Aus der Universitäts-Hautklinik in Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. G. A. Rost.)

Die Abgrenzung der I. von der II. Krankheitsperiode bei der Syphilis auf Grund experimenteller Trypanosomenstudien.

Von Priv.-Doz. Dr. A. Stühmer, Oberarzt der Klinik.

I. Mitteilung.

Die Abgrenzung in biologischem Sinne.

Die ersten zehn Jahre der Salvarsantherapie, welche jetzt hinter uns liegen, haben mit wachsender Gewißheit die Erkenntnis reifen lassen, daß die von Ehrlich seinerzeit erhoffte Therapie sterilisans mit einiger Sicherheit nur in der I. Krankheitsperiode erreicht wird, daß aber mit dem Eintritt in die Periode der sekundären Syphilis die Heilungsaussichten sich ganz wesentlich verschlechtern. Je mehr diese Tatsache in der Praxis hervortrat, desto mehr ergab sich die Notwendigkeit einer möglichst bestimmten Abgrenzung der beiden Perioden. Es ist deshalb natürlich, daß gerade in der Literatur der allerletzten Zeit diese ganze Frage in einer Reihe von Veröffentlichungen erneut erörtert wird.

In den meisten derartigen Arbeiten wird der positive oder negative Ausfall der Wa.R. zur Grundlage der klinischen Unterscheidung gemacht.

Ich habe mich vor dem Kriege bereits eingehend mit dieser Frage der Abgrenzung beschäftigt. Dabei konnte ich mich nicht entschließen, allein eine Laboratoriumsmethode, die doch immerhin nur auf quantitativen Verhältnissen aufgebaut ist, als Unterscheidungsmerkmal heranzuziehen. Ich war vielmehr der Ueberzeugung, daß ein Weg gefunden werden müsse, tiefer in die biologischen Geschehnisse einzudringen. Bei der Schwierigkeit, sich in die Vorgänge Einblick zu verschaffen, hielt ich es für notwendig, bei allen Fragen, welche den Syphilisablauf betreffen, sich darüber klar zu sein, daß man es dabei mit drei voneinander zu trennenden Gruppen von Erscheinungen zu tun hat:

1. Vorgänge, welche zu echten Immunitätserscheinungen in Beziehung stehen.
2. Stoffwechselstörungen, oder vielleicht Organschädigungen, welche zum Auftreten der positiven Wa.R. führen.
3. Eine veränderte Reaktionsfähigkeit der Körpergewebe auf die Spirochäte und ihre Produkte. (Umstimmung Neisser.)

Mein Interesse wandte sich zunächst der 1. Gruppe von Erscheinungen zu. In der Tatsache, daß nach Neisser, Finger, Landsteiner u. a. in der Primärperiode Superinfektionen haften, daß aber die Impffekte an Deutlichkeit abnehmen in demselben Maße, wie sich die Erkrankung der Generalisierung nähert, und darin, daß schließlich mit der Generalisierung die Unempfänglichkeit für erneute Inokulation eintritt, glaubte ich Beweise dafür sehen zu müssen, daß bei dem Uebergang der primären Krankheitsperiode in die sekundäre echte Immunitätsvorgänge eine Rolle spielen müßten.

Ich versuchte die ganze Frage im Tierversuch anzugreifen. Dabei bestand die Schwierigkeit eines exakten Arbeitens mit Syphilis. Die vorhandenen Laboratoriumsstämme von Kaninchensyphilis waren zu wenig virulent. Auf das Eintreten sekundärer Krankheitserscheinungen konnte nicht mit hinreichender Sicherheit gerechnet werden. Aus diesem Grunde suchte ich nach einem „Paradigma“, das bei hinreichender Syphilisähnlichkeit ein Arbeiten in kürzeren Zeiträumen gestattete und außerdem stets den Uebergang der I. in die II. Krankheitsperiode erkennen ließ.

Ich wählte zu meinen Versuchen die Naganaerkrankung des Kaninchens. Es ist an dieser Stelle nicht möglich, näher auf die Vergleichbarkeit dieser Erkrankung mit der menschlichen Syphilis einzugehen. In einer demnächst im Arch. f. Derm. u. Syph. erscheinenden Arbeit habe ich diese Dinge eingehend dargelegt. Es mag hier genügen, kurz zu erwähnen, daß nach Stargardts Feststellungen bei geeigneter Versuchsanordnung diese Erkrankung lokale Erscheinungen macht (Trypanosomenschanter). Nach einer vollständig dem Vorgang bei der Syphilis entsprechenden primären Krankheitsperiode kommt es dann im Verlauf einiger Tage in gesetzmäßigem Ablauf zur Generalisierung und damit zum Auftreten der von mir als Sekundärerkrankungen aufgefaßten Veränderungen der Haut, des Genitales, der Nase, Ohrwurzeln usw.

