

Die praktischen Auswirkungen der Arbeiten mit murinen Stämmen

Objekttyp: **Chapter**

Zeitschrift: **Acta Tropica**

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

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

PDF erstellt am: **14.09.2024**

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.

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

(141) und sogar Ziegen (142) gegen das klassische Fleckfieber hergestellt. Das murine Fleckfieber brachte also auch in dieser Beziehung den entscheidenden Fortschritt.

Dies gilt auch in bezug auf die heute besonders in Amerika im großen hergestellte Vaccine gegen das klassische Fleckfieber durch Züchtung der *Rickettsia prowazeki* im Dottersackgewebe des bebrüteten Hühnerembryos. Die Inokulation virulenten Fleckfiebermaterials in den Dottersack statt, wie dies bei Virusstudien bisher üblich war, auf die Chorioallantois vorzunehmen, wurde von BARYKINE und Mitarbeitern inauguriert (143). Sie beschrieben ihr Vorgehen ausdrücklich als «nouvelle méthode de l'inoculation de l'œuf avec le virus du typhus exanthématique» und empfahlen dieselbe zur Impfstoffbereitung. Die russischen Autoren fanden aber keine Rickettsien in den Dottersackausstrichen. Es ist das Verdienst von COX (111), die Methode BARYKINES für praktische Zwecke ausgearbeitet zu haben, indem er vorerst zeigen konnte, daß der Erreger des murinen Fleckfiebers sich relativ leicht an das Dottersackgewebe adaptieren läßt. Dies eröffnete die Aussicht, daß dasselbe auch mit dem Erreger des klassischen Fleckfiebers gelingen könnte. Tatsächlich gelang dies sowohl COX als auch WOHLRAB (144) und anderen. Die Methode erfordert viel Uebung und Geduld, und sie hat sich deswegen nicht so leicht eingebürgert wie die Lungenmethode von CASTANEDA. Um die weitere Ausarbeitung der Dottersackmethode für praktische Zwecke haben sich verschiedene Forscher bemüht und werden deswegen in ihren respektiven Ländern mit Recht dafür zitiert, aber ich möchte doch hervorheben, daß das hauptsächlichste Verdienst um eine Methode schließlich denjenigen zukommt, welche dieselbe erfunden haben, in unserem Falle also BARYKINE und Mitarbeitern, und nicht denjenigen, welche die Methode verbessert haben. Der Wissenschaftler sollte selbst in Kriegszeiten am Grundsatz des *sum cuique* festhalten.

Einen besonderen Weg zur Immunisierung gegen das Fleckfieber beschritten die französischen Autoren in Marokko und Tunis. Von der Annahme ausgehend, daß nur eine *Infektion* einen sicheren und lange dauernden Schutz gegen das Fleckfieber verleihen könne, verwenden sie murine Stämme zur Impfung. Vor vielen Jahren schon hatte NICOLLE versucht, Kinder mit minimalen Dosen von infektiöser Gehirnemulsion fleckfieberkranker Meer-schweinchen zu immunisieren. Er mußte seine Versuche aufgeben, da die Impfung bei 6 Kindern Fleckfieber zur Folge hatte. Der erste, der Versuchspersonen mit murinem Fleckfieber inokulierte, war ZOZAYA (113). Nur eine der 8 inokulierten Personen erkrankte. SANCHEZ CASCO (44) hat dann, um die Wirksamkeit der ZINSSER-schen Vaccine zu prüfen, eine Serie von 11 Versuchspersonen mit

