

Unterscheide zwischen dem immunisierenden Antigen der Erreger des murinen und des klassischen Fleckfiebers ; Resultate der homologen und der heterologen Immunisierung mit toten Rickettsien

Objekttyp: **Chapter**

Zeitschrift: **Acta Tropica**

Band (Jahr): **2 (1945)**

Heft (4): **Die Beziehungen des murinen Fleckfiebers zum klassischen Fleckfieber**

PDF erstellt am: **10.08.2024**

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

tonealen Passage abbrechen, sondern daß sie, wenn auch in inapparenter Form, in Mäusen längere Zeit weiterführbar sind. NICOLLES Stamm ging in unserem Laboratorium durch mehr als zwanzig erfolgreiche intraperitoneale Mäusepassagen. Es fällt also auch dieser von NICOLLE und seinen Schülern als sehr wichtig gewertete Unterschied zwischen murinen und klassischen Stämmen dahin. Damit soll aber wiederum keineswegs behauptet werden, daß die murinen Stämme und die klassischen Stämme identisch seien. Es soll nur gezeigt werden, daß selbst dieser von NICOLLE und zahlreichen anderen Autoren als besonders hoch eingeschätzte Unterschied nicht für alle Stämme klassischen Fleckfiebers besteht. Der Unterschied liegt nicht so sehr in der Passagefähigkeit, sondern in der disproportionalen Pathogenität der beiden Stämme gegenüber der weißen Maus. In Ratten vollends lassen sich gewisse klassische Stämme, und zwar wieder unter inapparentem Infektionsverlauf, in beliebig langen Passagenketten fortführen. Dazu gehört nun gerade auch wieder NICOLLES tunesischer Stamm, von dem er immer und immer wieder behauptete, daß er in Ratten nach relativ wenigen Passagen abbreche. Hingegen bestätigte sich ein von NICOLLE und LAIGRET (56) gefundener Unterschied, der sich offenbar auf alle murinen und klassischen Stämme erstreckt. Er bezieht sich auf die Dauer der Persistenz des Erregers im Gehirn der infizierten Tiere. Während der Erreger des klassischen Fleckfiebers nur kurze Zeit nach der Inokulation, bzw. nach Abklingen der Krankheitssymptome des Meerschweinchens, nachweisbar bleibt, kann derselbe im Falle muriner Stämme aus Meerschweinchen, Ratten und Mäusen viele Monate, ja selbst 1—2 Jahre nach der Inokulation noch rekuperiert werden (93). Dies erklärt die Häufigkeit, mit welcher die natürliche Infektion in wilden Ratten nachgewiesen werden konnte (133).

Unterschiede zwischen dem immunisierenden Antigen der Erreger des murinen und des klassischen Fleckfiebers.

Resultate der homologen und der heterologen Immunisierung mit toten Rickettsien.

Es ist erstaunlich, daß NICOLLE, der doch so eifrig nach Unterscheidungsmerkmalen fahndete, einen auffälligen Unterschied zwischen murinen und klassischen Stämmen nie erwähnte, trotzdem derselbe unter dessen eigenen Augen von MOOSER und SPARROW festgestellt wurde. MOOSER und SPARROW (60) bestätigten die Beobachtungen von MAXCY und von PINKERTON, indem sie auch an NICOLLES klassischem Stamm aus Tunis die gekreuzte postinfektiöse Immunität gegenüber drei murinen Stämmen aus

Mexico City feststellten. Zur großen Ueberraschung von MOOSER und SPARROW konnte keine entsprechende reziproke Immunität festgestellt werden, wenn zur Immunisierung statt virulentes Material tote Rickettsien verwendet wurden. Die Versuche wurden unternommen mit einer murinen Vakzine, die ZINSSER zur Verfügung gestellt hatte und von der er erklärte, daß sie mehr Rickettsien enthielt als irgendeine Vakzine, die er früher bereitet habe. Der andere Impfstoff, den NICOLLE mitgebracht hatte, war eine in WEIGLS Laboratorium hergestellte Vakzine. Sie bestand aus einer Emulsion der Därme von Läusen, die rectal mit Rickettsien des klassischen Typus infiziert worden waren. Die Folgerungen, die MOOSER und SPARROW aus den Kreuzimmunisierungsexperimenten mit toten Rickettsien zogen, waren die folgenden:

«Le vaccin de WEIGL, préparé avec le virus typhique historique (polonais), ne s'est montré qu'exceptionnellement actif contre le virus mexicain, malgré les doses fortes employées et bien qu'il protège de façon très nette le cobaye et l'homme contre le virus homologue (souches d'origine diverse).»

