**Zeitschrift:** Acta Tropica

**Herausgeber:** Schweizerisches Tropeninstitut (Basel)

**Band:** 2 (1945)

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

Fleckfieber

Artikel: Die Beziehungen des murinen Fleckfiebers zum klassischen Fleckfieber

Autor: Mooser, Hermann

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-309955

### Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

#### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

#### Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF: 25.11.2025** 

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

# ACTA TROPICA

Supplementum 4

## Die Beziehungen des murinen Fleckfiebers zum klassischen Fleckfieber

von

Hermann Mooser

Professor an der Universität Zürich

Printed in Switzerland

Buchdruckerei Friedrich Reinhardt AG., Basel

### Inhalt

Einleitung
Die Brillsche Krankheit New Yorks und das endemische Fleckfieber im
Südosten der Vereinigten Staaten
Das «mexikanische Fleckfieber» (Tabardillo) und dessen experimentelle
Abgrenzung von der Brillschen Krankheit bzw. dem klassischen Fleck-
fieber
Die Identität des «Tabardillo» mit dem endemischen Fleckfieber im Süd-
osten der Vereinigten Staaten
Das murine Fleckfieber
Das Scrotalphänomen bei Stämmen klassischen Fleckfiebers. Die ge-
kreuzte Immunität zwischen dem murinen Fleckfieber und dem klas-
sischen Fleckfieber
Die Infektion der Flöhe (Xenopsylla und Pulex) mit dem Erreger des
klassischen Fleckfiebers
Die Hypothese vom murinen Ursprung des klassischen Fleckfiebers 14
Einwände gegen die Hypothese vom murinen Ursprung des klassischen
Fleckfiebers
Kritik der erhobenen Einwände 25
Die Unterschiede zwischen Stämmen murinen und klassischen Fleckfie-
bers sind nicht qualitativer, sondern quantitativer Art
Unterschiede zwischen dem immunisierenden Antigen der Erreger des
murinen und des klassischen Fleckfiebers.
Resultate der homologen und heterologen Immunisierung mit toten
Rickettsien
Die Aenderung der Pathogenität von Fleckfieberstämmen infolge von
Fremdwirtspassagen
Das epidemische murine Fleckfieber und das klassische Fleckfieber in
Mexiko
Varianten bei andern Rickettsiosen
Die Bedeutung des experimentellen murinen Fleckfiebers für die Abklä-
rung der Spezifizität von Rickettsia prowazeki als spezifischen Krank-
heitserreger
Die praktischen Auswirkungen der Arbeiten mit murinen Stämmen 65
Die epidemiologische Bedeutung inapparenter Infektionen beim klassi- schen Fleckfieber
Weitere Fortschritte, die auf dem Studium muriner Stämme beruhen . 74
Die Rickettsien beim experimentellen Rocky-Mountain spotted fever, der
fièvre boutonneuse und beim Tsutsugamushi 76
Literatur
Résumé
Summary
Summary
Abbildungen
Abb. 1: Scrotalphänomen in Nicolles Stamm klassischen Fleckfiebers
Tunis. Passagemeerschweinchen inokuliert mit 1/15 Meerschwein-
chengehirn
Abb. 2: Immunitätsproben gegen klassischen Stamm nach homologer und
heterologer Immunisierung 4

### Einleitung.

Das murine Fleckfieber wird in Originalarbeiten und in Lehrbüchern unter verschiedenen Namen aufgeführt. Dies ist begreiflich. Die in vielen Ländern beobachteten, ausschließlich endemisch vorkommenden, nicht durch Läuse übertragenen fleckfieberähnlichen Krankheiten wurden von den betreffenden Autoren jeweils als Krankheit sui generis angesehen und deswegen mit einem besonderen Namen belegt. Die Abgrenzung gesonderter Fieberarten vom klassischen Läuse-Fleckfieber wurde dabei teils auf Grund epidemiologischer Beobachtungen vorgenommen, gemäß dem Axiom «ohne Läuse kein echtes Fleckfieber», teils auf Grund eines relativ milden Verlaufes. So entstanden die Bezeichnungen Brillsche Krankheit, endemisches Fleckfieber, mildes Fleckfieber, mandschurisches Fleckfieber, tropisches Fleckfieber, nautisches Fleckfieber, fleckfieberähnliche Krankheit Australiens. Ein solches Vorgehen hatte seine Berechtigung, solange man nicht die Möglichkeit hatte, die in vielen Ländern endemisch vorkommenden fleckfieberähnlichen Krankheiten zu identifizieren bzw. dieselben innerhalb der Gruppe der durch Arthropoden übertragenen exanthematischen Fieber spezifisch zu umgrenzen. Heute bietet dies keine Schwierigkeiten mehr. Es liegt deswegen kein Grund vor, ein und dieselbe Krankheit unter zahlreichen Bezeichnungen weiterzuführen. An mexikanischen Fleckfieberstämmen gemachte Beobachtungen gestatteten erstmals auf experimenteller Basis die sichere Abgrenzung einer gesonderten Art von echtem Fleckfieber vom klassischen Fleckfieber der Alten Welt. Aber nicht nur in experimenteller Hinsicht erwies sich dasselbe als eine besondere Varietät des Fleckfiebers. Auch auf Grund epidemiologischer Eigentümlichkeiten konnte dasselbe vom klassischen Fleckfieber abgesondert werden. An Stämmen dieser heute murines Fleckfieber genannten Krankheit wurde die grundlegende Beobachtung gemacht, daß der spezifische Erreger nach intraperitonealer Inokulation in den Endothelzellen des Peritoneums sich ansiedelt. Damit war eine Methode gefunden, die es gestattet, im mit murinem Fleckfieber infizierten Säugetier regelmäßig einen Mikro-Organismus nachzuweisen, der im Falle des klassischen Fleckfiebers nur im Zwischenwirt, der Laus, dem sicheren direkten Nachweis zugänglich war. Der Widerstreit um die Ricksettsien als spezifische Krankheitserreger war damit nicht nur für das murine Fleckfieber endgültig im positiven Sinne entschieden. Unter Verwendung geeigneter Versuchstiere konnten in rascher Folge nach der an murinen Stämmen gefundenen Methode des Peritonealausstriches die Erreger sowohl des klassischen Fleckfiebers als auch der übrigen durch Arthropoden übertragenen exanthematischen Krankheiten sichergestellt werden.

