

Immunbiologische Studien an *Yersinia pseudotuberculosis* (Syndrom: *Pasteurella pseudotuberculosis*)

Autor(en): **Thal, E.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **108 (1966)**

Heft 7

PDF erstellt am: **11.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592069>

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.

Literatur

[1] Campbell J. G.: A retroocular Teratoma containing pinealomatous Tissue in a young chicken. *British J. Cancer* 16, 258–266 (1962). – [2] Charleton H. H.: A tumor of the pineal organ in the mackerel, *Scomber scombrus*. *Anat. Rec.* 43, 271 (1929). – [3] Frauchiger E.: Vergleichendes zum Fragenkreis über die Epiphyse. *Psychiat. Neuro. Neurochir.* 64, 188–191 (1961). – [4] Frauchiger E.: Altes und Neueres über die Zirbeldrüse. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 105; 183–194 (1963). – [5] Frauchiger E. und Fankhauser R.: Vergleichende Neuropathologie. Berlin (Springer) 1957. – [6] Frauchiger E. und Wildi E.: Zur pathologischen Anatomie tierischer Epiphysen. Aus «Structure and Function of the Epiphysis cerebri», zit. Nr. 8. – [7] Innes-Saunders: *Comparative Neuropathology*. New York (Academic Press) 1962. – [8] Kappers A. J. and Schade J. P.: *Structure and Function of the Epiphysis cerebri*. *Progress in Brain Research* Bd. 10. Amsterdam (Elsevier) 1965. – [9] Kitay J. I. and Altschule M. D.: *The Pineal Gland*. Cambridge, Mass. (Harvard University Press) 1954. – [10] Nobel T. A.: Circling syndrome in a mule due to Hyperplasia of the Pineal Gland. *Cornell Veterinarian* XLV, 570–575 (1955). – [11] Obersteiner H.: Über vergleichend pathologisch-anatomische Untersuchungen des Nervensystems. *Arb. Institut f. Anat. u. Physiol. des ZNS. H. II* (1894). – [12] Stünzi H. und Perlstein Z.: Über Hirngeschwülste bei Hund und Katze. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 100, 139–157 (1958). – [13] Thompson S. W. et al.: Spontaneous Tumors in the Sprague-Dawley Rat. *J. Nat. Cancer Institute* 27, 1037 (1961). – [14] Trautmann A.: Im Abschnitt über die Zirbel in «Spez. pathol. Anatomie Haustiere» (Joest) Bd. III, 113 (1923).

Aus dem Veterinär-medizinischen Staatsinstitut, Stockholm (Schweden)

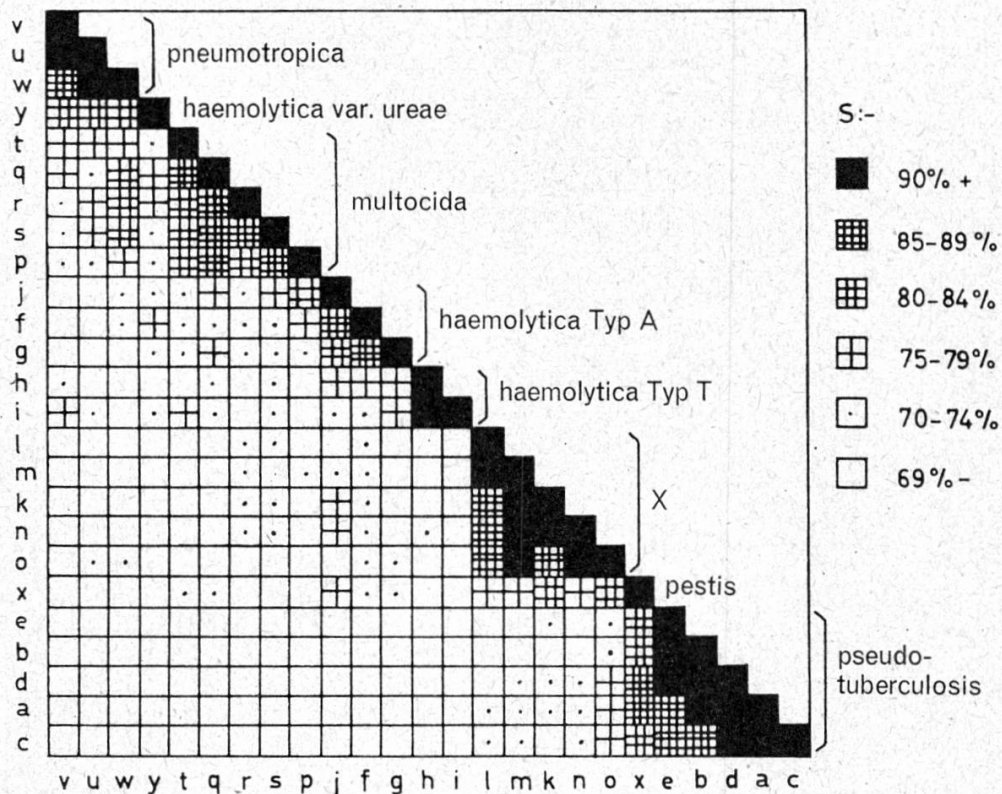
Immunbiologische Studien an *Yersinia pseudotuberculosis*¹ (Synonym: *Pasteurella pseudotuberculosis*)

Von E. Thal

Taxonomie

Yersinia pseudotuberculosis, im folgenden kurz *Y. pstb.* bezeichnet, ist kulturell-morphologisch, biofermentativ und serologisch nahe verwandt mit *Y. pestis*. Beide Spezies gehören zurzeit zum Genus *Pasteurella* innerhalb der Familie *Brucellaceae*. Sneath und Cowan haben mit Hilfe von mathematischen Berechnungen nach der Adansonischen Methode, die in der Zusammenstellung gleichwertiger Ähnlichkeitsfaktoren besteht, *Y. pestis* zwischen *Escherichia* und *Klebsiella*, d.h. unter den *Enterobacteriaceae* placiert (Literatur siehe Nr. 21). Auch *Y. pstb.* betrachte ich taxonomisch als zu den *Enterobacteriaceae* gehörend [24]. Innerhalb der *Pasteurella*-Gruppe haben wir versucht, die taxonomischen Verhältnisse mit der Adansonischen Methode zu illustrieren [21].

¹ Gastvorlesung am 28. Februar 1966 an der Veterinär-medizinischen Fakultät der Universität Bern.

