

DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

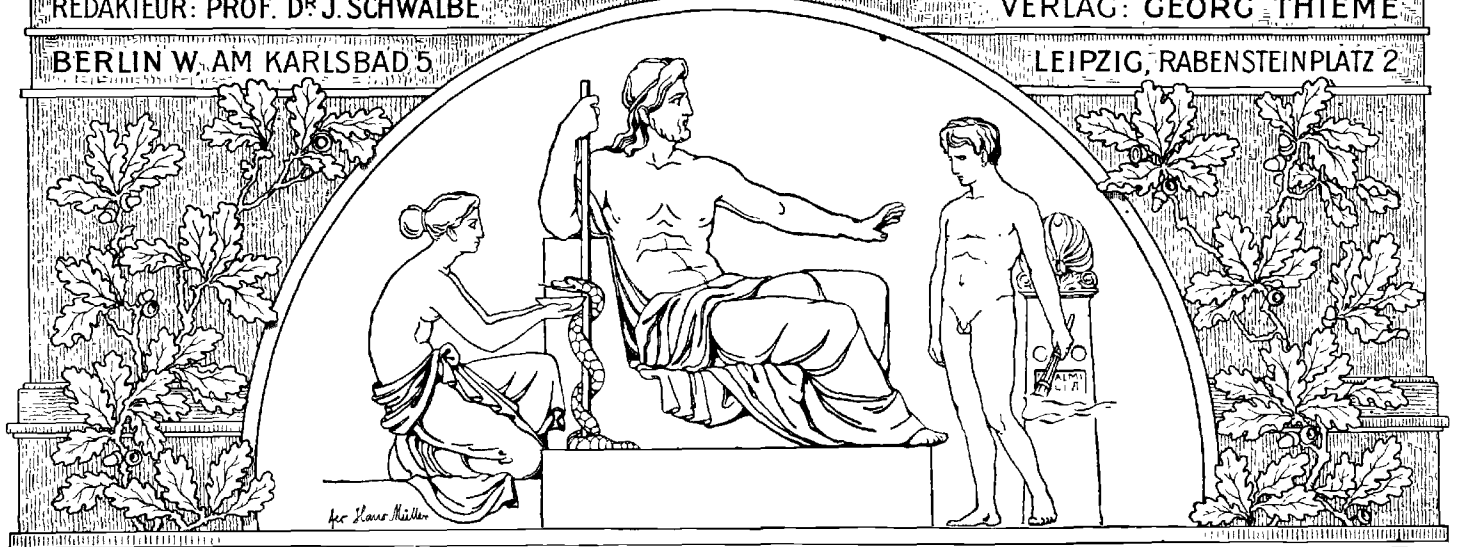
BEGRÜNDET VON DR. PAUL BÖRNER

REDAKTEUR: PROF. DR. J. SCHWALBE

VERLAG: GEORG THIEME

BERLIN W. AM KARLSBAD 5

LEIPZIG, RABENSTEINPLATZ 2



No. 2.

Donnerstag, den 11. Januar 1906.

32. Jahrgang.

Versuche zur Uebertragung der Syphilis auf Affen.

Dritte Mitteilung.

In Gemeinschaft mit Privatdozent Dr. G. Baermann und Dr. Halberstädter in Batavia ausgeführt.

Von A. Neisser.

(Fortsetzung aus No. 1.)

Was den weiteren Verlauf der Syphiliskrankheit bei den Tieren betrifft, so ist in erster Reihe zu erwähnen, daß wir eine Beeinflussung des Allgemeinbefindens bei niederen Affen nie konstatieren konnten; bei Orang-Utans stellte sich oft eine sehr starke Verminderung der Freßlust und Abgeschlagenheit ein, und zwar schon wenige Tage nach der Impfung, dann auch später um die Zeit, wo sich die Primäraffekte sehr deutlich entwickelten. Es scheint mir auch kein Zufall, daß gerade um diese Zeit sich häufig dysenterische Erscheinungen (vermutlich akute Exazerbationen chronischer Darmaffektionen) einstellten. Auch bei den in Breslau beobachteten Schimpansen hatten wir auffallend oft ähnliches gesehen. Natürlich halte ich diese Vorgänge nicht für direkt syphilitische Erkrankungen, es ist aber wohl denkbar, daß durch die sich entwickelnde Allgemeininfektion die Tiere anderen Infektionen und schädlichen Einflüssen leichter zugänglich wurden oder ihnen gegenüber ihre Widerstandsfähigkeit verloren. — Bei Gibbons haben wir in den Anfangsstadien solche Störungen nicht gefunden, wohl aber beim Hervorbereiten der sekundären Allgemeinerscheinungen.

