

Die Bedeutung des experimentellen murinen Fleckfiebers für die Abklärung der Spezifität von *Rickettsia prowazeki* als spezifischen Krankheitserreger

Objektyp: **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.

gilt vom Menschen und seinen Läusen im Falle des klassischen Fleckfiebers.

Wenn der Erreger des murinen Fleckfiebers der ursprüngliche Typus ist, aus welchem der Erreger des klassischen Fleckfiebers einst entstanden sein soll, wie NICOLLE schließlich auch annahm, dann ist nicht einzusehen, warum die Natur diese Verwandlung heute nicht mehr vornehmen könnte. Wenn es gelingen sollte, den Erreger des murinen Fleckfiebers experimentell in den Erreger des klassischen Fleckfiebers aufzuspalten, dann wäre die tierische Herkunft einer Krankheit nachgewiesen, welche bisher allgemein als eine uralte, ausschließlich den Menschen befallende Seuche gegolten hat. Die oben angeführten Argumente sprechen des bestimmtesten für die murine Abkunft des klassischen Fleckfiebers.

Dieses Problem wird übrigens vorläufig nur den wissenschaftlich arbeitenden Biologen interessieren können. An den Maßnahmen gegen das epidemische Fleckfieber würde es nichts ändern, wenn man bestimmt wüßte, woher das klassische Fleckfieber stammt. Auch das murine Fleckfieber kann ja nur zur Seuche werden, wenn es im verlausten menschlichen Medium auftritt. Daß es Epidemien murinen Fleckfiebers gibt, ist für Mexiko bewiesen. Was die Natur dort fertigbringt, muß ihr andernorts auch gelingen.

*Die Bedeutung des experimentellen murinen Fleckfiebers für die
Abklärung der Spezifität von Rickettsia prowazeki
als spezifischen Krankheitserreger.*

Wenn auch die Frage nach der genetischen Beziehung zwischen dem murinen und dem klassischen Fleckfieber noch nicht endgültig gelöst werden konnte, so hat die Entdeckung des murinen Fleckfiebers doch eine ganz besondere Bedeutung für die Erforschung des klassischen Fleckfiebers gehabt. Die an murinen Stämmen gemachten Beobachtungen eröffneten eine ganz neue Aera der Fleckfieberforschung. Die so lange ungelöst gebliebene Frage nach der Natur der in den Fleckfieberläusen gefundenen Rickettsia prowazeki und deren Beziehung zum Erreger des Fleckfiebers konnte definitiv beantwortet werden. Es konnte gezeigt werden, daß erstens Rickettsia prowazeki tatsächlich der Erreger des Fleckfiebers ist, und daß diese intrazelluläre Mikrobe kein mysteriöses Chlamydozoon oder Strongyloplasma sein kann, noch sogenannte Viruselementarkörperchen. Es konnte im Gegenteil nachgewiesen werden, daß die Rickettsien unzweifelhaft, bakterielle Mikro-Organismen sind (8 c, 38, 43, 110), die zwar im Insekt und im Säugetier wie Virusarten sich ausschließlich intrazellulär vermehren. Am Beispiel der Infektion des Meerschweinchens mit murinem Fleck-

fieber konnte ein klarer Einblick in die Pathogenese und die Histogenese (15) der knötchenförmigen Fleckfieberlaesionen gewonnen werden, womit der wichtigste Beitrag zur Abklärung der Rickettsien als spezifische Krankheitserreger geliefert werden konnte. All dies ist möglich gewesen durch den Umstand, daß in mit murinem Fleckfieber infizierten Meerschweinchen und Ratten Versuchsubjekte gefunden waren, in welchen der Erreger in den spezifischen Laesionen in solcher Zahl sich präsentiert, daß er dem sorgfältigen Beobachter gar nicht entgehen kann. Da damals, im Jahre 1928, die Aetiologie des Fleckfiebers und der demselben verwandten exanthematischen Krankheiten noch umstritten war⁸, ist es verständlich, daß sofort nach MOOSERS (8) ersten Publikationen zahlreiche bewährte Forscher sich mit der Nachprüfung seiner Beobachtungen zu beschäftigen begannen. Mit Ausnahme von NICOLLES Schule und von WEIGL und HERTZIG (171) wurden die Rickettsienbefunde nicht nur beim murinen Fleckfieber bestätigt, sondern die Methode der Peritonealausstriche zeitigte die Anwesenheit intrazellulärer Mikro-Organismen, von Rickettsien, auch in Stämmen klassischen Fleckfiebers (29, 37, 38). Für NICOLLE allerdings blieb der Erreger des Fleckfiebers ein «inframicrobe», ein unsichtbares Virus (124). Es ist erstaunlich, wie lange auch seine Schüler an dieser Lehre des Meisters festhielten, trotzdem gerade NICOLLES Stamm klassischen Fleckfiebers sich ganz besonders gut für den Rickettsiennachweis eignet (29, 38). Obschon wir NICOLLE persönlich an diesem Stamm die mit Rickettsien strotzenden Endothelzellen gezeigt hatten (19), obschon NIGG und LANDSTEINER (38) am gleichen Stamme in überzeugender Weise die Rickettsien nachgewiesen hatten sowie PINKERTON (37) in anderen Stämmen klassischen Fleckfiebers, fuhren die Schüler NICOLLES fort zu lehren, daß Rickettsien niemals in Stämmen klassischen Fleckfiebers gefunden werden können, während NICOLLE und LAIGRET (46) Rickettsien sogar in der Tunica aller Versuchstiere fanden, denen statt virulentes Fleckfiebermaterial, Gehirn gesunder Tiere, ja sogar Kalziumphosphat eingespritzt wurde. ZOZAYA (113) behauptete etwas Aehnliches, wenn er auch für die Rickettsienbefunde bei murinen Stämmen eine andere Erklärung gab als NICOLLE und LAIGRET. DURAND (125), NICOLLES langjähriger Mitarbeiter, erklärte im Jahre 1934 die Rickettsienanhänger für definitiv erledigt: «MOOSER, PINKERTON et MAXCY décrivent la présence de petits coccobacilles dans les cellules endothéliales de la tunique vaginale des cobayes et des rats mâles, inoculés avec un typhus murin, et WEIGL prouva, par des faits précis, que les Rickettsia se développaient dans l'intestin des poux expérimentalement