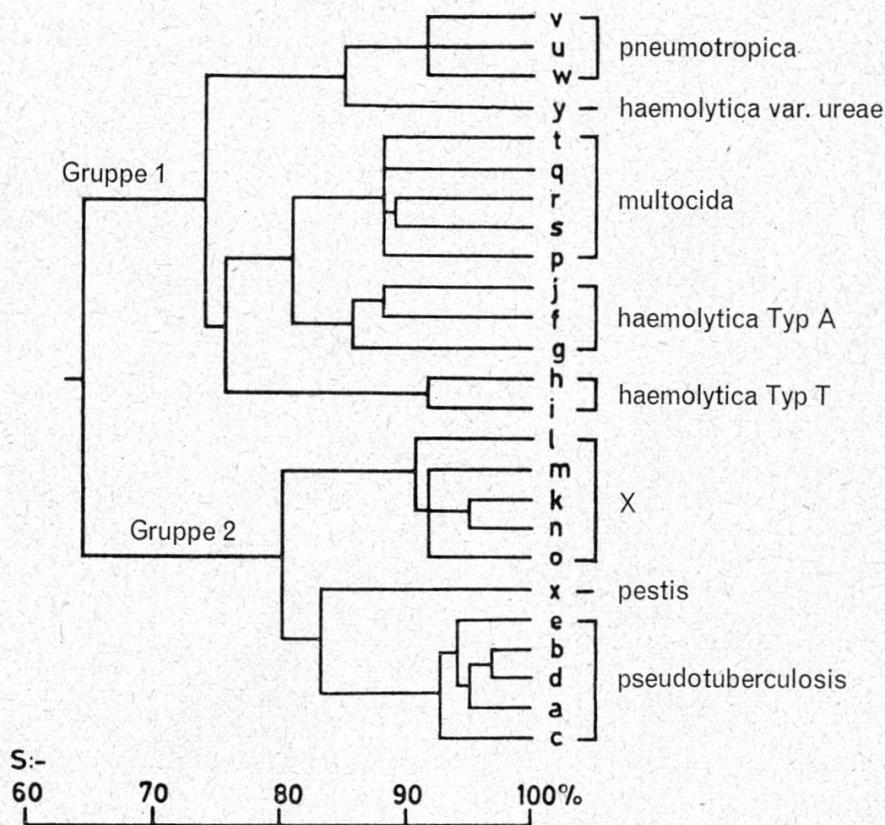


Figur 1

Die Ähnlichkeitskoeffizienten wurden in dieser Arbeit auf Grund biochemischer und fermentativer Reaktionen berechnet – die serologischen Beziehungen sind nicht mitberücksichtigt. Die Ähnlichkeit zwischen *Y. pestis* und *Y. pstb.* ist teilweise zwischen 85–89%, d.h. genau so groß wie für *Y. pstb.*-Stämme untereinander. Zu *Pasteurella multocida* liegt die Ähnlichkeit unter 69%. Aus dem Dendrogramm geht hervor, daß wir es mit zwei verschiedenen Gruppen zu tun haben. Die Gruppe 1 ist Oxydase-positiv, die Gruppe 2 Oxydase-negativ. Die Gruppe 2 haben wir vorgeschlagen in *Yersinia* nach Yersin, dem Entdecker der Pestbakterien, zu benennen, damit einem Vorschlag von van Loghem [11] gerecht werdend. Viele Forscher, die mit dem Genus arbeiten, sind sich über die Richtigkeit dieser neuen Gruppenbezeichnung einig [3, 9, 16], und wir nehmen an, daß diese Namensänderung vom Internationalen Nomenklaturkomitee anerkannt wird.

Antigenstruktur

Untersuchungen über die Antigenstruktur der *Yersinia pseudotuberculosis* [23, 24] führten zur Einteilung in fünf serologische Gruppen, von welchen jede durch thermostabile, streng gruppenspezifische O-Antigene charakterisiert ist. Mit dieser O-Gruppeneinteilung ließ sich während der letzten 12 Jahre die Bestimmung 100er von Stämmen variierender Herkunft und die serologische Prüfung von Patientensera auf Infektion mit *Y. pstb.* durchführen [4, 6, 22].



Figur 2

Gegenüber nahestehenden Spezies wie *Y. pestis* [28] und anderen, sowohl kulturell-morphologisch als auch in ihren klinischen Auswirkungen ähnlichen Arten wie z.B. *Y. «X»* bzw. *enterocolitica* [2, 3, 10] ist *Y. pstb.* auf Grund der spezifischen O- und H-Agglutination eindeutig abgrenzbar. Fehlbeurteilungen in der Diagnostik mit zuweilen weitgehenden Konsequenzen – wie die Mitteilung über das Auftreten von Pest in Alaska vor einigen Jahren – lassen sich durch die serologische Differenzierung leicht vermeiden [18].

In bezug auf die thermolabilen bzw. H-Antigene führten die serologischen Untersuchungen zu der Schlußfolgerung, daß 4 Gruppen (I, II, III, V) ein gemeinsames H-Antigen haben, während die Stämme der Gruppe IV über anderes, serologisch nicht mit ersterem verwandten Antigen verfügen. Das den Gruppen I, II, III und V gemeinsame H-Antigen wird mit *a*, das für die Gruppe IV spezifische mit *b* bezeichnet.

Zum Zeitpunkt der damaligen serologischen Untersuchungen [1951–1953] innerhalb der Gruppe IV standen nur zwei, später drei Stämme (32/IV, 190/IV, 201/IV) zur Verfügung. Im Jahre 1964 wurde mir aus England von Dr. T. W. Burrows, Porton, ein zur O-Gruppe IV gehörender Stamm *Nielson*, isoliert aus den Fäzes eines mit Symptomen einer Appendicitis akut erkrankten vierjährigen Mädchens, übermittelt. Die Prüfung der serologischen Reaktionen dieses Stammes und Absättigungsversuche erwiesen, daß er zwar in seinen O-Antigenen mit den übrigen drei bekannten Stämmen der Gruppe IV unserer Sammlung übereinstimmte, sich jedoch in der

H-Agglutination abweichend verhielt. Die notwendige Überprüfung der Verhältnisse bezüglich der H-Antigene der *Y. pstb.* – in erster Linie der Gruppe IV – war damit gegeben. Zwei Laboratoriumsstämme älteren Datums, *Saisawa* (1909), isoliert von einem japanischen Soldaten, und *Ikegaki* (1936), isoliert von einem Affen, wurden in die Untersuchungen mit einbezogen. Diese beiden zur Gruppe IV gehörenden Stämme sind von Knapp auf Grund ihres unterschiedlichen Verhaltens im O-Antigenkomplex einer Untergruppe IV B zugeteilt worden [7].

