ARBEITEN AUS DEM STAATSINSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE UND DEM GEORG SPEYER-HAUSE ZU FRANKFURT A. M.

BEGRÜNDET VON PAUL EHRLICH

HERAUSGEGEBEN VON

DR. W. KOLLE

DIREKTOR DES STAATSINST. FÜR EXP. THERAPIE UND DES GEORG SPEYER-HAUSES,
O. HONORARPROFESSOR AN DER UNIVERSITÄT FRANKFURT A. M.

Heft 12.

R. Kudicke und A. Feldt, Ueber Rezidivstammbildung und Immunität bei experimenteller Recurrensinfektion der Mäuse. S. 3—28

W. Kolle, H. Schloßberger und W. Pfannenstiel, Ueber das Verhalten säurefester sogenannter saprophytischer Bakterien nach längerem Verweilen im Warmblüterorganismus. Mit 1 Tafel. S. 29—48

Paul Niederhoff, Ueber die gleichartige chemische Natur der bei verschiedenen Flockungsreaktionen auftretenden Flocken. S. 49—55

JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1921

Paul Ehrlich-
Institut
Bibliothek
Frankfurt a. Main

X/9 (12)

Uebersetzungsrecht vorbehalten.

Ueber Rezidivstammbildung und Immunität bei experimenteller Recurrensinfektion der Mäuse

Von

Dr. **R. Kudicke** und Dr. **A. Feldt**

Aus dem Georg Speyer-Hause zu Frankfurt a. M.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. Kolle).

Daß Krankheitserreger sich im Verlauf eines von ihnen verursachten Krankheitsprozesses den Abwehrvorgängen des Wirtsorganismus anpassen können, ist eine Kenntnis, die erst in verhältnismäßig junger Zeit gewonnen wurde. Die ersten Tatsachen dieser Art wurden bei Trypanosomen festgestellt.

Schon die ersten Untersucher, die sich mit der Immunität bei Trypanosomenkrankheiten beschäftigten (Rouget 1896, Laveran und Mesnil, sowie Cl. Schilling 1902, E. Martini 1905), sind diesen Tatsachen offenbar begegnet.

Das damit sich bietende Problem wurde jedoch als solches nicht weiter verfolgt und erst durch die Beobachtungen von Franke (1905) und die unabhängig davon gewonnenen von Kleine und Möllers (1906) wurde der Anstoß zu eingehenderen Untersuchungen gegeben, wie auch die sich bietende wissenschaftliche Frage in diesen Arbeiten zum erstenmal genauer umrissen wurde. Nachdem Massaglia (1907) angegeben, daß die Trypanosomen des ersten Spontanrezidivs vom Serum aus der Krisis des ersten Anfalls nicht beeinflußt werden, stellten Mesnil und Brimont (1908) fest, daß serumfeste Trypanosomen ihre Eigenschaften während einer Reihe von Normalpassagen bewahrten. Durch Ehrlich, Röhl und Gulbranson wurde dann insbesondere gezeigt, daß unter der Einwirkung von Antikörpern die Trypanosomen eine Umwandlung erfahren, die sich neben der Festigkeit gegenüber den Antikörpern des Blutes vor allem äußert in einer Aenderung des antigenen Vermögens. Rezidive entstehen nach der Ansicht dieser Autoren durch die erneute Vermehrung solcher „serumfest“ gewordener Trypanosomen. Jedem Rezidivstamm entspricht eine besondere Modifikation von Antikörpern. Es gelang Ehrlich und seinen Mitarbeitern, vier solcher Rezidivstämme in normalen Tieren jahrelang fortzuzüchten und damit die dauernde Vererbbarkeit der erworbenen Eigenschaften zu erweisen. Aehnliche Anschauungen vertraten Levaditi und Mc Intosh (1910), die außerdem noch das Vorhandensein einer gewissen natürlichen Resistenz bei den serumfesten Trypanosomen voraussetzten. Sie wiesen insbesondere nach, daß zur Umwandlung der Trypanosomen der Kontakt mit einem Serumbestandteil erforderlich ist, den sie mit dem trypanolytischen Ambozeptor identifizierten. Auf Grund von bestimmten Be-

obachtungen gelangte Ehrlich im weiteren Ausbau seiner Rezeptorentheorie zu der Vorstellung, daß bei den Trypanosomen die die Ernährung vermittelnde Gruppe (Nutrizeptor) identisch mit der als Antigen wirkenden (Immunozeptor) sei und daß die Festigung auf einem Schwund dieser Gruppe unter dem Einfluß ihrer Besetzung durch die entstehenden Immunkörper beruhe. Es sind später Tatsachen mitgeteilt worden, die die Frage der Identität von Nutrizeptor und Immunozeptor als strittig erscheinen lassen. Noch unter Ehrlichs Leitung konnte Kudicke zeigen, daß Trypanosomen in einer Tierart, in der sie sich nicht zu vermehren vermochten, doch Veranlassung zur Bildung trypanozider Antikörper gaben. Braun und Teichmann beobachteten andererseits, daß ein Trypanosomenstamm trotz geringen antigenen Vermögens an seiner Pathogenität nichts eingebüßt hatte. Endlich wies Ritz nach, daß die Trypanosomenstämme mit mehreren Rezeptoren — diese hatten die Grundlage für die eben entwickelten Anschauungen Ehrlichs gegeben — tatsächlich Mischungen von Trypanosomenrassen mit verschiedenem Rezeptor waren. Sicher festzustehen scheint dagegen, daß Nutrizeptor und Immunozeptor in engen Beziehungen zueinander stehen. Kudicke beobachtete, daß ein bestimmter Rezidivstamm apathogen geworden war für Ziegen, während der Ausgangsstamm (Ferox) Ziegen krank machte. Auch der bekannte Versuch Gonders, in dem bei Hühnerspirochäten eine Aenderung des antigenen Verhaltens durch Passage in Reisvögeln erzielt wurde, spricht dafür.

Einen weiteren Ausbau erfuhr die Lehre von der Rezidivstammbildung bei Trypanosomen durch Braun und Teichmann, R. Neumann, Rosenthal und Ritz. Die erstgenannten Autoren zeigten insbesondere, daß die Aenderung des antigenen Verhaltens gegenüber allen Immunseris statthat, gleichgültig von welcher Tierart diese stammen, daß die Umbildung nicht etwa sich an streng vorgeschriebene Bahnen hält, sondern in wechselnder Richtung auch bei Einwirkung des gleichen Immunserums erfolgt, daß gleichzeitig mehrere serumfeste Modifikationen entstehen können, daß wahrscheinlich auch Rückschläge in den Ausgangsstamm stattfinden. Das Eintreten der letztgenannten Umwandlung hatte Kudicke bereits vorher durch Reagenzglasversuche gezeigt. Besonders interessant ist die Angabe von Braun und Teichmann — wiewohl, soweit ersichtlich, von anderer Seite noch nicht bestätigt — daß die Trypanosomen der Dourine, Nagana und des Mal de Caderas weitgehende immunisatorische Gemeinsamkeiten besitzen, und daß die serumfesten Modifikationen dieser drei Trypanosomenarten in ihrem antigenen bzw. immunisatorischen Wirken identisch sein können.

R. Neumann zeigte durch seine Untersuchungen, daß Rezidivstämme vielfach die Neigung haben, in den Ausgangsstamm zurückzuschlagen, daß also die erworbene Eigenschaft nicht immer erhalten bleibt bzw. dauernd vererbbar ist. Rosenthal beschäftigte sich insbesondere mit den Vorgängen, die zur Umwandlung der Trypanosomen

führten, und kam in seinen Untersuchungen zu dem Schluß, daß die rezidivbildenden Antikörper und diejenigen, die geeignet sind, Trypanosomen abzutöten, nicht identisch sein könnten.

Ritz konnte nachweisen, daß die Zahl der möglichen Modifikationen scheinbar unbeschränkt ist. Am Kaninchen zeigte er, daß auch bei dieser Tierart, bei der die Trypanosomeninfektion durch das Fehlen markanter Schübe sich auszeichnet, und mehr als gleichmäßiger Ablauf einer chronischen Infektion sich zu erkennen gibt, eine große Zahl von Rezidivstämmen gebildet wird. Auch er fand, daß im Verlauf der Infektion der Ausgangsstamm wieder auftreten kann und bestätigte das Vorkommen von Stammmischungen. Hervorzuheben wäre aus seinen Untersuchungen noch die Beobachtung, daß arzneifeste Stämme durch Rezidivstammbildung ihre Festigkeit einbüßen können, eine Beobachtung, die zeigt, wie eng die verschiedenen Anpassungserscheinungen miteinander verknüpft sind.

Im Anschluß an diese Beobachtung vom gleichzeitigen Auftreten verschiedener Modifikationen im Blut ist vielleicht eine (unveröffentlichte) Feststellung von Kudicke von Interesse, der fand, daß gleichzeitig aus Blut und Spinalflüssigkeit eines Schlafkranken gewonnene Trypanosomen voneinander verschieden sein können: der Rückenmarksstamm lieferte Antikörper gegen den Blutstamm, der letztere aber nicht gegen den ersteren. Der Rückenmarksstamm war also wahrscheinlich ein Mischstamm.

Bei den Spirochätosen, die mit den Trypanosomenkrankheiten in klinischer Hinsicht weitgehende Aehnlichkeit zeigen, liegen bisher nur verhältnismäßig wenig Untersuchungen über den in Rede stehenden Gegenstand vor. 1907 wiesen Levaditi und Roché beim Recurrens nach, daß die Spirochäten des 2. Anfalls sich gegenüber dem Serum aus dem vorausgehenden Intervall in vitro refraktär verhalten, während dieses Serum auf die Spirochäten des 1. Anfalls auflösend wirkt. Die Autoren zeigten ferner, daß die erworbene Eigenschaft der Serumfestigkeit vererbbar war. Die Untersuchungsergebnisse wurden bezüglich ihres ersten Teils 1908 von Manteufel bestätigt. 1910 zeigten Levaditi und Stanesco dann mit Hilfe von Mischung spirillociden Serums und Spirochäten mit nachfolgender Injektion in den Tierkörper, daß die Festigung durch den Kontakt mit dem Immunserum zustande kommt.

1914 gab Gonder an, daß er „gelegentlich vier Rückfälle bei einer Maus beobachten konnte“, — „die sich auch immunisatorisch verschieden verhielten. Die Rückfälle zeichneten sich durch äußerst schwache Infektion aus, Spironomen waren im Blut weit spärlicher als bei der Ausgangsinfektion nachzuweisen. Bei weiteren Passagen aber wurden die Rezidivstämme virulenter und verliefen schließlich ebenso wie der Ausgangsstamm.“

Weiter findet sich bei Gonder und Ritz die Mitteilung, daß Ehrlich und Hata beim Recurrens das Vorkommen von Rezidiv-

stämmen nachgewiesen hätten. Es scheint sich hier um die Wiedergabe einer mündlichen Mitteilung Ehrlichs zu handels, da die Arbeit von Ehrlich und Hata, die Gonder zitiert, nichts Näheres enthält. Endlich hat in neuerer Zeit Jancsò Untersuchungen über die Frage der Rezidivstämme beim Recurrens veröffentlicht, die allerdings nach ihrer ganzen Anlage und wegen der geringen Zahl der dabei verwendeten Versuchstiere nicht geeignet erscheinen, die Frage zu klären.

Daß die Verhältnisse beim Rückfallfieber ähnlich liegen wie bei den Trypanosomenkrankheiten, war nach den mitgeteilten Angaben zum mindesten sehr wahrscheinlich.

Immerhin schien das Vorkommen von Rezidivstämmen beim Recurrens nicht ohne weiteres vereinbar zu sein mit dem, was über die Immunität bei dieser Krankheit bekannt ist. Zwar ließ sich die Tatsache des Bestehens völliger Immunität nach Ablauf der Krankheit, d. h. bei der Maus nach Ueberstehen mehrerer Anfälle, durch die Hilfshypothese erklären — wie auch Ehrlich es getan hat — daß nur eine beschränkte Anzahl von Modifikationen möglich sei, die von den Spirochäten durchlaufen werden müßten, bevor der Zustand der Uninfizierbarkeit erreicht wäre. In diesem Sinne sprachen insbesondere auch die Untersuchungen von Kolle und Schatiloff, die 1908 fanden, daß komplementbindende Antikörper beim Menschen erst nach mehreren Anfällen nachweisbar waren. Schwieriger war schon mit der Rezidivstammbildung, die bei den tausendfältigen chemotherapeutischen Versuchen im Georg Speyer-Haus gemachte Erfahrung in Einklang zu bringen, daß unter Umständen ein einziges mikroskopisch nachweisbares Rezidiv genügte, um völlige Immunität herbeizuführen, ja daß einzelne Tiere bei der 40—60 Tage nach der Infektion erfolgenden Nachprüfung sich als immun erweisen, obgleich bei ihnen ein Rezidiv durch die mikroskopische Untersuchung überhaupt nicht erkannt war.

Wir haben, einer Anregung von Herrn Geheimrat Kolle folgend, versucht, die noch offenstehenden Fragen zu klären. Eine Neubearbeitung des Gebiets mit dem Ziel, in die Immunitätsvorgänge beim Recurrens tiefer einzudringen, erschien um so wichtiger, als man hoffen durfte, damit vielleicht Grundlagen für eine Lösung der gleichen Probleme bei der Lues zu gewinnen [1]).

Zu unseren Untersuchungen benutzten wir einen Recurrensstamm, der unter der Bezeichnung „russischer Recurrens“ seit Jahren im

1) Dem gleichen Ziel hat A. Stühmer nahezukommen versucht, indem er bei Kaninchen Trypanosomeninfektionen setzte, deren Verlauf denen der Syphilisinfektion entsprach. Von seinen Ergebnissen interessiert uns am meisten, daß das primäre Stadium (Trypanosomenschanker, Drüsenschwellung, primäre Blutinfektion) den unveränderten Ausgangsstamm erkennen ließ, während das sekundäre durch Rezidivstammbildung charakterisiert war (Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 24, S. 315; Deutsche med. Wochenschr., 1921, S. 122, 152, 177).

Speyer-Haus in weißen Mäusen fortgezüchtet wird. Er hat für diese Tierart eine besonders hohe Virulenz erworben, die zwar im Laufe der Jahre Schwankungen gezeigt hat, im allgemeinen aber bei etwa 50 Proz. der Tiere im ersten Anfall zum Tode führt. Für den Menschen hat er seine Pathogenität verloren, wie zu theurapeutischen Zwecken vorgenommene Versuche von Dr. Weichbrodt an Paralytikern gezeigt haben. Für die Infektion unserer Tiere bedienten wir uns einer Aufschwemmung von spirochätenhaltigem Mäuseblut in 0,6-proz. Kochsalzlösung, die derart eingestellt wurde, daß sie in jedem Gesichtsfeld 1—2 Spirochäten enthielt. Von obigem Gemisch erhielten die Mäuse 0,2 ccm in die Bauchhöhle. Nach 24 Stunden sind dann bei normalen Tieren bereits vereinzelt Spirochäten im Schwanzblut nachweisbar (+ s. w. = 1—3 im Präparat). Für einen Infektionszustand, bei dem in jedem Gesichtsfeld 1—5 Spirochäten vorhanden waren, wählten wir die Bezeichnung +, 6—10 Parasiten in jedem Gesichtsfeld bezeichneten wir als ++, 11—20 mit +++ usw. Der letztgenannte Infektionsgrad wird bei obiger Infektionsdosis gewöhnlich am 3. Tage erreicht. Am 4. Tage kann die Parasitenzahl noch weiter steigen oder sie hält sich auf der genannten Höhe, um am 5. oder 6. Tag mehr oder weniger schnell auf den Nullpunkt abzusinken. Die Zahl der Rückfälle beträgt bei unserem Stamm gewöhnlich 3 seltener 4, die Intervalle zwischen diesen schwanken zwischen 3 und 8 Tagen. Gegen Ende der Infektion pflegen sie länger zu werden. Im Gegensatz dazu nehmen die Rückfälle gewöhnlich an Dauer und Stärke ab, je länger sich der Verlauf hinzieht. Sehr häufig sind dabei nur während eines Tages Spirochäten, und nur in geringer Zahl nachweisbar. Alles dies sind Dinge, wie sie aus der Klinik des menschlichen Recurrens bereits bekannt sind. Daneben kommen gelegentlich Abweichungen vom gewöhnlichen Typus vor, für die zum Teil vielleicht Resistenzunterschiede der einzelnen Tiere maßgebend sind, die aber, wie wir später sehen werden, zum Teil auch auf besondere Eigentümlichkeiten der entstehenden Spirochätenmodifikationen zurückgeführt werden können. So kann das erste Intervall so kurz sein, daß scheinbar der erste Anfall unmittelbar in den zweiten übergeht. Nur ein Absinken der Parasitenzahl zeigt das Ende des einen und den Beginn des anderen an. Häufig folgt auf diese Anfälle dann eine um so längere spirochätenfreie Zeit, bevor es zu weiteren Rezidiven kommt. In Ausnahmefällen können die letzteren überhaupt ausbleiben bzw. ohne Auftreten von Parasiten im zirkulierenden Blut verlaufen. Gelegentlich, wenn auch selten, läuft auch ein Rezidiv in genau der gleichen Weise und Stärke ab, wie der erste Anfall usw. Der Ablauf einer in obiger Weise mit unserem Stamm gesetzten künstlichen Infektion nimmt selten mehr als einen Monat in Anspruch, wenn eine Beeinflussung durch irgendwelche Maßnahmen vermieden wird. Nach diesem Zeitpunkt darf man Vollimmunität erwarten.

Bei Behandlung mit Arsenobenzolen können aber, wie HATA angibt, Rezidive noch nach einem Intervall von 50 Tagen auftreten. Man nimmt deswegen die Nachimpfung nach EHRLICHS Vorschrift erst nach 60 Tagen vor, wenn man feststellen will, ob eine völlige Sterilisierung des infizierten Tieres gelungen war.

Die nach dieser Zeit mit dem stets im ersten Anfall fortgezüchteten Stamm gesetzte Reinfektion bleibt erfolglos bei Tieren, die mehrere Anfälle überstanden haben, gleichgültig, ob eine Behandlung vorausgegangen war oder nicht. Bei den Tieren, die bei der Nachimpfung sich als immun erweisen, obgleich Rezidive nicht beobachtet waren, nimmt man gewöhnlich an, daß ein Rückfall übersehen wurde oder daß der Ablauf der Krankheit sich in den inneren Organen vollzogen hat, ohne daß es zum Erscheinen von Spirochäten im zirkulierenden Blute kam.

Pfropft man auf eine noch im Ablauf begriffene Infektion eine zweite mit dem gleichen Stamme etwa im ersten oder zweiten Intervall, so ist das Ergebnis derart, daß man annehmen muß, die Grundinfektion bleibt unbeeinflußt, der aufgepfropfte Stamm tritt in keiner Weise in Erscheinung. Ueber sein Schicksal Näheres zu erfahren ist nicht möglich. Wir sehen nur, daß nach der Superinfektion Spirochäten in ganz unregelmäßigen Abständen im Blute erscheinen, wie sie es ebenso tun würden, wenn eine Aufpfropfung nicht erfolgt wäre. Ob die neu eingeführten Spirochäten zugrunde gehen oder ob sie irgendwie umgewandelt werden, darüber erhalten wir keinen Aufschluß. Wir erfahren auch nichts darüber, inwiefern die Erscheinung in Zusammenhang zu bringen ist mit dem Vorhandensein lebender Erreger.

Wir durften erwarten, Einblick in die beim Ablauf der Infektion sich abspielenden Vorgänge zu erhalten, wenn wir untersuchten, was sich ereignet, sobald wir Rezidive ausschalteten, d. h. also den teils mit Ausgangs-, teils mit Rezidivspirochäten erzeugten ersten Anfall kupierten und das Verhalten der aus den einzelnen Anfällen gewonnenen Spirochäten in den so vorbehandelten Mäusen prüften. Wir wählten also für unsere Untersuchungen das Verfahren, das sich schon bei den Studien EHRLICHS und seiner Mitarbeiter über Trypanosomen als besonders erfolgreich erwiesen hatte.

