

Tierexperimentelle Untersuchungen an Recurrensspirochäten.

Von
G. Henning.

(Aus der Psychiatrischen und Nervenkl. der Universität Breslau [Direktor: Geh. Med.-Rat. Prof. Dr. R. Wollenberg] und dem anatomischen Laboratorium der Psychiatrischen Klinik der Universität Heidelberg [Laboratoriumsvorstand: Prof. Dr. G. Steiner].)

Mit 19 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. November 1921)

Über das Zentralnervensystem bei Recurrens und die Beziehungen der Recurrensspirochäten zu ihm ist wenig bekannt. Die Schwere des klinischen Bildes sowie eine Reihe von Beobachtungen, die, zum Teil aus dem vergangenen Kriege stammend, neben den gewöhnlichen schweren allgemeinen Hirnerscheinungen von meningealen Symptomen, schlaffen Lähmungen im Bereich verschiedener Nerven, Pyramiden-symptomen u. a. berichten, lassen die Möglichkeit zum mindesten nicht ausgeschlossen erscheinen, daß es sich bei den Affektionen des Nervensystems um mehr handeln könne als nur um Intoxikationserscheinungen. Es sei in diesem Zusammenhang auch hingewiesen auf den von Plaut und Steiner geführten tierexperimentellen Nachweis des regelmäßigen Übertritts der Recurrensspirochäten in den Liquor. Das Bestehen einer etwaigen „Neurotropie“ der Recurrensspirochäten, das biologische Verhalten der Spirochäten im Nervensystem bedarf noch der exakten Untersuchung. Die Frage, ob die Spirochäten die Blutbahn zu verlassen oder gar in Körperzellen einzudringen vermögen, ist vielfach — nicht immer mit dem gleichen Ergebnis — geprüft worden, doch nie speziell vom nerven-anatomischen Gesichtspunkt aus; die bisherigen Untersuchungen stützten sich vor allem auf Befunde in den Bauch- und Brustorganen und im Knochenmark.

Auch vergleichend-anatomisch lassen sich von dem Studium der Recurrensspirochäten wichtige Aufschlüsse erwarten. Die in vielem sehr abweichenden klinischen Äußerungen anderer Spirochätosen warnen zwar davor, allzu enge Parallelen zwischen Recurrensspirochäten und anderen Spirochäten zu ziehen, dürfen aber nicht davon abhalten, biologische Ähnlichkeiten weiter zu verfolgen und diese nach Möglichkeit zu klinischen Ähnlichkeiten in Beziehung zu setzen. In erster Linie verlangen die weitgehenden Ähnlichkeiten, welche die Unter-

gangsformen der Recurrensspirochäten mit denen der Pallida haben, eine Auswertung. Um dies vergleichende Studium nutzbringend zu machen, muß zuvor die Entwicklungsgeschichte der Untergangsformen geklärt sein. Diese Forderung, der bisher wenig Genüge getan ist, setzt allerdings weitausholende systematische Untersuchungen voraus, die auf die Anwendung tierexperimenteller Methoden hindrängen. Die Verwendung von Versuchstieren gestattet außerdem, die Untergangsformen der Spirochäten in bequemer Weise zu beeinflussen und chemotherapeutische Einwirkungen an ihnen zu studieren. Es liegt auf der Hand, daß das entwicklungsgeschichtliche Studium der Recurrensspirochäten ungleich aussichtsreichere Bedingungen bietet als Untersuchungen an Pallidae. Das streng anfallsweise Auftreten und die kurze Dauer der Recurrensattacken gibt von vornherein einen Fingerzeig, daß hier am ehesten eine zeitlich geordnete Aufeinanderfolge der Untergangsstadien erwartet werden darf und sich gesetzmäßige Beziehungen zwischen den einzelnen Spirochätenformen und den einzelnen Krankheitsstadien werden auffinden lassen. Auch praktische Erwägungen sprechen für die Verwendung von Recurrensspirochäten bei entwicklungsgeschichtlichen Spirochätenuntersuchungen: Als Versuchstiere lassen sich die hierzu vorzüglich geeigneten weißen Mäuse benutzen, deren Anschaffung und Unterhaltung in der notwendigen großen Menge weniger ernsten Schwierigkeiten begegnet, als das für andere Tiere gilt.

Im folgenden wird der Versuch unternommen, die Untergangsformen der Recurrensspirochäten entwicklungsgeschichtlich zu erfassen und, soweit möglich, bestimmte Untergangsformen mit bestimmten Krankheitsstadien in Beziehung zu setzen. Diese Aufgabe schließt gleichzeitig weitere in sich: Es wird auf verschiedenartiges Verhalten der Spirochäten in verschiedenen Organen zu achten sein, auf die Möglichkeit eines Austretens aus den Gefäßen, auf die Art ihrer Abräumung, ihres Verbleibs im Intervall und Wiederauftauchens im Relaps. Ferner sollen die Veränderungen geschildert werden, welche die Spirochäten unter Salvarsanbehandlung erkennen lassen. Zum Schluß finden die im Zentralnervensystem anzutreffenden pathologisch-anatomischen Veränderungen Berücksichtigung.

Versuchsanordnung. Es wurden weiße Mäuse, die mit dem Hamburger afrikanischen Recurrensstamm (*Spirochaeta Duttoni*) geimpft waren, zur Anlage eines Passagenstammes verwendet¹⁾. Die

¹⁾ Die Möglichkeit zu diesen umfangreichen Versuchen verdanke ich dem großen Entgegenkommen der Heidelberger Psychiatrischen Klinik, in der die Tierversuche angestellt wurden; dem Leiter des Laboratoriums, Herrn Prof. Steiner, möchte ich an dieser Stelle nochmals meinen Dank für sein überaus förderndes Interesse aussprechen.

Impfung von Maus zu Maus erfolgte in der gebräuchlichen Weise, indem dem kranken Tier etwas Schwanzblut entnommen wurde, das, mit physiologischer Kochsalzlösung vermengt, intraperitoneal weiter verimpft wurde. Es gelangten auf diese Weise über 80 Mäuse und einige weiße Ratten zur Verarbeitung. Die Spirochätenbefunde im Blut wurden täglich im Dunkelfeld geprüft und die Tiere in verschiedenen Stadien der Krankheit getötet, so daß aus jedem Krankheitsstadium reichliches Untersuchungsmaterial zur Verfügung stand. Die Organe wurden sofort herauspräpariert und noch lebenswarm in die Fixierungsflüssigkeit verbracht. Zu Kontrollzwecken wurden auch die Organe gesunder Mäuse herangezogen.

Bezüglich des klinischen Krankheitsverlaufs verweise ich auf die einschlägigen Darstellungen. Bei meinen Mäusen traten die Spirochäten in der Regel 1–2 Tage nach der Impfung, bisweilen erst am 3.–7. Tag im Dunkelfeld auf. Sie ließen sich durchschnittlich etwa 4 Tage lang im peripheren Blut nachweisen, auf der Höhe der Krankheit gewöhnlich in erheblicher Zahl, oft 40–50 in jedem Gesichtsfeld. Das erste Intervall dauerte 1–3 Tage, selten länger, der erste Relaps durchschnittlich 2–3 Tage; die Spirochätenzahl war im Relaps bedeutend geringer als auf der Höhe des ersten Anfalls. Die weiteren Intervalle wurden etwas länger, die Relapse oft kürzer und spirochätenärmer. Über den dritten Relaps hinaus konnte ich Spirochäten im peripheren Blut nicht nachweisen. Die Tiere reagierten auf die Infektion nicht immer in gleicher Weise. Einige Mäuse, darunter vorwiegend unausgewachsene, gingen zugrunde, mitunter erst nach Überstehen des ersten oder weiterer Anfälle. Bei einer Maus gelang $3\frac{1}{2}$ Monate nach Beginn einer — allerdings nicht sehr schweren — Recurrens-erkrankung eine kräftige Reinfektion.

Entwicklungsgeschichte des Spirochätenuntergangs bei Recurrens.

Trotzdem sich zahlreiche Arbeiten mit der Morphologie und Biologie der Recurrensspirochäten beschäftigt haben, ist über viele und entscheidende Punkte bisher noch keine Einigkeit erreicht. So stehen sich bezüglich der Deutung der verschiedenen Formen noch sehr widersprechende Ansichten gegenüber, die Art der Vermehrung ist noch nicht endgültig geklärt, über die Möglichkeit des Eindringens in Körperzellen finden sich widersprechende Angaben, die Rolle der Phagocyten wird verschieden aufgefaßt, die Verhältnisse während der Intervalle bedürfen noch weiterer Aufklärung, es mangelt an umfassenden Untersuchungen über verschiedenes Verhalten der Spirochäten in den verschiedenen Organen und zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung. Vor allem interessiert hier das Nervensystem, dessen Beteiligung an

der Erkrankung nach der parasitologischen und der anatomischen Seite hin noch der systematischen Erforschung harrt.

Die Lebenduntersuchung der Spirochäten im Dunkelfeld ist nicht imstande, auf die angeschnittenen Fragen die letzte Antwort zu geben. Mit der zitternden Unruhe und eiligen Fortbewegung der lebenden Spirochäten verträgt sich schlecht ein sorgfältiges morphologisches Studium, sie kann außerdem durch die rasch wechselnden Lichtbrechungen falsche Verhältnisse vortäuschen, wie lichtbrechende Körnchen in den Spirochäten; die Dunkelfelduntersuchung übersieht leicht die unbeweglichen, zugrunde gehenden Parasiten, vermag morphologisch veränderte Spirochäten und Spirochätenteile nicht exakt von Gebilden anderer Herkunft zu unterscheiden, gibt vor allem keine Anschauung von den Beziehungen der Spirochäten zu den Geweben.

