Aus dem Pathologischen Museum der Universität in Berlin.

**Zum Problem der Resistenz der Syphilisspirochäten
und der Krankheitserreger überhaupt¹⁾.**

Von H. Ziemann.

Bei einer früheren Gelegenheit, bei einer Diskussion über Syphilisprobleme, sprach ich hier im letzten Winter die Meinung aus, daß die Syphilis und die Malaria, beide m. E. wohl die am meisten proteusartig verlaufenden Krankheiten, in gewissen Punkten der Pathologie und der Problemfragestellung Berührungspunkte aufwiesen. Diese Behauptung erfuhr hier damals Widerspruch. Schon die Erreger seien ja verschieden. Nun, diese Unterschiede kennt ja jeder Student. Trotzdem dürfte es, wie wir sehen werden, fruchtbar sein, beide Krankheiten vom Standpunkt der vergleichenden Pathologie aus zu betrachten, um dadurch auch neue Gesichtspunkte für die Therapie zu gewinnen. Weitere eigene Erfahrungen und die neueren Diskussionen über Syphilis, die sich an den Vortrag Fr. Lessers (vgl. D. m. W. 1921 Nr. 2 u. 3) angeschlossen, haben mich in dieser Meinung nur noch bestärkt.

In einem Vortrage „Ueber wichtige Probleme der modernen Malariaforschung“ in der Mikrobiologischen Gesellschaft, gehalten am 1. III. 1920 (vgl. B. kl. W. 1920 Nr. 28 u. 29), hatte ich vor allem das im Kriege und jetzt so außerordentlich wichtig gewordene Problem der Chininresistenz vieler Malariaerkrankungen ausführlich und vom Standpunkt der Vererbungslehre beleuchtet und daraus auch Schlüsse für die Richtigkeit der Therapie hergeleitet, die ich seit

¹⁾ Vortrag, gehalten in der Dermatologischen Gesellschaft zu Berlin.

jeder bei der Malaria vertreten habe, nämlich einer Therapie mit kräftigen, stoßweisen Dosen. Ich muß bezüglich aller Einzelheiten auf diesen Aufsatz verweisen.

Nun ist in den letzten Monaten auch bezüglich der Syphilis das Problem der Spirochätenresistenz hier gestreift worden. Aber eben nur gestreift. Der nähere Versuch einer Erklärung dieses Phänomens wurde auch von Fr. Lesser nicht gemacht. Er sagt nur ganz kurz, es käme bei dem Auftreten der Spirochätenresistenz vielleicht zu Gewöhnung der Spirochäten (Gifffestigkeit) oder zu Arsengewöhnung des Organismus. Auch wäre die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß sich durch das „Anbehandeln“ (d. h. anfangs kleine Dosen) die Spirochäten in Dauerformen (abgekapselte Ruheformen) umbildeten. Nun, das erstere hatte man schon viel früher auch von den Malaria-Parasiten behauptet. Die Mehrzahl der modernen Malariaforscher aber steht jetzt mit mir auf dem Standpunkte, daß es sich dabei um gewöhnliche, ungeschlechtliche, aber zur Zeit resistente Parasiten handelt, die nur zu gering an Zahl sind, um in inneren Organen oder im peripherischen Blute leichter entdeckt zu werden, und die nun in dem Kampfe zwischen den Immunkräften des Organismus und den Toxinen der Parasiten eine Art Schlummerdasein so lange führen, bis durch Minderung der Immunkräfte die Parasiten wieder die Oberhand gewinnen und es zum Rezidiv kommt. Ganz ähnlich stelle ich mir daher auch die Verhältnisse bei der Lues vor.

Selbstverständliche Voraussetzung bei dieser Erörterung ist natürlich, daß die verwandten Heilmittel von einwandfreier Beschaffenheit sind und daß deren Resorption im Organismus nicht gehindert ist.

Jedenfalls dürfte jeder, der, wie ich, Fälle von maligner Lues beobachtete, die eine fast absolute Resistenz gegen Hg aufwiesen, auch eine sehr hohe relative gegen Neosalvarsan, von der Wichtigkeit einer Lösung dieses Problems überzeugt sein.

Nun, meine Herren, lassen Sie mich das Problem bezüglich der Luesspirochäten in ähnlicher Weise analysieren, wie ich es bei der Malaria versucht habe, nachdem die ungeheure Zahl chronisch malarialer Feldzugsteilnehmer in Deutschland eine Frage von größter Bedeutung geworden war.