Deutliche primäre Drüsen entwickelten sich nur bei höheren Affen. Bei niederen Affen sind sie meist so versteckt, daß wir sie nicht recht auffinden konnten. Aber wir konnten hin und wieder von ihnen abimpfen, wenn wir sie nach dem Tode herauspräparierten.

Deutliche sekundäre Allgemeinerscheinungen haben wir nur bei Gibbons und auch da nicht bei allen beobachtet: papulöse Eruptionen im Gesicht (von denen wir abimpfen konnten), am Bauch, dem Gesäß, an den Handtellern und den Schleimhäuten. Bei Orang-Utans¹⁾ haben wir in Batavia sekundäre Erscheinungen nicht beobachten können, vielleicht aber war die Beobachtungszeit nur zu kurz.

¹⁾ Auch Metschnikoff hat bei drei Orang-Utans keine sekundären Erscheinungen gesehen.

Sonstige Allgemeinerscheinungen (des Nervensystems etc., wie sie Metschnikoff gesehen) haben wir nicht beobachtet.

Bei niederen Affen haben wir auf hämatogenem Wege entstandene typische sekundäre Prozesse nicht ein einziges Mal gesehen. In einigen Fällen traten Knötchen im Gesicht etc. auf; sie waren aber nicht verimpfbar. Mehrfach aber zeigten sich regionäre, um die ursprüngliche Impfstelle herum sich entwickelnde annuläre und serpiginöse Eruptionen und, wie schon früher in meiner zweiten Mitteilung beschrieben, örtliche Rezidive an der Stelle eines schon vollkommen verheilten Primäraffekts. (Siehe Tabelle I.)

Bei all diesen örtlichen Prozessen handelte es sich sicherlich nicht um eine Neuinfektion bei einem von seiner ersten Syphilis vollkommen geheilten Tier; denn die sehr zahlreichen, von mir und anderen gemachten Versuche von Reinfektionen ergaben, daß eine Hautimmunität sich zwar in sehr verschiedenen Zeitintervallen nach der ersten Infektion entwickelte, dann aber regelmäßig die ganze uns bisher zur Verfügung stehende Beobachtungszeit hindurch bestehen blieb; nur ein einziges Mal scheint bis jetzt eine „Reinfektion“ vorzuliegen.

Mac. nemestr. (47) wird am 5. April mit menschlichem P. A. geimpft. Am 27. April (22 Tage nach der Inokulation) ist die linke geimpfte Braue, an der vorher nichts zu bemerken war, gerötet, infiltriert, schuppig. Die Erscheinungen werden allmählich deutlicher, sodaß die Diagnose Primäraffekt feststeht. Es beginnt dann die Abheilung, die am 19. Mai vollendet ist. — Am 18. Juni (74 Tage nach der ersten Impfung) neue Impfung mit menschlicher Syphilis rechts und am 23. Juni links. An der rechten Braue entwickelte sich ein breites blaurotes schuppiges Infiltrat, das als Primäraffekt angesehen werden mußte und nur langsam abheilt.

Ich habe aber doch einige Zweifel an der absoluten Beweiskraft dieses Versuchs, weil ich nicht ganz sicher bin, ob das am 18. Juni verwendete Material, „Condylomat. lata ad anum bei einem dreijährigen malayischen Kind“, wirklich Syphilis und nicht vielleicht Framboesie — die auch auf Affen verimpfbar ist — war. Die Differentialdiagnose ist oft ungemein schwer und selbst für gute Kenner der Framboesie geradezu unmöglich, falls man die Fälle nicht genügend lange beobachten kann.

Daß die regionären Eruptionen und die Rezidive syphilitischer Natur waren, konnten wir durch positive Abimpfung von ihnen beweisen. Ich halte demgemäß alle diese Prozesse für Analoga der an Menschen und höheren Affen beobachteten sekundären Erscheinungen, weil es sich um Rezidive

Tabelle I.

