphtheritische Bazillen erklärten und denselben jegliche pathogenetische Bedeutung absprachen. Diese Ansicht wurde durch die vollständig negativen Impfversuche mit den von Joseph gezüchteten Kulturen bestätigt, indem Überimpfung in die menschliche Haut nicht die geringsten Veränderungen hervorrief.

Seit Anfang vorigen Jahres ist nun die Syphilisforschung in ein neues Stadium eingetreten, und gaben die Veranlassung hierzu die ziemlich gleichzeitig erschienenen Arbeiten von Siegel sowie Schaudinn und Hoffmann, welche allerseits das regste Interesse hervorriefen, nachdem schon kurze Zeit nach dem Erscheinen der ersten Publikationen ihre Befunde von anderer Seite teilweise Bestätigung fanden. Siegel konnte sowohl im Blute, Organsaft, Sklerosesekret wie auch in breiten Papeln Syphilitischer charakteristische Parasiten nachweisen, welche er durch die Färbung ihrer Kerne und Geißeln als wohlcharakterisierte Protozoen und zwar als Flagellaten bestimmte. Er beschreibt sie im ungefärbten Präparate als $^1/_2$—$2^1/_2$ μ im Durchmesser haltende, sehr bewegliche Körperchen, die sich infolge ihres stärkeren Lichtbrechungsvermögens von allen anderen Gebilden scharf abheben. Sie sind birnförmig gestaltet und mit ziemlich langen Geißeln versehen. Diesem Protozoon gab Siegel den Namen *Cytorrhyctes luis*. Die Färbung ist nach seinen eigenen Angaben ziemlich kompliziert, und bedarf es großer Übung, um gute Bilder zu bekommen, welche Täuschungen ausschließen. Überhaupt sollen die Schwierigkeiten der Sichtbarmachung der Flagellaten ungewöhnlich große sein, und sind sowohl intensive Lichtquelle als auch starke Vergrößerung mit besten Apochromaten und schärfsten Okularen (Komp. Okular 12—18) nötig. Wenn auch eine Bestätigung der Siegelschen Befunde von mehreren Seiten vorliegt (Schulze, Freund, Winkler) und in letzter Zeit wieder aus der Bummschen Klinik in Berlin, wo selbst der *Cytorrhyctes luis* in der Plazenta Syphilitischer gefunden wurde, so erwecken doch die Veröffentlichungen seiner Übertragungsversuche der Syphilis auf Tiere

Mißtrauen und mahnen mindestens zur Vorsicht. Bevor ich nun jedoch diese Versuche kritisch näher beleuchte, ist es unbedingt nötig, auf die bisher gelungene Übertragung der Syphilis vom Menschen auf das Tier etwas genauer einzugehen.

Daß seit Jahren versucht wurde, die Syphilis auf Tiere zu überimpfen, lag sehr nahe als Analogon zu anderen Infektionskrankheiten, bei welchen dies ja bekanntermaßen sehr gut möglich ist. Man konnte hoffen durch den positiven Ausfall solcher Versuche den Erreger der Krankheit leichter zu finden, vielleicht auch wie bei der Diphtherie nnd Vakzine ein immunisierendes Serum zu gewinnen. Doch so zahlreiche Versuche auch gemacht wurden, und zwar bei den verschiedensten Tieren wie Hunde, Katzen, Pferde, Schweine, Esel, Ziegen, Kaninchen, Meerschweinchen, Tauben, Frösche, Salamander, es konnten niemals einwandsfreie positive Resultate erzielt werden. Zwar traten häufig an den Impfstellen Hautveränderungen auf, welche vielleicht sogar mit syphilitischen Effloreszenzen Ähnlichkeit hatten, jedoch ließ sich durch genaue Untersuchung und Prüfung regelmäßig der Nachweis erbringen, daß diese Tierarten als unempfänglich für das syphilitische Virus angesehen werden müssen. Vor allem gelang nie eine Weiterimpfung auf dieselbe Tiergattung. Umsomehr Aufsehen erregten vor zwei Jahren die Mitteilungen aus dem Pasteurschen Institut von Metschnikoff und Roux, welchen es geglückt sein sollte, auf anthropoide Affen (Schimpansen) Syphilis übertragen zu haben. Obwohl nun experimentelle Untersuchungen an anthropoiden Affen mit äußerst großen pekuniären Opfern verknüpft sind, da diese Tiere bekanntlich wohl infolge der veränderten Lebens- und Ernährungsverhältnisse nur sehr schwer in der Gefangenschaft längere Zeit lebend zu erhalten sind und häufig an Dysenterie oder Tuberkulose zugrunde gehen, so konnten doch nach kurzer Zeit schon durch Lassar, Neisser, Kraus und Finger die von den beiden französischen Autoren gewonnenen Resultate bestätigt werden.