Wir haben zu fragen:

1. Können die Spirochäten evtl. durch den versteckten Sitz in gewissen Organen der Einwirkung der Heilmittel wie Neosalvarsan usw. entzogen werden?

2. Kann der menschliche Organismus unter gewissen Umständen selber an Hg oder Salvarsan bzw. seine Derivate gewöhnt werden, sodaß schließlich die genannten Mittel nur mangelhaft oder gar nicht mehr wirken? Wir lassen also hier zunächst unentschieden, ob das Neosalvarsan allein oder auch das Hg parasitrop wirkt.

3. Sind die Spirochäten selber in Fällen von Hg bzw. Salvarsanresistenz als der resistente Faktor zu bezeichnen?

Ad 1. Die Möglichkeit, daß in gewissen Organbezirken die Spirochäten nicht oder nur schwer organotrop beeinflusst werden können, ist zuzugeben. Wir sehen das ja scheinbar bei dem Krankheitsbilde der progressiven Paralyse, wenngleich auch hier einige Autoren eine Beeinflussbarkeit als möglich annehmen. Eine Analogie haben wir jedenfalls bei den Trypanosomenkrankungen des Zentralnervensystems, wo Atoxyl usw. von der peripherischen Zirkulation aus keine Beeinflussung des Prozesses ermöglicht, wahrscheinlich, weil das Atoxyl von der peripherischen Zirkulation aus gar nicht in das Zentralnervensystem aus mechanischen Gründen gelangen kann. Auch bei der Malaria kennen wir ja eine Anzahl von Fällen, wo Chinin zwar die Parasiten des peripherischen Blutes abtöten half, aber gegen die Parasiten in gewissen inneren Organen zuweilen völlig versagte. Ich verweise in der Beziehung auf meine Monographie (1) S. 364, sowie auf die Versuche Giemsa und Schaumanns (vgl. dort) über die Anspeicherung des Chinins in inneren Organen. Diese letzteren binden das Chinin in verschiedener Weise, sodaß dasselbe voraussichtlich nicht mehr direkt, oder, wie ich annehme, indirekt auf die Parasiten wirken kann.

Entsprechende experimentelle und chemische Untersuchungen über die Speicherung des Neosalvarsans in inneren Organen sind mir zur Zeit nicht bekannt.

Immerhin dürfte nach den bisherigen klinischen Erfahrungen, evtl. abgesehen von der durch Spirochäteninfektion des Zentralnervensystems bedingten progressiven Paralyse, die Möglichkeit ad 1 kaum eine Rolle spielen.

Ad 2. Bei der Malaria hatten Teichmann (2) und einige andere Forscher, wie Neuschloß (3) und Warburg (4), die These aufgestellt, daß bei ständig Chininisierten der Organismus weniger Chinin ausschied als bei Chinin Nichtgewöhnten und daß daher das Chinin bei letzteren weniger wirken könnte. Eine ähnliche Möglichkeit läge ja evtl. theoretisch auch bei den Hg- bzw. Salvarsan-Gewöhnten vor. Entsprechende experimentelle Untersuchungen darüber sind mir im Augenblick nicht bekannt. Jedenfalls konnten bei der Malaria Hartmann und Zila (5), Giemsa und Halberkann (6), Levy (7) und ich selber diese Angaben Teichmanns nicht bestätigen. Ich kann hier die übrige, über diesen Gegenstand entstandene Literatur unmöglich erneut auführen.

Immerhin ist doch die Frage berechtigt, ob nicht, wenigstens in vielen Fällen von scheinbarer Spirochätenresistenz, der infizierte Organismus selber direkt oder indirekt eine Rolle spielt durch Minderung seiner Immunkräfte bzw. Minderung der Reaktionsfähigkeit seiner geschwächten Körperzellen. Bei der Erörterung der Malaria konnte ich z. B. darauf hinweisen, daß seinerzeit in Kamerun die

mir anvertraute europäische Bevölkerung bei Anwendung meiner 4tägigen 1 g-Chininprophylaxe und kräftiger Therapie gleich bei den ersten Anfällen sich durchschnittlich ausgezeichnete Gesundheit erfreute, während nach dort deportierte Hottentotten, die an Unterernährung und viel an Bronchial- und Darmkatarrhen litten, trotz täglich 1–2 g Chinin an schwersten Fiebern erkrankten. Man kann diese Beispiele noch vermehren. Andererseits kann man bei schwer unterernährten, gegen Malaria aber relativ immunen eingebornen Negeren nach Chinin, z. T. auch ohne Chinin, die Malaria schneller ausheilen sehen als bei Europäern.