einem murinen Stamm inokuliert. Selbst die Kontrollpersonen erkrankten teils nicht, teils nur an einem leichten Fleckfieber. Man durfte deswegen weitere Versuche wagen, denn einige Jahre später haben sich die Autoren in Tunis und Marokko auch davon überzeugt, daß selbst eine abortiv verlaufende, ja selbst eine inapparent verlaufende Infektion mit murinen Stämmen einen sicheren Schutz gegen eine nachträgliche Infektion mit klassischem Fleckfieber verleiht. LAIGRET (70) behauptete sogar noch im Jahre 1937, das murine Fleckfieber erzeuge eine solidere Immunität gegen das klassische Fleckfieber als das klassische selbst. Das Streben von BLANC und BALTAZARD (63, 145) sowie von NICOLLE und LAIGRET (65, 146) ging natürlich dahin, das lebende, murine Virus in einer Form anzuwenden, die nur inapparente oder höchstens abortive Infektionen erzeugt. Dieses Problem wurde auf verschiedene Weise zu lösen versucht. NICOLLE und LAIGRET hüllten das virulente Material in Eigelb und dann noch in Olivenöl ein und setzten damit ein subkutan Depot. Sie stellten sich vor, daß die Erreger aus diesem Depot in lebendem Zustand so langsam resorbiert werden, daß eine Immunität eintrete, ohne vorausgehende, manifeste Erkrankung. Tatsächlich kam es bei dieser Anwendungsart — double enrobage — nur höchst ausnahmsweise zu klinischen Erscheinungen. BLANC und BALTAZARD behandeln das virulente Material — Flohfaeces — mit verdünnter Rindergalle. Auch damit gelingt es nach ihren Angaben fast regelmäßig, inapparent verlaufende Infektionen zu setzen. Sie vertreten die Ansicht, daß die Behandlung mit Galle die Erreger so weitgehend abschwäche, daß sie ihre Virulenz für den Menschen fast vollständig einbüßen. Ich halte sowohl die Annahme von NICOLLE und LAIGRET als auch diejenige von BLANC und BALTAZARD für irrtümlich. Es handelt sich m. E. in beiden Fällen um nichts anderes als um eine sehr umständliche Methode der Verdünnung (146 a, 147). In dem subkutanen Depot von Eigelb und Olivenöl gehen die Rickettsien sehr schnell zugrunde, und nur einem geringen Bruchteil wird es gelingen, in eine empfängliche Endothelzelle des Impflings einzudringen. Ein analoger Vorgang muß bei der Gallebehandlung des Impfstoffes tätig sein. Es widerspricht allen biologischen Erfahrungen, zu erwarten, daß eine kurze Berührung mit Galle die Rickettsien so tiefgreifend beeinflussen könnte, daß ihre Nachkommen, die sich im Geimpften entwickeln, andere Eigenschaften hätten als ihre Vorfahren vor der Behandlung mit Galle. Die relative Ungefährlichkeit der Impfung mit gewissen murinen Stämmen beruht prinzipiell auf deren innaten Ungefährlichkeit für den Menschen. Die Erzeugung einer inapparenten Infektion ist eine reine Frage der zugeführten Dosis, wie jeder weiß, der Versuche mit hochpathogenen, murinen Stämmen an Mäusen anstellt. Je

höher das virulente Material verdünnt wird, desto geringer ist bei den Mäusen der Prozentsatz der klinisch manifesten Infektion. Bei subkutaner Applikation braucht es sehr viel höhere Dosen, um eine manifeste oder gar tödliche Infektion der Mäuse zu erzeugen, als bei intraperitonealer Inokulation. Das Verhältnis der wirksamen Dosen kann dabei 1 : 1000 000 sein. Dies ist leicht verständlich. Bei intraperitonealer Inokulation treffen die eingeführten Rickettsien auf eine gewaltige Fläche empfänglicher Endothelzellen, während bei subkutaner Injektion die Bedingungen sehr viel ungünstiger liegen und die meisten Rickettsien zugrunde gehen. BLANC (148) glaubte dem Einwand, daß seine Methode auf einer Verdünnung des Materials beruhe, damit begegnen zu können, daß er feststellte, daß die intraperitoneale Inokulation des Rickettsien-Gallegemisches bei Meerschweinchen stets eine manifeste Erkrankung erzeugte. Damit demonstrierte er ja gerade, daß die Galle die Rickettsien ihrer Pathogenität, bzw. Virulenz nicht beraubt, daß damit seine Hypothese also widerlegt und nicht bestätigt ist. Es geht nach dem oben Gesagten nicht an, die dem Menschen subkutan zugeführte Dosis derjenigen Dosis gleichzusetzen, welche dem Meerschweinchen intraperitoneal zugeführt wird, wie BLANC und BALTAZARD dies tun. Mit einer direkten Verdünnung des Impfmateri als kann man das gleiche erreichen wie mit der indirekten Verdünnung, welche den Methoden von NICOLLE und LAIGRET sowie von BLANC und BALTAZARD zugrunde liegen.