Metschnikoff und Roux hatten einen zweijährigen weiblichen Schimpansen (Troglodytes niger) mit dem Sekret eines harten Schankers am Präputium clitoridis und an der rechten Augenbraue geimpft. Nach 26tägigem Inkubationsstadium entstand an der Impfstelle ein kleines Bläschen, das sich allmählich

in ein charakteristisches induriertes Geschwür verwandelte. Wenige Tage später machte sich eine indolente Anschwellung der Leistendrüsen bemerkbar und 56 Tage nach der Impfung traten an der Haut des Bauches und Rückens papulöse, teils mit Schuppen, teils mit Krusten bedeckte Effloreszenzen auf, deren histologische Untersuchung für Syphilis charakteristische Gefäßveränderungen ergab. Von dem Geschwüre dieses Affen wurde dann Sekret auf einen zweiten Schimpansen (Troglodytes calvus) übertragen und in eine skarifizierte Stelle des Penis eingerieben, außerdem noch abgekratzte Massen einer Hautpapel in eine skarifizierte Stelle des Oberschenkels. An beiden Impfstellen trat nach 35tägiger Inkubationsfrist ein induriertes typisches Schankergeschwür auf, gefolgt von indolenter Schwellung der Leistendrüsen. Nach weiteren 45 Tagen ging das Tier zugrunde, ohne daß sich Hautveränderungen gezeigt hatten.

Aus diesen beiden Versuchen zogen nun Metschnikoff und Roux den Schluß, daß die Syphilis auf Schimpansen übertragbar sei, bei diesen Tieren ein der menschlichen Syphilis ganz ähnliches Krankheitsbild hervorrufe und sich von Tier auf Tier weiter übertragen lasse.

Ausgehend von diesen Versuchen an hochstehenden Affen, gingen sie dann über zu Versuchen mit niederer stehenden Affenarten, den Makaken, und konnten unter 12 Tieren bei 2 Macacus sinicus und 2 Macacus cynomolgus nach ihrer Ansicht positiven Ausfall der Syphilisimpfung konstatieren, wenngleich das Bild der hervorgerufenen Krankheitserscheinungen sich wesentlich von dem der beiden Schimpansen unterschied. Nach einer Inkubationszeit von 25—28 Tagen erschienen an den Impfstellen kleine, derb infiltrierte Erosionen und Papeln, welche in kurzer Zeit spontan heilten. Drüsenschwellungen oder sekundäre Hauterscheinungen wurden nie beobachtet. Die beiden Forscher glaubten nun infolge des raschen Abheilens dieser Effloreszenzen an den Impfstellen sowie des Fehlens der bei den Schimpansen beobachteten starken indolenten Drüsenschwellungen zu der Annahme berechtigt zu sein, daß es sich bei diesen niederen Affenarten um abgeschwächte Syphilis handeln könne. In dieser ihrer Ansicht wurden sie noch bestärkt, als sie Sekret von einer der erwähnten Primäraffektionen eines Makaken auf das Präputium clitoridis eines Schimpansen überimpften und

nach 15 Tagen zirkumskripte rote Flecke auftreten sahen, welche in 10 Tagen, ohne daß weitere Begleiterscheinungen sich hinzugesellt hatten, wieder verschwanden. Als sie dann nach weiteren 30 Tagen diesen vorbehandelten Schimpansen mit menschlichem Syphilisvirus impften, trat zwar bereits nach 8 Tagen allgemeine Drüsenschwellung auf, aber die bei den beiden anderen Schimpansen beobachteten charakteristischen Primäraffektionen an den Impfstellen blieben aus. Beide Forscher zogen nun aus dieser Beobachtung den Schluß, daß es möglich sei, auf dem Wege der Tierpassage Schimpansen gegen menschliches Syphilisvirus zu immunisieren. So schön nun auch dieser Gedanke wäre, so gingen Metschnikoff und Roux mit ihren Schlußfolgerungen doch viel zu weit, und kann dem einzigen Versuch natürlich keinerlei Beweiskraft zugestanden werden. Bei der Wichtigkeit dieses Problems wurde deshalb von der gesamten wissenschaftlichen Welt mit lebhaftester Freude der Entschluß von Prof. Neisser begrüßt, auf den Sundainseln an reichhaltigem Tiermaterial genaue und ausgiebige Studien über die Übertragbarkeit der menschlichen Syphilis auf Affen zu machen.

An dieser Stelle sei noch kurz erwähnt, daß bereits vor den Veröffentlichungen aus dem Pasteurschen Institut von anderer Seite (Klebs, Martineau, Sperck, Nicolle, Hamonic) Syphilisüberimpfungen auf Affen niederer Art vorgenommen und Krankheitserscheinungen beobachtet wurden. Nur konnten diese Autoren nicht den Beweis erbringen, daß die bei den Affen erzielten Hautveränderungen syphilitischer Natur waren, da ihnen eben die Möglichkeit der Überimpfung von Tier zu Tier gefehlt hatte. Jedenfalls gewinnen die betreffenden Mitteilungen jetzt an Wert, insbesondere nachdem vor wenigen Tagen die Resultate der ausgiebigen Forschung Neissers in Batavia veröffentlicht wurden, denen wir zugleich in Berücksichtigung der schon bei früheren Untersuchungen in Breslau erhobenen Befunde folgendes entnehmen können.