Stargardt hatte seine Trypanosomenschanter an der Augenbindehaut des Kaninchens erzielt. Es kam da zwei bis drei Tage

nach der Infektion zu örtlichen Rötungen, Schwellungen, später zur Infiltration und Eiterung. Der Prozeß blieb im allgemeinen lokalisiert und klang mit dem Eintritt der Generalisierung allmählich ab. Diese konjunktilen Primäraffekte befriedigten mich jedoch nicht, weil sie zu wenig scharf umschrieben waren und vor allem das Studium der regionären Lymphdrüsen nicht ermöglichten, das bei der ganzen Beurteilung des Uberganges der I. in die II. Krankheitsperiode unter Umständen von entscheidender Wichtigkeit sein konnte. Es gelang mir durch lokale Impfung am Skrotum sowohl wie am Genitale männlicher und weiblicher Tiere, sehr prägnante Schankerbildungen hervorzurufen. Es kam da zu scharf umgrenzten Schwellungen, oberflächlicher Erosion, regionärer, indolenter Drüenschwellung und dann erst, nach einem bestimmten Intervall, zur Ausbildung der bereits als sekundäre Krankheitserscheinungen beschriebenen Veränderungen. Mit diesem Versuchsmaterial wurden nun die oben erwähnten Probleme angegriffen.

Das Verhalten der Erreger im Blute war zunächst Gegenstand systematischer Untersuchungen. Dabei ergab sich bei intravenöser Infektion als typisch folgendes Bild:

1. Tag . . . Infektion aus Ratte intravenös.
2. " . . . + wenig.
3. " . . . + klinisch o. B. Stamm A.
- 4.-11. " . . . - klinisch o. B.
12. " . . . + klinisch o. B. Stamm B.
13. " . . . + wenig klinisch o. B.
14. " . . . -
15. " . . . - Beginnende Schwellungen.
16. " . . . + wenig, Hodenschwellungen, Lidödem usw.

Also: bei intravenöser Infektion zunächst zwei Tage Erreger im Blute, dann einige Tage freies Intervall und schließlich Auftreten neuer Erreger. Eine biologische Prüfung der beiden Erregerstämme A und B ergab Folgendes:

Einwirkung eines gegen den Ausgangsstamm gebildeten Immunserrums auf Stamm A und B in vitro.

	Ausgangsstamm				Stamm A				Stamm B				Kontrolle
	1,0	0,5	0,25	0,125	1,0	0,5	0,25	0,125	1,0	0,5	0,25	0,125	
1. Tag	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
2. "	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
3. "	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
4. "	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
5. "	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
6. "	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
7. "	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
8. "	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+

Es wurde demnach festgestellt, daß aus dem Ausgangsstamm A der antikörperfeste Rezidivstamm B gebildet worden war (serumfester Rezidivstamm Ehrlich).

Betrachten wir diesen wichtigen Vorgang der Umformung des Erregerstammes im Zusammenhang mit dem klinischen Bilde der Erkrankung, so ergibt sich, daß der Ausgangsstamm wohl im Blute reichlich vorhanden war, aber keinerlei klinische Erscheinungen machte, daß diese vielmehr erst auftraten kurze Zeit, nachdem der serumfeste Rezidivstamm reichlich im Blute erschienen war. Fassen wir nun den Ausgangsstamm als den Erregerstamm der primären, den Rezidivstamm B als den der sekundären Krankheitsperiode auf, so ergibt sich die Möglichkeit, nunmehr an der Hand des lokal infizierten Tiermaterials mit seinen genitalen Trypanosomen-schankern und der folgenden regionären, indolenten Drüenschwellung den ganzen Vorgang der Umwandlung des Erregerstammes näher zu studieren und daraus dann Schlüsse auf die exakte biologische Grenze zwischen den beiden Krankheitsperioden zu ziehen.

