

scheinen, habe ich in meinen früheren Arbeiten hingewiesen. Dieses Phänomen, das uns ebenso wie anderen Autoren zunächst an Fluoreszenz-erscheinungen denken ließ, beruht auf der besonderen Art der Beugung der Strahlen und hat nach Siedentopfs Untersuchungen mit Fluoreszenz nichts zu tun. Auch unsere Bonner Physiker, die Herren Konen und Grebe, teilen diese Auffassung. Manche optische Erscheinungen sind von großer Schönheit; ich verweise nur auf die schon in früheren Arbeiten erwähnten Präparate von *Leptothrix*-fäden, in denen innerhalb der Fäden gelegene Körnchen in tiefblauer, Farbe aufleuchten; übrigens sind auch die Granula von Bakterien, z. B. Tuberkelbacillen, sehr deutlich zu erkennen.

Nach alledem glaube ich, daß diese Methode einen Fortschritt bedeutet und einen besonderen Namen verdient. Ihre Vorteile lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die Leuchtbildmethode gibt oft ein deutlicheres Bild von Spirochäten, Bakterien und anderen kleinsten Gebilden, die auch im Hellfeld zu sehen sind.

2. Sie gibt auch ein brauchbares Bild von im Hellfeld schwach oder nicht sichtbaren Keimen usw. und eignet sich deshalb zur Demonstration derselben vorzüglich.

3. Sie gestattet Geißeln und andere feinste Fädchen auch bei schwacher Anfärbung oder in verblaßten Präparaten deutlich zu erkennen.

4. Besonders bemerkenswert ist das Aufleuchten dieser kleinsten Gebilde in der Komplementärfarbe, das nicht als Fluoreszenz zu deuten ist.

5. Die Methode gewährt die Aussicht, daß bei Auffindung geeigneter Färbemethoden auch sog. ultraviolette Parasiten vielleicht sichtbar gemacht werden können.

36. Herr Zurhelle-Bonn: Zur Histopathologie der recent syphilitischen Lymphdrüsenenerkrankung.

In dem Bestreben, die von E. Hoffmann seit dem Jahre 1905 als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel immer wieder empfohlene Drüsenpunktion zum Spirochätennachweis weiter auszubauen, wurden an unserer Klinik systematische Untersuchungen in den Frühstadien der Syphilis vorgenommen, worüber Habermann und Mauelshagen¹⁾ berichtet haben. Dabei zeigte sich, daß die in 90% positiven Untersuchungsergebnisse bei Lues I bereits im sekundären Stadium der Erkrankung auf 65% zurückgingen. Diese Beobachtung war auch von

¹⁾ Literaturangabe s. Dermatol. Zeitschr. 1921.

Pontoppidan gemacht worden und wurde neuerdings von Frühwald und Tilling bestätigt. Es handelt sich um eine mit Leichtigkeit nachprüfbare Tatsache, die praktisch nicht ohne Bedeutung die Frage aufwerfen läßt, wie die Verminderung der Spirochäten in den Lymphdrüsen zu erklären sei.

Seit der Entdeckung der Spirochäten ist die Wechselwirkung zwischen dem Gewebe und den Erregern histologisch häufig studiert und theoretisch erörtert worden; es sei nur an die Arbeiten von E. Hoffmann, Ehrmann, Levaditi u. a. erinnert, durch welche eine Phagocytose durch mononucleäre Leukocyten, Fibroblasten, Endothelzellen der Lymph- und Blutgefäße sichergestellt wurde. Erst vor kurzem erschien eine ausführliche Studie Piriläs über diese Verhältnisse beim Primäraffekt in verschiedenen Abständen nach der Infektion. Pirilä erklärt das Verschwinden der Spirochäten in den zentralen Teilen der älteren Primäraffekte teils durch die Phagocytose, teils durch das Zerfallen außerhalb der Zellen vielleicht infolge der Antikörperbildung. Für die Phagocytose kommen nach seiner Ansicht in Betracht: feingranulierte gelapptkernige Lymphocyten, Polyblasten und Übergangsformen zwischen den Lymphocyten und Polyblasten, Fibroblasten und Endothelzellen der Blut- und Lymphgefäße. Analoge Untersuchungen über den Untergang der Spirochäten in den Lymphdrüsen sind in letzter Zeit nicht mehr gemacht worden. Die bisher vorliegenden Untersuchungen entsprechen fast durchweg nicht mehr unseren heutigen Anschauungen in hämatologischer Beziehung, ihre Nomenklatur ist durchweg stark veraltet. Trotzdem dürfte das Studium gerade der Drüsen besonderes Interesse beanspruchen, weil bei dem adenoiden Gewebe der Lymphdrüsen die Entstehung der bei luetischen Entzündungen eine so bedeutungsvolle Rolle spielenden Lymphocyten und Plasmazellen besser zu verfolgen sein dürfte als etwa im Primäraffekt.