Neisser hat in Gemeinschaft mit seinen Assistenten Baermann und Halberstädter an einem Material von etwa 900 Affen seine Untersuchungen durchgeführt und von anthropoiden Affen Orang-Utans und graue Gibbons, von niederen Affenarten meist Makaken (Macacus cynomolgus, nemestrinus und niger) ver-

wendet. Was die Wahl des syphilitischen Impfmaterials betrifft, so zeigte sich, daß charakteristische Effloreszenzen an den Impfstellen um so rascher und sicherer entstanden, je florider der syphilitische Prozeß beim Menschen oder Affen war, von dem abgeimpft wurde. Recht günstige Erfolge wurden mit Gewebsstückchen frischer noch nässender Primäraffekte erzielt, während mit in Abheilung begriffenen nur sehr unsichere, mit abgeheilten Primäraffekten aber überhaupt keine positiven Resultate zu gewinnen waren. Als ausgezeichnetes Impfmaterial bezeichnet Neisser ferner Kondylome und Plaques muqueuses, als gutes Impfmaterial primär geschwellte Drüsen, und zwar weniger die zentral erweichten als die frisch erkrankten peripheren Teile der Drüsen. Bei Verimpfung tertiär syphilitischer Produkte konnte er nur einen einzigen positiven Befund erheben, und zwar durch Inokulation von Material aus der Wand eines noch geschlossenen Gummis. Nachdem es auch Finger und Landsteiner zweimal geglückt ist, Gewebe aus der Wand noch geschlossener Gummis mit positivem Erfolge zu verimpfen, im Gegensatze zu nur negativen Resultaten bei der Übertragung sonstiger tertiär syphilitischer Produkte, so vermutet Neisser, daß akute Eiterungsvorgänge mit starkem Gewebszerfall vielleicht eine Zerstörung des Virus herbeiführen. Impfversuche mit menschlichem Blut sowie mit Serum syphilitischen Blutes fielen stets negativ aus. Die Einführung des Syphilismaterials in die Haut der Affen geschah regelmäßig in der Weise, daß gründlich und tief skarifiziert wurde, und dann, soweit es irgendwie möglich war, exzidierte Gewebsstückchen verwendet, zerquetscht und kräftig in die Wunden eingerieben wurden. Bei Einverleibung syphilitischen Materials auf subkutanem Wege konnte auch nicht ein einziges Mal Syphilis hervorgerufen oder Immunität bei den Tieren erzeugt werden. Die Skarifikations- und Impfwunden heilten meist in sehr kurzer Zeit völlig zu, und entsprechend den Verhältnissen beim Menschen entwickelte sich dann nach Verlauf einiger Wochen ein typischer Primäraffekt. Die Inkubationsdauer betrug bei sämtlichen Affenarten gleichmäßig mehrere Wochen, in 70% der Fälle 26 bis 40 Tage. Die geringste Inkubationsfrist waren 15, die längste 65 Tage, wobei als Inkubationsstadium die Zeit von der Impfung bis zur Ausbildung deutlicher klinisch diagnostizierbarer Primär-

affekte gerechnet wurde. Das Aussehen der letzteren war nicht immer ein gleichartiges. Es ließ sich zwar in sämtlichen Fällen eine blaurote, feste, gegen die Umgebung abgesetzte Infiltration nachweisen, die Oberfläche derselben war jedoch teils ganz trocken und nur mit Schuppen bedeckt, teils verwandelte sie sich zu charakteristischen wenig sezernierenden Flächen. Manchmal wurden auch rasch zerfallende tiefe Ulzerationen beobachtet.

Was nun den weiteren Verlauf der Syphilis bei den Tieren betrifft, so ließ sich eine Störung des Allgemeinbefindens bei den niederen Affen niemals konstatieren. Auch traten bei denselben keine allgemeinen sekundären Hauterscheinungen auf. In einigen Fällen entwickelten sich zwar im Gesichte vereinzelte verdächtige Knötchen, mit welchen aber nie positive Abimpfungen möglich waren. Dagegen zeigten sich häufiger in der Umgebung der ursprünglichen Impfstelle regionäre annuläre und serpiginöse Eruptionen, welche Neisser als örtliche Rezidive an der Stelle der geheilten Primäraffekte ansehen zu müssen glaubt, und von welchen wieder mit Erfolg abgeimpft werden konnte. Deutlich ausgeprägte primäre Drüsenschwellungen fehlten.

Anders liegen die Verhältnisse bei den anthropoiden Affen. Bei diesen Tieren konnten fast durchwegs starke indolente Drüsenschwellungen konstatiert werden. Bei den Orang-Utans und Schimpansen stellten sich schon kurze Zeit nach der Impfung Abgeschlagenheit und Abnahme der Freßlust ein, Erscheinungen, die auch zur Zeit der Entwicklung des Primäraffektes sich geltend machten und in diesem Stadium ebenfalls bei den Gibbons vorhanden waren. Ausgeprägte sekundäre Allgemeinerscheinungen kamen nur bei Gibbons zur Beobachtung und auch hier nicht in allen Fällen. Es handelte sich um mehr weniger zahlreiche papulöse Effloreszenzen im Gesicht, am Bauch, dem Gesäße, an den Handtellern und den Schleimhäuten, welche positiv überimpfbar waren.

