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 28

W. Kolle und R. Prigge: Die symptomlose Infektion.

JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1933

Alle Rechte vorbehalten
Printed in Germany

Die symptomlose Infektion.

Von

W. Kolle und R. Prigge.

Die Tatsache, daß bei gesunden Menschen zu Zeiten von Choleraepidemien in den Fäzes und im Darminhalt virulente Choleravibrionen gefunden werden, regte bei ihrer Bekanntgabe nicht nur die Bakteriologen an, die Ursache zu ergründen, warum diese „Vibrionenträger" nicht erkrankten. Sie führte auch zu Angriffen gegen die Lehren von Robert Koch. Die Gegner der ätiologischen Bedeutung der Kochschen Vibrionen sahen in der Auffindung dieser Tatsache ein wichtiges Argument gegen die Lehre von Robert Koch, daß die Cholera asiatica immer nur durch die Infektion mit dem Choleravibrio verursacht werde. Die Forschungen der Bakteriologen haben aber gezeigt, daß Koch recht hatte, wenn er sagte: „Allein der Choleravibrio ist der Erreger der asiatischen Cholera". Denn die systematischen bakteriologischen Untersuchungen haben gezeigt, daß der Choleravibrio lediglich bei Epidemien auch im gesunden Menschen angetroffen wird, nicht aber in Gegenden, die — wie Westeuropa seit 1920 — cholerafrei sind, Es wurde ferner beobachtet, daß nur in der Umgebung von Cholerakranken gesunde Menschen Vibrionen beherbergen. Man kann es auch so formulieren: nur diejenigen Menschen, die den spezifischen Infektionsstoff von Kranken aufzunehmen Gelegenheit hatten, waren Vibrionenträger.

Mit diesen Tatsachen war der Begriff der „symptomlosen Infektion", wie wir ihn weiter analysieren wollen, eigentlich schon geprägt. Es muß hier allerdings eine Reservation gemacht werden. Mit dem Begriff der Infektion ist im allgemeinen die Vorstellung des Eindringens von Infektionserregern in die Gewebe des Körpers verbunden. Nun läßt sich aber z. B. bei den Menschen, die, ohne die mindesten Krankheitserscheinungen zu zeigen, Choleravibrionen ausscheiden, nicht feststellen, ob bei ihnen die Vibrionen in das Darmepithel wirklich eingedrungen waren.

Wenn von „symptomlosen Infektionen" gesprochen wird, wäre also bei allen analogen Fällen, d. h. da, wo anscheinend nicht erkranke Menschen mit ihren Sekreten oder Exkreten virulente Infektionserreger ausscheiden, der Nachweis zu erbringen, daß die pathogenen Bakterien in die Gewebe des Körpers eingedrungen sind. Aber es ist, wie wir noch ausführen werden, der

Begriff der „symptomlosen Infektion“ zu erweitern, wenn wir das Problem in seiner allgemeinen Bedeutung für die Verbreitung sowie die Bekämpfung der Infektionskrankheiten, aber auch für die Pathologie, Klinik und Diagnostik betrachten wollen.

Die symptomlose Infektion im eigentlichen Sinne, d. h. im Sinne der Infektion der Gewebe des Körpers durch virulente Keime ohne irgendwelche Symptome, wurde zuerst von Robert Koch bei seinen systematischen Untersuchungen von menschlichen Leichen auf das Vorkommen von tuberkulösen Veränderungen und von Tuberkelbazillen beobachtet. Koch stellte fest, daß bei anscheinend völlig gesunden Menschen, die an akuten Krankheiten starben, in einem hohen Prozentsatz in den Organen tuberkulöse Veränderungen mit virulenten Bazillen gefunden wurden, ohne daß jemals bei diesen Menschen während des Lebens Symptome einer Tuberkuloseinfektion vorhanden gewesen waren.

Aber es fehlt, wenn man die exakte wissenschaftliche Seite des Problems bei diesen auf dem Sektionstisch erhobenen Befunden betrachtet, der Nachweis, daß die Menschen, in deren Organen sich abgeheilte tuberkulöse Prozesse, Narben usw. als Nebenbefund in sonst völlig normalen, gesunden Organen, z. B. in der Lungenspitze fanden, niemals manifest erkrankt waren.

Die Frage der symptomlosen Infektion hat aber ihre weitere Klärung und Beantwortung erst durch das Studium der Infektionskrankheiten nach den Ideen und der Methodik von Robert Koch, namentlich mit Hilfe des Experiments und der sich daran anschließenden Beobachtung des Infektionsverlaufes finden können und gefunden. Neben dem Studium der Protozoeninfektionen haben die durch Schaudinns Entdeckung der Spirochaete pallida ermöglichten und die von Metschnikoff, Truffi, Uhlenhuth ausgeführten erfolgreichen Versuche, die Syphilis und ihren Erreger, die Spirochaete pallida auf Tiere, z. B. Affen und Kaninchen, zu übertragen, Fortschritte in der Erkenntnis symptomloser Infektion bei chronischen Krankheiten gezeitigt. Experimentell ist bei dieser neben der Tuberkulose wichtigsten chronischen Infektionskrankheit des Menschen die symptomlose Infektion, die sich hier in allen Geweben und Organsystemen des Körpers abspielen kann, nach jeder Richtung hin durchforscht und analysiert worden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werfen auch Licht auf symptomlose Infektionen bei akuten Krankheiten.

Ehe wir auf die Bedeutung der symptomlosen Infektion für die Klinik, Pathologie, Epidemiologie und prophylaktische Hygiene eingehen, müssen wir eine Definition bzw. Umgrenzung des Begriffes der symptomlosen Infektion für unsere Darstellung vornehmen. Die schon erwähnte Tatsache des Vorkommens von Choleravibrionen bei Gesunden, in deren Digestionstraktus diese Seuchenerreger während der Choleraepidemie gelangen, sich vermehren und mit den Fäzes ausgeschieden werden können, dient als Beispiel für eine Art der symptomlosen Infektion, nämlich die Infektion des Inhaltes des Digestionstraktus. Viele Tatsachen sprechen dafür, daß bei solchen symptomlos infizierten Menschen die Choleravibrionen sich im Darminhalt wie in einer Peptonlösung vermehren. Die Temperatur von 37° C und das Vorhandensein von Pepton und anderen Nährstoffen genügt, um das Wachstum und die Fortpflanzung der Choleravibrionen im Darmkanal zu ermöglichen. In anderen Fällen des Vorkommens von Infektionserregern in Körperhöhlen ist das Vorhandensein einer Schleimhaut offenbar notwendig, um ihr Haften, Verweilen oder ihre Vermehrung zu gewährleisten. Als Beispiel hierfür kann das Vorkommen gewisser Infektionserreger in der Mundhöhle, in der Nase und im Nasen-Rachenraum und ihren Anhangshöhlen betrachtet werden. Endlich demonstrieren wir, was im einzelnen erörtert werden wird, das Vorkommen von Infektionserregern auf den Schleimhäuten des Genitaltraktus, der Urethra und der Vagina und ihren höhlenartigen Innenräumen, sowie die Bedeutung der Schleimhäute und ihres epithelialen oder endothelialen Ueberzuges für die symptomlose Infektion.

Nicht nur die in den Geweben des symptomlos infizierten Körpers vorhandenen, sondern auch die auf den Schleimhäuten und deren Sekreten, z. B. im Inhalt des Magendarmkanals lebenden und sich vermehrenden Infektionskeime machen ihren Träger zu einem „symptomlos infizierten“ Individuum. Hier liegt also eine Erweiterung des Begriffes der symptomlosen Infektion insofern vor, als Individuen symptomlos infiziert sein können, deren Gewebe nicht infiziert sind, die aber mit den Sekreten der Schleimhäute die Infektionskeime ausscheiden können, z. B. im Darmkanal lebende und sich vermehrende Typhusbazillen. Es spielt hierbei keine Rolle, ob die Immunität der Träger gegen ein Eindringen in die Gewebe eine durch Ueberstehen der Krankheit erworbene oder eine natürliche ist.

In diesem Zusammenhange möchten wir darauf hinweisen, daß die symptomlose spezifische Infektion, soweit sie eine Vermehrung von Infektionserregern derselben Art oder heterologen Stämmen verhindert oder eindämmt, in einem gewissen Grade sich deckt oder überschneidet mit dem Begriff, dem wir mit der Infektionsimmunität Ausdruck geben wollen. Die Infektionsimmunität spielt ja bei einigen chronischen Krankheiten, z. B. der Tuberkulose, sicherlich die dominante Rolle. Auch hier ist vielfach zunächst die Frage nicht zu entscheiden, wieweit eine natürliche Resistenz die Grundlage bietet für das Zustandekommen der Infektionsimmunität. Durch den Kochschen Superinfektionsversuch an tuberkulösen Tieren wurde aber experimentell gezeigt, wie die tuberkulöse Infektion eine solche spezifische Umstimmung hervorruft, daß das Kochsche Phänomen eintritt. Wir wissen, daß auch bei symptomloser Infektion Tuberkulöse anders reagieren, als nichttuberkulöse Individuen. So stellt sich hier eine Brücke her bezüglich der Umstimmung bzw. des Umstandes, den wir als Infektionsimmunität bezeichnen, und dem Zustand bzw. der Umstimmung, wie ihn die symptomlose Infektion bei einigen chronischen Krankheiten hervorrufen kann.

Die symptomlosen Infektionen haben, seit wir die Krankheitserreger, sei es mikroskopisch, sei es durch Züchtung oder Tierversuche, nachweisen können, und seit das Experiment zur Ergänzung der klinischen, bakteriologischen und epidemiologischen Untersuchungen herangezogen wurde, eine immer mehr zunehmende Bedeutung gewonnen, nicht nur für die Pathologie und damit auch für die Klinik, sondern namentlich für die Epidemiologie und die Prophylaxe der verschiedensten Infektionskrankheiten.

Das Wort „symptomlose Infektion“ wird von denjenigen, die sich mit diesem Problem vom klinischen, experimentellen oder epidemiologischen Standpunkt beschäftigen, allerdings in verschiedener Weise bewertet. Für den Kliniker und Pathologen werden bei der symptomlosen Infektion in erster Linie diejenigen Vorgänge Interesse haben, bei denen Krankheitserreger in die Gewebe eindringen oder sich in ihnen befinden bzw. vermehren, ohne Krankheitserscheinungen auszulösen. Aber auch die gewissermaßen als Symbionten auf Schleimhäuten lebenden Keime können, ebenso wie die in den Geweben etwa vorhandenen, für den Kliniker wie für den Pathologen von Bedeutung werden.

In vielen Fällen können von solchen symptomlosen Infektionen wieder Krankheitsprozesse des infizierten Individuums mit klinischen Erscheinungen ausgehen, wenn der Körper Schädigungen erfährt. Hierbei haben die größte Bedeutung akute oder chronische Infektionskrankheiten, die beim Vorhandensein einer heterologen symptomlosen Infektion bei dem betreffenden Individuum ihrerseits Aenderungen im Verlauf und in den Symptomen erfahren können. Es ist nicht möglich, alle die Krankheiten aufzuzählen, bei denen unter Umständen durch Schädigungen, namentlich interkurrierende akute oder chronische Infektionen, Aenderungen im Verlauf eintreten. Aber es genügt, wenn wir diese eben skizzierten Verhältnisse an einigen Beispielen demonstrieren. Von den chronischen Blutkrankheiten bietet die Malaria, vor allem die lange Zeit medikamentös behandelte Form, bei der sicher nachweisbare Milzschwellung nicht mehr vorhanden ist, ein gutes Beispiel, wie später näher ausgeführt werden wird. Bei Schädigungen der verschiedensten Art, namentlich aber bei bestimmten heterologen Infektionskrankheiten, die die Resistenz besonders stark herabsetzen, treten bei klinisch vollkommen gesunden, aber symptomlos mit Malariaparasiten infizierten Individuen Rezidive auf, und die Krankheit wird durch Fieber, Milzschwellung (Parasitenbefunde) und Allgemeinerkrankung klinisch erkennbar.

Für den Epidemiologen und Hygieniker steht im Vordergrund der Betrachtungen, daß symptomlos infizierte Menschen oder symptomlos infizierte Tiere Krankheitserreger ausscheiden, z. B. durch Sekrete und Exkrete des Atmungstraktus oder des Magen-Darmkanals. Es kommt auch zuweilen zu einer Verbreitung im Blut, die stechenden Insekten Gelegenheit zur Uebertragung auf andere gesunde Individuen geben kann.

Zusammenfassend können wir sagen, daß wir für die Begriffsumgrenzung der symptomlosen Infektion, wie sie in der vorliegenden Studie von uns nach ihrer Bedeutung für die Pathologie, Klinik, Epidemiologie und Bekämpfung der Infektionskrankheiten dargestellt und bewertet werden soll, alle Fälle einbeziehen, in denen Infektionserreger in den Geweben oder Flüssigkeiten des Körpers, auf und in den Schleimhäuten und im Inhalt der Körperhöhlen oder in Sekreten oder Exkreten nachgewiesen werden (vgl. die Einteilung auf S. 29ff.).

Bezüglich des Zustandekommens der symptomlosen Infektion sind nun verschiedene Möglichkeiten gegeben. Es ist z. B., wie sich auch experimentell zeigen läßt, unter den verschiedenen Individuen sowohl unter Menschen wie unter Tieren immer eine Anzahl vorhanden, die auf die Infektion mit virulenten Krankheitserregern, welche bei der Mehrzahl schwerste Krankheitserscheinungen hervorruft, nicht oder kaum manifest reagiert. In diesem Falle ist also die Resistenz des Individuums die Ursache für die symptomlose oder fast symptomlose Infektion. Daß Menschen mit erhöhter Resistenz z. B. bei der Cholera nach allerleichtesten oder vollkommen ohne Symptome verlaufenden Infektionen des Darmepithels mit Choleravibrionen, ja, sogar ohne daß die Vibrionen in das Epithel eindringen können, Träger der Vibrionen, sogenannte Bazillenträger, werden — und das Gleiche gilt für Typhus, Paratyphus und andere infektiöse Darmkrankheiten —, ist eine gesicherte Tatsache der Pathologie und Bakteriologie.

Es kann ferner kein Zweifel sein, daß Menschen und Tiere in der Inkubation schon infektiös sein können, ohne daß irgendwelche Krankheitserscheinungen bestehen. Das haben bei verschiedenen Krankheiten die Verimpfungen von Blut oder Sekreten der Schleimhäute und Drüsen auf Tiere, die hierfür sehr empfänglich sind, ergeben. Und ferner ist die Möglichkeit gegeben, daß bei Krankheiten, die rezidivieren, also namentlich chronischen Erkrankungen in der Latenzzeit, die Erreger vorhanden sind und auf diese oder jene Weise in die Außenwelt und damit auf neue Individuen gelangen können. Diese Art der symptomlosen Infektion spielt epidemiologisch sogar bei vielen Krankheiten, namentlich bei den Blutkrankheiten und den durch Protozoen verursachten Krankheiten der Tropen, die allergrößte Rolle, und um so mehr, wenn die Erreger solcher Krankheiten auf die verschiedensten Tierspezies und den Menschen übertragbar sind.

Es ist namentlich dann, wenn es sich um die symptomlose Infektion der Schleimhäute bzw. um das symptomlose Vorkommen von Krankheitserregern auf den Schleimhäuten handelt, oft außerordentlich schwer zu entscheiden, ob dieses Vegetieren der Infektionskeime gewissermaßen in Form der Symbiose mit den Zellen der Schleimhäute vorliegt, oder ob eine Infektion der Gewebe oder eines mehr oder weniger ausgebreiteten benachbarten Distriktes des Organismus, z. B. der zugehörigen Lymphdrüsen, stattgefunden hat.

Manche Beobachtungen sprechen dafür, daß eine Verbreitung von Infektionserregern, die sich lange Zeit auf Schleimhäuten halten, in einer Bevölkerung oft in weitem Umfange stattfindet, ohne daß es zu einer manifesten Erkrankung der infizierten Individuen kommt. Neuerdings hat Friedemann den „Durchseuchungs-“ und „Erkrankungsindex“ bei einigen Seuchen eingehend studiert.

Um über diese Begriffe völlig klar zu sein, muß man vor allem in Betracht ziehen, daß es mehrere Gruppen von Krankheiten gibt, die sich nach der Zahl der manifesten oder der nicht manifesten Infektionen

in einer durchseuchten Bevölkerung abgrenzen lassen. Als ein Beispiel für die erste Gruppe kann die Variola gelten, für die andere Gruppe die Poliomyelitis acuta.

Bei den Pocken erkranken sämtliche oder die meisten Individuen einer Population, wenn sie nicht vorher mit Vakzine geimpft waren, manifest, und nur ein ganz kleiner Prozentsatz entgeht bei großen Seuchenzügen in einer ungeimpften Bevölkerung der Erkrankung. Es ist vielleicht anzunehmen, daß auch in diesen wenigen Fällen eine Infektion stattfand, aber infolge einer starken individuellen Resistenz nicht wahrnehmbar war oder zu keiner manifesten Erkrankung führte. Solche Individuen verhalten sich dann so wie mit Pockenimpfstoff immunisierte Personen. Bei den Pocken fallen also Erkrankungsindex und Durchseuchungsindex annähernd zusammen.

Ein Beispiel der anderen Gruppe ist die Poliomyelitis acuta. Hier erkrankt von denjenigen Kindern, die in Epidemiezeiten der Infektion ausgesetzt sind, nur eine sehr kleine Zahl. Untersucht man aber die ‚gesunden' Individuen, so finden sich bei denen, die mit Erkrankten in Berührung gekommen sind, virulizide Stoffe im Serum (Kling und Levaditi). Der Nachweis derartiger Antikörper ist allerdings nicht unbedingt ein Beweis für das Vorhandensein einer symptomlosen Infektion, denn auch im Serum gesunder Personen, die niemals in Kontakt mit an Poliomyelitis acuta Erkrankten gekommen sind, werden zuweilen virulizide Stoffe gefunden (Peabody, Draper und Dochez u. a.). Thermolabile virulizide Substanzen wurden von Amoss und Taylor auch im Nasen-Rachenraum anscheinend gesunder Virusträger nachgewiesen. Sicher spielen aber diese Virusträger bei der Verbreitung der Krankheit die ausschlaggebende Rolle. Dafür sprechen alle epidemiologischen Erfahrungen, wie sie z. B. die in exaktester Weise und auf breiter Basis angelegten Untersuchungen von Wickman bei schwedischen Epidemien zeigen. Experimentelle Beweise lieferten Flexner, Clark und Fraser, denen es möglich war, Affen mit den Sekreten gesunder Virusträger zu infizieren.

Entgegen der früher von verschiedenen Autoren geäußerten Ansicht, daß die Poliomyelitis acuta sich nicht durch Kontakt verbreite, ist man jetzt wohl überall der Meinung, daß sich gerade diese Erkrankung hauptsächlich auf diesem Wege weiter ausbreitet. Die Berichte über Epidemien im In- und Ausland lassen nur zu deutlich erkennen, daß Virusträger, und zwar gesunde, einen sehr erheblichen Anteil an dem Auftreten der Poliomyelitis acuta haben. Es ist sehr schwer, sie als solche zu kennzeichnen, da für die Praxis lediglich die Untersuchung des Serums auf spezifische Antikörper dafür einen Anhalt bietet. Eine Uebertragung infektiösen Materials auf Versuchstiere kommt für Massenuntersuchungen nicht in Frage. Auch werden derartige Feststellungen noch dadurch behindert, daß als einziges Versuchstier bis jetzt nur der Affe in Frage kommt.