Die chemotherapeutische Methodik arbeitet bei der experimentellen Recurrensinfektion der Mäuse bekanntlich seit EHRLICH in der Weise, daß das betreffende Chemikale zu Beginn der Infektion, d. h. wenn die Parasiten im mikroskopischen Präparat gerade zu erscheinen beginnen + bis + s. w.) intravenös injiziert wird. Man hat es dabei mit einem Minimum von Parasiten und daher auch mit einem Minimum von entstehenden Antikörpern zu tun. Um bei unseren Versuchen greifbare Unterschiede zu erhalten, schien es uns geboten, die Methode in der Weise zu ergänzen, daß die Verabreichung der Heildosis soweit als möglich gegen den Höhepunkt der Infektion verschoben wurde. Mit den älteren Salvarsanpräparaten waren bei einer so starken

Infektion Heilungen selten zu erzielen. Ob es mit den neueren möglich war, war zweifelhaft. Es schien uns aber für unsere Zwecke zunächst ausreichend, wenn wir ein hinreichend langes spirochätenfreies Intervall erzeugten, und die Reinfektion so setzten, daß wir nicht gerade in ein Spontanrezidiv hineinkamen. Erst später tauchte dann das Problem auf, festzustellen, inwieweit sich bei der abgeänderten Methode eine völlige Sterilisierung der infizierten Mäuse erzielen läßt.

Setzt die Behandlung zu Beginn des ersten Anfalles — also 24 Stunden nach der Infektion — ein, und bleiben Rezidive aus, wofür eine hinreichend wirksame Dosis des Chemikales die Voraussetzung ist, so führt die nach 6—8 Wochen vorgenommene Nachinfektion mit dem gleichen Stamm (Ausgangsstamm) zum Erscheinen von Parasiten in der Blutbahn. Sie treten aber nicht, wie bei normalen Tieren, schon am 1. Tage auf, sondern erst am 3. oder 4. (Tabelle I).

Tabelle I[1]).

Inkubationszeiten bei der Spät-Reinfektion nach Frühbehandlung mit verschiedenen Arsenobenzolen.

Behandlung				Reinfektion		Bemerkungen
Tag nach Infektion	Spirochätenbefund	Dosis	Präparat	Tag nach Behandlung	Inkubationszeit	
1	+ s. w.*)	1/800	Salvarsan	64	2	
1	+	,,	,,	68	2	
1	+ s. w.	1/600	,,	64	2	
1	+ s. w.	,,	,,	64	2	
1	+ s. w.	1/450	,,	64	2	
1	+	1/500	Salvarsan-Natrium	49	3	
1	+	1/400	,,	49	4	
1	+	,,	,,	49	3	
1	+ s. w.	,,	,,	58	3	
1	+ w.**)	,,	,,	58	6	
1	+	1/500	Neosalvarsan	50	3	
1	+	1/450	,,	49	3	
1	+	1/1250	Silbersalvarsan-Natrium	60	3	Kontrollen zeigen Spirochäten bereits am 1. Tage nach Infektion
1	+	,,	dgl.	60	2	
1	+ w.	,,	,,	61	3	
1	+ w.	,,	,,	61	3	
1	+	1/1000	,,	60	3	
1	+	,,	,,	60	2	
1	+	,,	,,	60	2	
1	+	1/800	,,	60	2	
1	+	,,	,,	60	3	
1	+ w.	,,	,,	61	3	
1	+ w.	,,	,,	61	3	
1	+	1/600	Sulfoxylat-Salvarsan	62	3	
1	+	1/400	,,	62	3	
1	+ w.	1/250	,,	49	3	
1	+ w.	1/200	,,	49	3	
1	+ w.	1/150	,,	49	3	
1	+ w.	1/100	,,	49	3	

*) s. w. = sehr wenig. **) w. = wenig.

1) Zusammengestellt aus verschiedenen Versuchen der Prüfungsabteilung.

Das gilt für alle überhaupt wirksamen Medikamente und ist offenbar ein Zeichen dafür, daß schon bei Heilung einer so geringgradigen Infektion eine gewisse Immunität entsteht und daß bei der Reinfektion sofort Abwehrvorgänge ausgelöst werden.

Nach dem, was über die Antikörperkurven bei den Trypanosomenkrankheiten bekannt ist, war anzunehmen, daß die Abwehrmittel in um so stärkerem Maße in Erscheinung treten würden, je näher man mit der Nachinfektion an den Behandlungstag heranging, und je größer die Parasitenzahl war, die vom Heilmittel getroffen wurde. Von 4 Mäusen (Tabelle II), die zu Beginn der Infektion die Dosis von $^1/_{400}$ Silbersalvarsan, auf 20 g Tier berechnet, erhalten hatten, und am 8. Tage reinfiziert wurden, zeigten 2 am 3., eine am 4. Tage Parasiten im Blute, während bei der letzten Spirochäten nicht gefunden werden konnten. Von 15 Mäusen, die auf der Höhe der Infektion (+++ am 2.—3. Tage) dieselbe Dosis erhalten hatten, blieben dagegen 11 bei der zwischen 5. und 16. Tage vorgenommenen Reinfektion parasitenfrei, während bei 3 die Infektion mit einer Inkubationszeit anging, die zwischen 4 und 7 Tagen variierte. Bei einer 4. Maus wurde am 23. Tage nach der Reinfektion eine zweifelhafte Spirochäte gefunden. Wo Spirochäten auftraten, waren sie geringer an Zahl als bei den Kontrollen. Auch waren die Anfälle kürzer, d. h. nie länger als 2 Tage.

Die eingeführten Spirochäten wurden also teils abgetötet, teils erfuhren sie eine Entwicklungshemmung unter gleichzeitiger Abschwächung ihrer Virulenz.

Diese Dinge erinnern zum Teil offenbar an die Erscheinung, die Morgenroth, Biberstein und Schnitzer unter dem Namen der Depressionsimmunität beschrieben haben.

Da die genannten Autoren ihre Befunde nur an chronisch infizierten Tieren erheben konnten, die also lebende Parasiten noch beherbergen mußten, war der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß gerade die Persistenz der Erreger der Grundinfektion die Ursache jener Erscheinung sei.

Es schien deshalb wichtig, festzustellen, inwieweit unsere Ergebnisse mit dem Vorhandensein lebender Parasiten aus dem ersten Anfall in Zusammenhang zu bringen waren. Zu diesem Zweck wurde eine Anzahl von in gleicher Weise behandelten Mäusen längere Zeit beobachtet und erst nach 2 Monaten der Reinfektion unterworfen. Der Versuch wurde 3mal angesetzt mit insgesamt 32 auf der Höhe der Infektion befindlichen (+++) Tieren, führte aber insofern nicht zu völliger Klärung dieser Frage, als die meisten Tiere vorzeitig starben. Immerhin konnte so viel nachgewiesen werden, daß Rezidive vorkommen. Sie wurden 3mal in sehr abgeschwächter Form beobachtet, und zwar zwischen dem 12. und 20. Tage nach der Behandlung. Auf der anderen Seite konnte bei 3 überlebenden Mäusen, die während einer 30-tägigen

Tabelle II.

Infektion mit Ausgangsstamm. Behandlung mit Silbersalvarsan. Reinfektion mit Ausgangsstamm.

Protokoll-Nr.	Zahl der Spirochäten bei Behandlung	Silbersalvarsan: Dosis	Silbersalvarsan: Tag nach Infektion	Reinfektion: Tag nach Behandlung	Reinfektion: Resultat	Verlauf der Reinfektion: Inkubationszeit (Tage)	I. Anfall: Dauer (Tage)	I. Anfall: Höchstzahl der Spirochäten	Intervall, Dauer (Tage)	II. Anfall: Dauer (Tage)	II. Anfall: Höchstzahl der Spirochäten	Intervall, Dauer (Tage)	III. Anfall: Dauer (Tage)	III. Anfall: Höchstzahl der Spirochäten	Lebt wie lange nach Reinfektion? (Tage)
I 99a	+++	2 × $^1/_{400}$	3. u. 7.	9. Tag n. 1. Inj.	positiv	22 (?)	1	+ s. w. (?)	.	.	.	.	.	.	23
104a	++	2 × $^1/_{400}$	3. u. 7.	9. Tag n. 1. Inj.	negativ	.	.	.	.	.	.	.	.	.	17
II 35b	+++	$^1/_{400}$	3.	16.	positiv	7	2	+ w.	3	4	+	4	2	+ w. Vom 35. Tage ab nicht mehr untersucht	62
III 171	+++	„	2.	8.	negativ	.	.	.	Vom 23. Tage ab nicht mehr untersucht						lebt
172	+++	„	2.	8.	„	.	.	.	dgl.						„
174	+++	„	2.	8.	positiv	4	1	+ s. w.	5	1	+ w.	.	.	.	26
175	+++	„	2.	8.	negativ	.	.	.	Vom 23. Tage ab nicht mehr untersucht						lebt
177	++	„	2.	8.	„	.	.	.	dgl.						„
V 50	+++	„	2.	8.	positiv	4	1	+ w.	Vom 20. Tage ab nicht mehr untersucht						„
51	+++	„	2.	8.	negativ	.	.	.	dgl.						„
52	+++	„	2.	8.	„	.	.	.	dgl.						„
163a	++	„	2.	5.	„	.	.	.	.	.	.	.	.	.	11
163b	+++	„	2.	5.	„	.	.	.	Vom 20. Tage ab nicht mehr untersucht						55
164a	+++	„	2.	5.	„	.	.	.	dgl.						55
164b	+++	„	2.	5.	„	.	.	.	dgl.						55
III 127a	+ w.	„	1.	8.	positiv	2	2	+	15	3	+	Vom 52. Tage ab nicht mehr untersucht			lebt
127b	+ w.	„	1.	8.	„	2	2	+	.	.	.	.	.	.	19
128a	+ w.	„	1.	8.	„	3	1	+ w.	Vom 19. Tage ab nicht mehr untersucht						lebt
128b	+ w.	„	1.	8.	negativ	.	.	.	dgl.						„

Beobachtungszeit keine Rezidive gezeigt hatten, die Reinfektion nach Ablauf von 2 Monaten vorgenommen werden. Sie zeigten abgeschwächte Spirochäten am 4. bzw. 5 Tage, womit also der Beweis erbracht war, daß sichere Heilungen sich auf der Höhe der Infektion erzielen lassen. Für die Bewertung des Silbersalvarsans ist diese Tatsache nicht ohne Bedeutung.

Weiter konnten 4 Mäuse, bei denen die Reinfektion mit dem Ausgangsstamm am 8. Tage negativ ausgefallen war, nach 2 Monaten mit dem gleichen Stamm erneut infiziert werden; 2 zeigten Spirochäten am 5. bzw. 8. Tage, bei den beiden anderen konnten sie nicht nachgewiesen werden. Es muß dahingestellt bleiben, ob die bei diesen scheinbar bestehende Immunität auf den ersten Anfall oder auf die erste Reinfektion zurückzuführen ist. Das Ergebnis des Versuchs bei den beiden anderen Tieren spricht aber dafür, daß die Immunitätserscheinungen, zu denen wir die Depression der Virulenz ebenso rechnen wie die weiter unten bewiesene Umbildung in Rezidivstämme, nicht an die Existenz lebender Erreger gebunden sind, vielmehr offenbar in der reaktiven Umstimmung des infizierten Organismus ihren Grund haben. Ueber das Wesen der Körper, die diese Wirkung ausüben, können wir vorderhand nur Vermutungen äußern. Es liegt aber unseres Erachtens zurzeit kein Grund vor, anzunehmen, daß sie von den spirilloziden Körpern, deren Kreisen im Blute durch die Versuche zahlreicher Autoren erwiesen ist, wesensverschieden sind. Denn es ist die Vorstellung ohne weiteres einleuchtend, daß ein und dieselbe Substanz in stärkerer Konzentration abtötet, in geringer dagegen nur schwächend wirkt.

Weiter dürfen wir aus unseren bisherigen Ergebnissen schließen, daß die Immunität allmählich abklingt, und zwar in einer individuell sehr verschiedenen Weise. Wir sehen, daß einzelne der auf der Höhe der Infektion behandelten Tiere bereits am 8. Tage reinfizierbar sind. Nur die verlängerte Inkubationszeit, die geringe Vermehrungstendenz der auftretenden Spirochäten und die Kürze der Anfälle zeigt die erhöhte und — wie sich weiter unten ergibt — im allgemeinen spezifisch gerichtete Resistenz an. Bei anderen Tieren tritt der Zustand der Infizierbarkeit erst später ein, und es ist deswegen die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß da, wo wir bei den auf der Höhe des Anfalls behandelten Tieren nach 2 Monaten Vollimmunität finden, sie nicht immer auf ein in der Zwischenzeit durchgemachtes Rezidiv zurückgeführt werden muß, vielmehr der Ausdruck eines ausnahmsweise langsamen Abklingens der Immunität sein kann. In der Tat sehen wir schon bei den wenigen Tieren, die wir der Reinfektion nach 2 Monaten unterwerfen konnten, daß die Grenzen zwischen Immunität und Resistenz keineswegs scharf sind. Ein Tier bekommt 2 Anfälle, ein anderes 3, ein drittes zeigt nur an einem Tage ein paar Spirochäten, dann nicht mehr, ein viertes hätte sich vielleicht als ganz immun erwiesen.

Aehnliches tritt auch bei Tieren in Erscheinung, die zu Beginn der Infektion behandelt waren, nur sind die Unterschiede hier weniger deutlich.

Zum Teil beruhen diese Ungleichheiten im Verlauf der Reinfektion offenbar auf individuellen Verschiedenheiten der Antikörperbildung. Das zeigt sich besonders deutlich darin, daß wir bei gleicher Behandlungsart und Dosis bei der Frühnachimpfung bei einem Tier, das zu Beginn des Anfalls behandelt wurde, Vollimmunität haben können, während ein anderes auf der Höhe des Anfalls behandeltes Tier infizierbar ist, d. h. Spirochäten nach verlängerter Inkubationszeit zeigt.

Zum anderen Teil sind vielleicht auch besondere Eigenschaften der Medikamente für die erwähnten Schwankungen maßgebend, ihre chemische Konstitution, ihr physikalischer Zustand, ihr verschiedenartiger Abbau, ihr wechselndes Haften an den einzelnen Organen oder Organsystemen usw.

Zeigt der Reinfektionsversuch mit dem Ausgangsstamm bei positivem Ausfall eine ganze Reihe von Varianten, so findet sich doch stets das eine Ergebnis: Nie tritt die Entwicklung gleichzeitig mit den vorbehandelten Kontrollen ein und fast stets sind bei den auf der Höhe des Anfalls behandelten Tieren die auftretenden Spirochäten in ihrer Vermehrungsfähigkeit beschränkt. Eine Ausnahme von dieser Regel bildeten allein mehrere Tiere, bei denen zur Behandlung Sulfoxylat verwendet war. Hier war zwar die verlängerte Inkubationszeit ebenfalls regelmäßig vorhanden, aber der auf die Reinfektion folgende 1. Anfall zeigte nur eine geringe Abschwächung. Ob das nur eine zufällige Erscheinung war, oder eine Eigentümlichkeit der Sulfoxylatwirkung, haben wir nicht näher ergründet (siehe auch Tabelle IV).

Ganz anders war nun das Bild, wenn wir Mäuse, die mit dem Ausgangsstamm infiziert und im 1. Anfall behandelt waren, mit Spirochäten nachinfizierten, die aus einem Rezidiv stammten (Tabelle III). Hier entwickelten sich die Parasiten in der Regel gleichzeitig wie bei den Kontrollen, auch erreichte die Infektion gewöhnlich den gleichen Grad wie bei diesen und war meist auch von gleicher Dauer. Ausnahmen kamen allerdings vor, und zwar in 26 Proz. der Fälle. Hier blieben Spirochäten im peripheren Blut entweder ganz aus (16 Proz.) oder sie traten erst nach einigen Tagen und dann in abgeschwächter Form auf.

Es kann die Ursache für diese relativ häufigen Abweichungen darin liegen, daß entweder gleichzeitig ein Komplex verschiedenartiger Antikörper gebildet wird, oder daß ein Uebergreifen der Abwehrstoffe stattfindet.

Tabelle III.

Silbersalvarsan. Reinfektion mit Rezidivstamm.

Protokoll Nr.	Spirochätenzahl bei Behandlung	Behandlung: Dosis	Behandlung: Tag nach Infektion	Infektion mit Ausgangsstamm. Behandlung mit Reinfektion: Tag nach Behandlung	Stamm	Ergebnis	Inkubationszeit, Tage	I. Anfall: Dauer Tage	I. Anfall: Höchstzahl der Spirochäten	Intervall Tage	II. Anfall: Dauer Tage	II. Anfall: Höchstzahl der Spirochäten	Intervall Tage	III. Anfall: Dauer Tage	III. Anfall: Höchstzahl der Spirochäten	Lebensdauer nach Reinfektion Tage
I 108b	++	2mal 1/400	2. u. 7.	10. (nach 1. Injektion)	90b₂	positiv	1	1	+ s.w.	.	.	.	.	.	.	4
110b	+	2mal 1/400	2. u. 7.	10. (nach 1. Injektion)	90b₂	negativ	.	.	.	.	.	.	.	.	.	getötet am 54. Tage
109a	++	„	2. u. 7.	10. (nach 1. Injektion)	83a₃	„	.	.	.	.	.	.	.	.	.	6
109b	++	„	2. u. 7.	10. (nach 1. Injektion)	83a₃	positiv	0	3	+ w.	.	.	.	.	.	.	9
163a	++	1/400	3.	7.	155b	„	0	4	++	6	2	+ s.w.	2	2	+ w.	30
II 33a	+++	„	3.	10.	175a	„	0	3	+++	10	1	+ s.w.	2	2	++	23
33b	+++	„	3.	10.	175a	„	0	3	++	.	.	.	.	.	.	12
38a	+++	„	3.	8.	175a	„	0	5	+++	2	1	+ s.w.	4	1	+ s.w.	27
41a	+++	„	3.	9.	Rezid. Arsalyt	„	0	4	+++	.	.	.	.	.	.	20
48a	++	„	2.	7.	„	negativ	.	.	.	.	.	.	.	.	.	11
48b	++	„	2.	7.	„	„	.	.	.	.	.	.	.	.	.	12
55a	+++	„	3.	11.	175a	positiv	0	3	+++	6	1	+ w.	.	.	.	9
55b	+++	„	3.	11.	„	„	0	3	+++	3	2	+ w.	Vom 30. Tage ab nicht mehr untersucht			lebt
56a	+++	„	3.	12.	„	„	1(?)	3	+++	2	1	+ s.w.	2	1	+ w. 4. Anfall nach 4 Tagen ++	19
56b	+++	„	3.	12.	„	„	0	4	+++	3	2	++	.	.	.	9
119a	+++	„	2.	12.	„	„	0	4	++	14	1	+ s.w.	8	1	+ s.w. nicht weiter untersucht	lebt
119b	+++	„	2.	12.	„	„	1	4	++	.	.	.	.	.	.	getötet am 5. Tage
123a	+++	„	2.	13.	„	negativ	.	.	.	.	.	.	.	.	.	22 } Rückschlag in Ausgangsstamm
123b	+++	„	2.	13.	„	„	.	.	.	.	.	.	.	.	.	22 } Rückschlag in Ausgangsstamm
III 129a	+ s.w.	„	1.	8.	39/73	positiv	0	4	+++	.	.	.	.	.	.	4
129b	+ w.	„	1.	8.	„	„	3	1	+ s.w.	10	1(?)	+ w.	.	.	.	27
130a	+ w.	„	1,	8.	„	„	0	5	++++	.	.	.	.	.	.	5
130b	+ s.w.	„	1.	8.	„	„	0	4	+++	1	3	+ w.	.	.	.	8
179	+++	„	2.	8.	IV 11	„	0	3	++	4	2	+	4	1	+ s.w.	14
180	+++	„	2.	8.	„	„	0	3	++	2	2	+ s.w.	3	2	+ s.w.	15
181	+++	„	2.	8.	„	„	0	3	++	4	1	+	3	2	+ s.w. Vom 31. Tage ab nicht mehr untersucht	lebt
184	++	„	2.	8.	„	negativ	.	.	.	.	.	.	.	.	.	3
IV 1	++	„	2.	8.	„	positiv	0	3	+++	4	2	+	4	1	+ s.w.	15
6	+++	„	2.	8.	„	„	0	3	++++	.	.	.	.	.	.	3
8	+++	„	2.	8.	175a	negativ	.	Vom 24. Tage ab nicht mehr untersucht								lebt
10	++	„	2.	8.	„	„	.	.	.	.	.	.	.	.	.	3
13	+++	„	2.	8.	„	„	.	Vom 24. Tage ab nicht mehr untersucht								lebt } Rückschlag in Ausgangsstamm
12	+++	„	2.	8.	„	„	.	dgl.								66 } Rückschlag in Ausgangsstamm
15	+++	„	2.	8.	„	„	.	dgl.								lebt } Rückschlag in Ausgangsstamm
V 45	++	„	2.	8.	Rezid. Arsalyt	positiv	6	1	+ s.w.	Vom 20. Tage ab nicht mehr untersucht						lebt } Rückschlag in Ausgangsstamm
46	++	„	2.	8.	„	„	3	2	+	5	1	++	3	1	+ s.w.	„ } Rückschlag in Ausgangsstamm
47	+++	„	2.	8.	„	negativ	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2 } Rückschlag in Ausgangsstamm
48	++	„	2.	8.	„	positiv	3	1	+ w.	Vom 20. Tage ab nicht mehr untersucht						lebt } Rückschlag in Ausgangsstamm
160a	++	„	2.	5.	V 159	„	0	3	+	11	1	+ s.w.	Vom 22. Tage ab nicht mehr untersucht			lebt
160b	+++	„	2.	5.	„	„	0	3	++	Vom 22. Tage ab nicht mehr untersucht						„
161b	+++	„	2.	5.	„	„	0	3	++	4	1	+	4	1	+ s.w.	„
162a	++	„	2.	5.	„	„	0	3	++	Vom 20. Tage ab nicht mehr untersucht						„

Im letzteren Falle müßten wir voraussetzen, daß die Rezidivspirochäten doch noch für den Ausgangsantikörper empfänglich sind. Wir müßten einen Zustand bei ihnen annehmen, der am besten veranschaulicht wird durch EHRLICHS Plurionentheorie und könnten uns vorstellen, daß eine besonders hohe Konzentration der gebildeten Antikörper das Haften derselben an den noch nicht völlig zur „Einziehung“ gelangten Ausgangsrezeptoren ermöglichte. Wir werden später einer Erscheinung begegnen, die auf die gleiche Vorstellung hinführt.