Die Aufgabe erschien abgesehen von der Wandlung unserer Anschauungen in hämatologischer und histologischer Hinsicht dadurch besonders beachtenswert, daß Jahnelt uns durch seine in der Psychiatrie so vielfach angewandte Urannitratmethode ein Mittel in die Hand gegeben zu haben scheint, die Spirochäten sicherer darzustellen, als es nach den alten Versilberungsmethoden möglich war, wo die Gefahr des Auswaschens und andere Schwierigkeiten die Ausbeute oft beeinträchtigten.

Meine ersten Studien wandte ich der normalen Anatomie, der Physiologie und pathologischen Anatomie der Lymphdrüsen zu. Als wichtigsten Fund dieser Studien möchte ich die charakteristischen Eigenschaften der von Schröder in hyperplastischen Keimzentren hypertrophischer Tonsillen beschriebenen lymphoblastischen Plasmazellen hervorheben, die sehr wohl von den von Unna gefundenen, jetzt meist als lympho-

cytäre Plasmazellen bezeichneten Plasmazellen zu unterscheiden sind (s. Abb.). Sie sind (wie die ausgestellten Präparate erkennen lassen) größer als die Lymphoblasten, das Teilungsstadium der Lymphocyten, wie man es vorwiegend in unveränderten Keimzentren, aber auch außerhalb derselben im kleinzelligen lymphatischen Gewebe findet. Die Lage des Kernes ist exzentrisch gegenüber der zentralen bei Lymphoblasten. Als Besonderheit findet sich ein heller Hof im Protoplasma an der der Hauptmasse des Zelleibes zugekehrten Seite des Kernes. Das eingehende



Studium dieser Zellform hat mich zu der Frage geführt, ob nicht die Pseudoplas mazellen Hodaras, welche seinerzeit in der Literatur eine große Rolle spielten, den lymphoblastischen Plasmazellen entsprechen.

Die Entstehung der syphilitischen Drüsenschwellungen muß naturgemäß durchaus verschieden sein, je nachdem ob es sich um regionäre Drüsenschwellungen handelt, bei denen das Virus den Drüsenkörper auf dem Lymphwege erreicht, oder um allgemeine Drüsenschwellungen, bei denen der Transport der Spirochäten auf dem Blutwege vor sich geht.

Unsere bisherigen pathologisch-anatomischen Kenntnisse der syphilitischen Drüsenschwellung gehen auf Virchow zurück. Das von ihm so genannte zweite markige Stadium liegt den meisten auch neueren Beschreibungen der syphilitischen Drüsenhyperplasie zugrunde. Nur über die Art der beteiligten Zellen bestehen weitgehende Differenzen, insbesondere über diejenigen, welche die großzellige Hyperplasie des Lymphdrüsengewebes, speziell der Keimzentren bilden. Erst in neueren Arbeiten von Graetz und Delbanco (1914) und Finsterlin (1920) wurde das Auftreten von Plasmazellen hervorgehoben. Die Veränderungen an den Lymphsinus, dem bindegewebigen Gerüstwerk von Kapsel und Trabekeln sowie den Blutgefäßen habe ich, soweit sie bisher bekannt waren, anderweitig zusammengestellt; ebenso die periadenitischen Prozesse, die Rieder 1897 in der Niederrh. Gesellschaft für Natur- und Heilkunde demonstrierte. An derselben Stelle stellte ich auch unsere bisherigen Kenntnisse über Spirochätengehalt und Spirochätenlagerung innerhalb der syphilitischen Drüsenschwellungen zusammen.

Ich selbst untersuchte regionäre Drüsen bei 3 Fällen von Lues I seron., 4 Fällen von Lues II serop. und 5 Fällen von Lues II.

Die Excision, die sich entsprechend den von Rieder beschriebenen periadenitischen Prozessen in fortgeschrittenen Fällen zuweilen schwierig

gestaltete, wurde nach vorheriger sorgfältiger Drüsenpunktion in Lokalanästhesie vorgenommen. Die eine Hälfte der Drüse wurde in 70% Alkohol fixiert, eingebettet und nach den üblichen Methoden gefärbt, die andere Hälfte wurde in 10% Formalin fixiert und nach der Pyridinurannitratmethode Jahnels versilbert.