Bei der Syphilis habe ich zuweilen den Eindruck gehabt, daß Individuen, die durch irgendwelche Einflüsse geschwächt waren, einen besonders hartnäckigen Verlauf der Lues zeigen konnten. Andererseits kann man aber auch bei manchen denkbar gutemährten Lueskranken eine enorme Resistenz der Spirochäten gegen die Behandlung (wenigstens gegen Hg) beobachten. Meine eigenen, oben erwähnten resistenten Fälle gehörten dazu. Man wird in solchen Fällen evtl. künftig den Komplementgehalt des Blutes beobachten müssen. Jedenfalls wird wohl in der Mehrzahl der Fälle die Bildung der allgemeinen Schutzkräfte des Organismus abhängig sein von der Ernährung, während die Bildung der spezifischen Abwehrstoffe, evtl. z. T. auch unabhängig von der Nahrung, durch den infizierten Organismus erfolgt.

Es würde also in den Fällen von hartnäckigem Krankheitsverlauf immer noch zu prüfen sein, ob dieser allein durch das Fehlen der allgemeinen bzw. spezifischen Immunkräfte zu erklären ist.

3. Viel wichtiger und häufiger vorkommend erscheint mir die Möglichkeit, daß in solchen Fällen die Spirochäten selber das resistente Moment darstellen. Hier aber ergeben sich wieder zwei Möglichkeiten.

a) Kommt es zu dieser Resistenz der Spirochäten durch ungenügende Behandlung im Beginn derselben infolge Gewöhnung an das Mittel? Dann aber hätten wir durch Gewöhnung entstandene resistente Modifikationen der Luesspirochäten vor uns, die nach der neuen Vererbungslehre aber ihre neu gewonnenen Eigenschaften nicht auf ihre Nachkommen vererben könnten. Damit aber scheint die Erfahrung mancher Praktiker in Widerspruch zu stehen, wonach das Virus resistenter Luesfälle bei Neuinfektionen meist wieder resistente Fälle erzeugen hilft. Ich erinnere mich zum Beispiel, wie außerordentlich übel beleumundet früher während meiner Marinezeit die Kapstadt- und die Schanghai-Lues war. Es handelte sich dort um Lues, die, ohne jede Einwirkung, Ueberwachung und Behandlung durch die englische Polizei, sich ungehemmt entwickeln konnte.

Die generelle Frage der „Vererbung erworbener Eigenschaften“ hat neuerdings Hart (8), allerdings im Gegensatz zu der modernen Anschauung, wonach eine solche Vererbung nicht möglich ist, im positiven Sinne zu beantworten gesucht. Indes macht auch er ja die Beeinflussung des Keimplasmas der Zelle, mit anderen Worten die Umwandlung der Zelle durch äußere Umstände, von der länger dauernden Einwirkung äußerer Reize abhängig. Bei einer derartigen Vorstellung könnte man aber schwerlich an die Möglichkeit einer Umwandlung der Spirochäten durch wenige Salvarsandos denken.

b) Die zweite Möglichkeit ist die, daß bei der Syphilis ganz ähnliche Verhältnisse liegen, wie, nach der zuerst von Baur (9) ausgesprochenen Ansicht, bei der Malaria, wonach die einzelnen Malaria-Parasitenrassen ungleich widerstandsfähig sind gegen Chinin, und daß durch falsche Chininbehandlung eine schon bestehende, sehr resistente Rasse reingezüchtet werden kann.

