Deutsche Medizinische Wochenschrift

Begründet von Dr. Paul Börner

HERAUSGEBER:

Geh. San.-Rat Prof. Dr. Schwalbe

Berlin-Charlottenburg, Schlüterstraße 53

VERLAG:

GEORG THIEME/LEIPZIG

Antonstraße 15

Nummer 13

Donnerstag, den 25. März 1920

46. Jahrgang

Aus der Bakteriologischen Abteilung des Pathologischen Instituts und der Abteilung für Chemotherapie des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ in Berlin.

Die Depressionsimmunität.

Studien über Superinfektion mit Streptokokken.

Von J. Morgenroth, H. Biberstein und R. Schnitzer.

Die Entwicklung, welche die theoretische Immunitätslehre in den letzten Jahrzehnten genommen hat, ist völlig beherrscht von dem Bestreben, die Uebertülle des Tatsachenmaterials in die Systeme einzuordnen, wie sie die beiden größten Theoretiker dieses Wissenszweiges geschaffen haben, Ehrlich in seiner Rezeptorentheorie, Metschnikoff in der Phagozytenlehre; vermittelnde Anschauungen, die besonders durch Neufeld und Wright mit der Theorie der Bakteriotropine und Opsonine vertreten werden, gehen über die Rahmen der beiden Hauptssysteme natürlicherweise nicht hinaus. Das Gebiet der Anaphylaxie fügte sich den theoretischen Prinzipien der Antikörperimmunität ein.

Es wäre mit der Weiterentwicklung der Immunitätswissenschaft traurig bestellt, wenn man ihr Gebäude als ein geschlossenes und abgeschlossenes betrachten würde. Es kann vielmehr keiner, der sich kritisch forschend auf diesem Gebiete betätigt, sich dem Eindruck verschließen, daß ein ungemein großer und bedeutungsvoller Komplex von Tatsachen, die teils dem Experiment, teils der klinischen Erfahrung angehören, sich nur gezwungen oder gar nicht dem Rahmen der bisherigen Immunitätstheorien einfügen läßt. Dem Fernerstehenden erscheint dieser Komplex gewöhnlich nicht in seinem vollen Umfang klar, weil er begreiflicherweise in den lehrbuchmäßigen Darstellungen der Immunitätswissenschaft, die ihn nur mit Mühe in die herrschenden Systeme einzuzwängen versuchen, ohne besondere Liebe behandelt wird.

Wir müssen es einer späteren ausführlichen Darstellung vorbehalten, diese Gebiete, welche auf der Landkarte der Immunitätstheorien entweder weiß erscheinen oder auf dem Weg der Konjekturen durch Einzeichnung phantasievoller Gebilde ausgefüllt sind, eingehend kritisch zu behandeln. Es sei hier nur angedeutet, daß es sich vor allem um Tatsachen der natürlichen Immunität, um den Ablauf der Infektionskrankheiten und um deren Spontanheilung handelt, also um Gebiete, die gerade in praktisch medizinischer Hinsicht zu den allerwichtigsten gehören.

Wir konnten uns seit langem dem zwingenden Eindruck nicht entziehen, daß es gewagt werden muß, mit Experiment und theoretischer Betrachtung über den Rahmen der bisherigen Immunitätslehre hinauszuschreiten und für diejenigen Tatsachen, welche sich in jene nicht einfügen lassen, eine neue Umgrenzung durch neuartige theoretische Auffassungen zu finden. Die Hauptschwierigkeit lag darin, daß weder das Studium der natürlichen Immunität, noch die klinische Erforschung des Ablaufs und der Spontanheilung der Infektionskrankheiten jene Variationsmöglichkeiten bieten, ohne welche eine fruchtbare experimentelle Arbeit und damit die Bewährung theoretischer Anschauungen unmöglich ist.

Es erschien uns daher nur ein Gebiet geeignet, mit erneuter experimenteller Betätigung den Hebel anzusetzen, welches sich gegenüber dem Versuch, es in die herrschende Immunitätslehre einzuordnen, als refraktär erwiesen hat, welches aber zugleich der experimentellen Ausgestaltung zugänglich erschien. Es ist dies das Gebiet der Superinfektion, das sein Gepräge durch den allgemein bekannten Grundversuch Robert Kochs bei der Tuberkulose des Meerschweinchens erhalten hat (1891). Das Prinzip, um welches es sich hier handelt, erstreckt sich schon bisher auf eine große Reihe von Infektionskrankheiten und wird wahrscheinlich im Anschluß an unsere Untersuchungen noch eine erhebliche Erweiterung erfahren. Bisher glaubten wir zu wissen, daß bei bestehender Allgemeininfektion mit dem Tuberkelbazillus, mit der Syphilispirochäte, mit Pirosoomen, mit Malaria plasmodien, mit dem Erreger der Geflügelpocke eine Neuinfektion nicht angeht. Der „durchseuchte“ Organismus besitzt gegen die Superinfektion eine Immunität.