Als solideste Grundlage für die Klassifikation der pathogenen Mikroorganismen wurde bisher allgemein die Erzeugung einer spezifischen Immunität angesehen. Die zuerst am murinen Fleckfieber gemachten Beobachtungen scheinen die Lehre von der Immunitäts-Spezifizität als Manifestation der Spezieseigenschaft bei den pathogenen Mikro-Organismen, wenigstens was die Rickettsien betrifft, ins Wanken gebracht zu haben. So werden die Erreger des klassischen und des murinen Fleckfiebers von fast allen Autoren als gesonderte Spezies angesehen, obgleich die Infektionen, die sie hervorrufen, eine ebenso solide heterologe als homologe Immunität hinterlassen. Die gekreuzte Immunität, welche die beiden Erreger hinterlassen, hat meiner Ansicht nach nicht nur praktische Bedeutung. Für denjenigen, der sich Gedanken über die Herkunft der pathogenen Mikro-Organismen und deren Entwicklungsmöglichkeiten macht, bietet das Studium der Rickettsiosen ein faszinierendes Gebiet.

In der vorliegenden Abhandlung soll der eigene Standpunkt zur Frage der genetischen Beziehungen des klassischen Fleckfiebers zum murinen Fleckfieber noch einmal dargetan werden.

Die Entdeckung des murinen Fleckfiebers hat aber nicht nur die Frage nach der Herkunft des klassischen Fleckfiebers aufgeworfen. Die am experimentellen murinen Fleckfieber gewonnenen Erkenntnisse haben der Rickettsienforschung eine neue Richtung gegeben. Es soll deswegen für diejenigen, welche diesem Spezialgebiet ferner stehen, ein Rückblick geboten werden über den Weg, den die Fleckfieberforschung seit der Entdeckung des murinen Fleckfiebers gegangen ist. Diese Art der Darstellung eignet sich m. E. am besten zur Widerlegung der Irrtümer, mit welchen die neuere Fleckfieberliteratur belastet ist.

Die Brillsche Krankheit New Yorks und das endemische Fleckfieber im Südosten der Vereinigten Staaten.

Brill (1, 2), ein New Yorker Kliniker, war der erste, welcher ein endemisches, exanthematisches Fieber beschrieb, das in epidemiologischer Hinsicht und wegen seiner geringen Letalität nicht recht in das Bild des klassischen Fleckfiebers paßte. Brill war überzeugt, eine neue Krankheit entdeckt zu haben. Anderson und Gold-BERGER (3) erbrachten aber in Kreuz-Immunisierungsversuchen an Rhesusaffen den Nachweis der immunologischen Identität der relativ harmlosen Brillschen Krankheit mit dem gefährlichen epidemischen, durch Läuse übertragenen Fleckfieber Mexikos. In bezug auf den experimentellen Verlauf im Meerschweinchen stellte Anderson ebenfalls eine vollständige Uebereinstimmung eines Stammes der Brillschen Krankheit mit dem klassischen Fleckfieber der Alten Welt fest (4). Diesen zwingenden Argumenten konnte Brill entgegenhalten, daß es sich dann bei der von ihm beschriebenen Krankheit um ein Fleckfieber handeln müsse, welches höchstwahrscheinlich auf andere Art übertragen werde als das klassische Fleckfieber. Das isolierte Auftreten der Fälle Brillscher Krankheit sprach gegen die Kleiderlaus als deren Ueberträger. Durch Brills Publikationen aus den Jahren 1910 und 1911 angeregt, haben in den folgenden Jahren zahlreiche amerikanische Aerzte sporadische Fälle von Fleckfieber beschrieben. Zweifel an der Uebertragung durch Läuse äußerte dabei auch ALLAN (5), der Fälle einer milden fleckfieberähnlichen Krankheit im Südosten der USA. unter läusefreier Bevölkerung beobachtete.

Aber erst die epidemiologischen Studien Maxcys (6 a—6 c) über das endemische, durch seine Gutartigkeit sich auszeichnende Fleckfieber im Südosten der USA. brachten die volle Gewißheit, daß in jenen Gegenden Pediculus nicht als Ueberträger der Krankheit in Frage kommt. Maxcy erkannte eine auffallende epidemiologische Aehnlichkeit seiner Fälle mit der Bubonenpest. Er nahm deswegen die Existenz eines Virusreservoirs des endemischen Fleckfiebers in kleinen Nagetieren an, in Ratten oder Mäusen. Als Ueberträger auf den Menschen vermutete er Ektoparasiten dieser Nagetiere, Milben, Zecken oder Flöhe. Aehnliche Ansichten wie Maxcy hatten schon Hone¹ sowie Wheatland¹ in Australien geäußert, sowie Fletcher und Lesslar¹ in Malayen. In einem fundamentalen Punkt unterschieden sich jedoch die Ansichten Maxcys von denjenigen der britischen Autoren. Maxcy äußerte nämlich des bestimmtesten die Vermutung, daß bei dem im Süd-

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Zitiert nach Maxcy, 1926 (6 b).

osten der USA. beobachteten endemischen Fieber es sich nicht um eine dem Fleckfieber nur ähnliche Krankheit handle, sondern um wirkliches Fleckfieber, das sich möglicherweise nur deshalb durch einen milden Verlauf vom klassischen Fleckfieber unterscheide, weil es nicht von Mensch zu Mensch durch die Kleiderlaus übertragen werde (6 b). Er hielt es nicht für bewiesen, daß das echte Fleckfieber ausschließlich durch Läuse übertragen werden könne. Dies war damals, 1926, eine verwegene Ansicht. Maxcy (6 b) identifizierte das von ihm im Südosten der USA. beobachtete endemische Fleckfieber mit der Brillschen Krankheit New Yorks. Er stützte sich dabei auf die folgenden vier Argumente:

- 1. die klinische Identität der von ihm im Südosten der USA. beobachteten Krankheit mit der Brillschen Krankheit New Yorks;
- 2. die positive Weil-Felixsche Reaktion bei seinen Fällen;
- 3. den durch Anderson und Goldberger erbrachten Nachweis der reziproken Immunität zwischen der Brillschen Krankheit New Yorks und dem epidemischen, durch Läuse bedingten Fleckfieber Mexikos;
- 4. die erfolgreiche Uebertragung der Krankheit mit Blut von Fällen endemischen Fleckfiebers in Savannah (Ga.) und Montgomery (Ala.) auf Rhesusaffen und Meerschweinchen, wobei Maxcy einen für klassisches Fleckfieber charakteristischen Verlauf der experimentellen Infektion in diesen beiden Tierarten feststellte (6 a, 6 b).