Die Untersuchungen am histologischen Schnitt umgehen diese Unzulänglichkeiten. Sie dürfen sich freilich nicht mit den Zufälligkeiten mehr oder weniger willkürlich herausgegriffener Zustandsbilder zufriedengeben, wie es vielfach geschehen ist. Seine volle Leistungsfähigkeit erreicht das histologische Verfahren erst, wenn es in streng systematischer Weise alle Stadien der Krankheit berücksichtigt und die entwicklungsgeschichtlichen Beziehungen zur Richtschnur nimmt.

Das reiche anatomische Untersuchungsmaterial, das mir aus allen Krankheitsstadien zur Verfügung stand und die einzelnen Bilder der fortschreitenden Erkrankung in nahezu lückenloser Folge aneinanderezureihen gestattete, bot günstige Voraussetzungen, die Wandlungen der Spirochäten im Tierkörper fortlaufend zu verfolgen und lokalisationstischen Gesetzmäßigkeiten nachzugehen.

Der Schilderung seien einige allgemeine Feststellungen vorangestellt. Die Spirochäten treten im histologischen Bild in einer beim ersten Blick geradezu verwirrenden Mannigfaltigkeit auf, indem die verschiedenen Formen des Werdens und Vergehens scheinbar regellos gleichzeitig nebeneinander vorkommen. Schon frühzeitig ist neben wohl erhaltenen Exemplaren eine Menge verschieden weit fortgeschrittener Untergangsformen anzutreffen. Die Übersicht wird noch weiter erschwert, indem die verschiedenen Spirochätenformen in den verschiedenen Organen und Organsystemen kein einheitliches Verhalten zeigen. Aber wenn wir auch nicht hoffen dürfen, die einzelnen Spirochätenformen reinlich getrennt nach einzelnen Krankheitsstadien vorzufinden, so gelingt es doch einem sorgfältigen Vergleichen von Bildern nach chronologischen Gesichtspunkten, gewisse Formen herauszuheben, die für die einzelnen Krankheitsstadien als maßgebend bezeichnet werden dürfen. Die im jeweiligen Krankheitsstadium vorherrschenden Formen pflegen zwar über die Gesamtsumme der übrigen gleichzeitig anzutreffenden Gebilde nicht immer zu überwiegen, treten aber doch bei

Vergleichen mit Schnitten aus früheren und späteren Stadien genügend hervor, um dem Bilde den Stempel aufzudrücken und ihrerseits Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der Krankheit zu erlauben. Wenn die folgende Darstellung sie im Interesse der entwicklungsgeschichtlichen Linie in etwas schematischer Weise noch schärfer in den Vordergrund rückt, so wird damit also den Tatsachen, soweit sie für die vorliegende Aufgabe von Belang sind, keine Gewalt angetan.

Der eben angedeutete Formenreichtum tritt ganz besonders in Milz und Leber hervor. Er erklärt sich nicht so sehr aus dem gehäuften Auftreten der Parasiten gerade in diesen Organen, als daraus, daß der Untergang der Spirochäten hier in morphologisch nicht einheitlicher Weise vor sich geht. Werden zunächst einige feinere Abweichungen außer Betracht gelassen, so können hier morphologisch zwei getrennt nebeneinander herlaufende Hauptlinien der Entwidlung bzw. des Untergehens unterschieden werden: Im einen Fall geht die Spirochäte Verschlingungen ein, die Schlingenteile legen sich aneinander, verschmelzen und ergeben verschiedenartig geformte plumpe Gebilde, die äußerlich oft kaum mehr eine Ähnlichkeit mit den gewöhnlichen Spirochäten aufweisen; sie zerfallen schließlich in grobe Bruchstücke und unregelmäßige Körner. Im anderen Fall bleibt die Spirochäte bis zuletzt als solche gut kenntlich, verrät ihre Schädigung durch Zerfall in kleinere Teile, zeigt außerdem häufig ungleichmäßige Impiägnierung und Windungsanomalien. Die Längsachse der Spirochäte erfährt keine stärkere Umbiegung, Verschlingungen und Verklebungen bleiben gänzlich aus.

Die Elemente dieser beiden Formenreihen seien einander gegenübergestellt als Einrollungsformen und geradachsige Formen. Mit diesen Bezeichnungen sind die zwei Untergangsreihen zwar nicht scharf und erschöpfend charakterisiert. Bei den „Einrollungsformen“ ist das Einrollen nur die Vorbereitung zu weiteren Veränderungen, die sich als Verklebungen und Zerfall in unregelmäßige Fragmente darstellen; der Ausdruck wurde jedoch gewählt, um eine bisher vielfach übliche Bezeichnung nicht durch eine neue zu ersetzen. Die „geradachsigen Formen“ werden so benannt, um den augenfälligsten Gegensatz zu der anderen Reihe zu erfassen; in diesem Sinne erscheint die gewählte Benennung zweckmäßig, obwohl die hierunter fallenden Formen keinen streng geradachsigen Verlauf zu zeigen brauchen; das Entscheidende ist, daß ihre Längsachse keine stärkeren Abbiegungen aufzuweisen pflegt und vor allem niemals Verschlingungen und Verklebungen bildet, ganz im Gegensatz zu den Einrollungsformen.

Diese scharfe begriffliche Trennung wird durch die Feststellung veranlaßt, daß die geradachsigen Formen überall in den Venen und Capillaren des Tierkörpers vorkommen, die Einrollungsformen hingegen nahezu ausschließlich in den feinsten Gefäßräumen der Leber

und Milz. Auch in den Nierencapillaren und im Knochenmark begegnet man ihnen ab und zu, doch nicht in anderen Systemen und Organen, etwa dem Zentralnervensystem. Die Capillaren der bezeichneten Organe, speziell der Leber und Milz, nehmen also eine Sonderstellung ein, indem hier und nur hier beide Formenreihen nebeneinander herlaufen, zu äußerst vielgestaltigen Bildern führend. Mustert man also etwa einen Leberschnitt, so findet man die Lebercapillaren angefüllt mit geradachsigen und Einrollungsformen, während in überaus sinnfälligem Gegensatz hierzu die *Venae centrales* nur geradachsige Exemplare aufweisen. Diese Beobachtung macht es notwendig, die Befunde in den Venen und Capillaren in der Darstellung gesondert zu behandeln.

Mit der Schilderung der geradachsigen, ubiquitären Untergangsformen beginnend, lege ich aus praktischen Gründen die Verhältnisse in den Lebervenen der Beschreibung zugrunde. Die Leber liefert verhältnismäßig klare und übersichtliche Levaditibilder mit gutem Hervortreten der Gefäßanordnungen und ist, ebenso wie die Milz, wesentlich spirochätenreicher als die übrigen Organe.

Zu Beginn des ersten Anfalls, wenn die Dunkelfelduntersuchung des Blutes die ersten Spirochäten erkennen läßt, werden sie auch in Schnittpräparaten überall in den Körpervenen in spärlicher Anzahl angetroffen. Es sind — in Übereinstimmung mit den im Dunkelfeld zu machenden Beobachtungen — vielfach etwas kleinere Exemplare mit ziemlich regelmäßigen Windungen und annähernd gerader Längsachse (Abb. 1a). Besonders lange Exemplare zeigen bisweilen in der Mitte einen zarteren Abschnitt, der als dünne Plasmabrücke die beiden Hälften verbindet. Es handelt sich hier offenbar um Teilungsformen. Hin und wieder finden sich Spirochäten, die ein rundes, seiten- oder endständiges massives Knöpfchen tragen (Abb. 1b). Mit weiter fortschreitender Erkrankung treten die Spirochäten immer zahlreicher auf, es sind durchschnittlich etwas größere und stärkere Exemplare mit bis zu zehn Windungen und mehr (Abb. 2a). Die genannten Formen sind aus der Literatur hinreichend bekannt, so daß sie nicht weiter beschrieben seien (Abb. 1 u. 2). Die Vermehrung ist am stärksten in den Venen der Milz und Leber, schon vor dem Höhepunkt der Krankheit sind hier in jeder Vene zahlreiche Spirochäten anzutreffen. Absterbeerscheinungen treten noch kaum hervor, sie setzen erst mit der Krisis deutlich ein: Die Spirochäten zeigen nun durchgehend Neigung zu Agglomerationen und zu morphologischen Veränderungen. Die Agglomerationsbilder sind immer die gleichen, indem mehrere Spirochäten sich in ihren Längsachsen nebeneinander legen, so daß ihre Körper in großer Ausdehnung wie verklebt erscheinen. So entstehen Zöpfe von Spirochäten, die bisweilen, wenn sich eine weitere Gruppe in der Längsrichtung anschließt, fischzugartige Formationen annehmen können