Es muß damit gerechnet werden, daß eine recht große Anzahl von Individuen in einer Bevölkerung, in der manifeste Fälle vorkommen, als Virusträger für Poliomyelitis acuta angesehen werden muß, und daß daher stets mit einem Aufflackern einer Epidemie zu rechnen ist. Zwar ist, besonders in den Städten, auch eine gewisse latente Durchseuchung vorhanden — z. B. symptomlose Erkrankung im Kindesalter (Kling, Petterson und Wernstedt u. a.) —; bekanntlich finden sich aber nach gewissen Zeiträumen immer wieder unter den Jugendlichen Individuen, die für die Krankheit empfänglich sind, und hier sind dann zweifellos die gesunden Virusträger die Quelle der Gefahr.

Es steht noch nicht ganz fest, ob nicht eine gewisse zeitliche Uebereinstimmung zwischen Poliomyelitisepidemien und Bornascher Krankheit und Kückenlähme besteht; die Untersuchungen sind in dieser Beziehung noch nicht zu eindeutigen Ergebnissen gelangt.

Uebertragungen durch Nahrungsmittel, wie Milch, Butter usw., sind von der Hand zu weisen (Kolle). Die Kontaktinfektion von Mensch zu Mensch ist nicht anzuzweifeln.

Auch Latenzerscheinungen mit Vorkommen von Virus bei den latent infizierten Individuen findet man bei Poliomyelitis acuta (Wickman, Landsteiner und Levaditi, Lucas und Osgood u. a.). Wie lange sich das Virus in den gesunden Virusträgern infektionstüchtig hält, ist noch nicht mit Sicherheit erwiesen. Manche Autoren sprechen von Jahrzehnten, nach denen noch ein Wiederaufflackern eintreten kann, andere dagegen sind der Meinung, daß die Zeitdauer erheblich kürzer ist. Eine gewisse Uebereinstimmung besteht jedoch dahingehend, daß manifeste Erkrankungen vermutlich immer erst nach einem vorangegangenen Trauma (Infektion, Unfall usw.) bei diesen Virusträgern einzutreten pflegen. Eine Begründung hierfür liegt auch in der Tatsache, daß das Poliomyelitisvirus ausgesprochen neurotrop ist. Pette konnte z. B. nachweisen, daß eine Schleimhautimpfung bei Versuchstieren mit Poliomyelitisvirus nur dann positiv anging, wenn die Schleimhäute zuvor lädiert wurden. Ehe das Virus also mit neuralen Elementen in Berührung kommt, müssen gewisse Vorbedingungen (Schwächung der Widerstandskraft usw.) erfüllt sein.

Als interessanter Fortschritt ist noch zu bezeichnen, daß es Flexner, Gildemeister u. a. gelungen ist, das Poliomyelitisvirus in vitro in Spezialgewebskulturen zu züchten. Es stellte sich heraus, daß noch die 18.—20. Subkultur virulent für Affen war. —

Epidemiologische Beobachtungen und analoge Erfahrungen mit einigen anderen Infektionskrankheiten weisen darauf hin, daß viele Individuen, trotzdem sie mit dem Infektionsstoff in Berührung kommen, nur ganz leicht mit katarrhalischen Erscheinungen oder gar nicht erkranken, aber den Infektionsstoff auf den Schleimhäuten des Respirationstraktus beherbergen.

Aehnlich dürften die Verhältnisse bei der epidemischen Enzephalitis und bei der Meningitis epidemica liegen. Bei der letztgenannten Infektion läßt sich die Durchseuchung im Gegensatz zu den früher erwähnten Krankheiten, deren Erreger noch nicht bekannt ist, mit bakteriologischen

Methoden verfolgen. Wir wissen, daß zu Epidemiezeiten viele Menschen den Erreger der Meningitis auf Nasen- und Rachenschleimhaut beherbergen können, ohne zu erkranken. Nur bei den empfindlichen Individuen gelangt der Meningokokkus in die Hirnhäute und ruft so das gefürchtete Krankheitsbild hervor; die meisten Menschen, namentlich Kinder, weisen, wie später näher ausgeführt wird (S. 36), in Epidemiezeiten nur eine symptomlose Infektion der Schleimhäute des Nasen-Rachenraumes auf.

In die Kategorie der hier zu besprechenden Erkrankungen gehört auch die vakzinale oder postvakzinale Enzephalitis. Wenngleich die exakten und experimentellen Beweise noch fehlen, so sprechen doch sehr viel Tatsachen dafür, daß das Virus der Enzephalitis, wie auch andere ultravisible Virusarten, sei es auf Schleimhäuten, sei es im Zentralnervensystem lange Zeit symptomlos von den Infizierten beherbergt wird. Sobald aber eine Impfung erfolgt und für die Ausbreitung auch des abgeschwächten Vakzinevirus günstige Bedingungen im Körper vorhanden sind, können diese vakzinalen Allgemeininfektionen so schädigend und resistenzvermindernd wirken, daß nun das Enzephalitisvirus seine Wirkung im Gehirn entfalten kann.

Aehnliche Verhältnisse finden sich auch bei den Herpesinfektionen des Menschen und der experimentell behandelten Tiere. So ist es ja eine bekannte Tatsache, daß sich das Herpesvirus im Menschen oft über beträchtliche Zeiträume latent halten kann, um dann wieder zu manifesten Erscheinungen Anlaß zu geben. Es handelt sich dabei stets um latent infizierte Personen, bei denen zu irgendeiner Zeit schon einmal Symptome bestanden haben. Als Versuchstier für Herpesvirus kommt vor allem das Kaninchen in Frage. Zuweilen treten bei den durch Inokulation des Herpesvirus hervorgerufenen Enzephalitiden bei dieser Tierart symptomlose Erkrankungen auf, die erst durch den Nachweis der Organveränderungen nach dem Tod der Tiere als solche erkannt werden (Levaditi). Werden Meerschweinchen infiziert, so finden sich auch bei ihnen zuweilen erscheinungsfrei verlaufende Myelitiden (Rose und Walthard).

In diesem Zusammenhang sei hier auch noch kurz auf das Phänomen der sogenannten ‚Autosterilisation' bei experimenteller Herpesinfektion hingewiesen: selbst wenn große Mengen infektiösen Materials auf die Versuchstiere überimpft werden, kann es vorkommen, daß man nach dem Tode der Tiere im Zentralnervensystem zwar histologische Veränderungen, aber kein Herpesvirus findet. Das Virus wird im Tierkörper völlig vernichtet, die Organschädigungen, die sich dabei abgespielt haben, sind aber so groß, daß die Tiere an ihnen zugrunde gehen.

Ueber die Bedingungen und die Ursachen, warum bestimmte Individuen nicht erkranken, andere dagegen mehr oder weniger schwerkrank werden, also über das Wesen der Disposition oder relativen oder absoluten Immunität bei den letztgenannten Krankheiten, sind wir noch nicht orientiert.

Auch für die Diphtherie hat die symptomlose Infektion, nachgewiesen durch die bakteriologische Untersuchung, die damit zusammen-

hängende ‚Infekt-Kette', die ‚Durchseuchungssumme' (U. Friedemann) und den ‚Erkrankungsquotienten' in epidemiologischer Hinsicht besonderes Interesse. Für die Diphtherie wurde von Friedemann rechnerisch auf Grund der bakteriologischen Untersuchungen und Erfahrungen bei Bazillenträgern ermittelt, daß die symptomlose Infektion bei dieser Krankheit sehr verbreitet ist. Es wird ein Problem der exakten Forschung sein, die Frage, warum der Durchseuchungs- und Erkrankungsindex z. B. bei Pocken und Diphtherie, die klinisch bzw. bakteriologisch genau zu verfolgen sind, so differiert, d. h. zeitlich und örtlich schwanken kann, sowie die Beziehungen der Indizes zu Virulenzschwankungen der Erreger, deren Ursachen usw. zu klären. Der Behauptung von U. Friedemann, daß das vorliegende Tatsachenmaterial bereits genüge, um die epidemiologische Bedeutung der latenten Infektion für die Seuchenprophylaxe, das Virulenzproblem und dessen Bedeutung für Auftreten, Verlauf und Schwere von Epidemien zu erklären, kann Kolle nicht zustimmen. —

Eine große Rolle spielt die symptomlose Infektion bei mehreren infektiösen Darmkrankheiten. Die Bedeutung der Träger von Typhus-, Paratyphus- und Ruhrbazillen, die als Dauerausscheider bezeichnet werden, ist allgemein bekannt. Wenn auch bei manchen dieser Infizierten Erscheinungen von Darm- oder Gallenerkrankungen vorliegen, so sind doch viele Bazillenträger ohne jedes klinisch erkennbare Symptom.

Die symptomlose Infektion, namentlich des Darmkanals, mit pathogenen Bakterien kann, wenn neue Infektionen oder schwere Schädigungen dazu kommen, auch zu Rezidiven mit Eindringen der Erreger in die Schleimhaut bei den sonst resistenten Individuen, also zu einer weitgehenden Verminderung der Resistenz führen. So ist das Aufflammen von längst überwundenen und symptomlos gewordenen Dysenterieinfektionen sowie von Entzündungen der Gallenblase beim Menschen, die Bazillenträger sind und in der Gallenblase Typhus- und Paratyphusbakterien beherbergen, zu erklären. Nur die bakteriologische Untersuchung kann sie als symptomlos Infizierte, die zur Verbreitung des Infektionsstoffes beitragen, aufdecken. Wir sind hier in der Lage, das mit exakten Methoden zu erreichen, was wir bei der Poliomyelitis, bei der Enzephalitis, beim Scharlach noch nicht erreicht haben.

Mit Recht ist darauf hingewiesen, daß unter diesen Gesichtspunkten die Vorbeugungsmaßnahmen, die sich bei Krankheiten, bei denen Erkrankungsindex und Durchseuchungsindex mehr oder weniger weitgehend zusammenfallen, bewährt haben, nicht ohne weiteres auf diejenigen anzuwenden sind, bei denen der Durchseuchungsindex der Bevölkerung ein sehr großer, die Erkrankungsziffer der Infizierten aber eine kleine ist. Zwischen dem einen Extrem, den Pocken, denen sich die Masern gleich verhalten, einerseits und den genannten Krankheiten, wie z. B. der Enzephalitis, der Poliomyelitis und der Meningitis, vielleicht auch dem Scharlach und der Diphtherie andererseits bestehen bezüglich des Durchseuchungs- und Erkrankungsindex (Infektionsindex) Uebergänge. —

Die puerperale Infektion, die sich vielfach nach schweren Entbindungen einstellt, ist fast stets durch Uebertragung von virulenten Kokken in den Gebärtraktus durch den untersuchenden Finger oder Einführung von außen auf andere Weise zustande gekommen. Aber in vielen Fällen sind diese Infektionen der Schleimhäute der Vagina bereits kürzere oder längere Zeit vor der Geburt erfolgt und verlaufen symptomlos. Erst wenn das Geburtstrauma einsetzt, kommt es bei der Kreißenden durch das Eindringen der Streptokokken zur manifesten Infektion. Die Herabsetzung der Resistenz durch Schwangerschaft und Geburt spielt dann beim Zustandekommen der schweren Sepsis eine entscheidende Rolle. Vor der großen Entdeckung von Semmelweis waren solche Fälle häufiger als heute, da durch sachgemäße Händedesinfektion und andere Maßnahmen bei der Untersuchung Schwangerer sehr viel weniger Gelegenheit und Möglichkeit gegeben ist, virulente Infektionskeime in die Genitalwege einzuführen. Es ist bekannt, daß bei Untersuchungen von Schwangeren oft wochenlang vor der Entbindung die virulenten Infektionsstoffe übertragen waren. —

Es genügt, mit wenigen Worten auf die Folgerungen, die sich hier aus unseren Ausführungen bezüglich der Diagnostik und der Therapie ergeben, einzugehen. Bei vielen Krankheiten, namentlich wenn eine neue Infektion sich zu der schon symptomlosen Infektion gesellt, verändert sich vielfach das typische Krankheitsbild, und es bedarf dann der klinischen Erfahrung und der Anwendung besonderer Untersuchungsmethoden, um hier eine Klärung herbeizuführen. Selbstverständlich sind auch die therapeutischen Maßnahmen durch Komplikationen, wie sie durch die Verbreitung der primären anderen Infektionserreger bei symptomlosen Infektionen infolge einer Schädigung, namentlich durch neue Infektionen, bedingt werden, beeinflußt. In erster Linie gilt das für chronische symptomlose Infektionen. Als Beispiel mögen die Syphilis und die Tuberkulose dienen, zumal wir bei diesen Krankheiten Methoden besitzen, klinisch symptomlose Infektionen zu erkennen, bei der Syphilis die Serumdiagnostik, bei der Tuberkulose das Reagieren auf Tuberkulin.

Die chronische Tuberkuloseinfektion, soweit sie klinisch symptomlos geworden ist, kann durch interkurrierende Krankheiten wieder manifest werden. Am bekanntesten ist in dieser Beziehung die Grippe, die Influenza, die beim Auftreten in schwerer Form zum Aufflammen von scheinbar ausgeheilten tuberkulösen Prozessen, namentlich der Lungen, führen kann; aber auch die Erreger akuter Infektionen können eine ähnliche Rolle spielen.

Nach allgemeinen Infektionen, wie die Grippe eine darstellt, oder anderen akuten Erkrankungen treten später in solchen Fällen oft recht stürmisch verlaufende, mit schweren Symptomen einhergehende Manifestationen der sonst symptomlos verlaufenden Infektionen der Schleimhäute oder des Verdauungstraktus ein. Mit Hilfe der symptomlosen Infektion im Sinne des Vorkommens von an sich pathogenen Bakterien, die aber wie harmlose Symbionten auf den Schleimhäuten leben, ohne Symptome zu machen, sind auch die Mischinfektionen zu erklären, die wir bei so vielen akuten Infektionskrankheiten auftreten sehen. —

Das ausgedehnteste experimentelle Studium hat die symptomlose Infektion bei den Spirochätenkrankheiten erfahren, bei der experimentellen Syphilis des Kaninchens und der Muriden, bei den experimentellen Infektionen der Muriden mit den verschiedenen Varietäten der Spirochaete Obermeieri, bei der Rattenbißkrankheit, bei den Infektionen des Menschen und der Tiere mit der Spirochaete icterogenes. Es sei deshalb auf die experimentellen Ergebnisse, zu denen die Erforschung der symptomlosen Infektionen bei diesen Krankheiten geführt hat, ausführlich eingegangen.

Symptomlose Infektion mit Spirochaete pallida.

Kaninchen, bei denen man durch Injektion einer unlöslichen Bi-Verbindung ein Wismutdepot erzeugt, reagieren auf eine nachfolgende Syphilisinfektion nicht wie normale Tiere mit der Bildung von Primäraffekten (Kolle). Bei Feststellung dieser Tatsache war die Frage offen geblieben, ob unter dem Einfluß des Wismuts die eingebrachten Spirochäten völlig vernichtet werden oder ob — trotz Fehlens von Primäraffekten und Drüsenschwellungen — nicht doch eine Infektion zustande kommt. Um diese Frage zu entscheiden, wurden die Wismutdepots bei den Tieren einer größeren Versuchsserie 2 bis 13 Monate nach der Infektion operativ wieder entfernt; durch Röntgenaufnahmen wurde kontrolliert, ob die Exstirpation der Depots restlos geglückt war (Kolle und Evers). Bei einem Teil der Tiere konnte nun die überraschende Feststellung gemacht werden, daß sich 8 Wochen nach der Depotexstirpation typische Schanker entwickelten, daß also die Infektion nur scheinbar nicht gehaftet hatte.

Ebenso wie das Wismut im Heilversuch häufig nicht zur Heilung der Kaninchensyphilis, sondern, auch bei Anwendung hoher Dosen, nur zur Herbeiführung eines Latenzzustandes führt, entfaltet es, wie die mitgeteilten Versuche zeigen, auch keine ausreichende prophylaktische Wirksamkeit. Es gelingt nur scheinbar, Kaninchen durch Anlegung von Wismutdepots vor der syphilitischen Infektion zu schützen. Schankerbildung und Drüsenschwellung, bis vor kurzem noch die einzigen Kriterien für das Haften der Infektion, fehlen, aber die Spirochäten bleiben am Leben, ohne Erscheinungen zu machen. Durch die Anlegung von Wismutdepots vor der Infektion gelang es Kolle, auf experimentellem Wege eine symptomlose Syphilisinfektion des Kaninchens zu erzeugen. Auf andere Weise wurde noch gezeigt, daß die Spirochäten hierbei nicht nur an Ort und Stelle verbleiben, daß es vielmehr auch zu einer symptomlosen Allgemeininfektion des Tieres kommt. Pearce und Brown haben festgestellt, daß die Kniekehlendrüsen (Poplitealdrüsen) unbehandelter syphilitischer Kaninchen regelmäßig infektionstüchtige Spirochäten enthalten, und

zwar auch nach dem Verschwinden der manifesten Erscheinungen: durch Verimpfung dieser Poplitealdrüsen auf die Hoden normaler Kaninchen konnten Pearce und Brown regelmäßig typische syphilitische Primäraffekte erzeugen. Durch Verimpfung der Poplitealdrüsen von Kaninchen, die nach Wismutinjektion syphilitisch infiziert und symptomlos geblieben waren, konnten Kolle und Evers nun in mehreren Fällen Schanker erzeugen und so den Nachweis erbringen, daß die Tiere, von denen die Drüsen stammten, trotz des Bestehens der Wismutdepots, die eine Schankerentwicklung und alle Symptome einer Syphilisinfektion verhindert hatten, nicht sterilisiert waren, sondern sogar eine Allgemeininfektion bekommen hatten. Durch die Drüsenverimpfungen konnten also die mit der Methode der Depotexstirpation gewonnenen Resultate durchaus bestätigt werden.

Durch den Nachweis der unter der Einwirkung chemotherapeutischer Mittel zustande kommenden symptomlosen Syphilisinfektion war der experimentellen Syphilisforschung ein völlig neues Feld geöffnet. Da das Phänomen unter mehr oder weniger künstlichen Verhältnissen entdeckt worden ist, konnte es zunächst nur spezielle Bedeutung beanspruchen. Es zeigte sich jedoch bald, daß das Gebiet der symptomlosen Syphilisinfektion außerordentlich groß und vor allem auch für die Pathogenese der menschlichen Lues und anderer chronischer Infektionen von hoher Bedeutung ist. Die ‚symptomlose Infektion' darf nicht mit der ‚latenten Syphilis' gleichgesetzt werden; von latenter Syphilis kann nur die Rede sein bei Tieren, die eine manifeste Infektion durchgemacht haben und erscheinungsfrei geworden, aber nicht geheilt sind.