Wie schon erwähnt, hatte Anderson (4) gezeigt, daß ein Stamm von Brillscher Krankheit sich im Meerschweinchen identisch verhielt wie Stämme klassischen Fleckfiebers der Alten Welt. GAVINO und GIRARD (7) hatten ihrerseits für das epidemische Fleckfieber Mexikos nachgewiesen, daß die Infektion des Meerschweinchens ganz dem Bilde entsprach, das NICOLLE für das altweltliche Fleckfieber beschrieben hatte. Maxcy war also im Jahre 1926 (6) der Ansicht, daß die Stämme, die er aus seinen Fällen endemischen Fleckfiebers isolierte, im Meerschweinchenversuch Stämmen klassischen Fleckfiebers entsprachen. Es blieb ihm deswegen nichts anderes übrig als festzustellen, daß das endemische Fleckfieber der USA, neben einem milderen Verlauf sich nur in epidemiologischer Hinsicht vom klassichen Fleckfieber der Alten Welt unterscheide. Er sprach im Jahre 1926 ausdrücklich von einer klinischen, serologischen und experimentellen Identität der von ihm beobachteten Krankheit mit dem klassischen Fleckfieber (6 b).

Das «mexikanische Fleckfieber» (Tabardillo) und dessen experimentelle Abgrenzung von der Brillschen Krankheit bzw. dem klassischen Fleckfieber.

In den Jahren 1928 (8 a—c) und 1929 (9) grenzte Mooser ausschließlich auf Grund tierexperimenteller Ergebnisse ein mexikanisches Fleckfieber vom klassischen, altweltlichen Fleckfieber ab und benützte dafür die von den älteren mexikanischen Aerzten für das Fleckfieber gebrauchte alte spanische Bezeichnung Tabardillo. Ebensowenig wie die mexikanischen Kliniker dachte Mooser damals daran, daß es in Mexiko zwei Varietäten von Fleckfieber geben könnte.

In Bestätigung früherer Beobachtungen Neills (10) stellte MOOSER fest, daß die Infektion des Meerschweinchens mit den damals von ihm in Mexiko isolierten Stämmen sich ganz deutlich unterschied von der von sämtlichen Autoren seit NICOLLE beobachteten experimentellen Infektion dieses Tieres mit dem klassischen Fleckfieber der Alten Welt und Mexikos. NEILL (10) hatte in den Jahren 1916 und 1917 in Texas Stämme aus dem Blute fleckfieberkranker Mexikaner isoliert. Er beobachtete dabei an männlichen Meerschweinchen Symptome, die ihn an eine Infektion mit Rocky Mountain spotted fever erinnerten, nämlich neben Fieber eine deutliche Schwellung des Scrotums. Die Laesion des Scrotums war aber milder als bei Rocky Mountain spotted fever; sie ging in wenigen Tagen zurück, führte nie zur Nekrose der Scrotalhaut, und die Meerschweinchen erlagen der Infektion nicht. NEILLs Beschreibung der pathologischen Befunde erwähnt ausschließlich Blutungen und entzündliche Gefäßlaesionen «just external to the parietal laminae of the tunica vaginalis» und «immediately beneath the visceral laminae of the tunica vaginalis. MOOSER stellte bei seinen in den Jahren 1925 bis 1927 in Mexico City in rein endemischer Periode aus Krankenblut isolierten Stämmen am Meerschweinchen ein ausgesprochenes entzündliches Oedem des Scrotums fest, das ebenfalls nur wenige Tage dauerte. Wie Neill beobachtete Mooser eine oft schwere ædematös-haemorrhagische Entzündung der die Tunica visceralis und ganz besonders der die Tunica parietalis angrenzenden Gewebe. Zum Unterschied von NEILL hingegen fand er eine schwere fibrinöse Entzündung des peritonealen Ueberzuges der Hoden und der Tunica parietalis, eine auf den processus vaginalis lokalisierte Peritonitis, durch welche die Hoden im Scrotum fixiert wurden. Die histologische Untersuchung ergab ausgedehnte, spezifische Gefäßlaesionen, besonders in der Tunica cremasterica und im Fettkörper des Hodens. Am auffallendsten waren aber zahlreiche, typische Fleckfieberknötchen nicht nur in den der Tunica anliegenden Ge-

weben, sondern innerhalb des entzündlichen Exsudates, das den Spalt des processus vaginalis obliterierte. Diese Knötchen lagen teilweise dem zerstörten Serosaüberzug auf. Wo das Endothel der Serosa nicht zerstört war, waren die Endothelzellen mächtig geschwollen. Die richtige histopathologische Interpretation dieser Tunicalaesionen gestattete in mit GIEMSA-Lösung gefärbten Ausstrichen den regelmäßigen Nachweis eines innerhalb der Serosazellen wuchernden winzigen, bakteriellen Mikro-Organismus. Durch dessen tinctorielles und morphologisches Verhalten sowie ganz besonders durch dessen rein intrazelluläre Vermehrung bis zum Platzen der befallenen Endothelzellen resultierten Bilder, wie sie seit ROCHA LIMA von den mit Rickettsia prowazeki befallenen Darmzellen der Fleckfieberlaus bekannt waren. Wenn ZINSSER (11) und nach ihm andere (12) die Meinung vertraten, NEILL habe die Laesionen des endemischen Fleckfiebers beim männlichen Meerschweinchen gut beschrieben, dann bezeugten sie damit nur, daß ihnen die grundlegende Bedeutung entging, welche die histologische Analyse der von NEILL übersehenen Tunicalaesionen hatte, und das sowohl für die Fleckfieberforschung der folgenden Jahre als für die endgültige Klärung der Rickettsien als spezifische Krankheitserreger überhaupt. Aehnliche Veränderungen der Tunica waren nie bei mit Fleckfieber infizierten Meerschweinchen beschrieben worden, und ihr konstantes Auftreten als spezifisches Symptom der in Mexiko isolierten Stämme schien es zu rechtfertigen, ein mexikanisches Fleckfieber vom altweltlichen, klassischen Fleckfieber abzugrenzen, besonders als es sich noch zeigte, daß die weiße Ratte auf die intraperitoneale Inokulation mit einer deutlichen Fieberreaktion antwortete (9). Es bedeutete dies einen weiteren wichtigen Unterschied gegenüber Stämmen klassischen Fleckfiebers, das, wie NICOLLE festgestellt hatte, in der Ratte stets eine streng inapparente Infektion erzeugt. Die schwere, oft tödliche Infektion der Ratte bei hoher Dosierung des Inokulates wurde von MOOSER anfänglich einer Aktivierung der damals in seinen Ratten häufig angetroffenen latenten, bakteriellen Infektion zugeschrieben. Erst später konnte er mit Gewißheit feststellen, daß dieser schwere Verlauf in der Ratte eine spezifische Eigenschaft der zuerst von Menschen und später von Ratten isolierten, mexikanischen Stämme ist. Da Anderson (4) die Uebereinstimmung des experimentellen Verlaufes im Meerschweinchen eines Stammes Brillscher Krankheit aus New York mit Stämmen klassischen Fleckfiebers der Alten Welt nachgewiesen hatte und da NEILL (10) ausdrücklich auf die Abwesenheit des Scrotalphaenomens in einem Stamm Brillscher Krankheit hingewiesen hatte, konnte der Tabardillo nicht identisch sein mit der Brillschen Krankheit (9).