(Abb. 2b). Handelt es sich, wie das oft der Fall ist, nur um zwei Exemplare, die ganz exakt zur Deckung kommen, so daß sich nirgends, auch nicht an den Endabschnitten, ein getrennter Verlauf mehr erkennen läßt, so kann ein Anlaß zur Verwechslung mit doppelkonturierten Exemplaren gegeben sein. Neben dieser Neigung zur Agglomerierung kommt es von der Krankheitshöhe ab, namentlich aber bei noch weiter fortgeschrittener Krankheit, zu morphologischen Veränderungen anderer Art, die sich an isoliert liegenden Exemplaren studieren lassen. Ein beträchtlicher Teil der Spirochäten behält seinen gewundenen Verlauf und zerfällt allmählich, ohne sonstige Veränderungen erkennen zu lassen, in Bruchstücke verschiedener Größe, die ihrerseits immer noch typische Windungen, normales Kaliber und gute Silberimprägnierungen zeigen (Abb. 4a). An anderen Spirochäten fallen Windungsanomalien auf; die anfangs regelmäßig steilen Windungen verflachen sich in einem oder mehreren Abschnitten der Spirochäte oder in ihrem ganzen Verlauf. Ausgesprochene Formen rectilignes sind jedoch nicht häufig (Abb. 2c). Wieder andere Exemplare zeigen eigenartige Unregelmäßigkeiten der Silberimprägnierung. So behalten etwa nur eine oder einige wenige Windungen ihre tiefschwarze Farbe, der übrige Spirochätenkörper hat seine Imprägnierbarkeit verloren und zeigt eine dunkelbraune bis hell bernsteingelbe Farbe. Besonders häufig bleiben die Endabschnitte schwarz, doch können auch beliebige andere Abschnitte bevorzugt sein (Abb. 3a). In der Literatur finden sich derartige Spirochäten auch als Teilungsformen wiedergegeben, doch vermag diese Auffassung wenig zu überzeugen. Die klassen Strecken des Spirochätenfadens, welche die schwarzen Abschnitte oft um das Vielfache an Länge übertreffen, lediglich als verbindende Plasma-
brücken anzusehen, scheint doch etwas gezwungen, wenn auch die Möglichkeit solcher atypischer Teilungsvorgänge nicht in Abrede gestellt werden soll.

Neben diesem streckenweisen Restieren der Imprägnierung gibt es auch ein unregelmäßigeres. Hier haben nur kleinste Teile in Gestalt von schwarzen Körnchen oder Strichchen ihre normale Färbbarkeit bewahrt, die Spirochäte sieht aus, als sei sie mit feinsten schwarzen Körnchen besetzt (Abb. 3b). Sowohl bei Formen rectilignes als auch bei gewundenen Spirochätenformen kommen ungleichmäßige Imprägnierungen vor, und die Windungsanomalien sowie die ungleichmäßigen Schwärzungen können sich in verschiedenartigen Kombinationen an einem und dem selben Exemplar zusammenfinden. Oft bevorzugen die schwarzen Körnchen die Umschlagstellen der Spirochätenwindungen, wodurch die Spirochäten ein etwas eckig-zickzackartiges Aussehen gewinnen können (Abb. 3b). Bei noch weiter fortgeschrittener Veränderung lassen sich die abgebläuten Spirochätenabschnitte gar nicht



Abb. 4.



Abb. 3.



Abb. 2.



Abb. 1.

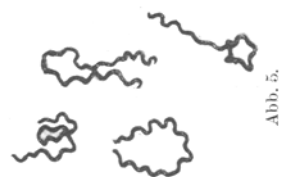


Abb. 5.



Abb. 6.

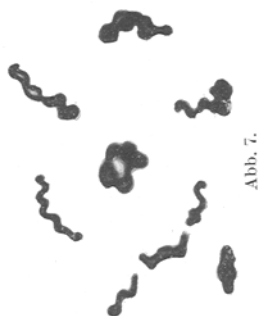


Abb. 7.

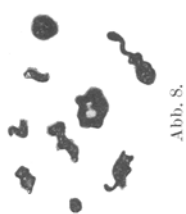


Abb. 8.



Abb. 16.



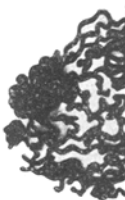
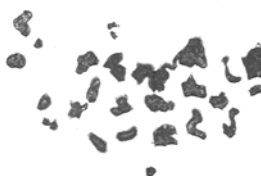
Abb. 17.



Abb. 11.



Abb. 13.



Erläuterung der Abbildungen.

Die Abbildungen sind Tusche-Pluselzeichnungen, mit Hilfe des Abbeschen Zeichenapparats nach Levaditi- und Jähnelbildern hergestellt, bei homolog. Immersion $1\frac{1}{2}$ und Komp. Okular 12 Zeiss. Die Abbildungen 1–4 stellen die geradachsige Untergangsreihe dar, die Abbildungen 5–8 die Einrollungsreihe. Die Salvarsanformen sind nicht für sich zusammengestellt, da ihre Morphologie nicht prinzipiell zu trennen ist von derjenigen der gewöhnlichen Untergangsformen. Die geradachsigen Exemplare sind verschiedenen Organen, z. T. auch dem Gehirn, entnommen. Von jedermaliger Angabe des betr. Organes ist z. T. abgesehen, der Herkunftsort dieser Spirochäten ist für ihre Morphologie belanglos. Die Einrollungsformen entstammen den Lebercapillaren.

Abb. 1. Normale Spirochäte (*a*) und Spir. mit selbstständigem Kugeln. — Abb. 2. Zwei typische große Spirochäten (*a*) auf der Höhe der Krankheit; Agglomerationsbild aus Lebereine (*b*) in der Krankheitskrise; forme rectiligne (*c*) aus derselben Zeit. — Abb. 3 zeigt verschiedene mangelhaft imprägnierte Untergangsformen aus der absteigenden Krankheitszeit; einige Exemplare entstammen Salvarsanmüssen. Auf das Nähere ist im Text verwiesen. — Abb. 4 stellt Bruchstücke vollkommen und unvollkommen geschwärzter Spirochäten dar. — Abb. 5. Einige Verwicklungsweisen der Entrollungsformen. — Abb. 6. Beginnende Verwicklungen. — Abb. 7. Fortgeschrittene Verwicklungen. — Abb. 8. Endprodukte der Einrollungsformen. — Abb. 9. Spirochätenknäuel aus einer Lebercapillare, mit Zurücktreten der Verwicklungsformen; Höhepunkt der Krankheit, noch keine Zerfallsneigung. — Abb. 10. Stark gelichter Knäuel aus einer Lebercapillare, mit Bestandteilen aus beiden Untergangsreihen; Krankheitsabfall. — Abb. 11. Stark gelichter Knäuel aus einer Lebercapillare, lediglich aus zerfallenen Einrollungsformen bestehend. Die Trümmer entsprechen dem in Abb. 8 zusammengefallenen Krankheitsabfall. — Abb. 12. Knäuel mit besonders zarten, an einigen Stellen mangelhaft geschwärzten Bestandteilen. 8 Stunden nach Salvarsaneinspritzung. — Abb. 13. Von einer Spirochäte umschlungene Körperzelle. Der auf der rückwärtigen Zellfläche liegende Spirochätenabschnitt ist zur Verdeutlichung dieser Situation blaß gezeichnet. Vortauschung intracellulärer Lagerung! — Abb. 14. Intracellulär gelegene phagocytierte Spirochätenfragmente. An ihrem klumpigen Aussehen noch kenntlich als Abkömmlinge von Einrollungsformen. Gegen Ende des Anfalls. — Abb. 15. Leukozyt aus einer Lebereine, mit zahlreichen Körnchen beladen. 6 Stunden nach Salvarsaneinspritzung. Der ungewöhnlich feine Zerfall stellt mit der Salvarsaneinwirkung in Zusammenhang. — Abb. 16. Intracelluläres Spirochätenbruchstück, wie es in dieser Länge und Konservierung des Windungsverlaufs nur ausnahmsweise intracellulär angetroffen wird. — Abb. 17. Intracelluläres Spirochätenfragment, wohl der geradachsigen Untergangsreihe entstammend (ebenso wie das Fragment in Abb. 16). — Abb. 18. Intracelluläre Spirochätenkörnchen. Nach Eintritt des Intervalls.

mehr darstellen, nur eine Linie von Punkten und Strichen ist stehengeblieben (Abb. 3c).

Spirochäten mit mangelhafter Imprägnierung sind gewöhnlich — mag es sich nun um einen vollständigen oder partiellen Verlust der Versilberung handeln — dünner als gut imprägnierte. Auch die Mehrzahl der Rectilignes fällt unter die zarten Spirochätenformen (Abb. 3d).

Der Schwund der imprägnierbaren Substanz läßt sich nicht auf ein einfaches Abfallen der Periplasthülle zurückführen, sondern setzt kompliziertere chemisch-physikalische Vorgänge voraus. Neben den ganz blassen und den schwarzgefärbten Teilen findet man in derselben Spirochäte mitunter Abschnitte, die mehr oder weniger stark imprägniert sind; diesen verschiedenen Abstufungen der Imprägnierungsstärke steht durchaus nicht immer eine entsprechende Differenz in der Dicke des Spirochätenkalibers gegenüber.