In logischem Verfolgen der erwähnten Beobachtungen untersuchten Kolle und Evers an dem großen Material des Georg Speyer-Hauses, ob eine symptomlose Infektion bei unbehandelten Tieren vorkommt. Wer mit experimenteller Kaninchensyphilis arbeitet, weiß, daß sich unter einer größeren Anzahl von Tieren stets einige [etwa 10 Proz.[1])] befinden, bei denen nach Impfung mit dem Material, das bei den übrigen 90 Proz. zu typischen Erscheinungen führt, keine Schanker oder nicht einmal kleine Infiltrate an der Impfstelle, keine Drüsenschwellungen, keine Sekundärerscheinungen entstehen, obwohl die zur Infektion verwandten Schankerstückchen ungeheuere Mengen von Spirochäten enthalten. Man bezeichnet solche Tiere als „Nuller". Man war bisher allgemein der Ansicht, daß bei solchen Nullern die Infektion aus irgendwelchen Gründen (Resistenz, natürliche Immunität usw.) nicht hafte, und daß die Spirochäten in ihrem Körper zugrunde gingen, ohne zu einer Infektion zu führen. Nach den überraschenden Feststellungen, die bei mit Wismut vorbehandelten Tieren gemacht worden waren, lag die Vermutung äußerst nahe, daß es sich auch bei den Nullern um ein bloß scheinbares Nichthaften der Infektion handele. Durch Verimpfung der Popliteal-

1) Der Prozentsatz ist bei den verschiedenen Syphilisstämmen etwas verschieden.

drüsen von Tieren, die nach der Infektion völlig erscheinungsfrei geblieben waren, konnten Kolle und Evers nun fast stets typische Schanker erzeugen. Die Drüsen wurden lange Zeit (80—200 Tage) nach der ergebnislos verlaufenen Hodenimpfung exstirpiert; bei den Tieren, von denen sie stammten, bestand also eine echte chronische Infektion. Es kann hieraus geschlossen werden, daß die sämtlichen Nuller eine symptomlose Infektion durchgemacht hatten; die seltenen Fälle, in denen durch Verimpfung der Poplitealdrüsen keine Schanker erzielt wurden, sind wahrscheinlich gleichfalls wieder als Nuller zu betrachten; in der Tat konnte durch abermalige Verimpfung einige Male festgestellt werden, daß die Poplitealdrüsen eines Tieres, welches mit den Poplitealdrüsen eines Nullers infiziert war und nicht manifest erkrankt war, Syphilisspirochäten enthielten.

Diese Tatsache wurde mit Vorteil bei der Gewinnung neuer, auf Kaninchen fortzüchtbarer Stämme aus Krankheitsprodukten syphilitischer Individuen verwandt. Gelingt es nicht, durch Verimpfung des spirochätenhaltigen Materials sofort beim Kaninchen Schanker zu erzeugen, so kann bisweilen durch Verimpfung der Poplitealdrüsen solcher „Nuller" in 1—2 Passagen eine derartige Anpassung ans Kaninchen erreicht werden, daß es zur Bildung typischer Primäraffekte kommt. In Uebereinstimmung mit diesen Befunden wurde von W. Worms mitgeteilt, daß auch die Poplitealdrüsen von Kaninchen, die mit den Poplitealdrüsen chemotherapeutisch behandelter Tiere geimpft und frei von Erscheinungen geblieben waren, Syphilisspirochäten enthalten können.

Wenn die Lymphdrüsen keine Spirochäten enthalten, können solche in anderen Organen enthalten sein. Prigge konnte zeigen, daß vielfach die Lymphdrüsen chemotherapeutisch behandelter Tiere während der ersten 2 Monate post medicationem keine Spirochäten enthalten, während sich nach 6 bis 10 Monaten wieder Spirochäten nachweisen lassen; es wurde hierbei so vorgegangen, daß z. B. zuerst die rechte Poplitealdrüse, später die linke verimpft wurde usw. Die Spirochäten verschwinden also häufig nur für einige Zeit aus den Lymphdrüsen und dringen dann von neuem in sie ein. Wo sich die Spirochäten bei behandelten, aber noch latent syphilitischen Tieren während dieser Zeit aufhalten, ist noch ein völlig ungeklärtes Problem.

Die Methode der Drüsenverimpfung stellt zurzeit den einzigen Weg zum Nachweis einer symptomlosen Syphilisinfektion dar. Es wurde verschiedentlich die Auffassung vertreten, durch Nachimpfung mit dem homologen Stamm könne gleichfalls eine symptomlose Infektion in der Regel aufgedeckt werden. Dies ist jedoch unzutreffend. Der negative Ausfall der Nachimpfung (Fehlen der Schankerbildung) bei einem Tier, das bereits auf die Erstimpfung mit Passagevirus nicht mit der Entwicklung eines Primäraffektes reagiert hatte, beweist natürlich nicht das mindeste. Das Ausbleiben des Primäraffektes bei der zweiten Impfung zeigt genau das gleiche wie bei der ersten Impfung, nämlich nur, daß das betreffende Tier von Haus aus eine höhere Resistenz gegen die syphilitische Infektion besitzt als andere Tiere. Man ist nicht genötigt, das gleiche Phänomen beim zweiten Auftreten durch eine andere Ursache zu erklären als beim erstenmal bzw. anzunehmen, das Tier besitze neben der von

vornherein vorhandenen Resistenz nunmehr noch eine durch Infektion erworbene Immunität, die den Rückschluß auf eine symptomlose Infektion gestattet. — Selbstverständlich besteht die Möglichkeit durchaus, daß Tiere, die im Anschluß an eine Impfung mit syphilitischem Passagevirus eine symptomlose Infektion durchmachen, auch eine „Immunität" erwerben; nur ist sie in diesem Fall mit den heute bekannten Methoden nicht nachweisbar, da die Tiere sich bei der Erstimpfung als refraktär gegen Schankerbildung erwiesen hatten und der negative Ausfall einer Reinfektion daher zunächst auf das Vorhandensein bzw. das Fortbestehen der primären Resistenz bezogen werden muß. — Beweisend ist die Reinfektion eines Nullers nur bei positivem Ausfall; und zwar beweist die Entwicklung eines Primäraffektes alsdann, daß das Tier keine „Immunität" erworben hat, und außerdem, daß die zur Zeit der Erstimpfung bestehende „Resistenz" verschwunden ist. Ob aus dem Fehlen der Immunität, d. h. aus einer positiven Reinfektion (Schankerbildung) auch geschlossen werden darf, daß die Erstinfektion vollständig erfolglos geblieben ist, also auch nicht zu einer symptomlosen Infektion geführt hat, scheint dagegen nach dem heutigen Stand unseres Wissens noch fraglich, zumal nach den Untersuchungen von Kolle und Evers Nuller in nahezu 100 Proz. der Fälle eine symptomlose Infektion durchmachen.

Während die Mehrzahl der symptomlos erkrankten Tiere dauernd frei von syphilitischen Erscheinungen bleibt und das Bestehen der Infektion nur durch die Drüsenverimpfung feststellbar ist, kommt es in vereinzelten Fällen bei Nullern nach Monaten zur nachträglichen Entstehung manifester Erscheinungen (Schanker). Es ist also in diesen Fällen gleichfalls der Nachweis erbracht, daß das Ausbleiben des Impferfolges nur scheinbar durch ein Nichthaften der Infektion bedingt war.

Weil man früher allgemein annahm, daß die Tiere mit Schankerresistenz, die sogenannten ‚Nuller', also die Tiere, die auf eine Impfung mit Passagevirus keinerlei Erscheinungen bekommen, völlig gesund blieben und daß die Syphilisspirochäten in ihrem Körper restlos zugrunde gingen, wurden diese Tiere im Georg Speyer-Hause meist 8 Wochen nach der scheinbar erfolglosen Impfung getötet. Seitdem jedoch erkannt worden war, daß diese ‚Nuller' in gesetzmäßiger Weise regelmäßig eine Allgemeininfektion durchmachen, wurde ein größerer Teil von ihnen längere Zeit beobachtet: Hierbei zeigte sich nun, daß es bei einer gewissen Anzahl unter diesen ‚Nullern' zu Späterscheinungen kommt (Kolle und Evers), über die im folgenden kurz berichtet wird.

Die Zeit, die zwischen der Impfung und der Entwicklung eines voll ausgebildeten Schankers liegt, beträgt bei gut ans Kaninchen angepaßten Laboratoriumsstämmen nach Verimpfung von Schankerstückchen unter die Hodenhaut etwa 3 Wochen. In seltenen Fällen können bis zu 8 Wochen verstreichen, ehe es zur Entwicklung der charakteristischen primären Hodensyphilome kommt. Bei einigen Tieren entwickeln sich nun im Anschluß an die übliche Hodenimpfung erst nach vielen Monaten syphilitische Veränderungen. Soweit sich dies übersehen läßt, verhält sich ungefähr der vierte bis fünfte Teil aller Nuller so wie die beschriebenen Fälle. Die übrigen Tiere bleiben dauernd symptomlos.

Jedenfalls ist durch die mitgeteilten Tatsachen der Beweis erbracht, daß sich die Spirochaete pallida in experimentell infizierten Kaninchen,

welche nicht manifest erkranken, sondern nur eine symptomlose Infektion akquirieren, nicht wie ein harmloser Saprophyt verhält. Der infizierte Organismus ist vielmehr dauernd der Gefahr einer syphilitischen Späterkrankung ausgesetzt, obwohl er zunächst infolge seiner im Verhältnis zu anderen Tieren höheren Resistenz (Schankerresistenz) die Entwicklung manifester Krankheitserscheinungen unterdrückt.

Die von Kolle zuerst festgestellte Tatsache, daß Tiere, die nach Impfung mit Syphilis nicht manifest erkranken, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine symptomlose Infektion durchmachen, dürfte bei der weitgehenden Aehnlichkeit zwischen menschlicher und Kaninchensyphilis von großer Bedeutung für die Pathogenese der menschlichen Lues sein. Die Fälle, in denen bei Feststellung tertiärer oder metaluischer Erkrankungen anamnestische Feststellungen über die Entstehung der Infektion nicht zu machen sind, auch die Fälle, in denen scheinbar gesunde Mütter syphilitische Kinder zur Welt bringen, haben schon immer daran denken lassen, daß beim Menschen die Lues ohne Primärerscheinungen oder jedenfalls ohne klinisch erkennbare Schankerbildung verlaufen kann. Trotzdem wurden die Behauptungen mancher Luiker, daß sie niemals einen Schanker hatten, fast stets als unwahr oder mindestens irrtümlich (Uebersehen des Primäraffektes usw.) betrachtet. Nach den mitgeteilten exakten Feststellungen darf wohl nicht mehr daran gezweifelt werden, daß auch beim Menschen die Syphilisinfektion symptomlos verlaufen kann. Das Vorkommen einer ohne klinisch erkennbaren Primäraffekt beginnenden Lues gehört wahrscheinlich nicht einmal zu den Seltenheiten.

Noch nicht entschieden ist es, ob symptomlos infizierte Menschen die Syphilis auf gesunde Personen weiter übertragen können. Da die moderne Chemotherapie im allgemeinen sehr rasch die Infektiosität der Erkrankten beendet, ist es schwer zu verstehen, warum die Syphilis im Vergleich mit der Zeit, zu der die Salvarsanbehandlung eingeführt wurde, noch so relativ wenig abgenommen hat. Wenn die Uebertragung der Lues von Mensch zu Mensch auch ganz anders vor sich geht als im Kaninchenexperiment, so muß doch in Erwägung gezogen werden, ob nicht auch symptomlos infizierte Individuen, die der Behandlung entgehen, die Erkrankung auf gesunde Individuen übertragen können (Sperma, Milch usw.). Es konnte von Albrecht jedenfalls gezeigt werden, daß symptomlos infizierte Kaninchen die Syphilis durch den Koitus auf normale Individuen übertragen können, bei denen sich eine gleichfalls symptomlose, durch die Lymphdrüsenverimpfung nachweisbare Erkrankung entwickelt. —

Darüber hinaus dürfte das beschriebene Phänomen aber noch eine weit größere Bedeutung besitzen, und zwar in Form der symptomlosen Superinfektion bei bereits syphilitischen Individuen.

Bevor hierüber berichtet wird, ist noch einiges über die Syphilisinfektion anderer Tierarten und über gleichfalls für die menschliche Pathologie bedeutsame, bei diesen Untersuchungen erhobene Befunde mitzuteilen. Während

bisher Affen und vor allem Kaninchen als die einzigen für das syphilitische Virus empfänglichen Tierarten galten, konnten Kolle und seine Mitarbeiter Schlossberger, Evers, Albrecht zeigen, daß sich auch bei Ratten und Mäusen eine chronische syphilitische Infektion erzeugen läßt. Den Tieren wurden Schankerstückchen teils unter die Hodenhaut, teils unter die Rückenhaut eingebracht. Die örtlichen Läsionen heilten ohne Schankerbildung ab. Aber noch nach Monaten ließen sich durch Verimpfung von Lymphdrüsen (Subiliakaldrüsen) syphilitisch infizierter Muriden beim Kaninchen typische Schanker erzeugen. Während die Impfsyphilis bei Kaninchen relativ selten ohne Erscheinungen verläuft, ist die Erkrankung bei Ratte und Maus nur als symptomlose Infektion nachzuweisen.

In den Lymphdrüsen syphilitischer Mäuse, bei denen die Infektion symptomlos verläuft, konnten von Jahnel und Prigge Syphilisspirochäten im Gewebsschnitt demonstriert werden, ausnahmsweise in inneren Organen (Niere), bisher jedoch niemals im Zentralnervensystem. Auch wurden auf gleiche Weise Spirochäten einmal bei Kaninchen in einer nichtregionären Lymphdrüse bei bestehendem Primäraffekt nachgewiesen, während des erscheinungsfreien Stadiums jedoch nicht.

Durch Einschaltung der Maus, d. h. durch Uebertragung der Syphilis vom Menschen auf die Maus und von der Maus auf das Kaninchen, können wir vielleicht noch weiter in die Frage der Infektiosität der Syphilis bei scheinbar gesunden, aber doch symptomlos infizierten Menschen eindringen. Denn obwohl symptomlos infiziert, ist die Maus doch sehr geeignet für die Infektion mit Spirochaete pallida, die in ihr eine Vermehrung erfährt. Das geht hervor aus der Tatsache, daß sich in den inneren Organen, im Gehirn und in den Drüsen der mit Syphilis infizierten Mäuse die Spirochaete pallida bis zu 18 Monaten und wahrscheinlich noch länger voll virulent für das Kaninchen erhält, denn die Verimpfung der Organe der so infizierten Tiere auf frische Kaninchen erzeugt stets Syphilisschanker (Tabelle 1).

Durch Verimpfung der Organe (Milz, Drüsen, Gehirn) der symptomlos infizierten Mäuse werden frische Mäuse gleichfalls symptomlos mit der Spirochaete pallida infiziert. Niemals werden bei Mäusen Primäraffekte beobachtet. Die Tiere werden Wirte für die Spirochaete pallida, ohne daß sie Krankheitssymptome zeigen.

Wir besitzen also in der Maus ein Versuchstier, um einen für die menschliche Syphilis so wichtigen Vorgang, wie ihn die symptomlose Syphilis-Infektion darstellt, weiter zu verfolgen, zumal diese symptomlose Infektion des gesamten Mäuseorganismus regelmäßig und mit Konstanz eintritt. Die Spirochaete pallida lebt als anscheinend unschädlicher Parasit, als Symbiont mit den Zellen des Wirtsorganismus, in der Maus. Sie verhält sich so, wie im Menschen die Spirochaete pallida während derjenigen Latenzperiode der Syphilis, in der weder Krankheitserscheinungen noch Serumveränderungen, die auf aktive

Tabelle 1.
Verimpfung von Organen syphilisinfizierter Mäuse auf Kaninchen.

Maus Nr.	Infiziert mit Syphilisstamm	Organverimpfung			Befund beim Kaninchen
		Monate nach der Infektion	Bezeichnung des Organs	Nr. des geimpften Kaninchens	
11a	Kuznitzky	1½	Drüsen u. Milz	830	—
			Gehirn	831	—
11b	„	2	Gehirn	838	interkurrent †
			Drüsen u. Milz	839	+
			Blut	840	interkurrent †
13a	„	3	Gehirn	852	—
			Drüsen u. Milz	851	+
49	Truffi-Nichols	4	Gehirn	597	+
			Drüsen u. Milz	599	+
1	„	5	Gehirn	534	—
			Drüsen u. Milz	533	+
2	„	7	Gehirn	562	+
			Drüsen u. Milz	561	+
6	„	10	Gehirn	567	+
			Drüsen u. Milz	566	+
9	„	12½	Gehirn	574	+
2a	Kuznitzky	16½	Gehirn	986	+
			Drüsen u. Milz	987	+

Spirochätenherde deuten können, vorhanden sind. Die chronisch mit Sp. pallida infizierten Mäuse zeigen nach den im Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. ausgeführten Untersuchungen von Dr. Zih keine positive Serumreaktion (Mikro-Meinicke). Auch hier das gleiche Verhalten wie beim Menschen während der Latenzperioden. Besonders wichtig für die Erforschung der Infektion des Nervensystems ist das regelmäßige Persistieren der Spirochäten im Gehirn der infizierten Tiere. Dadurch wird die mit Syphilisspirochäten symptomlos infizierte Maus ein Versuchstier für die Chemotherapie und das Studium der Paralyse.

Eine Mittelstellung in der Empfänglichkeit zwischen Kaninchen und Muriden nimmt das Meerschweinchen ein. Bertarelli, Truffi, E. Hoffmann u. a. haben bereits früher bei Meerschweinchen syphilitische Veränderungen erzeugt, vor allem durch korneale Impfung. Da die von ihnen erzielten Resultate wenig befriedigend waren, galten Meerschweinchen als ungeeignet für Untersuchungen über Syphilis. Kolle und Evers konnten nunmehr durch geeignete Impftechnik bei Meerschweinchen in zahlreichen Fällen gut ausgebildete Skrotalschanker mit reichlichem Spirochätengehalt erzeugen. Wichtig scheint aber vor allem die Tatsache, daß bei den Tieren, die nicht mit manifesten Erscheinungen erkrankten, die Subiliakaldrüsen das Virus enthielten: die Spirochäten wurden bisher bis zu 76 Tagen nach der Infektion durch Verimpfung auf Kaninchen nachgewiesen, bei denen sich typische Schanker entwickelten. Selbstverständlich waren die Drüsen von Meerschweinchen, bei denen sich Primäraffekte entwickelt hatten, ebenfalls infektiös. Also auch bei Meerschweinchen ist die experimentelle Syphilis eine

chronische und — wesentlich häufiger als beim Kaninchen — eine symptomlose Infektion.

Syphilitische Kaninchen, die später als 90 Tage nach der ersten Infektion mit heterologen Stämmen nachgeimpft werden, reagieren mit typischer Schankerbildung wie nach der Erstimpfung, während die Nachimpfung mit dem homologen Stamm zu diesem Zeitpunkt niemals zur Bildung von Primäraffekten führt. Und zwar kommt es bei Verwendung von heterologem Virus in etwa 50 Proz. der Fälle zur Entstehung von Schankern; aus der im Verhältnis zur Erstimpfung wesentlich geringeren Zahl positiver Angänge geht hervor, daß etwa die Hälfte der Tiere eine Immunität auch gegen heterologe Stämme erworben hat, soweit das Ausbleiben von neuen Primäraffekten und Drüsenschwellungen Schlüsse auf eine „Immunität" zuläßt.

Diese Feststellungen führten Kolle zur experimentellen Prüfung von zwei Fragen, deren Beantwortung für die Pathogenese der menschlichen Lues von Bedeutung zu werden verspricht.