Die Ergebnisse sind kurz folgende: Das Bild der Drüsenhyperplasie bei Syphilis kann nach meinen Untersuchungen in Anlehnung an die Schriddeschen Befunde in hyperplastischen Tonsillen durch die charakteristischen Merkmale der bereits frühzeitig auftretenden lymphoblastischen Plasmazellen, erweitert werden. Ihre Bildungsstätte sind die Keimzentren, aus deren Lymphoblasten sie hervorgehen. Sie finden sich aber auch vereinzelt im lymphatischen Gewebe in der Umgebung der Keimzentren. Herr Prof. Schridde bestätigte mir an meinen Präparaten in dankenswerter Weise das Vorhandensein lymphoblastischer Plasmazellen in den Keimzentren und auch außerhalb derselben zwischen den Lymphocyten. Ich hatte angenommen, daß sie durch Emigration in die Umgebung der Keimzentren gelangt seien. Demgegenüber sind sie nach Schridde Ansicht auch hier an Ort und Stelle entstanden und nicht dorthin gewandert, da sich ein Lymphocyt auch außerhalb des Keimzentrums zur Teilung anschicken könne und dann das Teilungsstadium des Lymphoblasten entstehen könne. Gleichzeitig sehr frühzeitig, der Umwandlung der Lymphoblasten in lymphoblastische Plasmazellen aber meist etwas nachfolgend findet man eine mehr weniger dichte Durchsetzung des lymphatischen Gewebes mit typischen lymphocytären Plasmazellen neben Lymphocyten und Fibroblasten. Eine Umwandlung von lymphoblastischen Plasmazellen in lymphocytäre Plasmazellen lehnt Schridde in seiner Publikation ab, und man dürfte nach der zurzeit herrschenden Ansicht über ihre Entstehung aus Lymphocyten nicht fehlgehen, sie als morphologisch und funktionell veränderte Formen der Lymphocyten im lymphatischen Gewebe anzusehen. Es scheint, als ob die zentralen Teile der Drüsen von diesem Umwandlungsprozeß früher ergriffen werden als die peripheren.

Rein katarrhalische desquamative Prozesse in den Sinusräumen wurden nur vorübergehend zu Anfang beobachtet. Ihnen gesellt sich bald zu eine durch Emigration aus dem entzündlich veränderten lymphatischen Gewebe unterhaltene celluläre Entzündung (aus Lymphocyten und lymphocytären Plasmazellen). Meist aber werden die Spalten der Sinusräume bei zunehmender Hyperplasie des Drüsengewebes so stark verengt, daß ihr Vorhandensein nur mehr mit Mühe festzustellen ist und zu weiteren Untersuchungen keine Möglichkeit mehr bietet.

Hand in Hand mit der durch großen Reichtum an Mitosen in den Keimzentren gekennzeichneten Hyperplasie geht ein weitgehender Zell-

zerfall. Von ihm wird das Protoplasma fast aller Keimzentrumszellen bis auf einen wechselnden, meist kleinen Gehalt an wohlerhaltenen Zellformen betroffen. Er äußert sich in granulärer Umwandlung des Protoplasmas bis zu scholligem Zerfall und hauptsächlich in Bildung intra- und extracellulär gelagerter Russelscher Körperchen. Für die Reste der zerfallenen Kerne (Flemmings tingible Körperchen) bilden sich wohl charakterisierte Freßzellen. Ihre Entstehung in den Keimzentren ist nicht ganz leicht zu erklären. Erinnerung sei daran, daß nach Ribberts experimentellen Untersuchungen Riesenzellen verschiedener Art aus dem Drüsengewebe entstehen können, einmal aus den Reticulumzellen, dann aus den Endothelien. Beide Möglichkeiten — die Grenzen gehen allerdings nach den heutigen Anschauungen ineinander über — dürften auch für unsere phagocytären Zellen in Betracht kommen.

Diesen entzündlichen Veränderungen an dem lymphatischen Gewebe meist um einige Zeit nachfolgend, kommt es zu zunächst ödematös entzündlichen Prozessen an der Kapsel und an den Trabekeln. Auch hier tritt eine Neubildung von Entzündungszellen (Fibroblasten, Lymphocyten und lymphocytären Plasmazellen) ein. Die Entstehung der letzteren dürfte z. T. im Sinne Ribberts in loco erfolgen aus sehr wenig entwickelten Herden lymphoider Substanz. Jedoch ist bei der manchmal gewaltigen Zellvermehrung (20—30 Zellagen in der Rinde sind keine Seltenheit) eine Emigration aus dem Drüsengewebe unbedingt gleichfalls anzunehmen.

Wie die Entzündungserscheinungen an der Kapsel und am trabekularen Gerüstwerk meist gegenüber den Veränderungen am lymphatischen Gewebe verspätet auftreten, gehen sie — offenbar von kürzerer Dauer — auch zunächst wieder zurück, indem sie sich in späteren Stadien der Lues II bindegewebig zurückbilden. Dabei entstehen vorübergehend vorwiegend längliche und spindelförmige Formen der lymphocytären Plasmazellen neben Fibroblasten.

Die zu- und abführenden Lymphgefäße sind nach Ehrmanns Untersuchungen über Peri- und Endolymphangitis syphilitica und nach meinen Befunden an den Sinusräumen bereits frühzeitig zellig infarziert mit Lymphocyten und lymphocytären Plasmazellen im Sinne einer cellulären (lymphatisch exsudativen) Entzündung.

Die Blutgefäße zeigen zunächst keine Veränderungen, die Arterien bleiben nach meinen Untersuchungen auch weiterhin intakt, die kleinen und mittleren Venen zeigen aber bereits frühzeitig eine entzündlich celluläre Alteration ihrer Wand, die unter Auseinanderdrängen der elastischen Faserlagen in manchen Fällen zu einer chronisch produktiven Endophlebitis mit völligem Verschluß des Lumens durch ein aus Lymphocyten und Fibroblasten bestehendes Granulationsgewebe führen kann, wie sie von E. Hoffmann und seinem Schüler W. Frieboes

an größeren Venen klinisch beobachtet und eingehend histologisch studiert wurden.

