

Nachdruck verboten.

Experimentelle Untersuchungen bezüglich der Pathogenese der Rezidive des Rückfallfiebers.

[Aus dem Reservespital „Pasteur“ der Franz-Josefs-Universitätsklinik
in Klausenburg.]

Von Prof. Dr. Nikolaus Janesó.

Leväditi hat seine Hypothese bezüglich der Pathogenese der Rezidive des Rückfallfiebers auf Grund von Tierversuchen aufgestellt. Die Pathogenese der bei Protozoenkrankheiten im allgemeinen auftretenden Rezidive findet durch diese Hypothese Levaditis ihre Erklärung.

Es war nun von Interesse, ob wohl an menschlichen Recurrenskranken vorgenommene Untersuchungen diese Hypothese Levaditis bestätigen würden? Die Frage zu entscheiden, benützten wir die günstige

Tabelle
Daten, bezüglich der bei bosnischen

Zahl	Name	Alter	Auf- nahme- termin	Zahl der An- fälle	1. Anfall	Temperatur	Blut- unter- suchung	2. Anfall
1	N. V.	56	26. I.	?	22. I.—26. I.	40,8°—40,6°	27. I. —	28. I.—17. II.?
2	D. D.	25	6. II.	2	3. II.— 8. II.	39,2°—40,4°	8. II. +	16. II.—19. II.
3	T. V.	40	10. II.	3	7. II.—14. II.	38,1°—40,8°	10. II. +	23. II.—27. II.
4	T. G.	20	18. II.	2	16. II.—20. II.	39,0°—40,2°	20. II. +	1. III.—4. III.
5	Szt. N.	32	12. II.	2	8. II.—13. II.	39,2°—40,0°	13. II. +	17. II.—23. II.
6	D. Gy.	70	17. II.	2	11. II.—18. II.	37,8°—39,8°	18. II. +	28. II.— 5. III.
7	G. J.	44	16. I.	3	?	?	?	—18. I.
8	N. R.	18	9. II.	2	5. II.— 9. II.	39,6°—40,5°	9. II. +	18. II.—22. II.
9	M. R.	19	13. I.	4	12. II.—15. I.	39,7°—40,6°	13. I. +	24. I.—28. I.

Gelegenheit, als infolge der Kriegsereignisse Recurrenspatienten unter unsere Beobachtung gelangten.

Ueber unsere Untersuchungen, die wir zu diesem Zweck an Recurrenspatienten anstellten, möchten wir nun folgendes berichten:

Unsere an bosnischen Recurrenskranken angestellten Versuche.

Nachdem sich uns Gelegenheit geboten, Untersuchungen dieser Art an Recurrenskranken anzustellen, vermochten wir die in dieser Richtung eingeleiteten Laboratoriumsversuche unter um so günstigeren Umständen zu unternehmen, als wir Gelegenheit hatten, eine aus einem einzigen Falle hervorgehende Endemie zu beobachten. So konnten wir unsere Untersuchungen sozusagen mit der Genauigkeit eines Laboratoriumsversuches ausführen.

Das Recurrens fieber kommt in Klausenburg überhaupt nicht vor. Am 8. Nov. 1914 wurden in die „Fellegvár“ genannte Festung von Klausenburg im ganzen 200 bosnische Häftlinge aus Dolna-Tusla eingeliefert, die man nach dem Mord von Sarajewo aus Bosnien und der Herzegowina als verdächtige Elemente in Dolna-Tusla konzentriert hatte. Dort befanden sie sich in großem Schmutz zu 70—80 zusammengedrängt in einem Zimmer und verlausten dort stark. Die verschiedensten Krankheiten kamen unter ihnen vor; viele von ihnen starben, ohne daß man wußte, an welcher Krankheit. Von hier wurden sie am 8. Nov. in die Fellegfestung nach Klausenburg gebracht, wo sie in einem besonderen Gebäude, gänzlich abgesondert von den übrigen Gefangenen, in mehreren Zimmern untergebracht wurden. In der ganzen Fellegfestung waren übrigens weder Russen noch Serben interniert.

Auch hier konnten sie noch eine Zeitlang wegen Mangels an Wäsche und Kleidungsstücken nicht entsprechend gereinigt werden. Gleich nach ihrer Ankunft starb aus ihrer Mitte am 15. Nov. ein älterer Mann; die außerhalb bewerkstelligte Obduktion ergab als Grund krupöse Pneumonie.

Am 19. langte ein neuer Transport von Häftlingen an, nämlich 40 Bosniaken aus Sarajewo. Von diesen wurden 25 abgesondert in einem Zimmer untergebracht, 3 in Einzelzellen eingeschlossen, der Rest in die übrigen Zimmer verteilt. Mit Ausnahme eines Zimmers mündeten die übrigen 4 Zimmer in einen gemeinsamen, großen Raum, worin sich die Küche befindet; auch werden hier die Krankenuntersuchungen vorgenommen. Sämtliche Kranke ergehen sich gemeinsam während der dafür festgesetzten Zeit in dem weiten Hofe.

Am 29. Dez. wurden in die Klinik auf einmal 5 Recurrenskranke eingeliefert, die alle zwischen dem 24. und 27. Dez. in demselben Zimmer erkrankt waren. Am

I

Recurrenskranken beobachteten Anfälle.

Temperatur	Blut- unter- suchung	3. Anfall	Tempe- ratur	Blut- unter- suchung	4. Anfall	Tempe- ratur	Blut- unter- suchung
38,5°—39,5°	17. II. +						
38,5°—40,1°	16. II. +						
39,4°—40,5°	24. II. +	4. III.—5. III.	38,7°	4. III.—			
38,4°—40,1°	2. III. +						
38,8°—40,5°	22. II. +	23. II. 0,4 Neo- salvarsan					
	23. II. +						
36,8°—39,8°	28. II. +						
	16. I. +	2. II.—3. II.	39,2°	3. II.—			
—41,0°	18. I.—						
36,5°—40,0°	18. II. +						
39,4°—41,2°	23. I.—	4. II.—5. II.	39,4°	4. II.—	9. II.—10. II.	38,4°	10. II.—
	25. I. +			5. II.—			
	26. I. +						
	28. I. +						

7. Jan. 1915 erschienen 3 frische Kranke aus ebendemselben Zimmer, die zwischen dem 1. und 5. erkrankt waren.

Hierauf begaben wir uns am 12. Jan. zu den Häftlingen auf die Fellegvär-Festung und untersuchten sie. In dem Zimmer, aus dem die Kranken in die Klinik gebracht worden waren, finden wir 11 neuerdings Erkrankte, welche alle zwischen dem 6. und 8. erkrankt waren.

Da wir an den Gefangenen viele Kleider- und Kopfläuse, sowie viele Kleiderläuse in ihrer Bettwäsche und Decken fanden, nahmen wir mit Hilfe des Gefangenenaufsehers eine gründliche Entlausung der Verhafteten, sowie ihrer Kleider und Bettwäsche vor. Es gelang dies allerdings erst nach und nach durchzuführen, da die Verhafteten keine Leibwäsche und Kleider besaßen.

Während diese Entlausung durchgeführt wurde, ereigneten sich zwischen dem 13. und 15. Jan. noch neue Fälle, indem in demselben Zimmer noch weitere 6 Personen an Recurrens erkrankten. Deshalb wurde am 16. Jan. dieses Zimmer geleert, sämtliche Insassen, 16 an Zahl, wurden auf die Klinik gebracht, wo sie gründlichst entlaust und unter strenge Beobachtung genommen wurden. Von diesen erkrankten noch 10 auf der Klinik an Recurrens, der letzte 12 Tage nach seiner Ankunft und Entlausung im Krankenhaus.

Die mittels Dampfdesinfektors vorgenommene Entlausung hatte der Gefangenenaufseher ziemlich gründlich ausgeführt, denn bei den darauf in unsere Klinik gebrachten Verhafteten fanden wir entweder gar keine, oder nur hier und da vereinzelte Läuse. Jeder in der darauf folgenden Zeit erkrankte Häftling wurde sofort in unser Krankenhaus eingeliefert. Es kamen indes unter ihnen keine angehäuften Recurrens-erkrankungen mehr vor.

Am 21. Jan. erkrankte einer aus der Gruppe, die am 19. Dez. aus Sarajewo gekommen war, und abgesondert zu 25 in einem anderen Zimmer war. Weiterhin erkrankte ebenfalls an Recurrens einen von den in Einzelzellen eingeschlossenen Häftlingen.