1. Dringen die Spirochäten, die bei einem syphilitischen Tier die nochmalige Bildung eines Primäraffekts bewirkt haben (heterologe Stämme), in den Gesamtorganismus ein, und wie verhalten sie sich dort; mit anderen Worten: können beide Spirochätenarten im Körper nebeneinander existieren?

2. Sind die Tiere, bei denen die Nachimpfung mit heterologem Material keinen Schanker bewirkt, tatsächlich immun, und werden die neueingebrachten Spirochäten vernichtet, oder besitzen die Tiere nur eine Scheinimmunität, die zwar die Entstehung neuer Primäraffekte verhindert („Schankerimmunität"), dagegen ein Eindringen der neuen Spirochäten in den Körper gestattet („symptomlose Superinfektion")?

Die beiden miteinander eng zusammenhängenden Fragen konnten auf folgende Weise beantwortet werden. Kolle und Schlossberger verimpften die Poplitealdrüsen von syphilitischen Kaninchen, die auf eine Superinfektion mit heterologem Material teils mit neuen Primäraffekten reagiert hatten, teils ohne Krankheitserscheinungen geblieben waren, auf normale Kaninchen. Es wurde dann untersucht, ob in den sich danach entwickelnden Schankern sowohl die zur Erstimpfung als die zur Nachimpfung verwandte Spirochätenart oder nur eine davon enthalten war. Die Differenzierung der Spirochätenarten möge an einem Beispiel erläutert werden.

Bei Kaninchen 2865 entwickelte sich nach subkutaner Hodenimpfung mit Truffi-Virus ein typischer Schanker. Als dieser nach Injektion einer kleinen Dosis „Albert 102" (0,003 g pro kg) abgeheilt war, wurde das Tier zweimal mit Nichols-Virus nachgeimpft (210 bzw. 352 Tage nach der Erstimpfung und 104 bzw. 246 Tage nach der Behandlung); beide Male ohne Schankerentwicklung. 210 Tage nach der zweiten Nachimpfung wurden die Poplitealdrüsen des Tieres auf Kaninchen 293 und 294 verimpft; bei beiden entwickelten sich typische Schanker. Der Schanker des Kaninchens 294 wurde nun weitergeimpft,

a) auf 5 alte Truffi-Kaninchen, deren Schanker nach längerem Bestehen teils spontan, teils unter der Einwirkung geringer Dosen von Arsenobenzolderivaten abgeheilt waren, also Tiere, die eine Immunität gegen den homologen Stamm bekamen: Nr. 2780, 2876, 3469, 3579, 3580;

b) analog auf 5 alte Nichols-Tiere: Nr. 67, 165, 209, 233, 235.

Unter den ersteren entwickelte sich bei Nr. 2780 und 3579 ein typischer Schanker, unter den Nichols-Tieren bei Nr. 209. Da die Truffi-Tiere gegen Truffi-Virus immun waren, d. h. auf eine Nachimpfung mit Truffi-Spirochäten nicht mit Schankerbildung reagieren konnten, kann der bei den Tieren 2780 und 3579 entstandene Schanker nur durch heterologe Spirochäten bewirkt worden sein, im vorliegenden Fall also durch Nichols-Spirochäten. Umgekehrt muß der bei Kaninchen 209 entstandene Primäraffekt durch Truffi-Spirochäten verursacht worden sein.

Es ist also der Nachweis experimentell erbracht, daß in den Poplitealdrüsen des Kaninchens 2865 die beiden Spirochätenarten in virulentem Zustand nebeneinander enthalten waren, die zur Impfung des Tieres verwandt worden waren. Dieser Nachweis wurde nicht nur bei einer Anzahl von Tieren erbracht, die auf beide Infektionen mit Schankerbildung reagiert hatten, sondern auch bei solchen Tieren, die — wie das beschriebene Beispiel zeigt — scheinbar eine Immunität gegen die Nachimpfung besaßen. Das Gebiet der symptomlosen Syphilisinfektion ist also noch beträchtlich größer, als es zunächst den Anschein hatte: der Nachweis der symptomlosen Superinfektion bei Syphilis gibt vor allem die Möglichkeit, die Vorstellungen über Syphilisimmunität, die bisher mehr oder weniger auf theoretischen Erwägungen aufgebaut waren, viel klarer zu fassen.

Die beschriebenen Versuche haben den Nachweis erbracht, daß die Syphilisimmunität des Kaninchens gegen heterologe Stämme nur eine Schankerimmunität ist und das Eindringen heterologer Syphilisspirochäten nicht verhindert. Es mußte ferner festgestellt werden, ob die Immunität des Kaninchens gegen homologe Stämme gleichfalls nur eine Scheinimmunität ist, oder ob es unmöglich ist, daß homologe Spirochäten nochmals in den Körper eindringen, solange die Erstinfektion besteht. Obwohl es an sich nicht möglich scheint, die Spirochäten der ersten Infektion von denen der Zweitinfektion zu unterscheiden, konnte diese Frage mit Hilfe einer äußerst einfachen Versuchsanordnung experimentell entschieden werden (Kolle und Prigge).

Eine große Anzahl mit dem Nichols-Stamm infizierter Kaninchen mit gut entwickelten Hodenschankern wurden in der Immunperiode (ca. 4 bis 7 Monate nach der Infektion) mit einer kleinen Dosis Neosalvarsan behandelt. Es wurde eine Dosis gewählt (0,03 g pro Kilogramm Kaninchen), die auch bei Verwendung im Frühstadium nur die Ausheilung der Schanker bewirkt, aber nicht zur Sterilisation ausreicht; die Tiere hatten also auch nach der Behandlung noch eine latente Infektion. Die angewandte Salvarsanmenge reichte jedoch aus, um die Inguinaldrüsen der Kaninchen, die bei unbehandelten Tieren ebenso wie die Poplitealdrüsen regelmäßig infektiös sind, frei von Spirochäten zu machen; 66 Tage nach der Behandlung wurden durch Verimpfung der Inguinaldrüsen auf normale Kaninchen niemals Schanker erzeugt (Tabelle 2, Serie A). Die Tiere der Serie B wurden 31 Tage nach der Behandlung mit dem homologen Stamm an den Hoden nachgeimpft, alle selbstverständlich mit negativem Resultat (keine neue Schankerentwicklung!). 35 Tage später,

also 66 Tage nach der Behandlung, d. h. zur gleichen Zeit wie bei den Kontrollen (Serie A), wurden die Inguinaldrüsen der nachgeimpften Tiere auf normale Kaninchen verimpft. Es konnte so nachgewiesen werden, daß bei 5 von den 9 Tieren der Serie B virulente Spirochäten in den Inguinaldrüsen enthalten waren. Da die Inguinaldrüsen der Kontrolltiere — die übrigens, um die Verhältnisse ganz gleichartig zu gestalten, 31 Tage nach der Behandlung einer Nachimpfung mit Stückchen normalen Hodengewebes unterzogen worden waren — keine Spirochäten enthielten, können die bei den Tieren der Serie B in den Inguinaldrüsen nachgewiesenen Spirochäten nur aus dem bei der Nachimpfung eingebrachten Schankermaterial herrühren.

Tabelle 2.
Schankerimmunität und symptomlose Superinfektion mit dem homologen Stamm.

Kaninchen[1]) Nr.	Behandlung		Nachimpfung mit dem homologen Stamm		Verimpfung der Inguinaldrüsen	
	Tage nach Infektiion	Dosis	Tage nach Behandlung	Resultat	Tage nach Behandl.	Resultat
A. Verhalten der Drüsen ohne vorherige Nachimpfung						
446	206	0,03 g/kg Neosalvarsan	Keine Nachimpfung mit syphilitischem Material; statt dessen 31 Tage nach der Behandlung Nachimpfung mit Stückchen normalen Hodengewebes		66	—
447	206				66	—
502	170				66	—
510	168				66	—
517	165				66	—
526	159				66	—
548	147				66	—
332	130				66	—
361	130				66	—
B. Verhalten der Drüsen nach vorheriger Nachimpfung						
460	201	0,03 g/kg Neosalvarsan	31	—[2])	66	+
508	168		31	—	66	+
519	166		31	—	66	—
520	166		31	—	66	—
555	141		31	—	66	+
206	130		31	—	66	+
296	130		31	—	66	—
297	130		31	—	66	+
351	130		31	—	66	—

Die „Immunität", die die Tiere der Serie B gegenüber der homologen Nachimpfung bewiesen, reichte also nur aus, um die Entstehung neuer Schanker zu verhüten, konnte aber das abermalige Eindringen der Spirochäten in das Lymphsystem des scheinbar immunen Organismus nicht verhüten: es kam also eine „symptomlose homologe Superinfektion" zustande.

Ganz übereinstimmende Resultate wurden gewonnen, wenn zur Behandlung große Salvarsandosen verwandt wurden, z. B. 4mal 0,05 g/kg Neosilbersalvarsan (Kolle, Kolle und Prigge). Falls die von Chesney ausgesprochene Ansicht richtig wäre, d. h. falls die in der Spätperiode mit großen Salvarsandosen behandelten Tiere noch sterilisiert werden könnten, müßte somit das erzielte Ergebnis als symptomlose Reinfektion (nicht: Superinfektion) bezeichnet werden.

1) Infiziert mit Nichols-Stamm.

2) 4 Normalkontrollen (Kaninchen Nr. 772, 773, 774 und 775) wurden mit dem zur Nachimpfung verwandten Schankermaterial infiziert und bekamen sämtlich typische Schanker.

Um Mißverständnisse zu vermeiden, soll hier folgendes bemerkt werden: Kolle sieht den Beweis der geglückten Sterilisation in einer Reinfektion nur dann, wenn das reinfizierte Tier sich vollkommen wie ein normales verhält, wenn also nach der Reinfektion ein typischer Primäraffekt entsteht. Chesney und Kemp scheinen anzunehmen, daß Kolle jeden positiven Erfolg der Reinfektion als Kriterium der Sterilisation erachtet, also auch eine symptomlose Reinfektion. Dies ist jedoch unzutreffend, wie aus den früheren Publikationen Kolles hervorgeht. Da es zum mindesten fraglich ist, ob die in der Spätperiode behandelten Tiere sterilisiert sind, ist es auch durchaus fraglich, ob die Ergebnisse der zuletzt erwähnten Versuche als symptomlose Reinfektion gedeutet werden dürfen oder ob es sich nicht auch hier um eine symptomlose Superinfektion handelt.

Unsere Kenntnisse über die Syphilisimmunität sind durch die Ergebnisse der im vorstehenden beschriebenen Tatsachen wesentlich erweitert worden. Das Phänomen der symptomlosen Superinfektion scheinbar immuner Tiere zeigt, daß der nach syphilitischer Infektion erworbene Schutz nur das Entstehen eines neuen Primäraffektes verhütet, nicht aber das Eindringen der Spirochäten. Es handelt sich also nur um eine Scheinimmunität (sogenannte ‚Schankerimmunität' von Kolle), um eine veränderte Reaktionsweise des Organismus gegenüber den Krankheitserregern, die indessen zu deren vollständiger Vernichtung nicht ausreicht.

Aus diesem Grunde kann auch von echter aktiver Immunität bei Syphilis nicht die Rede sein: denn eines der Kriterien echter Immunität ist darin zu sehen, daß in den Körper eindringende Mikroorganismen von der Art, die zur ersten Infektion geführt hat, am Eindringen verhindert oder alsbald vollständig vernichtet werden.

Aus dem Gesagten ergibt sich ein wichtiger Hinweis auf die Pathogenese der menschlichen Syphilis. Wenn eine chemotherapeutische Sterilisation nicht nur im Frühstadium der Syphilis, sondern auch noch zu einer Zeit möglich ist, zu welcher der Organismus bereits eine Syphilisimmunität besitzt, wie dies von Chesney und Kemp angenommen wird, so ist nach den bei der experimentellen Syphilis des Kaninchens gewonnenen Erfahrungen die Möglichkeit vorhanden, daß der nach der Sterilisation zurückbleibende Schutz gegen Neuerkrankung auch beim Menschen nur eine Scheinimmunität ist; bei abermaliger Infektion können trotz Ausbleibens der Schankerbildung die Spirochäten möglicherweise von neuem in den sterilisierten Organismus eindringen.

Bei Tabes, Paralyse, Aortitis und anderen syphilitischen Späterkrankungen lassen sich oftmals keine anamnestischen Daten über eine frühere Syphilisinfektion erzielen; eine symptomlos gebliebene Infektion stellt vielleicht in zahlreichen Fällen den Ausgangspunkt derartiger Erkrankungen

dar. Aber ebenso muß nach den neueren Forschungsergebnissen die für Prophylaxe, Diagnostik und Therapie gleich bedeutsame Möglichkeit erwogen werden, daß behandelte und sicher sterilisierte Syphilitiker eine symptomlos verlaufende zweite Infektion durchmachen, daß diese ohne Erscheinungen verlaufende Erkrankung nicht bemerkt wird und zu syphilitischen Späterkrankungen führt.

Prigge und v. Rutkowski haben auch den durch Feststellung der Spirochaete pallida gesicherten Beweis für das Vorkommen der symptomlosen Superinfektion beim syphilitischen Menschen erbracht, und zwar beim Paralytiker, der Spirochäten, welche von der Erstinfektion herrühren, nur im Gehirn beherbergt. Sie zeigen, daß keine Veranlassung vorliegt, für die Immunitätsvorgänge beim Syphilitiker andere Erklärungen heranzuziehen als beim experimentell infizierten Kaninchen. Es sind keine Tatsachen bekannt, die dagegen sprechen, daß auch die Immunität des syphilitischen Menschen nur eine Scheinimmunität ist. Diese wirkt im Falle einer Neuansteckung mit Syphilis als „Schankerimmunität", die zwar die Entstehung neuer syphilitischer Effloreszenzen verhindert, aber das in den Körper eingebrachte Virus nicht vollständig vernichtet und das Eindringen virulent bleibender Spirochäten in die Lymphdrüsen und von da aus in die übrigen Organe nicht zu verhüten vermag. —

Kolle und Schlossberger haben gezeigt, daß die Sp. pallida bei weißen Mäusen eine chronische Infektion hervorruft, in deren Verlauf keinerlei pathologische Veränderungen zur Entwicklung kommen. Eine derartige ‚symptomlose Infektion', bei der die Spirochaete pallida während des ganzen Lebens der Versuchstiere wie ein indifferenter Saprophyt im Körper persistiert, ohne irgendwelche Reaktionen des Organismus auszulösen, ist zu Untersuchungen über den chemotherapeutischen Wirkungsmechanismus und über seine Abhängigkeit vom reticulo-endothelialen System (RES) weit besser geeignet als Infektionen, bei denen die Abwehrreaktionen des Wirtskörpers gegen die Parasiten den reinen chemotherapeutischen Effekt verschleiern. Allerdings war zunächst festzustellen, ob der Verlauf der symptomlosen Syphilisinfektion bei Mäusen durch Eingriffe in das RES irgendwie beeinflußt wird.

Da Maßnahmen, die auf eine ‚Blockade', also eine Funktionsbeschränkung des RES abzielen, sehr unsichere Ergebnisse haben und bisweilen gerade zu einer Leistungssteigerung führen, durften nur solche Eingriffe vorgenommen werden, die zu einer Einengung des RES führen mußten. Der einzige Eingriff, der dieser Bedingung genügt, ist die Milzexstirpation; zudem wird die durch Entfernung der Milz erreichte Einengung durch Funktionssteigerung anderer Teile des RES wohl nicht vor Ablauf von ein bis zwei Wochen kompensiert. In einem Vorversuch (Tabelle 3) wurde zunächst festgestellt, daß die Syphilisinfektion nach Milzexstirpation genau so verläuft wie bei normalen Mäusen. Die Tiere wurden gleich am ersten Tage nach Entfernung der Milz durch Einbringung von spirochätenreichen Schankerstückchen infiziert, die aus den Hodensyphilomen von Kaninchen herrührten. Trotzdem war eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber dem Syphilisvirus, die die Entwicklung pathologischer Veränderungen begünstigt hätte, niemals festzustellen. Bei 11 normalen und 13 entmilzten Mäusen, die am gleichen Tag mit dem gleichen Material infiziert und 8—9 Monate nach der Infektion getötet wurden, ließen sich die Syphilisspirochäten in 100 Proz. der Fälle durch Verimpfung der subiliakalen und axillaren Lymphknoten auf die Hoden von Kaninchen nachweisen. In den seltenen Fällen, in denen sich keine Schanker entwickelten, haben die verimpften Lymphknoten wohl gleichfalls Spirochäten enthalten, die nur infolge der erhöhten Resistenz der geimpften Kaninchen (‚Nuller') nicht zur Vermehrung gelangten. In einem gewissen Prozentsatz erwies sich neben dem Lymphsystem auch das Gehirn der infizierten Tiere als spirochätenhaltig (bei 3 von 13 entmilzten und bei 6 von 11 nichtentmilzten Mäusen). Infektiosität des Gehirns bei Tieren, in deren Lymphknoten keine Spirochäten nachweisbar waren, wurde bei diesen Versuchsserien in keinem Fall beobachtet.

Tabelle 3.

Versuchsserie	Anzahl der Mäuse	Entmilzung Tage vor Infektion	Infektion	Drüsen- und Gehirnverimpfung auf Kaninchen Tage nach Infektion	Resultat positiv: Gehirn	Lymphknoten	beide Organe	insgesamt	negativ
Serie A	15	1	1. Mai 1929 Schankerstückchen (Rücken subkutan)	251—270	—	10	3	13	2
Serie B	11	nicht entmilzt		251—270	—	5	6	11	0

Die Frage nach der Bedeutung des RES für das Zustandekommen der Salvarsanwirkung wurde von Prigge nun so geprüft, daß die zur Heilung der symptomlosen Syphilisinfektion erforderliche Neosalvarsanmenge einerseits bei normalen, andererseits bei solchen Mäusen ermittelt wurde, die kurze Zeit (1 Tag) vor der chemotherapeutischen Behandlung splenektomiert worden waren. Da die Syphilisspirochäten nach etwa 2 Monaten regelmäßig in den Organen der Mäuse nachweisbar sind, wurde die Behandlung 3 Monate nach der Infektion eingeleitet.

In jeder Untersuchungsreihe wurden 4 verschiedene Neosalvarsandosen an einer größeren Anzahl von Mäusen geprüft: 0,02, 0,0067, 0,004, 0,0025 g pro 20 g Körpergewicht; die Menge von 0,02 g wurde „in dosi refracta" an 4 aufeinanderfolgenden Tagen injiziert (je 0,005 g). Eine größere Anzahl von entmilzten und von nichtentmilzten Kontrolltieren, die alle am gleichen Tage und mit dem gleichen Impfmaterial infiziert worden waren wie die übrigen Mäuse, blieben unbehandelt. Die subiliakalen und axillaren Lymphknoten und das Gehirn aller Mäuse wurden 8—9 Monate nach der Infektion auf die Hoden von Kaninchen verimpft (Tabelle 4).

Tabelle 4.