Der verschiedene Krankheitsverlauf der Syphilis bei anthropoiden und niederstehenden Affen zwingt uns unwillkürlich, der Frage näher zu treten, ob die von Metschnikoff und Roux geäußerte Ansicht, daß es sich bei dem Krankheitsbilde der niederen Affen um abgeschwächte Syphilis handle, nicht doch als Tatsache aufzufassen sei. Zu dieser Vermutung werden wir

fast auch gedrängt, nachdem aus den zahlreichen vorliegenden Untersuchungsergebnissen der Neisserschen Forschung nahezu mit Sicherheit geschlossen werden darf, daß bei den anthropomorphen Affen, insbesondere den Schimpansen und Gibbons, eine größere Empfänglichkeit für die Syphilis besteht als bei den niederen Affenarten. So ist schon der Prozentsatz der angehenden Impfungen bei jenen ein viel höherer, ja er beträgt nahezu 100%. Auch ließ sich nachweisen, daß bei ersteren gewisses Impfmaterial noch positive Resultate ergab, bei letzteren dagegen versagte. Ferner können anthropomorphe Affen an jeder beliebigen Körperstelle mit Erfolg geimpft werden, während bei den niederen Affen, abgesehen von ganz vereinzelten Ausnahmen (Finger bei Cynocephalus hamadryas), typische syphilitische Effloreszenzen nur nach Impfung an den Augenbrauen und Genitalien entstehen.

Die Lösung der oben aufgeworfenen Frage bietet große Schwierigkeiten, und kommt in erster Linie die Tierpassage in Betracht. Zuvor muß aber natürlich der Nachweis erbracht sein, daß nicht schon größere Differenzen in der Virulenz des Syphilisgiftes überhaupt bestehen, auf deren Konto stärker oder geringer ausgeprägte Krankheitserscheinungen gesetzt werden könnten. Bezüglich dieses Punktes sei nun kurz erwähnt, daß bei den Untersuchungen Neissers das verwendete Impfmaterial abwechselnd sowohl von primären und sekundären Produkten syphilitischer Menschen wie auch höherer und niederer Affen stammte und deutliche Unterschiede in der Wirkung nicht nachzuweisen waren. Wie schon einmal kurz hervorgehoben wurde, fiel nur regelmäßig auf, daß die Aussichten für positiven Ausfall der Impfungen um so größer waren, je florider der Prozeß war, von dem abgeimpft wurde. Neisser glaubt, nach seinen bisherigen Erfahrungen, indem er zugleich betont, daß zur Abgabe eines definitiven Urteils nach dieser Richtung hin die Versuchsreihen noch zu klein sind, daß Qualitätsunterschiede des Syphilisvirus nicht bestehen.

Es wäre nun also eine Abschwächung desselben auf dem Wege der Tierpassage in Berücksichtigung zu ziehen. Neisser hat zu diesem Zwecke eine größere Zahl äußerst exakt durchgeführter Versuchsreihen gemacht und ist bei Tieren derselben Gattung bisher bis zur 5. Generation gelangt (Finger bis

zur 6.). Er ging dabei in der Weise vor, daß er in dem einen Teil der Versuchsreihen von Tier zu Tier innerhalb der niederen Tiergattungen verimpfte, in dem anderen Teil abwechselnd zwischen anthropoiden und niederen Tieren. Das Impfmaterial entnahm er entweder den an den Inokulationsstellen entstandenen Primäraffekten oder inneren Organen, nachdem ihm bei einer größeren Zahl niederer Affen der Nachweis geglückt war, daß deren Milz, Knochenmark, Drüsen und Hoden infektiöses Material enthielten, welches leicht auf anthropoide Affen, weniger gut wieder auf niedere Tiere mit positivem Erfolg auf kutanem Wege zu überimpfen war. Impfversuche mit Leber, Lunge, Rückenmark, Niere und Muskel fielen bisher negativ aus, ebenso merkwürdigerweise auch die Überimpfung von Milz und Knochenmark von Orang-Utans sowie der Mehrzahl von Gibbons. Bei diesen Untersuchungen hat sich nun mit Sicherheit herausgestellt, daß nach einmaligem Passieren der Syphilis durch einen niederen Affen, von dessen Primäraffekt wieder abgeimpft wurde, keine Virulenzänderung hervorgerufen wird.

Ferner zeigte sich, daß nach Passage durch mehrere Tiere hindurch eine Abschwächung des Syphilisgiftes nicht zu erzielen ist; ja Neisser gewann vielmehr bei manchen Versuchen den Eindruck, als ob dabei das Syphilisgift eine Virulenzsteigerung erführe. So enthielten Milz und Knochenmark einzelner mit menschlichem Gifte geimpfter niederer Affen kein für andere niedere Affen infektiöses Material, während Milz und Knochenmark mit „passiertem“ Virus geimpfter Tiere mit positivem Erfolge auf niedere Tiere überimpft werden konnten. Jedoch sind auch nach dieser Seite hin die Untersuchungen noch nicht als abgeschlossen zu erachten. Wenn gegenwärtig durch die Passage des Virus bis zur 5. Generation keine Virulenzänderung nach einer bestimmten Richtung hin festzustellen ist, so kann vielleicht doch nach einer Passage durch 20 Generationen hindurch eine wesentliche Abschwächung des Syphilisgiftes erzielt werden. Da nun aber bei diesen Untersuchungen so große Versuchsreihen nur mit vieler Mühe durchzuführen sind und ein einziger negativer Ausfall oder plötzlicher Tod eines Tieres die ganze Versuchsreihe unterbrechen kann, so wird die definitive Lösung dieser Frage noch Jahre ernstesten Forschens und Studiums erfordern. Mit Sicherheit haben die bisherigen

Untersuchungen jedoch ergeben, daß es sich bei dem Krankheitsbild der Syphilis der niederen Affenarten nicht um Formen abgeschwächter Syphilis handeln kann.