Die serologischen Beziehungen der H-Antigene innerhalb der fünf Gruppen der *Y. pstb.* sind aus der Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1 H-Agglutination der *Yersinia pseudotuberculosis*, Gruppen I–V

Serum- Bezeichnung	H-Antigen									
	I	II	III	IV (32)	IV (190)	IV (201)	V	IV (Nielson)	IV (Ikegaki)	IV (Saisawa)
H I	3200	1600	1600	1 ¹	–	–	800	3200	1600	3200
H II	800	1600	400	–	–	–	200	200	200	1600
H III	800	400	1600	–	–	–	200	1600	400	800
H IV (32)	–	–	–	800	800	3200	–	3200	800	800
H V	200	200	400	–	–	–	800	400	800	400
H IV(Nielson)	1600	6400	3200	100	800	6400	3200	6400	3200	6400
H IV(Saisawa)	400	400	800	100	200	200	800	1600	800	3200
H IV(Ikegaki)	800	1600	800	100	100	200	400	1600	1600	6400

¹ H-Agglutination < 100 = negativ (–)

Der durch punktierte Linien in der Tabelle abgegrenzte Teil enthält die bis 1964 bekannten Ergebnisse von H-Agglutinationen, auf die sich unter Berücksichtigung von Absättigungsversuchen die Postulierung der beiden bisher bekannten H-Antigene, des für die Gruppen I, II, III und V gemeinsamen H-Antigens *a* sowie des der Gruppe IV eigenen H-Antigens *b* stützt. Wie aus der Tabelle 1 weiter hervorgeht, agglutinieren die Stämme und Seren *Nielson*, *Saisawa* und *Ikegaki* nicht nur mit Seren bzw. Antigenen der Gruppe IV, sondern, zum Unterschied von den 3 übrigen Stämmen 32/IV, 190/IV und 201/IV, auch mit H-Sera und H-Antigenen der übrigen Gruppen (I, II, III, V).

Zwecks Analyse der aus Tabelle 1 ersichtlichen Agglutinationsergebnisse wurden kreuzweise Absättigungsversuche mit H-Sera [5] durchgeführt. Aus der Vielzahl der durchgeführten Absorptionen sind in der Tabelle 2 typische, wiederholt reproduzierte Ergebnisse zusammengestellt.

Absättigungsversuch Nr. 7 zeigt, daß das H-Serum 32/IV durch das H-Antigen des Stammes *Nielson* restlos abgesättigt wird. Umgekehrt weist jedoch das H-Serum des Stammes *Nielson* nach Absättigung mit Stamm 32/IV noch einen wesentlichen Titer sowohl gegenüber dem homologen Stamm als auch mit den Typstämmen der Gruppe

I, II, III und V sowie den japanischen Stämmen auf (Absättigungsversuch Nr. 8). Stamm *Nielson* enthält demnach außer dem H-Antigen *b* der Gruppe IV auch das gemeinsame H-Antigen *a* der übrigen Gruppen und die H-Antigenformel für diesen Stamm muß daher mindestens *a, b* lauten. Inzwischen sind mir aus England von Mair (1965) zwei weitere Stämme der Gruppe IV verschiedenen Ursprungs zugestellt worden. Der eine wurde von einem Kaninchen in Berkshire, der andere von einer Bachstelze in Schottland isoliert. Sie stimmen in ihrer Antigenstruktur, Pathogenität für Meerschweinchen und der Malonatreaktion mit dem in Liverpool isolierten Stamm *Nielson* (siehe Tabelle 4) überein. Stämme der Gruppe IV mit der H-Antigenstruktur *a, b* scheinen demnach in England verbreitet zu sein. Aus den Absättigungsversuchen Nr. 10, 11 und 12 geht hervor, daß die Stämme *Saisawa* und *Ikegaki* in ihren H-Antigenen identisch sind; nach Absättigung mit dem Stamm *Nielson* haben sie jedoch einen Resttiter und reagieren nicht nur mit ihren homologen Sera und gegeneinander, sondern auch gegen Stämme der Gruppe II. Diese Reaktionen waren interessant, denn sie zeigten gleichzeitig, daß zumindest das H-Antigen der Gruppe II der *Y. pstb.* nicht einheitlich sein kann, sondern aus mehreren Komponenten bestehen muß. Bereits Knapp hatte den Verdacht geäußert, daß *Y. pstb.*, Gruppe II, ein mit der Agglutinationsprobe nachweisbares, thermolabiles typenspezifisches Antigen besitzen müßte [7]. Aus den Absättigungsversuchen Nr. 1 und 2 geht hervor, daß die Gruppe I außer dem gemeinsamen H-Antigen *a* ein H-Antigen *c* und die Gruppe II ein H-Antigen *d* besitzen. H-Antigen *d* kommt auch bei den Stämmen *Saisawa* und *Ikegaki* vor. Aus den Versuchen Nr. 5 und 6 ist ersichtlich, daß H-Seren der Gruppe III jeweils durch Antigene der Gruppen I, II oder V restlos abgesättigt werden. Das läßt darauf schließen, daß die Gruppe III nur das H-Antigen *a* besitzt.

Bei der Absättigung von H-Seren der Gruppe V mit jeweils einem der Gruppenantigene I, II, III oder den Faktor *a* enthaltenden Stämmen der Gruppe IV ließ sich stets noch ein homologer Resttiter für Stämme der Gruppe V nachweisen. Es muß sich hier um ein weiteres der Gruppe V eigenes H-Antigen, das wir *e* benannt haben, handeln. Einige der Gruppe V zugehörige Stämme können außer den H-Antigenen *a* und *e* auch den H-Faktor *b* besitzen.

Unter Berücksichtigung der drei neuen H-Antigene läßt sich – basiert auf der Untersuchung der H-Antigene von insgesamt 140 Stämmen – ein erweitertes Antigenstrukturschema für *Y. pstb.* aufstellen (Tabelle 3).

Als ein weiteres, in der Tabelle nicht berücksichtigtes Antigen ist das gewissen Stämmen der *Y. pstb.* eigene *Exotoxin* zu betrachten [23, 24]. Es

Tabelle 3 Antigeneschema der *Yersinia pseudotuberculosis* (1966)