Die periadenitischen Prozesse entsprechen in ihrem Wesen völlig denjenigen des bindegewebigen Stromas, wie wir es am Hilus der Drüse sehen.

Es lockt wohl zu erörtern, ob die erhobenen Drüsenbefunde mit den bisher beschriebenen Veränderungen des Blutbildes bei Syphilis und mit serologisch nachweisbaren Veränderungen des Blutes in Beziehung gebracht werden können. Da ist nun zunächst zu betonen, daß von einer gesetzmäßigen Veränderung des Blutbildes bei Syphilis kaum gesprochen werden kann. Immerhin berichten doch viele Untersucher im sekundären Stadium von einer Zunahme der weißen Blutkörperchen und relativer Lymphocytose. Ich habe mit Freudenberg Blutuntersuchungen an frischen Fällen von Syphilis vorgenommen. Wir fanden im sekundären Stadium eine Zunahme der weißen Blutkörperchen auf 9—13 000 und eine manchmal bedeutende relative Lymphocytose, die allerdings während des Krieges und nachher auch sonst vermehrt beobachtet wurde. Beide Veränderungen gingen auf wenige Salvarsaninjektionen prompt zurück.

Schon Virchow sprach in seiner Cellularpathologie bereits aus, daß jede bedeutende akute Drüsenreizung eine schnelle Zunahme der Lymphkörperchen zur Folge hat; nach ihm wird daher jede Krankheit, welche eine Drüsenreizung mit sich bringt, auch den Effekt haben, das Blut mit größeren Mengen von farblosen Blutkörperchen zu versehen, mit anderen Worten, wie er sich ausdrückt, einen leukocytotischen Zustand zu setzen.

Nach meinen histologischen Befunden, die alle an klinisch deutlich vergrößerten Drüsen gewonnen wurden, ist die beobachtete Zellvermehrung, gemessen an der Zahl der Mitosen, sehr verschieden, ebenso wechselt der Grad des Zellzerfalles in den Keimzentren. Dadurch dürften sich die wechselnden Blutbefunde erklären.

Ob die Hyperplasie der Drüsen serologisch nachweisbare Veränderungen des Blutes zur Folge hat, ist schwieriger zu erkennen. Nach den neuesten Untersuchungen spielen Albumine, Globuline und Lipide beim Zustandekommen der positiven Wassermannschen Reaktion eine bedeutende Rolle, die ihre Entstehung dem Gewebszerfall verdanken.

v. Wassermann betont ausdrücklich, daß die Blutbahn nur das Sammelbecken darstelle für die seitens der Gewebe als Antwort auf den syphilitischen Infekt gebildeten Reaktionssubstanzen, und erläutert diese Tatsache durch den Hinweis auf die positive Wassermannreaktion im Kammerwasser bei Iritis specifica und im Lumbalpunktat bei syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, während die Wassermannreaktion im Blut negativ ist.

Meine Untersuchungen zeigen nun, daß der Gewebszerfall im lymphatischen Gewebe bei syphilitischen Drüsen bei weitem im Vordergrund steht (verglichen etwa mit den degenerativen Veränderungen im Bindegewebe). Wenn auch bei den verschiedenen Erkrankungen, welche mit positiver Wassermannreaktion hereingehen, der Gewebszerfall in den verschiedensten Geweben vorkommt, so glaube ich doch, daß die Einwirkung des syphilitischen Virus auf das lymphatische Gewebe bei der Entstehung der Wassermannreaktion eine bedeutsame Rolle spielt. Es gibt sich dies auch klinisch durch das zeitliche Zusammenreffen des Auftretens der positiven Wassermannreaktion und der allgemeinen Drüsenschwellung kund. Leider gestattete mir unser beschränktes Krankenmaterial bis heute nicht, den Beweis dadurch zu erbringen, daß etwa Drüsenpunktionen bei Fällen von älterer Lues I seroneg. häufiger vor dem Blute einen positiven Ausfall der Wassermannreaktion ergeben. Derartige Versuche sind begonnen.

Auch auf die von Hecht beobachteten Fälle von Lues maligna mit negativer Wassermannreaktion und fehlenden Drüsenschwellungen sei an dieser Stelle verwiesen.

Inwieweit Spirochäten sich in gewissen Teilen der Drüsen (den Trabekeln) festsetzen und dadurch eine dauernde Einwirkung auf das umgebende Gewebe ausüben können, soll später ausführlich erörtert werden.