Indem noch erwähnt sei, daß die auf dem Wege des Tierexperiments gewonnenen Resultate anderer Forscher (Finger-Landsteiner, Kraus, Lassar) sich ziemlich genau mit den eben erwähnten decken, sei es gestattet wieder zu dem *Cytorrhyctes luis* zurückzukehren.

Auch Siegel hat, um seine Theorie: — Daß der Cytorrhyctes der Erreger der Syphilis sei — zu festigen, zahlreiche Tierversuche gemacht. Nach seinen Mitteilungen gelang es ihm durch subkutane Injektion einer Emulsion von menschlichen Primäraffekten und breiten Kondylomen Syphilis auf Kaninchen und Meerschweinchen zu übertragen. In allen (ca. 50) Fällen stellten sich nach einer Inkubationszeit von 5—7 Tagen Freßunlust bei den Tieren ein, und in der zweiten Woche, sobald sie sich anscheinend wieder wohler fühlten, konnte in jedem Blutstropfen der Cytorrhyctes nachgewiesen werden. Bei einem Teil der subkutan geimpften Kaninchen zeigten sich Sekundärerscheinungen der Haut in Gestalt schuppender papulöser Effloreszenzen. Die infizierten Tiere warfen auch manchmal kongenital syphilitische Junge, mit typischen Ödemen der Fußsohlen sowie Petecchien an denselben und in der Umgebung der Nates. In all diesen syphilitischen Krankheitsprodukten fand sich in reichlicher Zahl der Cytorrhyctes vor. Auch glückte die kutane Überimpfung auf die Innenseite des Ohres sowie die Inokulation der Iris. Es traten Knötchen an der Impfstelle auf, welche bis zur vierten Woche wuchsen und im mikroskopischen Bilde sich als Rundzellenansammlung darstellten, in welchen die Flagellaten massenhaft verbreitet sich vorfanden.

Später ging Siegel dann zum Experiment an Affen über und benützte zu seinen Versuchen die Gattung Macacus rhesus. Als Impfstoff verwandte er bei zwei Tieren eine Emulsion von menschlichem Primäraffekt und Glyzerinwasser zu gleichen Teilen, bei den übrigen Tieren eine Emulsion von Nierengewebe syphilitisch infizierter Kaninchen, Meerschweinchen und Affen, welche auf dem Höhepunkt der Erkrankung getötet worden waren.

Inijiziert wurden regelmäßig mehrere Kubikzentimeter dieses Impfmaterials und zwar auf subkutanem Wege. Die ersten Tage nach der Impfung blieb der Zustand der Tiere unverändert. Zwischen 7.—10. Tag stellten sich Unlust zum Fressen ein, welche bis zur Eruption der Hauterscheinungen anhielt, die zwischen 10.—30. Tag auftraten. Auf der Haut des Körpers schossen kleine Knötchen auf, welche zuerst tiefrot oder blaurot verfärbt waren. Nach einigen Tagen blaßten dieselben ab und verschwanden dann im Laufe von 1—2 Wochen unter Abschuppung vollständig. An denjenigen Körperstellen, deren Oberfläche leicht Gelegenheit zu Verletzungen infolge von Stoßen und Reiben an den Käfigwänden bot, bildeten sich auch häufiger längere Zeit nässende Geschwüre. Ferner traten bei sämtlichen Affen charakteristische Erscheinungen an den Volarflächen der Hände auf, und zwar in Gestalt hirsekorngroßer, runder, schwarz-grün gefärbter, aus der Tiefe durchschimmernder Punkte. Dieselben erreichten allmählich, indem sie sich gegen die Oberfläche verschoben, die Größe eines Pfennigstückes, stießen dann die Epidermis ab, führten zur Bildung von Geschwüren mit kupferroter Wundfläche und nahmen schließlich ganz das Aussehen von menschlichen Primäraffekten an. Durchschnittlich nach 10 Wochen involvierten diese Prozesse dann spontan, ohne deutliche Residuen an den Händen zurückzulassen. Auch machte sich bei allen Affen eine sehr starke (bis kirschgroße) indolente Anschwellung der Axillar- und Inguinaldrüsen geltend. Einigen Tieren brachte Siegel das Impfmaterial auch durch Skarifikation und kutane Einreibung bei. Dadurch erzielte er an den Inokulationsstellen Primäraffektionen, die sich als bläulich oder rötlich verfärbte, ödematöse, langsam wachsende, nicht ulzerierende Knötchen dokumentierten.

Aus diesen Versuchen folgert nun Siegel, daß es ihm gelungen sei, Syphilis nicht nur auf Affen, sondern auch auf Kaninchen und Meerschweinchen zu übertragen und von diesen wieder mit positivem Erfolg auf andere Affen zu überimpfen.

Da er außerdem bei allen Impftieren auf der Höhe der Erkrankung sowohl im Blute als auch in den sekundären Hautveränderungen sowie in den Geweben den Cytorrhyctes luis als alleinigen Parasiten regelmäßig in reichlichster Zahl finden

konnte, ebenso wie bei allen syphilitisch infizierten Menschen im Blute und Sekrete von Primäraffekten und breiten Kondylomen, während sämtliche Untersuchungen an nicht syphilitischem Material negativ ausfielen, glaubt er vollkommen berechtigt zu sein, diese Flagellaten als die Erreger der Syphilis ansehen zu dürfen.