Wir wissen ja durch die neue Vererbungslehre, daß die verschiedenen Individuen derselben Spezies, möge es sich um Tiere oder Pflanzen handeln, sich trotz aller scheinbaren, sonstigen völlig morphologischen Gleichartigkeit durch ihre vererbten, speziellen Erbmerkmale unterscheiden, ja, daß sich sogar die roten Blutkörperchen von Geschwistern hinsichtlich ihres Verhaltens gegenüber der Agglutination unterscheiden können. Wir dürfen dieses Grundgesetz wohl mit vollem Recht auch auf die Luesspirochäten (wie natürlich auf alle anderen Krankheitserreger, z. B. auch auf die Rekurrensspirochäten) anwenden. Wir können dann in dem Gewimmel der verschiedenen Luesspirochäten in einem Ulkus darum solche Sippen annehmen, die den Erbfaktor der Hg- oder Salvarsanresistenz zeigen, die wir also mit r (resistent) bezeichnen wollen, während andere nicht resistent sind und daher den Charakter nr haben sollen. Beide würden sich in reinen Linien vererben, bei denen also immer wieder der Erbfaktor r oder nr zutage tritt. Dabei sei aber gleich bemerkt, daß wir, wenigstens bei Primäraffekten, wohl kaum mit absoluten Resistenzgraden zu rechnen haben, ebensowenig wie bei Malaria. Der Begriff der Virulenz und der Resistenz braucht bei dieser Betrachtung sich nicht zu decken, dürfte es aber doch wohl in der Mehrzahl der Fälle tun. Außerdem werden wir bei der Vererbungslehre noch mit dem Vorhandensein von Bastardlinien zu rechnen haben, die sowohl den Erbfaktor r wie nr aufweisen.

Ob nun die Resistenz bedingt ist durch das Fehlen von Rezeptoren gegen Hg oder Salvarsan oder durch Ueberfluß von Rezeptoren, weshalb die Spezifika infolge Abgefangenwerdens der zu vielen Rezeptoren unwirksam würden, hätte zunächst für uns weniger Interesse. Geben wir nun schwache parasitrope Dosen gleich im Anfange, dürfen wir hoffen, die nr-Linien zu vernichten, aber nicht die Bastardlinien (r, nr) und die r-Linien. Da nun die Bastardlinien nach dem

Gesetze der Vererbungslehre wieder sich aufspalten in r-, rnr- und nr-Linien, müssen bei weiterer Fortsetzung dieser Therapie schließlich nur noch die r-Linien übrigbleiben.

Meine Herren! Diese Erklärung, die bei der Malaria die Vererbungslehre mit den klinischen neueren Erfahrungen in glücklichster Weise verknüpfte und die hoffentlich für immer mit den kleinen, verteilten Dosen für die Mehrzahl der Fälle aufräumen wird, dürfte m. E. auch nutzbar zu machen sein für die Syphilisforschung.

Ich stehe also hier, nur auf Grund neuer Erwägungen, auf dem Standpunkte von Fritz Lesser, daß an sich kleine Dosen Neosalvarsan im Prinzip abzulehnen sind. Selbstverständlich muß man m. E. in der Behandlung bei einem derartig differenten Mittel zunächst individualisieren und bei der ersten Injektion mit einer schwächeren Dosis, 0,45 Neosalvarsan bei Erwachsenen, ausprobieren, ob das Mittel überhaupt vertragen wird. Diese Individualisierung der Behandlung habe ich bei der Malaria schon seit Jahren immer wieder betont. Als mittlere Dosis für einen Erwachsenen im Gewicht von 60–75 kg wähle ich 0,6 Neosalvarsan alle 5–8 Tage, 8–10mal, und höre bei jeder heftigeren Reaktion sofort auf. Ich glaube bestimmt, daß ein erheblicher Teil der Salvarsan-Unglücksfälle vermeidbar wäre, wenn man weniger die Spirochäten töten als den kranken Menschen heilen wollte und wenn man überhaupt prinzipiell die Dosierung von dem Gewicht und damit der Blutmenge und von dem Kräftzustande des Patienten abhängig machte, ferner langsamer injizierte, als vielfach geschieht. Ich habe bei vielen Hunderten von Injektionen wegen Malaria und Syphilis bei dieser Methode noch keine schweren Salvarsan zufälle erlebt.

Meine Anschauung steht auch nicht in Widerspruch zu der Tatsache des Vorkommens von Spontanheilungen und der Heilung mancher Syphilisformen unter Anwendung nur geringer Mengen von parasitropen Mitteln. (Wir haben auch bei der Malaria nicht selten Fälle, bei denen $\frac{1}{2}$ g Chinin für längere Zeit die Patienten frei von Anfällen halten kann.)

Man muß in solchen Fällen annehmen, daß entweder von Anfang an resistente Formen nicht oder nur in spärlichen Mengen in dem Gemenge der verschiedenen Parasitensippen vorkommen, oder aber, daß die allgemeinen bzw. spezifischen Schutzkräfte des infizierten Organismus allein mit den Spirochäten fertig werden.