Hier sei nur daran erinnert, daß solche Spirochätenherde in späteren Stadien die Schwellung der Drüsen rein klinisch nicht zum Rückgang kommen lassen, die Hyperplasie unterhalten und dementsprechend auch hier wie im übrigen Körpergewebe eine eventuelle Einwirkung des lymphatischen Gewebes auf die Wassermannreaktion um so hartnäckiger verursachen, je stärker sie selbst unserer Therapie trotzen. Durch die systematische Untersuchung syphilitischer Drüsen im primären und sekundären Stadium wurde eine Antwort auf die Frage erwartet, wo die Spirochäten, deren Menge nach den Ergebnissen der Drüsenpunktion im Laufe der Erkrankung abnimmt, ihren Untergang finden, wo sie im Gewebe in späteren Stadien, fehlen und wo sie eventuell übrig bleiben.

Die Untersuchungen wurden auf regionäre Drüsenschwellungen beschränkt, bei denen die Spirochäten auf dem Lymphwege einwandern und naturgemäß zunächst in den Lymphsinus sich verbreiten.

Nach allen Angaben der Autoren und meinen eigenen Untersuchungen fehlen Spirochäten in den Keimzentren, deren histologische Veränderungen doch gerade so augenfällig sind. Da auch eine Phagocytose hier nicht beobachtet wird, drängt sich der Gedanke auf, daß der Stoffwechsel dieser Stellen von spirochätenfeindlicher Wirkung sein muß. Diese Ansicht scheint, abgesehen von der Tatsache, daß die Endverzweigung der arteriellen Gefäße hier wohl einen besonders starken

Sauerstoffgehalt hervorbringt, auch in der Eigenart der hier vorhandenen Zellformen ihre Bestätigung zu finden. Nach Unna ist die Funktion der Plasmazelle erst geklärt, seitdem die Rongalitweißmethode gezeigt hat, daß das Granoplasma aller Zellen ein ganz hervorragender sekundärer Sauerstoffort ist. Damit entfällt nach Unna die Nötigung, den Plasmazellen andere Funktionen zu übertragen, z. B. die phagocytäre Aufnahme der Mikroorganismen und von verbrauchten Zellteilen, seien doch bisher gerade in den Plasmazellen trotz eifrigsten Suchens keine Trümmer von Organismen, Blut- oder Gewebszellen gefunden worden und scheine doch ihr großer Sauerstoffgehalt sie gegen solche Fremdkörperinvasionen im Gegensatz zu den Spindelzellen und dem Spongio- plasma der Leukocyten immun zu machen. Es dürfte wohl nicht gewagt sein, diese Sätze auch auf die lymphoblastischen Plasmazellen anzuwenden.

Vorausgesetzt wird dabei allerdings, daß nicht etwa die Stoffwechsel- produkte die Spirochätenfärbung in negativem Sinne beeinflussen.

Auch Pirilä betont ausdrücklich, daß er eine Phagocytose von Spirochäten durch Plasmazellen nicht finden konnte.

Nur Marcus will Spirochäten im Innern von Plasmazellen gesehen haben, seine Befunde werden aber wohl mit Recht von Jahnel und Sioli stark angezweifelt.

In der Eigenart des Zellstoffwechsels möchte ich auch den Grund suchen für den geringen Spirochätengehalt des von lymphocytären Plasmazellen durchsetzten lymphatischen Gewebes.

Besonders hingewiesen sei in diesem Zusammenhang auf den Befund bei einem Fall von Lues II: Keimzentren spirochätenfrei, lymphatisches Gewebe sehr spirochätenarm und dabei ein Spirochätenreichtum im perikapsulären Bindegewebe, der kaum mehr zu übertreffen ist. In der Drüse selbst findet man die übrig gebliebenen Erreger vorwiegend in den Trabekeln. Der Gehalt an lymphoblastischen und lymphocytären Plasmazellen hatte in diesem Falle extremste Grade erreicht. Man gewinnt hier den bestimmten Eindruck, daß dem lymphatischen Gewebe eine gewisse Abwehrkraft innewohnen muß.

Eine sehr ausgedehnte Phagocytose findet nach meinen Untersuchungen statt in den Endothelien der Lymphgefäße, Sinusräume und der kleinen Venen. In allen diesen Hohlräumen weisen auch die etwa vorhandenen Leukocyten sehr häufig Trümmer phagocytierter Spirochäten auf. Außerdem findet man häufig in den adventitiellen Teilen der Gefäße und in ihrer Umgebung Untergangsformen von Spirochäten, welche ich den Fibroblasten des trabekulären Gerüstwerkes zuschreiben möchte.

Endlich fand ich in dem homogenen (albuminösen) Inhalt einer größeren Vene außer wohl erhaltenen Spirochätenformen in Untergang

begriffene Spirochäten, teils direkt verklumpt, wie Zabolotny und Maslakowetz (in Nachprüfung früherer Befunde von E. Hoffmann und v. Prowazek) es in Gegenwart von Serum von Personen, welche längere Zeit an Syphilis litten, beobachten konnten und als Agglutination bezeichneten.