Bekanntlich ist auch für die Syphilisspirochäte das Vorkommen mangelhafter Imprägnierungen beschrieben und gleichzeitig die Frage aufgeworfen worden, ob es sich hierbei etwa um artifizielle Produkte handle. Diese Frage wurde, offenbar mit Recht, mit dem Hinweis darauf verneint, daß in der Nachbarschaft solcher ungenügend versilberter Exemplare tief-schwarz imprägnierte Spirochäten anzutreffen waren,

daß also eine mangelhafte Imprägnierung gewisser Exemplare nicht der Methode zur Last gelegt werden konnte. Man kann dieser Annahme beipflichten, ohne doch gewisse Launen der Versilberungstechnik in Abrede zu stellen. Wohl erwies sich auch mein Levaditi- und Jahnelmateriale insofern technisch wohl gelungen, als beim Vorhandensein von ungleichmäßig imprägnierten Spirochäten auch tadellos geschwärzte Exemplare in demselben Gesichtsfeld anzutreffen waren. Auffallend blieb aber, daß sich bei manchen Tieren im Silberbild vorherrschend tiefschwarze Spirochäten und Spirochätenteile fanden, dagegen bei anderen Tieren, die im gleichen Krankheitsstadium getötet worden waren, neben gut geschwärzten Gebilden verhältnismäßig viele ungleichmäßig imprägnierte. Dieses nicht ganz einheitliche Verhalten mag wohl zum Teil auf ungleichmäßige Reaktionsweisen der verschiedenen Versuchstiere zurückzuführen sein: zeigt sich doch auch im sonstigen biologischen Verhalten trotz gleicher Versuchsbedingungen ein Tier nicht genau wie das andere. Es braucht nur an das verschiedenartige Angehen der Infektion trotz gleicher Impfung, an verschiedenartige Empfänglichkeit für Reinfektionen u. ä. erinnert werden. Dennoch scheint mir auch die Färbemethode nicht ohne Einfluß auf die Spirochätendarstellung zu sein. Bemerkenswerterweise war es an meinem Material gerade die Alkoholfixierung, die eine ziemlich durchgehende tiefschwarze Imprägnierung zu begünstigen schien, während Formolmaterial die ungleichartig imprägnierten Formen im allgemeinen besser zur Darstellung brachte. Diese vergleichenden Beobachtungen sprechen doch dafür, daß die Färbemethode an dem partiellen Zurückbleiben der Imprägnierung mitbeteiligt sein könnte. Freilich nur in gewissen engen Grenzen. Unter den mangelhaft imprägnierten Formen des Formolmaterials gibt es keine, die nicht auch in tadellos versilberten Alkoholschnitten anzutreffen wären. Wenn die ungleichmäßigen Imprägnierungen z. T. auch auf ein verschiedenartiges Angreifen der Silbersensibilisierung oder des Reduktionsprozesses zurückzugehen scheinen, so können sie nach dem oben Gesagten doch nicht als artifiziell aufgefaßt werden; und als unerwünscht nur insofern, als von der Methode gemeinhin in erster Linie verlangt wird, daß sie die Spirochäten möglichst deutlich sichtbar, d. h. stark versilbert, darstelle. Es ist aber wohl anzunehmen, daß durch sehr reichliche Silberapposition Spirochätenexemplare, die der Darstellung feiner Strukturdifferenzen zugänglich sind, u. U. übergeschwärzt und gewisser Details beraubt werden können. Ein Vorgang, der etwa der Überentwicklung der photographischen Platte an die Seite gestellt werden kann.

Jenseits der Krankheitshöhe beginnen die Spirochäten und Spirochätenteile an Zahl abzunehmen, je näher das Intervall herankommt, desto leerer werden die Venen. Mit Eintritt des Intervalls, d. h. wenn die Dunkelfelduntersuchung des peripheren Bluts in vivo keine Spirochäten mehr vorfindet, zeigen die Venen, speziell in Leberschnitten, immer noch einige spärliche Gebilde. Diese unvollkommene Übereinstimmung mag dadurch bedingt sein, daß die größtenteils unbeweglichen, stark geschädigten oder zerfallenen Parasiten, die sich im Silberbild ohne weiteres identifizieren lassen, im Dunkelfeld nicht mehr als solche kenntlich sind. Daneben scheint eine nicht ganz gleichmäßige Verteilung der Spirochäten im Körperkreislauf, eine Prädisposition für Leber und Milz, mitzusprechen; hierauf weisen auch vergleichende Untersuchungen von Präparaten verschiedener Gewebssysteme.

Während der ganzen Dauer des Krankheitsintervalls finden sich Spirochäten in den Venen, wenn auch außerordentlich spärlich. Nur ausnahmsweise handelt es sich um verhältnismäßig wohlerhaltene, durch gute Windungen charakterisierte Exemplare, das Gewöhnliche sind kleine fragmentartige Gebilde mit entweder gestrecktem oder unregelmäßig gewundenem Verlauf.

Mit einsetzendem Relaps treten die Parasiten wieder zahlreicher auf, wenn auch nicht entfernt in der Menge, wie auf der Höhe der ersten Attacke. Die Morphologie ist von vornherein vielgestaltiger und läßt einen zeitlich geordneten Entwicklungsablauf ganz vermissen. Neben wohlerhaltenen Exemplaren finden sich Formen verschieden weit fortgeschrittenen Untergangs, darunter viele ganz kleine Elemente. Mit jedem weiteren Relaps werden die Spirochäten etwas spärlicher, im übrigen gelten dieselben morphologischen Verhältnisse. Offenbar geht das zeitliche Durcheinander der Entwicklungs- und Untergangsvorgänge während der Relapse auf die Einwirkungen der bereits von vornherein vorhandenen Schutzstoffe des Körpers zurück.

Die bisherige Schilderung bezog sich auf den Entwicklungsgang der in den Lebervenen anzutreffenden Spirochäten, die als geradachsige Formen bezeichnet wurden im Gegensatz zu den nachher abzuhandelnden Einrollungsformen, welche in den Capillaren einiger innerer Organe auftreten. Die Beschreibung nahm lediglich aus praktischen Gründen die Venen der Leber zum Ausgangspunkt, weil die Spirochäten hier viel zahlreicher sind als etwa im Zentralnervensystem, das im übrigen die gleichen Untergangsformen aufweist. Auch im Capillarsystem des übrigen Körpers finden sich nahezu ausschließlich die oben beschriebenen Formen; die Leber und Milz nehmen eine Sonderstellung ein, worauf nachher noch einzugehen sein wird. Im Zentralnervensystem erscheinen die Spirochäten, wie überall im Körper, mit Krankheitsbeginn zuerst in den Venen, also, da das Mäusegehirn selbst keine größeren Gefäße besitzt, in den Piavenen; sehr bald danach auch in den Gefäßchen der nervösen Substanz. Zur Zeit der Krankheitshöhe werden fast in jedem Gesichtsfeld mehrere Exemplare angetroffen; eine Bevorzugung bestimmter Hirnteile läßt sich nicht erkennen, die zahlenmäßige Verteilung entspricht etwa der Größe des Gefäßvolums. Die Spirochätenmenge ist, verglichen mit der in Leber und Milz, als gering zu bezeichnen. Verhältnismäßig oft treten sie in der Zweizahl auf, mehr oder weniger beieinander liegend. Das gilt nicht nur für das Zentralnervensystem, fällt aber hier mehr ins Auge als in der spirochätenreicheren Leber oder Milz. In den Intervallen sind, in der Regel in den Piavenen und Plexusgefäßchen, aber auch in den Hirncapillaren, außerordentlich spärliche, gewöhnlich kleinere, verschiedenartig veränderte Elemente anzutreffen. Doch finden sich mitunter auch durch-

aus gut charakterisierte Exemplare. In den Relapsen ähneln die Verhältnisse in den Hirngefäßen durchaus den oben für die Lebervenen beschriebenen.

Die jetzt zu schildernden Befunde in den Capillaren der Leber und Milz zeigen ganz neuartige Verhältnisse. Hier wird neben der bereits beschriebenen geradachsigen Untergangsreihe außerdem eine zweite morphologisch ganz andersartige angetroffen, die als Einrollungsformen schon eingangs namhaft gemacht wurde. Zu ihrem entwicklungsgeschichtlichen Studium eignet sich wieder am besten die Leber, die die Capillaren verhältnismäßig deutlich hervortreten läßt.

Die geradachsigen Spirochätenformen, die sich auch in den Lebercapillaren vorfinden, bedürfen keiner erneuten Berücksichtigung. Es bleiben dann zahlenmäßig weniger stark hervortretende Parasiten übrig, die sich durch ausgesprochene Neigung zu Verschlingungen und Verklebungen auszeichnen. Der Spirochätenfaden biegt sich zunächst um. Geschieht das in seinem ganzen Verlauf gleichmäßig, so entstehen unvollständige oder vollständige Ringformen; bei letzteren berühren sich die beiden Spirochätenenden. Die Umbiegung ist sehr häufig nur eine partielle und führt, je nach dem Sitz der Umbiegungsstelle und dem Ausmaß der Krümmung, zu ganz verschiedenartigen Verschlingungsformen. So finden sich Ösen- und Lassoformen mit partieller Schlingenbildung eines Spirochätenendes, Zuckerzangenformen mit starker Umbiegung in der Spirochätenmitte und Überkreuzung der beiden Schenkel u. a. (Abb. 5). Eine Aufzählung der verschiedenen sonst noch vorkommenden Formen würde zu weit führen. Das Wesentliche ist die offenbar als Reaktion auf eine äußere Schädlichkeit aufzufassende Tendenz der Spirochäte, sich einzurollen. Daß dies Verhalten nicht etwa nur auf die durch die Enge des Capillarlumens gegebenen mechanischen Bedingungen zurückgeht, ist offensichtlich. Sind doch gerade die Lebercapillaren ganz besonders weit, und in den sehr viel engeren Capillaren des übrigen Körpers, etwa des Gehirns, finden sich die fraglichen Formen so gut wie gar nicht.