Serologische		Rauhantigene « R »	O-Antigene (thermostabil)	H-Antigene (thermolabil)
O-Gruppe	O-Untergruppe			
I	A	(1)	2,3	a, c
	B	(1)	2,4	a, c
II	A	(1)	5,6	a, d
	B	(1)	5,7	a, d
III		(1)	8	a
IV	A	(1)	9,11	b
		(1)	9,11	a, b
		(1)	9,12	a, b, d
V		(1)	10	a, e (b)

ruft die Bildung antitoxischer Antikörper hervor. *Y. pstb.* ist eine der wenigen bekannten gram-negativen Bakterienarten, die ein echtes Exotoxin absondern [1, 20]. In den ursprünglichen Untersuchungen wurde das Exotoxin bei 8 von 12 untersuchten Stämmen der Gruppe III nachgewiesen. Bei sieben mir von Mair aus England (1965) zugesandten Stämmen der Gruppe III, die von abortierten Lämmerföten isoliert wurden, ließ sich kein Toxin nachweisen. Andererseits wies bereits Girard [4] darauf hin, daß auch ein zur Gruppe I gehöriger Stamm *Saranac* Toxin entwickle. Ich konnte den Befund Girards bestätigen. Das von Stamm *Saranac* abgesonderte Toxin läßt sich durch antitoxische Sera, die mit von Stämmen der Gruppe III entwickeltem Toxin hergestellt sind, neutralisieren. Es kann demnach als immunologisch identisch mit dem von Stämmen der Gruppe III abgesonderten Toxin angesehen werden. Die Exotoxinbildung bei *Y. pstb.* ist eine von der serologischen O-Gruppe unabhängige, individuelle Stammeseigenschaft. Immunologisch haben wir bei *Y. pstb.* eine anti-infektiöse und eine anti-toxische Immunität zu unterscheiden, wobei die anti-infektiöse Immunität nicht gegen die Toxininfektion zu schützen vermag [24].

Da der Stamm 32/IV sich auf Grund seiner Anwendung für Immunitätsversuche besonderes Interesse zugezogen hat, wird in der Tabelle 4 ein Überblick über die Unterschiede der Stämme der Gruppe IV, sowohl in bezug auf ihre Antigenstruktur und biochemischen Reaktionen als auch auf ihre Pathogenität und Immunogenität gegeben.

Zur Feststellung des serologischen Types ist künftig die Analyse der O- und H-Antigene anzustreben.

Schutzversuche

Die Immunisierung gegen die Pest ist zu allen Zeiten aktuell gewesen [13]. Noch heute herrscht diese Zoonose endemisch u. a. in Indien und Südame-

Tabelle 4 Immunbiologische und biochemische Unterschiede bei Stämmen der *Yersinia Pseudotuberculosis* Gruppe IV

Stamm- bezeichnung	Unter- gruppe	Serologische Faktoren			Malonat- reaktion	Patho- genität	Immuno- genität
		thermostabile		thermo- labile H-Anti- gene)			
		(R)	(O-Anti- gene)			geprüft an Meerschweinchen	
32 IV	A	(1)	9,11	b	+	-	+ ¹
190 IV	A	(1)	9,11	b	+	-	-
201 IV	A	(1)	9,11	b	+	-	-
Nielson	A	(1)	9,11	a, b	-	+	-
Saisawa	B	(1)	9,12	a, b, d	-	-	-
Ikegaki	B	(1)	9,12	a, b, d	-	-	-

¹ Für Ratten und Meerschweinchen auch immunogen gegen *Y. pestis* [18]

Tabelle 5 Immunisierungsversuche gegen *Y. pestis* und *Y. pseudotuberculosis* (Meerschweinchen)

Immunisiert mit	Infektion mit	
	<i>Y. pestis</i> 195/P	<i>Y. pseudotub.</i> 14/I
<i>Y. pestis</i> E.V. 76 (lebende Bakterien)	10/10	2/10
<i>Y. pseudotuberculosis</i> 32/IV (lebende Bakterien)	10/10	9/10
Kontrollen	0/10	0/10

2/10 = 2 Meerschweinchen von 10 infizierten überleben. – Immunisierung mit *Y. pestis* E.V. 76: 55 Mio Bakterien. *Y. pseudotuberculosis* 32/IV: 139 Mio Bakterien. – Infektion i.p. drei Wochen später: *Y. pestis* 195/P: 760 000 Bakterien. *Y. pseudotuberculosis* 14/I: 45 Mio Bakterien.

rika [17]. Auch im Südwesten der Vereinigten Staaten stellen wildlebende Nagetiere ein Infektionsreservoir und damit eine ständig lauende Gefahr für den Menschen dar. Im Sommer 1965 wurden von dort 6 Fälle von Pest bei Menschen – davon 5 in New Mexico und 1 Fall von Kalifornien – gemeldet. Auch das Gespenst biologischer Kriegsführung macht leider die Frage des Schutzes der Bevölkerung gegen Infektionen mit Pestbakterien zu einem Kummer der Verteidigungsbakteriologie.

An einer Spezies, deren Antigenstruktur relativ gut definiert ist und bei der man experimentell regelmäßig stabile Immunität hervorrufen kann,

Tabelle 6 Vergleich der intranasalen und intraperitonealen Vakzination und Infektion. Vakzination mit dem avirulenten Stamm 32/IV der *Y. pseudotuberculosis* und Infektion des virulenten Stammes 281/I.

Gruppennummer	Vakzination	Infektionsweg	Anzahl der Tiere	Anzahl der Überlebenden 60 Tage nach Infektion
I	intranasal	intranasal	8	8/8
II	intraperitoneal	intranasal	8	8/8
III Kontrollen	—	intranasal	8	1/8
IV abgetötete virulente Bakterien (Stamm 281/I)	intranasal	intranasal	8	2/8
V	intranasal	intraperitoneal	8	2/8
VI	intraperitoneal	intraperitoneal	8	6/8
VII Kontrollen	—	intraperitoneal	8	0/8

Tabelle 7 Vakzinierung mit *Y. pseudotuberculosis*, avirulenter Stamm 32/IV¹ und Infektion mit *Y. pseudotuberculosis*, virulenter Stamm 14/I² (an Meerschweinchen).

Vakzinierungsart	Anzahl der vakzinierten Tiere	Anzahl der überlebenden 30 Tage nach Infektion
oral	8	7/8 ³
intraperitoneal	8	8/8
Kontrollen		2/8

¹ Stamm 32/IV etwa 50×10^9 Bakterien oral, intraperitoneal etwa 10×10^7 Bakterien.

² Stamm 14/I etwa 10×10^7 Bakterien intraperitoneal 3 Wochen nach Vakzinierung.

³ Ein Meerschweinchen starb nach 2 Wochen an einer Staphylokokkeninfektion.

läßt sich in Modellversuchen etwas über das Immunitätsgeschehen und die dabei aktiven Faktoren lernen. *Y. pstb.* erfüllt diese Forderungen.

Aus Versuchen, die ich bereits 1954 bei Professor K. F. Meyer im Pestlaboratorium der George Williams Hooper Foundation, Medical Center der Universität Kalifornien in San Francisco, zusammen mit T. H. Chen durchführte [25, 26], geht das Immunisierungsvermögen des avirulenten Stammes 32/IV der *Y. pstb.* gegen Pseudotuberkulose und Pest deutlich hervor.