Die Identität des «Tabardillo» mit dem endemischen Fleckfieber im Südosten der Vereinigten Staaten.

Im Verlauf der Diskussion einer von Mooser im Frühjahr 1928 in Washington vor der Jahresversammlung der amerikanischen Pathologen und Bakteriologen gemachten Mitteilung (8 b) ergab sich, daß das Scrotalphaenomen sowohl von Maxcy als auch von ALLAN wiederholt bei Meerschweinchen beobachtet worden war, die mit Blut von Fällen endemischen Fleckfiebers im Südosten der USA. inokuliert worden waren. Allan sowohl als Maxcy erklärten damals in der Diskussion zu Moosers Mitteilung, daß sie trotz der Publikation Neills (10) nicht der Ansicht gewesen seien, daß das Skrotalphaenomen mit einer Fleckfieberinfektion der Meerschweinchen etwas zu tun habe. Beide erklärten, daß das Fehlen der charakteristischen Gehirnlaesionen bei ihren Meerschweinchen des bestimmtesten gegen die spezifische Natur der experimentellen Krankheit gesprochen habe. MAXCY gab damals auch unumwunden zu, daß die von ihm zu Rate gezogenen Pathologen die ausgesprochene Infiltration der peritesticulären Gewebe mit polynucleären Leukocyten als Ausdruck einer purulenten, also nicht zum Fleckfieber gehörenden Infektion gedeutet hatten. Maxcy hatte deswegen die im Jahre 1926 (6 a) angekündigte Mitteilung über seine Beobachtungen an Meerschweinchen erst bekanntgegeben (13), als er durch Moosers Publikationen über seinen Irrtum aufgeklärt worden war. Im Frühjahr 1928 existierte Maxcys Savannah-Stamm nicht mehr. Maxcy besaß nur noch die Fieberkurven der Meerschweinchen, ein Bild der Scrotallaesionen und Paraffin-Schnitte der Hoden und des Scrotums. Das alles demonstrierte er damals, und es war ein leichtes, zu zeigen, daß es sich um die gleiche experimentelle Krankheit handeln müsse, die er als charakteristisch für das «mexikanische Fleckfieber» beschrieben hatte (8). Damit war aber die Bezeichnung «mexikanisches Fleckfieber» bzw. Tabardillo hinfällig geworden, denn es sah so aus, als ob der Tabardillo eine amerikanische Varietät des Fleckfiebers sei, welches tierexperimentell nicht nur vom klassischen Fleckfieber der Alten Welt, sondern auch von der Brillschen Krankheit zu unterscheiden sei (9).

An das Bestehen eines Unterschiedes zwischen dieser endemischen, amerikanischen Varietät und dem in Mexiko häufig in epidemischer Form auftretenden Fleckfieber dachte man während einiger Jahre noch nicht. Dies hatte seinen Grund in einem damals ganz unbegründeten Mißtrauen gegen die Beobachtungen früherer Autoren, welche das mexikanische Fleckfieber experimentell studiert und dabei niemals das Scrotalphaenomen beobachtet hatten (7, 14). Es lag MOOSER damals ganz fern, daran zu

denken, daß die Unterschiede der Ergebnisse darauf beruht haben könnten, daß frühere Autoren ihre Stämme in Zeiten einer ausgesprochenen Epidemie isoliert hatten, während Mooser dies in rein endemischer Periode tat. Es lag für ihn auch deswegen kein Grund vor, an die Existenz von zwei Fleckfiebern in Mexiko zu denken, weil er mit Dummer (15) nachweisen konnte, daß Kleiderläuse auf Makakken, die mit der «amerikanischen Varietät» inokuliert wurden, sich infizierten und daß die Infektion regelmäßig auch gelang durch anale Inokulation der Läuse mit der Methode Weigls. In beiden Fällen trat in den Läusen das typische Bild der Rickettsieninvasion der Darmepithelien auf. Das gleiche gelang MOOSER und DUMMER (16) mit MAXCYS im Herbst 1928 in Wilmington, North Carolina (13), isoliertem Stamm endemischen Fleckfiebers. Daß trotz der experimentellen Identität zwischen Moosers mexikanischem Stamm und Maxcys Stamm endemischen Fleckfiebers die Krankheit nur in Mexiko in epidemischer Form auftritt, schien dadurch in plausibler Weise erklärt, daß in Mexiko Kleiderläuse unter der armen Bevölkerung häufig vorkommen, während dieselben im Südosten der USA. eine Seltenheit sind. An dem in Wilmington isolierten Stamm hat MAXCY (13) MOOSERS Beobachtungen zuerst einmal in bezug auf die experimentelle Krankheit des Meerschweinchens bestätigt. Retrospektiv tat er dies nun auch noch für seine im Jahre 1926 im Südosten der USA. isolierten Stämme (6 a, 6 b). Maxcy wies die gekreuzte Immunität (17) zwischen Moosers Stamm aus Mexiko und seinem Wilmington-Stamme nach. Damit war deren volle Identität erwiesen, besonders als dann Maxcy die hohe Empfänglichkeit der Ratte (18) für seinen Stamm bestätigen konnte. MAXCY erweiterte dabei MOOSERS (9) Beobachtungen dahin, daß er zeigen konnte, daß in den Tunica-Ausstrichen der Ratte die Rickettsien gewöhnlich in weit größerer Zahl zu finden sind als im Meerschweinchen. Daß die Ratte dabei oft schwer, ja tödlich erkrankt, ist MAXCY wie anfänglich MOOSER entgangen. NICOLLE und Sparrow (19) haben in dem Bericht über ihre Reise nach Mexiko mit Moosers ausdrücklichem Einverständnis zum erstenmal dessen Beobachtungen über den schweren Verlauf der Infektion der weißen Ratte mitgeteilt. In der hohen Pathogenität gegenüber der weißen Ratte war ein weiteres, wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen Stämmen der amerikanischen Varietät und Stämmen klassischen Fleckfiebers festgestellt (9, 20).