«Le vaccin de ZINSSER, préparé avec le virus mexicain, s'est montré dépourvu de pouvoir préventif contre le virus tunisien.»

«Il y aura donc, au point de vue antigénic, une différence entre le virus historique et murin.»

Es ergab sich also aus den Versuchen von MOOSER und SPARROW das überraschende Ergebnis, daß die lebenden Erreger heterologe Immunität hervorriefen, während die gleichen Erreger tot nur eine homologe Immunität zu erzeugen vermochten. Das Ergebnis war um so überraschender, als ZINSSER und CASTANEDA (94) angegeben hatten, daß mit toten, murinen Rickettsien sowohl homologe als auch heterologe Immunität erzielt werden könne. ZINSSER und CASTANEDA hatten ihre Versuche mit einer Vakzine angestellt, die bedeutend weniger Rickettsien enthielt, als die Vakzine es war, die MOOSER und SPARROW von ZINSSER zur Verfügung gestellt worden war (60).

Eine unzweideutige Bestätigung der Ergebnisse von MOOSER und SPARROW brachten die Untersuchungen von KLIGLER und ASCHNER (95). Sie kamen ebenfalls zum Resultat, daß mit toten Rickettsien nur homologe Immunität zu erhalten ist.

ZINSSER und CASTANEDA (94) hatten aus ihren Versuchen der heterologen Immunisierung mit toten, murinen Rickettsien geschlossen: «We have adduced evidence that guinea pigs can be completely or partially protected by three injections of typhus tunica material in which there are only moderate numbers of Rickettsiae.» In einem späteren Experiment behandelten ZINSSER und CASTANEDA (96) drei Meerschweinchen mit Aufschwemmungen toter muriner Rickettsien und inokulierten sie dann mit viru-

lentem Material von einem murinen, also homologen Stamm. Alle drei Meerschweinchen erwiesen sich als immun, während in ihrem früheren Versuch, in welchem sie mit muriner Vakzine gegen den klassischen Stamm immunisiert hatten, sich drei der fünf behandelten Tiere als völlig immun erwiesen hatten. Deswegen kamen sie zum Schluß: «The series of animals is a very small one, but the entire uniformity of the results and their corroboration of experiments published in our preceding papers on vaccination against the European disease with similar materials persuade us that they are worthy of report.» Mit keinem Wort wurde die Möglichkeit des Bestehens von Unterschieden zwischen der homologen und heterologen Immunisierung mit toten Rickettsien erwähnt. ZINSSER und CASTANEDA betrachteten ganz im Gegenteil die Resultate der homologen Immunisierung als eine Bestätigung für die früher bei heterologer Immunisierung erhaltenen Ergebnisse (94). CASTANEDA war, während die oben erwähnten Versuche von MOOSER und SPARROW (60) liefen, im gleichen Laboratorium tätig und war in alle Details eingeweiht. Ich machte auch ZINSSER ausdrücklich aufmerksam auf die so ganz anderen Resultate, die einerseits er, andererseits wir (MOOSER und SPARROW) mit der murinen Vakzine gegen einen Stamm klassischen Fleckfiebers erhalten haben, und stellte ZINSSER den übrigbleibenden Rest der WEIGLschen Vakzine zur Nachprüfung zur Verfügung. Als Antwort darauf präsentierte ZINSSER vor der Society of Experimental Biology and Medicine eine Mitteilung von VARELA, PARADA und RAMOS (97), in welcher der Beweis, «the prove», offeriert wurde, «that even with a small amount of vaccine it is possible to protect guinea pigs against the old world strain by the Mexican vaccine of ZINSSER and CASTANEDA».