	Impfmateri	Primär- affekt nach			Rezidive	
M. Cyn. 54	10. 6. Mensch	36 Tagen	23. 8. vollkommen verheilt		5. 10. Braue, typisches Rezidiv in der Narbe. 10. 6. — 5. 10.: 117 Tage 23. 8. — 5. 10.: 43 Tage	exzidiert und über- tragen auf drei Tiere: positiv
M. Cyn. 69	17. 4. Mensch	21	22. 7. do		9. 9. annullär-serpig. Rezidiv 17. 4. — 9. 9.: 45 Tage 22. 7. — 9. 9.: 45 Tage	exzidiert und ver- impft typ. P. P.
M. Cyn. 65	17. 4. Mensch	21	1. 7. do.		21. 9. serpig. Rezidiv 17. 4. — 21. 9.: 157 Tage 1. 7. — 21. 9.: 83 Tage	
M. Cyn. 41	6. 6. Orang drei Primär- affekte	19	10. 7. do		13. 9. beginnendes Rezidiv am Rande, allmählich größer werdend 6. 6. — 13. 9.: 99 Tage 10. 7. — 13. 9.: 65 Tage	
M. Niger 70	17. 4. Mensch	26	1. 7. do		11. 8. deutlich serpig. fortschrei- tendes Rezidiv 17. 4. — 11. 8.: 116 Tage 1. 7. — 11. 8.: 42 Tage	
Cerc. fulig. 5	25. 11. 04. Mensch	im Dezbr. Primär- affekt	28. 10. 5. do		13. 2. 05 Rezidiv an der Primär- affektstelle beginnend, 22. 2. sehr deutlich 25. 11. — 13. 2.: 80 Tage 28. 1. — 13. 2.: 16 Tage	
Cynoceph. sphinx 23	29. 11. Mensch	2. Dezbr. Primär- affekt typisch	14. 1. do		22. 2. Rezidiv an der Pr.-Affektstelle 20. 11. — 22. 2.: 85 Tage 14. 1. — 22. 2.: 39 Tage	
M. cyn 40	21. 12. Mensch	10. 1. Pri- märaffekt 20 Tage	20. 1. do		1. 2. beginnendes Rezidiv an der Primäraffektionsstelle 21. 12. — 1. 2.: 42 Tage 20. 1. — 1. 2.: 12 Tage	

auf einem bereits durchseuchten Organismus handelt. Dieses in gleicher Weise für die hämatogen entstandenen wie für die regionär sich entwickelnden Eruptionen geltende Moment scheint mir wichtiger als der Unterschied der jeweiligen, in beiden Rezidivformen verschiedenen Giftverbreitung.¹⁾

Daß unsere niederen Affen keine sekundären Eruptionen am Körper bekamen, liegt vielleicht an derselben lokalen Immunität, bzw. an denselben örtlichen anatomischen Verhältnissen von Brust- und Bauchhaut, welche auch das Angehen der primären Impfung an ihnen verhinderten.

Betrachten wir alle die besprochenen Verhältnisse bei niederen und höheren Affen, so glaube ich, dürfen wir in Zukunft keinen so scharfen Gegensatz von höheren und niederen Affen mit Bezug auf den Syphilisverlauf annehmen, wie wir es bisher getan haben. Selbstverständlich fällt damit die Annahme einer größeren Empfänglichkeit der höheren Affen für Syphilis gegenüber den niederen nicht ganz fort; ich meine nur, daß wir das Moment, daß gewisse Tiergattungen klinische sekundäre Erscheinungen bekommen und andere nicht, nicht gar zu sehr in den Vordergrund rücken dürfen. Sicherlich hat Metschnikoff recht, wenn er die Schimpansensyphilis mit ihren verhältnismäßig häufigen Sekundärformen für die der Menschensyphilis am meisten analoge hinstellt und die Wichtigkeit, gerade mit Schimpansen zu arbeiten, betont. Freilich wiesen auch in seinen Versuchen nur 8 unter 22 Tieren sekundäre Erscheinungen auf. Die Gründe, welche Metschnikoff für das Ausbleiben sekundärer Erscheinungen bei einer Anzahl seiner Tiere angibt, sind sicherlich als sehr interessante und für die Zukunft wichtige Einzeltatsachen zu notieren, aber vor der Hand doch noch nicht mit Sicherheit so zu deuten, daß wir sie als besondere Ausnahmen von einem sonst regelmäßigen Auftreten sekundärer Syphilis beim Schimpansen betrachten könnten.

Ebenso ist es sicherlich von Bedeutung, daß wir bisher allerdings vielleicht wegen zu kurzer Beobachtungszeit bei Orang-Utans nie ganz sichere sekundäre Erscheinungen finden konnten, während einzelne Gibbons solche in der allerschönsten und reichlichsten Form darboten. Aber auch die niederen Affen haben ja, wenn auch in spärlicher Zahl, Rezidive aufgewiesen, die, meines Erachtens wenigstens, denselben Rückschluß auf den Syphilisstatus des Tieres ge-

¹⁾ Auch Finger betont für seine Beobachtungen den Gegensatz von metastatisch-hämatogen entstandenen sekundären Erscheinungen und von durch örtliche Wanderung entstandenen sekundären Erscheinungen; aber er spricht doch, ganz wie ich, letztere für sekundäre Erscheinungen an, weil es sich um ein erst drei Monate nach der Infektion auftretendes Rezidiv mit für Syphilis charakteristischer Form und Verlaufsweise handelte.