Das gleiche habe ich zu sagen vom getrockneten Dottersack-Impfstoff von HAAGEN und CRODEL (134). Wenn die Ansicht dieser Autoren richtig wäre, nämlich daß die Trocknung eine Abschwächung der pathogenen Eigenschaften der Rickettsie des murinen Typus herbeiführen würde, dann müßte man aus Mäusen, die damit inokuliert werden, einen für den Menschen ganz harmlosen Stamm isolieren können, der ohne vorherige Trocknung des Impfmateri als verwendbar wäre. Darüber berichten die Autoren begreiflicherweise nichts. Die Abschwächung der hochpathogenen Eigenschaften eines *Produktes* durch irgendeinen Eingriff ist etwas ganz anderes als die Aenderung der pathogenen Eigenschaften eines *Mikrobenstammes*. In Verkennung dieses Sachverhalts stellen HAAGEN und CRODEL (134) Versuche am Menschen mit getrockneten Dottersackkulturen von *R. prowazeki*, dem Erreger des klassischen Fleckfiebers, in Aussicht. Bei genügend hoher Verdünnung des virulenten Materials — in diesem Falle wieder Verdünnung durch Abtötung eines hohen Prozentsatzes der Mikroben — kann man auch bei klassischen Stämmen inapparente oder ganz leichte Infektionen erzeugen. Es wird aber dabei ebensowohl dem guten Glück überlassen bleiben müssen, ob man sich bei der Inokulation außerhalb einer Dosis hält, die apparente Infektionen

zur Folge hat. Während ein eventueller Mißgriff bei den meisten murinen Stämmen für den Geimpften gewöhnlich keine schweren Folgen hat, möchte ich dies bei der Verwendung eines Stammes klassischen Fleckfiebers bezweifeln¹⁰. NICOLLE hat ähnliche Versuche vor vielen Jahren ausgeführt, um sie nie mehr zu wiederholen (149, 150). Erst als er murine Stämme in Händen hatte, hat er seine Versuche der Impfung des Menschen mit lebendem «Virus» wieder aufgenommen. Uebrigens kann die Absicht von HAAGEN und CRODEL (134), eine Trockenvaccine aus einem klassischen Stamm zu bereiten, nur darauf beruhen, daß diesen Autoren die seit PINKERTONS Feststellung immer wieder bestätigte Tatsache unbekannt geblieben sein muß, daß eine Infektion mit einem murinen Stamm — ob manifest oder inapparent — ebenso sicher gegen eine spätere manifeste Infektion an klassischem Fleckfieber schützt als eine vorgängige, entsprechend verlaufende Infektion mit dem homologen klassischen Stamm. Allerdings weiß man bei Ausbleiben einer Reaktion nie, ob die Infektion nicht angegangen ist, oder ob eine inapparente Infektion vorliegt. Ich habe an den Methoden der aktiven Immunisierung mit lebenden murinen Rickettsien nur die denselben von den betreffenden Autoren zugrunde gelegten, hypothetischen Annahmen einer Kritik unterzogen. Daß man mit bestimmten, besonders gutartigen, murinen Stämmen durch Zuführung des Erregers in lebendem Zustand auch beim Menschen einen sicheren und sehr lange dauernden Schutz gegen das klassische Fleckfieber erzielen kann, ist über alle Zweifel sichergestellt. Die Methode der Impfung mit lebendem «Virus» würde zweifellos für Massenimpfungen während einer Epidemie die Methode der Wahl sein, weil man mit einer einzigen Impfung eines dazu noch sehr billigen Impfstoffes auskommt. In Nordafrika sind in den verfloßenen 2 Jahren viele Hunderttausende mit der BLANCschen und der NICOLLESchen Methode geimpft worden. Die Imprägnierung der Unterwäsche mit Neocid Geigy (151, 152) ist geeignet, alle Methoden der Massenimpfungen gegen Fleckfieber zu ersetzen. Es kann sich in Zukunft nur darum handeln, solche Personen gegen Fleckfieber zu immunisieren, denen die Bekämpfung einer Fleckfieber-epidemie obliegt, oder die mit der Pflege Fleckfieberkranker in verlauster Gegend betreut werden oder in fleckfiebergefährdeten Gegenden zu reisen haben. Dabei kommt man mit den jetzt vielerorts aus toten Rickettsien hergestellten Vaccinen aus. Allerdings ist, wie zu erwarten war, der Schutz kein absolut zuverlässiger. Erkrankungen bei Geimpften sind gar keine Seltenheit; es scheint aber festzustehen, daß bei Geimpften die Krankheit gewöhnlich milde