Im weiteren Verlauf legen sich die verschlungenen Spirochätenteile immer enger zusammen und verkleben miteinander. Die bisher freiliegenden Schenkel der umgebogenen Spirochäte schließen sich zum einheitlichen Doppelfaden zusammen, die „Lassoschlinge“ wird zum massiveren Knäuel usw. (Abb. 6). Die so veränderten Gebilde können in verschiedener Weise zu Verwechslungen Anlaß geben. Der Anblick einer zarten Spirochäte mit einer klumpigen Endansammlung könnte daran denken lassen, daß die Spirochäte im Sinne eines Skelettierungsvorgangs ihre Periplasthülle abgestreift hat, die sich nun an einem Spirochätenende angesammelt findet. Skelettierungsformen, die mit unbedingter Sicherheit als solche hätten aufgefaßt werden dürfen, habe

ich unter den Recurrensspirochäten nicht angetroffen. Fast stets lagen ganz zweifellose Verklebungsformen vor. Gewiß begegnet man auch unter den Recurrensspirochäten ganz zarten blassen Fäden, die ihres Periplastes verlustig gegangen zu sein scheinen, doch habe ich an diesen Exemplaren nie lokalisierte Ansammlungen schwarzer Substanz finden können, die sich als Periplastansammlungen hätten deuten lassen. Es wurde schon gelegentlich der Beschreibung der geradachsigen ungleich imprägnierten Formen darauf hingewiesen, daß das Dünnwerden und Abblassen des Spirochätenfadens sich nicht mit einem einfachen Abstreifen der Periplasthülle erklären läßt. Es soll damit nichts über die bei der *Pallida* beschriebenen Skelettierungen ausgesagt sein, dürfen doch die Befunde bei *Recurrens* nicht ohne weiteres auf andere Spirochätenkrankheiten übertragen werden. Immerhin wird es nützlich sein, in jedem Fall die Möglichkeit eines partiellen Verklebungsvorganges nach vorangegangener Verschlingung mitzubetrachten. Übrigens pflegen — bei *Recurrens* — gerade die Einrollungsformen bis zuletzt starkkalibrig und tiefschwarz zu bleiben, falls nicht besondere Umstände vorliegen (chemotherapeutische Beeinflussung, s. u.).

Zu einer anderen differentialdiagnostischen Erwägung fordern Exemplare heraus, deren beide Hälften sich derart exakt aneinander gelegt und verklebt haben, daß die Zusammensetzung des Fadens aus zwei ursprünglich getrennten Schenkeln kaum mehr ersichtlich ist. Solche Formen können außerordentlich an die sog. doppelkonturierten Spirochäten erinnern. Bei genauem Zusehen wird aber in der Regel die Unterscheidung gelingen: Die verdoppelten Verklebungsformen sind naturgemäß kürzer und lassen die Spitzenverjüngung vermissen, auch zeigt nicht selten die eine oder andere Windung die beiden Spirochätenfäden noch getrennt verlaufend.

Je weiter der Verklebungsvorgang fortschreitet, desto unregelmäßigere Gestalten nehmen die Spirochäten an. Verglichen mit normalen Spirochäten sind sie bedeutend kürzer und wesentlich dicker. Der regelmäßige Windungsverlauf und das gleichmäßige Kaliber geht immer mehr verloren (Abb. 7). Schließlich zerfallen die Gebilde in immer kleinere Bruchstücke, deren Aussehen oft gar nichts Spirochätenähnliches mehr zeigt: Klumpen, kurze Stäbchen, ganz unregelmäßig geformte massive Körner verschiedener Größe, die hin und wieder noch in einen ganz kleinen dicken Faden auslaufen (Abb. 8). Sehr viel weiter pflegt der Zerfall nicht mehr zu gehen. Wohl läßt sich ein fortschreitendes Auseinanderfallen bis herab zu Sandkörnchengröße ab und zu beobachten, doch verschwinden die Fragmente gewöhnlich schon vorher aus dem Blut, indem sie von Phagocyten aufgenommen werden. Während der Agglomerationsvorgang bei der geradachsigen Reihe sich als ein Zusammenkleben mehrerer Individuen darstellt, handelt es sich beim

Einrollungsvorgang um eine partielle oder totale Verschlingung und Verklebung eines einzelnen Exemplars. Doch kennt auch die letztere Untergangsreihe ihre Massenagglomerationen, die namentlich mit Eintritt der Krankheitskrise große Bedeutung gewinnt. Es treten dann in den Lebercapillaren neben den ubiquitären zopfartigen Agglomerationen, wie sie als für die geradachsige Reihe charakteristisch bereits besprochen sind, dichte Spirochätennester auf, kugelige Knäuel, die ein wirres Durcheinander von mehr oder weniger veränderten Spirochäten darstellen und das Capillarlumen ganz ausfüllen (Abb. 9). Sie beherrschen mit Eintritt der Krisis das Gesichtsfeld und zerfallen und lichten sich gegen das Krankheitsintervall zu allmählich. Anfänglich lassen diese dichten Konvolute noch einigermaßen deutlich wohlcharakterisierte Spirochäten erkennen, die teils der ersten, teils der zweiten Untergangsreihe angehören. Mit zunehmender Verschmelzung werden regelmäßig geformte Elemente immer seltener und gewinnen vielgestaltige Fragmente, wie kurze, plumpe Balken, kurze Fadenstücke, eckige Körner die Oberhand. Alles ist derart miteinander verflochten und verbacken, daß eine Sonderung der einzelnen Bestandteile unmöglich wird. Erst wenn sich die Knäuel genügend gelichtet haben, bieten sich isolierte Gebilde dar, die Endstadien des Unterganges, wie sie als solche schon im Entwicklungsgang der Einzelspirochäten beschrieben worden sind (Abb. 10 u. 11). Die sich zu Knäueln zusammenfindenden Spirochäten können sowohl der geradachsigen als der Einrollungsreihe angehören, was sich auch an Bildern von Endstadien oft noch unterscheiden läßt. Gewöhnlich sind Elemente aus beiden Reihen gleichzeitig beteiligt.

Es wurde schon darauf hingewiesen, daß bestimmte Spirochätenformen mit bestimmten Krankheitsstadien zwar nicht streng korrespondieren, daß aber doch gesetzmäßige Beziehungen vorhanden sind. Von der Einrollungsreihe überwiegen in der ersten Krankheitszeit die einfachen Verschlingungen, gegen die Krisis zu die Verklebungsformen, später die kleineren Fragmente. Das Hervortreten der Spirochätenknäuel fällt in die Zeit der beginnenden Krisis, ihr Zerfall in die absteigende Krankheit. Beim Eintritt des Intervalls sind sie bereits weitgehend abgeräumt, so daß ihre spärlichen Überreste nicht mehr als Knäuel imponieren. Bis weit ins Intervall hinein können sich in den Capillaren Einrollungsformen finden, in immer weiter abnehmender Zahl und fortgeschrittener Zerkleinerung. Der größere Teil der Trümmer ist aber nicht mehr in der Blutbahn gelegen, sondern von Phagocyten aufgenommen. Die Relapse sind nicht so spirochätenreich, um wieder zu ausgeprägten Knäuelformationen zu führen. Im übrigen gilt für die in den Relapsen auftretenden Einrollungsformen dasselbe wie für die geradachsigen Elemente: Nach zeitlichen Gesichtspunkten lassen sie sich kaum differenzieren.

Bei ansteigender Krankheit sind die Venen spirochätenreicher als die Capillaren. Das Unterschiedsverhältnis gleicht sich bis zur Krankheitshöhe allmählich aus. Nach der Krisis vermindern sich die Spirochäten im Capillarsystem der Leber und Milz weniger rasch als in den Venen, bevorzugen die Capillaren aber lange nicht so stark, wie dies bei chemotherapeutisch behandelten Tieren der Fall ist (s. u.). Bemerkenswert ist ein deutliches regionales Überwiegen gleichartiger Gebilde, das besonders während des ersten Krankheitsanfalls beobachtet wird. So sind die um die Krankheitshöhe herum auftretenden Spirochätenknäuel in gewissen Teilen des Präparates besonders zahlreich anzutreffen, in anderen Teilen mehr einzeln gelegene Exemplare, und zwar wiederum regional mehr normal geformte oder verschlungene oder schon stark verklebte Formen, Körner usw.