Der andere Fall, d. h. wenn die Erscheinung zurückgeführt werden muß auf die gleichzeitige Bildung verschiedenartiger Antikörper, setzt voraus, daß diesen Antikörpern auch verschiedene Antigene entsprechen. Die letzteren könnten von vornherein im Ausgangsstamm enthalten sein. Das ist nicht auszuschließen, denn unser Stamm stellt keine „reine Linie“ dar. Es müßte jedoch die Erscheinung dann wesentlich häufiger sein. Es kann aber das Antigengemisch auch erst im Verlauf des Heilungsvorgangs entstehen. Wir würden dann zu der Vorstellung kommen, daß die Umwandlung der Spirochäten, die Bildung der Rezidivmodifikationen sehr früh nach Einverleibung des Chemikales einsetzt und nach Art einer Mutation verläuft — (das ist für Trypanosomen durch ROSENTHAL nachgewiesen) —, daß sie nicht bei allen Individuen gleichsinnig ist — (das ist zum mindesten nicht unwahrscheinlich) —, und daß ein Teil der umgewandelten Spirochäten doch noch der Wirkung der Behandlung erliegt — (dafür spricht die relativ lange Dauer des Heilungsvorganges, der beim Silbersalvarsan immerhin vielfach 24 Stunden, beim Sulfoxylat sogar 48 Stunden in Anspruch nimmt).

Wichtig ist, daß einzelne Tiere, die bei der frühen Reinfektion mit einem Rezidivstamm sich als völlig immun erwiesen hatten, bei der später vorgenommenen Nachinfektion mit dem Ausgangsstamm wieder Spirochäten nach einer Inkubationszeit von mehreren Tagen in abgeschwächter Form zeigten. Es muß offen gelassen werden, ob hier die Abwehrkräfte von vornherein nur gegen den Rezidivstamm gerichtet waren, oder ob sie, was wohl wahrscheinlicher ist, ursprünglich auch auf den Ausgangsstamm sich erstreckt hatten und abgeklungen waren. Gegenüber dem Rezidivstamm konnten die Tiere aus begreiflichen Gründen nicht erneut geprüft werden. Ferner zeigt ein Blick auf die Nummer III 129 bis 130 der Tabelle III, daß Ausnahmen der genannten Art auch bei Tieren vorkommen, die zu Beginn der Infektion mit dem Zweifachen der sicher sterilisierenden Dosis behandelt waren. Es ist danach ausgeschlossen, daß diese Ausfälle etwa allein auf einem Mißlingen der Heilung beruhen können. Da sie aber, wie ein entsprechender Versuch zeigte, bei unbehandelten und im Intervall mit einem Rezidivstamm superinfizierten Tieren ebenfalls und zwar wesentlich häufiger vorkommen, liegt es nahe anzunehmen, daß der zugrunde liegende Vorgang in beiden Fällen der gleiche ist. Wir halten es deswegen

Tabelle IV.

Infektion mit Ausgangsstamm. Behandlung mit Sulfoxylat. Reinfektion mit verschiedenen Stämmen.

Protokoll-Nr.	Infektion, Stamm	Behandlung: Zahl der Spirochäten	Behandlung: Dosis	Behandlung: Tag nach Infektion	Reinfektion: Tag nach Behandlung	Reinfektion: Stamm	Reinfektion: Ergebnis	Inkubationszeit Tage	I. Anfall: Dauer Tage	I. Anfall: Höchstzahl der Spirochäten	Intervall, Dauer Tage	II. Anfall: Dauer Tage	II. Anfall: Höchstzahl der Spirochäten	Intervall, Dauer Tage	III. Anfall: Dauer Tage	III. Anfall: Höchstzahl der Spirochäten	Lebensdauer nach Reinfektion Tage	
I 167a	Ausgang	+++	1/400	3.	11.	Ausgang	positiv	8	2	++	.	.	.	.	.	.	getötet am 31. Tag	
168a	„	+++	„	3.	11.	„	negativ	Vom 26. Tage ab nicht mehr untersucht									lebt	
169a	„	+++	„	3.	11.	„	positiv	3	3	+++	6	?	++	Nicht weiter untersucht			26	
169b	„	+++	„	3.	11.	„	„	3	1 (?)	+ w.	2—3	2	+ w.	3	?	+ w. nicht weiter untersucht	getötet am 31. Tage	
170a	„	++	„	3.	11.	„	negativ	.	.	.	.	.	.	.	.	.	23	
170b	„	++	„	3.	11.	„	„	.	.	.	.	.	.	.	.	.	25	
171a	„	+++	„	3.	11.	„	positiv	5	2	++	3	3	+	Nicht weiter untersucht			lebt	
171b	„	+++	„	3.	11.	„	„	19	2	+ s. w.	.	.	.	.	.	.	21	
172a	„	+++	„	3.	11.	„	„	5	1 (?)	+	3	2	++	Nicht weiter untersucht			getötet am 31. Tage	
172b	„	+++	„	3.	11.	„	„	8	3	++	Nicht weiter untersucht						getötet am 31. Tage	
III 78b	„	+ w.	„	2.	14.	Rezidiv 39/73	„	0	3	++++	5	1	+ w.	Nicht weiter untersucht			lebt	Bei erster Infektion Sublimat 1/30 000
79b	„	+	„	2.	14.	dgl.	„	0	4	++++	4	1	++	3	2	+ w. nicht weiter untersucht	51	
80a	„	+	„	2.	14.	„	negativ	Vom 18. Tage ab nicht mehr untersucht									lebt	
80b	„	+	„	2.	14.	„	positiv	0	4	+++	Bis zum 30. Tage negativ. Dann nicht mehr untersucht						lebt	
76a	„	++	„	2.	14.	Ausgang	„	3	1	+ w.	.	.	.	.	.	.	8	
76b	„	+	„	2.	14.	„	„	5	1	+ s. w.	Vom 31. Tage an nicht mehr untersucht						lebt	

Tabelle V.

Infektion mit Rezidivstamm. Behandlung mit Silbersalvarsan. Reinfektion mit Ausgangsstamm.

Protokoll Nr.	Infektionsstamm	Behandlung: Zahl der Spirochäten	Behandlung: Dosis	Behandlung: Tag nach Infektion	Reinfektion: Tag nach Behandlung	Reinfektion: Stamm	Reinfektion: Ergebnis	Reinfektion: Inkubationszeit Tage	I. Anfall: Dauer Tg.	I. Anfall: Höchstzahl der Spirochäten	Intervall Tg.	II. Anfall: Dauer Tg.	II. Anfall: Höchstzahl der Spirochäten	Intervall Tage	III. Anfall: Dauer Tage	III. Anfall: Höchstzahl der Spirochäten	Lebensdauer nach Reinfektion Tage	
I 104 a	Rezidiv 90 b_2	++	$2 \times {}^1/_{400}$	3. u. 7.	9. Tg. n. 1. Inj.	Ausg.	neg.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	17	
104 b	dgl.	++	dgl.	3. u. 7.	dgl.	„	„	.	.	.	.	.	.	.	.	.	4	
99 a	Rezidiv 83 a_3	+++	„	3. u. 7.	„	„	„	.	Am 22. Tage eine zweifelhafte Spirochäte								23	
99 b	dgl.	+ w.	„	3. u. 7.	„	„	pos.	5	2	+ w.	.	.	.	.	.	.	7	
166 a	Rezidiv 90 b	+++	${}^1/_{400}$	3.	15.	„	neg.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	7	
166 b	dgl.	++	„	3.	15.	„	„	.	.	.	.	.	.	.	.	.	10	
182 a	„	+++	„	3.	7.	„	„	.	.	.	.	.	.	.	.	.	3	
182 b	„	+++	„	3.	7.	„	pos.	4	1	+ s. w.	3	3 (?)	+ w.	Nicht weiter untersucht			81	
II 2 b	Rezidiv 155 b	+++	„	4.	12.	„	„	4	3	++	.	.	.	.	.	.	10	
10 a	dgl.	+++	„	3.	11.	„	„	0	4	+++	.	.	.	.	.	.	9	Durch einmal. Filtration „gereinigter“ Stamm 155 b
10 b	„	+++	„	3.	11.	„	„	0	4	+++	7	3 (?)	+++	.	.	.	15	dgl.
30 a	„	Krisis + s. w.	„	4.	6.	„	„	6	2	+ w.	.	.	.	.	.	.	8	Durch dreimal. Filtration „gereinigter“ Stamm 155 b
30 b	„	Krisis + w.	„	4.	6.	„	neg.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	27	dgl.
39 a	Rezidiv 175 a	+++	„	2.	14.	„	pos.	0	5	+++	6	2	+ w.	6	1	+ s. w.	42	Durch einmal. Filtration „gereinigter“ Stamm 175 a
39 b	dgl.	+++	„	2.	14.	„	„	0	7	+++	.	.	.	.	.	.	14	dgl.
44 b	„	++	„	2.	12.	„	„	0	4	+++	.	.	.	.	.	.	28	„
45 a	„	+++	„	3.	11.	„	„	2—3	2	+++	5	1	+ w.	Vom 35. Tage ab nicht mehr untersucht			60	Durch zweimal. Filtration „gereinigter“ Stamm 175 a
45 b	„	+++	„	3.	11.	„	„	6	5	+++	1	2	+ w.	.	.	.	14	dgl.
53 a	Rezid. Arsalyt	++	„	2.	12.	„	„	7	2	+ w.	9	1	+ w.	4	1	+ w. Vom 30. Tage n. mehr unters.	51	
53 b	Rezid. Arsalyt	+++	${}^1/_{400}$	2.	12.	Ausg.	neg.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	10	
69 a	dgl.	+++	„	4.	13.	„	„	.	.	.	.	.	.	.	.	.	10	
69 b	„	++++	„	4.	13.	„	pos.	8	3	++	.	.	.	.	.	.	15	
93 a	Rezidiv 90 b_2	+++	„	4.	11.	„	„	4	1	+ s. w.	.	.	.	.	.	.	6	
94 a	Rezidiv 83 a_3	+++	„	3.	11.	„	„	3	3	+ w.	4	1	+ s. w.	.	.	.	15	
94 b	dgl.	+++	„	3.	11.	„	neg.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	15	
95 a	Rezidiv 175 a	+++	„	3.	11.	„	pos.	4	1	+ w.	.	.	.	Vom 30. Tage ab nicht mehr untersucht			lebt	s. II 45 a b
95 b	dgl.	++	„	3.	11.	„	„	4	1	+ w.	.	.	.	.	.	.	19	s. II 45 a b
97 a	Rezid. Arsalyt	+++	„	3.	11.	„	„	9	3	+ s. w.	4	3	+	.	.	.	29	
97 b	dgl.	+++	„	3.	11.	„	„	4	1	+ w.	.	.	.	.	.	.	27	
98 a	Rezidiv 175 a	+++	„	3.	11.	„	„	3	3	++	.	.	.	.	.	.	22	s. II 39 a b, 44 b
98 b	dgl.	+++	„	3.	11.	„	„	5	1	+ s. w.	.	.	.	.	.	.	29	s. II 39 a b, 44 b
101 a	Rezidiv 83 a_3	+++	„	3.	11.	„	„	4	1	+ s. w.	6	1	+ s. w.	6	4	+ s. w.	24	
102 a	Rezidiv 175 a	++	„	3.	11.	„	neg.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	6	s. II 39 a b, 44 b
102 b	dgl.	+ w.	„	3.	11.	„	„	.	.	.	.	.	.	Vom 30. Tage ab nicht mehr untersucht			39	s. II 39 a b, 44 b
IV 117	Rezidiv IV 11	+++	„	3.	8.	„	pos.	4	3	+++	6	2	++	.	.	.	16	
120	dgl.	+++	„	3.	8.	„	„	0	1	+ s. w.	.	.	.	.	.	.	1	
V 11 a	Rezidiv 175 a	++	„	2.	12.	„	neg.	.	.	.	.	.	.	Vom 29. Tage ab nicht mehr untersucht			lebt	
12 a	dgl.	+++	„	2.	12.	„	pos.	3	1	+	8	3	+	.	.	.	16	
12 b	„	++	„	2.	12.	„	neg.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	17	
29	Rezidiv IV 171	+++	„	2.	8.	„	pos.	4	.	+ s. w.	5	1	+ w.	Vom 19. Tage ab nicht mehr untersucht			lebt	
31	dgl.	+++	„	2.	8.	„	„	8	1	+ s. w.	3	1	+ s. w.	4	1	+ w. nicht weiter untersucht	„	
32	dgl.	+++	„	2.	8.	„	neg.	.	.	.	.	.	.	Vom 19. Tage ab nicht mehr untersucht			„	
37	Rezid. Arsalyt	+++	„	2.	8.	„	„	.	.	.	.	.	.	dgl.			„	
38	dgl.	+++	„	2.	8.	„	„	.	.	.	.	.	.	„			„	
39	„	+++	„	2.	8.	„	pos.	4	1	+ s. w.	5	1	+ w.	3	2	++ nicht weiter untersucht	„	
VI 7 b	Rezidiv 138 b	+++	„	2.	5.	„	neg.	.	.	.	.	.	.	Vom 26. Tage ab nicht mehr untersucht			„	
8 a	dgl.	+++	„	2.	5.	„	pos.	3	2	+++	3	1	+ w.	Vom 32. Tage ab nicht mehr untersucht			„	
8 b	„	+++	„	2.	5.	„	neg.	.	.	.	.	.	.	dgl.			„	
9 a	„	+++	„	2.	5.	„	„	.	.	.	.	.	.	dgl. vom 26. Tage ab			„	
13 a	Rezidiv V 159	++	„	2.	7.	„	neg.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2	durch einmalige „Filtration gereinigter“ Stamm 159
13 b	dgl.	+	„	2.	7.	„	pos.	0	2	+	.	.	.	.	.	.	2	durch einmalige „Filtration gereinigter“ Stamm 159
14 a	„	++	„	2.	7.	„	„	0	4	+++	.	.	.	.	.	.	4	durch einmalige „Filtration gereinigter“ Stamm 159
14 b	„	++	„	2.	7.	„	„	15	1	+ s. w.	.	.	.	Vom 34. Tage ab nicht mehr untersucht			lebt	durch einmalige „Filtration gereinigter“ Stamm 159

für das Wahrscheinlichste, daß er sich so vollzieht, daß schon im Verlauf der künstlich, d. h. durch den Heilungsvorgang hervorgerufenen oder der spontan entstehenden Krisis eine Umwandlung der Spirochäten stattfindet, und daß hierbei gleichzeitig mehrere verschiedene Modifikationen entstehen können, die dann die Bildung der entsprechenden, scheinbar multivalenten Antikörper hervorrufen. Der Unterschied bei den behandelten und unbehandelten Tieren würde dann lediglich darin beruhen, daß bei den einen zur Ausnahme wird, was bei den anderen Regel war. Wir bewegen uns mit dieser Vorstellung durchaus auf dem Boden Ehrlichscher Anschauungen, nach denen ja neben der direkten parasitiziden Wirkung der durch das Chemikale ausgelöste Ictus immunisatorius ein wesentlicher Bestandteil des Heilungsvorganges ist.

Uebrigens zeigten alle Rezidivstämme das oben beschriebene Verhalten, gleichgültig, ob sie einem Spontanrezidiv entstammten, oder nach medikamentöser Behandlung entstanden waren. Auch war es gleichgültig, ob wir die Behandlung der zu reinfizierenden Mäuse mit Silbersalvarsan oder mit Sulfoxylat (mit oder ohne Kombination mit Quecksilber) vornahmen (Tabelle IV).

Es war nun weiter zu untersuchen, wie die Rezidivspirochäten sich bei der umgekehrten Versuchsanordnung verhielten, d. h. dann, wenn wir den frisch gewonnenen Rezidivstamm auf normale Mäuse verimpften, diese behandelten und den Ausgangsstamm zur Reinfektion verwendeten (Tabelle V). Hier zeigte sich — abgesehen von einem häufigen Fehlen der Virulenzabschwächung — das gleiche Ergebnis, wie wenn Ausgangsstamm auf Ausgangsstamm geimpft worden wäre. Die Rezidivstämme mußten also eine Antigenkomponente enthalten, die mit dem Ausgangsantigen identisch war. Nur bei 3 Versuchen war das Resultat ein anderes. Hier waren die Rezidivstämme nicht sofort auf normale Tiere verimpft, sondern sie hatten zunächst Mäuse passiert, die Antikörper gegen den Ausgangsstamm enthielten. Bei diesen drei Versuchen entwickelte sich der Ausgangsstamm in den mit dem „filtrierten" Rezidivstamm vorbehandelten Tieren ebenso unbehindert wie bei den Kontrollen. Es hatte also scheinbar ein reiner Rezidivstamm vorgelegen. Auch hier fielen jedoch einzelne Mäuse aus, wobei offenbar gleiche Vorgänge eine Rolle spielen, wie sie oben vermutungsweise dargestellt worden sind.

Das Verhalten zweier dieser gereinigten Rezidivstämme wurde weiter verfolgt. Einer (Stamm 155 b) wurde hintereinander durch 3 zur gleichen Zeit mit dem Ausgangsstamm vorbehandelte Mäuse geschickt, so zwar, daß er in der ersten Passage am 7., in der 2. am 9., in der 3. am 12. Tage nach der Heildosis einverleibt wurde. Von der 1. und 3. Maus wurde auf je 2 normale Tiere abgeimpft. Diese wurden dann behandelt und mit dem Ausgangsstamm nach 11 bzw. 6 Tagen reinfiziert. Der von der 1. Maus abgezweigte Stamm

Tabelle VI.
Filtration des Rezidivstammes 155 b.