VARELA und Mitarbeiter (97) benützten eine Vakzine, die aus dem gleichen murinen Stamm bereitet worden war wie ZINSSERS Vakzine. Die Prüfung geschah gegenüber dem gleichen klassischen Stamm NICOLLES, den MOOSER und SPARROW (60) zur Prüfung der Wirksamkeit der ZINSSERSchen Vakzine benützt hatten. Die Versuche von VARELA und Mitarbeitern brachten also eine Bestätigung der Ergebnisse von ZINSSER und CASTANEDA und schienen die Beobachtungen von MOOSER und SPARROW zu widerlegen. VARELA und Mitarbeiter hatten allerdings für ihre Immunitätsprüfungen eine 50mal geringere Dosis virulenten Meerschweingeirns verwendet als MOOSER und SPARROW. Die Ergebnisse von MOOSER und SPARROW (60) konnten schwerlich auf einem Irrtum oder einem sonderbaren Zufall beruht haben. Es stand für sie fest, daß gewisse serologische Unterschiede zwischen dem Erreger des murinen Fleckfiebers und demjenigen des klassischen Fleckfiebers bestehen müssen, trotz der reziproken, postinfektiösen

Immunität. Die Versuche von ZINSSER und CASTANEDA (94, 96) waren ohne Berücksichtigung quantitativer Bedingungen ausgeführt worden. Jedes Experiment wurde mit einem anderen Impfstoff ausgeführt, und die zur Immunitätsprobe verwendete Dosis Virus war jedes Mal eine andere. ZINSSER und CASTANEDA stellten mit der ihnen von mir zur Verfügung gestellten WEIGLschen Vakzine keine Immunitätsproben an, sondern sie prüften damit sowie mit einer murinen Vakzine auf die Anwesenheit von Agglutininen im Blute von Tier und Mensch, die eine Infektion mit murinem Fleckfieber, bzw. mit klassischem Fleckfieber, durchgemacht hatten (98). Die Experimente ergaben etwas höhere Titer bei der homologen als bei der heterologen Agglutination. Ueberzeugend waren die Ergebnisse keineswegs, da keine Agglutininabsorptionen vorgenommen wurden. Das Urteil der Autoren darüber war denn auch dementsprechend vorsichtig. Sie erklärten in der gleichen Publikation (98) sowohl, daß die beiden Rickettsien «either identical or closely related», als auch, daß dieselben «closely related though probably not identical» seien. Daß die Erreger des murinen und des klassischen Fleckfiebers nicht identisch sein konnten, war durch den so verschiedenen experimentellen Verlauf der Infektion im Meerschweinchen und der Ratte längst entschieden, und daß sie «closely related» sein mußten, stand durch die reziproke, postinfektiöse Immunität ebenfalls fest.

Daß ein serologisch bedeutsamer Unterschied zwischen den beiden Rickettsien-Varietäten bestehen müsse, merkten ZINSSER und CASTANEDA erst, als sie mit dem Serum eines Pferdes, das sie gegen die murine Varietät immunisiert hatten, Meerschweinchen nur gegen den homologen murinen Stamm schützen konnten, nicht aber gegen den heterologen klassischen Stamm (99). Diese Feststellung bedeutete für sie eine große Ueberraschung, was nur begreiflich war angesichts ihrer früheren Behauptungen. Sie schrieben darüber: «In these experiments, we have been puzzled and considerably worried by the fact that our immune horse serum, which exerts such unquestionable potency against the New-World Disease, has so far exhibited no similar protective action against the European Virus.» Nicht weniger «puzzled» war natürlich ich selbst, als von nun an ZINSSER und CASTANEDA (100) ihre früheren Resultate der aktiven heterologen Immunisierung mit muriner Vakzine gegen das klassische Fleckfieber nachträglich völlig umwerteten, indem sie fortab behaupteten, dieselben hätten keine oder nur ganz unbedeutende und unregelmäßige Immunität ergeben. Jetzt klang es plötzlich ganz anders als früher. Von einer Uebereinstimmung der Resultate bei heterologer und homologer Immunisierung wollten die Autoren in Harvard seither nichts mehr wissen. Ganz im Gegenteil hieß es jetzt: «Against the European