Es ist bemerkenswert, daß das Übergreifen der Immunität nur in einer Richtung geht, d. h. daß der Peststamm E.V. 76 gegen Pseudotuberkulose nicht zu schützen vermag.

Nachdem die Anwendbarkeit des Stammes 32/IV für die Immunisierung gegen Pestinfektion sichergestellt war, haben wir die Fragen der Persistenz

Tabelle 8 Schicksal des Vaccin-Stammes 32/IV bei intraperitoneal geimpften Meerschweinchen

Meerschwein Nr.	getötet am Tag p.v.	Bakteriologischer Befund				
		Impf-raum	Herzblut	Leber	Milz	Lunge
239	7.	+	+	+	+	+
240		+	+	+	+	—
1	14.	—	—	—	+	+
2		+	—	+	+	+
3	21.	—	—	—	+	—
4		—	—	—	+	—
5	30.	—	—	—	—	—
6		—	—	—	+	—
100		—	—	—	—	—
101		—	—	—	—	—
705	60.	—	—	—	—	—
706		—	—	—	—	—

der Bakterien und der verschiedenen Applikationsweisen des Impfstammes weiter studiert, wobei stets auch pathologisch-anatomisch – makroskopisch und histologisch – die Wirkung sowohl der Vakzination als auch der Testinfektion kontrolliert wurde.

Sowohl bei subkutaner, intranasaler [14, 29, 30] als auch peroraler [27] Applikation des Vakzinestammes läßt sich an den Versuchstieren eine gute Immunität hervorrufen.

Daß ein Haften der lebend verimpften Keime im Organismus eine Voraussetzung für die Immunitätsentwicklung ist und die induzierte «Infektion» den Stärkegrad dieser Immunität bestimmt, wurde in früheren Versuchen gezeigt [24].

Welche Schlußsätze darf man nun aus diesen Versuchen ziehen? Da der Stamm 32/IV in lebendem Zustand eine solide Infektionsimmunität zu ver-

Tabelle 9 Schicksal avirulenter Stämme im Organismus intraperitoneal geimpfter Meer-schweinchen und Abhängigkeit der Immunität von der vorübergehenden Infektion

Stamm	Meer-schwein Nr.	Tötungs-tag p.v. ¹	Bakteriologischer Befund					der Test Ergebnis-infektion am 27. Tag p.v.	
			Lunge	Herzblut	Bauch-höhle	Leber	Milz		
32/IV	753	4.	+	+	+	+	+	g g	
	756	13.	+	—	+	+	+		
	797		+	—	—	—	+		
	500		—	—	+	—	+		
	791	4.	—	—	—	—	—		
755	—		—	—	—	—			
760	+		—	—	+	+			
79/I	786	13.	+	—	+	+	+		g g
	750		—	—	—	—	+		
	764		—	—	—	—	—		
	779	4.	—	—	—	—	—		
	765		—	—	—	—	—		
81/II	778	13.	—	—	—	—	—	± ₉ ± ₁₂	
	795		—	—	—	—	+		
	794		—	—	—	—	+		
	792	4.	—	—	—	—	—		
	796		—	—	—	—	—		
74/I	757	13.	—	—	—	—	—		± ₂₁ ± ₉
	747		—	—	—	—	—		
	782		—	—	—	—	—		
	788		—	—	—	—	—		
	738		—	—	—	—	—		
	748	4.	—	—	—	—	—		
	751		—	—	—	—	—		

¹ Die Stämme 74/I und 81/II wurden hier auch als Impfstoffe geprüft.

Zeichenerklärung: Jedes Zeichen bedeutet ein Tier, und zwar ±₉ (z. B.) = gestorben am 9. Tag p.i., bzw. g = gesund aus dem Versuch entlassen am 60. Tag p.i.

Tabelle 10 Ergebnisse der Vakzination mit wiederholten Injektionen

Y. pseudotuberculosis Stamm	Y. pseudotuberculosis Stamm	Y. pestis Stamm	Kontrollen
32/IV getötet mit 1% Chloroform	74 R (lebend)	TRU (lebend)	
I	II	III	
3/10	10/10	1/10	0/8

Immunisierung: Die Meerschweinchen haben $6 \times 0,5$ ml i.p. erhalten von: I Y. pseudotub. 32/IV: $1000 \text{ Mio} \times 6 = 6000 \text{ Mio}$ getötete Bakterien. II Y. pseudotub. 74/R: $343 \text{ Mio} \times 6 = 1020 \text{ Mio}$ lebende Bakterien. III Y. pestis TRU: $1455 \text{ Mio} \times 6 = 4400 \text{ Mio}$ lebende Bakterien. Infektion i.p. drei Wochen später: Y. pestis 195/P: 585 000 Bakterien. Zeichenerklärung: 3/10 = 3 Meerschweinchen von 10 infizierten überleben.

leihen vermag, bedeutet das, daß weder H- noch O-Antigene, die für die Pest per se heterolog sind, noch die Kapselsubstanz der *Y. pestis* für die hervorgerufene Immunität verantwortlich sein können. Nicht nur der avirulente Stamm 32/IV, sondern jeder schwach virulente bzw. avirulente Stamm der *Y. pstb.*, unabhängig von der O-Gruppe, scheint in der Lage zu sein, eine Antikörperproduktion zu stimulieren, falls er genügend lange im Wirtsorganismus zu persistieren vermag. Es ist sehr gut möglich, daß das somatische Antigen dabei die Rolle einer Schutzsubstanz für das Bakterium gegen zu schnelle Phagozytose im Wirtsorganismus spielt und so die Persistenz ermöglicht. Für diese Hypothese spricht auch, daß R-Stämme der *Y. pstb.*, d.h. Stämme, die ihr O-Antigen verloren haben und nach Injektion innerhalb kurzer Zeit im Wirtsorganismus resorbiert werden, nach mehrfacher Injektion eine stabile Immunität geben.

Das mangelnde Persistenzvermögen des Stammes 74/R, das aus der Tabelle 9 hervorging, ist hier durch 6malige Injektion ersetzt worden. Mit lebenden Bakterien des Peststammes TRU, der ebenfalls in der R-Form vorliegt, und mit abgetöteten Bakterien des Stammes 32/IV, die als Kontrollen mit in den Versuch einbezogen wurden, ließ sich keine befriedigende Immunität hervorrufen [16].

Schematisch ließe sich die Anwendbarkeit der *Y. pstb.*-Stämme für die Vakzination wie folgt darstellen.