Tag	Maus 163 a	Maus 163 b	Maus 161 a	Maus 161 b	Maus 160 a	Maus 160 b
1. 3.	Infiziert mit Ausg.-Stamm Am 3. Tag bei +++ bzw. ++ behandelt mit Silbersalvarsan $^1/_{400}$		wie 163 ab		wie 163 ab	
10.	Am 7. Tage nach Behandlung reinfiziert mit Rezidivstamm 155 b (erstes Rezidiv nach Sulfoxylatbehdlg. des Ausg. Stamms)		.		.	
11.	+ s. w.	+ s. w.	.		.	
12.	+ w.	+	Am 9. Tage nach Behandl. reinfiziert aus M. 163 b		.	
13.	++	getötet, inf. in 161 ab	+ s. w.	+ s. w.	.	
14.	+	.	+ w.	+	.	
15.	—	.	+	++ inf. in 160 ab	Am 12. Tage nach Behandl. reinfiziert aus M. 161 b	
16.	—	.	++	+++	—	—
17.	—	.	+ w.	—	+ s. w.	—
18.	—	.	—	tot	+ w.	+ w.
19.	—	.	—	.	+ w.	++
20.	.	.	.	.	.	++
21.	+ s. w.	.	tot	.	+	.
22.	+ s. w.	.	.	.	—	—
23.	—	.	.	.	—	—
24.	—	.	.	.	tot	—
25.	+ s. w.	.	.	.	.	—
26.	+ w.	.	.	.	.	usw. negativ

Prüfung des Rezidivstammes 155 b auf Ausgangsantigen nach

Tag	einmaliger Filtration		Tag	dreimaliger Filtration	
	Maus 10 a	Maus 10 b		Maus 30 a	Maus 30 b
1.	infiziert mit St. 155 b (aus M. 163 b)		1.	infiziert mit St. 155 b (aus M. 160 b)	
2.	+ w.	+ w.	2.	+ s. w.	+ w.
3.	++	++	3.	.	.
4.	+++	+++	4.	+++	+++
	Silbersalvarsan $^1/_{400}$		5.	+ s. w.	+ w.
				Silbersalvarsan $^1/_{400}$	
15.	Reinfiziert mit Ausgangsstamm am 11. Tage nach Behandlung		11.	Reinfiziert mit Ausgangsstamm am 6. Tage nach Behandlung.	
16.	+ w.	+ w.	12.	—	—
17.	+ w.	++	13.	—	—
18.	+++	+++	14.	—	—
19.	+	++	15.	—	—
20.	—	—	16.	—	—
21.	—	—	17.	.	—
22.	—	—	18.	+ w.	—
23.	.	.	19.	+ w.	—
24.	—	—	20.	tot	—
25.	tot	—	21.	.	usw. negativ tot am 29. Tag nach Reinfektion
26.	.	—			
27.	.	+ w.			
28.	.	++			
29.	.	+++			
30.	.	.			
31.	.	tot			

hatte keine Antikörper gegen den Ausgangsstamm gebildet, während der von der 3. Maus gewonnene sie zeigte (Tabelle VI). Der Versuch war also gerade umgekehrt ausgefallen, wie bei seiner Anlage erwartet war. Erwartet war, daß durch die wiederholte Passage durch Immunmäuse eine Vernichtung der etwa dem Stamm noch beigemischten Ausgangsantigene oder eine Umwandlung derselben stattfinden würde. Das Gegenteil war eingetreten. Leider ist der Versuch nicht eindeutig, sowohl wegen der geringen Zahl der verwendeten Tiere als vor allem deswegen, weil die Behandlung der aus Maus 3 infizierten Tiere erst im Moment der Krise einsetzte. Wir können aber nicht wissen, ob hier nicht zufällig das Ausgangsantigen erst während der Krise neu entstanden war.

Der andere Stamm (175a), der aus dem 2. Spontanrezidiv des Rezidivstammes $83a_3$ gewonnen war, wurde zunächst durch eine Maus geschickt, die mit einem anderen Rezidivstamm ($90b_2$) vorbehandelt war und dann in 2 Passagenreihen weitergeführt. Die eine ging durch normale Mäuse, die andere zunächst noch durch eine mit dem Mutterstamm ($83a_3$) vorbehandelte Maus, dann in normalen Tieren weiter. Von der ersteren zeigte die 1. und 2. Normalpassage einen reinen Stamm mit Rezidivantigen, während die 8. schon wieder die Ausgangskomponente aufwies. Da die 7. mit der 3. identisch war, konnte der Umschlag nur zwischen der 2. und 3. oder der 7. und 8. erfolgt sein. In der Parallelpassage hatte bereits die 1. Normalmaus das Ausgangsantigen. Ebenso war es in der 4. nachweisbar. Jetzt wurde der Stamm erneut durch eine Maus geschickt, die mit dem Ausgangsstamm vorbehandelt war. Trotzdem enthielt er nach 2 weiteren Normalpassagen das Ausgangsantigen und obgleich er noch einmal eine ebenso vorbehandelte Maus passierte, hatte er sich 12 Passagen weiter zum Ausgangsstamm zurückgebildet. Dasselbe war in einer Zweigpassage eingetreten und ereignete sich schließlich auch in der 1. Passagenreihe, bei der Nr. 16 noch die Rezidivkomponente enthalten hatte.

Nach diesen Versuchen sind wir berechtigt, zu sagen: die von unserem Recurrensstamm gewonnenen Rezidivstämme erweisen sich bei Ueberimpfung in normale Mäuse als Gemische von Ausgangs- und Rezidivantigen und haben die Neigung, sich in den Ausgangsstamm zurückzuverwandeln. Es gelang zwar, durch Filtertiere vorübergehend reine Rezidivstämme zu erzeugen, aber auch diese wurden schließlich wieder zum Ausgangsstamm.

Das Mißlingen der Reinigung von Mischstämmen, wie es sich im vorliegenden Falle darstellt, kann zwei Gründe haben. Es kann darauf beruhen, daß der Stamm zwar gereinigt wird, aber immer wieder sofort zurückschlägt, sobald der Zwang der Antikörper fortfällt. Es kann aber auch darin begründet sein, daß die als Filter dienenden Mäuse

die zur Abtötung oder Umbildung der Spirochäten erforderlichen Stoffe nicht oder nicht in genügender Menge besaßen. Der erstere Fall läßt wieder an einen Zustand denken, der den oben erwähnten Vorstellungen Ehrlichs von den mehrfachen Rezeptoren gewisser Parasiten (Plurionen) nahe kommt. Im anderen Fall taucht das von Rosenthal aufgestellte Problem auf von der Sonderstellung der rezidivbildenden Antikörper. Wir sind diesen Dingen vorderhand nicht weiter nachgegangen. Daß Rezidivmischstämme schließlich wieder dem Ausgangsstamm völlig gleichen, haben wir jedoch noch mehrfach bestätigen können. Wir sehen in dieser Neigung den Grund für die feststehende Tatsache, daß der Ausgangsstamm in Tieren, die mehrere Anfälle überstanden haben, niemals angeht.

Es ergibt sich hier die theoretische Folgerung, daß innerhalb der Passagenfolge eines ursprünglich reinen Rezidivstamms das Auftreten des Ausgangsantigens sich dadurch zu erkennen geben muß, daß die Spirochäten der späteren Passagen in Mäusen, die mit dem reinen Stamm infiziert und geheilt sind, sich unbehindert entwickeln, und daß dieser Vorgang nur an einer ganz bestimmten Stelle der Passagenreihe erkennbar sein muß, falls der Rückschlag plötzlich einsetzt. Wir sind dieser Erscheinung nicht begegnet, sind aber deswegen nicht imstande, ihr Vorkommen zu leugnen, da wir nur eine geringe Zahl von Versuchen in dieser Richtung anstellten.

Wir haben weiter geprüft, ob die erhaltenen Rezidivstämme auch untereinander Verschiedenheiten zeigen und diese Frage bejahen können. Wir stellten fest, daß wenigstens drei voneinander verschiedene Modifikationen vorkommen. Offen müssen wir vorläufig die Frage lassen, ob mehr nicht vorkommen können. Folgende Tatsachen sprechen aber dafür, daß ihre Zahl keine eng begrenzte ist. Obige Immunitätsregel, daß Tiere nach mehreren Anfällen für die Nachinfektion nicht mehr empfänglich sind, gilt nur für den Ausgangsstamm, nicht für die Rezidivstämme, wenigstens nicht für alle. Häufig sieht man zwar auch bei der Nachimpfung mit diesen völlige Immunität, aber in anderen Fällen fehlt sie, oder sie zeigt sich nur in ganz besonderer Weise. So ergab sich, daß ein Rezidivstamm IV/11 (1. Spontanrezidiv aus Ausgangsstamm) sich noch in Mäusen zu entwickeln vermochte, die wenigstens 2, ja 3 Anfälle gehabt hatten, selbst in solchen, die bei Nachimpfung mit dem Ausgangsstamm immun gewesen waren. Zum Teil fand die Entwicklung zunächst in genau der gleichen Weise statt wie bei normalen Tieren. Ein Unterschied gegenüber diesen zeigte sich erst später, indem bei den meisten Mäusen Rückfälle ausblieben. Etwas Aehnliches beobachteten wir noch bei zwei anderen Rezidivstämmen, nur entwickelten sich bei diesen die Spirochäten unter den Anzeichen beträchtlicher Abschwächung. Uebrigens ging der Stamm IV/11 später in

Immunmäusen nicht mehr an und hat sich inzwischen zum Ausgangsstamm zurückgebildet[1]).

Diese Feststellung erlaubt in Zusammenhang mit dem bisher Mitgeteilten in mehrfacher Richtung Schlüsse. Zunächst ergibt sich daraus, daß die Rezidivstammbildung nicht in von vornherein feststehender Reihenfolge vor sich geht. Weiter dürfen wir aus ihr entnehmen, daß nicht stets die gleichen Modifikationen gebildet werden, mithin auch daß die Zahl der möglichen Modifikationen größer ist als die Zahl der durchschnittlich beobachteten Rezidive. Daß trotzdem gewöhnlich der Recurrens nach einer beschränkten Zahl von Rückfällen sein Ende findet, liegt unseres Erachtens in erster Reihe daran, daß die Spirochäten bei ihrer Umwandlung zugleich eine Abschwächung erfahren, die in der Regel um so ausgeprägter ist, je mehr Anfälle vorausgegangen sind. Das gibt sich sowohl bei der Beobachtung des Krankheitsablaufs im Einzelindividuum zu erkennen, wie es auch darin ausgeprägt ist, daß die Rezidivstämme bei Ueberpflanzung in normale Tiere vielfach eine geringere Virulenz zeigen als der Ausgangsstamm. Schwankungen der Virulenz kommen zwar auch bei diesem vor, aber gerade in der Zeit, die die Grundlage für unsere Behauptungen abgibt, war sie eine recht hohe.

Wir haben bereits angedeutet, daß wir geneigt sind, diese Abschwächung für den äußeren Ausdruck des Vorgangs zu halten, den Morgenroth als Depressionsimmunität bezeichnet, und glauben gezeigt zu haben, daß sie mit der Persistenz lebender Erreger nichts zu tun hat. Aus dem eben Mitgeteilten ist ersichtlich, daß diese „Depression der Virulenz“ eine Zeitlang weitervererbt wird. Wir lassen dahingestellt, ob diese Veränderung stets mit einer Umbildung des antigenen Vermögens verknüpft ist und ob sie auf dieselben spezifischen Ursachen zurückzuführen ist.

Die Beobachtungen bei der Reinfektion spontan ausgeheilter Mäuse mit Rezidivstämmen sprechen aber doch auch dafür, daß die Abänderungsmöglichkeiten nicht unbeschränkt sind. Wenigstens läßt sich so die Tatsache am einfachsten erklären, daß dabei, obgleich der Stamm sich zunächst unbehindert entwickelt, weitere Anfälle ausbleiben. Ob diese Beschränkung letzten Endes darin beruht, daß zu weiteren Umbildungen die Anlage fehlt, oder darin, daß trotz vorhandener Anlagen die Ausbildung derselben unterbleibt — etwa weil die Gegenwart einer

1) Diese Ergebnisse widersprechen nur scheinbar denjenigen, die R. Weichbrodt (Deutsche med. Wochenschr., 1920, S. 678) erhalten hat, als er Mäuse, die mit Spirochäten aus dem ersten oder zweiten Anfall infiziert und spontan geheilt waren, mit anderen Rezidivspirochäten nachinfizierte. Die Nachimpfung verlief stets ergebnislos. Wie oben mitgeteilt, haben wir in vielen Fällen das gleiche Resultat gehabt. Weitere Untersuchungen zeigten aber, daß diese Befunde keine allgemeine Gültigkeit haben.

größeren Zahl verschiedenartiger Antikörper sie verhindert —, muß unentschieden bleiben. Uebrigens stimmen diese Beobachtungen gut mit dem überein, was über den Verlauf des Recurrens in einer dauernd durchseuchten Bevölkerung bekannt ist. So erkranken Eingeborene in durchseuchten Gegenden Ostafrikas häufig nur mit einem einzigen Anfall (Kudicke).

Eine Reihe von Fragen bleibt noch zu klären. Wir nennen als die theoretisch wichtigste das Verhalten der Rezidivspirochäten in den Ueberträgern, als die praktisch interessanteste ihr Verhalten gegenüber den Arzneimitteln. Nächstdem bleibt noch zu untersuchen, welche Stoffe für die Rezidivstammbildung verantwortlich sind und wie wir uns die Entstehung mancher Varietäten des Recurrens, wie sie z. B. beim europäischen Recurrens bei ein und derselben Epidemie in Erscheinung treten, zu denken haben, ob diese Varietäten nicht lediglich als Rezidivstämme anzusprechen sind, die vielleicht ihre Eigentümlichkeit nach Aufenthalt im Ueberträger besser bewahren als bei fortlaufender künstlicher Passage durch die gleiche Warmblüterart. Die bei der europäischen, amerikanischen und afrikanischen Varietät des Recurrens beobachteten Unterschiede sind, wie die Untersuchungen von Novy und Knapp, Uhlenhuth und Haendel, C. Fränkel, Manteufel, Kolle und Schatiloff, sowie Schellack gezeigt haben, allerdings so konstant, daß sie so kaum erklärt werden können. Daß das Vorkommen von Rezidivstämmen sich mit den Immunitätserscheinungen beim Recurrens gut vereinigen läßt, glauben wir hinreichend bewiesen zu haben.

Literatur.

1) Braun, H., und Teichmann, E., Versuche zur Immunisierung gegen Trypanosomen. Jena, G. Fischer, 1912.
2) Ehrlich, P., Ueber Partialfunktionen der Zelle. Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 5.
3) — Röhl, W., und Gulbranson, R., Ueber serumfeste Trypanosomenstämme. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therapie, Bd. 3, 1909, S. 296.
4) Franke, E., Therapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung. Inaug.-Diss. Gießen, 1905.
5) Fränkel, C., Ueber die Spirillen des Zeckenfiebers. Münch. med. Wochenschr., 1907, S. 201.
6) — Unterschiede zwischen den einzelnen Formen des Zeckenfiebers. Med. Klinik, 1907, S. 928.
7) — Untersuchungen über die Spirillen des europäischen Recurrensfiebers. Berl. klin. Wochenschr., 1907, S. 681.
8) Gonder, R., Versuche über Immunität bei Spironema gallinarum. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 18, 1914, Beiheft 7.
9) — Spironemacea beim Menschen. Die Rückfallfieberspironemen. In: von Prowazek, Handbuch der pathogenen Protozoen, Bd. 2, S. 715. Leipzig 1914/20.
10) Jancso, N., Experimentelle Untersuchungen der Rezidive des Rückfallfiebers. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 81, 1918, S. 457.
11) Kleine, F. K., und Möllers, B., Ein für Trypanosoma Brucei spezifisches Serum und seine Einwirkung auf Trypanosoma gambiense. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 52, S. 229.
12) Kolle, W., und Schatiloff, P., Untersuchungen über Komplementbindung bei Recurrenserkrankungen des Menschen und experimenteller Recurrensspirochätose der Mäuse und Ratten. Deutsche med. Wochenschr., 1908, S. 1176.

13) Kudicke, R., Beiträge zur Biologie der Trypanosomen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 61, 1911, S. 113.
14) Laveran, A., et Mesnil, F., Le traitement et la prévention du Nagana. Annales Inst. Pasteur, T. 16, 1902, p. 785.
15) Levaditi, C., et Roché, J., Immunisation des spirilles de la tickfever contre les anticorps. Mécanisme de la rechute. Compt. rend. Soc. Biol., T. 62, 1907, p. 815.
16) — et Mutermilch, St., Le mécanisme de la création des variétés de trypanosomes résistant aux anticorps. Compt. rend. Soc. Biol., T. 68, 1909/II, p. 49.
17) — et Mc Intosh, J., Mécanisme de la création de races de trypanosomes résistantes aux anticorps. Bull. Soc. Path. exot., T. 3, 1910, p. 368.
18) — et Stanesco, V., Immunisation des spirilles par action des anticorps in vitro. Bull. Soc. Path. exot., T. 3, 1910, p. 353.
19) Manteufel, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Recurrensspirochäten und ihrer Immunsera. Arb. a. d. kais. Gesundheitsamt, Bd. 27, 1908, S. 327.
20) — Weitere Untersuchungen über Rückfallfieber. Ebenda, Bd. 29, 1908, S. 337.
21) Martini, E., Untersuchungen über die Tsetsekrankheit zwecks Immunisierung von Haustieren. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 50, 1905, S. 1.
22) Massaglia, Des causes des crises trypanolytiques et des rechutes qui les suivent. Compt. rend. Acad. Sciences, T. 145, 1907, p. 687.
23) Mesnil, F., et Brimont, E., Sur les propriétés de races de trypanosomes résistantes à l'atoxyl et aux sérums. Compt. rend. Soc. Biol., T. 64, 1908/I, p. 637.
24) — — Sur les propriétés protectrices du sérum des animaux trypanosomiés. Races résistantes à ces sérums. Annales Inst. Pasteur, T. 23, 1909, p. 219.
25) Morgenroth, J., Biberstein, H., und Schnitzer, R., Die Depressionsimmunität. Studien über Superinfektion mit Streptokokken. Deutsche med. Wochenschr., 1920, S. 337.
26) Neumann, R., Zur Kenntnis der Immunität bei experimenteller Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 69, 1911, S. 109.
27) Novy, F. G., and Knapp, R. E., Studies on Spirillum Obermeieri. Journ. of Infect. Diseases, Vol. 3, 1906, p. 291.
28) Ritz, H., Ueber Rezidive bei experimenteller Trypanosomiasis. Deutsche med. Wochenschr., 1914, Nr. 27.
29) — Ueber Rezidive bei experimenteller Trypanosomiasis II. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 20, 1916, Heft 17.
30) Rosenthal, F., Untersuchungen über die Genese des Rezidivs bei experimenteller Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 74, 1913, S. 489.
31) Rouget, J., Contribution à l'étude du trypanosome des mammifères. Annales Inst. Pasteur, T. 10, 1896, p. 716.
32) Schellack, C., Morphologische Beiträge zur Kenntnis der europäischen, amerikanischen und afrikanischen Recurrensspirochäten. Arb. a. d. kais. Gesundheitsamt, Bd. 27, 1908, S. 364.
33) Schilling, Zweiter Bericht über die Surrakrankheit der Pferde und Rinder im Schutzgebiet Togo. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 31, 1902, S. 452.
34) Uhlenhuth und Haendel, Vergleichende Untersuchungen der in Afrika, Amerika und Europa vorkommenden Recurrenserkrankungen. Arb. a. d. kais. Gesundheitsamt, Bd. 26, 1907.

Nach Drucklegung vorstehender Arbeit erhielten wir Kenntnis von einer Arbeit von H. Toyoda, „Ueber die Serumfestigkeit der Recurrensspirochäten und die Heilung dieser Krankheit", Kitasato Archives of Experimental Medicine, Vol. 4, 1920, No. 1. Es ist uns nicht mehr möglich, auf diese Arbeit einzugehen. Wir begnügen uns mit der Feststellung, daß unsere unabhängig gewonnenen Befunde und Deutungen mit denen des genannten Autors im großen und ganzen gut übereinstimmen.

Ueber das Verhalten säurefester sogenannter saprophytischer Bakterien nach längerem Verweilen im Warmblüterorganismus

Von

W. Kolle, H. Schloßberger und **W. Pfannenstiel**

Mit 1 Tafel

Die Tierpathogenität der sogenannten saprophytischen säurefesten Bakterien ist im Laufe der Zeit von einer größeren Anzahl von Forschern im Anschluß an die Arbeiten von Petri, L. Rabinowitsch [1], Obermüller [1, 2], Hormann und Morgenroth [1, 2], M. Tobler eingehend studiert worden. Diese Autoren konnten in der Marktmilch und Marktbutter fast regelmäßig Bakterien nachweisen, die sich morphologisch von echten Tuberkelbacillen nicht unterscheiden ließen und die, wie Petri als erster durch Verimpfung derartiger in Milch und Butter enthaltener säurefester Bakterien an Meerschweinchen feststellen konnte, imstande sind, tuberkuloseähnliche Veränderungen zu erzeugen. Gleiche Befunde konnten bei Meerschweinchen aber auch nach der Injektion anderer saprophytischer säurefester, aus Gras, Mist, Trompeten etc. gezüchteter Bakterien gemacht werden. Es sei hier namentlich an die Arbeiten von A. Moeller [1—4], O. Lubarsch [1], G. Mayer [1, 2] und Korn [1—3], Hölscher [1—4], J. Karlinski, I. Barannikow [1, 2], Kaiser, A. Aujeszky [1, 2], A. Borrel, Orth und Rabinowitsch, F. Klemperer [1, 2, 4], B. Lange erinnert. Die Studien der letztgenannten Autoren beziehen sich vor allen Dingen auf den Nachweis von Unterschieden zwischen echten Tuberkelbacillen und den verschiedenen säurefesten Saprophyten hinsichtlich der durch sie bedingten pathologisch-anatomischen Veränderungen und ihrer Virulenz für den tierischen Organismus (Meerschweinchen, Kaninchen). Wir wollen hier nicht auf die Einzelheiten der Ergebnisse, die diese Autoren erzielt haben, näher eingehen. Hinsichtlich der hauptsächlichsten pathologisch-anatomischen Resultate der früheren Untersucher sei auf die Arbeit von R. Jaffé, die sich mit der Besprechung der bei den Tieren unserer großen Versuchsreihen erhobenen histologischen Veränderungen befaßt, verwiesen.