virus this method gave only partial immunisation, amounting often only to a distinct diminution of the severity of the disease» (100). Die früher beobachtete «complete or partial protection» (94) ist völlig vergessen. Das war aber noch nicht alles. Sie taten nun etwas, was mich noch bedeutend mehr erstaunte. Das positive Resultat von VARELA und Mitarbeitern (97), das ZINSSER als Antwort auf meine ihm persönlich gemachte Mitteilung hatte erscheinen lassen, erfuhr nun durch ZINSSER und CASTANEDA (100) ebenfalls eine radikale Umdeutung. Es wurde als erfolgreiche *homologe* Immunisierung erklärt: «Recent investigations by VARELA and his collaborators appear to indicate that the vaccine prepared by our method is protective against the Tunesian virus. But this virus as sent us by Dr. NIGG, has in our hands shown the characteristics of the Mexican-American type, — rapid development of temperature and frequent scrotal swelling.» Daß MOOSER und SPARROW (60) ZINSSERS Vakzine gegen den gleichen tunesischen Stamm geprüft hatten, wußten CASTANEDA und ZINSSER sehr genau. Zudem hatten VARELA und Mitarbeiter ja gar keine besseren Resultate als diejenigen, welche ZINSSER und CASTANEDA registriert hatten. Erstere beobachteten unter 10 Meerschweinchen bei 5 derselben volle Immunität gegen den klassischen Stamm (97); ZINSSER und CASTANEDA (94) hatten 3 von 5 Meerschweinchen als voll immun befunden. «In view of the results of VARELA and his collaborators, who protected with our vaccine against the Tunesian virus, it may be of value to attempt human vaccination with our material in Africa as it is being carried out in Mexico», erklärten ZINSSER und CASTANEDA nun nachträglich (100). Tatsächlich wurde der ZINSSERSche murine Impfstoff kurz darauf in Aegypten gegen das dort epidemisch auftretende Fleckfieber verwendet. Der Erfolg blieb aus.

Auf einer im Februar 1937 in der Hygiene-Sektion des Völkerbundes in Genf abgehaltenen Expertenkonferenz (70) über die Maßnahmen gegen das Fleckfieber in Spanien erklärte VARELA mit Nachdruck, daß mit murinem Impfstoff vollwertig gegen klassisches Fleckfieber immunisiert werden könne, vorausgesetzt, daß die verwendete Impfstoffmenge entsprechend erhöht werde. Ich stimmte damals VARELA bei, weil ich mich von den Resultaten der Experimente, auf die er sich damals berief, persönlich überzeugt hatte. VARELA (101) publizierte den Wortlaut des Protokolls der damaligen Genfer Diskussionen im offiziellen Organ des Mexikanischen Hygiene-Institutes in Popotla. Dies kann dem Mexikaner CASTANEDA ganz unmöglich entgangen sein.

Trotzdem wird seit 1939 (54, 102, 103) die Sache so dargestellt, als ob nicht VARELA, sondern VEINTEMILLAS und CASTANEDA den Nachweis erbracht hätten, daß bei genügender Dosierung man mit murinem Impfstoff vollwertig gegen den heterologen klassischen