Der Ausdehnung dieses Gebietes entspricht keineswegs seine wissenschaftliche Vertiefung. Die bedeutenden Fortschritte in letzterer Hinsicht

sind an die Namen von Behring, P. H. Römer¹⁾, Joseph²⁾, Hamburger³⁾, Lewandowsky⁴⁾ und Landsteiner und Finger⁵⁾ geknüpft. Auch in bezug auf die eingehende Diskussion dieser Forschungen muß auf eine spätere ausführliche Mitteilung verwiesen werden. Es ist bekannt, welchen Einfluß die Arbeiten von Behring, von Römer und Joseph, Hamburger und anderen besonders auf unsere Anschauungen vom Verlauf der menschlichen Tuberkulose hatten⁶⁾. Die Versuche von Landsteiner und Finger beziehen sich auf die Syphilis und führten zu dem Hauptergebnis, daß der syphilitisch durchseuchte Organismus keineswegs gegen eine syphilitische Neuinfektion, wie man bis dahin annahm, immun ist, daß vielmehr die Neuinfektion nicht als Primäraffekt, sondern, entsprechend dem jeweiligen Stadium der Syphilis, als Affektion von sekundärem oder tertiärem Charakter erscheint. Diese grundlegenden Beobachtungen, die mit einem alten und für die theoretische Entwicklung verhängnisvollen Vorurteil aufräumten, erfuhren allerdings durch Landsteiner und Finger eine Deutung (Umstimmung des Organismus), die nach unseren theoretischen Auffassungen durch eine andere ersetzt werden muß.

Die bisher bekannten Fälle von Immunität gegen Superinfektion setzen nun der eingehenden experimentellen Bearbeitung dadurch gewisse Grenzen, daß es sich um Infektionen handelt, bei denen der zeitliche Verlauf nicht genügend experimentell beherrscht und variiert werden kann. Schon dadurch entzog sich die für jede theoretische Auswertung der Versuche grundlegende Frage des zeitlichen Verlaufs der Immunitätsreaktion der experimentellen Bearbeitung. Ebenso war bisher keine Möglichkeit gegeben, den zur Superinfektion verwendeten Mikroorganismus irgendwie von dem zur Vorinfektion dienenden Mikroorganismus gleicher Art zu differenzieren. Beide hatten stets dieselben Merkmale, und damit war es von vornherein ausgeschlossen, über die Beziehungen der Superinfektion zur Allgemeininfektion etwas auszusagen.

Es galt daher vor allem, wollte man endlich dieses schwierige Gebiet wirklich theoretisch aufhellen, geeignete Vorbedingungen für den Versuch zu schaffen, den zeitlichen Verlauf der Vorinfektion sowohl wie der Superinfektion zu regulieren und die für beide Infektionen verwendeten, derselben Spezies angehörigen Mikroorganismen gleichsam zu „markieren“, sodaß man beide nebeneinander in Blut und Organen erkennen konnte.

Diese Bedingungen konnten wir nun zum erstenmal für eine Infektion verwirklichen, die für die menschliche Pathologie von erheblicher Bedeutung ist und bei welcher bisher die Frage der Immunität bei Superinfektion überhaupt noch nicht angeschnitten worden war.

Die folgenden Versuche beziehen sich auf die Streptokokkeninfektion. Bei dem geringen uns zur Verfügung stehenden Raum müssen wir uns an dieser Stelle darauf beschränken, in aller Kürze die wichtigsten unserer Versuchsanordnungen und, in gedrängtester Form zusammengefaßt, unserer theoretischen Schlußfolgerungen darzustellen. Grundlegend für die Versuche ist die Erzeugung einer chronischen Infektion mit Streptokokken bei der Maus. Zu unseren Erfahrungen bezüglich der chronischen Streptokokkeninfektion der Maus, von der im Folgenden nur die hauptsächlichsten Grundzüge geschildert werden sollen, gelangten wir im Anschluß an systematische Versuche zur Gewebedesinfektion mit Chinaalkaloiden, deren Methodik inzwischen von J. Morgenroth und L. Abraham⁷⁾ veröffentlicht worden ist. Es zeigte sich, daß eine Anzahl von Streptokokkenstämmen, die aus dem kranken Menschen oder aus Leichen gezüchtet waren und die ohne Tierpassage durch regelmäßige Ueberimpfung auf Aszites- oder Serumbouillon fortgepflanzt wurden, nicht nur zur Erzeugung einer fortschreitenden phlegmonösen Lokalinfection im Unterhautbindegewebe geeignet waren, sondern auch eine chronische Allgemeininfektion erzeugten. Der lokale Infekt entwickelt sich von einem zarten, schon nach wenigen Stunden sichtbaren Fibrinbelag binnen 24 Stunden zu einer linsen-, oft erbsengroßen, deutlich die Haut vorwölbenden Eiteransammlung. Gleichzeitig aber hat sich, analog einer allerschwersten und rapide ver-