⁸ Siehe Rapport Epidémiolog. mens. N^o 133, Société des Nat., 15. Dez. 1929.

infectés par voie anale, au moyen d'un matériel typhique (sang virulent, broyat d'organes, etc.). Mais il est un fait important qui dérouté les partisans des Rickettsia comme agents des typhus, c'est qu'à n'importe quel moment de la maladie on ne rencontre jamais ces microorganismes chez les animaux infectés avec le virus mondial⁹.» Dazu ist zu sagen, daß in den Arbeiten PINKERTONS (36, 37), auf die DURAND anspielt, MOOSERS Angaben zum erstenmal an Stämmen *klassischen* Fleckfiebers bestätigt worden waren. Die Arbeit von NIGG und LANDSTEINER (38) ist DURAND ebenfalls nicht bekannt. Selbst die im Archiv des Institutes, in welchem DURAND arbeitet, erschienene Publikation MOOSERS kennt DURAND nicht (29)! Noch im September 1937 vertraten LAIGRET und Mitarbeiter (57) denselben ablehnenden Standpunkt gegenüber den Rickettsien: «On trouve ces petits organismes dans les cellules de l'endothélium vaginopéritonéal des cobayes et des rats, irrégulièrement, mais parfois en très grande abondance au cours du typhus murin; on ne les trouve pas au cours du typhus historique.» «Ces données classiques n'ont pas à être discutées.» Es ist doch wohl erstaunlich, wie man in Tunis über die Beobachtungen selbst eines so überragenden Forschers wie KARL LANDSTEINER hinwegging. Erst nachdem CASTANEDA (126) seine Beobachtungen über die auf nasalem Wege induzierten Rickettsienpneumonien bei Mäusen, Ratten und Kaninchen bekanntgegeben hatte, sind die Rickettsiengegner stille geworden. Bei 10^{14} Rickettsien pro 0,3 bis 0,4 Gramm pneumonischer Mäuselunge konnte man selbst in NICOLLES Institut die Rickettsien beim klassischen Fleckfieber nicht mehr übersehen (127). Seither wird von den gleichen Autoren so ungefähr alles, was frühere Beobachter beschrieben hatten, neu entdeckt. Selbst das Scrotalphenomen des Meerschweinchens und die Rickettsien in den Tunicaausstrichen (128) wurden endlich in NICOLLES Stamm gefunden, mehr als 10 Jahre nachdem von anderen Autoren die Akten darüber geschlossen worden waren!

Es sei dies alles so ausführlich erwähnt, um darzutun, wie lange es gedauert hat, bis MOOSERS Beobachtungen aus den Jahren 1928 bis 1930 sich gegen die Autorität NICOLLES und seiner Schule durchsetzen konnten. MAXCY hat die sich erhebenden Widerstände so klar vorausgesehen, wie er das Säugetierreservoir des endemischen Fleckfiebers vorausgesehen hatte. In seinen Diskussionsbemerkungen zu MOOSERS Mitteilung (8 b) über die Rickettsien in der Tunica vaginalis im Frühjahr 1928 in Washington prophezeite er, daß es 10 Jahre dauern werde, bis die Bakteriologen überzeugt sein werden. Sein Pessimismus traf in vollem Maße nur auf NICOLLE und seine Schüler zu.