Nun wären ja diese Schlußfolgerungen sehr einleuchtend, und wir könnten uns vielleicht auch der Ansicht Siegels zuneigen, wenn wir die Resultate seiner Tierexperimente anerkennen könnten. Dieselben rufen aber unbedingt Mißtrauen hervor, da sie in direktem Widerspruche zu den einwandsfreien Resultaten Neissers, Metschnikoffs sowie aller übrigen Forscher der Impfsyphilis stehen. Diese konnten übereinstimmend nur auf Affen, nie auf andere Tiere Syphilis übertragen. Bei den niederen Affen gelingt nur die kutane, nie aber die subkutane Überimpfung. Auch konnten bei den niederen Affen niemals deutliche Drüsenschwellungen oder allgemeine Sekundärerscheinungen auf der Körperhaut beobachtet werden.

Übrigens hat Neisser, sich genau an die Vorschriften Siegels haltend, in Batavia dessen Versuche nachgeprüft. Er impfte eine Anzahl von Kaninchen subkutan mit menschlichen sekundären Syphilisprodukten und überimpfte dann Niere dieser Tiere auf niedere Affen. Dabei konnte er nicht ein einzigesmal Syphiliserscheinungen bei den Affen erzeugen.

Ziehen wir nun neben Berücksichtigung der ganz entgegengesetzten Befunde Siegels bei seinen Tierexperimenten noch die Tatsache in Betracht, daß der Nachweis des Cytorrhyctes, selbst nach der Ansicht des Entdeckers, auch geübten Untersuchern immense Schwierigkeiten bei der mikroskopischen Sichtbarmachung bereitet und zu vielen Täuschungen führen kann, so müssen wir bei objektiver Beurteilung dem Cytorrhyctes luis als dem Erreger der Syphilis mit größter Skepsis entgegentreten.

Wenden wir uns jetzt noch den von Schaudinn und Hoffmann entdeckten Erregern zu! Schaudinn gelang es, im frischen Gewebssaft einer exzidierten breiten Papel eine Protozoe zur Gattung der Spirochäten gehörig nachzuweisen,

welche deutliche Unterschiede gegenüber den auf der Schleimhaut des Mundes und der Genitalien häufig zu beobachtenden Spirochäten aufwies. Durch diesen Befund zu weiteren Untersuchungen veranlaßt, gelang es ihm dann, diese Spirochätenform in den tieferen Schichten von Primäraffekten, in dem durch Aspiration gewonnenen Organschaft indolenter Leistendrüsen, sowie in dem durch Punktion erhaltenen Milzblute einer frisch infizierten syphilitischen Person am Tage vor dem Ausbruch einer Roseola ebenfalls nachzuweisen. Er beschreibt sie als ein äußerst zartes, im Leben sehr schwach lichtbrechendes, lebhaft bewegliches und deshalb nur schwer wahrnehmbares, spiralig gewundenes, langes, fadenförmiges, an den Enden zugespitztes Gebilde. Die Länge schwankt zwischen 4—14 μ. Die Breite ist fast unmeßbar dünn und überschreitet bei den dicksten Exemplaren kaum $^1/_4$ μ. Die Zahl der Windungen wechselt zwischen 6—26, meist 10—20 Windungen, doch kommen auch Spirochäten mit nur 3—6 Windungen vor. Diese sind sehr eng und steil, korkzieherartig, so daß die Spirochäte ein gedrechseltes Aussehen bekommt. Im hängenden Tropfen beobachtet, zeigt sie sich sehr lebhaft beweglich, eine deutlich undulierende Membran und die für die Gattung Spirochäte charakteristischen drei Arten von Bewegung: „Rotation um die Längsachse, Vor- und Rückwärtsgleiten sowie Beugebewegungen des ganzen Körpers,“ wodurch sie sich von den Spirillen mit ihrer starren Längsachse unterscheidet. Schaudinn und Hoffmann gaben dieser Spirochäte den Namen *Spirochäte pallida* im Gegensatze zu den auf der Oberfläche der Genitalien und in den oberflächlichen Gewebsschichten bei Genitalläsionen vorkommenden und wahrscheinlich identisch mit den bereits früher von Berdal, Bataille, Czillag und Rona bei Balanoposthitis erosiva circinata, spitzen Kondylomen und anderen Genitalaffektionen beschriebenen Spirochäten, welche sie als *Spirochäte refringens* bezeichnen. Letztere ist viel gröber im Aussehen und stärker lichtbrechend. Auch ist die Zahl ihrer Windungen, welche weiter, flacher und mehr wellenartig erscheinen, geringer. Aber abgesehen davon, daß die Spirochäte pallida durch ihre äußerste Zartheit, geringes Lichtbrechungsvermögen und die große Zahl der ganz engen steilen Windungen von allen übrigen Spirochätenformen sich mit Sicherheit unterscheiden

läßt, zeichnet sie sich auch noch durch ihr tinktorielles Verhalten aus, nämlich durch ihre ganz geringe Färbbarkeit mit all den Farbstoffen, welche sonst mit gutem Erfolg bei der Färbung der Mikroorganismen Verwendung finden. Am besten bewährte sich Schaudinn und Hoffmann bisher immer noch die Giemsasche Färbung mit Azur-Eosingemisch, wobei sich die pallida zart rot, die refringens stark blau färbt.