Am 2. Febr. griff die Infektion in das andere Zimmer über, von dem bis zum 11. der Reihe nach 4 Insassen erkrankten.

Der letzte Recurrensfall ereignete sich am 17. Febr., ein weiterer Fall kam bis zu ihrer Abreise aus Klausenburg, welche am 25. März erfolgte, nicht vor.

Unter den 240 Häftlingen erkrankten demnach in Klausenburg in der Zeit vom 24. Dez. 1914 bis 17. Febr. 1915 45 an Rekurrenzfieber.

I. Versuche über aktive Immunisierung.

1) Die erste Frage, welche wir zu entscheiden hatten, war, ob es uns wohl gelingen würde, irgendein uns zur Verfügung stehendes Versuchstier durch direkte Impfung mit Spironemen unserer bosnischen Recurrenspatienten zu infizieren. (Siehe Tabelle I und II.)

Tabelle II.

	Datum	1	2	3	4	5	6	7	
Intraperitoneale Injektion mit Blut, das N. V. am 5. Tag nach seinem 1. Anfall entnommen.	26.	I. 0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm	.	.	.	
	27.	+++	+++	+++	—	.	.	.	
	28.	+++	+++	+++	—	.	.	.	
	29.	—	—	—	—	.	.	.	
	30.	—	—	—	—	.	.	.	
	31.	—	—	—	+	.	.	.	
	1.	II.							
	2.								
	3.								
	4.								
	5.								
6.									
Intraperitoneale Injektion mit Blut von D. D. am 5. Tag nach dem 1. Anfall	7.	0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm	.	0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm	
	8.	—	—	—	.	+++	+++	+++	
	9.	—	—	—	.	+++	+++	+++	
	10.	—	—	—	.	—	—	—	
	11.	—	—	—	.	—	—	—	
	12.	—	—	—	
	13.								
	14.								
	15.								
	16.								
Intraperitoneale Injektion mit Blut von D. D. am 2. Tag nach dem 1. Rezidiv	17.	0,3 ccm	0,5 ccm	.	.	0,5 ccm	0,5 ccm	.	
	18.	+	+	—	.	—	+	—	
	19.	++	+	—	.	+	+	—	
Intraperitoneale Injektion mit Blut von T. G. am 5. Tag nach dem 1. Anfall	20.	—	—	0,5 ccm	.	—	—	0,5 ccm	
	21.	—	—	—	.	—	—	—	
	22.	—	—	—	.	—	—	—	
	23.	.	.	—	.	.	.	—	
	24.	.	.	—	.	.	.	—	
Intraperitoneale Injektion mit Blut von T. V. am 3. Tag nach dem 1. Rezidiv	25.	0,5 ccm	0,5 ccm	.	.	0,5 ccm	.	0,5 ccm	
	26.	—	—	.	.	—	.	—	
	27.	—	—	.	.	—	.	++	
	28.	—	—	.	.	—	.	+	
	1.	III.	—	—	.	—	.	—	
	2.	—	—	.	.	—	.	—	
	3.								

Zu diesem Zwecke impften wir am 26. Jan. 4 weiße Mäuse (1, 2, 3, 4) in die Bauchhöhle mit je 0,5, 2 Meerschweinchen mit 1, resp. 2 ccm von der Armvene des N. V. entnommenen Blutes, der sich am 5. Tage seines Anfalles befand. Die Blutentnahme erfolgte nachmittags; am nächsten Morgen war Pat. schon fieberfrei.

Ergebnis: Bei 3 weißen Mäusen (1, 2, 3) kommt die Infektion zustande; schon nach 24 Stunden sind im Blute ihrer Schwänze viele, sich lebhaft bewegende Spironemen zu finden; bei einer (4) findet keine Infektion statt. Bei den ersteren ist die Spironemenzahl im Blut der Schwänze am folgenden Tage noch gestiegen, bei letzterem war auch diesmal nichts zu finden. 3 Tage nach der Infektion können bei keiner mehr Spironemen gefunden werden; No. 4 verschied am 5. Tage.

In dem Blute der Ohren der beiden Meerschweinchen waren keine Spironemen zu finden.

2) Denselben 3 Mäusen (1, 2, 3), welche wir am 26. Jan. mit je 0,5 ccm Blut von N. V., der sich am 5. Tage seines Anfalles befand, geimpft hatten, injizierten wir am 7. Febr. abermals je 0,5 ccm Blut von D. D., der sich am 7. Tage des 1. Anfalles befand, in die Bauchhöhle (der Anfall dauerte 6 Tage, 32 Stunden nach der Blutentnahme wurde Pat. fieberfrei).

Ergebnis: Keine der weißen Mäuse weist in den folgenden Tagen in ihrem Blute Spiro-nemen auf; alle 3 Mäuse erwiesen sich demnach immun gegen die Wiederimpfung mit Spiro-nemen des 1. Anfalles.

3) Am 17. Febr. impften wir 2 (1, 2) der vorherigen Mäuse mit dem Blute des sich am 2. Tage seines 1. Rezidivs befindenden D. D. in die Bauchhöhle (diese Re-zidive dauerten 4 Tage), die eine mit 0,3, die andere mit 0,5 ccm. Die 3. blieb un-geimpft, damit wir durch die Untersuchung ein etwaiges Rezidiv der 1. Impfungen ausschließen konnten.

Ergebnis: Im Blute beider Mäuse (1, 2) konnten schon am folgenden Tage Spiro-nemen gefunden werden; indessen ist bei beiden Mäusen diesmal eine ausgesprochen leichtere Infektion, als nach unserer ersten Impfung, zustande gekommen: die Zahl der Spiro-nemen ist während des Verlaufs der ganzen Infektion bedeutend geringer.

4) Zum Beweise, daß das Ergebnis unserer obengenannten Versuche nicht dadurch zustande gekommen ist, daß nach 22 Tagen die durch aktive Infektion mit Hilfe von spiro-nemenhaltigem Blut erzeugte Immunität erloschen, und so die Mäuse wieder infizierbar waren (1, 2), impften wir am 20. Febr. die im vorigen Versuch als Kontroll-tier benützte Maus (3) mit 0,5 ccm Blut, das wir dem, am 5. Tage seines 1. Anfalles sich befindenden T. G. entnommen hatten (der Anfall dauerte 6 Tage).

Ergebnis: Eine Infektion kommt nicht zustande. Es erlangen also die mit Spiro-nemen des 1. Anfalles in die Bauchhöhle geimpften Mäuse bloß eine Immunität gegen Spiro-nemen des 1. Anfalles; hingegen verleiht ihnen diese Impfung keine Immunität gegen die Spiro-nemen des 1. Rezidivs.

5) Denselben beiden Mäusen (1, 2) injizierten wir am 25. Febr. intraperitoneal je 0,5 ccm Blut, das dem Pat. T. V. am 3. Tage seines 1. Rezidivs entnommen worden war. (Der Anfall dauerte 5 Tage, 34 Stunden nach der Blutentnahme Pseudokrisis.)

Ergebnis: Infektion kommt bei keiner zustande.

6) Zur Wiederholung unserer Versuche 1—5 impften wir am 7. Febr. 3 weitere Mäuse (5, 6, 7) mit je 0,5 ccm Blut, das von D. D. am 5. Tage seines 1. Anfalles stammte. (Der Anfall dauerte 6 Tage, 32 Stunden nach der Blutentnahme war Pat. fieberfrei.)

Ergebnis: Bei allen 3 Mäusen stellte sich die Infektion schon am folgenden Tage mit sehr zahlreichen Spiro-nemen im Schwanzblut ein. Am 3. Tage nach der Injektion sind im Blute keine Spiro-nemen mehr zu finden.

Am 17. Febr. impften wir 2 (5, 6) von diesen 3 Mäusen mit 0,3—0,5 ccm Blut des sich am 2. Tage seines 1. Rezidivs befindenden D. D. (Das Rezidiv dauerte 4 Tage.) Die 3. Maus (7) diente zur Kontrolle.

Ergebnis: Bei den 2 ersten Mäusen (5, 6) ist eine Infektion zustande gekommen, bei dem Kontrolltier (7) sind keine Spiro-nemen zu finden. Es kann demnach nicht von einem spontan bei den Mäusen eingetretenen Rezidiv die Rede sein.