¹⁾ Brauers Beitr. z. Klin. d. Thc. 11 1908 S. 79 u. 13. 1919 S. 1. — ²⁾ Brauers Beitr. z. Klin. d. Thc. 17 1910 S. 281. — ³⁾ Brauers Beitr. z. Klin. d. Thc. 12 1909 S. 259. — ⁴⁾ Arch. f. Dermat. u. Syph. 98 1909 u. 123 1916 S. 1. — ⁵⁾ Sitzungsber. d. kaisl. Akad. d. Wissensch. Wien 115 1906 Abt. 3 H. 4; Fr. Vereinig. f. Mikrobiolog. Berlin 1906; Zbl. f. Bkt. Ref. 38 Anh. S. 107. — ⁶⁾ Siehe hierzu die neuere meisterhafte Darstellung Lewandowskys: Die Tuberkulose der Haut. Berlin 1916. — ⁷⁾ Diese Wschr. 1920 Nr. 3.

laufenden Phlegmone des Menschen, in kürzester Zeit — wir fanden sie schon nach zwei Stunden — eine Allgemeininfektion ausgebildet, bei der in Herzblut, Milz, Leber, Niere, Peritonealflüssigkeit und Harn sich reichlich Streptokokken finden. Diese Infektion aber verläuft, entgegen dem gewohnten Vorgange bei der Streptokokkeninfektion der Maus, chronisch und hält längere Zeit an. Impft man diese Streptokokken intraperitoneal, so erscheint als Grundlage der Allgemeininfektion eine chronische Peritonitis. Dabei ist der bakteriologische und klinische Verlauf analog dem bei subkutaner Infektion, wenn auch die allgemeine Durchseuchung früher einsetzt, nämlich schon nach einer halben Stunde voll ausgebildet ist. Chronische Allgemeininfektionen bei subkutaner oder intraperitonealer Einverleibung des Erregers zeigen nun einen durchaus schubweise verlaufenden Gang, d. h. aus zu verschiedenen Zeiten getöteten Tieren lassen sich einmal mehr, das andere Mal weniger, zuweilen große Mengen Streptokokken züchten. Die chronische Infektion währt mehrere Wochen und kann durch erneute Nachinfektion sehr lange ausgedehnt werden. Die Tiere erliegen schließlich den Folgekrankheiten der Infektion, über deren anatomische Befunde Herr Dr. Kuczynski¹⁾ im Anschluß an unsere Experimente berichtet hat.

Dieser chronisch verlaufenden Infektion — wie sie übrigens schon vor vielen Jahren von Schütz²⁾ für den Streptokokkus der Druse und von Kurth³⁾ für den Scharlachstreptokokkus, ohne besonders beachtet zu werden, beschrieben worden ist — steht nun gegenüber die allgemein bekannte, unter dem Bilde der rapide fortschreitenden Bakteriämie binnen 18–24 Stunden zum Tode führende akute Streptokokkeninfektion der Maus. Diese akute Infektion kann durch sehr große Dosen der nicht durch Tierpassagen gegangenen Menschenstämme hervorgerufen werden, oder auch durch unter Umständen kleine Mengen eines Stammes, der fortgesetzt durch Mausepassagen geführt ist.

Das Verfahren von F. Meyer und Ruppel — Fortzüchtung in defibriniertem Blut — erwies sich uns als sehr geeignet, die Fähigkeit eines Stammes, in hohen Dosen zu einer Infektion mit akutem Verlauf zu führen, zu erhalten.

Die technische Möglichkeit, mit einem und demselben Streptokokkenstamm je nach der Dosierung mit Sicherheit eine chronische oder auch eine akut verlaufende Infektion der Versuchstiere zu erzeugen, bildete nun die Grundlage unserer Versuchsanordnung. In jedem Stadium der chronischen Allgemeininfektion konnte derselben die akute Infektion gleichsam aufgepflanzt werden.