Versuchsserie	Anzahl der Mäuse	Infektion	Entmilzung Tage nach Infektion	Behandlung Tage nach Infektion	Behandlung Dosis pro 20 g (i.v.)	Lymphknoten- und Gehirnverimpfung auf Kaninchen Tage nach Infektion	Resultat positiv Gehirn	Resultat positiv Lymphknoten	Resultat positiv beide Organe	Resultat positiv insgesamt	Resultat negativ
Serie Ia	16	1. Mai 1929 Schankerstückchen (Rücken subkutan)	96	97—100	$^1/_{50}$ g ($4\times{}^1/_{200}$ g)	251—270	1	2	—	3	13
Serie Ib	10		96	97	$^1/_{150}$ g	251—270	—	5	3	8	2
Serie Ic	10		96	97	$^1/_{250}$ g	251—270	—	4	4	8	2
Serie Id	8		96	97	$^1/_{400}$ g	251—270	—	3	4	7	1
Serie II	13		96	unbehandelte Kontrollen		251—270	1	7	5	13	0
Serie IIIa	9		nicht entmilzt	97—100	$^1/_{50}$ g ($4\times{}^1/_{200}$ g)	251—270	1	1	—	2	7
Serie IIIb	5		dgl.	97	$^1/_{150}$ g	251—270	—	3	2	5	0
Serie IIIc	4		,,	97	$^1/_{250}$ g	251—270	—	2	2	4	0
Serie IIId	4		,,	97	$^1/_{400}$ g	251—270	—	2	1	3	1
Serie IV	11		,,	unbehandelte Kontrollen		251—270	—	5	6	11	0

Die in Tabelle 4 zusammengestellten Untersuchungen ergaben zunächst, daß irgendein Unterschied im Verlauf der Syphilisinfektion bei unbehandelten Mäusen auch dann nicht besteht, wenn die Milzexstirpation erst in einem verhältnismäßig späten Zeitpunkt (nach 96 Tagen) vorgenommen wird. In beiden Kontrollserien (II und IV) konnten die Syphilisspirochäten durch die Organverimpfungen bei sämtlichen Tieren nachgewiesen werden. Bei 13 entmilzten Tieren (Serie II) wurden die Spirochäten 12mal in den Lymphknoten gefunden, in 5 von diesen 12 Fällen außerdem im Gehirn, und nur bei einer Maus fanden sich die Parasiten im Gehirn, ohne daß sie zugleich in den Lymphknoten nachweisbar gewesen wären. Bei 11 nicht entmilzten Mäusen (Serie IV) waren die Lymphknoten in allen Fällen infektiös; in 6 Fällen ließen sich die Pallidae zugleich im Gehirn feststellen. Die Verteilung der Mikroorganismen in den Organen war somit in beiden Versuchsreihen ganz ähnlich und entsprach auch den Befunden, die bei frühzeitig splenektomierten Mäusen — Tabelle 3, Serie A — erhoben worden waren (die in Serie B, Tabelle 3 zusammengefaßten Tiere sind identisch mit den in Serie IV, Tabelle 4 aufgenommenen Mäusen).

Bei den behandelten Tieren waren zur Erzielung einer regelmäßigen Heilwirkung verhältnismäßig hohe Gaben Neosalvarsan notwendig, gleichgültig, ob die Tiere vor der Behandlung splenektomiert wurden oder nicht. Als Grenzdosis, mit der es gelang, die in den untersuchten Organen (Lymphknoten, Gehirn) enthaltenen Spirochäten bei der Mehrzahl der Tiere zu vernichten, wurde eine Menge von 0,02 g Neosalvarsan gefunden (Serie Ia und IIIa). Diese Menge genügte, um von 16 entmilzten Tieren 13 (etwa 81 Proz.) und von 9 nichtentmilzten Tieren 7 (etwa 78 Proz.) zu heilen. Geringere Dosen waren sowohl bei entmilzten wie nichtentmilzten Tieren unwirksam; sie erzielten nur in ganz unregelmäßiger Weise die Heilung vereinzelter Tiere (Serien Ib bis d und IIIb bis d). Es war somit keinerlei Unterschied

in der chemotherapeutischen Beeinflußbarkeit der entmilzten und der nichtentmilzten Tiere festzustellen.

Diese Untersuchungsergebnisse, die Prigge in großen Versuchsreihen erzielte, beweisen, daß das Salvarsan direkt auf die Spirochäten wirkt. Der infizierte Organismus hat, soweit er nicht auf das reaktionsfähige Salvarsan einwirkt, bei der Abtötung der Infektionserreger nur eine sekundäre Rolle, die für die endgültige Heilung und Eliminierung der Spirochäten selbstverständlich von Bedeutung ist.

Von besonderer Wichtigkeit ist die Frage, ob die im Zentralnervensystem parasitierenden Spirochäten durch Neosalvarsan schwerer beeinflußbar sind als die im Lymphsystem enthaltenen Mikroorganismen. Die große Anzahl von Tieren, bei denen durch 0,02 g Neosalvarsan nicht nur das Lymphsystem, sondern auch das Gehirn von Spirochäten befreit wurde, spricht dafür, daß die Wirksamkeit des Chemotherapeutikums im Gehirn in gleicher Weise zur Geltung kommt wie in den Lymphknoten. Hierfür spricht aber auch der Umstand, daß bei den wenigen durch 0,02 g Neosalvarsan nicht geheilten Tieren Spirochäten nicht immer nur im Gehirn, sondern auch in den Lymphknoten gefunden wurden. Nur bei je einem Tier der Serien Ia und IIIa konnten die Spirochäten ausschließlich im Gehirn nachgewiesen werden. Da das gleiche auch bei einem nicht behandelten Tier aus Serie II beobachtet wurde, läßt sich aus derartigen Einzelbefunden nicht der Schluß ziehen, daß die Spirochäten im Zentralnervensystem der weißen Mäuse der chemotherapeutischen Wirkung in geringerem Grade ausgesetzt seien als in den Lymphknoten. Wenn dies tatsächlich der Fall wäre, hätte man häufiger Tiere finden müssen, die bei negativem Lymphknotenbefund Spirochäten im Gehirn enthalten hätten. —

Die mitgeteilten Resultate haben mit voller Deutlichkeit gezeigt, daß die chemotherapeutische Beeinflußbarkeit der experimentellen Mäusesyphilis auch durch Eingriffe, die eine erhebliche Einengung des RES bedingen (Splenektomie), nicht verändert wird. Die Untersuchungen haben also keinen Anhalt für die Annahme geboten, daß das RES beim Zustandekommen der Salvarsanwirkung eine Rolle spielt. Die Feststellungen, welche für eine Abhängigkeit des chemotherapeutischen Wirkungsmechanismus vom RES zu sprechen schienen, sind bei Infektionen gemacht worden, deren Verlauf schon an sich durch Eingriffe in das RES verschärft wird (Rekurrens usw.): nur mit diesem Umstand darf die bei diesen Infektionen beobachtete Herabsetzung des Heileffektes der Chemotherapeutika zunächst in Zusammenhang gebracht werden.

Reiter hat in ausgedehnten Versuchen mit Rekurrensspirochäten bei Mäusen gezeigt, daß je nach dem Infektionsmodus sich alle Arten von Infektionen auslösen lassen, von der manifesten bis zur symptomlosen. Es wurde hierbei die interessante Beobachtung gemacht, daß nur lebende Kulturen über den Weg der symptomlosen Infektion die Mäuse immuni-

sierten. Auch war es möglich, ein Manifestwerden der Krankheit durch eine sich gleich anschließende chemotherapeutische Behandlung zu verhindern; die Infektion verlief dann symptomlos und die Mäuse erwarben eine Immunität.

Die bei den experimentellen Spirochäteninfektionen der Nagetiere gewonnenen Ergebnisse dürfen vielleicht in einen allgemeinbiologischen Zusammenhang eingereiht werden. Wir kennen bereits mehrere für Menschen pathogene Spirochäten, die auch bei Muriden, und zwar vielleicht primär, gefunden und von diesen auf den Menschen übertragen werden. Diese Spirochätenarten verursachen bei den Tieren, bei denen sie gefunden werden, im allgemeinen anscheinend keine oder jedenfalls keine schwereren Erkrankungen, rufen bei ihnen also nur symptomlose Infektionen hervor. So ist die Ratte Träger des Erregers der Weilschen Krankheit, der Spirochaete icterogenes. Ferner findet sich eine Rekurrensspirochätenart, die Sp. crocidurae, unter natürlichen Verhältnissen in der Spitzmaus; Mathis, Durieux und Ewstifeief haben festgestellt, daß sie auf den Menschen übertragbar ist, wahrscheinlich durch einen Floh, Xenopsylla cheopis. Das den Spirochäten sehr nahestehende Spirillum morsus muris, der Erreger der Rattenbißkrankheit, wird durch den Biß infizierter Ratten auf den Menschen übertragen. Ein vierter in diese Mikrobenklasse gehöriger Krankheitserreger des Menschen, die Syphilisspirochäte, ist nun als fakultativer Mäuseparasit erkannt, der sich in Passagen von Maus zu Maus fortzüchten läßt, ohne seine ursprüngliche Virulenz zu verlieren. —

Auch bei den übrigen durch Spirochätenarten hervorgerufenen Erkrankungen werden häufig symptomlose Infektionen beobachtet. Dies ist z. B. der Fall bei der Sp. Plaut-Vincenti, dem Erreger der Plaut-Vincentschen Angina. Dieser Parasit wird nach Mühlens, Chamberlain u. a. zuweilen auch auf den Tonsillen gesunder Menschen gefunden. Ein Manifestwerden dieser Erkrankung erfolgt freilich stets erst durch Einsetzen eines primären anderen bakteriellen oder auch mechanischen Reizes.

Das sogenannte ‚Spirillum hachaizae' wurde schon vor langer Zeit von Kowalski und später von Kuisl in den Stühlen gesunder Menschen entdeckt. Ebenso fand Werner in den Fäzes gesunder Individuen die Sp. eurygyrata und die Sp. stenogyrata. Diese Spirochätenarten, vor allem die erstgenannte, können höchstwahrscheinlich im gesunden wie auch im krankhaft veränderten Magen existieren; jedoch spielen sie bei der Pathogenese irgendwelcher Magen-Darmerkrankungen keine primäre ursächliche Rolle. Die Spirochaete eurygyrata wird nach Macfie und Carter, de Mello und Mesquita u. a. nicht nur in tropischen, sondern auch in gemäßigten Zonen bei einer großen Anzahl gesunder Personen gefunden. Hinsichtlich der Verbreitung in Nordamerika konnte dieser Befund auch von Parr durchaus bestätigt werden.

Da mitunter ein epidemieartiges Auftreten von Darmspirochätosen — die dann entweder dysenterie- oder choleraähnlich verlaufen können — beobachtet worden ist, müssen wohl auch gesunde Virusträger bei der Epidemiologie dieser Krankheiten mit in Rechnung gestellt werden.

Von nicht geringer Bedeutung ist auch der Erreger der Rattenbißkrankheit (Sodoku), die Spirochaete morsus muris. Wenngleich beim Menschen bisher symptomlose Infektionen noch nicht beobachtet werden konnten, wie dies bei der Syphilis der Fall ist, so wurden doch zuweilen Inkubationszeiten von erheblicher Zeitdauer (bis zu 40 Tagen) bemerkt. Dagegen ist die Rattenbißkrankheit bei einer ganzen Reihe von Tieren: Ratten, Mäusen, Feldmaus (Microtus montebelli), Frettchen, Wiesel, südafrikanischen Eichhörnchen und auch bei Katzen symptomlos vorhanden. Diese Tiere können daher als Wirtsträger der Spirochaete morsus muris für die menschliche Infektion eine Rolle spielen (vgl. auch die Arbeiten von Futaki und seinen Mitarbeitern).

Bei den tierexperimentellen Versuchen, die mit dem Erreger der Weilschen Krankheit, der Spirochaete icterogenes, vorgenommen wurden, zeigte es sich, daß bei Meerschweinchen sowohl außerordentlich lange Inkubatonszeiten (86 Tage bis zu einem halben Jahr) als auch völlig symptomlose Infektionen vorkommen können. Kontaktinfektionen zwischen gesunden und kranken Meerschweinchen wurden selbst nach wochenlangem Aufenthalt im gleichen Stall nicht beobachtet, d. h. es wurden keine manifesten Erkrankungen festgestellt. Da die Sp. icterogenes aber gesunde Haut und Schleimhaut zu durchdringen vermag, besteht die Wahrscheinlichkeit, daß unter den scheinbar gesunden Tieren sich doch auch symptomlos infizierte befinden. Nur die mikroskopische Blutuntersuchung und die Verimpfung von Blut auf gesunde Tiere können in solchen Fällen Aufschluß geben.

Die experimentelle Infektion von Kaninchen verläuft nur bei ganz jungen Tieren mit Erscheinungen. Künstlich infizierte zahme Ratten sind recht oft ohne Symptome und beherbergen den Erreger lange Zeit im Blut, so zum Beispiel Mus alexandrinus 102 Tage und Mus decumanus 69 Tage (Nicolle und Lebailly). Die wichtige Rolle, die die freilebende Ratte als Virusträger bei der Verbreitung der Weilschen Krankheit spielt, wird später noch erörtert werden. Mäuse können ebenfalls während mehrerer Monate symptomlose Träger der Spirochäten sein; das Gleiche wurde auch nach experimenteller Infektion eines Hundes beobachtet (Wolff).

Symptomlose Infektionen sind beim Menschen bei Weilscher Krankheit nur selten beobachtet worden. Frugoni und Capellani berichten von Pflegepersonal, das dauernd mit Weil-Kranken zusammenkam, und das dann lange Zeit — völlig gesund — Spirochäten im Urin ausschied. Sehr viel öfter wird jedoch eine larvierte oder atypische Infektion beobachtet, d. h. Fälle, die nur geringe Krankheitserscheinungen aufweisen.

Symptomlos infiziert oder gesunder Virusträger ist dagegen die wild lebende Ratte. Diese Beobachtung wurde aus allen Teilen der Welt bestätigt. Wo Infektionen mit Sp. icterogenes auftreten (in wasserreichen Gegenden), sind auch beinahe stets Ratten zu treffen. Die Spirochäten sitzen meist in den Nieren der Ratten, und zwar auf dem Nierenepithel, und werden dann regelmäßig mit dem Urin ausgeschieden. Die Ratte kann lebenslänglich virulente Spirochäten beherbergen. Ob nun junge Ratten sich symptomlos infizieren oder ob sie die Sp. icterogenes als Symbiont beherbergen, ist noch nicht geklärt. Die gelegentliche manifeste Erkrankung einer Ratte an Weilscher Krankheit ist beobachtet worden, jedoch sind im allgemeinen die Tiere einer experimentellen Infektion gegenüber resistent.

Nicht nur bei der Ratte, sondern auch bei der Feldmaus (Microtus montebelli) fanden Miyajima u. a. typische Spirochäten. In Medan auf Sumatra wurde von Kouvenaar und Wolff eine recht beträchtliche Anzahl wild lebender Hunde auf Sp. icterogenes untersucht, weil man im Anschluß an die sogenannte ‚Stuttgarter Hundeseuche' auf die Vermutung gekommen war, der Hund könne ähnlich wie die Ratte ein dauernd symptomloser Spirochätenträger sein. Die Versuchsergebnisse auf Sumatra haben jedoch einstweilen noch keinen Beweis für das Vorhandensein der Sp. icterogenes im Hund gegeben, wenn auch mitunter Spirochäten (eines anderen Typs) in Blut und Organen symptomlos infizierter Hunde gefunden wurden.

Uhlenhuth, Baermann, Zuelzer, Pettit u. a. haben gefunden, daß eine ubiquitär lebende Wasserspirochäte unter Umständen sich in der Ratte zur virulenten Sp. icterogenes umwandeln könne. Experimentelle Verimpfung eines solchen Wasserspirochäten-Stammes auf Meerschweinchen ergab bei diesen eine symptomlose Infektion. Jedoch war das Angehen der Wasserspirochäteninfektion (Sp. pseudo-icterogenes) in Europa äußerst selten. Aus diesem Grunde hält Uhlenhuth die Umwandlung einer saprophytischen Wasserspirochäte in einem pathogenen Parasiten noch keineswegs für erwiesen. Baermann und Zuelzer sind jedoch anderer Ansicht: ihre in Sumatra ausgeführten Versuche ergaben, daß Meerschweinchen nach Impfung mit den verschiedenartigsten Wasserspirochätenstämmen in kürzester Zeit symptomlos erkranken. Diese Autoren nehmen an, daß die Spirochaete pseudo-icterogenes mit der Sp. icterogenes — in Sumatra — identisch ist und dort zahlreiche Erkrankungen bei Menschen auslöst, die mit infiziertem Wasser in Berührung kommen. Ihrer Meinung nach kommt der Ratte als Virusträger dort keine Bedeutung zu. Für europäische Verhältnisse wird diese Identität jedoch zunächst noch abgelehnt, da offenbar in gemäßigten Zonen ganz andere Umweltbedingungen maßgebend sind als in den Tropen (Schüffner, Uhlenhuth). —

Ehe wir noch an einigen weiteren Beispielen die Bedeutung der symptomlosen Infektion nach den verschiedenen Richtungen skizzieren, wollen wir

zunächst eine Uebersicht geben über das Vorkommen der wichtigsten Krankheitserreger bei Menschen und Tieren, und soweit Zwischenträger in Frage kommen, auch bei diesen. Es lassen sich dann die symptomlosen Infektionen unter Berücksichtigung des oben Dargelegten über die leichtesten und fast symptomlosen Infektionen, über die Bedeutung der Inkubations- und Latenzzeit, der larvierten oder abortiven Erkrankungen, sowie der Bazillenträger in vier Gruppen einteilen:

1. Symbiosen.
2. Symptomlose Infektionen im engeren Sinne und Bazillenträger.
3. Larvierte Infektionen.
4. Latenz mit und ohne Bazillenträgertum ohne infektiöse Ausscheidungen.
5. Die Krankheiten, bei denen bisher weder Symbiose noch symptomlose Infektionen oder larvierte Infektionen, sei es mit, sei es ohne Bazillen- oder Virusausscheidungen experimentell beobachtet wurden.

In folgendem geben wir eine Uebersicht über das Vorkommen der Infektionserreger bei Gesunden in Symbiose, in Latenzperioden, bei symptomlosen und larvierten Infektionen, bei den für die Praxis am meisten in Betracht kommenden Infektionskrankheiten bzw. Erregern von Infektionskrankheiten von Menschen und Tieren. Diese Zusammenstellung soll allerdings keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben bezüglich der in den einzelnen Kategorien aufgeführten Infektionserreger, vielmehr lediglich dartun, wie wichtig für Klinik, Pathologie, Epidemiologie der Infektionskrankheiten und Seuchenbekämpfung der Nachweis von Infektionserregern, das Suchen nach ihnen sein kann. Beim Ueberblicken dieser Tabellen wird auch die große Kompliziertheit des Problems der Epidemiologie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten besonders anschaulich.

I. Symbionten auf Schleimhäuten oder im Blut.

Menschen: Lamblia intestinalis, Pneumokokken, Tetanusbazillen, Fraenkel-Welch-Bazillen, Diphtheriebazillen, Ducreyscher Bazillus, Pfeifferscher Influenzabazillus; ferner Sproßpilze sowie einzelne Filarienarten.

Säugetiere: Pestbazillen bei Ratten, Geflügelcholerabazillen bei Hühnern, Spirochäten der Weilschen Krankheit bei Ratten, Mäusen und auch Hunden, Sp. morsus muris bei Mäusen und Ratten, Trypanosoma lewisi bei Ratten, Maltafieberkokken bei der Ziege.