Gewiß sind die eben dargelegten Anschauungen für die Lues-spirochäten zunächst noch Theorie. Aber ohne anfängliche Theorie ist ja eine experimentelle Forschung gar nicht möglich. Im übrigen ist ja theoretisch die Möglichkeit einer experimentellen Nachprüfung durchaus gegeben. Wir verfügen über die Technik der Reinkultur der Spirochaete pallida. Dann müßte auch möglich sein, ebenso, wie wir ein einzelnes Bakterium weiterzüchten können, eine einzelne Spirochaete pallida weiterzuzüchten und damit auch Spirochäten aus resistenten Spirochätenrassen. Damit wäre auch die Züchtung reiner, resistenter Spirochätenlinien möglich, die das Erbmerkmal der Resistenz auch auf ihre Nachkommen übertragen. Das Experimentum crucis ergibt sich dann ebenfalls theoretisch bei Paralytikern. Ob die Spirochäten der „originären Kaninchensyphilis“ hier weiter helfen können, müssen weitere Untersuchungen lehren. Es ist ja schade, daß bisher über evtl. sekundäre und vor allem tertiäre Stadien dieser Krankheit, die zu der Syphilis des Menschen vielleicht doch einige gewisse Beziehungen hat, noch nichts Näheres bekannt ist. Man hatte aber, als ich, unabhängig und gleichzeitig mit Castellani, den Erreger der Frambösie nach F. Schaudinns vorheriger privater Mitteilung seiner Entdeckung der Spirochaete pallida suchte und fand, auch noch keine Kenntnis der tertiären Frambösieformen und fand sie später ebenfalls.

Jedenfalls würde ich dringend empfehlen, sowohl bei echter Affen-, wie bei Kaninchensyphilis den Versuch zu machen, eine Resistenzsteigerung und Züchtung resistenter Spirochäten zu erzielen.

a) durch Minderung der allgemeinen Immunkräfte der Tiere (z. B. durch Unterernährung, Blutentziehung usw.),

b) indem man einerseits die Dosis maxima tolerata des Salvarsans ausfindig macht, die schnelle Heilung der Infektion erzielt, anderseits mit diesen Dosen immer weiter heruntergeht bis zu Dosen, die nur noch schwache, aber keine sicheren therapeutischen Wirkungen hervorrufen.

Man könnte dann nach den obigen Darlegungen hoffen, resistente Spirochätenformen künstlich heranzuzüchten und bei geeignetem, jederzeit beschaffbarem Tiermaterial zu verwerten.

Von ähnlichen Gesichtspunkten ausgehend, wären auch die Beziehungen des sogenannten biliösen Typhoids, der besonders böartigen Rekurrens, zu den gewöhnlichen Rekurrensspirochäten zu bearbeiten. Ich habe nur in ganz kurzen Umrissen diese ebenso theoretisch wie praktisch wichtigen Probleme skizziert. Sache weiterer experimenteller und vergleichender Forschung in Arbeitsstellen mit genügenden Mitteln wird es sein, diese Theorien evtl. zu beweisen. Sie wird jedenfalls auch Aufschluß geben über die bekannte „Umwandlung“ mancher Krankheitskeime infolge Aenderung der Nährböden bei künstlicher Kultur, wodurch die Ausschaltung bzw. Begünstigung und Reinzüchtung gewisser Rassen in einer bestimmten Spezies begünstigt wird. Vergleiche z. B. die „Umwandlungen“ von Streptokokken der Viridansgruppe auf gewissen Nährböden.

Meiner festen Ueberzeugung nach wird es bei dieser Betrachtungsweise, vom Standpunkte der Vererbungslehre ausgehend, auch noch am ehesten möglich sein, in die vielfach noch so geheimnisvolle Mechanik der Epidemiologie der Infektionskrankheiten einzudringen

und so Aufschlüsse zu gewinnen über das An- und Abschwollen mancher Epidemien und den sogenannten Genius loci.

1. Die Malaria und das Schwarzwasserfieber, Menses Hb. d. Tropenkrkh. 1918, 5. Leipzig. — 2. D. m. W. 1917 Nr. 35. — 3. M. m. W. 1917 Nr. 37. — 4. M. m. W. 1918 Nr. 39. — 5. M. m. W. 1917 Nr. 50. — 6. D. m. W. 1917 Nr. 48. — 7. Beih. z. Arch. f. Schiffsh. u. Trop. Hyg. 29 Beih. 4. — 8. B. kl. W. 1920 Nr. 28. — 9. Einführung in die experimentelle Vererbungslehre. Berlin 1920 4. Aufl.