Als das grundlegende Ergebnis dieser Versuche — deren Einzelheiten wir aus Raumangel einer späteren Darstellung vorbehalten müssen — erscheint nun die Tatsache, daß die chronisch streptokokkenkranken Mäuse gegenüber der akuten Infektion eine weitgehende Immunität besitzen. Während die nicht vorbehandelten Kontrolltiere innerhalb spätestens 24 Stunden der akuten Infektion erliegen, bleiben die nachinfizierten chronisch kranken Mäuse vollständig munter; Ausnahmen in größeren Versuchsserien kommen vor, indem auch einzelne vorbehandelte Mäuse heraussterben. Die Immunität aber besteht sowohl, wenn — wie dies bei den meisten unserer Versuche der Fall ist — Vor- und Nachinfektion intraperitoneal erfolgt, als auch bei subkutaner Vor- und intraperitonealer Nachinfektion.

Die Immunitätserscheinung ist ferner nicht daran gebunden, daß der gleiche Streptokokkenstamm für beide Infektionen verwendet wird. Wir haben bisher bei Vorinfektionen mit unserem Stamm 23 die Nachinfektion mit dem gleichen, durch Tierpassagen gegangenen Stamme, ferner mit dem Stamm Nr. 1, der sich jenem sehr ähnlich verhält, und mit dem durch zahlreiche Tierpassagen hochvirulent gezüchteten Stamm B1 ausgeführt und stets die gleichen Immunitätserscheinungen beobachtet.

Mit allem Nachdruck muß aber hier hervorgehoben werden, daß, wie dies auch Römer und Joseph für die Tuberkulose betont haben, die quantitativen Verhältnisse der Nachinfektion streng berücksichtigt werden müssen. So wenig es auf anderen Gebieten eine absolute Immunität gibt, ebenso wenig ist hier eine solche vorhanden. Die einigermaßen exakt zahlenmäßige Behandlung ist an und für sich schwierig und bei dem jetzt herrschenden Tierrangel fast unmöglich, aber soviel kann auf Grund unserer Versuche ausgesagt werden, daß durch eine allzu große Dosis des akut tödenden, zur Nachinfektion verwendeten Streptokokkus eine Durchbrechung der Immunität erfolgen kann, sodaß dann sämtliche Tiere einer Versuchsreihe zugleich mit den Kontrollen der Infektion erliegen.

Wir gelangen nun zu der fundamentalen Frage, die bisher dem Experiment unzugänglich war: Wann tritt diese Immunität gegen Superinfektion ein? Die Antwort darauf gibt der folgende Versuch, der einzige, den wir in extenso mitteilen.

Versuch 11.

25. IV. 1919 a)	12 Mäuse intraperit.	0.2 Vollkultur Str. 23 (chron.)
27. IV. 1919 b) ⁴⁾	" "	0.2 $\frac{1}{10}$ Kultur " " "
28. IV. 1919 c)	" "	" " " " "
29. IV. 1919 d)	" "	" " " " "
30. IV. 1919 e)	" "	" " " " "

Am 30. IV. 1919 aus jeder Serie a–e je 2 Mäuse getötet: In Herzblut und allen Organen reichlich Streptokokken.

¹⁾ Virch. Arch. 227 1920 S. 186. — ²⁾ Arch. f. Tierhik. 14 1888. — ³⁾ Arbeiten aus d. Kais. Gesundheitsamt 7 1891 S. 389. — ⁴⁾ Die am 26. IV. 1919 infizierte Reihe fällt aus, da sämtliche Mäuse einer Infektion mit einem Stäbchen erliegen.

Am 30. IV. 1919	Reihe a nach 3 Tagen	nachinf. mit 0,5 Vollkult. Str. 23 (akut) intraperit.
	Reihe b nach 3 Tagen	
	Reihe c nach 2 Tagen	
	Reihe d nach 1 Tage	
	Reihe e nach 6 Stunden	

Gleichzeitig 6 normale Tiere mit 0,5 Vollkultur des akuten Stammes intraperitoneal, 4 weitere Tiere mit 0,2 infiziert.

Am nächsten Tage sind alle Kontrollen mit 0,5 Vollkultur Str. 23 (akut) tot. Die vier Mäuse mit 0,2 blieben am Leben, wurden nach drei Tagen getötet; nur eine von ihnen hatte Streptokokken in Herzblut und Peritoneum.

Am ersten Tag nach der Superinfektion alle vorbehandelten Mäuse am Leben!

Am 3. Tage nach der Superinfektion (3. V. 1919) bietet der Versuch folgendes Bild:

Reihe a (Superinfektion am 5. Tag)	alle 10 Mäuse am Leben.
Reihe b (" " 3. ")	" " " " "
Reihe c (" " 2. ")	" " " " "
Reihe d (" nach 24 Std.)	1 Maus tot, 9 Mäuse munter.
Reihe e (" " 6 ")	5 Mäuse tot, 5 am Leben.