Schon in meinen früheren Mitteilungen habe ich auf die merkwürdige Tatsache, die übrigens von allen anderen Experimentatoren bestätigt worden ist, aufmerksam gemacht, daß es nicht gelang, die Tiere auf subcutanem Wege zu infizieren. Wir haben die Versuche an höheren und niederen Affen mehrfach wiederholt, haben aber bisher nie eine Infektion und, um es vorweg zu nehmen, meist auch keine Immunität erreichen können; denn fast stets ergab ein späterer, gelungener Inokulationsversuch, daß eine Immunisierung, oder um mich vorsichtiger auszudrücken, eine Hautimmunität nicht eingetreten war. Einige Male (z. B. nach vorausgegangener subcutaner Injektion eines Gummiinhalts) blieb die spätere cutane Impfung resultatlos. Die Zahl der bezüglichen Versuche ist aber zu gering, als daß ich hier mit Sicherheit eine gelungene Immunisierung annehmen und nur ein zufälliges Mißlingen der späteren cutanen Inokulation ausschließen möchte. Und dabei haben wir manchen Tieren nicht nur einmal, sondern häufig in geeigneten Zwischenräumen große Mengen von Virus beigebracht. Am geeignetsten dazu sind die primären Lymphdrüsen von Mensch und Tieren, weil bei Verwendung von Sklerosen oder sekundären Produkten zu leicht durch irgend welche Bakterien Abscedierungen im Unterhautbindegewebe entstehen, durch welche die Verbreitung der Parasiten verhindert werden kann. Ein sehr geeignetes Injektionsmaterial wäre natürlich Blut, wenn man nur jedesmal sicher wäre, daß es wirklich infektiös ist. (Vielleicht wird das Spirochätensuchen uns über diese Zweifel hinweghelfen.) Ob aber nicht vielleicht auch ohne Abscedierung ein Abfangen der Syphilisparasiten durch eine örtliche Leukocytose zustande kommt, ist vor der Hand noch nicht festgestellt. Erst genauere mikroskopische Untersuchungen, die noch im Gange sind, werden darüber ein Urteil gestatten. — Auch Experimente, welche die örtliche und allgemeine Zirkulation und Leukocytose (Einbringung von Chinin, Adrenalin, Anämisierung und dergleichen) beeinflussen sollen, sind noch nicht abgeschlossen. Ebenso wenig Versuche, ob vielleicht durch chemische Vorgänge eine Abtötung des zugeführten Virus im subcutanen Bindegewebe stattfindet.

Da die Möglichkeit vorlag, daß das subcutan eingeführte Virus zwar weder eine Hautinfektion noch eine Hautimmunität erzeuge, vielleicht aber in den inneren Organen sich verbreitet hätte, so wurden auch mehrfach die sonst infektiöses Material führenden Organe, Milz und Knochenmark, untersucht. Stets aber blieben diese Milz- und Knochenmarkimpfungen negativ.

Aus der Tatsache aber, daß der intakte Organismus in seinem subcutanen Bindegewebe die Parasiten und ihre Gifte zu zerstören scheint, folgt noch nicht, daß der syphilitische Körper sich ebenso verhalten muß. Es ist sehr leicht möglich, daß, obwohl man durch subcutane Giftzufuhr keine

staten wie irgend ein typisches, universelles, papulöses Syphilid. Kurz: die für die Beurteilung des Syphilisverlaufs und eines Syphilis-experimentes wichtigste Frage: „Befindet sich im Organismus eines mit Syphilis infizierten Wesens (Mensch oder Tier) noch lebensfähiges und zur Erzeugung von Rezidiven geeignetes Virus?“ kann nicht dadurch entschieden werden, ob wir Rezidive finden oder nicht. Treten Rezidive auf, so genügt freilich dieser klinische Befund, um die obige Frage zu bejahen, — das Ausbleiben von Rezidiven aber beweist so gut wie garnichts, und es bedarf anderer Untersuchungen, um die obige entscheidende Frage mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten.

Immunität eines gesunden Tieres erreicht, man doch die Bildung von immunisierenden Antikörpern durch subcutane Giftinjektionen bei einem bereits cutan infiziertem Tier steigern kann. Wir haben daher versucht, bereits infizierte Tiere durch subcutane Zuführung von primären Drüsen und inneren Organen weiter zu behandeln. Ueber das Resultat vermag ich noch nichts zu berichten.¹⁾

Ob bei solcher erneuten Zufuhr von Parasiten diese selbst lebens- und vermehrungsfähig bleiben, wird sich wohl kaum feststellen lassen; aber für die erhoffte (und anscheinend auch erreichbare) Steigerung der Antikörperbildung genügt es ja auch, wenn nur die von den Parasiten gelieferten oder in ihren Leibern enthaltenen chemischen Körper in den Säftestrom des Organismus gelangen und die Antikörperbildung verstärken.