¹⁰ Anmerkung bei der Korrektur: Die inzwischen erschienenen Versuche von Haagen und Crodel (Zbl. Bakt. Orig. 1944, 151, 369) mit Impfstoff, bereitet aus lebender *R. prowazeki*, haben meine Erwartungen bestätigt.

verläuft. Einen absoluten Schutz gegen klassisches Fleckfieber trotz hochgradigster Exposition konnte ich bei solchen Personen beobachten, die nach gründlicher Vorimmunisierung mit Vaccine nachher mit einer ziemlich hohen Dosis lebenden, murinen «Virus» subkutan nachgeimpft wurden. Sie konnten sich ungestraft mit der nasalen Inokulation von Mäusen befassen.

*Die epidemiologische Bedeutung inapparenter Infektionen
beim klassischen Fleckfieber.*

An Fällen murinen Fleckfiebers (23, 43, 45) wurde, wie oben ausgeführt, zum ersten Male nachgewiesen, daß die berühmte Hypothese NICOLLES von der epidemiologischen Bedeutung inapparenter Fleckfieberinfektionen des Menschen unhaltbar ist. Ob es sich allerdings bei unseren diesbezüglichen Untersuchungen in Mexiko stets um murines Fleckfieber gehandelt hat, kann nur für die Fälle entschieden werden, welche wir experimentell selbst verschuldet haben (45). Die Veranlassung zu diesen Untersuchungen gaben die Beobachtungen von MOOSER und DUMMER (15) an drei Makakken, die mit einem murinen Stamm infiziert wurden. Zwei reagierten mit einem ziemlich schweren Krankheitsbild. Der dritte hatte nur ein mildes Fieber. Zum Unterschied der Läuse, die auf den zwei schwer erkrankten Affen gefüttert wurden, infizierten sich auf diesem Affen keine Läuse. Heute scheinen die Akten darüber geschlossen, da unsere Beobachtungen seither vielfach am klassischen Fleckfieber bestätigt worden sind ¹¹.

Für diejenigen, die einen genetischen Zusammenhang zwischen dem Erreger des klassischen Fleckfiebers mit dem Erreger des murinen Fleckfiebers ablehnten, erhob sich seither ebenfalls die Frage nach dem Verbleiben des Erregers während der interepidemischen Periode. ARKWRIGHT und BACOT (135) und später polnische Autoren (153, 154) wiesen nach, daß *Rickettsia prowazeki* in eingetrockneten Läusefaeces längere Zeit voll virulent bleiben können. BLANC und BALTAZARD (155) fanden die Faeces von mit dem murinen Typus infizierten Flöhen noch nach zwei Jahren vollvirulent, wenn die Faeces im Vakuum getrocknet aufbewahrt werden. Einige Autoren nehmen deswegen an, daß Läusefaeces unter natürlichen Bedingungen lange Zeit voll virulent bleiben und daß in Kleidern Fleckfieberkranker eingetrocknete Läusefaeces das Virusreservoir des klassischen Fleckfiebers darstellen, aus welchem sich nach langer interepidemischer Periode im verlausten Medium erneut eine Epidemie entwickeln könne. Da in Läusefaeces eingetrocknete *Rickettsien* Feuchtigkeit ebenso schlecht ver-

¹¹ Siehe: *Mosing, H.*, Off. Int. d'Hygiène Publ. 1937, 29, 708; 1938, 30, 1715.