Beim lokal am Skrotum infizierten Tier war das Verhalten der Erreger ganz gesetzmäßig folgendes: Zunächst nur lokale Vermehrung bis etwa zum 3. Tage, dann Auftreten im Blute und gleichzeitig Entwicklung des Primäraffektes. Bald darauf Drüenschwellung, in den Drüsen ebenfalls reichlich Erreger. Vom 7. Tage an etwa Abnahme der Erreger im Blute bis zum völligen Verschwinden, Rückgang der örtlichen Erscheinungen, und etwa vom 9. Tage an wiederum Erscheinen von Trypanosomen im Blute, welche dann schnell zunehmen. Bald darauf, etwa vom 13. Tage an, Sekundärerscheinungen (Schwellungen usw.).

Die biologische Prüfung der einzelnen Erregerstämme kann ich im einzelnen hier nicht wiedergeben. Es mag genügen zu erwähnen, daß sie in der gleichen Weise wie auf Tab. 2 durchgeführt wurde und zu der Feststellung führte, daß die Erreger aus dem P.A. vom 6. Tage, aus der Drüse vom 6. Tage und aus dem Blute vom 6. Tage sich wie der Ausgangsstamm verhielten, daß aber die Trypanosomen, welche vor dem Auftreten der Sekundäreerscheinungen am Tage im Blute erscheinen, bereits serumfeste sind.

Ich habe alle diese Versuchsergebnisse in einer Kurve (Kurve 1) zusammengetragen und in dieser die im biologischen Versuch

festgestellte Unterscheidung nach Ausgangs- und Rezidivstamm durch verschiedene Zeichnung angedeutet. Danach ergibt sich folgender Vorgang.

Der in die Haut eingebrachte Ausgangsstamm, den ich als Erreger der primären Krankheitsperiode bezeichne, führt nach örtlicher Vermehrung zur Blutinfektion und gleichzeitig zur Entwicklung des örtlichen Primäraffektes mit bald folgender Drüenschwellung. Diese letztere verdankt also ebenfalls dem unveränderten primären Erregerstamm ihre Entstehung. Kurze Zeit nach der Entwicklung des P.A. verschwindet dieser Stamm aus dem Blute. Als Grund für diesen Vorgang habe ich in früheren Versuchen (Zschr. f. Imm.) das Auftreten eines gegen den Ausgangsstamm gebildeten Antikörpers im Blutserum nachgewiesen (am 4. Tage kein Antikörper, am 8. Tage geringe Menge und am 13. Tage stark ausgebildeter Antikörper). Vom 9. Tage an tritt ein neuer, und zwar serumfester Erregerstamm im Blute auf. Dieser kann sich schrankenlos vermehren (Generalisierung) und greift nach kurzer Zeit die Gewebe direkt an. Es kommt zur Gewebsreaktion, die sich auf der Haut durch Schwellungen usw. ausdrückt (Exanthem). Die

Kurve 1. Trypanosomiasis.

Kurve 2. Syphilis.

klinisch nachweisbare sekundäre Krankheitsperiode ist erreicht. Gleichzeitig zeigen Reinokulationsversuche, daß, entsprechend der zunehmenden Antikörperentwicklung, die Haut des Tieres in abnehmendem Maße empfänglich ist, bis schließlich mit voll ausgebildetem Antikörpergehalt schon vor Ausbruch des Exanthems die Unempfindlichkeit (Anergie) erreicht ist.

Die Abgrenzung der I. von der II. Krankheitsperiode ist also bei der Trypanosomiasis des Kaninchens exakt durchgeführt. Die Grenze liegt biologisch an der Stelle, wo nach dem parasitenfreien Intervall der serumfeste Erregerstamm im Blute erscheint. Es muß ausdrücklich hervorgehoben werden, besonders im Hinblick auf die eingangs erörterten Fragen des Syphilisablaufes, daß sowohl die während der Ausbildung des Primäraffektes im Blute erscheinenden Erreger als auch diejenigen, welche die Drüenschwellung veranlassen, dem Ausgangsstamm angehören. Weiterhin ist es wichtig, sich darüber klar zu sein, daß der serumfeste Rezidivstamm schon geraume Zeit vor dem Sichtbarwerden der Sekundäreerscheinungen auf der Haut im Blute auftritt. Damit ist biologisch der Beginn der Sekundärperiode ebenfalls vor jenes Auftreten des Exanthems zu verlegen.