Ich möchte hier folgende interessante Frage mit einigen Worten streifen:

Bekanntlich kann man den noch syphilitischen Organismus (Mensch wie Tier) nie ein zweites Mal impfen, bzw. einen typischen Primäraffekt an ihm erzeugen (bei Reinfektionen handelt es sich um zweite Infektionen „geheilte“ Menschen). Wie ist das zu erklären? Eine allgemeine absolute Hautimmunität kann nicht vorliegen; denn sonst könnten sich nicht die syphilitischen Hauteruptionen, die ja geradezu den Typus der Syphilisrezidive darstellen, bilden. Vielleicht aber besteht eine Immunität der Haut, resp. des Körpers gegen fremde und nicht gegen die eigenen, von der ersten Infektion herstammenden Parasiten. Hierfür könnte man wohl (mit Ehrlich) die Hypothese aufstellen, daß die im Körper befindlichen Parasiten an die von ihnen selbst ursprünglich im ersten Verbreitungsschub produzierten Antikörper gewöhnt, gleichsam gegen sie „immunisiert“ sind, während fremde, neu-eingeführte diesen Antikörpern unterliegen. Dann aber müßte man mit den eigenen Syphilisprodukten am Patienten selbst Impfprodukte erzeugen können, und auch das mißlingt ebenso häufig, als wenn man fremde Parasiten nimmt. Bildete sich bei solchen Impfversuchen mit eigenen Parasiten auch nur mit einiger Regelmäßigkeit überhaupt eine spezifische Effloreszenz, wenn auch keine typische Sklerose, so könnte man an eine veränderte Gewebereaktion, an eine „Umstimmung“ der Gewebe denken.

So scheint es am plausibelsten, anzunehmen, daß es im Körper wechselnde Perioden mit und ohne solche Immunität gibt. So lange die Immunität besteht, können die Syphilisparasiten sich nicht entwickeln, vermehren, ausbreiten und Rezidive erzeugen. Verschwindet die Immunität, dann beginnen sie ihre Wirksamkeit zu entfalten. Man müßte also in Perioden, wo sich Rezidive von „innen her“ entwickeln, Versuche anstellen, ob in diesen Perioden auch eigenes und fremdes Virus bei cutanen Inokulationen haften würde. In unseren Tierversuchen beherbergten die Tiere noch virulentes Material in ihren inneren Organen und waren jeder Super-

infektion und jeder Neuerzeugung von Syphilisprozessen unzugänglich.

Aus einer großen Anzahl von Beobachtungen scheint übrigens hervorzugehen, daß die subcutane Zufuhr von Syphilismaterial doch kein für die Tiere gleichgültiger Eingriff ist. Bei höheren wie bei niederen Tieren fiel uns doch eine ganz auffallende Abmagerung, man könnte fast von Kachexie sprechen, auf. Aber es ist natürlich sehr schwer, bei Tieren, die auch sonst häufig durch chronische Darmkatarrhe, Eingeweidewürmer herunterkommen, mit Sicherheit von einer spezifischen Kachexie zu sprechen.

Da der subcutane Weg versagte, lag es nahe, Infektionsversuche durch Einbringung in die Blutbahn vorzunehmen. Solche Versuche sind zahlreich im Gange; aber ich bin noch nicht in der Lage, über sie etwas auszusagen, da die zur Prüfung notwendigen Reinokulationsversuche noch nicht zum Abschluß gekommen sind. Reine Epithelinfectionen, z. B. der Cornea, mißlingen. Anscheinend auch die Versuche — soweit sich diese bis jetzt ohne Reinokulationen beurteilen lassen — durch eine Infektion der Venenintima, der Schnittfläche aufgeschnittener Lymphdrüsen und Hoden Syphilis zu erzeugen. Die intraperitoneale Zufuhr von Blut (und auch von Drüsen, siehe meine zweite Mitteilung [No. 19, 1905]) hat kein Resultat ergeben und weder Krankheit noch Immunität erzeugt, wie die positiv ausgefallene Hautimpfung erwiesen hat. Diese Versuche sind jedoch für die Frage, ob der intraperitoneale Weg gangbar ist, nicht maßgebend, weil eben das Blut nicht mit Sicherheit stets infektiös ist und weil die Drüse in vielleicht nicht genügend zerkleinertem Zustande eingebracht war. Man wird also das Resultat weiterer Versuche abwarten müssen.