Damit ist aber die Fähigkeit der Lymphdrüsen in dem Abwehrkampf gegen die eindringenden Spirochäten nicht erschöpft. Sicher spielt rein mechanisch die zunächst rein desquamative, später entzündlich celluläre Ausfüllung der Sinusräume eine gewisse Rolle, später die Verlegung der Sinusräume durch Kompression bei zunehmender Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, endlich die chronisch produktive Endophlebitis mit Einengung und schließlich Verlegung des Venenlumens. Ich habe nun mein besonderes Augenmerk darauf gerichtet, welche Teile der Drüse im Verlauf der Erkrankung zuerst wieder spirochätenfrei werden, und ging von der Vermutung aus, daß entsprechend A. v. Wassermanns Vorstellung die Spirochäten zunächst (bei Lues I seronegativa) Blut- und Lymphgefäßparasiten sind und später erst (bei Lues I seropositiva) zu Bindegewebsparasiten werden. Die Tatsache, daß man in späteren Stadien die Spirochäten vorwiegend in den Trabekeln findet, unterstützt diese Ansicht. Die Hypothese, daß etwa die Spirochäten nach der Entwicklung irgendwelcher Antikörper im Serum vor diesen in die Gewebe fliehen, ist naheliegend. Bekanntlich hat E. Hoffmann sich mit dem Bemerken gegen diese Wassermannsche Lehre gewandt, daß die Spirochäten von Anfang an Lymph- und Gewebsparasiten seien, und daß er dem Autor bei einer solchen prinzipiellen Scheidung auf diesen biologischen Strich nicht folgen könne.

Meine Untersuchungen haben eine gesetzmäßige Abwanderung aus dem Blut- und Lymphgefäßsystem nicht erkennen lassen. Im Gegenteil! Gerade die sekundärluetische Erkrankung des bereits erwähnten Falles zeigt eine unvergleichlich starke Anhäufung von Spirochäten in den Endothelien und im Lumen der Hohlräume.

Klinisch kam es in diesem Falle am Tage nach der Drüsenexstirpation, welcher die Injektion von $\frac{1}{2}$ ccm Hg. sal. (10%) gefolgt war, zum Auftreten einer deutlichen Roseola. Es wurde offenbar der Zeitpunkt abgepaßt, in dem zahlreiche Erreger in den Kreislauf übertraten.

Die Spirochäten sind offenbar von dem ersten Zeitpunkt an, wo Endothelien sie phagocytieren, ja schon vorher, da sie im unveränderten Gewebe (Cornea, Bindegewebe) wandern und die celluläre Reaktion, wie E. Hoffmann sich ausdrückt, beträchtlich nachhinkt, Lymph- und Gewebsparasiten und bleiben es auch weiterhin.

Daneben möchte ich wechselnde Immunitätsverhältnisse im Serum annehmen, die zu Zeiten einer erhöhten Antitoxinbildung eine stärkere Flucht der Spirochäten aus dem Serum in die Gewebe bedingen, zu

anderen Zeiten eine üppigere Vermehrung im Serum gestatten. Es dürfte den Immunitätsgesetzen, wie wir sie von anderen Infektionskrankheiten her kennen, entsprechen, wenn wir annehmen, daß dem Zustand der Antitoxinbildung Perioden besonders starker Vermehrung der Spirochäten zeitlich folgen.

Ich möchte diesen wechselnden Immunitätsverhältnissen den wechselnden Spirochätengehalt und dadurch das bunte klinische Bild bei syphilitischen Prozessen zuschreiben. Das gilt nicht bloß für die primäre und sekundäre Periode. So konnte Hoffmann ein von Jahnel angefertigtes Silberpräparat einer syphilitischen Mesoarteritis demonstrieren, das — im Gegensatz zu dem bekanntlich in diesem Stadium der Erkrankung meist recht mäßigen Spirochätengehalt — durch seinen Spirochätenreichtum alle in Erstaunen setzte, die sich mit Spirochätenforschung beschäftigt hatten, und geradezu an Bilder erinnerte, wie man sie bei kongenitaler Syphilis zu sehen gewohnt ist. Dabei waren wohlerhaltene Formen in der Minderzahl.

Ganz besonders sind ja solche wechselnden Immunitätsverhältnisse von Bedeutung bei dem Krankheitsbild der Paralyse, das bekanntlich mit einer anfallweisen, unter Umständen so hochgradigen Vermehrung der Spirochäten einhergeht, daß die celluläre Abwehr des Körpers genau so wie beim kindlichen Organismus gegenüber der kongenitalen Syphilis vollkommen versagt. Und doch zeigten die meisten Paralytikergehirne infiltrative und selbst gummöse Prozesse als Zeichen, daß mitunter — ich möchte annehmen zu Zeiten einer geringeren Spirochätenvermehrung — das Körpergewebe wohl imstande war, spezifische Abwehrfunktionen zu erfüllen.