Versucht man nun diese Ergebnisse der Trypanosomenkrankung auf die Syphilis des Menschen zu übertragen, so muß man

zunächst festhalten, daß es sich um eine Hypothese handelt, welche jedoch vielleicht geeignet ist zu praktischen Fortschritten auch in der experimentellen Syphilisforschung zu führen. Ich habe in einer zweiten Kurve alle die Tatsachen zusammengetragen, welche bisher über ähnliche Vorgänge bei der Syphilis bekannt sind.

Wir wissen aus den Untersuchungen von Neisser, daß nach örtlicher Einbringung von Spirochäten in die Haut diese sich zunächst lokal vermehren, daß aber zum Teil vor Ausbildung eines Primäraffektes Erreger im Blute gefunden werden (Kurve 2). Neisser unterschied diese metastasierten Erreger von denjenigen, welche später bei der Generalisierung im Blute vorhanden sind. Er war jedoch der Ansicht, daß es die unveränderten Erreger seien, die nach einer Umstimmung des Körpers zu der im Exanthem sich ausdrückenden Gewebsreaktion führten. Die Existenz eines spezifischen Antikörpers glaubte er ablehnen zu müssen, weil keinerlei exakter Beweis für seine Existenz bisher erbracht werden konnte. Neisser lehnte vor allem die Annahme im Blute kreisender Antikörper bei der Syphilis ab. Er wollte höchstens zugeben, daß gewisse Reaktionsstoffe durch das Blut zu den Hautbestandteilen transportiert würden, welche dort nach einiger Zeit durch „Umstimmung“ die Unempfindlichkeit gegenüber neuer Inokulation von Spirochäten hervorbrächten. Diese Unempfindlichkeit (Anergie, Siebert) wurde durch zahlreiche Versuche an Affen festgestellt (Finger und Landsteiner, Kraus und Volk, Neisser und Bruck). Uebereinstimmend fanden diese Autoren, daß die Empfindlichkeit für Reinokulationen zunächst in der Primärperiode voll erhalten blieb, daß sie jedoch im gleichen Maße abnahm, je mehr man sich der Generalisierung näherte.

Angesichts dieser nahezu völligen Uebereinstimmung der klinischen Beobachtungen bei der Lues mit den experimentell erhärteten Tatsachen bei der Trypanosomiasis, halte ich die Erwägung für berechtigt, ob denn tatsächlich, wie das Neisser annahm, die Entwicklung der Erreger im Körper so kontinuierlich vor sich geht, wie es die Fortsetzung der Kurve der metastasierten Erreger in die gleichmäßig weiter steigende der generalisierten Erreger darstellen würde.

Die Vermutung, daß hier ähnliche Vorgänge eine Rolle spielen, wie bei der Trypanosomiasis, erscheint mir naheliegend. Wenn ich also annehmen würde, daß auch bei der Syphilis der zunächst in das Blut eindringende primäre Erregerstamm durch allmählich ansteigende Antikörperbildung wieder verschwindet und dann erst ein serumfester Rezidivstamm zur Generalisierung führt, so würde dem eigentlich nur entgegenstehen, daß anscheinend bisher keinerlei Beweis für die Existenz eines solchen Antikörpers erbracht werden konnte.

Schon Levaditi hat die Vorgänge bei der Syphilis in ähnlicher Weise erklären wollen. Ihm wurde ebenfalls jenes Fehlen eines Antikörpers entgegengehalten, vor allem unter Hinweis auf mannigfache Versuche von Metschnikow, Roux u. a.

Ich glaube jedoch, daß es notwendig sein wird, alle diese Versuche unter gewissen neuen Gesichtspunkten einer Nachprüfung zu unterziehen. Aus den Beobachtungen bei der Trypanosomiasis muß nämlich die Forderung abgeleitet werden, daß man immer den fraglichen Erregerstamm nur mit dem gegen ihn gebildeten Antikörper zusammenbringt. Gegen den Stamm A wird der Antikörper a gebildet, und der Rezidivstamm wird dann gegen diesen Antikörper a fest sein. Gegen Stamm B dagegen wird der Antikörper b gebildet, welcher nun aber durchaus nicht auch den Stamm A beeinflussen muß. Ritz hat bei Trypanosomen festgestellt, daß diesen Erregern eine nahezu unbeschränkte Variationsmöglichkeit innewohnt. Er konnte aus einer Maus 17 verschiedene Rezidivstämme züchten. Diese waren alle biologisch scharf unterscheidbar, und zwar durch die ganz spezifische Empfindlichkeit gegen den dazugehörigen Antikörper. Sie behielten ihre Eigenschaften stets bei und konnten aus Gemischen bei geeigneter Versuchsanordnung stets wieder isoliert werden.