Stamm schützen könne. Jetzt läßt CASTANEDA nämlich seinen Mitarbeiter VEINTEMILLAS die Experimente von VARELA und Mitarbeitern nochmals umwerten und verfährt gleichermaßen in einer eigenen späteren Publikation (103). Jetzt ist NICOLLES Stamm plötzlich wieder ein Stamm wirklichen klassischen Fleckfiebers. Da aber mit muriner Vakzine in den Experimenten von VARELA (97) und Mitarbeitern nur 50% der Tiere geschützt worden waren, wird dies als Bestätigung der Beobachtungen von ZINSSER und CASTANEDA (94) dargestellt, die *nur* 30% ihrer Tiere mit muriner Vakzine gegen den BREINLSchen polnischen Stamm geschützt hätten. Auf nur 30% kommt jetzt VEINTEMILLAS, indem er die Meerschweinchen eines Experimentes von ZINSSER und CASTANEDA zu denjenigen Meerschweinchen hinzuzählt, von welchen 3 von 5 Tieren vollständig geschützt worden waren und welche nach Angabe der Autoren mit konzentriertem Impfstoff behandelt wurden, also diejenigen des vorhergehenden Versuches (94). Jetzt wird sogar zum erstenmal erwähnt und besonders hervorgehoben (103), daß MOOSER und SPARROW im Jahre 1931 mit ZINSSERS Vakzine überhaupt keinen Schutz gegen NICOLLES Stamm erzielt hatten. Daß es selbstverständlich auch bei der homologen Immunisierung auf die Menge des Impfstoffes ankommt, haben ZINSSER und CASTANEDA selbst gesehen: «Guinea pigs can be immunised against Mexican typhus virus by peritoneal injections of formolized Rickettsia material, provided sufficient amounts of the organisms are used» (96). Hätten ZINSSER und CASTANEDA alle Resultate ihrer präliminären Versuche der *homologen* Immunisierung zusammengezählt, wie sie dies nachträglich mit ihren Versuchen der *heterologen* Immunisierung taten, dann wäre das Resultat nicht besser ausgefallen als dasjenige der heterologen Immunisierung. «Rechnenderweise» versuchen CASTANEDA und SILVA (54) auch darzutun, daß CASTANEDA und ZINSSER es gewesen seien, welche «one of the most important differences» zwischen murinen und klassischen Stämmen nachgewiesen hätten, nämlich die Inkongruenz zwischen der heterologen und der homologen Immunisierung mit toten Rickettsien. CASTANEDA nimmt also heute beides für sich in Anspruch, sowohl den Nachweis des ausgesprochenen Unterschiedes, der zwischen einer gekreuzten Immunität nach *Infektion* besteht, und einer gekreuzten Immunität nach *Vakzinebehandlung* als auch den unzweideutig von VARELA (101) zuerst erbrachten Nachweis, daß dieser Unterschied bei Verwendung hoher Vakzine-Dosen verschwindet. WOLBACH (104) sagt im Nachruf auf ZINSSER: «His genius in immunology enabled him and his associates to achieve rapidly classificatory characterizations of these two types of typhus fever, of great importance for subsequent progress.» Wir haben oben gezeigt, daß ZINSSER fast zwei Jahre des Experimentierens

benötigte, um die Beobachtungen von MOOSER und SPARROW (60) zu bestätigen. Es bleibt noch heute ein Rätsel, wie es ZINSSER und CASTANEDA (94) gelungen war, mit einer formalinisierten Gewebs-
emulsion 3 von 5 Tieren hochgradig heterolog zu immunisieren, während MOOSER und SPARROW (60) mit einem viel rickettsien-
reicheren Material, aus murinem Stamm bereitet, überhaupt keinen Schutz gegen den klassischen Stamm erzielten. Wahrscheinlich wurde durch die hohe Dosis formalinisierten Gewebsbreies in den Versuchen von ZINSSER und CASTANEDA (94) eine unspezifische Resistenz-
erhöhung in der Peritonealhöhle verursacht. MOOSER und SPARROW (60) führten die Vakzine subkutan zu und infizierten wie üblich intraperitoneal.

Es ist einigermaßen begreiflich, daß CASTANEDA (103) nachträglich auf die Wirksamkeit seines murinen Impfstoffes gegen das klassische Fleckfieber großen Nachdruck legt. Er empfiehlt ihn nämlich zur Immunisierung gegen das klassische Fleckfieber. Dies ist ganz sicher nicht empfehlenswert, weil man viel größere Mengen von Rickettsien benötigt, um mit Sicherheit heterologe Immunität zu erreichen. Da ein immunologischer Unterschied zwischen den Erregern des murinen und des klassischen Fleckfiebers nachgewiesen ist, soll man m. E., wenn immer möglich, den homologen Stamm zur Immunisierung gegen das klassische Fleckfieber benutzen.