Konservierungsversuche.

Für alle Syphilisversuche wäre es natürlich von der größten Bedeutung, wenn es gelänge, Syphilisgift als aufhebbares Dauermaterial zur Verfügung zu haben, da man auf diese Weise vom Vorhandensein geeigneter Patienten mit Syphiliserscheinungen sich hätte unabhängig machen können. Auch würde man eine große Anzahl von Versuchen mit Material gleicher Virulenz anstellen können. Aber leider sind alle bezüglichen Konservierungsversuche bisher mißlungen. Wir haben Material aufgehoben in verdünntem und unverdünntem Glyzerin, eingeschmolzen in Pipetten, unter Chloroform, unter sterilem Paraffin, feucht in kühler Temperatur, als flüssiges Blut, aber stets war nach mehreren Stunden die Virulenz geschwunden. Ebenso mißlingen alle Eintrocknungsversuche. Frisches Material hielt sich bis zu sechs Stunden nach der Entnahme aus dem Körper. Ein Leichenversuch ergab, daß 18 Stunden nach dem Tode Abimpfung nicht mehr möglich war.

„Exzisions“-Versuche.

In einer Reihe von Versuchen wurden kleine, umschriebene, mit großer Vorsicht angelegte Inokulationsstellen in verschiedenen Zeitintervallen nach der ersten Impfung möglichst weit und tief exzidiert. Die ganze Versuchsreihe (siehe Tabelle II) ist noch nicht abgeschlossen: es genügt aber die Mitteilung, daß eine acht Stunden nach der Infektion vorgenommene Exzision insofern resultatlos verlief, als die Narbe einige Wochen hinterher in typischer Weise indurierte. Es hatte also jedenfalls über die Grenzen der Exzision hinaus schon eine Fortwanderung des Virus stattgefunden. Andererseits hat sich herausgestellt, — soweit man das Eintreten oder Ausbleiben einer Induration in der heilenden Exzisionswunde beurteilen konnte — daß auch oft viel später vorgenommene Exzisionen anscheinend von Erfolg gewesen, indem solche örtliche (!) Rezidive nicht eintraten.

Alle diese Versuche sind aber nicht eher, namentlich für unser therapeutisches Vorgehen am Menschen, brauchbar, ehe nicht festgestellt ist, wie sich bei Exzisionen die Generalisation des Giftes im Tierkörper verhält, und zwar gerade in den Fällen, in denen ein örtliches Rezidiv in der Narbe ausgeblieben ist. Es könnte ja sehr leicht der Fall sein, daß das Virus zwar örtlich vollkommen beseitigt worden ist, sodaß ein lokaler Prozeß nicht mehr zustande kommen kann, daß aber

¹⁾ Denselben Gedankengang hat Kraus gehabt, syphilitisch erkrankte Menschen durch subcutane Zufuhr von allerdings abgetötetem (?) Syphilismaterial („für Affen nicht infektiös“) zu behandeln, um den Ablauf der Syphilis zu modifizieren. Kraus glaubt insofern Erfolge erzielt zu haben, als eine Anzahl der von ihm behandelten Patienten viele Monate hindurch frei von sekundären Erscheinungen blieb. Sicherlich ist die Möglichkeit, daß der von Kraus intendierte Erfolg auch wirklich infolge seines Vorgehens eingetreten sei, nicht abzuleugnen. Ich meine aber, daß wir doch das Ausbleiben sekundärer Erscheinungen nicht als einen vollen Beweis dafür ansehen können, daß wirklich eine durchgreifende Veränderung des Syphilisverlaufes eingetreten ist. Die klinische Erfahrung hat uns das Vorkommen einer solch ungeheuren Variabilität des Verlaufes auch mit Bezug auf die sekundären Erscheinungen gelehrt, daß ich meine, für die Beurteilung von so wichtigen Fragen nach weniger schwankenden Kriterien suchen zu müssen. Viel überzeugender sind die von Metschnikoff in derselben Richtung sich bewegenden Mitteilungen. Wenn er Paviane nach Abheilung des bei ihnen erzeugten Primäraffekts mehrfach mit Syphilisblut, welches von Patienten mit voll entwickelter Roseola stammte, injiziert hatte, so bekam das Serum dieser Tiere die Fähigkeit, Syphilisgift in vitro abzutöten, während das Serum unbehandelter Paviane keinerlei Einfluß auf das verwendete Syphilisgift hatte. Auch ein aus diesem Syphilisserum präpariertes Pulver erwies sich nützlich, indem Syphilisimpfungen nicht angingen, wenn man auch drei Viertelstunden hinterher die inokulierten Partien mit diesem Pulver bestreute.