### Das murine Fleckfieber.

Während so der experimentelle Verlauf im Meerschweinchen und der Ratte damals die sichere Abgrenzung eines neuweltlichen Fleckfiebers vom klassischen altweltlichen Fleckfieber ermöglichte, wies zugleich die hohe Empfänglichkeit der Ratte mit Nachdruck auf dieses Nagetier als das von MAXCY aus epidemiologischen Gründen konzipierte Virusreservoir in kleinen Nagetieren hin. Zugleich war festgestellt, daß weder die Immunitätsproben noch epidemiologische und klinische Eigentümlichkeiten der menschlichen Krankheit genügende Kriterien boten für die Abgrenzung eines endemischen Fleckfiebers vom klassischen epidemischen Fleckfieber. Die Brillsche Krankheit ist ja ebenfalls eine ausschließlich endemisch auftretende Form des Fleckfiebers. von welcher aber Anderson (4) und viel später Zinsser (21) Stämme isolierten, welche tierexperimentell ganz dem klassischen Fleckfieber entsprachen, also nicht identisch waren mit Stämmen des endemischen Fleckfiebers des Südostens der USA., wie MAXCY aus ungenügendem Studium seiner Stämme im Jahre 1926 angenommen hatte (6 a, 6 b). Auch in den klassischen Fleckfieberländern der Alten Welt zeichnet sich die Krankheit außerhalb von Epidemien oft durch eine MAXCYS «endemic mild typhus» entsprechende relative Harmlosigkeit aus.

Maxcy hat denn auch folgerichtig seit dem Jahre 1929 das endemische Fleckfieber der Südoststaaten nicht mehr mit der Brillschen Krankheit identifiziert, während er dies bis dahin konsequent getan hatte.

Im Jahre 1931 haben Dyer und seine Mitarbeiter (22) mehrere Male hintereinander in endemischem Gebiet aus an wilden Ratten abgelesenen Flöhen Fleckfieberstämme isoliert. Mooser, Ca-STANEDA und ZINSSER (23) haben diese entscheidende Entdeckung der Autoren Washingtons ergänzt, indem sie zwei Stämme aus Gehirnen wilder Ratten eines mit Fleckfieber verseuchten Gefängnisses der Stadt Mexiko isolierten. Sowohl die aus Flöhen in den USA. als die aus Rattenhirnen in Mexiko gewonnenen Stämme erwiesen sich als identisch mit den früher von Mooser und von Maxcy vom kranken Menschen isolierten Stämmen endemischen Fleckfiebers. Dyer und seine Mitarbeiter wiesen die Uebertragung der Infektion auf Versuchstiere durch Xenopsylla cheopis, den Pestfloh, nach, wobei sie zugleich die biologisch bedeutsame Feststellung machten, daß die Flöhe trotz enormer Vermehrung des «Virus» in ihrem Leibe nicht den geringsten Schaden nehmen. MOOSER und CASTANEDA (24) fanden, daß theoretisch sämtliche Flöhe als Ueberträger in Betracht kommen, da nicht nur in allen in Mexiko gefundenen Rattenflöhen — Xenopsylla cheopis, Ceratophyllus fasciatus, Leptopsylla musculi —, sondern auch in Pulex irritans, Ctenocephalus canis und Ctenocephalus felis eine allgemeine Rickettsieninvasion des Mitteldarmepithels stattfindet. Die Speicheldrüsen wurden nie infiziert angetroffen, was der Feststellung von Dyer und Mitarbeitern entsprach, daß durch den Stich des Flohs im Gegensatz zu ZINSSERS (30) späteren Angaben keine Uebertragung erfolgt, wohl aber durch Einreiben von Flohfaeces und zerdrückter Flöhe in oberflächliche Skarifikationen der Haut der Versuchstiere.

NICOLLE und seine Schüler (25) wiesen später nach, daß sich Ratten auf oralem, conjunctivalem und nasalem Wege infizieren lassen, wobei sie den oralen Weg nur für das aus Ratten stammende «Virus» zugaben, also nicht für Stämme klassischen Fleckfiebers. Man darf also annehmen, daß sich die Ratten im Kontakt mit infektiösen Flöhen durch Zerbeißen derselben anstecken, durch Ablecken der Flohfaeces von ihrem Fell, durch Einatmen aufgewirbelten Kotstaubes und Eindringen desselben in die Augenbindehaut. Eine Erklärung für die Widerstandsfähigkeit der Flöhe trotz des schweren, allgemeinen Rickettsienbefalls ihres Mitteldarmepithels ergab sich aus einer Beobachtung von Mooser und Castaneda. Sie fanden, daß die durch die Rickettsien zerstörten Epithelzellen fortlaufend regeneriert werden (24).

So war das von Maxcy angenommene Virusreservoir für das endemische Fleckfieber des Südostens der USA, und Mexikos nachgewiesen sowie die Ueberträger der Krankheit auf den Menschen festgestellt. Dabei wurden die Rattenflöhe als im biologischen Sinne vollwertige Ueberträger erkannt, die während ihres ganzen Lebens infektiös bleiben, ohne dabei den geringsten Schaden zu erleiden. Anders verhält sich die Rattenlaus, Polyphax spinulosus (26). Wie Pediculus, die Laus des Menschen, erliegt Polyphax in kurzer Zeit der Zerstörung des Darmepithels durch die in demselben wuchernden Rickettsien.