Die zur Kontrolle dienende 7. Maus impften wir am 20. Febr. intraperitoneal mit 0,5 ccm Blut, das T. G. am 5. Tage seines Anfalles entnommen worden war. (Der Anfall dauerte 6 Tage.)

Ergebnis: Infektion kommt nicht zustande.

Indessen erreichten wir die Infektion durch Einimpfung von 0,5 ccm Blut des T. V. am 25. Febr., der sich am 5. Tage seines Rezidivs befand (das Rezidiv dauerte 5 Tage, 34 Stunden nach Blutentnahme Pseudokrisis). Im Gegensatz hierzu infizierte sich die am 17. Febr. mit dem Blute des im Stadium des 1. Rezidivs befindlichen D. D. mit positivem Erfolg geimpfte Maus (5) nicht, nachdem wir sie nun ebenfalls mit dem von T. V., also vom 3. Tage des 1. Rezidivs stammenden Blute impften.

Diese Versuche zeigen: Bei dem mit 0,5 ccm Blut, das wir un-seren recurrenskranken Bosniaken während ihres 1. Anfalles entnommen hatten, in die Bauchhöhle geimpften weißen Mäusen kam sozusagen in jedem Falle die Infektion zustande. Diese Infektion heilte nach 2-tägigem Bestand spontan aus; nach ihr stellte sich Immunität ein. Die durch Infektion mit Spiro-nemen des 1. Anfalles erworbene Immunität bezieht sich bloß auf die den 1. Anfall auslösenden Spiro-nemen. Gegen die Impfung mit Spiro-nemen des 1. Rezidivs erweisen sich diese Mäuse nicht als immun.

Die im Blute Recurrenskranker während des 1. Rezidivs zu findenden Spiro-nemen zeigen demnach durch Tierversuche nachweisbare andere biologische Eigenschaften, als die den 1. Anfall verursachenden Spiro-nemen.

Nach Infektion mit den Spiro-nemen des 1. Rezidivs hatten unsere

Versuchsmäuse auch gegenüber den das 1. Rezidiv hervorbringenden Spironemen Immunität erworben.

II. Versuche über, passive Immunisierung.

Nachdem wir durch unsere vorhergehenden Versuche bewiesen hatten, daß eine Infektio bei unseren Mäusen regelmäßig zustande kommt, sobald sie mit 0,5 ccm spironemenhaltigem Blut recurrenskranker Bosniaken in die Bauchhöhle geimpft werden, leiteten wir nunmehr Versuche ein, die zeigen sollten, ob sich mit Hilfe von Tierversuchen in dem Blutserum unserer Recurrenspatienten Immunstoffe nachweisen ließen, und in welchem Verhältnis diese zu den einzelnen Anfällen ständen. (Siehe Tabelle III.)

7) Am 17. Febr. nahmen wir von N. R., am 8. Tage des auf den 1. Anfall gefolgteten fieberfreien Intervalls (der Anfall dauerte 5 Tage) Blut, zentrifugierten es sogleich und impften mit 0,3 ccm des Serums 1 weiße Maus (14) in die Bauchhöhle, 2 weitere (13, 15) mit 0,2 ccm. Andererseits injizierten wir einer anderen weißen Maus (16) 0,3 ccm Blutserum, das wir M. R. am 7. Tage seines 3. Rezidivs entnommen hatten (das 3. Rezidiv des N. R. dauerte kaum 2 Tage), im Blute des Patienten waren keine Spironemen zu finden.

Allen 4 Mäusen injizierten wir, zusammengemengt mit diesen Blutseris, auch je 0,5 ccm Blut, welches wir D. D. am 2. Tage seines 1. Rezidivs entnommen hatten. (Das Rezidiv dauerte 4 Tage.)

Ergebnis: Die ersten 3 Mäuse (13, 14, 15) wurden infiziert, die 4. (16) indes blieb infektionsfrei. In dem Blute der injizierten Mäuse sind verhältnismäßig wenige Spironemen zu finden.

8) Am 10. Febr. impften wir 2 weiße Mäuse (9, 10) mit 0,1 und 0,2 ccm von G. J. frisch entnommenem Blutserum, Pat. befindet sich am 7. Tage nach seinem 2. Rezidiv (welches ein heftiger, 1-tägiger Anfall war), und injizierten mit diesem Blutserum vermengt auch je 0,5 ccm Blut, das von T. V. am 4. Tage seines 1. Anfalles stammt. (Dieser Anfall dauerte 8 Tage, am 7. eine Pseudokrisis.)

Zur Kontrolle diente eine weiße Maus (8), die nur 0,5 ccm vom Blute des T. V. in die Bauchhöhle injiziert bekommen hatte, und 2 weitere Mäuse (11, 12), die nebst den je 0,5 ccm von T. V. stammendem Blut mit 0,2 ccm resp. 0,5 ccm normalen Menschenblutserums geimpft worden waren.

Ergebnis: Von den 3 Kontrolltieren erkrankten 2 (8, 11) mit zahlreichen Spironemen im Blute; die 3. (12) ging am nächsten Tage zugrunde, während bei den Mäusen 9 und 10, die eine mit Blutserum von G. J. kombinierte Injektion erhalten hatten, keine Infektion zustande kam.

Diese Versuche zeigen: Im Blutserum unserer Bosniaken waren nach Ueberstehen des 1. Recurrensanfalles mit Hilfe von Tierversuchen Immunkörper nachweisbar, die in einer Menge von 0,1—0,3 ccm bei kombinierter, intraperitonealer Impfung instande waren, weiße Mäuse gegen die infizierende Wirkung von 0,5 ccm Spironemen des 1. Recurrensanfalles enthaltenden Blutes zu schützen.

Indessen konnte bei gleicher Versuchsanordnung dieselbe Menge Blutserum des auf den 1. Anfall folgenden Intervalls keine Schutzwirkung gegenüber den Spironemen des 1. Rezidivs ausüben.

Es gelang uns bei unseren Versuchen indessen, unsere Mäuse gegen die nach Impfung mit Spironemen des 1. Rezidivs zu erwartende Infektion zu schützen, indem wir die Injektionen mit einem Blutserum kombinierten, das von Patienten, die ihr 1. Rezidiv schon überstanden hatten, stammte.

Im Blutserum unserer recurrenskranker Bosniaken waren demnach Schutzstoffe gegenüber den Recurrensspironemen nachweisbar. Diese Schutzstoffe unterschieden sich vor und nach dem 1. Rezidiv dadurch voneinander, daß bei unseren Immunisierungsversuchen das nach dem

Tabelle III.

		Intraperitoneale Injektion mit Blut von T. V. am 4. Tage nach dem 1. Anfall						Intraperitoneale Injektion mit Blut von D. D. am 2. Tage nach seinem 1. Rezidiv						Intraperitoneale Injektion mit Blut von D. D. am 3. Tage nach seinem 1. Rezidiv						Intraperitoneale Injektion mit Blut von T. G. am 3. Tage nach dem 1. Anfall						Intraperitoneale Injektion mit Blut von T. V. am 4. Tage nach seinem 1. Rezidiv						Intraperitoneale Injektion mit Blut von D. J. am 2. Tage nach seinem 1. Rezidiv					
		11. 10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	III. 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.											
Von dem Blutserum, das dem G. J. 7 Tage nach seinem 2. Rezidiv entnommen	8	0,5 ccm	+++	+++					0,5 ccm	+									0,5 ccm	-	-	-	-														
	9	0,5 ccm 0,2 ccm	-	-					0,5 ccm	-						0,5 ccm	++	+	-	-	-	-	-														
Von dem Blutserum, das dem G. J. 7 Tage nach seinem 2. Rezidiv entnommen	10	0,5 ccm 0,1 ccm	-	-					0,5 ccm	++						0,5 ccm	+	-	-	-	-	-	-														
	11	0,5 ccm 0,2 ccm	+++	+++					0,5 ccm	++						0,5 ccm	-	-	-	-	-	-	-														
Von indifferentem Blutserum	12	0,5 ccm 0,5 ccm	+																																		
Von dem Blutserum, das N. R. 8 Tage nach seinem 1. Anfall entnommen	13	0,5 ccm 0,2 ccm							0,5 ccm	+	++																										
	14	0,5 ccm 0,3 ccm	agl.						0,5 ccm	++	++																										
	15	0,5 ccm 0,2 ccm	agl.						0,5 ccm	+	+								0,5 ccm	+	++	++	+	-													
Von dem Blutserum, das M. R. 7 Tage nach seinem 3. Rezidiv entnommen	16	0,5 ccm 0,3 ccm								-	-	0,5 ccm	-	-	-				0,5 ccm	+																	

1. Anfall entnommene Blutserum eine Schutzwirkung nur gegenüber den Spironemen des 1. Anfalles ausübte, während gegenüber den Spironemen des 1. Rezidivs diese Wirkung ausblieb. Indessen übte das Serum Recurrenskranker, die das 1. Rezidiv schon überstanden hatten, bei kombinierten Immunisierungsversuchen an Mäusen eine Schutzwirkung auch gegenüber den Spironemen des 1. Rezidivs aus.