Stammvirulenz	stark	schwach	avirulent (R-Stämme)
Schicksal der <i>Y. pstb.</i> im Wirtsorganismus	Ver-mehrung	Persistenz	Resorption
Reaktion des Wirtstieres	Krankheit bzw. Tod	Immunität	ohne Effekt

Die serologischen Beziehungen zwischen *Y. pestis* und *Y. pstb.* gehen aus den beiden folgenden Tabellen hervor. Auf Grund der starken Tendenz zu

Tabelle 12 Absättigungsversuche mit R-Stämmen der *Y. pestis* und *Y. pseudotuberculosis*

Serum	Abgesättigt mit	Wasserlösliche Extrakte										
		Y. pestis					Y. pseudotuberculosis					
		Yreka (vir.)	A 1122	E.V. 76	14	TRU	14/I	16/II	27/III	43/III	25/V	74/R
Fraktion IB	Salmonella (Kontrollstamm) cholerae suis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Yersinia pestis TRU	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	Yersinia pseudo- tuberculosis 74/R	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Spontanagglutination bei *Y. pestis* mußten wir mit wasserlöslichen Extrakten in der Präzipitation arbeiten.

Auch die serologischen Reaktionen und Absättigungsversuche weisen auf das R-Antigen als den gemeinsamen Nenner für *Y. pestis* und *Y. pstb.* hin [16].

Demnach müßten bei *Y. pstb.* Bestandteile des Bakterienkörpers, die wir bisher serologisch mit «R» bezeichnet haben, für die hervorgerufene Immunität verantwortlich sein. Eine nähere chemische Definition der Komponenten steht allerdings noch aus. Voraussetzung für den Immunisierungsprozeß durch den R-Antigenkomplex ist eine ausreichend lange Persistenz der Keime im Wirtsorganismus um eine Umstimmung seiner Reaktionslage hervorzurufen. Da sowohl die serologischen als auch die Schutzversuche den R-Komplex implizieren, glauben wir vorläufig – in Ermangelung besserer Erklärungen – an dieser Arbeitshypothese festhalten zu müssen.

Humorale oder zelluläre Immunität?

Mit gebührender Reservation für die Berechtigung der traditionellen Begriffsaufteilung in «humorale» und «zelluläre» Immunität, müßte die bei Meerschweinchen mit dem Stamm 32/IV erzielte Immunität als «zelluläre» bezeichnet werden. Erstens ließ sich bei immunisierten Meerschweinchen niemals ein nennenswerter Agglutinationstiter nachweisen ($\leq 1:10$), zweitens ließ sich mit Immunsereen hohen Titers, die mit dem Stamm 32/IV von Kaninchen gewonnen waren, keine passive Immunität trotz Injektion großer Mengen solcher Sera übertragen [19].

Ergebnisse der in Zusammenarbeit mit Lehnert durchgeführten und zum Teil noch laufenden Experimente [31] lassen uns jedoch an der Richtig-

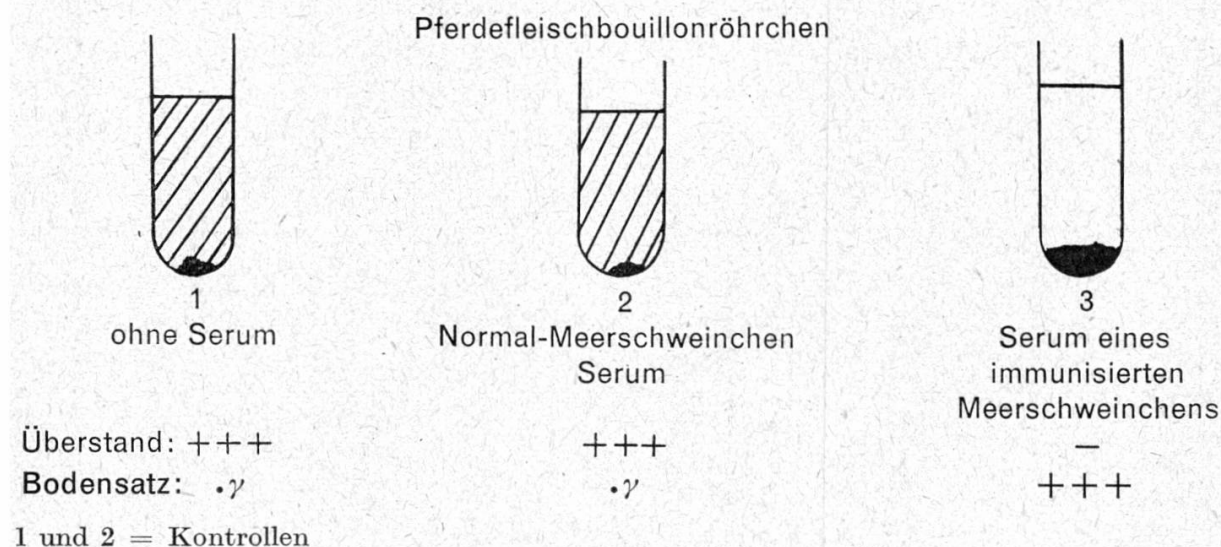
keit des Begriffes der «zellulären Immunität» wenigstens soweit sie *Y. pstb.* anbetrifft, zweifeln.

Auf der Suche nach empfindlicheren Methoden als dem Agglutinations- und Präzipitationsverfahren zum Nachweis humoraler Reaktionen, haben wir u. a. die von Wellmann zum Nachweis der Rotlaufimmunität bei Schweinen ausgearbeitete Wachstumsprobe [32, 33] angewandt. Nach Modifizierung der Methode läßt sich auch bei den mit *Y. pstb.* immunisierten Tieren eine Antikörperreaktion im Blutserum nachweisen.

Die angewandte Technik geht aus der Fig. 3 hervor:

Figur 3 Der Nachweis humoraler Antikörper mit der Wachstumsprobe nach *Y. pseudotuberculosis*-Vakzination

Beimpfung mit Stamm 32/IV und Inkubation 20 Stunden bei 30 °C.



Röhrchen Nr. 1 enthält 2 ml Pferdefleischbouillon, die mit einer Öse einer frischen Schwärmkultur des Stammes 32/IV beimpft wird.

Röhrchen Nr. 2 enthält 1,8 ml der gleichen Bouillon zu der 0,2 ml Serum eines unbehandelten Meerschweinchens (10%) hinzugefügt wird. Die Beimpfung mit Stamm 32/IV wie oben.

Röhrchen Nr. 3 enthält ebenfalls 1,8 ml der Pferdefleischbouillon, zu welcher 0,2 ml Serum eines immunisierten Meerschweinchens hinzugesetzt wird. Bakterienbeimpfung wie 1 und 2.