⁹ Nicolle hatte den Ausdruck «*mondiale*» für das epidemische *Rückfallfieber* gebraucht, nicht aber für das epidemische *Fleckfieber*.

In seinem Nachruf auf ZINSSER stellte OLITSKY (129) den Sachverhalt so dar, als ob der entscheidende Fortschritt, den die Fleckfieberforschung seit Ende der 20er Jahre genommen hat, hauptsächlich ZINSSER und seinen Schülern zu verdanken sei. Dies entspricht keineswegs den Tatsachen. ZINSSER bewegte sich bei allen seinen Studien auf wohl geebneten Pfaden. Mit Ausnahme der Arbeiten von CASTANEDA (130) über den gemeinsamen serologischen Faktor bei *R. prowazeki*, bzw. *mooseri* und *Proteus OX 19* kam aus ZINSSERS Laboratorium kein einziger wesentlicher Beitrag zur Abklärung der Aetiologie des Fleckfiebers. Es ist keine besondere Leistung darin zu sehen, daß ZINSSER die in den Peritonealendothelien der Versuchstiere wuchernden Mikro-Organismen «MOOSER bodies» (131) nannte, um sich dann ebenfalls davon überzeugen zu müssen, daß dieselben keine Begleitbakterien sind, die ein hypothetisches Fleckfiebertvirus begleiten. Dieser Nachweis war von MOOSER (8) und von MOOSER und von DUMMER (15, 16) in erschöpfender Weise geliefert worden, noch bevor ZINSSER und seine Schüler sich anschickten, fertige Ergebnisse zu wiederholen und zu überprüfen. Es war für mich immer erstaunlich, daß sowohl NICOLLE als auch ganz besonders ZINSSER und mit ihnen all die Bakteriologen, die nach unseren Arbeiten aus den Jahren 1928 und 1929 noch nicht von der Erregernatur der Rickettsien überzeugt waren, mit den so überaus charakteristischen Eigenschaften der *Rickettsia prowazeki* nichts anzufangen wußten. *R. prowazeki* zeichnet sich aus durch ganz charakteristische morphologische Manifestationen sowie durch ein besonderes Verhalten den in der Bakteriologie üblichen Farbstoffen gegenüber. Ihr wichtigstes biologisches Kennzeichen aber ist die Art und Weise, wie sie sich gegenüber der von ihr befallenen Magenzelle der Laus benimmt. Unter Schonung des Kerns wuchert die *Rickettsia* in der Zelle, bis deren Plasma mit dicht gepackten Mikroben vollständig ausgefüllt ist. Der Zelleib wird dabei immer mehr aufgetrieben, um schließlich zu platzen, bzw. zu desintegrieren und die Erreger wieder freizugeben. Von der Zelle bleibt gewöhnlich kaum etwas übrig als der nackte Kern. In frisch mit *R. prowazeki* befallenen Magenzellen der Laus präsentiert sich die *Rickettsie* in der Form eines kurzen, polgefärbten Stäbchens; aber auch fädige Formen und Stäbchenkettchen werden zuweilen beobachtet. In den Zellen, die dicht mit *Rickettsien* ausgefüllt sind, findet man fast immer nur kleine Diplo-Formen, die sich mit GIEMSA-Lösung rotviolett bis hellrot färben, während die Stäbchen und Fäden der wenig befallenen Zellen meist blaßblau gefärbt sind und oft rötlich gefärbte Einschlüsse zeigen. Dies alles war wohlbekannt, als ich meine Studien an mit murinem Fleckfieber infizierten Meer-

schweinchen begann, wobei das wunderbare Buch von WOLBACH, TODD und PALFREY (27) mein bester Führer war.

Solange man *R. prowazeki* mit Sicherheit nur in Läusen nachweisen konnte, war die Skepsis, die ihr die Bakteriologen entgegenbrachten, einigermaßen berechtigt. Die spärlichen Befunde, die WOLBACH in tierischen und menschlichen Geweben erhoben hatte, entsprachen ja nicht dem charakteristischen Bilde der mit *R. prowazeki* befallenen Magenzellen der Laus. Zudem wurden WOLBACHS (27) Befunde von den Bakteriologen entweder nicht bestätigt oder von vornherein abgelehnt, weil sie die so subtile Technik nicht beherrschten oder kein Vertrauen hatten in Befunde, die nur mit so subtiler Technik und dazu noch unregelmäßig erhoben werden konnten. WOLBACHS Befunde waren für mich dennoch wegleitend. Daß seine Bilder im Säugergewebe nicht denjenigen entsprachen, welche ROCHA LIMA und besonders auch er selbst fast regelmäßig in Fleckfieberläusen antrafen, sprach m. E. keineswegs gegen die spezifische Natur der Rickettsien. Es war ja gar nicht von vornherein zu erwarten, daß der fragliche Erreger des Fleckfiebers sich im Säugetier identisch verhalten mußte wie im Organismus eines Insektes. Es war mir auch wohl verständlich, daß der histologische Nachweis eines so winzigen Erregers größte Schwierigkeiten bieten mußte.