Insekten: Malariaparasiten bei Anopheles, Trypanosomen bei Glossinen, Gelbfieber-Virus bei Aëdes aegypti, Pappataci-Virus bei Sandfliegen, Fleckfieber- und Fünftagefieber-Virus bei Läusen, Rocky Mountain spotted Fever-Virus bei Zecken, Tsutsugamushi-Virus bei Milben usw.

II. Symptomlose Infektionen.

Pest: Hier ist häufig das Pflegepersonal infiziert, ohne krank zu sein. Ratten und eine kleine Hörnchenart während des Winterschlafes können zahlreiche Bazillen in sich beherbergen, ohne Symptome zu haben. Das gleiche gilt von Fischen.

Maltafieber: Ziege, Rind, Schaf und Hund können symptomlos erkranken.

Meningokokkeninfektionen: Vorkommen der Erreger im Nasen-Rachenraum von anscheinend gesunden Personen, z. B. Rauchern.

Gonokokken: Oft jahrelange Latenzperioden, beim Mann symptomlose Infektionen (rektale Prozesse).

Pneumokokken finden sich häufig im Speichel von Menschen in der Umgebung der Pneumoniker, ohne sichtbare oder beachtete klinische Erscheinungen.

Soor: Ohne Symptome, besonders als Vaginalsoor.

Sproßpilze sind insbesondere bei Schildläusen, Kokzidien, Schaben usw. symptomlos.

Diphtheriebazillen findet man bei ernährungsgestörten Säuglingen und Kleinkindern, auch im Auswurf nicht offensichtlich an Diphtherie Erkrankter. Im Kindesalter sehr oft „unterschwellige", nicht nennenswerte Symptome oder auch symptomlose Infektionen. Bei Pferden und Hunden werden oft Diphtheriebazillen auf Wunden beobachtet, ohne daß die Tiere besondere klinische Symptome aufweisen.

Rotz kann bei dem Pferd oft lange Zeit symptomlos oder fast symptomlos verlaufen. Bei russischen und polnischen Pferden oft ganz symptomlos.

Colibakterien: Eine symptomlose Colibakteriurie kann bei Frauen Ursache für Vulvitiden sein.

Paratyphus der Fohlen; Die Föten werden zuweilen intrauterin durch kranke Stuten infiziert und weisen dann keine klinischen Symptome auf.

Tuberkulose: Sehr häufig symptomlose Infektionen (von ca. 50 Infizierten soll nur einer mit sicher als tuberkulös erkennbaren Erscheinungen erkranken). Drüsen!

Lepra: Hier kann der „Nuller"-Vergleich für Mensch und Tier herangezogen werden, sogenannte „unterschwellige Infektionen". Krankheit kann sehr lange latent verlaufen und unentdeckt bleiben.

Influenza (Pfeiffer): symptomlose Infektion beobachtet.

Pferdedruse: Hier ist plazentare Uebertragung von symptomlos injizierten Tieren auf die Föten beobachtet worden.

Banginfektion beim Rind: Kühe mit symptomloser Infektion.

Trichinose kann symptomlos oder fast symptomlos bei Menschen bei sehr geringer Infektion verlaufen. Bei Tieren fast gänzlich symptomlos.

Syphilis kann bei Menschen und Tieren symptomlos verlaufen.

Framboesie: Symptomlose Infektion kann beim Menschen vorkommen, bei Maus, Ratte, Meerschweinchen und Kaninchen ist sie beobachtet worden.

Weilsche Krankheit: Das Pflegepersonal kann symptomlos oder fast symptomlos erkranken, ebenso auch Meerschweinchen und Ratten.

Kurzfristige Spirochäten-Fieber: Bei Meerschweinchen vielleicht symptomlose Infektion.

Spontane Kaninchenspirochätose: Bei der Maus keine sichtbaren Erscheinungen.

Malaria: Hier wurden Fälle von symptomloser Infektion beobachtet, z. B. bei Kindern.

Trypanosen der Tiere: Infektionen mit Tr. congolense verlaufen symptomlos beim Schwein, ebenso wie Infektionen mit Tr. equinum ohne Erscheinungen bei Rind, Schaf, Ziege und Schwein vor sich gehen.

Amöbenruhr: Es können symptomlose Infektionen vorkommen.

Gelbes Fieber: Kinder oft symptomlos erkrankt.

Dengue kann ohne Erscheinungen verlaufen.

Fleckfieber verläuft zuweilen bei Säuglingen und Kleinkindern symptomlos.

Rekurrens: Kinder erkranken oft ohne klinische Symptome; ebenso Mäuse. Auch Ratten können Parasitenträger sein.

III. Larvierte, d. h. fast symptomlose und leichte, meist klinisch nicht erkennbare Infektionen.

Cholera asiatica kann in ganz leichter Form erscheinen — lediglich Durchfälle, die nicht als Cholera erkannt werden. Analoge Verhältnisse bei Typhus und Paratyphus.

Maltafieber: Atypische „ambulatorische" Formen (?) auch bei Tieren.

Meningokokkeninfektionen: Mitunter ganz leichte Katarrhe, die sehr infektiös sind.

Streptokokkeninfektionen: Oft nur geringe Reaktionen an der Eintrittspforte.

Rauschbrand: Leichte Infektionen, die nicht beachtet werden.

Favus: Atypische Formen, die unbeachtet bleiben, aber nicht kontagiös sind.

Rotz: Die Hautläsionen sind oft äußerst gering.

Diplobazilleninfektionen: Symptomlos? Die Erreger werden im Nasenschleim scheinbar Gesunder gefunden.

Lepra: Unbeachtete und klinisch schwer erkennbare Grade von Infektion; s. auch II.!

Weilsche Krankheit kann beim Menschen (namentlich beim Neger) atypisch und sehr leicht verlaufen.

Malaria: Es finden sich oft „larvierte" Formen.

Piroplasmosen: Bei Rindern sehr leichte Fälle, labile langjährige Infektionen.

Trypanosen: Sogenannte labile Infektionen bei Rindern und Pferden.

Gelbes Fieber: Ganz leichte Fälle, die nicht als solche erkannt werden, daher oft unerkannte Träger des Virus und Quelle von Endemien.

Poliomyelitis acuta: Abortive und klinische, meist nicht diagnostizierbare Fälle.

Pocken: Atypische leichte Fälle bei Variolois.

Fleckfieber: Vorkommen atypischer leichter Infektionen.

Fünftagefieber: Rudimentäre Erkrankungen wurden beobachtet.

Masern: Kleine Störungen atypischer Art.

Parotitis: Noch wenig erforscht, aber Vorkommen atypischer Infektionen wahrscheinlich.

Enzootische Enzephalomyelitis: Bei Kaninchen häufig larvierte und nicht erkannte Infektionen.

Brustseuche der Pferde: Infizierte, aber klinisch gesunde und genesene Pferde können den Ansteckungsstoff weiter verbreiten.

Ansteckende Blutarmut der Pferde: Infizierte Pferde können längere Zeit den Ansteckungsstoff verbreiten, bis sie selbst erkranken.

Influenza der Pferde: Erreger können sich jahrelang im Körper erhalten.

Lungenseuche der Rinder: Nicht alle Tiere erkranken unter auffälligen Erscheinungen.

Rinderpest bei resistenten Rinderrassen.

Virus-Schweinepest: Lange Inkubation mit Ausscheidung des Virus.

IV. Anhang.

a) Latenz und Bazillenträger.

Cholera asiatica: Es werden Vibrionenträger beobachtet.

Maltafieber: Sehr lange Latenzzeiten; Ausbruch bei Klimawechsel.

Gonokokkeninfektionen: Oft jahrelange Latenz, so z. B. Erkrankung der Samenblasen und Gonorrhoe des Weibes.

Streptokokkeninfektionen: Fälle von latenter Sepsis.

Tetanus: Bazillen können häufig lange latent und reaktionslos im Narbengewebe vorhanden sein, um dann nach langer Zeit Infektionen zu verursachen.

Gasödem: Lange Zeit im Narbengewebe virulente Keime.

Leptothrixerkrankung kann sehr lange unbeachtet und latent im Rachen bestehen.

Aktinomykose: Jahrelange Latenzzeiten.

Soor: Latenter Soor bei der Mutter und dadurch Uebertragung auf das Kind.

Sporotrichose: Latent in dem Pharynx mancher Menschen.

Schweinerotlauf: Chronisch-latente Form. Bazillenträger.

Geflügelcholera: Dauerausscheider bei Hühnern.

Weiße Kückenruhr: Latent bei Hennen in den Eierstöcken vorhanden.

Tuberkulose: Oft lange Latenzzeiten.

Lepra: Sehr häufig latente Fälle und Bazillenträger.

Banginfektion beim Rind: 7 Jahre nach Abort noch Ausscheider von Bazillen.

Ankylostomiasis gemäßigter Zonen: Jahrzehntelange Latenz beobachtet.

Wurmkrankheiten der Tropen und Subtropen: Latente Erkrankungen über lange Zeiträume.

Framboesie: Nach Abklingen der Sekundärerscheinungen Latenz.

Syphilis: Lange Latenzzeiten, während deren Infektiosität bestehen kann.

Spontane Kaninchenspirochätose: Latente Erkrankungen kommen vor.

Malaria: Jahrelange Latenzzeiten! Parasitenträger oft beobachtet.

Piroplasmosen: Das Schaf hat noch 12 Monate nach Infektion Parasiten, die aber nur schwach infektiös sind. Piroplasma equi kann noch jahrelang virulent im Blut gesalzener Tiere vorkommen. Ebenfalls das Piroplasma bovis bei Rindern.

Kokzidiosen: Man findet häufig Oozystenausscheider.

Lyssa: Bei Hunden können gesunde Intervalle bei der Wuterkrankung auftreten.

Poliomyelitis acuta: „Gesunde“ Virusträger wurden gefunden.

Pocken: Auch hier findet man Keimträger (Nasenschleimhaut).

Fleckfieber: Virusträger, d. h. verlauste Menschen mit infizierten Läusen.

Infektiöse Anämie der Pferde: Latente Form, Virusträger und Dauerausscheider.

Maul- und Klauenseuche: Dauerausscheider wurden angetroffen.

Bläschenausschlag beim Rind und Pferd: Manche Tiere bleiben nach Ausheilung noch eine Zeitlang Dauerausscheider.

Pferdestaupe: Langjährige Virusträger.

Brustseuche der Pferde: Tiere im Endstadium der Inkubation und gesunde Tiere können Virusträger sein.

Lungenseuche des Rindes: Schafe und Ziegen können Virusträger sein.

Pyoseptikuminfektion der Fohlen: Als Fohlen erkrankte weibliche Tiere übertragen die Erkrankung später auf ihre eigenen Fohlen.

Paratyphus- und Coliinfektion der Jungtiere durch in der Jugend erkrankt gewesene Muttertiere.

Druse der Pferde: Genesene Hengste können die Streptokokken durch den Deckakt übertragen. Es kommt zu einer Erkrankung der Geschlechtsteile (sogenannte Deckdruse) der weiblichen Tiere.

Mastitis-Streptokokkeninfektion beim Rind: Gesunde Kokkenausscheider.

b) Symptomlose Infektion als Vorläufer der „Krankheit".

„Verlängerte Inkubation".

Wie die Uebersicht zeigt, müssen wir in der symptomlosen Infektion eine der Ursachen dafür sehen, daß es bei vielen Krankheiten trotz aller systematischen und auf die Vernichtung der Krankheitserreger gerichteten Bestrebungen bisher nicht gelungen ist, sie auszurotten. Ein typisches Beispiel ist die Tatsache, daß in allen zivilisierten Ländern trotz energischer Bekämpfungsmaßnahmen bis jetzt die Gonorrhoe nicht zur Verminderung oder gar zum Verschwinden gebracht werden konnte. Ganz im Gegenteil zur Syphilis. Wir besitzen für die Bekämpfung der Gonorrhoe bis heute kein Mittel, das, wie das Salvarsan, zur Vernichtung der Syphiliserreger bei einem hohen Prozentsatz der Infizierten und damit zu deren Ausschaltung als Infektionsquelle führt. Dazu kommt die Tatsache, daß die Gonorrhoe, auch die lokal behandelte, so häufig nach Abheilung der Entzündungserscheinungen zu symptomloser Infektion der Schleimhäute führt. Nach mechanischen, chemischen und allgemeinen Schädigungen können völlig symptomlos gewordene sogenannte latente Gonorrhoe-Infektionen, namentlich der weiblichen Genitalorgane, wieder aufflammen und unter den Symptomen einer frischen akuten Krankheit verlaufen.

Die Latenzzeiten bei Gonorrhoe können außerordentlich lang sein, wie Keyes, Moro, Layne u. a. nachwiesen. Auch die Inkubationsdauer soll zuweilen recht beträchtlich sein: bis zu 10 Wochen. Abgesehen davon, daß bei anamnestischen Angaben über Geschlechtskrankheiten Skepsis geboten ist, spielt das Vorkommen larvierter Infektionen, die nicht als Gonorrhoe erkannt werden, namentlich bei Frauen, hier eine Rolle. Mit dieser Annahme stimmt es überein, daß völlig symptomlos verlaufende Gonorrhoe-Infektionen — im Gegensatz zu den Berichten über erscheinungsfrei gewordene latente Fälle — nicht sicher nachgewiesen sind. Nur gonorrhoische Erkrankungen des Rektums beim Manne verlaufen zuweilen symptomlos und werden daher meist nur durch Zufall entdeckt (Bucura, Lebreton).

Sehr interessant ist die Tatsache, daß wir annehmen müssen, daß analog den Verhältnissen bei der Syphilis (s. oben) eine chronische latente Gonorrhoe nicht vor Superinfektion schützt (Wertheim). Jadassohn hat allerdings auch beobachtet, daß bei chronischer Blennorrhoe unter Umständen sogar Infektionen mit heterologen Stämmen nicht mehr angehen. Da es aber bis jetzt noch nicht gelungen ist, bei einem Versuchstier eine der menschlichen Erkrankung ähnliche experimentelle Infektion zu erzeugen, konnten Beobachtungen über symptomlose Infektion, Re- und Superinfektion mit Gonokokken noch nicht exakt experimentell reproduziert und daher nicht genügend beweiskräftig gemacht werden. So ist in allen Fällen, in denen sich bei latenter, durch Gonokokkennachweis sichergestellter Infektion manifeste

Erscheinungen wieder zeigen, der Einwand möglich, daß die latente Infektion durch Reize usw. erneut zum Aufflammen gebracht wurde.

Als ausgangs des 19. Jahrhunderts der Pneumokokkus von Weichselbaum als Erreger der kroupösen Pneumonie nachgewiesen wurde, ist auch gleichzeitig schon die Beobachtung gemacht worden, daß sich dieser Keim sehr häufig im Speichel gesunder Personen findet (Sternberg, Fränkel). Die Keime, die von solchen Individuen auf Mäuse und Kaninchen verimpft wurden, besaßen allerdings nicht immer die volle Virulenz, wie sie bei den aus Sputum von Pneumonikern gezüchteten Stämmen vorhanden ist, konnten aber durch Tierpassagen erheblich virulenter gemacht werden.

Die Frage der Bedeutung der symptomlosen Infektion für das Zustandekommen der Pneumonie ist in ein neues Stadium getreten durch die Auffindung einzelner Pneumokokkentypen. Die Verteilung der Typen I, II, III und IV bei gesunden Personen schwankt je nach Jahreszeit und geographischer Lage recht erheblich. Ein Teil der Autoren fand, daß Typ III am häufigsten bei gesunden Menschen gefunden wird und wenig Erkrankungen macht, jedoch eine hohe Letalitätsrate bedingt. Andere Forscher sind zu völlig entgegengesetzten Beobachtungen gekommen (Vorherrschen von I und II, wenig III, andere Verteilung der Morbiditäts- und Letalitätsziffer).

Während man früher annahm, daß die Erkrankung stets auf einer Autoinfektion beruhe, bei der die saprophytisch im Nasen-Rachenraum vorhandenen Pneumokokken in die Lungen gelangen, ist man jetzt von dieser Ansicht abgekommen. Dochez u. Avery und Stillman fanden bei Pneumonien häufig die Typen I und II, konnten aber bei Infektion von Mäusen mit Speichel gesunder Personen niemals Typ I oder II feststellen. Lediglich bei Pflegepersonal von Pneumonikern und Rekonvaleszenten fanden sich auch diese Typen, und da zuweilen noch nach Monaten. Die eben genannten Autoren sind der Meinung, daß Pneumonien, die durch Keime der Typen I und II erzeugt werden, auf Ansteckung durch Keimträger usw. zurückzuführen sind. Diese Befunde wurden auch von anderer Seite durchaus bestätigt; es wurde weiterhin beobachtet, daß sich in der Umgebung von gesunden Keimträgern häufig die gleichen Pneumokokkentypen finden. Wie Statistiken ergeben haben, ist anzunehmen, daß jeder Mensch während der Dauer von 12 Monaten einmal mit den drei Haupttypen der Pneumokokken in Berührung kommt.

Hinsichtlich der Bekämpfung der Pneumokokkenerkrankungen ist man insofern in einem gewissen Dilemma, als man auf der einen Seite eine möglichst restlose Erfassung aller Träger von virulenten Keimen wünschen würde (was allerdings praktisch unmöglich und wohl mit recht erheblichen Schwierigkeiten verknüpft sein dürfte), damit aber auf der anderen Seite eine latente allgemeine Durchseuchung der Bevölkerung (vergleiche z. B. Tuberkulose!), die unzweifelhaft vorliegt (Kjer), verhindern würde. Es ist übrigens noch keineswegs einwandfrei erwiesen, ob die geringe Disposition zur Pneumo-

kokkenerkrankung auf manifeste oder symptomlose Infektion, namentlich in der Jugend, oder auf die Bildung von Schutzstoffen durch die dauernde symbiontische Anwesenheit der Pneumokokken auf den Schleimhäuten zurückzuführen ist.

Gegen die Annahme einer durch Ueberstehen der Krankheit erworbenen Immunität spricht die Erfahrung, daß Menschen, die einmal eine Pneumonie gehabt haben, nicht selten öfter an solchen erkranken. Aber da die einzelnen Typen der Pneumokokken keine wechselseitige Immunität erzeugen, muß dieser ganze Fragenkomplex einstweilen noch als ungelöst bezeichnet werden.

Ebenso wie die verschiedenen Typen der Pneumokokken sind die Meningokokken sehr häufig im Nasen-Rachenraum gesunder Menschen anzutreffen. Die Zahl der gesunden Keimträger ist, wie Massenuntersuchungen zeigten, eine recht hohe. Keimträger finden sich keineswegs immer nur in der näheren oder ferneren Umgebung von manifest Erkrankten, sondern können auch dort festgestellt werden, wo keine Epidemie herrscht. Eine gewisse Ubiquität des Meningokokkus ist zweifellos vorhanden. Ob man es nun bei den einzelnen Personen mit symptomlos Erkrankten, latent Erkrankten oder völlig gesunden Keimträgern (die nie krank waren) zu tun hat, ist auch hier sehr schwer zu entscheiden, da die Uebergänge zwischen diesen einzelnen ‚Typen' ja sehr fließende sind. Man trifft sie besonders häufig unter Rauchern und Leuten, die zu Rachenkatarrh und Katarrhen der Schleimhäute der oberen Luftwege neigen. In Epidemiezeiten findet eine weitere Verbreitung der Meningokokken bei gesunden Personen statt. Im allgemeinen rechnet man in Epidemiezeiten mit einem zehnfach höheren Prozentsatz von gesunden Keimträgern gegenüber den manifest erkrankten Individuen (Costa, Flügge u. a.).