Tabelle II.

Nummer des Tieres	Exzision nach?	Verlauf der Exzisionswunde, resp. -narbe	Inkubation etwaiger Primäraffekte	Verimpfung des exzidierten Stücks ergibt Primäraffekt?	Inkubation vom Impftage am
251	24 Stunden	Primäraffekt	53 Tage	auf 341 nein	
252	14 Stunden	do.	33 "	auf 304 vorzeitig gestorben	
254	6 Tagen	vorzeitig gestorben nach 75 Tagen		auf 388 ja	70 Tage
255	15 Tagen	nichts Verdächtiges		auf 494 und 495 nein	
256	15 Tagen	fraglich ob Primäraffekt		auf 496 und 497 nichts	
257	12 Tagen	do.		auf 442 und 443 nichts	
258	22 Tagen	Primäraffekt	48 "	auf 529 und 530 nichts	
259	24 Tagen	do	52 "	auf 535 ja	38 Tage
260	8 Stunden	do	52 "	536 ja	38 Tage
261	3 Tagen	do.		auf 303 vorzeitig gestorben	
262	27 Tagen	nichts Verdächtiges	52 "	auf 356 nichts	
263	24 Tagen	Primäraffekt	69 "	auf 575 und 576 nichts	
264	31 Tagen	do	52 "	auf 540 und 541 nichts	
266	27 Tagen	unsicher ob Primäraffekt		auf 577 und 578 nichts	

noch vor der Exzision ein Eindringen in die Säfte- und Blutbahn stattgefunden hat, sodaß doch mit einer vollkommenen Durchseuchung des Körpers und beim Menschen mit späteren Rezidiven zu rechnen ist. Das ist ja der Grund, warum wir auch die positiv ausgefallenen Exzisionsversuche am Menschen nicht ohne Skepsis betrachten. Was nützt uns der örtliche Erfolg und das Ausbleiben sekundärer Symptome, wenn wir nicht mit Sicherheit wissen, daß alles Virus durch die Exzision beseitigt ist. Ist es nicht am Ende falsch, solche Patienten — trotz des Ausbleibens sichtbarer Symptome in den ersten Jahren — ohne Quecksilberbehandlung zu lassen? Ich hoffe, unsere zahlreichen Exzisionsversuche werden diese Frage bald klären.

Wie weit oberflächliche, in der menschlichen Praxis verwendbare Aetzungen eine Verhütung von Infektionen erzielen können, ist gleichfalls Gegenstand von Untersuchungen.¹⁾

Einige Male haben wir die exzidierten Stücke zur Impfung auf neue Tiere verwendet, aber nur dreimal mit positivem Erfolg. Da in ähnlichen Fällen, die fast ebenso spät nach der Impfung exzidiert wurden, solche Uebertragung von exzidierten Hautstücken uns nicht gelang, so kann man gerade hier ersehen, welche große Rolle unübersehbare zufällige Umstände spielen, um einen Impfversuch bald positiv, bald negativ zu gestalten.

Diese Versuche leiten unmittelbar über zu denjenigen, die feststellen sollten, wie schnell die Syphilis im Anschluß an die örtliche Impfung sich verbreitet, „konstitutionell“ wird. Zur Beantwortung dieser Frage ist es nötig, die einmal geimpften Tiere in verschiedenen Zeitintervallen nach der ersten Impfung wiederzuimpfen, um zu entscheiden, ob bereits eine allgemeine Hautimmunität eingetreten ist, und ferner immer zu gleichen Zeitpunkten die inneren Organe darauf

¹⁾ Metschnikoff hat in seiner jüngsten Publikation mitgeteilt, daß es ihm gelang, in Impfungen, die bei Kontrolltieren positiv angingen, dadurch das Gift zu beseitigen und das Entstehen von Primäraffekten zu verhindern, daß er die geimpfte Partie mit starkem Unguentum cinereum oder mit einer 33%igen Calomelsalbe einrieb. Noch eine Stunde nach der Inokulation war diese Salben-einreibung wirksam.

zu untersuchen, ob sie bereits vom Syphilisgift durchseucht sind, was durch Weiterimpfung der Organe auf andere Tiere entschieden werden kann.

Was die Resultate der wiederholten Hautimpfungen an Tieren betrifft, so hat sich ergeben (siehe Tabelle III), daß irgend eine bestimmte Gesetzmäßigkeit, wann eine allgemeine Hautimmunität eintritt, nicht besteht. Die Zeiten schwanken bei den positiv wie negativ ausfallenden Versuchen ganz ungemein. Bei den niederen Affen sind diese Versuche insofern etwas schwierig anzustellen, als, wie bereits oben bemerkt, nur wenige Körperstellen überhaupt zur Impfung benutzt werden können: die beiden Augenbrauen und die Genitalien. Es konnte dabei aber doch festgestellt werden, daß die der ersten Impfstelle (linke Augenbraue) nahe gelegene zweite Impfstelle (rechte Augenbraue) nicht eher immun wurde als die weiter entfernt liegenden Genitalien.