Als dann aber in der Tunica vaginalis der mit murinem Fleckfieber infizierten Meerschweinchen mit Regelmäßigkeit eine Mikrobo nachgewiesen werden konnte (8, 15), die selbst in bezug auf ihr Verhalten in den Endothelzellen sich bis in die feinsten Details mit *R. prowazeki* der Fleckfieberlaus deckte, war für mich die Entscheidung gefallen. Nicht aber für die Rickettsiengegner. Sie haben es nicht zu erfassen vermocht, daß das sicherste, das weit wichtigste biologische Erkennungszeichen des in den Tunicaendothelien wuchernden Mikro-Organismus darin besteht, daß derselbe in der Säugierzelle sich bis in die feinsten Details identisch verhält wie *R. prowazeki* der Magenzelle der Laus gegenüber. Daß dieser Mikro-Organismus dazu noch ein Bazillus sein sollte, der im Insekt und im Säuger ein ausschließlich intrazelluläres Leben fristet, war etwas zu Neuartiges, als daß dies von allen Bakteriologen akzeptiert werden konnte. Die Identität des in der Tunica gefundenen Erregers wurde (15) noch dadurch erhärtet, daß er auf rectalem Wege in den Magen der Laus gebracht, dort das charakteristische Bild der mit Rickettsien zum Bersten gefüllten Magenzellen auslöste. Der überzeugendste Beweis aber, daß dieser Zellparasit auch wirklich der Erreger des Fleckfiebers ist, konnte mit histologischer Methode erbracht werden. In mit REGAUDscher Lösung fixierten und mit GIEMSA-Lösung gefärbten Gewebsschnitten lassen sich die Rickettsien leicht nachweisen. Besonders

die mit Rickettsien vollgepfropften Endothelzellen färben sich dabei so intensiv, daß sie schon mit geringer Vergrößerung leicht erkennbar sind. Es konnte nun gezeigt werden, daß die Anwesenheit dieser Rickettsienzellen im Gewebe die von den Pathologen als charakteristisch für Fleckfieber erkannten Knötchenförmigen Laesionen bedingt (15). Wohl bei keiner anderen Krankheit infektiöser Natur konnte bis jetzt in die Patho- und Histogenese der geweblichen Reaktion ein so klarer Einblick gewonnen werden, wie dies bei mit murinem Fleckfieber infizierten Meerschweinchen der Fall war.

Die histologischen Untersuchungen von MOOSER und DUMMER (15) ergaben, daß die in die Peritonealhöhle der Meerschweinchen eingebrachten Rickettsien sich in den Endothelzellen des Processus vaginalis ansiedeln. In diesen Zellen vermehren sie sich rasch, den Zelleib ausfüllend und denselben ballonförmig auftreibend, bis er platzt, bzw. sich auflöst. Die Rickettsien werden dabei teils in das umliegende Gewebe zerstreut, teils gelangen sie in die Blutbahn. Dort werden sie von den Endothelzellen der Kapillaren abgefangen, wo das gleiche Spiel sich wiederholt, bis die Immunität sich eingestellt hat. Solange die Rickettsien sich in einer Endothelzelle vermehren, herrscht Ruhe im umliegenden Gewebe. Sobald aber das Plasma der Endothelzelle zu desintegrieren beginnt, flammt plötzlich rings um dieselbe eine akute leukocytaire Entzündung auf. Die Rickettsien, die entweder nicht in einer anliegenden Endothelzelle Zuflucht finden oder in die Blutbahn entkommen, fallen den dicht um die geplatzten Endothelzellen sich anhäufenden polynucleären Leukocyten zum Opfer, die sogar durch die Lücken der geschädigten Zelle eindringen, um der Rickettsien habhaft zu werden. Den Leukocyten bekommt das Mahl schlecht. Sie degenerieren schnell und werden nun von den von ringsherum gegen den miliaren Leukocytenherd sich anschiebenden Makrophagen aufgenommen und samt den Ueberresten der abgestorbenen Rickettsienzelle verdaut (15). Die Laesion sieht nun folgendermaßen aus: Im Zentrum finden sich noch Reste des Kernes der aufgelösten Endothelzelle, in Desintegration befindliche, polymorphkernige Leukocyten, umgeben von einer Schale von Makrophagen, die in ihrem Plasma in Verdauung begriffene Leukocyten enthalten. Rickettsien lassen sich schon jetzt nicht mehr mit Sicherheit von Zellgranula unterscheiden, die von phagocytierten Leukocyten stammen. Der ganze Vorgang läuft sehr rasch ab, so daß innerhalb von 36 bis 48 Stunden das kompakte Knötchen vorliegt, das ganz aus Makrophagen besteht, mit wenigen eingestreuten Lymphocyten. In den Makrophagen sind jetzt nur noch undeutliche Reste der Leukocyten und des Kernes der Rickettsienzelle vorhanden. Je länger die Infektion schon gedauert hat, desto