Mitunter sind die Meningokokken aber auch Ursache einer symptomlosen Erkrankung der Nasen-Rachenräume. Die Meningokokken halten sich oft lange nach einer Erkrankung. So konnte Embleton noch 6 Monate nach abgeheilter Erkrankung Meningokokken im Nasen-Rachenraum feststellen. In einem anderen Fall wurde sogar eine Persistenz der Keime bei einem Rekonvaleszenten über eine Dauer von 2 Jahren beobachtet.

Wir haben also in der Verbreitung der Gonokokken, Pneumokokken und Meningokokken Beispiele dafür, daß die symptomlose Infektion eine dominante Rolle für die Epidemiologie dieser Krankheiten spielt.

Nicht nur Säugetiere und Fische, sondern auch Insekten können symptomlos mit Keimen, die auch für Säugetiere und Fische infektiös sind, infiziert werden. Die Stechmücken der Anopheles- und Culex-Arten sind Träger der Malariakeime. In ihrem Magen vollzieht sich die geschlechtliche Entwicklung der Parasiten, so daß sie im eigentlichen Sinne des Wortes als Wirtstiere zu gelten haben, während der Mensch nur Zwischenträger ist, da sich bei ihm lediglich der ungeschlechtliche Fortpflanzungsvorgang des Keimes vollzieht. Für die Bekämpfung der Malaria ist diese Tatsache

insofern von Bedeutung, als die Stechmücken nur dann mit Malariaparasiten infiziert gefunden werden, wenn sie Blut, das die Plasmodien enthält, aufnehmen. Wenn keine Parasiten beherbergenden Individuen vorhanden sind, können sich die Mücken nicht infizieren. Ihr Stich kann dann nicht zur Infektion des Menschen mit Malaria führen.

James fand z. B., daß der Anopheles maculipennis, wenn er sich mit Malariaparasiten der Tertiana-Abart infiziert hatte, 90 Tage infektiös blieb. Sehr beachtenswert ist, daß die Mücken keine Immunität gegenüber einer homologen Zweitinfektion erwerben. Es ist ferner möglich, daß die Sichelkeime (eine Entwicklungsphase des Malariaparasiten in der Mücke, und zwar diejenige, die später durch das Stechen auf den Menschen übertragen wird) überwintern, jedoch sind hierüber noch keine abschließenden Untersuchungen angestellt worden.

Im allgemeinen sieht man in malariaverseuchten Gegenden, insbesondere in den nördlichen gemäßigten Zonen (im Norden selbst trifft man keine Malaria), ein Ansteigen der Erkrankungsziffer im Frühjahr. Das kommt zum Teil daher, daß um diese Zeit die im Sommer oder Herbst vorher erfolgten Infektionen manifest werden. In der Zwischenzeit sind die Menschen also symptomlos erkrankt (Kirschbaum u. a.). Mühlens fand z. B. in den Marschgegenden Norddeutschlands eine Reihe von Kindern, die symptomlos malariakrank waren, bei denen auch Milzschwellung usw. fehlte.

Diese symptomlose Infektion ist bei den verschiedenen Malariaformen, denen die drei Typen der Parasiten (Tropica-, Tertiana-, Quartana-Parasiten) entsprechen, häufig recht lang.

Reizwirkungen aller Art (mechanische Einwirkungen und Infektionen) können eine solche Malariaerkrankung zum Aufflammen bringen. Während der symptomlosen Infektion sind die Malariakeime vermutlich als Schizonten (eine Form der ungeschlechtlichen Entwicklung im Menschen) in den Organen vorhanden. Zwischen Krankheitserregern und menschlichem Organismus ist also eine Art ‚Waffenstillstand', ein labiles Gleichgewicht eingetreten. Wird nun die Widerstandsfähigkeit des menschlichen Organismus in irgendeiner Weise angegriffen und geschädigt, so manifestiert sich die Malaria mit allen klinisch sichtbaren Symptomen.

Auch bei Leuten, die in malariaverseuchten Gebieten prophylaktisch Chinin nehmen, wird zuweilen eine sehr lange bestehende symptomlose Infektion beobachtet. So fand Oehlecker z. B. bei einem 8 Jahre lang gesund gebliebenen Individuum, das als Blutspender gedient hatte, vollvirulente und infektiöse Malariaparasiten im Blut — der Empfänger erkrankte nach der Transfusion sofort an Malaria, wodurch die Tatsache, daß der Spender noch symptomlos infiziert war, erst ans Licht kam. Diese Beobachtungen sind auch von einer Reihe anderer Autoren gemacht worden. Hierfür den Ausdruck ‚primäre Latenz' zu wählen, wie dies von manchen Forschern geschieht, ist wohl nicht ganz zweckmäßig. Denn es handelt sich doch um Individuen, die niemals manifeste Erscheinungen hatten, auch nur

äußerst selten und sehr spärlich Malariakeime im strömenden Blut aufwiesen (die Keime befinden sich, wie oben schon erwähnt, meist in irgendwelchen Organen). Die Bezeichnung ‚symptomlose Infektion' dürfte diesen Zustand wohl treffender kennzeichnen. Voraussetzung für die Anwendung des Begriffes der symptomlosen Infektion ist das Fehlen aller klinischen Erscheinungen bei Nachweis der Parasiten im Blut. Dagegen handelt es sich einwandfrei um Latenz, wenn schon einmal eine manifeste Erkrankung bestanden hat und sich daran längere oder kürzere erscheinungsfreie Intervalle anschließen. Diese Latenzzeiten können sich über sehr lange Dauer erstrecken, bis zu 5 Jahren.

Daneben kommen auch Malaria-Parasitenträger vor, d. h. Personen, die nicht krank sind, bei denen sich aber im peripheren Blut Malariakeime befinden. Als Beispiel sei hier erwähnt, daß sich am Amanus-Paß im Taurus unter sogenannten gesunden Personen 52 Proz. Keimträger fanden. In tropischen, ständig malaria-verseuchten Gebieten sind fast alle Kinder erkrankt, und zwar zu einem großen Prozentsatz mit schweren Symptomen: Anämie, Fieber-Exazerbation, Milzschwellung, Abmagerung usw. Ein Teil der Kinder weist aber keinerlei klinische Symptome auf, auch keine Milzschwellung und kein Fieber, aber Parasiten im zirkulierenden Blut, hat also eine symptomlose Infektion; die Kinder erwerben auf diese Weise eine gewisse Immunität. Bis aber eine völlige Heilung bei unbehandelten Fällen eintritt, dauert es viele Jahre. Sehr häufig sind Kinder dieser Leute dann lange, vielleicht oft während des ganzen Lebens Keimträger, ohne klinische Erscheinungen aufzuweisen, und bilden dadurch als ständige Infektionsquelle eine große Gefahr.

Trotzdem bei der Impfmalaria andere Entwicklungsstadien der Malariakeime übertragen werden als bei der natürlichen Infektion (Schizonten und Gameten statt Sporozoiten), findet man sehr häufig eine gewisse „angeborene" Immunität, also eine Resistenz gegen die Malaria.

Ein ganz vorzügliches Beispiel für den Typ der latenten und symptomlosen Blutinfektion sind die Piroplasmosen, bei Säugetieren auftretende Erkrankungen, die aber nicht menschenpathogen sind.

Die Piroplasmosen finden sich bei verschiedenen Tierarten in allen Zonen, sie sind keineswegs nur auf die Tropen beschränkt. Auch in Europa kommen sie bei Rindern, Hunden und Schafen vor. Als Ueberträger der Parasiten kommen Zecken (Ixodiden) in Frage, die symptomlos infiziert sind. Ob eine geschlechtliche Entwicklung der verschiedenen Piroplasmenarten in den Zecken stattfindet, steht noch dahin.

Die Piroplasmenarten sind für bestimmte Tiergruppen durchaus spezifisch: Babesia bigemina infiziert nur Rinder, Babesia canis nur Hunde usw. Merkwürdigerweise gilt das gleiche auch für die Ueberträger: Babesia bigemina wird nur durch die Zecke Boophilus annulatus (Amerika) und durch Ixodes ricinus (Europa) übertragen usf.

Man muß zwischen zwei Gruppen von Zecken unterscheiden, von denen die eine ihre ganze Entwicklung auf dem Wirtstier durchmacht, die andere dagegen als Larve zwecks Häutung vom Wirtstier abfällt. Im ersten Fall muß also das Piroplasma auf die Eier übertragen werden, wohingegen im zweiten Fall die Larve die Parasiten beherbergt und die daraus entstandene fertige Zecke zu einem frischen Tier überwandert und dieses infiziert. Als Beispiel für die erste Zeckenart sei hier Boophilus annulatus erwähnt, für die zweite Rhipicephalus appendiculatus, die beide imstande sind, das Texasfieber, die von Theobald Smith entdeckte Rinderpiroplasmose, zu übertragen.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß stets zwei Voraussetzungen für die Verbreitung der Piroplasmosen vorhanden sein müssen: einmal mit den verschiedenen Piroplasmen infizierte Säugetiere und zweitens eine dazu passende Zeckenart. Da nun sehr oft lange Latenzzeiten bei den infizierten Rindern beobachtet werden und man die Tiere daher für gesund ansieht, kommt es vor, daß durch ihre Versendung in nicht infizierte Bestände plötzlich eine Epizootie an Texasfieber ausbrechen kann, wenn auf diesen Tieren Zecken saugen, in denen sich die Parasiten halten und entwickeln können. Wie bei allen Latenzzuständen, so kann auch hier durch irgendwelche äußeren oder inneren Reize (Ueberanstrengung, Transporte, andere Infektionen usw.) ein Wiederaufflackern der Erkrankung hervorgerufen werden. Die Dauer des Latenzstadiums ist offenbar je nach der geographischen Lage des Landes recht verschieden.

Uebrigens sind die Rinder, die latent erkrankt sind, während dieser Zeit gegen eine Superinfektion mit homologen Stämmen geschützt, nicht aber gegen solche mit heterologen Stämmen (Sajo u. a.).

Bei jungen Tieren wird nach Impfung mit infektiösem Blut oft eine symptomlose Infektion beobachtet (Kohn, Korson, Knuth).

Die Piroplasmose des Hundes wurde bislang in Deutschland noch nicht beobachtet, kommt aber in Südeuropa verbreitet vor. Die Erkrankung ist streng spezifisch und kann eigenartigerweise auch nicht auf sehr nahestehende Tiergruppen, wie Schakale usw., übertragen werden. Latenzperioden und symptomlose Infektionen sind auch hier häufig beobachtet worden (Witkamp).

Das Pferd ist der Infektion mit Piroplasma-Arten ebenfalls unterworfen; die Parasiten sind Nuttallia equi und Babesia caballi. Als Ueberträger wurden die Zecken Dermacentor reticulatus und Rhipicephalus evertsi (Theiler) beobachtet. Die Parasiten halten sich jahrelang im Blut der Pferde, wenn diese einmal infiziert wurden und eine manifeste Piroplasmose durchgemacht haben.

Bei den Schafen wird die Babesia ovis durch die Zecke Rhipicephalus bursa übertragen. Vermutlich liegen auch hier die gleichen Verhältnisse vor wie bei den anderen Piroplasmosen, d. h. die Tiere beherbergen lange Zeit hindurch virulente Keime im Blut und sind klinisch symptomlos.

Die Meinungen über Latenzperioden vorher manifest erkrankter Rinder und die symptomlose Infektion bei dem sogenannten ‚Küstenfieber der Rinder', einer Theileriose, gehen noch auseinander, und zwar insbesondere deshalb, weil diese Krankheit sehr stürmisch verläuft und fast stets mit dem Tod der befallenen Tiere endigt. Es konnte lediglich festgestellt werden, daß die wenigen Tiere, die überleben, gegen eine Super- oder Reinfektion anscheinend immun sind. Der Erreger ist Theileria kochi, die Zeckenarten die gleichen wie bei den Piroplasmosen. Anders liegen die Verhältnisse bei der durch Theileria annulata hervorgerufenen ‚tropischen' Piroplasmose. Hier wurden Latenzzustände, symptomlose Infektion und Wiederaufflammen der Erkrankung einwandfrei beobachtet.

Ob die wildlebenden Tiere, wie Antilopen, Rehe, Zebras usw., bei denen sowohl Piroplasmosen wie Theileriosen beobachtet werden konnten, Parasitenträger oder latent erkrankt sind, konnte bis jetzt noch nicht festgestellt werden.

Anaplasmosen der Rinder (Anaplasma marginale), die sehr oft mit Piroplasmosen zusammen auftreten, werden ebenfalls durch Zecken übertragen. Rosenbusch und Gonzalez u. a. haben bei dieser Infektion bis zu 6 Jahre lange Latenzzeiten beobachten können. —

Außerordentlich interessante Verhältnisse finden sich bei einer Krankheit der Ratten, die lediglich auf diese Tierart beschränkt ist, bei der Bartonellose. Sie wird durch einen Blutkörperchenparasiten, die sogenannte Bartonella muris ratti hervorgerufen. Ein großer Prozentsatz aller wilden Ratten ist mit diesem Erreger behaftet, ohne daß irgendwelche Erscheinungen an den Tieren zu beobachten sind. Sobald aber eine Exstirpation der Milz vorgenommen wird, treten nach einigen Tagen auf den Blutkörperchen Parasiten auf, und bald stellt sich bei den Tieren eine Anämie ein, die auch zum Tode der Tiere führen kann. Die Inkubationszeit von der Herausnahme der Milz bis zum Auftreten der Parasiten ist schwankend, im allgemeinen beträgt sie 2—5 Tage, kann sich aber auch bis zu mehreren Wochen hinziehen. Sobald die Parasiten auftreten, werden die vorher ganz gesunden Tiere matt und freßunlustig. Das Hämoglobin nimmt stark ab, und die Zahl der Blutkörperchen sinkt um mehrere Millionen im Kubikzentimeter. Auch das Blutbild weist starke Veränderungen auf, neben Polychromasie Anisozytose und Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen. Es handelt sich hier also um ein Blutbild, wie es bei der perniziösen Anämie des Menschen gefunden wird.

Die Bartonellen, kleine, kürzere oder längere, mehr oder weniger granulierte Stäbchen, finden sich meist in großer Zahl in den Blutpräparaten. Von den infizierten Tieren lassen sich die Bartonellen auch auf gesunde Tiere übertragen. Es hängt aber von der Virulenz der Bartonellenstämme ab, ob bei den gesunden Tieren eine stärkere Erkrankung auftritt. Werden so experimentell infizierte Tiere aber entmilzt, so entwickelt sich bei ihnen das schwere Krankheitsbild der perniziösen Anämie, das bisher durch keine

therapeutische Maßnahmen, auch nicht durch Milzimplantation zu beeinflussen ist.

Diese symptomlose und latente Infektion der Ratten mit Bartonellen ist zusammen mit der Milzexstirpation ein Modellversuch, der besondere Ausblicke auf die verschiedensten menschlichen Infektionskrankheiten, namentlich des Blutes, gestattet. Es ist ja bekannt, daß die Herausnahme der Milz weitgehende Reaktion im retikulo-endothelialen System, in dem die Milz eines der wichtigsten und größten Organe ist, auslöst. Man kann keinesfalls mit dem Begriff des retikulo-endothelialen Systems die Vorstellung verbinden, als ob dieses System, das mit der Resistenz des Organismus gegen verschiedene Infektionen im Zusammenhang steht, einheitlich in allen seinen Gliedern wirkte. Denn es läßt sich experimentell nicht immer bestimmen, welche Teile dieses Systems z. B. gegen bestimmte Infektionen wirken. Bei der Milzexstirpation der Ratten haben wir aber ein typisches Beispiel dafür, daß die Milz der dominante Faktor im retikulo-endothelialen System ist, um die Bartonelleninfektion der Ratten dauernd und während des ganzen Lebens zu einer symptomlosen Infektion zu gestalten. Die Herausnahme der Milz führt zu der Verwandlung der symptomlosen in eine manifeste, mit schwerer Erkrankung einhergehende Infektion, während Splenektomie sonst, wie namentlich die Untersuchungen von Caspari und seinen Mitarbeitern gezeigt haben, zu einer Resistenzerhöhung gegen andere pathologische Prozesse, z. B. gegen die Implantationstumoren der Mäuse in der ersten Zeit führen kann, wie sich an einer starken kompensatorischen Hyperfunktion des retikulo-endothelialen Systems, namentlich in der Leber zeigt. Vergleiche mit den chronisch und symptomlos infektiösen Blutkrankheiten, namentlich der Malaria des Menschen, aber auch mit chronischen Spirochäteninfektionen sind insofern zulässig, als sie einen Hinweis darauf geben, wie Organschädigungen, die zum Ausfall einer Funktion führen, für das Manifestwerden symptomloser Infektionen in Betracht gezogen werden können.

Auch bei den Trypanosomeninfektionen des Menschen und der Tiere finden sich die verschiedenen Formen der symptomlosen Infektion, der latenten Infektion und des Virusträgertums. Von den bis jetzt bekannten, sehr zahlreichen Trypanosomenarten sind nur die wenigsten menschen- oder tierpathogen. Die meisten dieser Parasiten leben in Symbiose mit ihren Wirtstieren, d. h. diese sind Zeit ihres Lebens ohne jede Symptome infiziert. Auch pathogene Trypanosomen können bei ihren Wirten als Symbionten vorkommen. Das Vorhandensein von Trypanosomen erstreckt sich nicht nur auf die Säugetiere; auch Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische sind Träger dieser Protozoenarten.

Ehe im einzelnen auf die verschiedenen Trypanosomiasen des Menschen und der Tiere eingegangen wird, sei hier allgemein noch vor-

ausgeschickt, daß das in allen Fällen beobachtete zeitweilige Verschwinden der Parasiten aus dem Blut der Infizierten in seiner Ursache noch nicht völlig aufgeklärt ist. Früher nahm man im allgemeinen an, daß hier die Wirkung von trypanolytischen oder trypanoziden Stoffen vorliege. Nach neueren Forschungen scheint man aber der Ansicht zuzuneigen, daß sich im Blut der befallenen Individuen ein Stoff bildet, der vorzugsweise entwicklungshemmend auf die Trypanosomen wirkt, sie also in ihrem Teilungsvermögen schädigt. Möglicherweise spielt hierbei die Milz und das Retikuloendothel eine gewisse Rolle. Menschen oder Tiere, die Trypanosomen während der Latenzperioden nach Erkrankung oder bei symptomloser Infektion oder als Symbionten beherbergen, spielen bei der Verbreitung der Trypanosomiasis die größte Rolle.