Die am 2. und 3. Tage gestorbenen Mäuse haben alle, wie die Kontrolltiere, in allen Organen reichlich Streptokokken. Nach drei Wochen werden drei Mäuse aus Reihe e getötet. Bei der Abimpfung erweist sich eine Maus als steril, die 2. zeigt eine hamolytische Kolonie aus der Leber, die 3. hat noch in allen Organen spärlich Streptokokken. Von Reihe a werden zwischen dem 14. und 19. Tage nach der Superinfektion die 10 überlebenden Mäuse getötet, von ihnen waren 5 Tiere steril, 5 hatten Streptokokken.

Aus diesem Versuch ergibt sich die unseres Erachtens grundlegende Folgerung, daß die Immunität gegen Superinfektion ungeahnt rasch sich entwickelt, daß sie schon 24 Stunden nach der 1. Infektion voll ausgebildet ist und schon 6 Stunden nach Beginn der Vorinfektion deutlich hervortritt¹⁾.

Ebenso auffallend ist aber das rasche Abklingen der Immunität. Während nämlich, wie auch der Versuch zeigt, am 5. Tage noch ein starker Schutz durch die Erstinfektion vorhanden ist, so ist am 6. Tage nach der Erstinfektion ein größerer Teil der Tiere für die akute Nachinfektion voll empfänglich, und am 7. Tage überlebt kaum eines der vorbehandelten Tiere die nach 24 Stunden der Infektion erlegenen Kontrolltiere. Wahrscheinlich besteht zu dieser Zeit eine vorübergehende Remission der chronischen Infektion; es ist zu erwarten, daß beim Nachschub auch die Immunitätsvorgänge wieder nachzuweisen sind.

Von nicht minderer Bedeutung als die hier behandelten und im wesentlichen gelösten Fragen des zeitlichen Verlaufs der Immunität gegen Superinfektion ist nun die weitere Frage: Was wird aus den bei der Superinfektion eingeführten Mikroorganismen?

Bewegt man sich in den gewohnten Vorstellungen der bisher allein geltenden Immunitätstheorie, so ist man geneigt, die Frage einfach dahin zu beantworten: „Die Superinfektion geht nicht an. Die neu eingeführten Streptokokken werden vernichtet, entweder durch die Wirkung bakterizider Antikörper oder auch durch Phagozytose unter entscheidender Mitwirkung bakteriotroper Antikörper.“ Die Antwort bleibt unbefriedigend, denn sie läßt unerklärt, daß die neu eingeführten Mikroorganismen zerstört werden, während die ursprünglich vorhandenen durch die gleichen Kräfte unbehelligt bleiben.

Ein Ausweg wäre zu suchen etwa durch die Annahme einer „Serumfestigkeit“, wie sie Ehrlich für die Trypanosomen entdeckt hat. Aber abgesehen davon, daß im Bereich der Bakterien hierfür keine Anhaltspunkte vorhanden sind, wäre nicht einzusehen, weshalb die Mikroorganismen der ersten Infektion, wenn sie eine solche „Festigkeit“ erlangt haben, eigentlich keinen Gebrauch davon machen und, anstatt sich frei und schrankenlos zu entwickeln, auf der Stufe der chronischen Infektion stehen bleiben.

Wie sich die Dinge in Wirklichkeit verhalten, lehrt das Experiment. Die Vorbedingung für dasselbe mußten wir erst schaffen, indem wir — wie schon erwähnt — mit „markierten“ Streptokokken für Vor- und Nachinfektion arbeiteten.

Es hatte sich nämlich gezeigt, daß es verhältnismäßig leicht und auf verschiedene Weise möglich war, unsere Streptokokkenstämme in eine Modifikation überzuführen, sodaß sie bei schwacher Hämolyse auf Blutagarplatten ausgesprochen grünlich wuchsen und sich außerordentlich scharf von den mit starkem, weißem, hämolytischem Hof wachsenden Streptokokken unterscheiden ließen. Wir konnten unsere Stämme geradezu in „weiße“ und „grüne“ Modifikationen spalten und getrennt weiterzüchten. Bemerkenswert ist dabei, daß die Eigenschaft des Wachstums mit starker bzw. schwacher Hämolyse und Grünfärbung nicht nur bei Überimpfung auf den üblichen Nährböden sich erhielt, sondern auch, daß die „grünen“ Stämme im Tierkörper die charakteristische Wachstumsform beibehielten. Damit hatten wir es in der Hand, Vor- und Nachinfektion mit verschiedenen, gut unterscheidbaren Stämmen vorzunehmen und das Verhalten der beiden in den überlebenden Mäusen einwandfrei zu studieren.

¹⁾ Die rasche Entwicklung von Antikörpern, wie sie Ehrlich für die chemotherapeutische Heilung der Trypanosomeninfektion angenommen hat und dann Rosenthal (Zschr. f. Immun. Forsch. 27 1918 H. 4 S. 287) in Morgenroths und Minkowskis Laboratorium durch exakte Versuche bewies, hat natürlich mit diesen Vorgängen nichts zu tun. In jenem Falle ist das Antigen schon 3–4 Tage im Organismus vorhanden und wirksam, und die chemotherapeutische Abheilung ruft nur einen starken Ictus immunisatorius hervor.