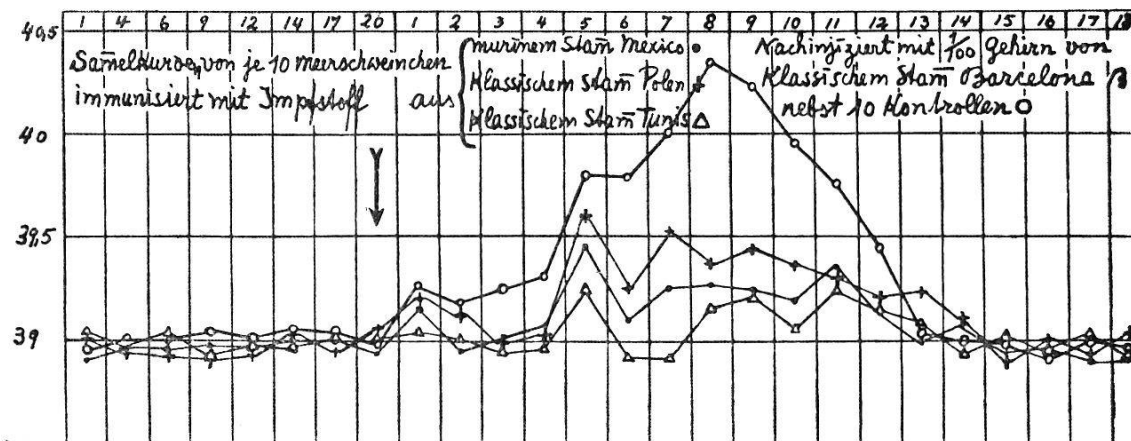


Abb. 2. Immunitätsproben gegen klassischen Stamm nach homologer und heterologer Immunisierung. Je 10 Meerschweinchen wurden in 7tägigem Intervall 3mal subkutan mit 1 ccm Vaccine, bereitet aus pneumonischen Mäuselungen, vorbehandelt. 3 Wochen nach der letzten Injektion intraperitoneale Inokulation von 1/100 Meerschweinchengehirn eines klassischen Stammes aus Barcelona. — Die murine Vaccine enthielt die Rickettsien von einer ganzen Mäuse-
lung pro ccm. Die anderen beiden Impfstoffe enthielten je 1/10 Mäuse-
lung pro ccm.

Es stand also seit den Experimenten von VARELA fest, daß mit einer genügend konzentrierten, murinen Vakzine eine solide Immunität gegen das klassische Fleckfieber erzielt werden kann⁵. Es

⁵ Siehe Figur Nr. 2.