Zur Darstellung der lokomotorischen Organe der Spirochäten eignet sich sehr gut die Löfflersche Bakteriengeißelfärbung. Durch Anwendung derselben konnte Schaudinn bei der Sp. refringens deutlich die undulierende Membran im gefärbten Präparate sichtbar machen, was ihm bei der pallida bisher nicht gelang. Dagegen konnte er bei dieser im Gegensatz zu den übrigen Spirochäten an jedem Ende der Spirale eine lange zarte Geißel konstatieren, die etwa die Länge von 4—6 Windungen des eigentlichen Protozoenkörpers besitzt. Öfters beobachtete er auch Formen der pallida mit 2 Geißeln an einem Ende. Meist handelte es sich dabei um kürzere Spirochäten, und ist es nach des Autors Ansicht nicht unwahrscheinlich, daß durch diese Verdoppelung der Geißeln der Vorgang einer Längsteilung eingeleitet wird. Wegen der vielen Abweichungen der pallida vom Typus der anderen Spirochäten hat Vuillemin, um ihr eine isolierte Stellung einzuräumen, den auch von Schaudinn akzeptierten Vorschlag gemacht, für sie den Gattungsnamen *Spironema* einzuführen. Herxheimer, welcher zu ihrer Färbung heißgesättigte Gentianaviolettlösung benützte, konnte mittels dieser Methode die Spirochäte gut darstellen und außerdem noch die Wahrnehmung machen, daß sich sowohl innerhalb des Protozoenleibes als auch demselben angelagert ovale und runde Körperchen finden, welche er als kernartige Gebilde, möglicherweise als Teilungsbilder auffaßt. Jedoch dürften seine bisherigen Untersuchungen noch nicht ausreichen, um daraus einen sicheren Schluß zu ziehen.

Wenn auch der Nachweis der Spirochäte pallida, wie von den Entdeckern selbst zugegeben wurde, ziemlich schwierig ist und es zum Auffinden derselben neben intensiver Lichtquelle und sehr starker Vergrößerung (am besten Zeiß Apochromat. und Komp. Okular 8) sehr großer Übung bedarf, so wurden doch sehr bald nach den ersten Veröffentlichungen der beiden

Autoren von anderer Seite ihre Befunde bestätigt und anerkannt. Ja, schon kurze Zeit darauf gelang es Buschke und Fischer, in einem Falle von hereditärer Lues die Spirochäten im Milz- und Lebersaft in zahlreicher Anordnung zu finden. Seitdem sind nun in rascher Aufeinanderfolge weit über 100 Veröffentlichungen in- und ausländischer Autoren erschienen, welche sich mit dem Nachweis der Spirochäte pallida in syphilitischen Produkten beschäftigt haben und fast durchwegs ihre Ansicht dahin äußerten, daß diesem Protozoon eine ätiologische Beziehung zur Syphilis mit großer Wahrscheinlichkeit zugestanden werden müsse. Freilich erhob sich auch Widerspruch gegen diese Ansicht. So berichtet Scholtz, der übrigens das häufige Vorkommen der Sp. pallida in syphilitischen Produkten zugibt, daß er in einem Falle von spitzen Kondylomen typische Formen derselben habe nachweisen können. Auch Kyolemenoglou und v. Cube fanden dieselbe angeblich bei spitzen Kondylomen, Balanitis, skrophulodermatischen Abszessen und bei einem jauchigen Karzinom. Schaudinn und Hoffmann konnten jedoch in den ihnen zur Verfügung gestellten Präparaten typische Formen der pallida nicht nachweisen, dagegen zahlreiche Spirochäten vom Typus der refringens, die zwar sehr zarte Gestalt aufwiesen, aber doch durch ihre Blaufärbung, die abgerundeten Enden sowie die geringe Zahl und Art ihrer Windungen sich deutlich von ersterer unterschieden. Natürlich ist zu berücksichtigen, daß bei der Zartheit dieser Gebilde es Fälle geben kann, in denen eine genaue Differenzierung sehr schwer, ja vielleicht überhaupt nicht möglich ist. So hat Hoffmann in einer besonderen Arbeit darauf hingewiesen, daß öfters auf der Oberfläche ulzerierter Hautkarzinome Spirochäten vorkommen, die selbst einem geübten Auge die Unterscheidung manchmal sehr erschweren. Ein sicherer Nachweis aber, daß die Spirochäte pallida auch in nicht syphilitischen Produkten vorkomme, konnte bis jetzt noch nicht erbracht werden, und sind die eben erwähnten entgegengesetzten Ansichten ganz vereinzelt geblieben. Dagegen vermehrt sich von Monat zu Monat die Zahl derer, welche die Befunde Schaudinns und Hoffmanns bestätigen.