Ehrlich verglich die syphilitische Erkrankung bei Paralyse mit den chronisch rekurrierenden Erkrankungen und nennt als ihren Typus die Trypanosomenerkrankungen, bei denen auf Tage mit hohem Fieberanstieg und starkem Gehalt von Erregern im Blute solche folgen, bei denen unter Fieberabfall durch Antikörperwirkung die Hauptmenge der Trypanosomen aufgelöst sei (trypanolytische Krise). So könne man sich sehr leicht vorstellen, daß die im Gehirn vorhandenen Spirochäten, wenn sie eine gewisse Wucherungsintensität erreicht haben, schließlich einen potenten Antikörper auslösen, der mehr oder weniger die im Gehirn vorhandenen Spirochäten abtötet und so eine scheinbare Heilung, die Remission, einleitet (spirilloytische Intervalle), diese krankheitsfreien Stadien sind also, wie Ehrlich an anderer Stelle ausführt, als die Folge einer temporären spirilliciden Serumwirkung aufzufassen. Auf die Analogien im Verlaufe der chronischen Syphilis und des akuten Rückfallfiebers hatte E. Hoffmann bereits 1905 hingewiesen. Sie wurden später von Stühmer auf Grund experimenteller Untersuchungen an Trypanosomen, die zur Annahme einer humoralen Umstimmung des

Körpers, einer Mutation der Erreger, der Bildung eines Rezidivstammes I. Ordnung, d. i. eines serumfesten, sekundären Stammes usw., führten und von Stargardt für die verschiedenen Stadien in sehr interessanten Darstellungen eingehender erörtert.

Ehrlich nimmt an, daß eine Neuerkrankung dann folgt, wenn die vereinzelt zurückgebliebenen Spirochäten sich dem Antikörper angepaßt haben und so eine neue Propagation gewinnen.

Es ist in letzter Zeit die Frage häufig diskutiert worden, wann sich das spätere Schicksal der Syphilitischen entscheidet.

Vielleicht kann man eine so massenhafte Spirochätenwucherung wie in dem perikapsulären Bindegewebe des erwähnten Falles von Lues II als *Signum mali ominis* ansehen, wenn auch die ödematös entzündliche Reaktion des Gewebes noch recht reichlich war.

Jedenfalls wissen wir durch die Ergebnisse der Drüsenpunktion, daß der Körper im Laufe der Jahre auch mit den reichlichsten Spirochätenmassen der Drüse weitgehend fertig wird.

Wenn Pirilä für das Verschwinden der Spirochäten in älteren Primäraffekten neben der Phagocytose einen Zerfall außerhalb der Zellen vielleicht infolge der Antikörperbildung annimmt, so möchte auch ich bei dem Spirochätenschwund in den Lymphdrüsen Phagocytose allein nicht für ausreichend halten.

Das weitere Schicksal des Befallenen hängt nun weiter davon ab, ob und wo Spirochäten übrig bleiben. Trotz des komplizierten Baues der Lymphdrüsen glaube ich doch, bei der deutlichen Scheidung zwischen lymphatischem Gewebe einerseits, trabekulären Gewebe andererseits eine gewisse Klärung erzielt zu haben. Die Fixierung des Virus geschieht in den Trabekeln und in der Gefäßwandung. Wie wir sahen, ist der pathologisch-anatomische Vorgang derart, daß der Alteration des lymphatischen Gewebes um kurze Zeit nachfolgend das trabekuläre Gerüstwerk eine entzündlich ödematöse Auflockerung erfährt, die sich später bindegewebig zurückbildet. Es ist leicht zu verstehen, daß die Spirochäten als Lymphparasiten, die sie ja zunächst unbestritten sind, den Weg in das eröffnete Gewebe finden, später aber im Stadium der Reparation bei Abnahme der serösen Durchtränkung des Gewebes dort rein mechanisch festgehalten werden, wobei etwa vorhandene Antikörper im Serum in demselben Sinne wirken, den Rückweg zu erschweren.

Das weitere Schicksal dürfte gewiß nicht in letzter Linie davon abhängen, ob die bindegewebige Rückbildung des Gewebes Bestand hat, oder ob es durch irgendeine — meist wohl entzündliche Ursache — erneut zu einer ödematösen Durchtränkung, einem Aufschluß des Gewebes kommt. Dieser Vorgang muß eine Mobilisation der Spirochäten begünstigen; sie werden wieder dem Lymphstrom näher gebracht, und es kann aufs neue das Wechselspiel zwischen Spirochäten und einer Bildung

von Antikörpern im Serum beginnen und zu einer chronisch rekurrierenden Erkrankung im Sinne Ehrlichs führen.

Ich möchte die Wechselwirkung zwischen Syphilis und Trauma, das so häufig ein reichliches Aufschießen von syphilitischen Effloreszenzen im Gefolge hat, in diesem Sinne deuten.

So müssen wir zum Schluß bekennen, daß die Lymphdrüsen zwar in überreicher Weise ausgestattet sind, den Körper vor der Invasion der Spirochäten zu schützen, sie aber häufig in Lymphsinus und Trabekeln eine Brutstätte der Erreger werden. Wenn auch bereits im Primäraffekt frühzeitig Spirochäten im Lumen der Lymph- und Blutgefäße gefunden werden, so ist der Übertritt in die abführenden Lymph- und Blutbahnen der Lymphdrüsen besonders groß. Ihr Bau macht sie besonders geeignet, Spirochäten festzuhalten, ihre auf Entzündungsprozesse eingestellte Funktion macht sie besonders geeignet, diese Erreger bei weiteren Entzündungsprozessen mit ödematöser Durchtränkung dem Lymphstrom wieder zuzuführen.