blieb noch zu prüfen, ob mit hohen Dosen einer aus klassischem Stamm bereiteten Vakzine ebenfalls regelmäßig gegen eine Infektion mit dem murinen Stamm immunisiert werden kann. Der teilweise Schutz, der in den Versuchen von MOOSER und SPARROW (60) erzielt wurde, ließ dies erwarten. Tatsächlich konnten MOOSER und LEMANN (91) mit einem sehr konzentrierten Impfstoff, aus einem polnischen Stamm klassischen Fleckfiebers bereitet, Mäuse gegen sicher tödliche Dosen des murinen Stammes schützen. Es konnte also auch in diesem Falle VARELAS Schlußfolgerung bestätigt werden, nämlich daß die erfolgreiche heterologe Immunisierung mit Vakzine von der Quantität des zugeführten Impfstoffes abhängt. Der Umstand, daß in beiden Fällen für die erfolgreiche heterologe Immunisierung mehr Antigen benötigt wird als für die homologe Immunisierung, weist des bestimmtesten darauf hin, daß der Unterschied zwischen *R. prowazeki* und *R. mooseri* nicht einfach darauf beruht, daß die eine von den beiden mehr eines identischen Antigens enthält als die andere, sonst müßte man ja mit einer Vakzine, aus einem der beiden Erreger, dem antigenreicheren, bereitet, ebenso gut homolog als heterolog immunisieren können. Dies ist aber keineswegs der Fall, wie aus einer genügenden Anzahl von Untersuchungen hervorging. Man muß deswegen annehmen, daß die Antigene der beiden Rickettsien verschieden sind, sich aber in ihrer chemischen Struktur sehr nahestehen. Dies geht aus der immer wieder bestätigten Tatsache hervor, daß das murine Fleckfieber eine sehr lang dauernde, solide Immunität gegen das viel gefährlichere klassische Fleckfieber zurückläßt und umgekehrt. Man brauchte also nicht auf die positiven Resultate der reziproken Immunisierung mit hohen Dosen toter Rickettsien zu warten, um zur Schlußfolgerung zu kommen, «that there is a close antigenic similarity between rickettsiae of exanthematic and endemic typhus», wie FINDLAY dies kürzlich tat (105). Die Experimente von MOOSER und SPARROW (60) und diejenigen von KLIGLER (106) und Mitarbeitern hatten ja gezeigt, daß trotz solider, reziproker Immunität nach durchgemachter Infektion die Antigene *nicht identisch* sein können, weil bei der Immunisierung mit toten Rickettsien sich ein deutlicher Unterschied zwischen der homologen und heterologen Wirksamkeit der Impfstoffe ergab. Das Interessante des Problems liegt also nicht in der *Aehnlichkeit*, sondern in der Verschiedenheit der Antigene angesichts der vollen, reziproken Immunität, die das *Ueberstehen der Infektion* zurückläßt. KLIGLER und OLEJNIK (106) vertreten übrigens die Ansicht, daß «no single strain of a given type — gemeint ist mit den Typen *R. prowazeki* und *R. mooseri* — can be assumed to give full protection against another from a different source». Damit hätten wir nicht nur «les typhus murins», sondern dazu noch «les typhus

historiques», um NICOLLES Kriterien einer Klassifikation der Fleckfieberarten anzuwenden. KLIGLER und OLEJNIK (106) schließen sich mit ihrer Behauptung einer von WEIGL (70) seit langem vertretenen Auffassung an. Ich halte dieselbe für falsch. Ich habe in den verflossenen drei Jahren Impfstoffe von *R. prowazeki* aus verschiedenen Instituten auf ihre Wirksamkeit gegen 3 Stämme klassischen Fleckfiebers aus weitauseinanderliegenden Ländern geprüft: gegen einen Stamm aus Polen, einen Stamm aus Barcelona und einen Stamm aus Nordafrika. Mit Ausnahme eines Impfstoffes aus Rumänien, in welchem mikroskopisch keine Rickettsien nachweisbar waren, schützten alle untersuchten Impfstoffe gleichmäßig gut gegen alle 3 Stämme so verschiedener Provenienz. Auch Vakzinen, die wir aus unseren 3 klassischen Stämmen herstellten, ließen keine Unterschiede erkennen in ihrer Wirksamkeit gegen den homologen, klassischen Stamm und die beiden anderen klassischen Stämme⁶. Ich teile deswegen die Ansicht derer nicht, die verlangen, daß zur Immunisierung des Menschen Impfstoffe zu verwenden seien, die aus im betreffenden Lande isolierten Stämmen bereitet werden. Es wird in allen Ländern Stämme geben, die sich besser zur Vakzinebereitung eignen als andere; lokale Fleckfieber-rassen scheint es aber nach allem, was man bis jetzt in Erfahrung gebracht hat, nicht zu geben. Im übrigen entscheidet allein die Immunitätsprobe gegenüber einem virulenten Stamm darüber, ob eine Vakzine etwas taugt oder nicht, und keineswegs die Höhe der Agglutinintiter, noch das Resultat der CASTELLANISCHEN Agglutinin-absorptionsprobe, wie KLIGLER und OLEJNIK (106) glauben. Durch die Experimente der aktiven Immunisierung mit Vakzinen ist entschieden, daß zwischen murinen Stämmen einerseits und klassischen Stämmen andererseits Unterschiede bestehen, daß aber die Stämme beider Typen unter sich in ihrem Immunisierungsvermögen einheitlicher Natur sind. Daß bei einzelnen Stämmen beider Typen individuelle Unterschiede in bezug auf Nebenantigene bestehen können, wie durch die sorgfältigen Untersuchungen von KLIGLER und OLEJNIK (106) gezeigt wurde, ändert nichts an dieser Tatsache. Als Basis für die Hypothese des murinen Ursprungs des klassischen Fleckfiebers steht unerschütterlich die Tatsache, daß selbst eine abortive, ja inapparente Infektion mit dem einen Typ eine ebenso solide Immunität gegen den anderen Typ zurückläßt wie eine vorhergegangene, entsprechend leichte oder schwere Infektion mit dem homologen Typ. Das gleiche Resultat ist bei Verwendung genügend konzentrierter Impfstoffe im Tierversuch zu erhalten. Die gekreuzte Immunität läßt sich im Gegensatz zu ZINSSERS und CASTANEDAS (99) Ansicht auch passiv erzeugen,