Nach Inkubation der 3 Röhrchen etwa 20 Stunden im Thermostat bei 30 °C ergibt sich, daß der Überstand in Röhrchen, denen Serum von immunisierten Tieren zugesetzt ist, klar ist, während die Kontrollröhrchen trübe sind. Die Bakterien im Röhrchen Nr. 3 haben sich als Bodensatz sedimentiert. Die Reaktion ist titrierbar. Der Einfachheit halber haben wir mit 10% Serumzusatz gearbeitet, aber die meisten Seren geben die Sedimentation auch bei 5% Serumzusatz (0,1 ml), viele sogar noch bei 1% (0,02 ml Serum). Wir haben diese Reaktion, ihr Auftreten nach der Vakzination, die Einwirkung der Applikationsweise der Vakzine und andere Aspekte an Meerschweinchengruppen studiert und können vorläufig folgendes darüber aussagen: 1 Woche nach der Immunisierung hatten etwa 30% der Tiere eine positive Reaktion in der Wachstumsprobe, nach 14 Tagen 50% und nach 22 Tagen 90%. Nach 60 und 90 Tagen ließ sich noch etwa in 80% der Tiere eine positive Reaktion nachweisen. Zu einer mit kon-

ventionellen Methoden feststellbaren Verminderung der Bakterienzahl (Bakterienrechnung) kommt es nach 24 Stunden nicht. Es besteht kein pH-Unterschied gegenüber den Kontrollen. Die Agglutinationsprüfung der gleichen Seren mit lebendem oder Totantigen fiel negativ aus ($\leq 1:10$). Ohne vorläufig den Mechanismus der Reaktion befriedigend erklären zu können, scheinen wir es hier mit einem Indikatorsystem für die mit Stamm 32/IV erreichte Immunität bei Meerschweinchen zu tun zu haben.

Um weiter die Richtigkeit der Theorie der zellulären Immunität von einem anderen Ausgangspunkt zu prüfen, machten wir in bezug auf die Überführung der passiven Immunität folgenden Versuch:

Mit dem Stamm 32/IV wurde an Kaninchen (mit lebenden Bakterien) Schutzserum hergestellt. Mit dem virulenten, aber mit Formalin abgetöteten Stamm 281/I wurde Schutzserum an weiteren Kaninchen hergestellt.

Zu dem fraglichen Versuch wurden 4 Gruppen von je 8 Meerschweinchen herangezogen. Die Tiere der ersten Gruppe erhielten normales Kaninchenserum, die der zweiten Gruppe das mit dem Stamm 32/IV gewonnene Schutzserum; die Tiere der dritten Gruppe erhielten mit dem virulenten, abgetöteten Stamm 281/I hergestelltes Serum, die vierte, unbehandelte Gruppe diente als Kontrolle. Die Infektion aller vier Gruppen geschah mit dem Stamm 281/I.

Tabelle 13 Wirkung der Serumbehandlung¹ gegen Infektion mit *Y. pseudotuberculosis* (an Meerschweinchen)

Behandelt mit:	Überlebende	Gesamtzahl
Kaninchenserum (normal)	0	8
Kaninchenserum avirulent 32/IV (lebend)	0	8
Kaninchenserum virulent 281/I (mit Formalin 0,5%)	4 ²	8
unbehandelte Kontrolltiere	0	8

¹ 12 Injektionen à 1 ml täglich, 6 Tage vor und 6 Tage nach der Testinfektion.

² Überlebten 60 Tage post infectionem.

Wie aus der Tabelle 13 ersichtlich ist, überlebten nur die Hälfte der mit von dem virulenten Stamm gewonnenen Serum behandelten Tiere. Ein gewisser Grad von Immunitätsüberführung erscheint demnach bei geeigneter Versuchsanordnung nachweisbar. Diese Versuche werden fortgesetzt.

Zusammenfassung

Ein erweitertes diagnostisches Antigeneschema für *Yersinia pseudotuberculosis* (Synonym: *Pasteurella pseudotuberculosis*) (s. Tab. 3) sowie immunologische Versuche mit Pseudotuberkulose und Pest werden dargestellt.

Résumé

L'auteur décrit un schéma antigénique élargi du diagnostic de *Yersinia pseudotuberculosis* (Synonyme: *pasteurella pseudotuberculosis*) et des expériences immunobiologiques de pseudotuberculose et de peste.

Riassunto

Vengono descritti uno schema diagnostico allargato con antigeni per *Yersinia pseudotuberculosis* (sinonimo: *Pasteurella pseudotuberculosis*), come pure esami immunologici con la pseudotuberculosis e la peste.

Summary

An extended diagnostic antigen scheme is given for *Yersinia pseudotuberculosis* (synonym for *Pasteurella pseudotuberculosis*) as well as immunological experiments with pseudotuberculosis and swine fever.