Zusammenfassend möchten wir von den Ergebnissen der zitierten Arbeiten nur kurz folgendes hervorheben. Einmal haben die früheren Untersuchungen den einwandfreien Beweis erbracht, daß die meisten Stämme der säurefesten sogenannten saprophytischen Bakterien nach Einverleibung größerer Mengen von Reinkulturen bei empfäng-

lichen Versuchstieren Knötchenbildung in den inneren Organen hervorrufen und den Tod der Tiere herbeiführen. Manche dieser saprophytischen Kulturen zeigen hinsichtlich ihrer Tierpathogenität ein und dasselbe Verhalten, wie man es auch bei alten abgeschwächten Laboratoriumskulturen echter Tuberkelbacillen finden kann, die auch nur noch bei Verimpfung größerer Bakterienmengen Knötchenbildung in den Organen hervorrufen und so pathogen werden. Weiterhin wurde nachgewiesen, daß durch gleichzeitige Einverleibung von Butter oder anderen Fetten diese pathologischen Veränderungen in verstärktem Maße und unter besonders starker Vermehrung der Bakterien auftreten. Endlich hat sich ergeben, daß die histologischen Veränderungen, die durch die meisten dieser säurefesten Bakterien im Tierorganismus hervorgerufen werden, denen bei echter Tuberkulose außerordentlich ähnlich oder von ihnen überhaupt nicht zu unterscheiden sind. Es treten nämlich auch hier Epitheloidzellen, Langhanssche Riesenzellen und Verkäsung in der gleichen histologischen Anordnung, wie bei echter Tuberkulose auf.

Besonders wichtig sind die von Petri, G. Mayer[1, 2] und O. Lubarsch[1–3] gemachten Feststellungen. Lubarsch[1] konnte durch seine Untersuchungen, bei denen er säurefeste Bakterien, z. B. Timotheebacillen, ferner Moellers Mistbacillus oder Grasbacillus 2 oder Rabinowitchsche Butterbacillen in die Nieren oder in die Arterien von Kaninchen einbrachte, Veränderungen namentlich in den Nieren erzielen, die bei histologischer und mikroparasitologischer Untersuchung von echten Tuberkeln nicht unterschieden werden konnten. Wie die unter seiner Leitung von O. Schulze angestellten Untersuchungen mit saprophytischen Säurefesten ergeben haben, konnten in diesen Timotheepilztuberkeln auch dieselben Kolben- und Strahlenformen, wie sie z. B. nach intracerebraler Verimpfung von menschlichen und bovinen Tuberkelbacillen im Gehirn von Kaninchen ziemlich regelmäßig auftreten, nachgewiesen werden. Auch die Untersuchungen von G. Mayer[1, 2], der die verschiedenartigsten tuberkuloseähnlichen Saprophyten (Timothee- und Mistbacillen, Petri-, Rabinowitsch-, Rubnersche Butterbacillen, Fisch- und Hühnertuberkelbacillen) Meerschweinchen und Kaninchen mit Butter und Milch zusammen injizierte, haben besonders hinsichtlich der Timotheebacillen ergeben, daß unter der Wirkung dieser saprophytischen Bakterien echte riesenzellenhaltige im Zentrum verkäste Tuberkel im Gewebe gebildet werden.

Daraus ergibt sich nun aber, daß eine prinzipielle Abgrenzung der Gruppe der echten Tuberkelbacillen des Typus humanus und bovinus einerseits und dieser tuberkuloseähnlichen, unter der Bezeichnung der säurefesten Saprophyten zusammengefaßten Bakterien andererseits in bezug auf die pathologischen Veränderungen, die beide Gruppen im Meerschweinchenkörper erzeugen, nicht möglich ist. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß sich die typischen virulenten, schon in minimalsten Mengen krankmachend wirkenden Erreger der echten Menschen- und Rindertuberkulose als solche nicht im Tierversuch erkennen lassen. Wir wissen aber, daß es ursprünglich für Versuchstiere hochpathogene

echte Tuberkelbacillenstämme gibt, die z. B. durch länger dauernde Nährbodenpassage im Laufe der Jahre ihre tierpathogenen Eigenschaften verlieren, so daß schließlich nur noch bei Injektionen größerer Bakterienmengen ein positiver, oft sogar auf die Drüsen lokalisiert bleibender Impferfolg resultiert. Diese stark abgeschwächten echten Tuberkulosekulturen zeigen also hinsichtlich ihrer Tierpathogenität ein ganz analoges Verhalten, wie es nach den Untersuchungen der oben erwähnten Autoren auch gewöhnliche saprophytische Stämme aufweisen. Jedenfalls weisen alle diese Befunde auf einen nahen phylogenetischen Zusammenhang zwischen den säurefesten Saprophyten und den echten Tuberkelbacillen hin, wie ihn auch schon E. v. Behring sowie F. Klemperer[2], F. Herr[1] und andere angenommen haben.

Eine Streitfrage bildete von jeher die Stellung und ätiologische Bedeutung der sogenannten Kaltblütertuberkelbacillen und deren Beziehungen zu den Warmblütertuberkelbacillen bzw. zu den säurefesten Saprophyten. Ein Teil der Autoren, vor allem Weber und Taute, nehmen an, daß es sich bei diesen Kaltblüterstämmen um nichts anderes handelt, als um gewöhnliche säurefeste Saprophyten, wie sie im Moos, Schlamm usw. häufig vorkommen, daß dieselben mit der Nahrung in das Innere der Kaltblüterorganismen gelangen und sich dort, falls irgendein lokaler Krankheitsprozeß die Widerstandskräfte des betreffenden Körpers herabsetzt, ansiedeln und üppig vermehren können. Demgegenüber stehen aber doch die Mehrzahl der Untersucher (M. Potet, F. F. Friedmann[1–3], E. Küster, F. Klopstock und E. Seligmann und viele andere) auf dem Standpunkt, daß eine echte, durch säurefeste, an den Kaltblüterorganismus adaptierte und für diesen virulente Bakterien hervorgerufene Kaltblütertuberkulose vorkommt. Viele von diesen Autoren nehmen nun an, daß zwischen den Erregern der Warmblütertuberkulose einerseits und den Kaltblütertuberkelbacillen andererseits nahe verwandtschaftliche Beziehungen bestehen, die sie zum Teil sogar immunisatorisch zu verwerten versuchten. Sie begründen ihre Ansicht hauptsächlich durch den ihnen angeblich gelungenen Nachweis von Uebergangsformen und Zwischenstufen zwischen Warm- und Kaltblütertuberkulose. So konnten z. B. Auché und Hobbs[1–5] sowie Klimmer zeigen, daß die Virulenz von Warmblüterbacillen für Meerschweinchen durch Kaltblüterpassage ganz erheblich herabgesetzt wird, daß also mit den veränderten Lebensbedingungen eine Aenderung der tierpathogenen Eigenschaften verbunden ist. Dubard[1–3], Bataillon, Dubard und Terre[1, 2], Bertarelli und Bocchia, Dieudonné[1–3], Herzog[1, 2], Barlocco und Goggia, Sorgo und Süss, Klebs[1–5], Sanfelice glauben sogar den Nachweis erbracht zu haben, daß Säugetiertuberkelbacillen nach Verimpfung an Kaltblüter oder umgekehrt Kaltblütertuberkelbacillen durch mehrmalige Warmblüterpassage unter Umständen

sich an die veränderten Lebensbedingungen derart anzupassen imstande sind, daß von echten Umwandlungen von Kalt- und Warmblütertuberkelbacillen und umgekehrt gesprochen werden kann, daß also die verschiedenen Species von Tuberkelbacillen nichts anderes als Zustandsformen einer Art, die an bestimmte Tiergattungen angepaßt sind, darstellen.

Neuerdings konnten K. KAUFMANN sowie insbesondere G. SCHRÖDER derartige Befunde auch mit dem sogenannten FRIEDMANNschen Schildkrötentuberkelbacillus erheben. Durch Meerschweinchenpassage gelang es ihnen, diese Bacillen, die beim Meerschweinchen sonst nur nach Verimpfung größerer Mengen lokale tuberkuloseähnliche Veränderungen an der Impfstelle hervorrufen, derart in ihrer Virulenz zu steigern, daß hinsichtlich ihrer Pathogenität eine Unterscheidung von echten menschlichen Tuberkelbacillen nicht mehr möglich war. Daß der FRIEDMANNsche Stamm im Meerschweinchenkörper Veränderungen erleidet, haben auch die Untersuchungen von ANDERSON und STIMSON ergeben, die feststellen konnten, daß das ursprünglich rasche Wachstum der FRIEDMANNschen Bacillen schon durch eine einmalige Meerschweinchenpassage ganz erheblich verzögert wird.

Zu erwähnen wären in diesem Zusammenhang noch die Arbeiten CADIOT, GILBERT und ROGER[1–3], NOCARD, COURMONT und DOR, sowie von E. v. BEHRING, die auf Grund ihrer Tierversuche die Artgleichheit der Säugetier- und Hühnertuberkelbacillen annehmen. Es war ihnen nämlich durch entsprechende Tierpassagen die Ueberführung des einen Typus in den anderen gelungen.

Im Gegensatz zu den Angaben dieser Autoren, die auf Grund ihrer Befunde eine scharfe Trennung der säurefesten Bakterien in fest umrissene Unterarten ablehnen, die vielmehr das Bestehen von Uebergängen und die Möglichkeit von Umwandlungen annehmen, stehen andere Autoren, insbesondere O. LUBARSCH[1–3], F. HERR[1, 2], WEBER und TAUTE, G. MORIYA[1, 2], JANESCO und ELFER, sowie F. F. FRIEDMANN[4] auf dem Standpunkt, daß das Vorkommen derartiger Modifikationen, Variationen oder Mutationen nicht erwiesen sei. Vor allen Dingen bestreitet FRIEDMANN[4] auf das lebhafteste, daß seine sogenannten Schildkrötentuberkelbacillen, trotzdem sie nach seiner eigenen Angabe nichts anderes als „wundersam mitigierte“ humane Tuberkelbacillen darstellen, in ihrer Tierpathogenität sich ändern sollen.

In Anbetracht dieser widersprechenden Angaben über die Beziehungen zwischen den verschiedenen Gruppen der säurefesten Bakterien, den echten Tuberkelbacillen einerseits und den sogenannten säurefesten Saprophyten andererseits, erschien es uns angezeigt, diese Frage durch neue Versuche zu studieren. Von vornherein war ja unbedingt zu erwarten, daß ursprünglich saprophytisch lebende Mikroorganismen, wenn sie durch bestimmte Umstände, wie sie z. B. bei

der experimentellen Infektion mit großen Bacillenmengen gegeben sind, im Makroorganismus, z. B. im Meerschweinchenkörper, zur Ansiedlung und Vermehrung gelangen, durch diesen Aufenthalt, der doch zweifellos eine tiefgreifende Umwälzung ihrer Lebensgewohnheiten bedingen muß, Aenderungen irgendwelcher Art erfahren. Mit Recht weist O. BAIL darauf hin, daß „bei dem Versuch eines Organismus innerhalb des Funktionsraumes eines zweiten selbst zu funktionieren, notwendig Störungen des normalen Funktionsablaufes beider eintreten müssen, was man mit einer gewissen Drastik so ausdrücken kann, daß beide in einer Infektion vereinten Organismen krank werden müssen“, d. h. daß nicht nur der Bacillus den infizierten Körper, sondern daß auch dieser den Bacillus krank macht. Der Makroorganismus bedient sich zur Abwehr der Schädigung seiner Schutzstoffe, denen sich aber der Mikroorganismus, wie BAIL weiter ausführt, durch Veränderung seiner Funktionen, d. h. durch Anpassung an die veränderten Lebensbedingungen zu entziehen sucht. Wenn sich daher ursprünglich saprophytisch lebende Bacillen im lebenden Organismus trotz dessen Abwehrkräfte vermehren können — BAIL spricht in diesem Fall von Halbparasiten — wie dies nach den Angaben der oben erwähnten früheren Autoren, z. B. bei den säurefesten Butterbacillen der Fall ist, so ist die Annahme einer Adaption des Mikro- an den Makroorganismus zweifellos gerechtfertigt.

Nun wissen wir aber durch das Studium anderer Mikroorganismenarten — BAIL hat derartige Beispiele angeführt —, daß solche „halbparasitischen“ Bakterienarten, die nur eine bedingte Tierpathogenität, z. B. bei Verimpfung großer Dosen besitzen, im Gegensatz zu den reinen Saprophyten dadurch charakterisiert sind, daß sich ihre „Infektionstüchtigkeit“ durch entsprechende Tierpassagen steigern läßt. Die Annahme, daß solche säurefesten „Saprophyten“, welche, wie z. B. die aus Milch, Butter etc. gezüchteten Stämme, eine geringe Tierpathogenität besitzen, durch längeren Aufenthalt in einem geeigneten Tierorganismus eine Steigerung ihrer krankmachenden Eigenschaften erfahren können, ist daher außerordentlich naheliegend. Dafür sprechen vor allem auch die Untersuchungsergebnisse von KAUFMANN, SCHRÖDER, SANFELICE u. a., denen früher schon eine Virulenzerhöhung bei wenig pathogenen säurefesten Bakterien offenbar gelungen ist. Unwahrscheinlich ist es selbstverständlich, wie auch zum Teil aus dem Gesagten schon hervorgeht, daß alle die verschiedenen noch nicht näher klassifizierten Bakterienarten, die als „säurefeste Saprophyten“ in einer Gruppe zusammengefaßt werden, sich in dieser Hinsicht gleich verhalten. Zweifellos bestehen hier sehr große Unterschiede, und es ist sehr wohl anzunehmen, daß ein großer Teil der Stämme absolute Saprophyten sind, d. h. daß hier der Versuch einer Virulenzsteigerung durch Tierpassage nicht gelingt.

Während die früheren Autoren ihre Untersuchungen nur mit einzelnen Stämmen anstellten, standen uns für unsere Zwecke eine

größere Anzahl verschiedenartiger saprophytischer und tierpathogener säurefester Stämme zur Verfügung. Zu unseren Versuchen wählten wir zunächst die unten aufgeführten neun Kulturen aus, deren Verhalten beim längeren Verweilen im Warmblüter-, speziell im Meerschweinchenorganismus vergleichend von uns geprüft wurde. Einmal suchten wir auf diese Weise die Tierpathogenität der saprophytischen Säurefesten und der Kaltblütertuberkelbacillen für Warmblüter, speziell für Meerschweinchen, bei verschiedener Infektionsweise sowie in größeren Passagereihen zu studieren, um so weitere Anhaltspunkte für die Beziehungen derselben zu den echten Tuberkelbacillen des Typus humanus und bovinus zu gewinnen. Weiterhin suchten wir aber auch nach etwaigen biologischen Veränderungen, welchen diese Stämme durch das länger dauernde Verweilen im Meerschweinchenkörper unterworfen sind.

Unsere Versuche wurden mit folgenden säurefesten Bakterienstämmen ausgeführt:

1) S 1 Stamm Rabinowitsch aus Butter,
2) S 3, Stamm Korn aus Butter,
3) S 4, Timotheebacillus Moeller,
4) S 10, Säurefester Bacillus aus Harn,
5) Tb 10, Stamm Friedmann, sogenannter Schildkrötentuberkelbacillus,
6) Tb 12, Homogener menschlicher Tuberkulosestamm Arloing,
7) Tb 13, Hühnertuberkulose,
8) Tb 15, Stamm Piorkowski aus Schildkröten gezüchtet,
9) Tb 18, Froschtuberkulose, Stamm Küster.

Wir gingen in der Weise vor, daß wir größere abgewogene Mengen (20—80 mg) dieser Stämme, in physiologischer Kochsalzlösung emulgiert, an Meerschweinchen, die zuvor durch Tuberkulininjektionen auf Tuberkulosefreiheit geprüft worden waren, intraperitoneal oder subkutan verimpften. Es kam dadurch fast regelmäßig zur Ausbildung lokaler Knötchen. In einem Teil der Versuche wurde nun dieses bakterienhaltige Material, wie es z. B. auch K. Kaufmann, G. Schröder getan haben, von Tier zu Tier weiter übertragen. Es wurden zu diesem Zwecke die erkrankten Partien des Gewebes, in denen säurefeste Bakterien nachgewiesen werden konnten, unter aseptischen Kautelen herausgenommen, in einer sterilen Reibschale mit physiologischer Kochsalzlösung zerrieben und die derart erhaltene Emulsion an normale Versuchstiere subkutan oder intraperitoneal weiterverimpft. In einem anderen Teil der Versuche wurden die Bakterien nach jeder Meerschweinchenpassage wieder aus den Drüsen (Inguinal- bzw. Retrosternaldrüsen) oder aus den Knötchen, die sich in inneren Organen des erkrankten Tieres fanden, herausgezüchtet; die so erhaltenen Passagekulturen wurden dann frischen Tieren injiziert.

Abweichend von diesem Schema war unser Vorgehen beim Stamm S 4, bei dem wir zu den Passagen zunächst nicht Meerschweinchen, sondern Mäuse verwendeten. Die Mäuse der ersten Passage erhielten die Bacillen des Ausgangsstammes nicht eingespritzt, wurden vielmehr im Martinischen Inhalationsapparat durch Versprayen einer Bacillenemulsion infiziert.

Von den dieser Infektion erlegenen Tieren wurden weitere Mäuse intraperitoneal und von diesen dann Meerschweinchen durch Injektion von Organemulsionen infiziert.

Bei sämtlichen Passagereihen, die mit den oben aufgezählten Kulturen angelegt worden waren, mit Ausnahme des aus Harn gezüchteten säurefesten Saprophyten S 10, konnte nun in gleichmäßiger Weise eine Zunahme der Virulenz für Meerschweinchen festgestellt werden. Einhergehend mit einer stärkeren Vermehrung der Bakterien war eine raschere Ausbildung und Ausbreitung der pathologischen Veränderungen zu beoachten. Während bei den ersten Impfungen mit großen Mengen Reinkultur sich meist nur lokale Veränderungen, so z. B. nach interperitonealer Verimpfung Knoten im Netz ausbildeten, traten im Verlauf der Passagen immer mehr disseminierte Knötchen auch in den entfernteren Organen namentlich in den Lungen, sowie allgemeine Drüsenschwellungen, die als Ausdruck einer allgemeinen Infektion zu betrachten waren, auf. Makroskropisch näherte sich der Befund bei den meist spontan gestorbenen Tieren mit Zunahme der Passagen immer mehr dem Bild, wie es nach Einverleibung von echten Tuberkelbacillen zu beobachten ist[1]). Während nach der Verimpfung selbst von großen Mengen der Ausgangskultur und auch in den ersten Passagereihen die pathologischen Veränderungen bei einem Teil der Tiere sich spontan zurückbildeten, nahmen in den späteren Passagen die in inneren Organen auftretenden Veränderungen, an denen die Tiere regelmäßig zugrunde gingen, bei gleicher Zeitdauer progredient zu.

Nachfolgend sind einige unserer Protokolle, aus denen sich die von uns gewählte Versuchsanordnung ohne weiteres ersehen läßt, kurz wiedergegeben. Zu erwähnen wäre nur noch, daß von allen gestorbenen Tieren die Organe, insbesondere Drüsen, Lungen, Leber und Milz, sowie eventuell in anderen Organen, z. B. im Netz vorhandene Knötchen, einer eingehenden Untersuchung auf säurefeste Bakterien (Ausstrichpräparate) unterworfen wurden. Die Organe wichtiger Tiere wurden in Formalin eingelegt und histologisch weiterverarbeitet.

Tierpassage mit S 1.
(Butterbacillus Rabinowisch).

1. Passage*).

Meerschw.	175	80 mg	S 1	subkutan	† 54	(Inguinaldrüsen bohnengroß)
„	176	„	„	„	† 75	„ „
„	177	„	„	„	† 10	(interkurrent)
„	178	„	„	„	† 60	(wie Meerschweinchen 175)

*) † 20 bedeutet tot nach 20 Tagen etc.; die in Klammern aufgeführten Organe zeigten bei der Sektion ausgesprochene pathologische Veränderungen mit positivem Bacillenbefund.