Versuch 22.

18. XII. 1919 8 Mäuse inf. mit $0,2 \frac{1}{10}$ Str. 23 IIIb intraperit. (4 Mäuse hiervon Reihe a). (Dieser Stamm wächst grünlich mit schwacher Hämolyse). 4 von diesen 8 Mäusen werden am 19. u. 20. XII. nochmals mit der gleichen Dosis behandelt (Reihe b).
20. XII. 1919 4 weitere Mäuse inf. mit $0,2 \frac{1}{10}$ Str. 23 IIIb intraperit. (Reihe c)
22. XII. 1919 Aus jeder Reihe wird 1 Maus getötet, alle enthalten grünlich wachsende Streptokokken.
22. XII. 1919 Reihe a (1 $\times$ vorinf. Nachinf. 4. Tag) 3 Mäuse } nachinf. mit
Reihe b (3 $\times$ vorinf. Nachinf. 4. Tag) 3 Mäuse } $0,5 \frac{1}{10}$ Str.
Reihe c (1 $\times$ vorinf. Nachinf. 2. Tag) 3 Mäuse } Bl. intraperit.
Gleichzeitig erhalten 3 gesunde Mäuse als Kontrollen die gleiche Dosis, 1 weitere Maus $0,5 \frac{1}{100}$ desselben Stammes. (Str. Bl. ist ein stark hämolytisch wachsender Streptokokkus.)
23. XII. 1919 Kontrollen tot. Aus ihnen ist der stark hämolytische „weiss“-Stamm zu züchten. 1 Versuchsmaus aus Reihe a tot. Es wachsen aus allen Organen Streptokokken vom „weissen“ Typ. bis auf die Niere, in der beide Stämme zu finden sind. Die übrigen 8 Mäuse munter, bleiben es auch in den nächsten Tagen.
27. XII. 1919 1 Maus aus Serie b tot. Aus den beiden anderen Reihen je 1 Maus getötet.
Maus Reihe a: Aus Herzblut, Milz und Leber nur „weiße“ Kolonien.
Maus Reihe b: Aus Milz nur „grüne“ Kolonien, aus Herzblut nur „weiße“, aus Niere beide Stämme gemischt.
Maus Reihe c: Herzblut und Milz nur „grün“, Niere nur „weiße“ Kolonien.
30. XII. 1919 Alle überlebenden Versuchstiere tot:
1 Maus Reihe a: Organe steril.
2 Mäuse Reihe b: 1 Maus steril; 1 nur in Leber „weiße“ Kolonien.
2 Mäuse Reihe c: 1 Maus nur aus Leber ca. 100 „grüne“ Kolonien; die andere aus Herzblut, Leber, Niere nur „weiße“ Kolonien.

Dieser Versuch gibt zum ersten Male Aufschluß über das Grundphänomen, auf welchem die Immunität bei Superinfektion beruht. Die Immunität gegen Superinfektion besteht keineswegs darin, daß die Superinfektion nicht angeht. Es tritt vielmehr eine Allgemeininfektion ein, welche genau dieselben Wesenszüge trägt wie die ursprüngliche chronische Infektion. Der Mikroorganismus der akuten Superinfektion wird durch die vorhandene Immunität in einen Mikroorganismus verwandelt, welcher die infektiösen Eigenschaften des ursprünglich vorhandenen „chronischen“ Mikroorganismus aufweist.

Der Zusammenhang der hier beschriebenen Erscheinung mit den grundlegenden Feststellungen Landsteiners und Finger ist klar. Nur, daß im Falle der syphilitischen Superinfektion ausschließlich die Reaktion am Orte der Infektion zur Anschauung gelangt und über den Zusammenhang der primären Allgemeininfektion und der etwa durch Superinfektion herbeigeführten Allgemeininfektion nichts auszusagen ist. Würden wir von unseren Versuchen einen Analogieschluß auf die Vorgänge bei der Syphilis ziehen, so würden wir annehmen, daß auch hier die Superinfektion zu einer Allgemeininfektion führt, daß aber diese in ihrem Verlauf sich demjenigen der 1. Infektion völlig anschließt.

Von einer „Umstimmung des Organismus“ zu sprechen, dürfte an und für sich nicht unberechtigt sein. Doch besagt der Ausdruck in seiner Allgemeinheit eigentlich nichts und gibt keinerlei Handhabe, in die Tiefe der Probleme einzudringen. Mit demselben Rechte könnte man von einer Umstimmung der Mikroorganismen sprechen. Das Problem fängt eben erst an, wenn man sich die Aufgabe stellt, zwischen Veränderungen des Wirtstieres und des Parasiten den Zusammenhang zu erforschen.