9) Am 18. Febr. impften wir unsere Mäuse No. 8, 9, 10 und 11 mit je 0,5 ccm von D. D. stammendem Blut in die Bauchhöhle; der Betreffende befand sich am 3. Tage seines 1. Rezidivs (der Anfall dauerte 4 Tage).

Ergebnis: Bei No. 8, die als Kontrolltier gedient hatte und bloß mit 0,5 ccm Blut, das T. V. während seines 1. Anfalles entnommen worden war, geimpft wurde, kommt eine Infektion zustande mit verhältnismäßig wenigen Spironemen im Schwanzblute. No. 9 weist keine, 10 und 11 indessen eine starke Infektion auf.

10) Von diesen impften wir No. 9, 10 und 11 am 26. Febr. mit je 0,5 ccm von T. V. vom 4. Tage seines 1. Rezidivs stammendem Blut. (Das Rezidiv dauerte 5 Tage, am 4. Pseudokrisis.)

Ergebnis: Die Mäuse No. 9 und 10 wurden infiziert, und zwar sind bei 9 zahlreichere Spironemen zu finden, als bei No. 10, während bei Maus No. 11 keine Infektion zustande kommt.

Ebensowenig erkrankte Maus No. 8, nachdem wir sie am 1. März mit 0,5 ccm Blut, das wir D. J. am 2. Tage seines 1. Rezidivs entnommen hatten, intraperitoneal geimpft hatten.

Wie lassen sich diese, im ersten Augenblick auffallend erscheinenden Versuchsergebnisse erklären, die im Gegensatz zu den Ergebnissen stehen, die unsere mit von Menschen stammenden Spironemen an Mäusen angestellten aktiven Immunisierungsversuche ergaben?

Wie aus unseren Versuchen hervorgeht, verhält sich Maus No. 8, bei der wir während dieser Versuchsreihe bloß aktive Immunisierung vorgenommen hatten, bei den Neuimpfungen ganz ebenso, wie wir das bei unseren aktiven Immunisierungsversuchen erfahren hatten, d. h., sie ist durch Spironemen des 1. Rezidivs Recurrenskranker infizierbar, doch gelingt bei Wiederholung die Infektion nicht mehr. Dasselbe Ergebnis erhalten wir bei Maus 11, die ebenfalls als Kontrolle gedient und eine Impfung von indifferentem menschlichen Blutserum zusammen mit Spironemen des 1. Recurrensanfalles eingeimpft bekommen hatte. Indessen war von den Mäusen 9 und 10, die eine kombinierte Injektion von Blutserum eines Kranken, der sich am 23. Tage nach seinem 1. Rezidiv befand, und Spironemen eines im 1. Anfall befindlichen Patienten erhalten, Maus No. 10, die von diesem Blutserum nur 0,1 ccm erhielt, am 18. Febr. mit Spironemen des 1. Rezidivs infizierbar, am 26. auch ein 2. Mal, sowie die andere (No. 9), die 0,2 ccm Schutzserum erhalten hatte.

Die Erklärung dieser auffallenden Ergebnisse finden wir im folgenden: Vor der Infektion durch 0,5 ccm Blut, das am 10. Febr. T. V. am 4. Tage seines 1. Anfalles entnommen war, wurden die Mäuse durch die gleichzeitige kombinierte Impfung mit 0,1—0,2 ccm Blutserum von G. J., der sich bereits in dem Zeitpunkt nach seinem 1. Rezidiv befand, geschützt. Die Immunität, die die beiden Mäuse durch diese Serumimpfung erworben hatten, war indessen bloß so gering, daß die mit der geringeren Dosis Blutserum geimpfte Maus (10) schon am 18. Febr., nachdem sie mit Blut von D. D., der sich am 3. Tage seines 1. Rezidivs befand, geimpft werden, sich wieder infizierte. Ja sogar die durch kombinierte Blutserumimpfung erworbene Immunität der Maus No. 9 nimmt bis zum 26. Febr. so sehr ab, daß sie nunmehr mit dem Stamm des Rezidivs von T. V. infizierbar ist.

Andererseits ist aus dieser Versuchsreihe weiterhin zu entnehmen, daß die kombinierten Impfungen die Entwicklung der aktiven Immunität nachträglich beeinflussen. Daher sehen wir, daß, obwohl bei Maus No. 9 als auch No. 10 am 18. Febr. eine Infektion nach Impfung mit dem 1. Rezidivstamm zustande gekommen war, sie dennoch am 26. Febr. aufs neue durch diesen Stamm infiziert werden konnten.

Die Richtigkeit dieser Erklärung zeigt auch die Fortsetzung unseres 8. Versuches:

Der Maus No. 16, welche wir am 17. Febr. mittels kombinierter Impfung mit 0,3 ccm Blutserum unseres Recurrenskranken M. R., der sich damals am 7. Tage nach seinem 3. Rezidiv befand, und 1,5 ccm Blut von D. D., das am 2. Tage seines 1. Rezidivs entnommen war, geimpft hatten, und bei der keine Infektion zustande gekommen war, injizierten wir am 20. Febr. nochmals 0,5 ccm Blut vom Recurrenskranken T. G. in die Bauchhöhle; derselbe befand sich am 5. Tage seines Anfalles (Anfall dauerte 6 Tage).

Ergebnis: Eine Infektion kommt nicht zustande.

Dieselbe Maus No. 16 als auch No. 15, die wir am 17. Febr. ebenfalls mit 0,5 ccm von D. D. stammendem Blut und 0,2 ccm Blutserum von M. R. kombiniert geimpft hatten, impften wir am 1. März mit 0,5 ccm dem Recurrenskranken D. J. am 2. Tage seines 1. Rezidivs entnommenen Blutes. (Dieses Rezidiv D. J.s dauerte 6 Tage.)

Ergebnis: Maus 16 geht zugrunde; bei Maus 15 kommt es zu einer Infektion mit verhältnismäßig wenig Spironemen im Blute und langsamerem Entwicklungsgang, indem die Spironemen erst nach 48 Stunden im Blute nachweisbar sind.

Die Entwicklung der Immunität war daher auch bei dieser Maus No. 15 durch die am 17. Febr. vorgenommene Impfung von 0,2 ccm Immunserum nachträglich beeinflußt, das Tier hatte gegenüber den Spironemen des 1. Rezidivs keine vollständige Immunität erlangt.

Sowohl Növy und Knapp, als auch Manteufel haben nach kombinierter Impfung von Spironemen und Immunserum eine sich auf mehrere Monate erstreckende Immunität beobachtet. Bei unseren Versuchen dauerte die durch kombinierte Impfung erreichte Immunität viel kürzere Zeit; sie näherte sich sozusagen der Zeitdauer an, die Manteufel durch rein passive Immunisierung bei Mäusen erzielt hatte, und die über eine Woche nicht hinausging. Grund dafür, daß dieser Zeitraum bei unseren Versuchen so kurz war, kann auch die Menge des spironemenhaltigen Blutes sein, die wir zu den Wiederimpfungen benutzten: wir verwandten bedeutend größere Mengen, 0,5 ccm, während jene Autoren mit bloß 0,2 ccm ihre Versuche anstellten.

III. Versuche an ungarischen, vom russischen Kriegsschauplatz zurückgekehrten Recurrenskranken.

Im März 1915 kamen neue Recurrenskranke vom nördlichen Kriegsschauplatz. In den Spitälern von Uzsook, Hajasd, Ungvár und Nagyberezna lagen diese mit russischen Verwundeten und Kranken zusammen; mit Bosniaken und Serben waren sie indessen nicht in Berührung gekommen; auf dem serbischen Kriegsschauplatz waren sie nicht gewesen.