Die als Einrollungsformen beschriebenen Untergangsgebilde sind zwar an die Capillaren einiger innerer Organe gebunden und fehlen z. B. im Gehirn so gut wie ganz, trotzdem beanspruchen sie auch für die Gehirnpathologie großes Interesse; so wurden morphologisch ähnliche Formen der Pallida in Paralytikergehirnen gefunden. Den Bedingungen für den verschiedenartigen Untergang der Spirochäten ist noch sehr wenig nachgegangen worden. Wie schon oben ausgeführt wurde, spricht manches dagegen, daß rein mechanische äußere Bedingungen, wie etwa Enge des Gefäßrohrs oder Geschwindigkeitsmaß des Blutstromes, ausschlaggebend sind. Auch die Vorstellung, daß die morphologische Verschiedenartigkeit der beiden Untergangsreihen in Beziehung stehen könnte zu dem Lebensalter, in dem die Spirochäte der Schädigung anheimfällt, daß also junge Formen zu anderen agonalen Stellungen und Untergangsarten neigen als erwachsene, kann nicht befriedigen. Sie erklärt nicht die Tatsache, daß die Einrollungsformen an bestimmte Organe gebunden sind. Die Befunde bei Recurrens geben einen Fingerzeig, daß unter den gesuchten Bedingungen die Angriffsweise des schädigenden Agens eine Rolle spielt. Es wäre denkbar, daß Spirochäten, die den Abwehrmitteln des Tierkörpers akuter oder stärker ausgesetzt werden, andere Untergangsformen annehmen als Parasiten, die der Schädigung weniger plötzlich oder heftig ausgesetzt sind. Man hätte sich dann weiter zu fragen: Welche der zwei oder — wenn man die zarteren, mangelhaft imprägnierten geradachsigen Untergangsformen abtrennt von den normalkalibrigen, gut imprägnierbaren der gleichen Reihe — welche der drei geschilderten Untergangsreihen ließe sich wohl als die akuter geschädigte auffassen? Dem äußerlichen Augenschein nach die durch Einrollungen charakterisierte. Verlieren diese Exemplare doch sehr bald ihr typisches Spirochätenaussehen und nehmen schließlich Formen an, die mit der ursprünglichen Gestalt kaum mehr etwas gemein haben, während die geradachsige Untergangsreihe das typische Spirochäten-

modell beibehält und es auch in ihren Fragmenten noch deutlich festhalten kann. Doch sprechen andere Umstände eher für die entgegengesetzte Auffassung. Die Einrollungsformen treten nahezu ausschließlich in Leber und Milz auf, den Prädilektionsorten der Recurrensspirochäten, und zwar in den feinen Gefäßräumen, die speziell in der absteigenden Krankheit von den Parasiten zahlenmäßig bevorzugt werden. Sie finden hier offenbar günstigere Lebensbedingungen als anderswo, werden also wohl auch langsamer zugrunde gehen. So liegt der Gedanke nahe, in den Einrollungsformen Abkömmlinge von weniger brüsk geschädigten Spirochäten zu sehen, vorausgesetzt, daß wirklich die morphologische Verschiedenheit der in Frage stehenden Untergangsreihen mit einer verschiedenen Angriffsweise der Schädlichkeit zusammenhängt. Diese Voraussetzung, die auch mit weiter unten anzuführenden Befunden bei *Salvarsanmäusen* in Einklang steht, schwebt vorläufig noch in der Luft. Es wäre zu wünschen, daß die bei der Paralyse beschriebenen *Pallida*formen nach analogen Gesichtspunkten untersucht würden. Daß auch bei der Paralyse nachweisbare Beziehungen zwischen Spirochätenformen und Krankheitsverlauf zu bestehen scheinen, darauf deutet eine Mitteilung von Sprenger (Arch. f. Psych. 61), der bei einer sehr rasch verlaufenen Paralyse u. a. ganz ungewöhnlich lange und zarte Spirochäten fand, und die Beobachtung Jahnels (Arch. f. Psych. 37), daß namentlich bei plötzlichem Tod im Anfall „Verkürzungsformen“ vorkommen.

Bisher wurden lediglich die in den Venen und Capillaren anzutreffenden Elemente besprochen. Sind nun auch außerhalb der Gefäßbahn Spirochäten zu finden? An meinem großen Material ließ sich in keinem einzigen Falle mit Gewißheit ein aktives Austreten der Spirochäten aus den Gefäßen nachweisen. Der monotone Untergrund des *Levaditi*- und *Jahnel*bildes erschwert derartige Untersuchungen freilich sehr, und es soll deswegen nicht behauptet werden, daß ein Verlassen der Gefäße nicht ausnahmsweise doch vorkommen könnte, zumal im Hinblick auf die positiven Ergebnisse bei Impfungsversuchen mit *Liquor recurrens*kranker Menschen. Sicherlich kann jedoch von einer eigentlichen Tendenz der Recurrensspirochäte, aus der Gefäßbahn auszutreten, nicht gesprochen werden. Mit noch größerer Bestimmtheit ist das aktive Eindringen von Spirochäten in Zellen auszuschließen. Begreiflicherweise bieten sich in Schnitten, die mit zahllosen Spirochäten übersät sind, häufig Bilder, die den Eindruck intracellulärer Lagerung hervorzurufen vermögen. Eine solche wird namentlich oft durch die Neigung der Spirochäten, sich an Zellen anzuheften und sie zu umklammern, vorgetäuscht. Wird die Zelle nicht in der Schnittebene, sondern schräg oder senkrecht umfaßt, so daß die Spirochäte sich von der Zelle äußerlich nicht abhebt, so entsteht sehr leicht

der Eindruck der intracellulären Lagerung (Abb. 13). Die Feststellungen derjenigen Forscher, die intracelluläre Lagerung beobachtet haben wollen, werden wohl hauptsächlich auf derartige Befunde zurückgehen. Spirochätenrümpfe hingegen werden vom Zeitpunkt der beginnenden Krisis ab zahlreich intracellulär angetroffen. Leukocyten nehmen die vielgestaltigen kleinen Fragmente auf, die als Endprodukte des Spirochätenuntergangs oben geschildert wurden; in fixen Gewebszellen und Erythrocyten finden sie sich nicht. Oft scheinen auch noch diese phagocytierten Trümmer ihre Abstammung von Einrollungs- oder von geradachsigen Formen zu verraten, indem die ersteren sich als unregelmäßige klumpige Körner (Abb. 14), die letzteren als zartere Fäden darstellen (Abb. 15 u. 17). Auch verhältnismäßig noch gut kenntliche Spirochätenreste mit mehreren erhaltenen Windungen werden, wenn auch nicht häufig, intracellulär angetroffen (Abb. 16). Sicher ist, daß die Phagocyten in den eigentlichen Spirochätenuntergang nicht eingreifen, sondern nur die Abräumung der zerfallenen Trümmer besorgen. Die phagocytäre Abräumungsarbeit geht hauptsächlich in der Zeit des Krankheitsabfalls vor sich, erstreckt sich aber auch noch ins Intervall hinein. Die intracellulären Bruchstücke zerfallen in immer kleinere Körnchen (Abb. 18). Ob andere Einschlüsse, die als plumpe, gewöhnlich etwas bräunlicher gefärbte Ballen die Zellen ausfüllen, ebenfalls als Spirochätenabkömmlinge aufgefaßt werden dürfen, scheint mir unwahrscheinlich, es handelt sich hier wohl um degenerative Zellveränderungen und Abbaustoffe. Ebenso zurückhaltend möchte ich feinste schwarze Einlagerungen von Stäubchengröße, die auch an Parenchymzellen vorkommen, beurteilen.

Wie die Untersuchungen bestätigt haben, sind die Recurrensspirochäten keine Gewebeparasiten. Mögen sie zeitweise auch in andere Körperflüssigkeiten übertreten können, so lassen sie doch keine Neigung erkennen, das Gewebe aufzusuchen und in Zellen einzudringen, in keinem Organ und zu keiner Zeit. Was den Teilungsmodus angeht — Längs- oder Querteilung —, so sind mir in den zahlreichen Schnitten niemals Bilder begegnet, die eindeutig für eine Längsteilung sprechen könnten. Nicht selten finden sich zwei Spirochäten, die mit je einem Ende zusammenhängen und sich als Endstadien sowohl für die Quer- als die Längsteilung verwerten ließen. Stadien der unvollendeten Längsteilung, wie sie in der Literatur etwa als Y-Formen beschrieben worden sind, stellten sich, soweit ich sie angetroffen habe, als Einrollungsformen heraus: Die Spirochätenhälften hatten sich zur Deckung gebracht und täuschten einen einheitlichen Faden vor, nur die beiden Enden waren noch nicht miteinander verklebt und bildeten die freien Schenkel. Das Fehlen von Einrollungsformen in gewissen Gewebssystemen erleichtert die Prüfung dieser viel umstrittenen Frage sehr wesentlich, indem sehr

viele Formen, die zu Verwechslungen Anlaß geben könnten, von vornherein ausgeschaltet werden können. Im Hinblick auf diese außerordentlich günstigen Untersuchungsbedingungen darf der obigen Feststellung ein besonderer Wert beigelegt werden.