1) Hinsichtlich der makroskopischen Befunde sei auf die Arbeit von R. Jaffé verwiesen.

2. Passage.

Meerschw.	651	Drüsenbrei	v. Meerschw.	175	subkutan	† 32 (Drüsen)
„	652	„	„	„	„	† 17 (interkurrent)
„	653	„	„	„	„	† 35 (starke Drüsenschwellung)
„	654	„	„	„	„	† 11 (interkurrent)

3. Passage.

Meerschw.	803	Drüsenbrei	v. Meerschw.	653	subkutan	† 25 (Netz, Milz, Drüsen)
„	804	„	„	„	„	† 16 (Drüsen)
„	805	„	„	„	„	† 24 (Milz, Drüsen)
„	806	„	„	„	„	† 37 (Drüsen, Milz, Leber, Lunge)

(Aus Drüse von Meerschweinchen 805 wurde Passagestamm S 1a gezüchtet)

4. Passage.

Meerschw.	975	Organbrei	v. Meerschw.	805	subkutan	† 22 (Milz, Netz, Drüsen)
„	976	„	„	„	„	† 118 (Milz, Lunge, Drüse)
„	977	„	„	„	„	† 101 (Bild der generalisierten Tuberkulose)
„	978	„	„	„	„	† 15 (Drüsen, interkurrent).

5. Passage.

Meerschw.	193	Drüsenbrei	v. Meerschw.	976	subkutan	† 48 (Milz, Netz, Drüsen, Lunge)
„	134	„	„	„	„	† 46 „ „ „ „
„	135	„	„	„	„	† 72 (Bild der generalisierten Tuberkulose)
„	136	„	„	„	„	† 32 (Milz, Netz, Drüsen)

Tierpassage mit S 3.
(Butterbacillus Korn II.)

1. Passage.

Meerschw.	167	50 mg	S 3	ip.	† 11 (interkurrent)
„	168	„	„	„	† 40 (Drüsen)
„	**169**	„	„	„	† 99 (Leber, Drüsen, Netz)

2. Passage.

Meerschw.	**741**	Organemulsion	v. Meerschw.	**169**	ip.	† 22 (Netz)
„	**742**	„	„	„	„	† 37 (Netz, Peritoneum, Lunge)
„	743	„	„	„	sk.	† 65 (general. Tuberk., Drüsen)
„	745	„	„	„	„	† 106 (general. Tuberk., Lunge)
„	746	„	„	„	„	† 196 (Lunge)

3. Passage.

Meerschw.	**819**	Netzemulsion	v. Meerschw.	**741**	ip.	† 19 (Netz, Leber, Milz)
„	820	„	„	„	„	† 19 (Netz)
„	821	„	„	„	„	† 25 (generalisierte Tuberk., Lunge, Milz, Netz Tb + — +++)
„	822	„	„	„	sk.	† 32 dgl.
„	823	„	„	„	„	† 37 „
„	824	„	„	„	„	† 32 „

4. Passage.

Meerschw.	945	Netzemulsion	v. Meerschw.	**819**	ip.	† 15 (Milz, Leber, Netz, Peritoneum Tb + — ++)
„	**946**	„	„	„	„	† 14 (Milz, Leber, Lunge, Netz)
„	947	„	„	„	sk.	† 25 (Drüsen)
„	948	„	„	„	„	† 35 (Lunge, Drüsen)

5. Passage.

Meerschw.	11	Netzemulsion	v. Meerschw.	946	ip.	† 11 (generalisierte Tuberkulose)
„	12	„	„	„	„	† 13 „ „
„	13	„	„	„	„	† 43 (schwerste Tuberkulose)
„	14	„	„	„	sk.	† 27 (generalisierte Tuberkulose)
„	15	„	„	„	„	† 21 (Milz, Drüsen)
„	16	„	„	„	„	† 46 (allgem. generalisierte Tuberk.)

Tierpassage mit S 4.
(Timotheebacillus Moeller.)

1. Passage.

Maus	1	S 4	inhaliert	† 12 (Lunge Tb +)
„	2	„	„	† 14 dgl.
„	3	„	„	† 23 (Milz, Lunge Tb +++)
„	4	„	„	† 27 (Lunge Tb ++)
„	5	„	„	† 74 (Lunge Tb ++, Leber Tb +)
„	**6**	„	„	† 54 (Lunge Tb ++)
6 Mäuse				† interkurrent

2. Passage.

Maus	1	Lungenbrei	v. Maus	Nr. **6**	ip.	† 14 (Milz, Leber)
„	2	„	„	„	„	† 15 (ausgefressen)
„	3	„	„	„	„	† 15 (Milz, Leber, Lunge, Netz Tb ++—+++)
„	4	„	„	„	„	† 20 (Milz, Leber, Lunge, Netz)
„	5	„	„	„	„	† 45 (ausgefressen)
„	6	„	„	„	„	† 56 (Milz, Leber, Lunge, Netz Tb ++—+++)
„	**7**	„	„	„	„	† 232 (Lunge Tb ++ — +++)
3 Mäuse						† interkurrent

3. Passage.

Meerschw.	450	Lungenbrei	v. Maus	Nr. **7**	ip.	† 21	(general. Tuberkulose)	
„	451	„	„	„	„	† 10	„ „	Kult. + S 4a
„	452	„	„	„	„	† 23	„ „	
„	453	„	„	„	sk.	† 48	„ „	Kult. + S 2b
„	454	„	„	„	„	† 71	„ „	
„	455	„	„	„	„	† 39	„ „	

Tierpassage mit Tb 10.
(Friedmannscher Schildkrötentuberkelbacillus.)

1. Passage.

Meerschw.	**433**	4 mg	Tb 10	intravenös	† 32 (Drüsen)
„	434	„	„	„	† 83 (gelbe Knötchen? in Leber und Milz)
„	435	„	„	„	† 8 (interkurrent)
„	436	„	„	„	† 45 (o. B.)
„	437	„	„	„	† 47 (Drüsen)
„	438	„	„	„	† (interkurrent)

2. Passage.

Meerschw.	642	Drüsenbrei	v. Meerschw.	**433**	iv.	† 43 (Bronchialdrüsen vergr. Lunge Knötchen Tb 0)
„	643	„	„	„	„	† 41 (Drüsen, Milz, Lunge)
„	644	„	„	„	„	† 83 (Drüsen, Lunge) Kultur + Tb 10c
„	645	„	„	„	ip.	† 89 (generalisierte Tuberk., Lunge, Bronchialdrüsen, Hoden)
„	646	„	„	„	„	† 27 (Drüsen, Milz)
„	**647**	„	„	„	„	† 15 (Impfstelle)

3. Passage.

Meerschw.	**753**	Peritonealknoten	v. Meerschw.	**647**	ip.	† 21 (Drüsen)
„	754	„	„	„	„	† 66 (Netz, Milz, Tuberkulose)
„	755	„	„	„	sk.	† 174 (general. Tuberk., Lunge, Drüsen) Kultur + Tb 10f.
„	756	„	„	„	„	† 102 (allgemeine Tuberkulose)

4. Passage.

Meerschw.	**813**	Drüsenbrei	v. Meerschw.	**753**	ip.	† 33	(generalisierte Tuberkulose)	
„	814	„	„	„	„	† 28	(Netz, Milz)	
„	815	„	„	„	„	† 165	(general. Tuberk.)	
„	816	„	„	„	sk.	† 128	„ „	Kult. + Tb 10d
„	817	„	„	„	„	† 199	„ „	
„	818	„	„	„	„	† 149	„ „	Kult. + Tb 10e

5. Passage.

Meerschw.	17	Zwerchfellbrei	v. Meerschw. **813**	ip.	† 356	(o. B.)
„	18	„	„	„ „	† 153	(generalisierte Tuberkulose) Drüsenkultur + Tb 10i
„	19	„	„	„ „	† 32	(makroskopisch, Knötchen in der Leber)
„	20	„	„	„ sk.	† 95	(general. Tbk.) Drüse Tb +
„	**21**	„	„	„ „	† 151	„ „ Drüse Tb ++

Tierpassage mit Tb 13.
(Hühnertuberkulose.)

1. Passage.

Meerschw.	**320**	10 mg	Tb 13	subkutan	† 233	(generalisierte Tuberkulose, Lunge, Bronchialdrüsen, Netz Tb +)
„	323	„	„	„	† 413	(Drüsen Tb +)
„	324	„	„	„	† 205	(Netzknoten Tb +)

2. Passage.

Meerschw.	145	Drüsenbrei	v. Meerschw.	320 ip.	† 24	(Netz, Lunge?)
„	146	„	„	„ „	† 28	(Netz)
„	147	„	„	„ „	† 30	„
„	148	„	„	„ sk.	† 172	(Lunge, Leber, Milz, Drüse, generalisierte Tuberkulose)
„	149	„	„	„ „	† 9	(interkurrent)
„	150	„	„	„ „	† 98	(Lunge, Bronchialleistendrüse, Tb ++ — +++) generalisierte Tuberkulose

3. Passage.

Meerschw.	170	Netz u. Milz	v. Meerschw.	**146** ip.	† 2	(interkurrent)
„	**171**	„ „	„	„ „	† 20	(Drüsen, Netz, Milz)
„	172	„ „	„	„ „	† 26	„ „ „
„	173	„ „	„	„ sk.	† 13	(Drüsen) Kultur + Tb 13 c
„	174	„ „	„	„ „	† 87	(generalisierte Tuberkulose)
„	175	„ „	„	„ „	† 16	(Drüsen)

4. Passage.

Meerschw.	203	Netzbrei	v. Meerschw.	**171** ip.	† 80	(generalisierte Tuberkulose)
„	204	„	„	„ „	† 54	„ „
„	205	„	„	„ „	† 165	„ „
„	206	„	„	„ „	†	(interkurrent)
„	207	„	„	„ „	† 80	(general. Tuberk.) Kult. + Tb 13 d
„	208	„	„	„ „	† 82	„ „

Die Züchtung der von Tier zu Tier in Passagereihen übertragenen säurefesten Infektionserreger aus den erkrankten Partien der verendeten Tiere gestattete eine Reihe bemerkenswerter Beobachtungen, die offenbar mit der Zunahme der Virulenz bzw. Anpassung dieser zum Teil saprophytischen Bakterien an den Meerschweinchenkörper in engstem Zusammenhange stehen. Bei dem Versuch, die injizierten Bakterien aus den Organen der längere Zeit nach der Infektion mit dem Ausgangsstamme gestorbenen Tiere wieder herauszuzüchten, blieben die beschickten Kulturröhrchen (Eiernährboden) zunächst steril. Wir wären so beinahe zu der Annahme gekommen, daß die in den erkrankten Partien der eingegangenen Meerschweinchen vorhandenen säurefesten Bakterien bereits abgestorben wären. Es zeigte sich nun aber zu unserer Ueberraschung, daß in diesen bei 37° gehaltenen

Röhrchen 2—3 Wochen nach der Beimpfung ein langsames, aber deutliches Wachstum zu beobachten war, das sich in nichts von dem Wachstum auf denselben Nährboden gezüchteter echter Tuberkelbacillen unterschied. Auf Grund dieser Beobachtungen wurde die ganze Frage einem systematischen Studium unterworfen, dessen Ergebnis ein anscheinend gesetzmäßiges Verhalten der Bakterien der säurefesten Gruppe erkennen ließ.

Sämtliche zur Injektion verwandten Ausgangskulturen (1—9) wachsen auf den zur Züchtung benutzten Nährböden (gewöhnlicher Agar, Glyzerinagar, Eiernährböden) innerhalb von 2—4 Tagen als üppiger Rasen. Das gleiche gilt auch für die Kulturen, die innerhalb der ersten 14 Tage aus den mit diesen Reinkulturen injizierten Tieren isoliert wurden. Spritzt man z. B. einer Anzahl Meerschweinchen größere Mengen derartiger Bacillen in die Peritonealhöhle und tötet jeden zweiten Tag eines dieser Tiere, so kann man die eingespritzten Bakterien ohne große Schwierigkeit wieder herauszüchten; sie zeigen das gleiche schnelle saprophyenartige Wachstum, das die Ausgangskultur aufweist. Von der dritten bis vierten Woche ab aber beginnt sich hier eine Aenderung zu vollziehen. Die Kulturen von infizierten Tieren, die nach dieser Zeit getötet werden oder spontan sterben, wachsen, im Gegensatz zu den Ausgangsstämmen, ganz wie echte Tuberkelbacillenkulturen. Sie brauchen, auf künstliche Nährböden verimpft, ca. 3—5 Wochen zu ihrer Entwicklung, überziehen den Nährboden nicht mehr diffus, sondern bilden kleine, erst einige Wochen nach der Beimpfung dem Auge sichtbare Bröckelchen, die sich in nichts von den Kulturen der echten Tuberkelbacillen des Typus humanus oder bovinus unterscheiden. Es wurden, wie die folgende Tabelle zeigt, im ganzen auf diese Weise aus nicht weniger als 26 Tieren 26 Passagestämme der oben erwähnten 8 Ausgangskulturen, und zwar aus der 1.—5. Passage gezüchtet.

Uebersicht über die Passagestämme säurefester Stämme:

S 1a	3.	Meerschw.-Passage	von S 1	Tb 10d	4.	Meerschw.-Passage	von Tb 10
S 1b	4.	„	„ „ „	Tb 10e	4.	„	„ „ „
S 1c	4.	„	„ „ „	Tb 10f	3.	„	„ „ „
S 1d	5.	„	„ „ „	Tb 10g	2.	„	„ „ „
S 1e	5.	„	„ „ „	Tb 10h	5.	„	„ „ „
S 3a	2.	„	„ S 3	Tb 10i	5.	„	„ „ „
S 3aa	1.	„	„ S 3a	Tb 12a	1.	„	„ „ 12
S 3ab	1.	„	„ „ „	Tb 13a	2.	„	„ „ 13
S 4a	3.	„	„ S 4	Tb 13b	1.	„	„ „ „
S 4b	3.	„	„ „ „	Tb 13c	3.	„	„ „ „
Tb 10c	2.	„	„ Tb 10	Tb 13d	4.	„	„ „ „
Tb 10ca	2.	„	„ „ 10c	Tb 15a	3.	„	„ „ 15
Tb 10cb	2.	„	„ „ „	Tb 18a	1.	„	„ „ 18

Die an Meerschweinchen sowie an Mäusen mit diesen Passagereinkulturen ausgeführten Virulenzprüfungen ergaben nun in Bestätigung der oben mitgeteilten Versuche von Passagereihen mit direkter Ueber-

tragung der zerriebenen Infektionsmassen eine ausgesprochene Virulenzzunahme. Die pathologischen Veränderungen, die bei den mit den Passagestämmen infizierten Tieren zu beobachten sind, zeigen durchaus das Bild einer echten disseminierten Tuberkulose mit Knötchenbildung und zentralen Verkäsungsherden. Hinsichtlich der Ergebnisse der Virulenzprüfung dieser Passagekulturen am Meerschweinchenauge sei auf die Arbeit von IGERSHEIMER und SCHLOSSBERGER verwiesen.

Insbesondere gelang es uns, auf diese Weise die Versuche von G. SCHRÖDER mit FRIEDMANNschen Schildkrötentuberkelbacillen zu bestätigen und zu erweitern. Wir konnten nämlich im ganzen nicht weniger als 10 derart umgewandelter Passagestämme der FRIEDMANNschen Kultur aus Meerschweinchen, die mit dem Ausgangsstamm oder mit Passagevirus geimpft worden waren, herauszüchten und damit den Beweis liefern, daß diese Bakterien ebenso wie die saprophytischen Stämme durch längeres Verweilen im Warmblüterorganismus tatsächlich eine Aenderung ihrer biologischen, insbesondere ihrer kulturellen Eigenschaften, die auf eine Anpassung an den Warmblüterorganismus hinweist und die mit einer deutlichen Virulenzzunahme verbunden ist, erfahren können. Das gleiche gilt auch für den Schildkrötentuberkelbacillenstamm von PIORKOWSKI und für den in geringen Dosen für Meerschweinchen ganz apothogenen sogenannten homogenen Stamm von ARLOING, deren Virulenz durch eine oder mehrere Meerschweinchenpassagen ganz erheblich gesteigert wird. Damit sind aber die Einwände FRIEDMANNS[5], welche dieser in seiner Erwiderung auf unsere früheren Veröffentlichungen (KOLLE und SCHLOSSBERGER[1, 2]) erhoben hat, hinfällig; vielmehr hat es sich tatsächlich gezeigt, daß der FRIEDMANNsche „Schildkrötentuberkelbacillus" derart die Eigenschaften einer echten humanen Tuberkulosekultur annehmen kann.

Da es sich hier um Passagereihen mit verschiedenen schwach tierpathogenen Stämmen handelt, bei denen immer wieder das gleiche Verhalten festgestellt werden konnte, so ist die Wahrscheinlichkeit vorhanden, daß eine biologische Gesetzmäßigkeit vorliegt. Die Tatsache, daß es uns bei dem aus Harn gezüchteten säurefesten Stamm S 10 nicht gelungen ist, pathologische Veränderungen zu erzielen, ist wohl so zu deuten, daß dieser Stamm als echter Saprophyt im Sinne BAILS anzusehen ist. Durch weitere Untersuchungen mit den gleichen und noch anderen Stämmen werden sich entsprechende Ergebnisse feststellen lassen. Nach den Resultaten der histologischen Untersuchungen, die R. JAFFÉ anstellte, dürfte es als ausgeschlossen zu betrachten sein, daß hier etwa Uebertragung von Stallseuche die Ursache der Virulenzzunahme bzw. der schnellen Ausbildung der pathologischen Veränderungen bildet.

A priori konnte man natürlich die Möglichkeit nicht ausschalten, daß es sich hier in Anbetracht der gleichzeitig erfolgten Virulenzsteigerung um eine spontane Mischinfektion mit echter Tuberkulose handelt. Jeder Forscher, der viel mit Tuberkulose gearbeitet hat, weiß aber, wie relativ selten eine spontane Meerschweinchentuberkulose ist. Demgegenüber haben wir es bei unseren Untersuchungsergebnissen nicht mit gelegentlich, sondern mit regelmäßig auftretenden Prozessen zu tun, die an und für sich wohl schon eine Zufälligkeit ausschließen. Ferner war der Verlauf der experimentellen Erkrankungen nach Einverleibungen der säurefesten Ausgangsstämme oder der Passagekulturen in weitgehendem Maße von der Art der Impfung abhängig. So bot z. B. ein Meerschweinchen, dem die säurefesten Bakterien subkutan injiziert wurden, ein ganz anderes Bild dar, als ein Tier, bei dem die Applikation intraperitoneal erfolgte. Insbesondere haben auch die pathologisch-anatomischen Untersuchungen eine Verschiedenheit der mit den Passagekulturen der einzelnen Ausgangsstämme erzielten pathologischen Befunde ergeben, was auch unbedingt gegen die Möglichkeit einer spontanen Mischinfektion mit echter Tuberkulose spricht. Endlich weisen die eindeutigen Resultate aller unserer zahlreichen Versuchsreihen darauf hin, daß es sich bei den Veränderungen der säurefesten Bakterien durch Meerschweinchenpassage nicht um eine Zufälligkeit, sondern um eine biologische Gesetzmäßigkeit handelt.

Bei einzelnen Kulturen, bei denen eine Herauszüchtung der Bakterien aus hintereinander folgenden Passagereihen gelang, läßt sich zudem die mit der Steigerung der Virulenz einhergehende biologische Umwandlung, besonders hinsichtlich des Wachstums deutlich verfolgen. So zeigt z. B. die beifolgende Figur 1, in der unser Hühnertuberkulosestamm Tb 13 vor der Verimpfung an Meerschweinchen, ferner nach der ersten, zweiten und dritten Passage dargestellt ist, deutlich den Uebergang vom diffusen schleimigen Wachstum zur Bildung von bröckligen Massen. Während die Ausgangskultur schon innerhalb von wenigen Tagen in einem schleimigen, die ganze Agaroberfläche bedeckenden Ueberzug wächst, zeigen die Passagestämme je mehr sie sich dem Typus der Säugetiertuberkulose nähern, ein wesentlich langsameres Wachstum. Die Figuren 2 und 3 zeigen weitere derartige Beispiele. In Figur 2 ist eine Kultur des RABINOWITSCHschen Butterbacillus (S 1), in Figur 3 der MOELLERsche Timotheebacillus (S 4) je vor der Verimpfung an Meerschweinchen sowie nach dreimaliger Meerschweinchenpassage abgebildet. Auch hier weisen die Ausgangsstämme ein außerordentlich rasches üppiges Wachstum auf, während die entsprechenden Passagestämme nach Art echter Warmblütertuberkelbacillen nur spärlich und langsam sich entwickeln.