Zur Zeit ihrer Ankunft hatten sie schon ihre ersten Anfälle überstanden und lagen bei uns nur noch mit Rezidiven. Die klinischen Erscheinungen unterschieden sich von den bei den bosniakischen Häftlingen gemachten Beobachtungen dadurch, daß, während bei den Bosniaken die Erkrankung in den meisten Fällen, auch bei denjenigen, die kein Salvarsan bekommen hatten, nur aus 2 Anfällen bestand (bei 4 von 45 recurrenskranken Bosniaken stellten sich 3, höchstens 4 Anfälle ein,

Daten bezüglich der Anfälle der vom nördlichen

Zahl	Name	Alter	Krankenhaus- aufenthalt	Zahl der An- fälle	1. Anfall	Tem- pera- tur	Blut- unter- suchung	2. Anfall	Temperatur
1	P. J.	28	27. IV.—23. V.	5	6.—12. III.	?	?	18.—23. III.	?
2	H. G.	23	4. IV.—17. V.	3	?	?	?	? 5. IV.	39,6°—40,3°
3	K. M.	21	5. V.—12. VII.	2	? — 7. V.	41°	?	15.—18. V.	38,7°—40,5°
4	L. M.	22	14. V.—20. VI.	2	7.—12. V.	?	?	18.—21. V.	39,2°—40,3°
5	S. J.	23	14. V.—26. V. Fall von bili- ärem Typhus		?—15. V.	?	14. V.—	21.—24. V.	38,0°—40,5°

und es dauerte dieser 3. und 4. Anfall 1, höchstens 2 Tage, ging mit verhältnismäßig niedriger Temperatur einher, und es konnten zu dieser Zeit im Blute der meisten keine Spironemen gefunden werden), so waren bei diesen vom nördlichen Kriegsschauplatz kommenden ungarischen Recurrenkranken 4—5 mit hohem Fieber einhergehende und mehrere Tage dauernde Anfälle die Regel. Mit dem Blute dieser unserer Recurrenkranken stellten wir folgende Versuche an (s. Tab. IV und V):

11) Am 10. April impften wir unsere Mäuse No. 1, 8, 9, 10 und 13, die im vorhergehenden vor längerer oder kürzerer Zeit, einige auch mehrere Male schon mit den Spironemen des 1. Anfalles und dem Spironemenstamm des 1. Rezidivs unserer bosniakischen Kranken geimpft worden waren, sowie auch Maus No. 3, die bloß mit den Spironemen des 1. Anfalles geimpft worden war, weiterhin auch eins ihrer Jungen, das, erst vor kurzem geboren, noch nicht geimpft worden war, mit je 0,5 ccm Blut, das wir P. J. am 2. Tage seines 3. Rezidivs (das Rezidiv dauerte 5 Tage) entnommen hatten. Im Impfblute waren zahlreiche Spironemen zu sehen.

Ergebnis: Bei keiner der Mäuse kommt eine Infektion zustande.

Wegen des auffallenden Ergebnisses dieses Versuches — hatten wir doch erwartet, daß diese Mäuse insgesamt durch Spironemen dieses 3. Rezidivs infizierbar wären — impften wir 2 frische Mäuse (17, 18) am 11. April mit je 0,5 ccm ebenfalls dem P. J. am 3. Tage seines 3. Rezidivs entnommenem Blut. In dem eingepfunden Blute waren zahlreiche Spironemen zu finden.

Ergebnis: Im Blute beider, bis dahin noch nie geimpften Mäuse sind zahlreiche Spironemen zu finden.

Die Tatsache also, daß bei den vorigen Versuchen eine Infektion der Mäuse 1, 3, 8, 9, 10, 13 nach Impfung mit Spironemen des 3. Rezidivs von P. J. nicht zustande gekommen war, war demnach nicht eine Folge davon, daß etwa diese, auf dem nördlichen Kriegsschauplatz, jedenfalls von Russen akquirierten Recurrensspironemen nicht imstande wären, weiße Mäuse durch direkte Impfung in die Bauchhöhle zu infizieren.

12) Am 21. April impften wir die Mäuse No. 5 und 18 und eine neue Maus (19) mit je 0,5 ccm Blut, von H. G. am 3. Tage seines 2. Rezidivs entnommen (das Rezidiv dauerte 4 Tage). Im Impfblute waren sehr zahlreiche Spironemen zu finden.

Ergebnis: Bei Maus 5 und 18 kommt es zu keiner Infektion, Maus 19 hingegen wird infiziert.

Es infiziert sich also auch mit dem Spironemenstamm des 2. Rezidivs von H. G. keine solche Maus, die schon einmal mit bosnischem Recurrensblut geimpft worden ist; trotzdem sie damals bloß mit dem Stamm des 1. Rezidivs geimpft worden war. Es infizierte sich hingegen die Maus, die gegenwärtig zum 1. Mal geimpft wurde.

13) Am 16. Mai impften wir mit dem Blute des 1. Rezidivs des K. M. (das Rezidiv dauerte 4 Tage) die Mäuse 8, 9, 10, 11, die am 10. Febr. mit dem Blute des Bosniaken-

IV
Kriegsschauplatz kommenden Recurrenskranken.

Blut- unter- suchung	3. Anfall	Temperatur	Blut- unter- suchung	4. Anfall	Temperatur	Blut- unter- suchung
?	28. III.— 1. IV.	38,3°—40,2°	?	9.—13. IV. 5. Anfall	38,8°—40,4°	10. IV. +
?	18. IV.—21. IV.	39,8°—40,4°	19. IV. + 20. IV. + 22. IV. —	24. IV.	38,8°	
19. V. + 21. V. + 26. V. —	stirbt am 26. V.					

T. V. geimpft worden waren, sowie Maus No. 14, die wir am 17. Febr. mit dem Blute des D. D. geimpft hatten. Wir impften demnach solche Mäuse, die mit Blutserum und spironenhaltigem Blut kombiniert geimpft worden waren, und bei denen, wie wir sahen, gelegentlich der späteren Infektionsversuche infolge dieser kombinierten Impfung keine vollständige Immunität zustande gekommen war. Wir impften weiterhin die Mäuse No. 17 und 18, welche am 11. April mit dem Spironenstamm des 3. Rezidivs von P. J. geimpft worden waren. Die Maus No. 19 impften wir am 21. April mit dem von H. Gg. stammenden Spironenstamm seines 2. Rezidivs. Und zum Schluß impften wir 2 frische, bis dahin noch nicht benützte Mäuse (20, 21).

Ergebnis: Die Mäuse No. 8, 9, 10, 11 und 14, also diejenigen, die mit bosnischen Recurrensspironen geimpft worden waren, wurden nicht infiziert. Bei Maus No. 17 kommt keine Infektion zustande, No. 18 geht anderen Tages zugrunde; im Blute von No. 19 waren am nächsten Tage wenig, am 3. Tage reichliche Spironen vorhanden, die am 4. Tage wieder verschwinden. Im Blute der Mäuse 20 und 21 war durch 2 Tage hindurch eine entsprechend heftige Infektion konstatierbar.

14) Am 19. Mai impften wir Maus No. 6 mit vom 2. Tage des 1. Rezidivs des L. M. stammendem Blute (das Rezidiv dauerte 4 Tage); die Maus war vorher mit dem Blute des Bosniaken D. D. geimpft worden, desgleichen ihre 4 Jungen, die inzwischen geboren worden waren. Im Impfbute sehr zahlreiche Spironen.

Ergebnis: Es kommt weder bei der Mutter, noch deren Jungen zu einer Infektion.

15) Am 22. Mai impften wir mit dem Blute, das von S. J. am 2. Tage seines 1. Rezidivs stammt (das Rezidiv dauerte 4 Tage), Maus No. 7, welche zum 1. Male mit dem Blute des Bosniaken D. D. geimpft worden war (7. Febr.), weiterhin die Mäuse No. 19, 20, 21. Von diesen war No. 19. zum 1. Male am 21. April mit dem von H. G. stammenden 2. Rezidivstamm, zum 2. Male am 16. Mai mit einem Spironenstamm des 1. Rezidivs, No. 20 und 21 am 16. Mai mit dem von K. M. stammenden 1. Rezidivstamm geimpft worden.

Im eingepfchten Blute waren verhältnismäßig wenig Spironen zu sehen.

Ergebnis: Maus No. 7 wird nicht infiziert; im Blute von No. 9 sind schon am folgenden Tage reichliche Spironen zu sehen, bei No. 20 und 21 kommt keine Infektion zustande.