In diesem Zusammenhang verdient noch die Frage der sog. Endkörperchen oder sphärischen Kugeln, denen von manchen Autoren eine Rolle bei der Fortpflanzung zugeschrieben wird, Erwähnung. Zunächst muß darauf hingewiesen werden, daß runde Körner von dem Aussehen sphärischer Kügelchen von verschiedener Herkunft sein können. Soweit sie nicht frei liegen, sondern den Spirochäten anhaften, sei es seitlich oder endständig, kann es sich um eine Form der beginnenden Verschlingung oder Einrollung handeln. Das gilt besonders für die endständigen Körner: An einem Ende der Spirochäte, seltener auch an beiden, entsteht durch Umbiegung eine kleine Öse, die sich dann durch den Verklebungsprozeß zum massiven Kügelchen konsolidiert. In ähnlicher Weise kann durch Verschlingung ein seitenständiges Körnchen entstehen. Diese Entstehungsarten kommen speziell bei Einrollungsformen in Frage. Ferner gibt es isoliert liegende Körner, die als Endergebnis des Zerfalles von Einrollungsformen aufzufassen sind und aus ihrer gewöhnlich nicht streng sphärischen Form meist richtig diagnostiziert werden können. Wenn man, wie es in den vorliegenden Untersuchungen geschehen ist, ihre Entstehung entwicklungsgeschichtlich verfolgt und sieht, wie sie je nach der zufälligen äußeren Konfiguration der Einrollungsform, der sie entstammen, einmal eckig geraten, ein anderes Mal rundlicher, regellose Verwölbungen zeigen können und von sehr verschiedener Größe sind, dann kann man ihrer Deutung als „Ruhestadien“ oder „Dauerformen“ nicht beipflichten (Abb. 8 u. 11). Schließlich gibt es aber noch Kügelchen, die mit den genannten Gebilden wohl nichts zu tun haben. Während einige Autoren sie in Recurrenskulturen sehr zahlreich angetroffen haben, bin ich ihnen nur sehr selten begegnet. Sie lassen sich von den oben geschilderten Körnern durch ihr streng kreisrundes Aussehen und ihre immer gleiche Größe unterscheiden. Sie werden schon im Krankheitsbeginn angetroffen und haften den noch wohl erhaltenen Spirochäten seiten- oder endständig an oder liegen auch isoliert; letzteres namentlich in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Sie finden sich auch an lebenden Spirochäten im Dunkelfeld. Die Frage, ob ihnen eine besondere biologische Bedeutung zukommt, muß noch offen gelassen werden. Eine Nötigung, in ihnen mehr zu erblicken als Zerfallsprodukte von Spirochäten, liegt jedenfalls nicht vor. Das Wiederauftauchen zahlreicher Parasiten im Relaps läßt sich wohl ungezwungener zurückführen auf die wenn auch äußerst spärlichen Intervallspirochäten.

Spirochätenbefunde bei salvarsanbehandelten Recurrensmäusen.

Zum Studium des morphologischen Verhaltens der Recurrensspirochäten bei Salvarsaneinwirkung wurde eine Serie von zehn Mäusen mit Neosalvarsan gespritzt. Den Mäusen wurde etwa auf der Höhe der Krankheit subcutan Neosalvarsan injiziert, und zwar nach dem Vorgehen von Hata 1 cem der Lösung 1 : 450 berechnet auf 20 g Mäusegewicht. Durchschnittlich nach 3 Stunden ergab die Dunkelfelduntersuchung des Blutes eine ganz deutliche Abnahme der Spirochäten, etwa um das Vier- bis Achtfache; nach einer weiteren Stunde ungefähr um das Fünfzehn- bis Fünfundzwanzigfache; 6 Stunden nach der Salvarsaneinspritzung um das Hundert- bis Tausendfache. Unbewegliche, oft geradlinig gestreckte Exemplare, mitunter auch solche mit feinkörniger Struktur werden wesentlich häufiger angetroffen als im Blut nicht chemotherapeutisch beeinflusster Tiere. Bei weiterem Zuwarten lassen sich schließlich gar keine Spirochäten mehr im Blut nachweisen. Unter fortlaufender Dunkelfeldkontrolle wurden die Mäuse in verschiedenen Abständen nach der Salvarsaninjektion getötet.

Die Levaditi- und Jahnelschnitte zeigen vielgestaltige Befunde, die den bei nicht salvarsanbehandelten Tieren anzutreffenden ähneln, aber in manchen Beziehungen doch charakteristische Abweichungen zeigen. Diese werden um so deutlicher, je länger das Salvarsan eingewirkt hat. Nach der Schilderung des Spirochätenuntergangs im vorigen Abschnitt lassen sich die Befunde nach Salvarsanbehandlung kurz fassen; es bedarf nur einer Hervorhebung der abweichenden Punkte.

Wird das Tier getötet, noch ehe sich im Dunkelfeld eine Abnahme der Spirochäten zu erkennen gab, so finden sich, wie kaum anders zu erwarten, ähnliche Bilder, wie sie auch für nicht salvarsanbehandelte Tiere charakteristisch sind. Doch schon an Mäusen, die 1–2 Stunden nach der Salvarsangabe getötet sind, werden Veränderungen angetroffen, die auf Rechnung der Salvarsanbehandlung zu setzen sind. Der Schilderung seien wieder die Verhältnisse in der Leber zugrunde gelegt, welche die beiden Untergangsreihen in bequemer Weise in gleichen Gesichtsfeldern vereinigt und dabei doch ein scharfes Auseinanderhalten der an die Venen gebundenen geradachsigen Formen von den Einrollungsformen der Capillaren ermöglicht.

Bei der Musterung der geradachsigen Formen fällt auf, daß die zarten und ungleichartig imprägnierten Exemplare im Verhältnis zu den stark und gleichmäßig imprägnierten häufiger sind als bei unbehandelten Tieren. Und zwar neigen sie besonders zu feinkörniger Struktur; der dünne abgeblaßte Spirochätenfaden ist mit einer Reihe feinsten schwarzer Körnchen besetzt. Anstatt oder neben dieser punktförmigen Schwarzfärbung kann der Spirochätenfaden auch mehr strichförmig

seine Imprägnierung behalten haben. Aber auch diese kurzen schwarzen Strecken erreichen vielfach nicht das stärkere und gleichmäßige Kaliber normaler Exemplare. Manche Exemplare scheinen nur noch aus isoliert liegenden Pünktchen und Strichchen zu bestehen, deren reihenartige Anordnung aber noch deutlich die Spirochätenfigur wiedergibt (Abb. 4 c). Ob es sich hier wirklich um einzeln gelegene Teilchen ohne verbindenden Faden handelt, bleibt fraglich; möglicherweise vermag die Imprägnierungsmethode den Spirochätenfaden nur nicht mehr in seiner Kontinuität sichtbar zu machen. Windungsanomalien sind häufig, vor allem Geradstreckung des Fadens. Mit Vorliebe geben zarte, gänzlich ungeschwärzte Exemplare ihre Windungen auf.

Um ein etwaiges Hineinspielen unerwünschter färbetechnischer Faktoren auszuschließen, war das Untersuchungsmaterial teils in Alkohol, teils in Formalin fixiert worden. Zur Kontrolle dienten außerdem Mäuse, die unbehandelt getötet, im übrigen den gleichen Versuchsbedingungen unterworfen worden waren wie die Salvarsanmäuse.

Auch an den Einrollungsformen der Salvarsanmäuse lassen sich ähnliche Vorgänge beobachten. Während die Einrollungsformen bei nichtbehandelten Tieren kein verringertes Kaliber aufweisen und bis zuletzt ihre tiefschwarze Imprägnierung bewahren, kann sich nach Salvarsaneinwirkung der Verschlingungs- und Verklebungsprozeß mit den eben für die geradachsigen Formen beschriebenen Veränderungen kombinieren. So kommt es vielfach gar nicht erst zu ausgedehnter, massiver Verklebung. Es tritt unter Umständen schon an den die Verklebung vorbereitenden Verschlingungsfiguren ein Abblassen und feinkörniger Zerfall auf, an den Verklebungsformen eine vorzeitige Zerkrümelung und ein Zerfall in kleinste, oft punktförmige Fragmentchen, sehr im Gegensatz zu dem Verhalten der normalen Einrollungsformen, deren Trümmer gröber zu bleiben und vor einem weiteren Zerfall bereits phagocytiert zu sein pflegen. Die Bestandteile der Knäuel sind vielfach weniger grob und verklebt, ihre krümeligen Endprodukte zarter, staubartiger als bei den gewöhnlichen Knäueln (Abb. 12). So bieten die Spirochätenansammlungen der Salvarsanmäuse schon bei allgemeiner Übersichtsbetrachtung des Gewebsschnittes etwas zartere, lichtere Bilder. Die intracellulären Einschlüsse sind, entsprechend dem oft sehr weitgehenden Zerfall der Spirochäten im Gefäßsystem, häufig äußerst fein; die Phagocyten können mit zahllosen winzigen schwarzen Körnchen beladen sein (Abb. 15).

Die Vorstellung, daß die morphologischen Verschiedenheiten der Untergangsformen durch das Tempo des Absterbens mitbedingt sein könnten, und weiterhin, daß dann wohl die Einrollungsformen als die weniger akut geschädigten aufzufassen sein dürften, gewinnt vielleicht durch die mit Hilfe der Salvarsanschädigung gewonnenen Feststellungen

eine weitere Stütze. Das nach Salvarsanbehandlung beobachtete stärkere Hervortreten zarterer feinkörniger Spirochäten und die Aufpfropfung dieses Untergangsmodus, der im allgemeinen nur bei den geradachsigen Spirochäten angetroffen wird, auf den Vorgang der Einrollung lassen vermuten, daß diese feinkörnigen oder sonst ungleichmäßig imprägnierten Formen besonders stark und plötzlich geschädigte Exemplare sein könnten. Möglicherweise stehen sie denjenigen geradachsigen Formen, die ihr normales Kaliber und ihre gute Imprägnierbarkeit bis zuletzt, auch nach Zerfall in Teilstücke, bewahren, im biologischen Verhalten gar nicht einmal so nahe wie diese letzteren Formen den Einrollungsformen.