Wie erwähnt, geschah die sichere Abgrenzung dieser neuen Art von Fleckfieber vom klassischen Fleckfieber auf Grund des Verlaufes der experimentellen Infektion im Meerschweinchen und der Ratte. Tatsächlich war bis zum Bekanntwerden der Beobachtungen über das «mexikanische Fleckfieber» an Stämmen klassischen Fleckfiebers im Meerschweinchen nie etwas anderes festgestellt worden als Fieber und Gewichtsverlust. Auch die makroskopische Inspektion der Organe hatte bei Stämmen klassischen Fleckfiebers keine Veränderungen ergeben, worauf sich die Diagnose einer gelungenen Uebertragung auf das Meerschweinchen mit Sicherheit hätte stützen können. Makroskopische Laesionen des Scrotums und der Tunica vaginalis waren von keinem einzigen der vielen Autoren je erwähnt worden. Wolbach, Todd und Palfrey (27) erklären ausdrücklich: «The scrotal tissues and tunica remain normal . . .» Als einziges sicheres Kriterium für das Fleckfieber des Meerschweinchens galt der mikroskopische Nachweis der knötchenförmigen Hirnlaesionen, Wolbach, Todd und Palfrey (27) «unhesitatingly take the position that their presence is an indispensable criterium for the proof of typhus in the guinea-pig».

Die in den USA. und in Mexiko an wilden Ratten und ihren Flöhen erhobenen Befunde wurden in rascher Folge in allen Weltteilen bestätigt, besonders auch dort, wo früher besondere Arten von endemischen Fleckfiebern beschrieben worden waren (28). Die aus den Ratten der Alten Welt isolierten Stämme entsprachen in jeder Beziehung den Stämmen, die in Mexiko und in den USA. aus Fällen endemischen Fleckfiebers und aus Ratten und Rattenflöhen isoliert worden waren. Es hatte deswegen keinen Sinn, weiterhin von Tabardillo, bzw. von einem mexikanischen Fleckfieber zu sprechen und von einem endemischen Fleckfieber des Südostens der USA. Durch den Nachweis des regelmäßig auftretenden Scrotalphaenomens des Meerschweinchens und der charakteristischen mit Rickettsien vollgepfropften Endothelzellen der Tunica vaginalis, die manifeste Rickettsienperitonitis der Ratte sowie durch die Immunitätsproben konnten überall die aus dem kranken Menschen, den Ratten und ihren Flöhen isolierten Stämme mit denjenigen Stämmen identifiziert werden, die MOOSER im Jahre 1928 als charakteristisch für das mexikanische Fleckfieber beschrieben hatte (8).

Deswegen schlug nun Mooser für dieses aus Ratten stammende Fleckfieber die Bezeichnung Typus murinus des Fleckfiebers vor, während er für das klassische Fleckfieber die Bezeichnung Typus humanus gebrauchte (29). Die Bezeichnung murin stammt also nicht von Nicolle, noch hat Nicolle je den Ausdruck «humain» verwendet, wie Zinsser (11, 30) irrtümlicherweise wiederholt angab. Nicolles hauptsächlichster Beitrag zum Problem des murinen Fleckfiebers bestand darin, daß er den Typus in Typhus verwandelte und fortab von typhus murin sprach, während er für das klassische Fleckfieber die Bezeichnung typhus exanthématique historique vorschlug. Beide Bezeichnungen werden seitdem in der französischen Literatur konsequent angewendet. Das murine Fleckfieber «le typhus murin de Charles Nicolle» zu nennen, wie E. Brumpt (31) dies tat, dafür liegt wirklich nicht die geringste Veranlassung vor.

Gelegentlich ist zu lesen, daß das murine Fleckfieber durch Zecken übertragen werden könne. Dies stimmt keineswegs. Wenn Castaneda und Zinsser (32) bei intracoelomer Inokulation rickettsienreichen Materials in Ixodiden ein Ueberleben der Rickettsien beobachten konnten, so will dies keineswegs heißen, daß Zecken als Ueberträger in Frage kommen. Zahlreiche Versuche von Mooser (9) und Mooser und Dummer (16) mit Argasiden und Ixodiden, die auf infizierten Tieren gefüttert wurden, ergaben stets ein negatives Resultat. Es ist ein Charakteristikum der Fleckfieber-

rickettsien, sich nur in Insektenarten zu entwickeln, während es ein Charakteristikum der Erreger der Rocky-Mountain-spotted-fever-Gruppe inkl. fièvre boutonneuse ist, nur in Zecken ein Fortkommen zu finden. Auch Gamasiden kommen als Ueberträger des murinen Fleckfiebers nicht in Betracht. Die diesbezüglichen Beobachtungen von Shelmire und Dove (33) konnten nicht bestätigt werden (43).

Bei Cimex lectularius konnte der Erreger des murinen Fleckfiebers nach Füttern an infizierten Ratten wiederholt nachgewiesen werden (34, 35), nicht hingegen die Uebertragung auf gesunde Ratten. Die epidemiologischen Eigentümlichkeiten des murinen Fleckfiebers sprechen gegen die Möglichkeit der Uebertragung durch Wanzen.

Das Skrotalphänomen bei Stämmen klassischen Fleckfiebers. Die gekreuzte Immunität zwischen dem murinen Fleckfieber und dem klassischen Fleckfieber.