schneller läuft der Prozeß ab bis zur Ausbildung des kompakten Endstadiums des Knötchens, wobei die polynucleäre Phase immer mehr in den Hintergrund tritt, um schließlich fast ganz ausbleiben zu können. Die Makrophagen scheinen nun mit den Rickettsien ohne vorheriges Eingreifen einer nennenswerten Zahl von polynucleären Leukocyten fertig zu werden. Rickettsien finden sich absolut nie im ausgebildeten Knötchen. Dasselbe zeigt nur noch den Ort an, wo eine oder eine Gruppe von mit Rickettsien beladenen Endothelzellen zugrunde gegangen waren. Rickettsien und Leukocyten sind nun völlig verschwunden, und die Makrophagen beherrschen das Bild vollständig. Man kann diesen gesetzmäßigen Ablauf auch sehr schön an Ausstrichen aus der Tunica verfolgen, wenn die Meerschweinchen zu verschiedenen Zeiten nach Auftreten der Scrotallaesion getötet werden. Die von Rickettsien strotzenden Endothelzellen, begleitet von massenhaften polynucleären Leukocyten, die oft phagocytierte Rickettsien enthalten, werden schnell abgelöst durch große Monocyten, deren Plasma mit in Verdauung begriffenen Zellen ausgefüllt ist. Nach Rickettsien sucht man in den Ausstrichen nun meistens vergebens. Knötchen bis zur Ausbildung der monocytären Endphase findet man bei murinen Stämmen auch innerhalb des fibrinösen Exsudates des Processus vaginalis des Meerschweinchens. Mit Rickettsien beladene Endothelzellen des Peritoneums, die aus dem Zellverbände sich abgelöst haben, werden eben durch den gleichen zellulären Apparat beseitigt wie solche Rickettsienzellen, die im Zellverband verbleiben und dort zugrunde gehen. An größeren Gefäßen mit schnellem Blutstrom findet man am Endothel gewöhnlich keine Laesionen, sei es, daß die Endothelzellen der größeren Gefäße keine von den im Blute kreisenden Rickettsien abfangen, sei es, daß in denselben die mächtig aufgetriebenen Rickettsienzellen, die nur locker im Zellverband haften, vom Blutstrom weggerissen und dann in Präcapillaren und Capillaren abgefangen werden. Die circumscribten Infiltrationen in der Media und Adventitia größerer Gefäße sind durch eine Ansiedlung von Rickettsien in den Endothelzellen der Vasa Vasorum bedingt, nicht durch eine Ansiedlung derselben in den Endothelzellen der Lumina der betreffenden Arterie oder Vene, deren Endothel trotz Wandveränderungen intakt angetroffen wird. Da die Infektion einer Endothelzelle oft durch Kontakt auf die Nachbarzelle übergreift, was an Ausstrichen aus dem Peritoneum leicht nachweisbar ist, braucht die Laesion gar nicht immer die Form eines rundlichen Knötchens zu haben. Größe und Form einer Laesion und deren zelluläre Zusammensetzung in den verschiedenen Abschnitten hängen ganz davon ab, wie viele Zellen hintereinander von Rickettsien befallen worden sind. Daß das «Hinterland» der Kapillaren auf die histiocytäre Art

der Reaktion bei der Rickettsienabwehr offenbar eine große Rolle spielen muß, geht daraus hervor, daß nicht alle Gewebe mit der gleichen Bereitschaft mit typischer Knötchenbildung reagieren. Die histologische Analyse der Fleckfieberlaesionen bei der rickettsienreichen, murinen Infektion der Versuchstiere lieferte so den elegantesten Beweis für die spezifische Erregernatur der Rickettsien und brachte die Erklärung für die negativen Rickettsienbefunde in den vollausgebildeten Laesionen, wo man früher immer nach dem Erreger zu suchen pflegte. Was dort von einigen Forschern nachgewiesen wurde, waren bestimmt fast immer Granula verdauter Leukocyten und nicht Rickettsien!