Mit Bezug auf die Generalisierung gibt die Tabelle IV dahin Aufschluß, daß schon 54 Tage (in 8 anderen Versuchen 57, 66, 77, 89, 94, 105, 108, 140, 141 Tage) nach der Infektion die Generalisierung nachweisbar war.

Eine weitere Versuchsreihe sollte den **Einfluß des Quecksilbers und des Jods** auf den Verlauf der Syphilis und die Art und Weise, wie das Quecksilber bei der Syphilis wirkt, aufklären.

Tabelle III.

Versuchstier	I. Impfung		Primäraffekt Inkubation Tage	Wiederimpfung		Primäraffekt Inkubation Tage	
	am	mit		am — Tage nach der I. Impfung	mit		
Orang 3	11 März	Mensch. Pr.-Affekt	40	32	Mensch. Pr.-Affekt	37 abortiv pos.	
4	11 März	do.	40	32	do.	46	
Gibbon 78	19 April	Mensch. Gumma	66	50	M. cyn 69 Pr.-A.	37 positiv	
M. cyn 27	16. März	" Plag. mug.	53	27	Mensch. Pr.-Affekt	negativ	
				94	" Condylome	"	
do. 12	11 März	Mensch. Pr.-Affekt	47	99	" Pr.-Affekt	"	
				98	" Condylome	"	
do. 136	29 Mar	Vacc + Pr.-Affekt von Mac. niger	66	104	" Pr.-Affekt	26 positiv	
			fraglich, ob nicht zufällige Infektion von der I. Impfung war	21	"	"	
do. 267	21. Juli linke Braue	Mensch. Pr.-Affekt	34	32	Mensch. Condylome	negativ	
do. 268	21 Juli linke Braue	do.	28	28	do.	"	
do. 269	21. Juli linke Braue	do.	33	3	Mensch. Pr.-Affekt	34 positiv	
do. 270	21 Juli linke Braue	do.	34	12	rechte Braue: Penis	51 positiv	
do. 272	21 Juli linke Braue	do.	41	5	rechte Braue: Penis	negativ	
do. 273	21. Juli linke Braue	do.	34	12	rechte Braue: Penis	anscheinend negativ	
do. 276	21 Juli linke Braue	do.	38	20	rechte Braue: Penis	36 positiv	
				20	" prim. Druse	49	
				20	" Pr.-Affekt	negativ	
				20	"	42 positiv	
				20	"	30	nicht ganz sicher

In früheren, schon in Breslau gemachten Versuchen haben wir mehrmals feststellen können, daß schlecht und langsam abheilende Primäraffekte durch einige Injektionen von Salicyl-Quecksilber auffallend rasch verschwanden. In unseren neueren Versuchen wurden Tiere vom Anbeginn der Impfung an mit Sublimatinjektionen behandelt. Es zeigte sich aber, daß die gleichzeitige Zufuhr von Hg die Entwicklung der Primäraffekte absolut nicht aufhielt; sie entwickelten sich gerade so rasch und so typisch wie bei unbehandelten Tieren. Freilich kann man wegen der leicht auftretenden Stomatitis nicht sehr große Dosen Sublimat injizieren.

Aber auch die Generalisation des Virus und seine Verimpfbarkeit aus inneren Organen wird, wie es scheint, nicht beeinflusst. Es liegt darüber vor der Hand nur ein einziger, aber recht beweisender Versuch vor. Denn während es in manchen Fällen (siehe Tabelle IV) nicht gelang, von inneren Organen niederer Affen die Syphilis auf andere niedere Affen zu übertragen, erwies sich gerade die Milz und das Knochenmark eines solchen mit Quecksilber (31 mg Sublimat) vorbehandelten Tieres (99 Tage nach der Infektion) höchstwahrscheinlich infektiös. (M. cyn.

214.) — Selbstverständlich werden diese Versuche in weitestem Umfange fortgesetzt.

Analoge, mit subcutanen Jodipininjektionen angestellte Versuche sind noch nicht zum Abschluß gelangt. Vielleicht wird man auch eine andere Methode der Jodzufuhr wählen müssen, da die Verarbeitung des Jodipins im Tierkörper für unsere Versuche vielleicht zu langsam vor sich geht.

(Schluß folgt.)