⁶ Siehe Figur Nr. 2.

wenn hochwertige Sera zur Prüfung kommen (60, 107, 108). Auch in bezug auf den von GILDEMEISTER und HAAGEN (109) entdeckten toxischen Faktor der Fleckfieber-Rickettsien besteht homologe und heterologe, aktive und passive Immunität zwischen murinen und klassischen Stämmen irgendwelcher Herkunft (91, 92).

*Die Aenderung der Pathogenität von Fleckfieberstämmen
infolge von Fremdwirtspassagen.*

Diejenigen, welche den murinen Ursprung des klassischen Fleckfiebers ablehnen, können sich auf die geschilderten ausgesprochenen Pathogenitätsunterschiede von *R. mooseri* und *R. prowazeki* dem Meerschweinchen, der Ratte und der Maus gegenüber stützen sowie auf die geschilderten Unterschiede ihrer respektiven Antigene. Diese Unterschiede bestehen ohne Zweifel, sind aber auf der ganzen Linie quantitativer Dignität. Sie müssen jedoch, wie schon erwähnt, gleichwohl wegen ihrer Konstanz als charakteristisch, als spezifisch gewertet werden. Diese Unterschiede sind aber so wenig geeignet, die Hypothese des murinen Ursprungs des klassischen Fleckfiebers zu widerlegen, als das nur quantitative Ausmaß derselben genügt, um die Ansicht der «unicistes» zu beweisen. Während aber die Gegner der Hypothese vom murinen Ursprung des klassischen Fleckfiebers keine biologisch wichtigen Argumente für ihre Ansicht ins Feld führen können, sind die Anhänger derselben etwas besser dran, wie wir gleich zeigen werden.

Pathogenitätsverlust für den originären Wirt — in unserem Falle wäre dies die Ratte — nach langdauernder Passage durch einen fremden Wirt, begleitet von einer ausgesprochenen Zunahme der Pathogenität für den neuen Wirt, wurde besonders bei Virusarten vielfach festgestellt. Pocken, Tollwut und gelbes Fieber sind klassische Beispiele dafür. Nun gehören die Rickettsien ganz sicher nicht zu den Virusarten im STANLEYSchen Sinne. Sie sind im Gegenteil sichere bakterielle Mikroben. Polfärbung, Querteilung, Faden- und Kettenbildung, hochpolymerer Polysaccharidbestandteil sind mindestens so sichere Zeichen der bakteriellen Natur der Rickettsien wie die Bilder der Elektronenphotographie (110). Die Rickettsien haben aber mit den Virusarten das Gemeinsame, daß sie sich ausschließlich innerhalb lebender Zellen vermehren können. Es ist nun für unsere Anschauung höchst bemerkenswert, daß COX (111) feststellen konnte, daß die für Meerschweinchen anfänglich hochpathogene Rickettsie eines Stammes von Rocky-Mountain spotted fever nach zahlreichen Passagen im Hühnerembryo ihre Pathogenität für das Meerschweinchen vollständig eingebüßt hatte, d. h. nur noch inapparente Infektionen verursachte, daß diese inapparenten Infektionen aber einen vollständigen Schutz gegen viru-