So war mit der Entdeckung des murinen Fleckfiebers nicht nur eine neue Varietät von Fleckfieber bekannt geworden, sondern das Studium der murinen Stämme zeitigte ganz neue Methoden der Rickettsienforschung und brachte damit den entscheidenden Fortschritt. Während vorher die meisten Bakteriologen den Rickettsien als Krankheitserreger kritisch gegenübergestanden hatten, einige sie rundweg abgelehnt hatten, war von anderen Forschern bis damals die Ansicht vertreten worden, daß die Rickettsie wohl mit der Aetiologie des Fleckfiebers etwas zu tun habe. Sie waren aber zu gleicher Zeit der Ansicht, daß der Erreger nur in der Laus in der Form und Gestalt der Rickettsie sich aufhalte. Wir haben oben gesehen, wieviel es gebraucht hat, bis die Schule NICOLLES und mit ihr alle Anhänger derselben sich davon überzeugen ließen, daß *R. prowazeki* der Erreger des Fleckfiebers sei und nicht ein Virus, ein «inframicrobe». Die Arbeiten mit murinen Stämmen brachten weiterhin die Erkenntnis, daß es pathogene *Bakterien* gibt, die wie Virusarten ausschließlich in lebenden Zellen ihr Fortkommen finden (8, 38, 43). Es ist begreiflich, daß diese Erkenntnis von Anfang an einen schweren Stand haben mußte, auch gegenüber den Vorstellungen der Virusforscher. Die Auffassung, daß die Rickettsien Bakterien sind, wurde denn auch bis heute nur von NIGG und LANDSTEINER (38) geteilt sowie jüngstens von EYER und RUSKA (110) akzeptiert.

Auch in einer soeben erschienenen Veröffentlichung von HAAGEN und CRODEL (134) wird *R. prowazeki* zu den Virusarten gezählt. Es ist ganz offensichtlich, daß es mit der Stellung der Rickettsien im System der pathogenen Mikro-Organismen ähnlich gehen wird, wie es mit der Frage gegangen ist, ob die Rickettsien überhaupt pathogene Erreger seien. Hätte man, wie WEIGL und nach ihm ARKWRIGHT und BACOT (135) es getan haben, den Läuse-darm als einen Spezialnährboden für die Züchtung des Fleckfiebererregers betrachtet, wie dies später für die Chorioallantois des Hühnerembryos im Falle der Virusarten getan wurde, dann

hätte es nicht Jahrzehnte gedauert, bis die Rickettsien als Krankheitserreger anerkannt worden sind.

Die Rickettsien werden von den meisten Autoren einzig und allein deswegen zu den Virusarten gezählt, weil sie ausschließlich *intrazellulär* sich vermehren und weil sie dazu noch pathogen sind. Ob diese Autoren die intrazellulären Symbionten der Arthropoden auch zu den Virusarten zählen? Logischerweise müßten sie dies tun. Tun sie es nicht, nur weil die intrazellulären Symbionten nicht pathogen sind? Allerdings, wer den morphologischen Manifestationen der Mikro-Organismen keinen klassifikatorischen Wert einräumt, der mag einseitig sich an physiologische Eigenschaften klammern und weiterhin der Ansicht frönen, daß eine für Säugetiere pathogene Mikrobe, die nur innerhalb einer lebenden Zelle sich vermehren kann, ein Virus sein müsse. Ich betrachte es als eines der interessantesten Ergebnisse, welches beim Studium des murinen Fleckfiebers gewonnen wurde, daß es neben den Symbionten pathogene Bakterien gibt, die sich auf ein exklusiv intrazelluläres Leben spezialisiert haben (8 c, 38). Diejenigen, welche heute noch die bakterielle Natur der Rickettsien ablehnen, sollten logischerweise die ausschließlich intrazellulär sich vermehrenden Protozoen auch zu den Virusarten zählen.

Es ist für mich nicht nur erwiesen, daß die Rickettsien bakterielle Mikroben sind, sondern ich bin auch der Ansicht, daß gewisse, gegenwärtig den Virusarten zugeteilte pathogene Agentien sich dereinst ebenfalls als echte Lebewesen entpuppen könnten. Ich denke besonders an die sogenannten großen Virusarten. Für diejenigen, welche *Rickettsia prowazeki* zu den Virusarten zählen und dabei weiterhin von einer *Rickettsia pediculi* sprechen, scheint sogar die Frage, ob es Virusarten gibt, deren Existenz nicht an die Tätigkeit einer lebenden Zelle gebunden ist, gelöst zu sein. Es ist deswegen auch nicht verwunderlich, daß die Rickettsienliteratur eine *R. melophagi* und eine *R. lectularia* kennt, welche beide unzweifelhafte Insekten-Symbionten sind, *R. melophagi* ein extrazellulär wuchernder, *R. lectularia* ein intrazellulär wuchernder. Zu den Symbionten müssen beide gerechnet werden, weil sie bei allen Individuen der entsprechenden Insektenart angetroffen werden.