Was nun den bisher erbrachten Nachweis der Sp. pallida in syphilitischen Prozessen anlangt, so ist es bei der großen Zahl

der Publikationen ganz unmöglich, näher auf die Details derselben einzugehen. Da die Resultate aber fast durchwegs übereinstimmend lauten, so lassen sich die Ergebnisse ziemlich kurz in folgendem zusammenfassen:

Die Spirochäte pallida konnte bei akquirierter frischer Lues in Primäraffekten, breiten Kondylomen und Schleimhautpapeln fast konstant gefunden werden. Es gelang ihr Nachweis häufig in makulösen, papulösen, pustulösen und krustösen Hautsyphiliden, bei Psoriasis palmaris, im Organsaft indolenter Lymphdrüsen und einige Male auch nach der Methode von Nöggerath und Staehaelin im kreisenden Blut.

Bei hereditärer Lues war das Vorkommen weniger konstant. Es wurden zwar von mehreren Seiten zahlreiche positive Untersuchungsergebnisse konstatiert, diesen stehen aber wieder Mitteilungen entgegen, nach denen es in verschiedenen Fällen trotz eifrigsten Suchens in den in Betracht kommenden Geweben nicht glückte, auch nur ein einziges Exemplar des Protozoons aufzufinden. Nachdem es nun aber vor kurzem Bertarelli, Volpino und Levaditti gelungen ist, die Spirochäte im gefärbten Schnittpräparat zur Darstellung zu bringen, hat die Untersuchung kongenital luetischen Gewebes erhöhtes Interesse gewonnen, und läßt sich erwarten, daß infolgedessen in Zukunft der Nachweis vielleicht häufiger gelingen wird. Bisher konnte derselbe erbracht werden in den Ausstrichen von Gewebssaft der Milz, Leber, Nebennieren, Nieren und Lunge, in dem Inhalt von Pemphigusblasen sowie im Blute. Babes und Panea gelang es sogar, vereinzelte Exemplare der Spirochäte im Konjunktivalsekret sowie in der Arachnoidealflüssigkeit zu finden.

Im tertiären Stadium der Lues ist bis jetzt ein einwandsfreier positiver Befund noch nicht geglückt.

Nachdem es, wie wir gesehen haben, gelungen ist, Syphilis auf Affen zu übertragen, so mußte sich natürlich die Spirochäte pallida, soll ihr eine ätiologische Beziehung zur Lues zugesprochen werden können, in den syphilitischen Krankheitserscheinungen dieser Tiere finden. Diese Annahme erfuhr denn auch bald durch Metschnikoff, Roux, Kraus, Hoffmann und Flügel Bestätigung, welche ihr Vorhandensein in den Primäraffekten der geimpften Tiere feststellen konnten. Ebenso hat Neißer in Batavia diesbezügliche Untersuchungen ange-

stellt, aber nur in 4 von 12 Fällen positive Befunde verzeichnen können. In den inneren Organen von 8 syphilitisch infizierten Affen ließ sich die Spirochäte pallida niemals nachweisen, obwohl Gewebe dieser Organe wieder auf andere Affen mit positivem Erfolg überimpft werden konnte. Jedoch sei hinzugefügt, daß nicht allzuviel Zeit auf diese Untersuchungen verwendet wurde. Neißer hebt aber noch besonders hervor, daß sich auch in den Tropen in syphilitischen Produkten fast nur die Spirochäte pallida nachweisen ließ, was um so bemerkenswerter erscheinen dürfte, als in Java bei sonstigen Haut- und Schleimhautsekreten sich massenhaft die verschiedensten Spirillen- und Spirochätenformen finden. Diese Tatsache spricht sehr gegen die von einigen Seiten, besonders von Thesing vertretene Ansicht, daß die Sp. pallida nur als Saprophyt anzusehen sei.

Fassen wir nun das Ergebnis der vorliegenden Betrachtungen zusammen, so darf wohl mit Sicherheit behauptet werden, daß von allen bisher mit der Syphilis in ätiologischen Zusammenhang gebrachten Mikroorganismen die Spirochäte pallida der einzige ist, welcher einer strengen Kritik standhalten konnte. Freilich können wir von der Spirochäte pallida als dem Erreger der Syphilis erst dann sprechen, wenn alle Bedingungen erfüllt sind, die Koch an einen Mikroorganismus stellt, um ihn als Infektionserreger bezeichnen zu können. Hierzu gehört aber vor allem dessen Züchtung in Reinkultur und seine Überimpfungsfähigkeit. Bis jetzt sind aber sämtliche Anreicherungsverfahren sowie Versuche, die pallida in Reinkulturen zu züchten, ergebnislos gewesen. Klingmüller und Baermann haben durch experimentelle Versuche an ihrer Person und an Affen nachgewiesen, daß durch Berkefeldfilter passiertes Syphilisvirus nicht infektiös ist. Also muß wohl ein Mikroorganismus bei der Syphilis als infektiöser Faktor angenommen werden.

Nachdem nun bei den an frischer Syphilis erkrankten Personen die Spirochäte pallida mit einer fast an Regelmäßigkeit grenzenden Häufigkeit gefunden wurde, ihr Nachweis bei anderen Krankheitsprozessen und gesunden Menschen aber bisher nicht erbracht werden konnte, muß dieses Protozoon in engste Beziehung zur Syphilis gebracht, ja darf sogar mit hohem Grade von Wahrscheinlichkeit als deren Erreger angesehen werden.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen

Jahr/Year: 1906

Band/Volume: 38

Autor(en)/Author(s): Hauck L.

Artikel/Article: Über den derzeitigen Stand der Frage nach dem Erreger der Syphilis. 219-236