Mit dieser gesteigerten Virulenz und diesem veränderten und verlangsamten Wachstum ist aber auch gleichzeitig eine Veränderung des Wachstumsoptimums verbunden. Während die

saprophytischen Ausgangskulturen wie SCHLOSSBERGER und PFANNENSTIEL gezeigt haben, sowohl bei Zimmertemperatur, als auch noch bei 50—55°, zum Teil sogar bei 58° üppig gedeihen, zeigen die entsprechenden Passagekulturen dasselbe Wachstumsoptimum, wie echte Tuberkelbacillen des Typus humanus, d. h. eine Vermehrung der Bakterien findet nur bei etwa 37—40° statt. Besonders auffallend ist in dieser Beziehung das Verhalten des Froschtuberkulosestammes Tb 18, dessen Wachstumsoptimum ursprünglich bei etwa 22° gelegen ist, der aber durch Meerschweinchenpassage vollkommen die kulturellen Eigenschaften eines Warmblütertuberkelbacillenstammes angenommen hat und nun ebenfalls nur bei 37—40° gedeiht. Hand in Hand mit diesen Veränderungen war auch eine Steigerung der Säurefestigkeit festzustellen; über die Einzelheiten dieser Untersuchung wird in einer späteren Mitteilung ausführlich berichtet werden [1]).

Die von uns gefundenen Veränderungen der Bakterien der Gruppe der säurefesten Stäbchen sind zweifellos überraschend. Sie beweisen aufs neue die auch schon von anderer Seite angenommenen nahen verwandtschaftlichen Beziehungen sämtlicher zur säurefesten Gruppe gehörenden Bakterien, einschließlich der echten virulenten Tuberkelbacillen. Es wäre aber verfehlt und verfrüht, aus den Veränderungen des Wachstums der Kulturen und aus der Virulenzsteigerung, die bei den aus Passagereihen erhaltenen Stämmen beobachtet wurden, vorläufig zu weitgehende Schlüsse für die Differenzierung der Gruppe der säurefesten Bakterien oder hinsichtlich der Pathogenese der Tuberkulose oder im Hinblick auf die praktische Verwertung der Ergebnisse für Immunisierungszwecke zu ziehen. So wichtig unsere Befunde für den phylogenetischen Zusammenhang der Bakterien dieser Gruppe, namentlich der sogenannten saprophytischen schwach tierpathogenen Säurefesten und der echten Tuberkelbacillen des Typus humanus und bovinus erscheinen, so wenig darf aus den Beobachtungen von adaptiver Virulenzsteigerung und biologischer Aenderung der säurefesten Saprophyten an der Grundtatsache, die ROBERT KOCH fand, geändert werden, nämlich, daß die virulenten bei Mensch und Rind als Erreger spontaner Tuberkulose vorkommenden Tuberkelbacillen die Quelle neuer Infektion des Menschen und der Boviden werden. Die Anpassungserscheinungen sprechen vielmehr dafür, daß die Tuberkelbacillen des Typus bovinus und humanus, d. h. die von Rind zu Rind bzw. von Mensch zu Mensch unter natürlichen Verhältnissen übertragenen Bacillen in erster Linie für die beiden Species pathogen und Ursache progredienter Infektionen der betreffenden Arten sind. Die von uns gefundene mit typischen biologischen Veränderungen einhergehende Anpassung und Virulenzzunahme experimentell in großer Menge injizierter saprophytischer Keime ist andererseits ein neuer Hinweis, daß z. B. Rindertuberkelbacillen sich an den Menschenkörper, sobald sie eingedrungen sind, anpassen und in ihnen eine Steigerung der Pathogenität für den Menschen, die auch zu fortschreitenden tuberkulösen Prozessen führt, erfahren können.

1) Bei Ausführung aller Versuche war uns die Laboratoriumsassistentin Fräulein L. KICKSCH in sehr dankenswerter Weise behilflich.

Die wenig tierpathogenen säurefesten, aus Milch, Butter usw. isolierten Bakterien dürften trotz der phylogenetischen Beziehungen unter natürlichen Verhältnissen als Erreger von tuberkulösen oder tuberkuloseähnlichen Prozessen bei Warmblütern kaum, die saprophytischen überhaupt nicht in Frage kommen. Die Tierpathogenität, die eine Abgrenzung der echten virulenten Warmblütertuberkelbacillen, wie sie tuberkulöse Menschen und Tiere liefern, von den übrigen Säurefesten ermöglicht, ist bei den nicht experimentell in ihrer Virulenz gesteigerten Kulturen solcher säurefesten Stämme zu gering.

Durch eingehende Untersuchungen der auf diese Weise adaptiv veränderten säurefesten Bakterien in serologischer Hinsicht, hinsichtlich der Bildung von Tuberkulinen, sowie bezüglich ihres Verhaltens bei Superinfektion usw. haben wir versucht, eine weitere Klärung des ganzen Problems herbeizuführen. Es soll darüber in späteren Mitteilungen berichtet werden.

Literatur.

ANDERSON, F. JOHN, and STIMSON, ARTHUR M., The Friedmann treatment for tuberculosis. A report of the Board appointed for its investigation. Treasury Department U. S. Public Health Service. Hygienic Laboratory Bulletin, No. 99, Oct. 1914.

ARLOING, S., Sur l'obtention de cultures et d'emulsions homogènes du bacille de la tuberculose humaine en milieu liquide et „sur une variété mobile de ce bacille". Comptes rend. de l'acad. des sciences, T. 126, 1898, p. 1319.

AUCHÉ et HOBBS, [1] Etat de la virulence de la tuberculose humaine après son passage sur la grenouille. Comptes rend. de la soc. de biologie, 1898, p. 13.

— — [2] Evolution de la tuberculose aviaire chez la grenouille. Comptes rend. de la soc. de biologie, 1899, p. 816.

— — [3] De la non-transformation en tuberculose pisciaire de la tuberculose humaine inoculée à la grenouille. Comptes rend. de la soc. de biologie, 1899, p. 817.

— — [4] De la multiplication du bacille tuberculeux humain ou aviaire chez la grenouille à la température ordinaire. Comptes rend. de la soc. de biologie, 1899, p. 825.

— — [5] De la tuberculose chez la grenouille. Arch. de méd. expér., 1900, p. 419.

AUJESZKY, A., [1] Beiträge zur Pathogenität der tuberkelbacillenähnlichen säurefesten Stäbchen. Centralbl. f. Bakt., I., Orig., Bd. 36, 1904, S. 415.

— [2] Experimentelle Untersuchungen mit dem bei 37° gezüchteten Fischtuberkelbacillus Dubard. Centralbl. f. Bakt., I., Orig., Bd. 42, 1906, S. 397.

BAIL, O., Das Problem der bakteriellen Infektion. Leipzig, Klinkhardt, 1911.

BARANNIKOW, J., [1] Zur Frage der sogenannten säurefesten Mikroben. Ref. Centralbl. f. Bakt., I., Ref., Bd. 31, 1902, S. 426.

— [2] Zur Kenntnis der säurefesten Mikroben. Was für ein Mikrobion ist der sogenannte Smegmabacillus? Centralbl. f. Bakt. I., Orig., Bd. 31, 1902, S. 282.

BARLOCCO e GOGGIA, La tuberculosi dei vertebrali a sangue freddo ed i suoi raporti coll'immunisazione antitubercolare dei vertebrali a sangue freddo. Ref. Centralbl. f. Bakt., I., Ref., Nr. 36, S. 339.

BATAILLON, DUBARD et TERRE, [1] Un nouveau type de la tuberculose. Comptes rend. de la soc. biologie, 1897, p. 446.

— — [2] Essai de la tuberculose des vertébrés à sang froid. Dijon 1902.

BATAILLON et TERRE, [1] La forme saprophytique du bacille de la tuberculose humaine et aviaire. Comptes rend. de l'acad. des sciences, 1897, p. 1399. (Ref. BAUMGARTENS Jahresber., S. 537.)

BATAILLON et TERRE,[2] Tuberculose et pseudotuberculose. Comptes rend. de l'acad. des sciences, T. 126, 1898, p. 538.
v. BEHRING, E., Moderne phthisiogenetische und phthisiotherapeutisehe Probleme in historischer Beleuchtung. Beitr. z. exper. Therap., Heft 11, Marburg 1905.
BERTARELLI e BOCCHIA, Untersuchungen über die Tuberkulose der Kaltblüter. Centralbl. f. Bakt., I., Orig., Bd. 54, S. 358.
BORREL, A., Bacille tuberculeux et paratuberculeux. Bull. de l'inst. Pasteuer, 1904, p. 409 u. 505.
CADIOT, GILBERT et ROGER,[1] Sur l'identité des tuberculoses humaines et aviaires. Ann. de la Soc. de Biol., 1896, p. 140.
— —[2] La tuberculose des perroquets. Ses rapports avec la tuberculose humaine. Presse méd., 1896.
— —[3] 1) Sur un procédé permettant de transmettre la tuberculose des mammifères aux gallinacés, p. 1065. 2) Inoculabilité de la tuberculose des mammifères au dindon, p. 1112. 3) Sur l'inoculation de la tuberculose aviaire aux psittacés, p. 1113. Comptes rend. de la Soc. de Biol., 1898.
COURMONT et DOR, De la vaccination contre la tuberculose aviaire ou humaine. Arch. de méd. expér., T. 3, 1891, No. 6.
DIEUDONNÉ, A.,[1] Ueber Anpassung der Säugetiertuberkelbacillen an Kaltblüterorganismen. Sitzungsber. d. physikal.-med. Gesellsch. Würzburg, 1902. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 1, S. 44.
—[2] Weitere Mitteilungen über die Anpassung von Säugetiertuberkelbacillen im Kaltblüter. Sitzungsber. d. physikal.-med. Gesellsch. Würzburg, 1903. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 51, S. 2282.
—[3] Immunisierung gegen Säugetiertuberkulose mittels Froschtuberkelbacillen. Sitzungsberichte d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. München, 1905. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 17, S. 834.
DUBARD, M.,[1] Transformations de la tuberculose humaine par la passage sur les animaux à sang froid. Bull. Acad. de méd., 1897, p. 580 u. 792.
—[2] Des modifications de la tuberculose et de son adaption à la série animale. 4. Congrès pour l'étude de la tuberculose, 1898, p. 711.
—[3] La tuberculose des animaux à sang froid et ses rapports avec la tuberculose des animaux à température constante. Congrès de la tuberculose Paris 1898 und Revue de la tuberculose, 1898.
FRIEDMANN, F. F.,[1] Spontane Lungentuberkulose mit großer Kaverne bei einer Wasserschildkröte (Chelone cortica). Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 2, S. 25.
—[2] Der Schildkrötentuberkelbacillus, seine Züchtung, Biologie und Pathogenität. Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 26, S. 464, und Centralbl. f. Bakt., I., Orig., Bd. 34, 1903, S. 647.
—[3] Spontane Lungentuberkulose bei Schildkröten und die Stellung des Tuberkelbacillus im System. Zeitschr. f. Tuberk. etc., Bd. 4, 1903, Heft 5, S. 439.
—[4] Ueber Immunisierung gegen Tuberkulose. Therapeut. Monatsh., 1904, Heft 3, S. 123.
—[5] Ueber das FRIEDMANNsche Tuberkulosemittel. Erwiderung. Deutsche med. Wochenschr., 1921, Nr. 5, S. 128.
HERR, F.,[1] Ein Beitrag zur Verbreitung der säurefesten Bacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 1901, S. 201.
—[2] Ein Beitrag zum Verhalten der Tuberkelbacillen bei Ueberimpfung auf Blindschleichen. Zeitschr. f. Hyg., Bd, 38, 1901, S. 198.
HERZOG, H.,[1] Zur Tuberkulose im Kaltblüterorganismus. Centralbl. f. Bakt., I., Orig., Bd. 31, 1902, S. 78.
—[2] Die Abschwächung der Säugetiertuberkelbacillen im Kaltblüterorganismus. Centralbl. f. Bakt., I., Orig., Bd. 34, 1904, S. 535 u. 675.
HÖLSCHER,[1] Experimentelle Untersuchungen mit säurefesten tuberkelbacillenähnlichen Spaltpilzen. Arb. a. d. Geb. d. path. Anat. u. Bakt., BAUMGARTEN, 1901, Bd. 3 u. 4.
—[2] Kurze Mitteilung über experimentelle Untersuchungen mit säurefesten, tuberkelbacillenähnlichen Saprophyten. Centralbl. f. Bakt., I., Orig., Bd. 29, 1901, S. 425.
—[3] Ueber experimentelle Untersuchungen mit säurefesten Bacillen. Wien. klin. Rundschau, 1901, Nr. 51, S. 966.
—[4] Ueber die Differenz der histologischen Wirkung von Tuberkelbacillen und anderen, diesen ähnlichen säurefesten Bacillen. (Grasbacillus II, Moeller, Butterbacillus Petri-Rabinowitsch, Timotheebacillus Moeller.) Münch. med. Wochenschr., 1901, Nr. 38, S. 1483.
HORMANN und MORGENROTH,[1] Ueber Bakterienbefunde in der Butter. Hygien. Rundschau, Bd. 8, 1898, S. 217.
— —[2] Weitere Mitteilungen über Tuberkelbacillenbefunde in Butter und Käse. Hygien. Rundschau, Bd. 8, 1898, S. 1081.

JAFFÉ, R., Ueber die durch säurefeste Bakterien im Säugetierorganismus experimentell erzeugten histologischen Veränderungen. Deutsche med. Wochenschr., 1921.
JANESCÓ und ELFER, Vergleichende Untersuchungen mit den praktisch wichtigeren säurefesten Bacillen. Beitr. z. Klin. d. Tuberk., Bd. 18, 1910, Heft 2, S. 175.
IGERSHEIMER und SCHLOSSBERGER, Zur Pathogenität der säurefesten Bakterien, im besonderen der Passagestämme säurefester Kulturen. (Nach Versuchen am Auge.) Deutsche med. Wochenschr., 1921.
KAISER, Beitrag zur Differentialdiagnose zwischen den echten Tuberkelbacillen und den beiden säurefesten Bacillen Grasbacillus Timothee Görbersdorf und Butterbacillus Rabinowitsch. Inaug.-Diss. Rostock 1902.
KARLINSKI, J., Zur Kenntnis der säurefesten Bakterien. Centralbl. f. Bakt., I., Orig., Bd. 29, 1901, S. 521.
KAUFMANN, K., Die Virulenz des Friedmannschen Tuberkulosemittels. Beitr. z. Klin. d. Tuberk., Bd. 32, 1914, S. 249.
KLEBS, E.,[1] Immunisation bei Tuberkulose. VIRCHOWS Arch., 1907, Beiheft 190, S. 134, u. Sitzungsber. d. Berl. Med. Gesellsch. vom 16. Dez. 1907.
—[2] Die Tuberkulose, Wesen und Behandlung. VIRCHOWS Arch., Bd. 194, Beiheft, 1908, S. 368, und Sitzungsber. d. Deutschen Aerztetages 1908, Nr. 20.
—[3] Blindschleichentuberkelbacillen und ihre Anwendung bei menschlicher Warmblütertuberkulose. Sitzungsber. d. Vereins f. inn. Med., 6. Juli 1908; Ref. Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 29, S. 1382.
—[4] Ueber einige weitere Ergebnisse meiner Forschungen zur Geschichte und Behandlung der Tuberkulose. Berl. med. Wochenschr., 1908, Nr. 33, S. 1520.
—[5] Ueber antagonistische Therapie der Tuberkulose und reversible Phylogenese. Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 33, S. 1524 und Nr. 34, S. 1571.
KLEMPERER, F.,[1] Ueber säurefeste Bakterien. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 48, 1903, Heft 3, S. 250.
—[2] Ueber die Beziehungen säurefester Saprophyten (Pseudotuberkelbacillen) zu den Tuberkelbacillen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 48, 1903, Heft 4, S. 701.
—[3] Neuere Arbeiten über die Immunisierung gegen Tuberkulose. Therapie d. Gegenwart, Bd. 6, 1904, S. 70.
—[4] Experimenteller Beitrag zur Tuberkulosefrage. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 56, 1905, S. 241.
—[5] Ueber die Behandlung der Tuberkulose mittels lebender Tuberkelbacillen. Therapie d. Gegenwart, Bd. 15. 1913, S. 28.
KLIMMER, M., Tuberkuloseimpfung der Rinder mit nichtinfektiösen Impfstoffen. Zeitschrift f. Tuberkulose etc., Bd. 12, 1908, Heft 5, S. 353 u. 487.
KLOPSTOCK und SELIGMANN, Zur Biologie der Fischtuberkelbacillen. Beitr. z. Klin. d. Tuberk., Bd. 42, 1919, S. 45.
KLOPSTOCK, F., Die Kaltblütertuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1919, Nr. 46, S. 1269; 1920, Nr. 1, S. 6; 1920, Nr. 10, S. 260.
KOLLE, W., und SCHLOSSBERGER, H.,[1] Ueber die Tierpathogenität des Friedmannschen sogenannten „Schildkrötentuberkelbacillus". Deutsche med. Wochenschr., 1920, Nr. 50.
— —[2] Ueber die Beeinflussung der experimentellen Meerschweinchentuberkulose durch die Friedmannschen „Schildkrötentuberkelbacillen". Deutsche med. Wochenschr., 1920, Nr. 51.
KORN,[1] Zur Kenntnis der säurefesten Bakterien. Centralbl. f. Bakt., I., Bd. 25, 1899, S. 532.
—[2] Tuberkelbacillenbefunde in der Marktbutter. Arch. f. Hyg., Bd. 36, 1899, S. 57.
—[3] Weitere Beiträge zur Kenntnis der säurefesten Bakterien. Centralbl. f. Bakt., I., Bd. 27, 1900, p. 481.
KÜSTER, E., Ueber Kaltblütertuberkulose. Habil.-Schrift Freiburg i. Br., 1905, und Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 2, S. 557, und Zeitschr. f. Tuberk. etc., Bd. 8, 1906, Heft 3 u. 4.
LANGE, B., Ueber einige den Tuberkelbacillen verwandte säurefeste Saprophyten. Deutsche med. Wochenschr., 1920, Nr. 28, S. 763.
LUBARSCH, O.,[1] Zur Kenntnis der Strahlenpilze. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 1899, S. 187 ff.
—[2] Der Einfluß des Organismus kaltblütiger Tiere auf den Bacillus der menschlichen Tuberkulose. Centralbl. f. Bakt., I., Bd. 27, 1900, S. 710.
—[3] Ueber das Verhalten der Tuberkelpilze im Froschkörper. Centralbl. f. Bakt., I., Bd. 28, 1900, S. 421.
MAYER, G.,[1] Zur Kenntnis der säurefesten Bakterien aus der Tuberkulosegruppe. Centralbl. f. Bakt., I., Bd. 26, 1899, S. 321.
—[2] Zur histologischen Differentialdiagnose der säurefesten Bakterien aus der Tuberkulosegruppe. VIRCHOWS Arch., Bd. 160, 1900, S. 324.