Auf Grund unserer Versuchsreihe No. 3 ergibt sich daher folgendes:

Von denjenigen Mäusen, die wir bei den vorhergehenden Versuchen, mit den im Blute bosnischer Recurrenskranken gefundenen Spironen geimpft hatten, konnte keine einzige mit Spironen der vom nördlichen Kriegsschauplatz kommenden Recurrenspatienten infiziert werden. Doch erwiesen sich nicht nur diese 11 Mäuse als nicht infizierbar, sondern es konnten auch ihre nach der Impfung geborenen Jungen (5 Stück) nicht infiziert werden. Eine Erklärung hierfür kann nicht in dem Umstand gesucht werden, daß etwa die im Blute der vom nördlichen Kriegsschauplatz heimgekehrten Recurrenskranken befindlichen Spironen nicht

Tabelle V.

	Datum	17	18				
Intraperitoneale Injektion mit Blut von P. J. am 3. Tage des 3. Rezidivs	11. IV.	0,5 ccm	0,5 ccm				
	12.	+++	+++				
	13.	+++	+++				
	14.	—	—				
	15.	—	—				
	16.	—	—				
	17.						
	18.						
	19.						
	20.				19		
Intraperitoneale Injektion mit Blut von H. G. am 3. Tage des 2. Rezidivs	21.		0,5 ccm	0,5 ccm			
	22.		—	++			
	23.		—	+++			
	24.		—	—			
	25.		—	—			
	26.		—	—			
	27.						
	28.						
	29.						
	30.						
V.	1.						
	2.						
	3.						
	4.						
	5.						
	6.						
	7.						
	8.						
	9.						
	10.						
	11.						
	12.						
	13.						
	14.						
	15.				20	21	
	Intraperitoneale Injektion mit Blut von K. M. am 2. Tage des 1. Rezidivs	16.	0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm
		17.	—	†	+	++	++
		18.	—		++	+++	+++
		19.	—		—	—	—
		20.	—		—	—	—
21.		—		—	—	—	
Intraperitoneale Injektion mit Blut von S. J. am 2. Tage des 1. Rezidivs	22.	—		0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm	
	23.			++	—	—	
	24.			+	—	—	
	25.			—	—	—	

imstande wären, weiße Mäuse durch direkte Impfung zu infizieren; denn sobald wir bis dahin noch nicht geimpfte, oder mit den Spironemen nichtbosnischer Recurrenskranken infizierte Mäuse impften, kam eine Infektion auch mit den Recurrensspironemen des nördlichen Kriegsschauplatzes regelmäßig zustande.

Der Umstand, daß die infizierten Mäuse inzwischen älter und daher weniger leicht infizierbar geworden waren, spielte ebenfalls keine Rolle, denn es konnten doch auch ihre nach der Impfung geborenen Jungen

mit den Spironemen der vom nördlichen Kriegsschauplatz zurückgekehrten Recurrenspatienten nicht infiziert werden.

Auch darin können wir keine Erklärung dieser Tatsache finden, daß diese Mäuse dadurch, daß sie bereits mit Spironemenstämmen der Rezidive höherer Reihenfolge geimpft worden waren, aktive Immunität gegenüber den Rezidivstämmen niederer Reihenfolge erworben hätten; hatten wir doch diese Mäuse mit Spironemenstämmen des 2. und 3. Rezidivs nördlicher Recurrenskranken geimpft, also mit Stämmen höherer Ordnung, als die der Bosniaken gewesen sind.

Die Untersuchungen von Manteufel hatten gezeigt, daß das konstanteste Artcharakteristikum der verschiedenen Recurrensspironementypen in der Beständigkeit der Immunitätsreaktion läge. Wir haben also kein Recht, anzunehmen, daß wir in diesen Fällen, das heißt bei unseren vom nördlichen Kriegsschauplatz zurückgekehrten Recurrenspatienten, etwa einem anderen Spironementypus gegenüberständen, als bei den bosnischen Patienten, und daß die Spironemen letzterer eine weit stärkere Immunität hervorgerufen hätten, als daß sie durch Impfen mit von der russischen Front stammenden Spironemen hätte überwunden werden können.

Nach unserer Auffassung läßt unsere Beobachtung mehrere Erklärungen zu, deren Richtigkeit bloß durch weitere Versuche zu entscheiden gewesen wäre, die anzustellen, wir leider keine Gelegenheit mehr hatten.

Der einen Erklärung zufolge erzeugte die intraperitoneale Impfung einer großen Dosis große Mengen bosnischer Spironemen enthaltenden Blutes nach Ablauf einer gewissen Zeit bei den so vorbehandelten Mäusen eine derart intensive Immunität gegenüber sämtlichen Rezidivstämmen dieses Recurrensspironementypus, daß sie durch die später folgenden Rezidivstämme der Rezidivreihe desselben Typus nicht überwindbar war, und so eine Infektion künstlich nicht hervorgerufen werden konnte.

Eine gewisse Bestätigung dieser Auffassung finden wir auch in den Beobachtungen von Manteufel und Gonder, die bei Ratten und Mäusen, welche mit kleinen Mengen von Recurrensspironemen subkutan geimpft worden waren, häufig spontan auftretende Rezidive sahen. Hingegen traten diese Rezidive nicht auf, sobald die Ratten oder Mäuse mit großen Mengen Recurrensspironemen intraperitoneal geimpft wurden; indem die schwerere Infektion demnach eine höhergradige Immunität erzeugte, vermochte diese in den Versuchen von Manteufel und Gonder die spontan sich einstellenden Rezidive, in unseren Versuchen die Rezidive, die wir durch Impfung zu erzeugen beabsichtigten, zu verhindern.

Dieser Umstand kommt bei den öfter infizierten Mäusen, je weiter man geht, immer mehr zur Geltung; denn sowohl Manteufel als auch wir konnten die Beobachtung machen, daß bei Infektion mit neuen Spironemenstämmen die Recurrensspironemen im Blute der Ratten und Mäuse im weiteren Verlaufe immer später erschienen, auch die Infektion weniger ausgesprochen war, denn die Zahl der Spironemen im Blute der geimpften Tiere wurde immer geringer. Es zeigten sich demnach Erscheinungen, die als Symptome der sich immer mehr steigenden, allen Rezidivstämmen gemeinsamen Immunität aufzufassen sind. Eine Folge hiervon ist, daß auch beim Menschen die Anfälle im weiteren Verlauf in immer größeren Abständen und mit immer geringer werdenden Intensität und Extensität auftreten.

Ein Umstand bei unseren Beobachtungen scheint indessen dieser Erklärung zu widersprechen: Die Mäuse No. 13 und 14 waren bloß einmal, und zwar in kombinierter Impfung mit dem 1. Rezidivstamm bosnischer Spirochäten und dem aus dem Intervall nach dem 1. Anfall stammenden Serum geimpft worden, und konnten trotzdem mit vom nördlichen Kriegsschauplatz stammenden Spirochäten nicht infiziert werden. Dagegen konnten die so vorbehandelten Mäuse durch Rezidivstämme höherer Reihe der bosnischen Spirochäten infiziert werden.

Deshalb dachten wir auch an die andere Erklärung, daß nämlich die im Blute der Bosniaken gefundenen Spirochätenstämme virulenter waren, als die Spirochäten der vom nördlichen Kriegsschauplatz heimgekehrten Patienten, und so die mit ersteren, also virulenteren Spirochäten infizierten Mäuse eine so hochgradige Immunität gegenüber diesem Typus der Recurrensspirochäten erreicht hatten, daß diese durch die Spirochätenstämme höherer Reihe desselben, aber weniger virulenten Typus nicht mehr zu überwinden war.

Hierfür sprechen auch folgende Umstände: Unwillkürlich ergibt sich ein Zusammenhang zwischen dem Umstande, daß wir bloß bei 4 von 45 bosnischen Recurrenkrankten das Auftreten zweiter Rezidive, indes in keinem Falle das eines 3. Rezidivs beobachten konnten; wogegen wir bei einem von den 6 vom nördlichen Kriegsschauplatz kommenden Recurrenkrankten 2., bei zweien 3. und bei einem sogar 4. Rezidive auftreten sehen, und der Tatsache andererseits, daß die im Blute des Bosniaken gefundenen Spirochäten bei aktiver Immunisierung der Mäuse eine derart hochgradige Immunität erzeugten, daß diese durch Spirochäten, die aus dem Blute der Recurrenspatienten des nördlichen Kriegsschauplatzes stammten, nicht zu überwinden war. Es ist eine Erfahrungstatsache, daß Bakterien und Protozoen von größerer Virulenz bei ihrer Ueberimpfung auf Tiere auch einen höheren Grad der Immunität hervorrufen. So sprechen den die beiden Umstände, daß sich einerseits bei unseren Bosniaken weniger Rezidive einstellten und die in ihrem Blute gefundenen Spirochäten bei Mäusen eine höhergradige Immunität erzeugten, während andererseits bei den Patienten vom nördlichen Kriegsschauplatz die Rezidive häufiger, ihre Ansteckungskraft indes weniger ausgeprägt war, dafür, daß die Recurrensspirochäten der Bosniaken größere Virulenz besaßen und daß häufige Rezidive auf geringere Virulenz schließen lassen.