Es sei nochmals betont, daß auch bei Salvarsanmäusen neben diesen besonders gearteten Untergangsformen zahlreiche normale, wie sie für unbehandelte Tiere charakteristisch sind, gefunden werden, und daß es sich überhaupt bei den Untergangsprozessen der mit Salvarsan beeinflussten Spirochäten kaum um etwas prinzipiell ganz Neues handelt. Vorgängen, wie sie soeben geschildert wurden, begegnet man mit gewissen Einschränkungen auch bei nicht künstlich beeinflussten Spirochäten, insbesondere den geradachsigen Untergangsformen. Nur treten sie dort quantitativ mehr zurück. Für spezifischer möchte ich die unter Salvarsaneinwirkung auftretenden Modifikationen des Unterganges der Einrollungsformen ansehen.

§ Neben den morphologischen Eigentümlichkeiten der chemotherapeutisch beeinflussten Spirochäten bietet auch die Art der Spirochätenverteilung nach der Salvarsaneinspritzung sehr Bemerkenswertes. Etwa parallel laufend mit der im Dunkelfeld zu kontrollierenden Abnahme der Spirochäten des peripheren Blutes entleeren sich auch die Venen der Leber sehr rasch nach der Injektion. Bereits nach 3 Stunden sind sie sehr leer geworden, nach einigen weiteren Stunden so gut wie ganz spirochätenfrei. Nicht so die Lebercapillaren. Sie enthalten zu einem Zeitpunkt, wo sich in den Venae centrales nur noch einige wenige Exemplare auffinden lassen, noch reichlich Spirochäten bzw. Spirochätentrümmer. So ergibt sich das ungewohnte Bild der leeren Vene und der ringsherum Spirochäten enthaltenden Capillaren; eine Verteilungsweise, der ich bei unbehandelten Tieren nicht begegnet bin. Es ginge wohl zu weit, auch in dieser Beobachtung eine Bestätigung dafür zu erblicken, daß die Einrollungsformen der Capillaren ihre Morphologie einer weniger plötzlich einsetzenden Schädigung verdanken, als sie den geradachsigen Exemplaren der Venen zukommt. Gewiß handelt es sich bei den übrig gebliebenen Gebilden in den Capillaren vielfach um Einrollungsformen, doch hängt ihr Persistieren sicher auch mit den Schwierigkeiten des Abtransports zusammen. Der Untergang ist unter der Salvarsanwirkung so rasch und so-massenhaft, daß die Abräumung nur nach und nach

erfolgen kann. Die Spirochäten bleiben in den Capillaren deponiert und können erst nach vorgeschrittenem Zerfall und Aufnahme durch Phagocyten eliminiert werden.

Noch $1\frac{1}{2}$ Tage nach der Salvarsaneinspritzung ließen sich im Levaditbild Spirochätenabkömmlinge nachweisen, freilich nur in sehr spärlichen Exemplaren und weit fortgeschrittenem Zerfall. Allermeist sind es intracellulär gelegene, punktförmig kleine und unregelmäßig geformte Körnchen. Ganz selten finden sich frei in den Capillaren liegende

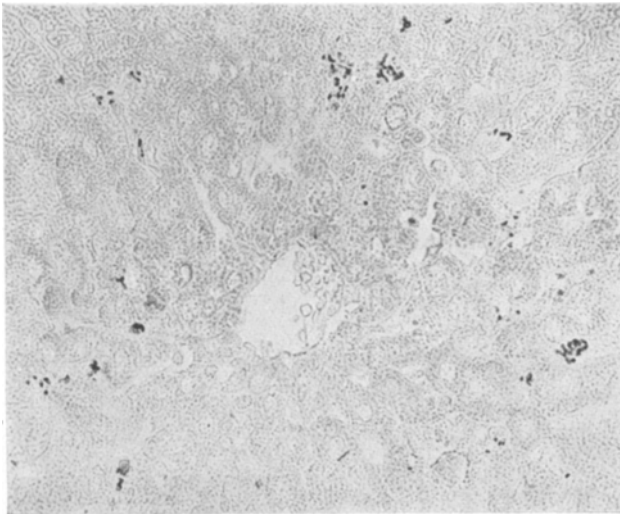


Abb. 19. Leber. Darstellung nach Levaditi. Photogramm. Tötung der Maus 4 Stunden nach Salvarsaneinspritzung. In der Mitte Querschnitt einer V. centralis, spirochätenfrei, ringsherum in den Capillarräumen Spirochäten und Spirochätentrümmer.

kenntlichere Gebilde mit einigen charakteristischen Windungen. Die Venen sind leer, nur ganz außerordentlich selten fand sich in einer Vena centralis eine verhältnismäßig wohlgeformte Spirochäte; vielleicht ein Hinweis auf ein Wiederauswandern in die freie Blutbahn.

Pathologische Anatomie.

Als regelmäßigste Veränderungen bei Recurrens sind in der Literatur Milzvergrößerung, hämorrhagische oder kleine anämische Infarkte und Nekrosen in Milz und Leber beschrieben. Auch bei meinem Material war die Milz stets sehr vergrößert, um das Mehrfache der ursprünglichen Größe, es bestand leichte Leberschwellung, in Milz und Leber ließen sich besonders in fortgeschrittenen Krankheitsstadien kleinste Infarkte und Nekrosen nachweisen. Ohne auf die außerhalb des Nervensystems anzutreffende Verhältnisse weiter einzugehen, möchte ich nur noch

das Auftreten von Pigmentkörnchen in den inneren Organen erwähnen, weil sie, freilich viel seltener als z. B. in der Leber, auch im Nervensystem vorkommen. Sie stellen sich schon im ungefärbten Schnitt als bernsteingelbe bis dunkelbraune Körnchen von unregelmäßiger Form dar und treten gewöhnlich erst nach der Krisis auf. Sie liegen gern in Mehrzahl beisammen, teils frei im Gewebe bzw. im Gefäßlumen, teils intracellulär, gewöhnlich in Gefäßwandzellen, in der Leber, ab und zu auch in Parenchymzellen. Mikrochemisch erweisen sie sich als Abbaueisen. Es handelt sich um offenbar beim Blutzerfall entstandenes Hämosiderin.

Über anatomische Veränderungen am Nervensystem liegen bisher spezielle Untersuchungen nicht vor. Die histologische Verarbeitung des Zentralnervensystems begegnet bei der Maus gewissen technischen Schwierigkeiten. Beim Herauspräparieren des Gehirns pflegt mit der Entfernung der Schädelkapsel zugleich auch die zur Adhärenz neigende Pia zum Teil verloren zu gehen. Ich habe deswegen in zahlreichen Fällen zur Knochenentkalkungsmethode mit Salpetersäure gegriffen, die nur leider oft unbefriedigende Färbeergebnisse zur Folge hat. Der sonst so empfindlichen Jahnelmethode tut die Entkalkung bemerkenswerterweise keinen erkennbaren Eintrag; alkoholfixiertes Material lieferte im allgemeinen ausgezeichnete Jahnelbilder, während Formolmaterial manchmal störende Mitfärbungen von Gewebsfibrillen zeigte, die Gewebsstruktur schlecht erkennen ließ und auch die Spirochäten nicht immer ganz vollkommen darstellte. Am zweckmäßigsten für die Spirochätendarstellung erwies es sich mir, in Alkohol zu fixieren und die Stücke vor der Verarbeitung einige Tage in Formol einzulegen. Unter den Anilinfärbungen eignete sich nur die Giemsamethode zur Darstellung der Spirochäten; doch heben diese sich vom blauen Gewebsgrund zu ungenügend ab, um exakte Untersuchungen zu gestatten. Hingegen ergab die Methode oft klarere Zellbilder als die in der menschlichen Histologie gebräuchlicheren Zellfärbungsmethoden.

Die im Zentralnervensystem anzutreffenden histologischen Veränderungen sind wenig ausgesprochen, was im Hinblick auf seine verhältnismäßig geringe Beteiligung an der Spirochäteninvasion und die kurze Krankheitsdauer begreiflich erscheint. Sowohl in der Pia als im Nervenparenchym werden Infiltrationen um die Gefäße vermißt. Die Pia läßt sich von der Hirnoberfläche leicht abziehen. Das piale Bindegewebe zeigt keine erkennbare Zellwucherung und Faser Vermehrung. Dasselbe gilt für die Neuroglia, deren Fibrillen sich freilich durch keine der gebräuchlichen Methoden befriedigend darstellen ließen. Markcheiden und Nervenfasern bieten nichts Abweichendes. Nach Ablauf des ersten Krankheitsanfalls lassen sich in den Zellen des Plexus chorioideus und den Ependymzellen der Seitenventrikel lipide Abbau-

stoffe nachweisen. Sie stellen sich in der Scharlachfärbung als leuchtend rote Tröpfchen dar und können im weiteren Krankheitsverlauf so erheblich zunehmen, daß sie schon auf den ersten Blick als eine rote Straße ins Auge fallen. Sie treten weiterhin auch in den Endothelzellen der Pia- und Hirngefäße auf. In älteren Krankheitsstadien finden sich diese lipoiden Substanzen bisweilen auch in Ganglienzellen, gewöhnlich erst nach mehreren Relapsen. — Alle die genannten Befunde stimmen ganz zu der aus dem Spirochätenstudium gewonnenen Erfahrung, daß die Recurrensspirochäten keine Gewebsspirochäten sind und eine „Neurotropie“ ihnen nicht zukommt.