MOELLER, A.,[1] Mikroorganismen, die den Tuberkelbacillen verwandt sind und bei Tieren eine miliare Tuberkelkrankheit verursachen. Deutsche med. Wochenschr., 1898, Nr. 24, S. 376.
— [2] Ueber dem Tuberkelbacillus verwandte Mikroorganismen. Therapeut. Monatsh., 1898, S. 607, und Wiener med. Wochenschr., 1898, Nr. 50.
— [3] Ueber die Beziehungen der Tuberkelbacillen zu den anderen säurefesten Bakterien und zu den Strahlenpilzen. Vortrag, gehalten auf dem Tuberkulosekongreß zu London 1901. Centralbl. f. Bakt., I., Orig., Bd. 30, 1901, p. 513.
— [4] Ueber säurefeste Bakterien. Sitzungsber. d. Ver. f. inn. Med. Berlin, 1902. — Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 26, S. 466, und Nr. 27, S. 483.
MORIYA, G.,[1] Impftuberkulose der Kaltblüter. Centralbl. f. Bakt., I., Orig., Bd. 45, 1908, S. 294.
— [2] Ueber die Umwandlungshypothese und Lebensdauer des Tuberkelbacillus. Centralbl. f. Bakt., I., Orig., Bd. 51, 1909, S. 480.
NOCARD, M. E., Les relations qui existent entre la tuberculose humaine et la tuberculose aviaire. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, No. 9, p. 561.
OBERMÜLLER,[1] Ueber Tuberkelbacillenbefunde in der Marktbutter. Hyg. Rundschau, Bd. 7, 1897, Nr. 14, S. 712.
— [2] Weitere Mitteilungen über Tuberkelbacillen in der Marktbutter. Hyg. Rundschau, Bd. 9, 1899, Nr. 2, S. 57.
ORTH, J., und RABINOWITSCH, L., Zur Frage der Immunisireung gegen Tuberkulose VIRCHOWS Arch., Bd. 190, 1907, Beiheft, S. 1 ff.
PETRI, Zum Nachweis der Tuberkelbacillen in Butter und Milch. Arb. a. d. kais. Gesundheitsamt, Bd. 14, 1898, S. 1.
PIORKOWSKI, Bemerkungen zu Friedmanns Tuberkuloseheilmittel. Pharm. Zeitung, 1919, Nr. 99.
POTET, M., Etude sur les bactéries dites „acidophiles". Thèse Lyon, 1902 (Baillière et Fils, 1912).
RABINOWITSCH, L.,[1] Zur Frage des Vorkommens von Tuberkelbacillen in der Marktbutter. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 1897, S. 90.
— [2] Die Geflügeltuberkulose und ihre Beziehungen zur Säugetiertuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 46, S. 1675.
— [3] Beitrag zur bakteriologischen Technik des Friedmannschen Tuberkulosemittels. Deutsche med. Wochenschr., 1914, Nr. 14, S. 686.
SANFELICE, F., Delle mutazioni che presentano i bacilli acido-resistenti nel passaggio attraverso gli animali. Ann. d'Igiene, 1920, Anno 30, p. 1.
SCHLOSSBERGER, H., und PFANNENSTIEL, W., Ueber die Differenzierung säurefester Bakterien. Deutsche med. Wochenschr., 1920, Nr. 44.
SCHRÖDER, G., Experimenteller Beitrag zur Kenntnis des Friedmannschen Tuberkulosestammes. Deutsche med. Wochenschr., 1919, Nr. 41, S. 1124.
SCHULZE, O., Untersuchungen über die Strahlenpilzformen des Tuberkuloseerregers. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 1899, S. 153.
SORGO, J., und SÜSS, E., Ueber Versuche mit Tuberkelbacillenstämmen menschlicher Herkunft an Schlangen und Blindschleichen und über Mutationen menschlicher Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., I., Orig., Bd. 43, 1907, S. 422 u. 529.
STERIOPULO, Ueber die Beziehungen der Tuberkelbacillen der Warm- und Kaltblüter zueinander, sowie über die gegenseitigen Beziehungen dieser und einiger anderer säurefester Bacillen. — Orig.-Ref., Sektion f. Bakteriol. d. kais. Ges. f. Naturk. etc. in Moskau, 1. Febr. 1903. Centralbl. f. Bakt., I., Ref. Bd. 33, 1903, S. 463.
TOBLER, M., Beitrag zur Frage des Vorkommens von Tuberkelbacillen und anderen säurefesten Bacillen in der Marktbutter. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1900, S. 120.
WEBER und TAUTE, Zur Frage der Umwandlung der Tuberkelbacillen im Kaltblüterorganismus. Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 28, S. 1019.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. S 1, Butterbacillus Rabinowitsch. a) Ausgangsstamm, b) nach 3maliger Meerschweinchenpassage.

Fig 2. S 4, Timotheebacillus Moeller. a) Ausgangsstamm, b) nach 3maliger Meerschweinchenpassage.

Fig. 3. Tb 13, Geflügeltuberkulose. a) Ausgangsstamm, b) nach 1maliger, c) nach 2maliger, d) nach 3maliger Meerschweinchenpassage.

Ueber die gleichartige chemische Natur der bei verschiedenen Flockungsreaktionen auftretenden Flocken

Von

Dr. med. Paul Niederhoff
Assistent am Institut

Aus der experimentell-biologischen Abteilung (Prof. Dr. H. Dold) des Instituts für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. Kolle).

In einer früheren Arbeit (Münch. med. Wochenschr., 1921, Nr. 11, S. 330) sind Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung der bei dem serologischen Luesnachweis nach Sachs-Georgi und nach Meinicke, sowie bei der Diphtherietoxin-Antitoxin-Flockung nach W. Georgi auftretenden Flocken mitgeteilt worden.

Das Resultat bestand kurz zusammengefaßt in folgendem: im Gegensatz zu der bisher bei den meisten Autoren[1]) verbreiteten Annahme, daß die bei der Sachs-Georgi- bzw. bei der Meinicke-Reaktion auftretenden Flocken in der Hauptsache oder wenigstens zu einem großen Teil aus Globulinen bestehen, konnten wir auf chemischem Wege in diesen Flockungsmassen nur Lipoide und keine Globuline nachweisen; und zwar zeigte es sich, daß die Lipoide hauptsächlich aus dem Extrakt stammen.

Es hat daher nach unserer Auffassung mehr Berechtigung, bei den Luesreaktionen von einer Ausflockung der Extrakte durch die positiven Sera zu sprechen, als wie bisher üblich, von einer Ausflockung resp. Ausflockbarkeit der positiven Sera.

Während des Druckes der erwähnten Arbeit ist eine Veröffentlichung von K. Scheer[2]) erschienen, in der die Frage nach der Natur der bei der Sachs-Georgi-Reaktion auftretenden Flocken in ähnlicher Weise behandelt wird. Scheer hat die in positiven Fällen bei der Sachs-Georgi-Reaktion auftretenden Flocken gesammelt und diese dann einmal mit Aether extrahiert, wodurch die Flockenmenge stark an Gewicht abnahm. Aus der so gewonnenen Gewichtsdifferenz folgert er, daß „es sich bei den Flocken der Sachs-Georgi-Reaktion nicht nur um Globuline handeln kann, sondern daß sie zum größeren Teil aus Lipoiden bestehen". Es ist offenkundig, daß durch eine einmalige Aetherextraktion von 20 Minuten Dauer die vorhandenen

1) H. Sachs-W. Georgi, Med. Klinik, 1918, Nr. 33, E. Meinicke, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1921, Nr. 6 und frühere Arbeiten.

2) K. Scheer, Münch. med. Wochenschr., 1921, Nr. 2, S. 43.

Lipoide nicht vollständig entfernt werden können. Aus diesem Grunde sind die von SCHEER gefundenen Werte unvollständig und seine Schlußfolgerung bezüglich eines Globulinanteils an den Flocken irrig. Bei wiederholter Aether- und anschließender Alkoholextraktion wäre SCHEER zweifellos zu demselben Ergebnis gekommen wie wir.

Bezüglich der Ausflockung des MEINICKE-Extraktes durch das positive Serum sind EPSTEIN und PAUL auf etwas anderem Wege zu gleichem Resultat gekommen wie wir [1]). Die genannten Autoren untersuchten die Flocken, die bei der zweiten Modifikation der MEINICKE-Reaktion am Schluß der 1. Phase (d. i. nach Zusatz von Aqua dest.) und der 2. Phase (d. i. nach Zusatz von 2-proz. NaCl-Lösung) auftreten, und verglichen die gefundenen Werte; ferner untersuchten sie die aus dem MEINICKE-Extrakt unter Zusatz von 2-proz. NaCl-Lösung beim Stehenlassen sich bildenden Spontanflocken und die Flocken, die bei der 3. Modifikation (D.M.) auftreten. Durch Extraktion mit heißem 96-proz. Alkohol wiesen sie den Lipoidanteil nach, durch Prüfung mit Eiweißreagentien das Vorhandensein von Eiweiß in den Flocken. Die Untersuchungen hatten das Ergebnis, daß die für die positiven Fälle charakteristischen Flocken ausschließlich aus Lipoiden bestehen. Zusammenfassend stellen sie fest, daß „bei den Präzipitationsreaktionen der Seren bei Syphilis nicht die als Globuline bezeichnete Eiweißphase der luetischen Sera ausgeflockt wird, sondern die Lipoidphase des zugesetzten Organextraktes", ein Ergebnis, das sich mit dem unserigen völlig deckt. Wir möchten zur Bekräftigung des Gesagten nochmals darauf hinweisen, daß wir nicht nur für die MEINICKE-Reaktion, wie EPSTEIN und PAUL, sondern auch für die SACHS-GEORGI-Reaktion dieselbe Feststellung machen konnten [2]).

Nun hatten wir uns in der erwähnten Arbeit nicht nur auf die Untersuchung der bei den Luesreaktionen auftretenden Flocken beschränkt, sondern auch das Produkt eines anderen Reaktionsgemisches in den Kreis unserer Betrachtung gezogen [2]).

W. GEORGI [3]) hatte gezeigt, daß beim Zusammenbringen von Toxin und Antitoxin, insbesondere von Diphtherietoxin und Diphtherieantitoxin, unter Zusatz von Lipoidextrakt Flocken auftreten. Diese Flocken sind von uns untersucht worden, und es ergab sich die sehr bemerkens-

1) EPSTEIN und PAUL, Arch. f. Hyg., Bd. 90, Heft 3.

2) Anmerkung während der Korrektur: Diese Tatsache scheinen EPPSTEIN und PAUL gänzlich zu übersehen. Ihre Notiz in der Münch. med. Wochenschr., 1921, Nr. 16 könnte beim Leser den Eindruck erwecken, als ob die Autoren auch die Flocken der SACHS-GEORGI- und die der Toxin-Antitoxinreaktion untersucht hätten.

3) W. GEORGI, Med. Klinik, 1920, Nr. 41.

werte Tatsache, daß die Flocken eine analoge Zusammensetzung wie diejenige der positiven Luesreaktionen aufweisen, d. h. daß sie aus Lipoiden bestehen, die gleichfalls zum größeren Teil aus dem Extrakt stammen.

Nach diesem Ergebnis schien es von Interesse, noch eine andere Flockungsreaktion in gleicher Richtung zu untersuchen.

Durch die Arbeiten von FORSSMAN wissen wir, daß die roten Blutkörperchen des Hammels bzw. der Ziege und die Organe des Meerschweinchens, Pferdes und anderer Tierarten, parenteral einem Kaninchen einverleibt, gleichartige Antikörper erzeugen. Diese Antikörper konnten bisher nur durch das Immunisierungsverfahren oder den Ambozeptorbindungsversuch nachgewiesen werden. Neuerdings haben H. SACHS und F. GUTH [1]) in Analogie der Luesreaktion nach SACHS-GEORGI eine Methode angegeben, diese Antigen-Antikörperreaktion auch durch Ausflockung zum sinnfälligen Ausdruck zu bringen. Die hierbei auftretenden Flocken haben wir ebenfalls auf ihre chemische Zusammensetzung hin untersucht.

Für die Versuche haben wir in Anlehnung an die von H. SACHS und F. GUTH in ihrer Arbeit gegebenen Vorschriften folgenden Weg eingeschlagen:

Meerschweinchennierenextrakt, hergestellt aus einem Teil feuchter Substanz + 5 Teile 96-proz. Alkohol, wird mit 5 Teilen 0,85-proz. NaCl-Lösung fraktioniert verdünnt. 0,5 ccm dieser Lösung wird mit 1 ccm $^1/_{10}$ Hammelblutantiserum gemischt. Um das für die Untersuchung notwendige Material zu erhalten, wird das 150-fache der eben genannten Volumeneinheiten angesetzt: also 150 ccm $^1/_{10}$ Hammelblutantiserum + 75 ccm $^1/_6$ Meerschweinchennierenextrakt. Diese Reaktionsgemische bleiben dann 24 Stunden im Brutschrank stehen: die nach dieser Zeit entstandenen Flocken werden auszentrifugiert, gewogen und bis zur Konstanz getrocknet. Nun wird zunächst mehrmals mit Aether extrahiert, dann mit Alhohol und zum Schluß mit Aqua dest. Das zahlenmäßige Ergebnis findet sich in folgender Tabelle (S. 54) zusammengestellt.

Der Rückstand erwies sich bei makroskopischer Betrachtung als aus Fäserchen (Baumwolle etc.) und anderen Verunreinigungen bestehend; er war im 1. Falle ganz gering, nämlich 0,2 mg; im 2. Falle dagegen fanden sich faseriger Rückstand in reichlicher Menge und andere Verunreinigungen. Die mit dem Rückstand angestellte Biuretreaktion hatte im 1. Falle ein negatives Ergebnis, im 2. Falle ergab der Rückstand eine schwache, aber immerhin deutlich positive Biuretreaktion. Die Reaktion wurde folgendermaßen angestellt: Der Faserrückstand wurde in ein Porzellanschälchen gebracht, mit wenig Tropfen

1) H. SACHS und F. GUTH, Med. Klinik, 1920, Nr. 6.

Tabelle.

Nr.	Reaktion	Gew. der feuchten Substanz mg	Gew. der trockenen Substanz mg	Gew. der Subst. nach der Aetherextr. mg	Gew. der Subst. nach der Alkoholextr. mg	Gew. der Subst. nach der Aqua dest.-Extrakt. mg	Demnach in Aether übergegangen mg	Demnach in Alkohol übergegangen mg	Demnach in Aq. dest. übergegangen mg	Gew. des schließlichen Rückstandes mg
1	Nachweis heterogenetischer Antikörper nach SACHS-GUTH	81,7	15,7	1,8	0,5	0,3	13,9	1,3	0,2	0,3
2	dgl.	+	15,2	3,2	2,4	2,2	12,0	0,8	0,2	2,2
3	Luesreaktion (SACHS-GEORGI)	61,9	5,9	1,7	0,6	0,2	4,2	1,1	0,4	0,2
4	Luesreaktion (MEINICKE)	61,9	9,1	2,4	1,2	0,5	6,7	1,2	0,7	0,5
5	Toxin-Antitoxin-Flockung (GEORGI)	21,4	4,4	1,0	0,9	0,7	3,4	0,1	0,2	0,7

Bemerkung zur Tabelle: Die unter Nr. 3—5 angegebenen Ergebnisse sind bereits in der früheren Arbeit mitgeteilt, und hier zum Vergleich nochmals aufgeführt worden.

verdünnter Kalilauge versetzt und 1 Tropfen einer sehr verdünnten Kupfersulfatlösung verrieben. Dabei zeigte es sich, daß erst die Fasern, dann auch die Flüssigkeit einen violetten Farbenton annahmen. Es war also wohl das an den Fasern haftende und aus dem Serum durch das Zentrifugieren mitgerissene Eiweiß, das durch die positive Biuretreaktion angezeigt wurde. Mit dieser Annahme steht die Beobachtung im Einklang, daß im 1. Falle, wo der faserige Rückstand nur verschwindend klein war, die Biuretreaktion negativ war, dagegen im 2. Falle bei größerer Fasermenge positiv. Es ergaben also auch diese Versuche keine Anhaltspunkte dafür, daß am Reaktionsprodukt Eiweiß in chemisch faßbarer Menge beteiligt ist.

Besprechung des Ergebnisses: Aus unseren bisherigen chemischen Untersuchungen ergibt sich die bemerkenswerte Tatsache, daß die bei den verschiedenen Reaktionen (Luesreaktion nach SACHS-GEORGI bzw. MEINICKE, Toxin-Antitoxinreaktion nach GEORGI und der heterogenetische Antikörpernachweis nach SACHS-GUTH) in Form von Flockungen in die Erscheinung tretenden Reaktionsprodukte aus Lipoiden bestehen. Die Lipoide entstammen in der Hauptsache dem zugesetzten Lipoidextrakt.

Dieser Nachweis wurde für die Luesreaktion und die Toxin-Antitoxinreaktion bereits in der früheren Arbeit experimentell geführt,

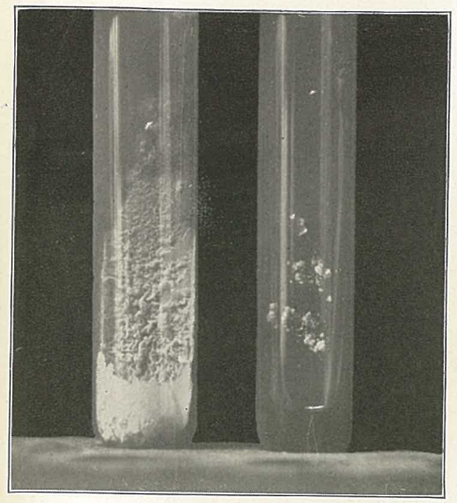
indem wir einen charakteristischen Bestandteil der verwandten Lipoidextrakte, nämlich das Cholesterin der SACHSschen cholesterinierten Rinderherzextrakte, in den Reaktionsprodukten annähernd in gleicher Quantität wieder nachweisen konnten bei größter Verschiedenheit der an der Reaktion beteiligten Serummenge. Da die genaue chemische Zusammensetzung der Meerschweinchennierenextrakte uns noch nicht bekannt ist, war es uns nicht möglich, in analoger Weise den Nachweis zu erbringen, woher die Flocken bei der heterogenetischen Antikörperreaktion nach SACHS-GUTH stammen. Bei der weitgehenden Uebereinstimmung jedoch, die die besprochenen Flockungsreaktionen in ihren Reaktionsprodukten und in ihrem allgemeinen Ablauf etc. ergeben haben, möchten wir es für sehr wahrscheinlich halten, daß bei der heterogenetischen Antikörperreaktion die ausgeflockten Lipoide ebenfalls hauptsächlich dem zugesetzten Lipoidextrakt entstammen.

Ueber das Zustandekommen der Ausflockung der Extraktlipoide bestimmte und sicher begründete Vorstellungen zu entwickeln, erscheint uns nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse noch etwas verfrüht, und wir möchten uns daher hier lediglich auf die Mitteilung der experimentellen Ergebnisse beschränken.

Zusammenfassung.

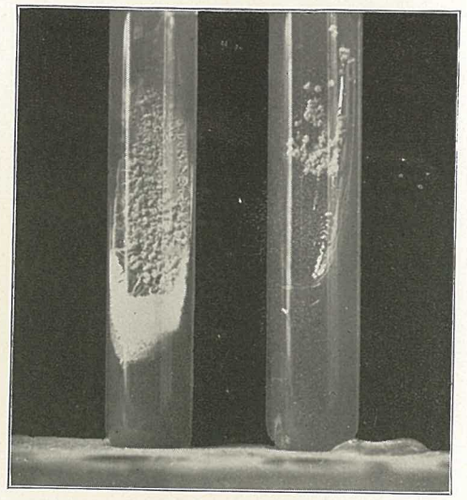
Die bereits in einer früheren Arbeit (Münch. med. Wochenschr., 1921, Nr. 11, S. 330/31) mitgeteilten Untersuchungen, in denen nachgewiesen wurde, daß die bei den positiven Luesreaktionen nach SACHS-GEORGI bzw. MEINICKE, sowie bei der Diphtherietoxin-Antitoxin-Reaktion nach GEORGI sich bildenden Flocken hauptsächlich aus Extraktlipoiden bestehen, sind auch auf die Reaktionsprodukte ausgedehnt worden, die bei der heterogenetischen Antikörperreaktion nach SACHS-GUTH entstehen. Das Ergebnis ist, daß diese Flocken ebenfalls aus Lipoiden bestehen. Wir können also die gewiß sehr bemerkenswerte Tatsache feststellen, daß bei verschiedenartigen Flockungsreaktionen (Luesreaktionen; Toxin-Antitoxin-Reaktion; heterogenetische Antikörperreaktion) die Reaktionsprodukte gleichartiger chemischer Natur sind, d. h. aus Lipoiden bestehen, die hauptsächlich dem zugesetzten Lipoidextrakt entstammen.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 4909



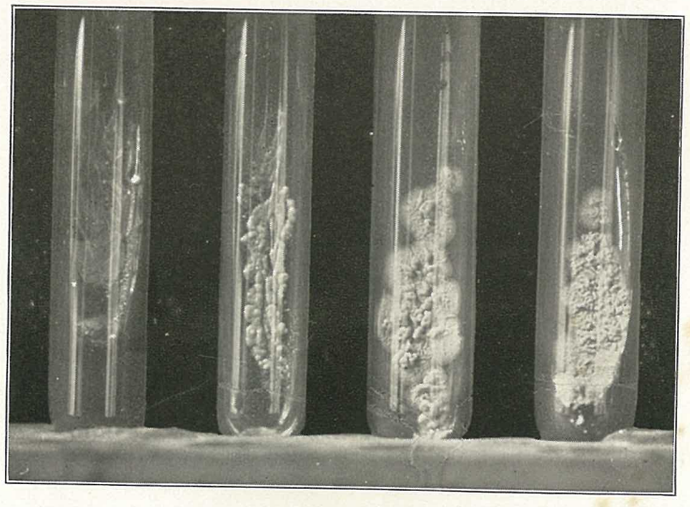
a b

Fig. 1.



a b

Fig. 2.



a b c d

Fig. 3.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**