Dafür, daß hierbei der Umstand, daß unsere Recurrenkrankten verschiedenen Volksstämmen angehörten, keine Rolle spielt, haben wir auch — allerdings bloß einen Beweis: ein Ungar, der zufällig durch einen Tropfen Blut, der ihm ins Auge gespritzt war, infiziert wurde, überstand ebenfalls eine Recurrensinfektion mit bloß einem Rezidiv und genas spontan.

Unsere Auffassung stimmt auch mit den Erfahrungen Schillings überein, der zu folgendem Resultat gelangt¹⁾: „Die höher virulenten Spirochäten erzielen nun, viel langsamer überwunden, augenscheinlich weit nachhaltiger wirkende Sera sofort oder nach wenigen Rückfällen, die schwächeren schnell eintretende, aber bald wieder absinkende Immunität, die erst nach viel mehr Rückfällen die Spirochäten gänzlich hemmt.“

1) v. Schilling, Spezielle Pathologie u. Therapie innerer Krankheiten, s. Kraus u. Brugsch. Bd. 2. S. 895.

Wir bedauern sehr, daß wir nicht Gelegenheit hatten, einen weiteren Versuch in der Richtung zu machen, nämlich die Mäuse, die mit Spiro-nemen Recurrenskranker vom nördlichen Kriegsschauplatz geimpft worden waren, nun auch mit dem im Blute bosnischer Recurrenskranken gefundenen Spironemen zu impfen, weil die bosnischen Häftlinge sämtlich aus Klausenburg entfernt wurden.

Aus dieser Versuchsreihe geht weiterhin hervor, daß, wenn wir Mäuse mit Blut, das z. B. gelegentlich des 3. Rezidivs entnommen wurde, impften, diese gegenüber den Spironemenstämmen des 2. Rezidivs keine Immunität erlangen, wie auch Impfung mit dem 2. Rezidivstamme die Mäuse gegen das 1. Rezidiv nicht immunisiert usf. Die Rezidivstämme sind demnach nicht aufsteigend höhergradige Immunität erzeugende Spironemenstämme von gesteigerter Virulenz, sondern Stämme, denen gegenüber der Organismus der Maus Immunität nur erlangt, sobald er der Reihe nach durch sie infiziert worden ist.

Andererseits beweist die 3. Reihe unserer Versuche auch, daß wir bei Mäusen ganz andere Versuchsergebnisse finden, je nachdem, ob wir sie zunächst mit gelegentlich des 1. Recurrensanfalles entnommenem menschlichen Blut, dann mit Blut des 1. Rezidivs usw., also der natürlichen Reihenfolge der Anfälle gemäß impfen, oder ob dies in der umgekehrten Reihenfolge geschieht, so wie wir dies in der 3. Versuchsreihe anstellten, wo wir dieselben Mäuse zunächst mit Blut, das wir während des 3. Rezidivs entnommen hatten, dann mit Blut des 2. und zuletzt 1. Rezidivs impften. Während nämlich die Mäuse in unserer 1. Versuchsreihe, d. h., als wir mit Blut, das wir den Patienten gelegentlich ihrer Anfälle, wie diese in natürlicher Reihenfolge aufeinander folgten, entnommen hatten, geimpft hatten, nach Infektion mit jedem einzelnen der aufeinanderfolgenden Rezidivstämme gegenüber diesem Stamm völlige Immunität erreichten und durch ihn ein 2. Mal nicht infizierbar waren, — so sehen wir in dieser 3. Versuchsreihe, daß durch Impfung mit in umgekehrter Reihenfolge der Anfälle entnommenen Blut eine nur kurz dauernde Immunität der Maus erreicht wird und das Tier nach kurzer Zeit mit demselben Rezidivstamm wieder infizierbar ist. Diese Beobachtungen sind den gelegentlich der 2. Versuchsreihe erlangten Ergebnissen sehr ähnlich, wo wir die Mäuse mit dem Spironemenstamm eines früheren Rezidivs, zugleich mit dem Serum des Intervalls eines späteren Anfalles geimpft hatten. Die Folge davon war, daß einerseits die zustande gekommene Immunität nur von kurzer Dauer war, und andererseits die durch spätere Impfungen beabsichtigte Immunität gehindert wurde. Beide Erscheinungen treffen wir auch in unserer 3. Versuchsreihe. Es ist am allerwahrscheinlichsten, daß hier ebenfalls dieselben Umstände eine Rolle spielen und auch der Grund dafür waren, daß z. B. Maus No. 19, die am 21. April mit menschlichem, gelegentlich des 2. Anfalles entnommenem Blut infiziert worden war, am 16. Mai mit dem Blute des 1. Rezidivs und am 22. Mai ein 2. Mal mit menschlichem Blute, das gelegentlich des 1. Rezidivs entnommen worden war, infizierbar war.

Unserer Auffassung gemäß dürfte die Erklärung hierfür in dem Umstande zu finden sein, daß die Maus No. 19 am 21. April mit menschlichem Blute geimpft worden war, das außer den den 2. Rezidivstamm ausmachenden Spironemen auch Immunkörper gegenüber den Spironemenstämmen früherer Reihenfolge enthielt. Wegen der Anwesenheit dieser Immunkörper blieb nun die Wirkung der am 16. Febr. mit dem Blute

des 1. Rezidivs vorgenommenen Impfung unter der Grenze, die zur Hervorrufung vollständiger Immunität nötig gewesen wäre.

Denn wir halten die andere allenfalls mögliche Erklärung nicht für wahrscheinlich, daß nämlich die Spironemen der vom nördlichen Kriegsschauplatz kommenden Recurrenskranken bei aktiver Infektion der Mäuse eine bloß ebenso kurzdauernde Immunität, wie die Spironemen der Bosniaken bei kombinierter Impfung zu erzeugen vermocht hätten.

Auf Grund dieser Erfahrungen beweisen daher unsere Versuche in bezug auf Recurrensranke, ebenso wie die Versuche von Levaditi und Manteufel in bezug auf Ratten, daß auch während der Anfälle jene Immunkörper im Blutserum vorhanden sind, die sowohl in vitro die Recurrensspironemen vernichten, als auch gelegentlich der Impfung das Tier vor Infektion bewahren.

Da die von Graetz¹⁾ an Recurrenskranken angestellten Versuche nachgewiesen haben, daß im Blutserum der Patienten die agglomerierenden und komplementbindenden Antikörper während des Anfalls nicht vorhanden und nur nach Ablauf desselben in der Rekonvaleszenz zu finden sind, müssen wir annehmen, daß diesen Antikörpern bei der Erzeugung der Immunität bei Recurrens keine wesentliche Rolle zukommt.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen können wir folgendermaßen zusammenfassen:

In bezug auf Mäuse.

Sowohl von Bosniaken als auch von ungarischen Recurrenspatienten, die vom nördlichen Kriegsschauplatz kamen, stammendes spironemenhaltiges Blut vermochte, in einer Menge von 0,5 ccm intraperitoneal injiziert, weiße Mäuse, sozusagen ohne Ausnahme, zu infizieren.

Bei unseren Versuchen erzeugte das vom Menschen während des 1. Anfalles entnommene, viel Spironemen enthaltende Blut (0,5 ccm) bei Mäusen durch intraperitoneale Einimpfung schon nach 24 Stunden eine stark ausgesprochene Infektion, die nach 2 Tagen kritisch aufhörte, eine absolute Immunität gegenüber den den 1. Anfall des menschlichen Recurrensfiebers hervorrufenden Spironemen hinterlassend.