Hier glauben wir aber den Schlüssel durch die Feststellung des zeitlichen Verlaufs der Immunität und des Angehens der 2. Infektion gefunden zu haben.

Die Veränderung, wie sie im superinfizierten Organismus vorliegt, bewirkt, daß die 2. Infektion, die akut verlaufen müßte, auf das Niveau der chronischen Primärinfektion herabgedrückt wird.

Diese Fähigkeit gewinnt der Organismus nicht etwa, wie wir dies sonst bei Immunitätsreaktionen gewöhnt sind, nach Tagen; sie ist vielmehr so früh — wenige Stunden nach der ersten Infektion — nachweisbar, daß sich uns die entscheidende Frage aufdrängt, ob diese Immunität nicht gleichzeitig mit der ersten Infektion auftritt.

Hier liegt unseres Erachtens die wichtigste und folgenreichste theoretische Anschauung, zu der uns unsere Versuche geführt haben.

Es gab bisher in der Lehre von den Infektionskrankheiten kein größeres und der Lösung auf Grund der bisherigen Immunitätstheorien ferner scheinendes Rätsel, als den langsamen Verlauf der meisten Infektionen; das Problem ist für jeden, dem es überhaupt zum Bewußtsein kam, stets drückend gewesen. Betrachten wir seine spezielle Gestaltung in dem hier vorliegenden Falle.

Wenn wir mit einem Streptokokkenstamme von hoher Tierpathogenität ein Tier infizieren, so bestehen zwei Möglichkeiten. Entweder wir infizieren mit einer noch tödlichen Dosis, dann wuchert der Mikroorganismus beinahe wie in einem toten Kulturmedium, und wenn die Infektion einmal angegangen ist, rührt sie ohne Hemmung zum Exitus. Oder aber wir erreichen die tödliche Dosis nicht; dann unterbleibt jede Infektion. Beide Vorgänge glaubt die bisherige Immunitätslehre umfassen zu können. Der Organismus verfügt über ein gewisses feststehendes Maß von Schutzkräften, welche gegen eine bestimmte Menge des Infektionsstoffes aufkommen können. Wird diese Menge überschritten, so genügen die Schutzkräfte nicht, und in den wenigen Stunden, die eben die kritischen sind, können neue nicht aufgeboten werden.

Betrachten wir nun die Vorgänge, die sich bei der Infektion mit unseren schwachvirulenten, „chronischen“ Streptokokkenstämmen einstellen. Hier schaltet sich eine dritte Möglichkeit ein.

Bei sehr großer Infektionsdosis tritt die akut tödliche Infektion ein, bei sehr kleiner unterbleibt jede Infektion. Zwischen diesen beiden Dosen liegen in sehr breitem Spielraum Infektionsmengen, die zu der oben geschilderten chronischen Infektion führen.

Diese chronische Infektion, die nach den bisherigen Anschauungen sich jeder Erklärung entziehen mußte, wird in dem Augenblick verständlich, in dem wir die Annahme machen, daß eine neue Art von Immunitätsreaktion im Augenblicke der Primärinfektion einsetzt. Es ist dies nur ein kleiner Schritt, nachdem wir die überraschende Tatsache kennen gelernt haben, daß die Immunität gegen Superinfektion schon nach wenigen Stunden nachweisbar ist.

Es erscheint dann der chronische Verlauf der ersten Infektion als die Resultante der Virulenz der Streptokokken einerseits und einer sofort einsetzenden Immunitätsreaktion des Organismus andererseits. Die Abwehrkräfte, die hier einsetzen, sind von den bisher bekannten insofern verschieden, als sie nicht zu einer Abtötung der Mikroorganismen, sondern lediglich zu einer Depression der Virulenz führen. Wir bezeichnen deshalb diese neue Art der Immunität als Depressionsimmunität.

Die eingehende Behandlung der zahlreichen, mit den neuen Gesichtspunkten verknüpften Fragen muß einer ausführlichen Darstellung vorbehalten bleiben. Hier mögen nur kurz die wichtigsten Tatsachen und theoretischen Überlegungen angeführt werden¹⁾.

1. Mäuse, die an einer experimentellen, chronisch verlaufenden Allgemeininfektion mit Streptokokken erkrankt sind und Streptokokken in Blut und Organen enthalten, zeigen Immunität gegenüber einer Superinfektion mit Streptokokken.