Endlich sei hier die Frage aufgeworfen, ob es überhaupt denkbar ist, daß wir mit unseren chemotherapeutischen Mitteln derartig fibrös abgeschlossenen Spirochäten nahen können.

Bekanntlich haben die Jodpräparate die Wirkung, die pathologischen Gewebsbildungen namentlich der sekundären und tertiären Form der syphilitischen Erkrankung zur beschleunigten Rückbildung und Einschmelzung zu bringen, ohne daß aber eine endgültige Heilung, die Vorbeugung von Rezidiven, erreicht wird.

Vielleicht wird eine spätere Zeit genau den gegenteiligen Weg beschreiten, um das Gewebe sozusagen aufzuschließen und für unsere chemotherapeutischen Mittel freie Bahn zu schaffen.

Die Fülle der Fragen, die sich bei der Untersuchung syphilitischer Lymphdrüsen erhebt ist also eine recht große. Dabei habe ich mich aus äußeren Gründen darauf beschränkt, die Excisionen vor Einleitung der Behandlung vorzunehmen. Es dürfte schwierig sein, Patienten am Ende einer Kur derartige Eingriffe zuzumuten. Um so empfehlenswerter dürfte es sein, bei experimenteller Tiersyphilis, vor allem auch bei der Auswertung neuer Präparate Lymphdrüsenuntersuchungen systematisch vorzunehmen (näheres siehe Dermatol. Zeitschr. 1921).

Diskussion.

Herr **Frühwald**-Leipzig weist darauf hin, daß die Untersuchungen Zurhelles ein weiterer Beweis dafür sind, daß die Syphilisrezidive häufiger, als angenommen wird, durch Neuausschwemmung der Spirochäten aus den Drüsen hervorgerufen werden.

Herr **Zurhelle**: Schlußwort.

Die von Stern im Gegensatz zum Zellzerfall hervorgehobene Gewebsneubildung ist bereits besprochen worden; sie ist das Primäre und steht

bei weitem im Vordergrund. Sie führt zur Hyperplasie der Drüse, zur Vermehrung der weißen Blutkörperchen im Blut mit relativer Lymphocytose und ersetzt immer wieder den weitgehenden Zellzerfall.

Mit Rücksicht auf den von Stern u. a. beobachteten positiven Ausfall der Wassermannreaktion bei *Ulcus molle-Bubo* wird betont, daß es bisher infolge des beschränkten Krankenmaterials leider noch nicht gelang, den Beweis dafür zu erbringen, daß das lymphatische Gewebe von Einfluß auf die Bildung der Wassermannreaktion ist. Es wird nach Fällen gesucht, bei denen die Wassermannreaktion im Drüsenpunktat positiv ist, bei negativer Wassermannreaktion im Blute; der endgültige Beweis wäre aber erst erbracht, wenn die Wassermannreaktion im Reizserum dieser Fälle, etwa bei geringer Entwicklung des Primäraffektes, noch negativ ist (bekanntlich wird die Wassermannreaktion hier früher positiv als im Blute).

37. Herr Lipschütz-Wien: Untersuchungen über die Ätiologie der Krankheiten der Herpesgruppe (*Herpes zoster*, *Herpes genitalis*, *Herpes febrilis*).

Die ausführliche Arbeit erscheint im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.

Die wichtigsten bisher erzielten Untersuchungsergebnisse sind:

1. Das Virus des *Herpes zoster* ist auf die Kaninchencornea übertragbar; die Haftung erfolgt unregelmäßig. Es muß daher eine größere Anzahl von Tieren mit Material möglichst junger Effloreszenzen geimpft werden.

2. Sowohl in menschlichen Hauteffloreszenzen des *Herpes zoster* als auch in der Impfkeratitis des Kaninchens treten morphologisch und färberisch charakteristische „Kerneinschlüsse“ auf, die im Sinne der Chlamydozoenlehre gedeutet und als „Zosterkörperchen“ bezeichnet wurden.

3. *Herpes genitalis* ist eine auf den Menschen übertragbare Infektionskrankheit.

4. In Effloreszenzen des *Herpes genitalis* des Menschen und in der mit Material von *Herpes genitalis* erzeugten Impfkeratitis des Kaninchens sind konstant die als „ β -Herpeskörperchen“ bezeichneten intranucleären Einschußgebilde aufzufinden und in Passagen nachzuweisen.

5. In der mit Material von *Herpes febrilis* leicht zu erzeugenden Impfkeratitis des Kaninchens (Grüter und Löwenstein) treten in großer Zahl intranucleäre Einschlüsse auf: „ α -Herpeskörperchen“.