Literatur

- [1] Burrows T.W.: *Ergebn. Mikrobiol.* 37, 59–113 (1963). – [2] Daniels J.J.H.M.: Untersuchungen an als *Pasteurella pseudotuberculosis* diagnostizierten Stämmen von Chinchillas. *Zbl. Vet. Med.* 10, 413–419 (1963). – [3] Fredriksson W.: A study of some *Yersinia pseudotuberculosis* like bacteria. *Proc. XIV Scand. Congr. Path. and Microbiol.*, Oslo, 103–104 (1964). – [4] Girard G.: Données récentes sur les infections à bacille de Malassez et Vignal (*Pasteurella pseudotuberculosis*) en pathologie vétérinaire et humaine. *Bull. Acad. vét. Fr.* 27, 497–502 (1954). – [5] Kauffmann F.: *Enterobacteriaceae*, 2nd ed., Munksgaard, Kopenhagen 1954. – [6] Knapp W.: *Pasteurella pseudotuberculosis* unter besonderer Berücksichtigung ihrer humanmedizinischen Bedeutung. *Ergebn. Mikrobiol.* 32, 196–269 (1959). – [7] Knapp W.: Über weitere antigene Beziehungen zwischen *Pasteurella pseudotuberculosis* und der *Salmonella*-Gruppe. *Z. Hyg. Infekt.-Krh.* 146, 315–330 (1960). – [8] Knapp W.: Die Laboratoriumsdiagnose von Infektionen mit *Pasteurella pseudotuberculosis*. *Ärztl. Lab.* 6, 197–206. – [9] Knapp W.: Neuere experimentelle Untersuchungen mit *Pasteurella pseudotuberculosis* (*Yersinia pseudotuberculosis*) *Arch. Hyg.* 149, 715–731 (1965). – [10] Knapp W. und Thal E.: Untersuchungen über die kulturell-biochemischen, serologischen, tierexperimentellen und immunologischen Eigenschaften einer vorläufig «*Pasteurella X*» benannten Bakterienart. *Zbl. Bakt. I Orig.* 190, 472–484 (1963). – [11] Loghem van J. J.: La classification du bacille pesteux (*Yersinia* gen. nov.) *Ann. Inst. Pasteur* 72, 975 (1946). – [12] Masshoff W.: Die Pseudotuberkulose des Menschen, *Dtsch. med. Wschr.* 87, 915–920 (1962). – [13] Meyer K.F.: Immunity in Plague; critical consideration of some recent studies, *J. Immunol.* 64, 139–163 (1950). – [14] Meyer K.F.: Pneumonic Plague, *Bact. Rev.* 25, 249–261 (1961). – [15] Mollaret H.: Contribution à l'étude des caractères biochimiques de *Pasteurella pseudotuberculosis* (bacille de Malassez et Vignal). *Ann. Inst. Pasteur* 100, 685–690 (1961). – [16] Mollaret H.: Sur la nomenclature et la taxinomie du bacille de Malassez et Vignal. *Internatl. Bull. Bact. Nomen. Tax.* 15, 97–106 (1965). – [17] Pollitzer R.: Plague, Genf (WHO-Monographie) 1954. – [18] Quan S.F., Knapp W., Goldenberg M.I., Hudson B.W., Lawton W.D., Chen T.H. and Kartman L.: Isolation of a strain of *Pasteurella pseudotuberculosis* from Alaska identified as *Pasteurella pestis*: an immunofluorescent false positive. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 14, 424–432 (1965). – [19] Rutqvist L., Thal E. and Åberg E.: Changes in the serum proteins of guinea pigs immunized with *Pasteurella pseudotuberculosis*. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 39, 94–102 (1956). – [20] Schär M. and Thal E.: Comparative studies on toxins of *Pasteurella pestis* and *Pasteurella pseudotuberculosis*. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 88, 39–42 (1955). – [21] Smith J.E. and Thal E.: A taxonomic study of the genus *Pasteurella* using a numerical technique. *Acta Path. Microbiol. Scand* 64, 213–223 (1965). – [22] Steel K.J.: Serological classification of *Pasteurella pseudotuberculosis* and *Pasteurella septica*. *Monthly Bull. Ministry of Health and Publ. Health lab. Service (Engl.)* 22, 176–179 (1963). – [23] Thal E.: *Pasteurella pseudotuberculosis* – Über die Antigenstruktur sowie aktive Immunisierung, *Proc. VIth Int. Congr. Microbiol.*, Rom, 6, section XVII B, 195 (1953). – [24] Thal E.: Untersuchungen über *Pasteurella pseudotuberculosis* unter besonderer Berücksichtigung ihres immunologischen Verhaltens. *Berlingska Tryckeriet. Lund* 1954. Englische Zusammenfassung in *Nord. vet. med.* 6, 829–832 (1954). – [25] Thal E.: Immunisierung gegen *Pasteurella pestis* mit einem avirulenten Stamm der *Pasteurella pseudotuberculosis*, *Nord. vet. med.* 7, 151–153 (1955). – [26] Thal E.: Relations immunologiques entre *Pasteurella pestis* et *Pasteurella pseudotuberculosis*. *Ann. Inst. Pasteur* 91, 68–74 (1956). – [27] Thal E.: Oral immunization of guinea pigs with avirulent *Pasteurella pseudotuberculosis*. *Nature* 194, 490–491 (1962). – [28] Thal E. und Chen T.H.: Two simple tests for the differentiation of plague and pseudotuberculosis bacilli. *J. Bact.* 69, 103–104 (1955). – [29] Thal E., Hanko E. und Knapp W.: Intranasale

Vakzination von Meerschweinchen mit einem avirulenten Stamm der *Pasteurella pseudotuberculosis*. Acta vet. scand. 5, 179-187 (1964). – [30] Thal E., Hanko E. und Knapp W.: Weitere vergleichende Untersuchungen über die Vakzination mit dem Stamm 32/IV der *Yersinia pseudotuberculosis*. (Synonym *Pasteurella pseudotuberculosis*), in Vorbereitung. – [31] Thal E. und Lehnert E.: Über den Nachweis humoraler Antikörper bei mit *Yersinia pseudotuberculosis* vakzinierten Meerschweinchen. 10th Nordic Veterinary Congress, Stockholm (1966). – [32] Wellmann G.: Die subklinische Rotlaufinfektion und ihre Bedeutung für die Epidemiologie des Schweinerotlaufs. Zbl. Bakt. I Orig. 162, 265-274 (1955). – [33] Wellmann G.: Beziehungen zwischen serologisch nachweisbaren Antikörpern und der Immunität beim Schweinerotlauf. Zbl. Bakt. I Orig. 175, 373-387 (1959).

La rage chez les animaux¹

Par A. Brion, Maisons-Alfort

Symptômes

1. Chien

Tous les ouvrages classiques décrivent la rage sous deux formes cliniques : la rage furieuse et la rage mue ou paralytique. La première serait le reflet de l'atteinte primitive du cerveau, la seconde, de la moelle. En fait, la distinction n'est jamais aussi marquée, et les termes intermédiaires sont nombreux. Comme il est de règle pour les affections du système nerveux, il n'y a pas de symptomatologie univoque : tout dépend du territoire lésé, de l'importance de ce dernier, de la virulence de l'agent causal, et de ses voies de cheminement jusqu'aux centres nerveux supérieurs. C'est pourquoi la description clinique ne peut être qu'un rassemblement des symptômes possibles.

Rage furieuse. On lui reconnaît trois phases évolutives : les prodromes, la période d'état ou d'excitation, la période terminale ou des paralysies.

La phase prodromique, qui dure de quelques heures à deux jours, est caractérisée surtout par un changement des habitudes, et des réactions anormales. Le malade est inquiet, hargneux, irritable, change souvent de place, bondit brusquement ; ou bien est plus gai est plus affectueux que de coutume ; ou encore il est mélancolique. Parfois, il existe du prurit au niveau de la morsure inoculatrice, et le chien lèche, gratte ou mordille cette région. L'appétit est conservé, mais souvent, dévié : les aliments usuels sont négligés, tandis que des substances étrangères, terre, paille, morceaux de tissus, voire excréments, sont ingérées gloutonnement.

La période d'état se traduit d'abord par des troubles de la sensibilité générale. Alors que l'animal se met à déchirer la plaie d'inoculation, il paraît in-

¹ Conférence prononcée au colloque sur la Rage, organisé par la Société Genevoise des Vétérinaires le 24 février 1966, colloque destiné aux médecins et aux vétérinaires de Genève et des environs. Les exposés des Drs Derolles, Paccaud et Siegrist, qui traitent des problèmes d'épidémiologie, de rage humaine, de virologie et de prophylaxie, peuvent être obtenus sur demande auprès de la Rédaction du Journal « Médecine et Hygiène » à Genève.