Nach meinem Dafürhalten hat der Name *Rickettsia prowazeki* der aetiologischen Fleckfieberforschung erhebliche Hindernisse in den Weg gelegt. Die Namengebung ist zwar in taxonomischer Hinsicht einwandfrei. Für diejenigen aber, die sich nur mit der medizinischen Mikrobiologie beschäftigten und nicht mit Zoologie oder Botanik, bedeutete der Name *Rickettsia* anfangs etwas so Fremdartiges, daß sich nahezu eine Mystik darum gebildet hat. Zudem herrschte damals bei den medizinischen Entomologen der Schule SCHAUDINNS, bei PROWAZEK und anderen, noch die Vorstellung, daß

alles, was von Arthropoden übertragen wird, ein Protozoon sein müsse und deswegen im Zwischenwirt einen Entwicklungsgang durchzumachen habe. Anklänge an jene Zeiten finden sich noch ganz deutlich bei SIKORA (136). Wenn man aus Krankheitsprodukten ausgestrichene Diphtheriebazillen, Diphtheroide und fusiforme Bazillen mit GIEMSA-Lösung färbt, dann kann man gelegentlich ganz ähnliche Bilder antreffen wie an nach GIEMSA gefärbten Rickettsien. Tatsächlich werden ja auch solche typisch bazillär aussehenden Symbionten wie *R. melophagi* von allen Bakteriologen Rickettsien genannt. Umgekehrt verschwinden bei *R. prowazeki* die berühmten Hantel- und Biskuitformen, wenn man dieselben nach MACHIAVELLO mit Fuchsin färbt oder nach CASTANEDA mit Methylenblau; sie präsentieren sich dabei als typische Bazillenstäbchen. Von der Existenz eines Entwicklungszyklus, wie ihn GIROUD und PANTHIER (137) bei *R. prowazeki* beschrieben haben, konnte ich mich nicht überzeugen. Nachklänge an frühere, seit den Arbeiten über das murine Fleckfieber längst überholte Vorstellungen sind wohl auch bei EYER und Mitarbeitern (138) wirksam gewesen. Es ist nur so zu verstehen, daß sie einen gewaltigen, äußerst kostspieligen und umständlichen Apparat in Szene setzen konnten, um Fleckfiebertaccine nach der WEIGLschen Methode für die Bedürfnisse der deutschen Wehrmacht herzustellen. Sie gingen nämlich von der veralteten Vorstellung WEIGLs (171) aus, daß sich das pathogene Agens des Fleckfiebers nur im Darms der Laus in der Form der *Rickettsia prowazeki* und damit in antigener Beziehung als vollwertiger Erreger präsentiere. Es nimmt mich wunder, wie sich diese Autoren die Ausbildung der postinfektiösen Immunität beim Fleckfieber des Säugetiers vorstellen, wenn in dessen Organismus ein in antigener Beziehung nur minderwertiger Abkömmling der Läuse-rickettsie zur Entwicklung kommen soll. Wenn ZINSSER ein wirkliches Verdienst zukommt, so unzweifelhaft dasjenige, gezeigt zu haben, daß mit aus tierischen Geweben gewonnenen Rickettsien Vaccinen bereitet werden können, die mindestens so gut gegen Fleckfieber immunisieren wie Impfstoffe, die aus Emulsionen infizierter Läuse hergestellt werden. Ueberraschend war dies allerdings keineswegs, nachdem nachgewiesen war, daß sich der Erreger des Fleckfiebers im Säugetiergewebe in identischer Gestalt präsentiert wie in der Laus (8, 15, 38).

Wie oben gezeigt wurde, beruht der große Fortschritt, den das murine Fleckfieber für die Klärung der Aetiologie des Fleckfiebers und der mit demselben verwandten Krankheiten brachte, auf dem Umstand, daß der Erreger bei intraperitonealer Inokulation mühelos in Peritonealausstrichen der geeigneten Versuchstiere nachgewiesen werden kann. Die Diagnose der experimentellen Fleckfieberinfektion war bis dahin selbst beim Meerschweinchen nicht

leicht. Sie konnte nur indirekt gestellt werden. Als Kriterien der gelungenen Isolierung eines Stammes galten:

1. Typischer Fieberverlauf im Meerschweinchen.
2. Die Immunitätsprobe, d. h. Ausbleiben des Fiebers bei nochmaliger Inokulation mit virulentem Material.
3. Der Nachweis der knötchenförmigen Hirnlaesionen.
4. Positive WEIL-FELIXsche Reaktion beim Kaninchen.

Es wurde oben erwähnt, daß das Fehlen der Gehirnlaesionen die amerikanischen Autoren irreführte, anlässlich ihrer Versuche Stämme des endemischen (murinen) Fleckfiebers zu isolieren. Mir war es anfänglich ähnlich ergangen. Ich fand keine Hirnlaesionen, aber schwere Veränderungen der Tunica vaginalis. Ich sandte damals Schnitte und Paraffinblöcke von Hoden und Tunica an einen hervorragenden Pathologen, der sich sehr eingehend mit der Histologie des menschlichen und des experimentellen Fleckfiebers beschäftigt hatte. Die leukocytäre Frühform der Knötchen erklärte er als miliare Abszesse und gab mir den Rat, nach Hirnknötchen zu fahnden, da deren Anwesenheit das einzige sichere Zeichen einer Fleckfieberinfektion des Meerschweinchen sei. MAXCY war es, wie er mir persönlich mitteilte, ebenso ergangen, so daß er über seinen im Jahre 1926 (6) isolierten Stamm erst berichtete, nachdem meine ersten Publikationen erschienen waren (13).