Hingegen schützte die mit dem Spironemenstamm des menschlichen 1. Recurrensanfalls vorgenommene Impfung und die dadurch erzeugte aktive Immunität unsere weißen Mäuse nicht vor Infektion mit Spironemen, die zur Zeit des 1. Rezidivs des menschlichen Rückfallfiebers im Blute zu finden sind.

Wenn wir dieselben Mäuse ein zweites Mal mit 0,5 ccm Blut, das wir den Patienten während ihres 1. Rezidivs entnommen hatten, durch intraperitoneale Impfung injizierten, entwickelte sich die Infektion viel langsamer; oft waren nach Verlauf von 24 Stunden noch keine Spironemen im Blute der Maus zu finden, sondern erst viel später, und auch die Zahl der Spironemen war bei der mit dem Rezidivstamm hervorgerufenen Infektion viel geringer als bei der 1. Infektion.

Die mit dem den Recurrensspironemenstamm des 1. Rezidivs enthaltenden Blut vorgenommene Infektion erzeugte nun eine absolute, aktive Immunität gegenüber dem menschlichen 1. Recurrensrezidivstamm.

1) Graetz, Serologische Studien an Fällen menschlicher Recurrensinfektion. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 78.)

Die weißen Mäuse waren vor der infizierenden Wirkung der während des 1. Anfalls bei menschlichem Recurrens zu findenden Spironemen, selbst bei intraperitonealer Impfung von 0,5 ccm von sehr viel Spironemen enthaltendem Blut, dadurch zu retten, daß ihnen zugleich hiermit mehr als 0,1 ccm Serum einverleibt wurde, das den Recurrenspatienten nach Ablauf des 1. Anfalls entnommen worden war.

Hingegen konnten die Mäuse durch ähnliche kombinierte Injektion auch großer Mengen von Serum, das den Patienten nach Ablauf des 1. Anfalles entnommen war, nicht geschützt werden, sobald sie zu gleicher Zeit mit Blut des 1. menschlichen Rezidivs geimpft wurden.

Es gelang uns indessen, unsere Mäuse vor der nach intraperitonealer Impfung mit dem 1. Rezidivstamm des menschlichen Recurrens zu erwartenden Infektion auf die Weise zu bewahren, daß wir ihnen zugleich mit 0,5 ccm solche Spironemen enthaltendem Blut mehr als 0,1 ccm Serum injizierten, das wir recurrenskranken Patienten, nach Ablauf ihres 1. Rezidivs entnommen hatten.

Bei unseren mit menschlichen Recurrensspironemen unternommenen aktiven Immunisierungsversuchen brachte eine intraperitoneale Injektion von 0,5 ccm reichlich spironemenhaltigem Blut eine absolute und dauernde Immunität bei weißen Mäusen zuwege, wohingegen sich die auf vorher genannte Weise durch kombinierte Spironemen- und Immunserumimpfung erzeugte Immunität weder als absolut, noch als dauernd erwies.

Bei unseren Versuchen an weißen Mäusen hinderte die nach gleichzeitiger Impfung mit menschlichen Recurrensspironemen und menschlichem Immunserum auftretende Immunität die Entwicklung der durch spätere aktive Immunisierungsversuche erstrebten, absoluten Immunität.

Der natürlichen Reihenfolge der Anfälle entsprechende aufeinanderfolgende Impfungen mit 0,5 ccm menschliche Spironemen enthaltendem Blut erzeugten bei weißen Mäusen der Reihe nach eine aktive, absolute Immunität gegenüber den menschlichen Recurrensrezidivstämmen. Hingegen trat eine solche absolute Immunität gegenüber den Rezidivstämmen nicht auf, sobald die Impfungen in der der natürlichen Aufeinanderfolge der Rezidive entgegengesetzten Reihenfolge vorgenommen wurden. Diese Erscheinung kann ebenfalls als Beweis dafür angenommen werden, daß die Immunkörper auch während der Anfälle im Blute der Recurrenspatienten persistieren.

In bezug auf Menschen.

Durch Tierversuche gelang es uns, zu zeigen, daß bei Recurrensinfektion des Menschen den 1. Anfall Spironemen mit anderen biologischen Eigenschaften erzeugen, als das 1. Rezidiv. Dies beweisen folgende Tatsachen:

Die den ersten Recurrensanfall auslösenden Spironemen werden, sobald sie zugleich mit dem Blutserum des auf den 1. Anfall folgenden Intervalls Mäusen intraperitoneal injiziert werden, vernichtet, und die so geimpfte Maus bleibt frei von Infektion. Indessen werden die Spironemen des 1. Rezidivs bei auf gleiche Weise vorgenommener Impfung nicht vernichtet; in der so geimpften Maus kommt eine Infektion zustande.

Mäuse, die eine Infektion mit den Spironemen des 1. Anfalls durchgemacht haben, erlangen den Spironemen dieses Anfalls gegenüber Im-

munität, so daß sie ein zweites Mal mit den Spironemen des 1. Anfalles nicht infiziert werden können; hingegen erweisen sich die so vorbehandelten Tiere als infizierbar mit den Spironemen des 1. Rezidivs.

Im Blute des Recurrenspatienten entstehen schon während des 1. Anfalles Immunstoffe, deren Nachweis dadurch möglich ist, daß es gelingt, Mäuse von der infizierenden Wirkung der Recurrensspironemen durch Impfung mit Blutserum solcher Recurrenspatienten, die den 1. Anfall schon überstanden haben, zu bewahren. Gleichwie die den 1. Anfall hervorrufenden Recurrensspironemen bei Mäuseimpfversuchen gegenüber den Spironemen des 1. Rezidivs verschiedene biologische Eigenschaften zeigen, unterscheiden sich auch die sich während des 1. Anfalls im menschlichen Organismus bildenden Immunkörper von den Immunstoffen, die zur Zeit des 1. Rezidivs entstehen. So konnten die ersteren bei kombinierter intraperitonealer Impfung die weißen Mäuse vor Infektion mit dem 1. Recurrensstamm schützen, vermochten hingegen nicht, sie vor Infektion mit dem 1. Rezidiv zu bewahren, wohingegen letzteren auch dieses gelang.

Die Untersuchungen von Levaditi und Manteufel haben bewiesen, daß die Recurrensspironemen diese ihre erworbenen Eigenschaften bei Tierimpfversuchen ebenso behalten, wie das Ehrlich an Trypanosomen erfahren hatte. Da dies nun in bezug auf Trypanosomen eine durch Versuche bestätigte Tatsache ist, so ist nach unserer Meinung der Umstand, daß sich bei unseren an menschlichen Recurrenspatienten unternommenen Versuchen solche regelmäßige Resultate ergeben haben, ein Beweis dafür, daß die gelegentlich der Rezidive im Menschen erworbenen Eigenschaften der Recurrensspironemen auf dem Wege der natürlichen Infektion — wahrscheinlich in der Kleiderlaus — ebenso verloren gehen, wie Ehrlich das Verschwinden dieser Eigenschaften an Trypanosomen erfahren hatte, sobald diese auf *Glossina palpalis* überimpft worden waren. Sonst wäre es uns unverständlich, warum bei Tierversuchen die während des 1. Recurrensanfalles der Recurrenskranken gefundenen Spironemen immer die gleichen biologischen Eigenschaften zeigen, ebenso wie sich die Spironemen des 1. Rezidivs einander gleich verhalten u. s. f.

Im Verlaufe unserer Tierversuche über die Pathogenese der Rezidive des Rückfallfiebers gelangten wir zu Resultaten, die darauf hinweisen, daß die das bei den Russen heimische Rückfallfieber hervorrufenden Spironemen (*Spironema Obermeieri*) in bezug auf weiße Mäuse weniger virulent sind als die Spironemen des endemischen bosnischen Rückfallfiebers. Wenigstens erzeugt die intraperitoneale Infektion mit letzteren bei weißen Mäusen eine so hochgradige Immunität, daß diese später mit den Rezidivstämmen höherer Reihenfolge der Spironemen des russischen Rückfallfiebers nicht mehr infizierbar sind.

Aus dem Vergleich der klinischen Erscheinungen der Recurrenskranken einerseits und der Ergebnisse der Mäuseimpfungen andererseits geht hervor, daß die für weiße Mäuse virulenteren bosnischen Recurrensspironemen beim Menschen weniger Rezidive hervorrufen, als die für Mäuse weniger virulenten russischen Spironemen.

Zum Schluß spreche ich Frau Somló Bódog, Banóczy Margit, für ihre Hilfe bei diesen Untersuchungen meinen besten Dank aus.



(G. C.)