Ritz stellte weiter fest, daß aus einem Ausgangsstamm sich bei der ersten Rezidivstammbildung nicht etwa nur ein bestimmter Rezidivstamm bildete. Es ließ sich vielmehr nachweisen, daß der Erregerstamm sich sofort nach verschiedenen Richtungen hin abänderte und daß jeder Stamm der so entstehenden Garbe seine Eigenschaften festhielt. Jeder von den vielen möglichen Rezidivstämmen wurde wieder zum Ausgangspunkt einer Vielheit von Rezidivstämmen zweiter Ordnung usw. Es muß demnach jeder sekundär erkrankte Organismus als Träger eines Gemisches der verschiedenartigsten Erregerstämme aufgefaßt werden. Wollte man also einen solchen Mischstamm durch Antikörper paralisieren, so müßte man ein genau zum Erregergemisch passendes Antikörpergemisch haben. Bleibt bei der Versuchsanordnung auch nur einer der im Gemisch enthaltenen Erregerstämme frei, weil der zu ihm passende Antikörper fehlt, so muß die Infektion mit dem Gemisch angehen ebenso, wie wenn überhaupt kein Antikörper vorhanden gewesen wäre.

Einer Kritik unter diesen Gesichtspunkten halten nun wohl alle die Versuche keineswegs stand, welche bisher zur Feststellung des

gesuchten Antikörpers bei der Syphilis unternommen wurden. Es wurde da stets irgendein Erregerstamm mit irgendwelchem Serum von Syphiliskranken zusammengebracht. Es ist deshalb von vornherein nicht zu erwarten, daß die geforderten Versuchsbedingungen vorhanden waren.

Möglich wird ein solcher Versuch auch im reinen Tierversuch erst dann, wenn wir über einen Spirochätenstamm verfügen, welcher wenigstens mit einiger Sicherheit nach der primären Krankheitsperiode zur sekundären Durchseuchung führt. Ist aber dieses Material vorhanden, so muß sich die Frage nach dem Antikörper bei Syphilis ebenso exakt beantworten lassen, wie dies bei dem Paradigma der Trypanosomiasis der Fall war.

Folgen wir zunächst einmal der Arbeitshypothese, daß ein solcher Antikörper bei der Lues besteht, unter dessen Einfluß sich die Vorgänge so abspielen, wie in Kurve 2 dargestellt ist, so ergibt sich für die Frage der Abgrenzung der I. von der II. Krankheitsperiode Folgendes:

Die Bedingungen für das Auftreten der sekundären Krankheitserscheinungen sind in dem Augenblick gegeben, wo nach der Anpassung an den Antikörper der serumfeste Rezidivstamm im Blute erscheint. Man könnte sich vorstellen, daß erst die Tatsache der Unempfindlichkeit gegen den Antikörper die Erreger in die Lage versetzt, die Gewebe direkt anzugreifen.

Wir erinnern uns dabei der Ansicht von Wassermann, daß beim Uebergang in die Sekundärperiode die Spirochäten aus der Blutbahn in die Gewebe eindringen und dort die Gewebsreaktionen hervorbringen, welche als Exanthem zu klinischem Ausdruck kommt. In diesem Sinne spricht Wassermann von „Gewebspisirochäten“. Er nimmt an, daß erst diese Gewebsreaktion zur Produktion derjenigen Reaktionsstoffe führt, welche mit der Wa.R. nachgewiesen werden.

Wir gehen zunächst nicht auf die Erörterung der Zusammenhänge zwischen biologischer Umwandlung der Erreger und der Wa.R. ein, wir begnügen uns vielmehr zunächst mit der Feststellung, daß mit Hilfe dieser Arbeitshypothese der Zeitpunkt des Uebergangs der I. in die II. Krankheitsperiode in biologischem Sinne bestimmt festgelegt werden könnte.

Die weitere praktisch sehr wichtige Frage, ob zunächst bei der Trypanosomiasis auch im therapeutischen Sinne eine scharfe Abgrenzung möglich ist und wo diese im Vergleich zur biologischen Grenze stattzufinden hat, darüber haben uns weitere Versuche an dem Paradigma der Trypanosomiasis des Kaninchens Aufschlüsse gebracht. In einer zweiten Mitteilung wird darauf näher einzugehen sein.