Afrikanische Schlafkrankheit. Die die menschliche Schlafkrankheit erzeugenden Trypanosomen sind das Tr. gambiense und das Tr. rhodesiense. Beide werden hauptsächlich von den Fliegen Glossina palpalis und Glossina morsitans übertragen. Und zwar kommen hier sowohl Männchen wie Weibchen als Zwischenwirte in Frage — im Gegensatz zum Anopheles bei Malaria. Die beim Saugakt der Insekten aufgenommenen Trypanosomen erscheinen nach ungefähr 21 Tagen in den Speicheldrüsen, in denen sie sich virulent halten. Die Glossinen sind also symptomlos infiziert! Eine Vererbung der Trypanosomen von einer Glossina auf die andere wurde jedoch bis jetzt noch niemals beobachtet. —

Ob Tr. rhodesiense, das im allgemeinen die schwerere Erkrankung hervorruft, identisch ist mit Tr. gambiense, ob beide überhaupt nur eine Abart des tierpathogenen Tr. brucei sind, darüber gehen die Ansichten der verschiedenen Forscher stark auseinander (Kleine u. a.). Auch ist die Rolle des oft symptomlos infizierten Großwildes in Afrika für die Uebertragung noch nicht eindeutig geklärt (Duke, van Hoof); vgl. hierzu S. 44.

Nach einer Inkubation von maximal 3 Wochen treten beim Menschen die ersten manifesten Krankheitserscheinungen auf (Corson). Es wurde bis jetzt niemals ein beim Menschen symptomloser Verlauf dieser Infektion beobachtet, selbst nicht bei den leichteren Erkrankungen mit Tr. gambiense. Latenzzeiten treten wohl im allgemeinen nur nach chemotherapeutischer Behandlung auf; es erscheint sehr fraglich, ob bei unbehandelten schlafkranken Menschen überhaupt erscheinungsfreie Latenzen eintreten können, zum mindesten solche von jahrelanger Dauer. Auch spontane Heilungen kommen bei der Trypanosomiasis des Menschen wohl kaum vor (Schilling).

Chagaskrankheit. Diese durch den Parasit Schizotrypanum cruzi hervorgerufene Erkrankung tritt in Südamerika auf und wird durch die Raubwanze Conorhinus (Triatoma) und vielleicht auch durch den Biß von Acanthia lectularia und Ornithodorus moubata übertragen. Die Krankheit verläuft in der Hälfte aller Fälle tödlich; die Ueberlebenden sind chronisch mit irgendwelchen charakteristischen Symptomen erkrankt. Schizotrypanum cruzi bewirkt starke Gewebsschädigungen, wenn

es auch zuweilen während des chronischen Stadiums aus dem Blut verschwinden kann (Chagas). Ein Heilmittel gegen diese Krankheit gibt es noch nicht.

Der Parasit kommt als Symbiont in den Gürteltieren Tatusia, insbesondere Dasypus novemcinctus, aber auch anderen Abarten vor. Auch Katzen, Opossum und der Affe Chrysotrix scireus können symptomlos mit Schizotrypanum cruzi infiziert sein.

Die experimentellen Infektionen an Tieren mit den verschiedenen pathogenen Trypanosomenarten ergaben folgendes:

Tr. gambiense. Als Tier der Wahl für experimentelle Infektion ist hier der Affe zu bezeichnen, bei dem die Infektion verhältnismäßig der des Menschen gleicht (Makaken, auch andere Affenarten). Kaninchen und Meerschweinchen erkranken in typischer Weise; zuweilen wurde ein Latentwerden, ja sogar eine Gesundung beobachtet. Weiße Ratten und Mäuse erkranken zunächst ohne Symptome, erliegen aber der Infektion nach Anpassung des Stammes häufig sehr rasch. Superinfektionen gehen bei diesen Tieren zuweilen nicht an. Ziegen und Schafe erkranken latent.

Tr. rhodesiense. Hier liegen ganz ähnliche Verhältnisse vor wie bei experimentellen Infektionen mit Tr. gambiense, nur verläuft die Erkrankung heftiger und rascher.

Schizotrypanum cruzi. Als Versuchstier kommt hier vor allem das Bisam- oder Pinseläffchen in Frage, aber auch Makaken, Cercopitheken, Meerschweinchen, Hunde, junge Ratten, Mäuse und Kaninchen. Lediglich Kaninchen, alte Ratten und Meerschweinchen erkranken symptomlos, und ihre Erkrankung geht in Heilung über. Sie sind dann einer Reinfektion gegenüber immun.

Tierische Trypanosomen. Tr. brucei, auch Tr. congolense, vivax usw., die in Afrika der Erreger der Ngana-Krankheit sind, werden durch die Tse-tse-Fliegen Gl. palpalis und morsitans übertragen. Pferd und Esel sterben unter charakteristischen Erscheinungen innerhalb von 30—60 Tagen nach der Infektion; beim Rind dagegen verläuft die Erkrankung erheblich langsamer, und es treten auch Latenzperioden auf. Auch Fälle von Heilung kommen vor. Kamele, Schafe und Ziegen machen meist überhaupt nur eine chronische Infektion durch; sie sind im allgemeinen ziemlich resistent. Dagegen sind Schweine und Hunde wieder erheblich empfänglicher. Bei ihnen wie auch bei Katzen konnte niemals eine symptomlose Infektion oder ein Latentwerden der Infektion beobachtet werden. Kaninchen und Meerschweinchen erkranken mit Symptomen, bei den letzteren nimmt die Infektion meist einen chronischen Verlauf. Bei Mäusen und Ratten richtet sich die Krankheit und ihre Dauer nach dem verwendeten Trypanosomenstamm.

Sind die Tiere jedoch chemotherapeutisch mit Salvarsan, Germanin, Antimonverbindungen usw. behandelt, aber nicht sterilisiert worden, so

geht ihre manifeste Erkrankung in ein latentes Stadium über, das allerdings immer wieder durch Rezidive unterbrochen wird, sobald die Widerstandskraft des Körpers irgendwie geschädigt wird.

Tr. evansi ruft die sogenannte ‚Surra' hervor und wird durch Stechfliegen (Tabanus u. a.) weiter verbreitet. Die oben genannten Tierarten sind alle mehr oder weniger empfänglich für diesen Parasiten. Bei Kamelen findet sich zuweilen eine Latenzzeit, die aber meist nach Ablauf von 3 Jahren mit dem Tod endigt (Lingard).

Tr. equinum (Mal de Caderas) tritt nur bei Pferden, Mauleseln und Eseln auf. Uebertragung erfolgt durch die gleichen Stechfliegen wie bei Surra. Dieses Trypanosoma kann zu symptomlosen Infektionen bei Rind, Schaf, Ziege und Schwein führen.

Tr. equiperdum (Beschälseuche; Dourine). Es erkranken nur Pferd und Esel. Diese Infektion wird auch in Europa angetroffen. Sie ist die einzige Trypanosomeninfektion, bei der kein Insekt als Zwischenträger fungiert. Die Tiere infizieren sich bei der Begattung. Man beobachtet oft jahrelange latente Infektionen, die immer wieder manifest werden können. — Das Schwein kann experimentell symptomlos infiziert werden. —

Von den wichtigeren nichtpathogenen Trypanosomen der Wirbeltiere seien hier noch erwähnt das Tr. theileri, das bei Rindern, Büffeln und Wisent gefunden wurde. Die Tiere sind lebenslang symptomlos infiziert. Bei den Schafen findet man das Tr. melophagium. Tr. lewisi ruft bei grauen Ratten eine symptomlose Infektion hervor. Die Parasiten leben in Symbiose mit diesen Nagern. Das Trypanosoma wird durch Rattenflöhe und Rattenläuse weiterverbreitet. Die experimentell mit Tr. lewisi infizierte weiße Ratte erkrankt nur selten bei Einverleiben großer Dosen; die meisten experimentell infizierten Ratten bleiben ebenfalls symptomlos; die Parasiten verschwinden bei ihnen sogar sehr rasch aus dem Blut.

Es ist anzunehmen, daß das afrikanische Großwild in der Jugend eine latente Durchseuchung mit Tr. brucei, gambiense und rhodesiense oder einem von diesen durchmacht und dann Zeit seines Lebens symptomlos infiziert ist (vgl. auch S. 42). Man fand diese Parasiten bei Antilopen, Hartebeest, Büffeln usw. Ob und welcher Zusammenhang hier mit den menschen- und tierpathogenen Trypanosomenarten besteht, ist — wie schon ausgeführt — noch keineswegs festgestellt.

Literaturverzeichnis.

Amoss, H. L., and Taylor, E., Neutralisation of the virus of poliomyelitis by nasal washings. Journ. of exp. Med., Vol. 25, 1917, p. 507.

Baermann, G., und Zuelzer, M., Die Einheitlichkeit aller tier- und menschenpathogenen Spirochäten vom Typ der Sp. icterogenes und der mit ihr verwandten Wasserspirochäte vom gleichen Typus. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 105, 1928, S. 345.

Bucura, Wiederholter Gonokokkennachweis bei einer Frau ohne Krankheitserscheinungen. Wien. klin. Wochenschr., 1919, S. 450.

Carpano, M., L'anaplasmosi nei bovini della campagna Romana. Mov. Zool., Vol. 23, 1912, p. 336.

Chesney, A. M., and Kemp, J. E., Studies in experimental syphilis. VI. On variations in the response of treated rabbits to reinoculation and on cryptogenic reinfection with syphilis. Journ. of exp. Med., Vol. 44, 1926, p. 589.

Costa, S., Résultats de quelques recherches de ‚porteurs' de méningocoques. C. r. Soc. Biol., T. 68, 1910, p. 776.

Dochez and Avery, The occurrence of carriers of disease-producing types of pneumococci. Journ. of exp. Med., Vol. 22, 1915, p. 105.

Dopter, Chr., L'infection méningococcique. Paris, Baillière et fils, 1921.

Dragten, St., Spirochaeten op de slijmoliegen van trachea en brochien en de bronchitis spirochaetose van Castellani. Inst. trop. Geneesk. Leiden 1924.

Flexner, S., Clark, P. F., and Fraser, F. R., The transmission of acute poliomyelitis to monkeys. Journ. of the amer. med. Ass., Vol. 53, 1909, p. 1639.

Frugoni und Capellani, Die Aetiologie des epidemischen Ikterus. Presse méd., 1917, p. 356.

Futaki, K., und Mitarbeiter, Erreger der Rattenbißkrankheit. Mitt. d. Med. Ges. Tokio, Bd. 29, 1915, S. 23; Journ. of. exp. Med., Vol. 23, 1916, p. 249; Vol. 25, 1917, p. 33.

Gildemeister, E., und Helm, R., Ueber die antagonistische Wirkung des Vakzinevirus auf das Virus der Maul- und Klauenseuche im Meerschweinchenversuch. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 125, 1932, S. 405.

Haagen, E., Gildemeister, E., und Crodel, B., Ueber das Verhalten des Variola-Vakzinevirus in den Gewebskulturen. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 124, 1932, S. 478.

Jadassohn, Ueber Immunität und Superinfektion bei chronischer Gonorrhoe. Arch. f. Derm., Bd. 43.

Jahnel, F., und Prigge, R., Ueber den histologischen Nachweis der Sp. pallida in Organen syphilitisch infizierter Mäuse. Dtsch. med. Wochenschr., 1929, Nr. 17.

James, S. P., Report on first results on laboratory work on malaria in England. Mal. Comm. League of Nations 1926.

Keyes, Observations upon the persistence etc. Amer. Journ. of med. Sci., Vol. 143, 1912, p. 107.

Kirschbaum, Zur Epidemiologie der Malaria. Münch. med. Wochenschr., 1917, Nr. 43.

Kling, C., et Levaditi, C., Études sur la poliomyélite aigue épidémique. C. r. Soc. Biol., T. 74, 1913, p. 317.

Kling, C., Wernstedt, A., et Petterson, A., Recherches sur la mode de propagation de la paralyse infantile épidemique. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 12, 1911, S. 316; 1912, S. 657; Bd. 14, 1912, S. 303, sowie Bd. 16 u. 17.

Kolle, W., Ueber symptomlose Infektionen und ihre Bedeutung in Epidemiologie, Pathologie und Immunität, insbesondere der Syphilis. Schweiz. med. Wochenschr., Nr. 59, Jahrg. 20, 1931, S. 517.

— Zur chemotherapeutischen Aktivierung der Salvarsanpräparate mit besonderer Berücksichtigung der Metallsalvarsane und der einzeitigen intravenösen Salvarsan-Quecksilbertherapie. Med. Klin., 1921, Nr. 50.

— Ueber die Schutzwirkung der Antisyphilitica (Arsenderivate, Quecksilber und Wismut) gegenüber der experimentellen Syphilisinfektion. Dtsch. med. Wochenschr., 1924, Nr. 32, S. 1074.

— Die Bedeutung der experimentellen symptomlosen Syphilisinfektion für die Erforschung der Luesepidemiologie und -pathologie. Zentralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 106, 1928, S. 134.

— Das Problem der Immunität bei Syphilis im Lichte der neueren Forschung. Klin. Wschr., 1927, Nr. 12, S. 569.

— Experimentelle Untersuchungen über die ‚Abortivheilung' der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr., 1922, Nr. 39, S. 1301.

— Weitere Studien über Heilung der experimentellen Kaninchensyphilis. D. m. W., Bd. 37, 1924, S. 12, 35.

— und Evers, E., Experimentelle Untersuchungen über Syphilis und Rekurrensspirochätose. III. Experimentelles über Syphilisinfektion ohne Symptome. Dtsch. med. Wochenschr., 1926, Nr. 14, S. 557.

— und Prigge, R., Untersuchungen über die immunbiologischen Verhältnisse im Spätstadium der experimentellen Kaninchensyphilis. Arb. a. d. Staats-Inst. f. exp. Ther., Bd. 26, 1932, S. 11.

Landsteiner, K., et Levaditi, C., Etude expérimentale de la poliomyélite aigue (Maladie de Heine-Medin). Ann. Inst. Pasteur, T. 24, 1910, p. 833; T. 25, p. 806.

Linden, H., Das Auftreten der Poliomyelitis in europäischen und außereuropäischen Staaten in den Jahren 1929—1931. Reichsgesdh.bl., 1932, S. 397.

Lucas, W. P., and Osgood, R. B., Transmission of experiments with the virus of poliomyelitis. Journ. amer. med. Ass., Vol. 60, 1913, p. 1611.

Macfie, J. W. S., and Carter, H. J., Occurrence of Spirochaeta eurygyrata in Europeans in England. Ann. trop. Med., Vol. 11, 1917, p. 75.

DE MELLO, F., et MESQUITA, R., Spirochaeta eurygyrata dans les selles normales et cholériques à l'Inde Portugaise. Bol. Ger. med. et farm. Nova-Goa, T. 5, 1919, p. 164.
NETTER, A., La forme méningitique de la poliomyélite. XVII. Congr. of Med. London 1913.
NICOLLE, CH., et LEBAILLY, CH., Conservation latente du spirochète de l'ictère infectieux, chez les rats et les souris inoculés expérimentalement. C. r. Soc. Biol., T. 81, 1918, p. 459.
OEHLECKER, F., Uebertragung latenter Malaria bei direkter Bluttransfusion. Dtsch. med. Wochenschr., 1920, Nr. 37.
PARR, L. W., Intestinal spirochetes. Journ. of inf. Dis., Vol. 33, 1923, p. 369.
PEABODY, F. W., DRAPER, G., and DOCHEZ, A. R., A clinical study of acute poliomyelitis. Mon. Rockefeller Inst., Vol. 4, 1912.
PEARCE, L., and BROWN, W. H., A study of the relation of treponema pallidum to lymphoid tissues in experimental syphilis. Journ. of exp. Med., Vol. 35, 1922, p. 39.
PETTE, H., Tierexperimentelle Studien zur Frage der „Viruswanderung" im Nervensystem. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 122, 1931, S. 209.
PLEHN, A., Ergebnisse der neuesten Forschungen über die Epidemiologie der Malaria. Berl. klin. Wochenschr., 1903, S. 745.
PRIGGE, R., Die Bewertung der Lymphdrüsenverimpfung für die Beurteilung der Therapia sterilisans bei experimenteller Syphilis. Vortrag, 6. 9. 1927, XV. Kongr. d. Dtsch. Derm. Ges. Bonn.
— Neue Ergebnisse der experimentellen Syphilisforschung und ihre Beziehungen zur Syphilis des Menschen. Med. Klin., Bd. 22, 1926, S. 1381 u. 1424.
— Ueber syphilitische Späterkrankungen des Kaninchens nach ‚symptomloser Infektion'. Dtsch. med. Wochenschr., 1927, Nr. 32.
— Die experimentellen Grundlagen der Lehre von der Syphilisimmunität. Handb. d. pathog. Mikroorg., Bd. 7, 1927, S. 197.
— Das Georg Speyer-Haus und die experimentelle Syphilisforschung. Arb. a. d. Staats-Inst. f. exp. Ther., Bd. 25, 1931, S. 59.
— Experimentelle Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen chemotherapeutischer Wirkung und RES. Med. Klin., Bd. 27, 1931.
— und v. RUTKOWSKI, Syphilisimmunität und symptomlose syphilitische Superinfektion beim Menschen. Dtsch. med. Wochenschr., 1929, Nr. 36.
REITER, HANS, Die Bedeutung der symptomlosen „stummen Infektion" für die Immunität. Dtsch. med. Wochenschr., 1925, Nr. 27.
— Studien über die stumme Infektion und ihre Folgen im Experiment mit Rekurrens-spirochäten. Dtsch. med. Wochenschr., 1925, Nr. 34.
— Studien über absolute und relative Disposition gegenüber bestimmten Infektionen. Klin. Wochenschr., 1929, Nr. 25, S. 1158.
— Infektionskinetik, Stumme Infektion und Immunität. Imm., Allergie u. Inf.Krankh., 1929/30, Bd. II, H. 3, S. 57.
— Experimentelle Syphilis. Studien über Wiederinfektion, Immunität usw. Klin. Wochenschr., 1926, Nr. 30, S. 1356.
ROSENBUSCH y GONZALEZ, Tristeza. Arch. f. Protistenkde., Bd. 50, 1924/25, S. 443.
SCHRÖDER and COTTON, Persistence of the Texas fever organism. Rep. Bur. amer. Ind., Vol. 22, 1905, p. 71.
SCHÜFFNER, W., Beitrag zur Leptospirose der Ratten. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg., Bd. 29, 1925, Beih. 1, S. 333.
STILLMAN, Contribution to the epidemiology of lobar pneumonia. Journ. of exp. Med., Vol. 24, 1916, p. 651; Vol. 26, 1917, p. 513.
THEILER, A., Anaplasmosa marginale. Transact. Roy. Soc. of South Africa, Vol. 2, 1910, p. 69.
UHLENHUTH, P., Ueber Weilsche Krankheit. Vortr. Intern. Tropenmed. Kongr. Kairo 1928.
WERTHEIM, Zur Frage der Rezidive und Uebertragbarkeit der Gonorrhoe. Wien. klin. Wochenschr., 1894.
WICKMAN, J., Die akute Poliomyelitis. Berlin, Springer, 1911.
WITKAMP, Labiele infectie naar piroplasmosis canis. Ned. Ind. Blad f. Diergeneesk., Bd. 37, 1925, S. 385.
WOLFF, J. W., Untersuchungen über die Kultur und Serologie der Leptospiren. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. Bd. 29, 1925, S. 111.
WORMS, W., Erscheinungsfrei verlaufende experimentelle Syphilisinfektion beim Kaninchen und Affen. Dtsch. med. Wochenschr., 1926, Nr. 19, S. 785.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena — 6356
Printed in Germany