Kurz nach Moosers Mitteilungen (8) über das Bild von mit mexikanischen Fleckfieberstämmen infizierten Meerschweinchen erschien ein überraschender Bericht Pinkertons (36) über einen Stamm klassischen Fleckfiebers aus Polen, der schon seit mehreren Jahren in Wolbachs Laboratorium in Meerschweinchenpassagen gehalten worden war. PINKERTON gab an, daß er bei sorgfältiger Beobachtung der Meerschweinchen zuweilen eine geringgradige, flüchtige Schwellung und Rötung des Scrotums beobachten konnte. In den Ausstrichen aus dem Tunica-Exsudat fand er Mikro-Organismen, die er mit den von Mooser beim «mexikanischen Fleckfieber» gefundenen identifizierte. PINKERTONS damalige Befunde waren nicht gerade überzeugend, da einige seiner Bilder Bazillen darstellten, die sicher mit dem Erreger des Fleckfiebers nichts zu tun hatten. Pinkerton zog trotzdem den Schluß, daß zwischen MOOSERS mexikanischem Stamm und Wolbachs polnischem Stamm nur unbedeutende, quantitative Unterschiede bestehen. Von dem ausgesprochenen Unterschied in bezug auf deren respektiven Verlauf in der Ratte wußte PINKERTON damals noch nichts. Später hat PINKERTON (37) wieder an einem klassischen Stamme das gelegentliche Auftreten einer meist flüchtigen Scrotumschwellung beobachtet und unzweifelhafte Rickettsien in den Ausstrichen der Tunica vaginalis festgestellt. PINKERTON (36) hat auch als erster die solide reziproke Immunität zwischen polnischen Stämmen klassischen Fleckfiebers und Moosers mexikanischem Stamm murinen Fleckfiebers nachgewiesen, und Maxcy (17) konnte dies an seinem Wilmington-Stamme gegenüber einem anderen altweltlichen klassischen Stamme bestätigen. Damit war erst endgültig festgestellt, daß es sich beim murinen Fleckfieber, das im Tierexperiment sich scharf vom klassischen Fleckfieber zu unterscheiden schien, nicht einfach um eine fleckfieberartige Krankheit handelte, sondern um wirkliches Fleckfieber.

Im Jahre 1931 kamen NICOLLE und SPARROW (19) nach Mexiko und brachten Nicolles tunesischen Stamm klassischen Fleckfiebers mit sich. Bei der ersten Ueberimpfung desselben auf frische Tiere durch Mme Sparrow im Hygiene-Institut in Popotla waren MOOSER und VARELLA zugegen. NICOLLES Stamm war damals schon durch fast 300 Meerschweinchenpassagen gegangen. Groß war das Erstaunen von Mme Sparrow, als man ihr in den zur Ueberimpfung bestimmten Meerschweinchen eine ausgesprochene Schwellung und Rötung des Scrotums demonstrieren konnte. In den Ausstrichen vom Tunica-Exsudat fanden sich die charakteristischen, mit Rickettsien zum Platzen gefüllten Endothelzellen. NIGG und LANDSTEINER (38) sowie ZINSSER und CASTANEDA (39) berichteten später über analoge Befunde an NICOLLES Stamm. Das Auftreten des Scrotalphaenomens in NICOLLES Stamm war aber nicht so regelmäßig und selten so ausgesprochen wie in den murinen Stämmen, und Rickettsien konnten dementsprechend nicht so regelmäßig gefunden werden und selten in so großer Zahl wie bei murinen Stämmen. In der Ratte verlief die Infektion mit NI-COLLES Stamm zum Unterschied von murinen Stämmen inapparent. Hingegen verlieh auch NICOLLES Stamm eine regelmäßige, solide Immunität gegenüber drei murinen Stämmen, zwei aus wilden Ratten isolierten und einem vom kranken Menschen stammenden (24, 29, 43, 60).

## Die Infektion der Flöhe (Xenopsylla und Pulex) mit dem Erreger des klassischen Fleckfiebers.

Angesichts der Beobachtung eines gelegentlich auftretenden, ausgesprochenen Scrotalphaenomens in Nicolles Stamm und angesichts der vollen gekreuzten Immunität kamen Mooser damals Zweifel auf an der Berechtigung seines bis dahin streng vertretenen, dualistischen Standpunktes, besonders da, wie ja schon festgestellt war, die murinen Stämme sich in Pediculus identisch verhielten wie Stämme klassischen Fleckfiebers. Es bedeutete deswegen für Mooser keine Ueberraschung, als er an Nicolles Stamm klassischen Fleckfiebers feststellen konnte, daß derselbe Flöhen gegenüber sich identisch verhielt, wie die murinen Stämme. Zuerst in einzelnen Experimenten mit Pulex und Xenopsylla (29, 40) und schließlich in einem acht Monate dauernden Versuch mit Xenopsylla cheopis (41) konnte der Stamm Nicolles von Ratte zu Ratte

übertragen werden. Die Flöhe zeigten dabei nicht die geringsten Störungen, und wie bei Flöhen, die mit dem Erreger der aus Ratten isolierten Stämme infiziert waren, geschah die Uebertragung nicht durch den Stechakt (29). DYER (42) hat die Infektion der Flöhe an einem klassischen Stamm aus Polen bestätigt. Zum Unterschied der Beobachtungen Dyers an dem polnischen Stamme konnte MOOSER (29, 40) im Meerschweinchen ein auffälliges Verhalten von NICOLLES Stamm nach Ratten- und Flohpassage beobachten. Während dieser Stamm in den üblichen Meerschweinchenpassagen damals nur in ca. 5% der Tiere ein deutliches Scrotalphaenomen zeigte, trat dasselbe unmittelbar nach Floh- und Rattenpassage in 50% der Meerschweinchen auf. In weiteren Passagen von Meerschweinchen zu Meerschweinchen sank das Scrotalphaenomen wieder auf die frühere Häufigkeit ab. Eine ganz analoge Beobachtung machte PINKERTON (37) an einem Stamm klassischen Fleckfiebers aus Polen sowie japanische Autoren (28) in der Mandschurei an Stämmen klassischen Fleckfiebers. Wurden Ratten mit rikkettsienreichem Tunica-Exsudat von NICOLLES Stamm inokuliert, dann trat gelegentlich wie bei murinen Stämmen eine Fieberzacke auf, allerdings ohne daß dabei die Ratten sichtbare Zeichen von Krankheit zeigten. Eine Reaktivation des Scrotalphaenomens durch Rattenpassage kann regelmäßig auch bei murinen Stämmen erzielt werden, wenn, wie dies gelegentlich vorkommen kann, dieses Symptom während mehrerer Meerschweinchenpassagen ausbleibt (43).

## Die Hypothese vom murinen Ursprung des klassischen Fleckfiebers.

Das häufige Auftreten des Scrotalphaenomens in NICOLLES Stamm nach Rattenpassage und das zuweilen beobachtete Fieber der Ratte bei hoher Dosierung der Inokulationsdosis deutete MOOSER als gelegentlich in Erscheinung tretende murine Züge im NICOLLEschen Stamme. In einem «Essai sur l'histoire naturelle du typhus exanthématique» (29) betitelten Aufsatz vertrat er die Anschauung, daß das klassische Fleckfieber nichts anderes sei als das Produkt einer langdauernden Propagation des Ratten-Fleckfiebers im sekundären Uebertragungszyklus Mensch—Laus—Mensch.