Polyleukocytäre Laesionen duldeten damals die meisten Pathologen nicht im histologischen Bild des Fleckfiebers, und Hirnknötchen galten als *conditio sine qua non* einer gelungenen Infektion des Meerschweinchen. Mir schien dies angesichts dessen, daß das Fleckfieber als Blutgefäßkrankheit erkannt worden war, unlogisch zu sein. Ich hielt es deswegen für irrelevant, wo die Laesionen zu treffen seien, wenn sie nur gefunden würden, so daß ich bei meinen Tieren dann trotz der herrschenden Meinung der Pathologen die histologische Diagnose Fleckfieber stellte, als ich typische Knötchen statt im Gehirn in der Gegend der Hoden fand. Später fand ich bei einigen meiner gesunden Meerschweinchen, die nicht mit Fleckfieber infiziert worden waren, Knötchen in der Hirnsubstanz, die alle Merkmale von Fleckfieberlaesionen hatten. Die Inokulation solcher Gehirne in andere Meerschweinchen rief eine Fieberkurve hervor, die ebenfalls an Fleckfieber erinnerte. Die Untersuchung ergab, daß es sich um eine unter normalen Bedingungen latente Toxoplasma-Infektion der Meerschweinchen handelte (9). Kürzlich haben amerikanische Autoren (139) bei Toxoplasmainfektionen des Menschen wieder auf die große Ähnlichkeit des histologischen Bildes mit den beim Fleckfieber anzutreffenden Laesionen hingewiesen. Man sieht daraus, daß man sich

auf die histologische Untersuchung des Gehirns der Versuchstiere nicht immer verlassen kann. Positive sowohl als negative Befunde können irreleiten.

Welche Irrtümer entstehen können, wenn man sich blindlings auf das Auftreten von Fieber bei der Immunitätsprobe verläßt, zeigen eindrucksvoll die oben erwähnten Schlußfolgerungen der Autoren in Tunis anläßlich ihrer Kreuz-Immunitäts-Experimente mit murinen und klassischen Stämmen.

Beim Arbeiten mit murinen Stämmen kann man über die Diagnose nie im Zweifel sein, weil der Nachweis des Erregers immer gelingt. Leider gelingt im Meerschweinchen der direkte Nachweis der Rickettsien beim klassischen Fleckfieber regelmäßig nur bei solchen Stämmen, die, wie NICOLLES Stamm, häufig das Scrotal-phaenomen zeigen. In jüngster Zeit wurde im südafrikanischen Gerbil (140) ein Versuchstier gefunden, bei welchem sich die Rickettsien des klassischen Fleckfiebers regelmäßig mit den bei murinen Stämmen geübten Methoden nachweisen lassen. In Mäusen können klassische Stämme beliebig lange durch nasale Ueberimpfung erhalten werden, wobei die Anwesenheit der Rickettsien im pneumonischen Exsudat die Diagnose stets sichert. In Gemeinschaft mit dem Virus der Ektromelie lassen sich gewisse klassische Stämme beliebig lange durch intraperitoneale Passagen in weißen Mäusen halten (89, 90). Auch bei dieser Methode kann man wegen des leichten Rickettsiennachweises in den Peritonealausstrichen nie im Zweifel sein über die spezifische Infektion. Auch in vorgängig mit Röntgenstrahlen behandelten Mäusen ist die spezifische Infektion leicht in Peritonealausstrichen zu erkennen (88).

Die praktischen Auswirkungen der Arbeiten mit murinen Stämmen.

ZINSSER und seine Schüler gingen bei ihrem Streben, Impfstoffe zum Schutze des Menschen gegen Fleckfieber herzustellen, begreiflicherweise von murinen Stämmen aus. Die murine Infektion der weißen Ratte mit der oft gewaltigen Menge von Rickettsien im Peritoneum war ein ideales Objekt für die Gewinnung von Rickettsien. Es war ein muriner Stamm, an welchem dann CASTANEDA (126) die wichtige Feststellung machte, daß nach nasaler Inokulation weißer Mäuse mit rickettsienreichem Tunicaexsudat von Meerschweinchen eine tödliche Rickettsienpneumonie mit ungeheuren Mengen von Rickettsien sich einstellt. Damit war eine praktische Methode zur Impfstoffbereitung entdeckt, die, wie DURAND und SPARROW (127) zeigten, auch mit klassischen Stämmen ausführbar ist. Heute werden in zahlreichen Laboratorien Impfstoffe aus Lungen von Mäusen, Kaninchen (128), Hunden