2. Diese Immunität äußert sich „klinisch“ darin, daß die chronisch vorinfizierten Versuchstiere nach Injektion mit einer Streptokokkendosis, welche normale Tiere unter dem bekannten Bilde der rapide fortschreitenden Bakteriämie innerhalb 24 Stunden tötet, keine Veränderung in ihrem Verhalten aufweisen.

3. Die Immunität besteht nicht nur gegenüber einer akut tödlichen Dosis des zur Vorinfektion verwendeten Streptokokkus, sondern auch anderen Streptokokkenstämmen gegenüber.

4. Sie ist selbstverständlich eine relative, d.h. sie wird durch allzu große Dosen — deren Ausmaß abhängig von der Virulenz des zur Superinfektion benutzten Stammes ist — durchbrochen; die Infektion verläuft dann, wie bei den nicht vorbehandelten Kontrolltieren, akut tödlich.

5. Das Wesen dieser Immunität besteht keineswegs darin, daß die Superinfektion — nicht angeht. Die zur Superinfektion verwendeten Streptokokken erscheinen vielmehr in Blut und Organen und bleiben dort gewisse Zeit nachweisbar, wie wir mit Hilfe „markierter“ Stämme beweisen konnten.

6. Die Immunität findet also ihren Ausdruck darin, daß die bei nicht vorinfizierten Mäusen akut tödliche Superinfektion in eine chronische Infektion verwandelt wird, die im wesentlichen den Charakter der chronisch verlaufenden Vorinfektion trägt. Es findet eine Depression der Virulenz statt — Depressionsimmunität.

7. Der zeitliche Verlauf dieser Immunität gehorcht besonderen Gesetzen. Sie ist bereits 24 Stunden nach der Vorinfektion voll ausgebildet; sie ist schon nach 6 Stunden in nachweisbarer Entwicklung begriffen.

8. Aus diesem Zeitgesetz des Auftretens geht hervor, daß diese Immunität (wie die Immunität bei Superinfektion überhaupt) mit der viel später zur Entwicklung kommenden Anaphylaxie gar nichts zu tun hat.

9. Auch die Tatsache, daß die Immunität spontane Remissionen der Vorinfektion nur sehr kurze Zeit überdauert, beweist ihre selbständige, von den Phänomenen der Anaphylaxie ganz unabhängige Stellung.

10. Der zeitliche Verlauf der Immunität und das Fehlen der Bakterizide läßt die Beteiligung von Antikörpern im bisherigen Sinne als ausgeschlossen erscheinen. Die Depressionsimmunität ist eine neuartige Form der Immunität, die außerhalb der Immunitätsarten steht, welche von Ehrlichs Rezeptorentheorie umfaßt werden.

11. Aus dem schon nach wenigen Stunden nachweisbaren Vorhandensein dieser Immunität gegen Superinfektion ergibt sich die Theorie, daß der chronische Verlauf der Vorinfektion

¹⁾ Siehe auch die kurze Mitteilung von Morgenroth, B.kl. W. 1920 Nr. 30 S. 715.

selbst durch die sofort mit dieser einsetzenden Depressionsimmunität bedingt ist. Die Depressionsimmunität ist also nicht das Ergebnis einer chronischen Infektion; das Chronischwerden einer akuten Infektion ist vielmehr die Folge der Depressionsimmunität.

12. Diese Theorie läßt sich dahin erweitern, daß jede Infektion, die nicht rapide tödlich als Bakteriämie verläuft (wie z. B. die akute Streptokokken- oder Milzbrandsepsis der Maus) in ihrem Ablauf durch die Depressionsimmunität bestimmt wird. Die Depressionsimmunität ist eine kinetische¹⁾, setzt mit dem Moment der Infektion ein und beherrscht ihren gesamten weiteren Verlauf. Differenziert man (mathematisch ausgedrückt) den Verlauf einer Infektion, so ist jede Phase das Ergebnis des Antagonismus zwischen Infektionskraft des Erregers und der jeweils wirkenden Depressionsimmunität. Aus diesem Antagonismus ergibt sich auch eine kinetische Betrachtung der Virulenz.

13. jene weiten Gebiete der Immunität, die sich bisher in die Rezeptortheorie nur schwer und gezwungen einfügen ließen, besonders Phänomene der natürlichen Immunität, die spontanen Heilungsvorgänge bei Infektionskrankheiten, die Heilung von Infektionskrankheiten durch Vakzination usw. dürften der Depressionsimmunität unterzuordnen sein²⁾.

14. Als Träger der Depressionsimmunität sind vielleicht in der Mehrzahl vorhandene, deshalb den Mikroorganismen gegenüber gruppenspezifisch erscheinende Hormone anzusehen, die normalerweise den Zellen des Organismus gegenüber wachstumsregulierend wirken und deren ungemein bewegliches Spiel auch den Infektionserregern gegenüber sich entfaltet.