Nach der Entdeckung des Fleckfiebers in wilden Ratten Mexikos hatten Mooser und Mitarbeiter vorerst nicht daran gezweifelt, daß die Ratten dort das Virusreservoir bilden nicht nur für das dort endemisch vorkommende milde Fleckfieber, sondern letzten Endes auch für das in Mexiko oft in epidemischer Form auftretende schwere Fleckfieber. Nach den Versuchen von Mooser

und Dummer an Läusen (15), die sie auf zwei mit einem murinen Stamm infizierten Affen gefüttert hatten, stand einer solchen Annahme nichts entgegen. Sanchez Casco (44) konnte Kleiderläuse an experimentell mit einem murinen Stamm inokulierten Personen infizieren, und das gleiche Resultat hatte Mooser (45). Auf einem schweren Fall murinen Fleckfiebers haben sich alle angesetzten Läuse infiziert. Zudem waren damals schon wiederholt während kleineren Epidemien murine Stämme aus Patientenblut (43) isoliert worden sowie aus Läusen, die an Patienten gefunden wurden <sup>2</sup>.

Während bis zu den Versuchen mit NICOLLES Stamm ein muriner Ursprung nur für das Fleckfieber Mexikos angenommen wurde (29), mußte dieser Standpunkt m. E. nun verlassen werden, denn NICOLLES Stamm unterschied sich von den murinen Stämmen, nach den damaligen Kenntnissen zu schließen, eigentlich nur durch seine sehr geringe Virulenz gegenüber der Ratte. NICOLLES Stamm zeigte das Scrotalphaenomen des Meerschweinchens besonders nach einer zwischengeschalteten Rattenpassage in so ausgesprochenem Maße und in einem so hohen Prozentsatz der Tiere, daß KARL LANDSTEINER, dem ich diesen Stamm auf Ratten überimpft zugesandt hatte, rückfragte, ob wirklich keine Verwechslung mit einem murinen Stamm vorgelegen habe. Landsteiner hat NICOLLES Stamm aus Vorsicht dann aus einer anderen Quelle bezogen, jedoch mit NIGG (38) wiederum das häufige Auftreten des Scrotalphaenomens beobachtet. ZINSSER und CASTANEDA (39) erwähnen die auffällige Aehnlichkeit von NICOLLES Stamm mit murinen Stämmen, was den Verlauf im Meerschweinchen betrifft. Dieser afrikanische Stamm klassischen Fleckfiebers und unsere aus wilden Ratten und aus Patientenblut gewonnenen murinen Stämme stimmten also in drei wichtigen Punkten miteinander überein: nämlich in der reziproken postinfektiösen Immunität, im häufigen Auftreten des Scrotalphaenomens beim Meerschweinchen und in einem identischen Verhalten der Erreger den Läusen und den Flöhen gegenüber. Hingegen bestand, wie schon erwähnt, ein deutlicher Unterschied zwischen unseren murinen Stämmen und NICOLLES Stamm. Letzterer war fast vollständig apathogen für Ratten.

Zu diesen Feststellungen, die an einen murinen Ursprung des klassischen Fleckfiebers denken ließen, gesellten sich Ueberlegungen biologischer Art, die schon vor der Aufdeckung des Rattenreservoirs des murinen Fleckfiebers gemacht wurden und die die Idee hatten aufkommen lassen, daß das klassische Fleckfieber gar nicht menschlichen Ursprungs sei (9). Die hundertprozentige

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Eigene unveröffentlichte Beobachtungen.

Sterblichkeit der Laus auf Grund der Zerstörung ihrer Magenzellen durch Rickettsia prowazeki ist ein überraschendes und höchst unnatürliches Verhalten eines biologischen Vectors. Die Laus macht in dieser Hinsicht eine solche Ausnahme unter allen anderen biologischen Zwischenträgern, daß ihr Verhalten im biologischen Sinne als abnorm bezeichnet werden muß. Die Laus dokumentiert sich dadurch als ein ungeeignetes Insekt für die dauernde Erhaltung des Erregers des Fleckfiebers in der Natur. Da alle bis damals bekannten fleckfieberartigen Krankheiten von Arthropoden übertragen werden, bei welchen eine hochgradige Einpassung ihrer respektiven Erreger in die Biologie der Zwischenwirte besteht, wurde vermutet, daß auch für das Fleckfieber ein Arthropode vorhanden sein müsse, bei welchem ein ähnliches Gleichgewichtsverhältnis zwischen Ueberträger und Mikro-Organismus bestehe. Ausgedehnte Versuche mit Ixodiden und Argasiden hatten jedoch zu einem negativen Ergebnis geführt (16, 43).

Es schien zudem recht unwahrscheinlich zu sein (23, 43), daß der Mensch während längerer interepidemischer Perioden als Virusreservoir des klassischen Fleckfiebers in Betracht komme. Chronische Infektionen des Menschen gibt es beim Fleckfieber nicht. Selbt die Infektiosität des Blutes akut Kranker für Läuse dauert oft nur wenige Tage. Ueber alle Schwierigkeiten hatte trotzdem bis damals die berühmte Hypothese NICOLLES von der epidemiologischen Bedeutung inapparenter Infektionen des Menschen hinweggeholfen. Solche Fälle sollten die Brücke bilden, auf welcher der Erreger lange fleckfieberfreie Perioden geräuschlos überschreiten sollte. Auf mich wirkte diese Hypothese von Anfang an nicht sehr überzeugend. Atypische Fälle, leichteste bis symptomlose Infektionen gibt es in unterschiedlichem Prozentsatz bei allen Infektionskrankheiten. Es ist aber unvorstellbar, daß eine so schwere Krankheit wie das klassische Fleckfieber von Zeit zu Zeit und dazu noch in ziemlich regelmäßigen Intervallen bei sämtlichen Infizierten ausschließlich inapparent verlaufen sollte (43). Durch Räsonieren war aber der allgemein anerkannten Hypothese NICOLLES nicht beizukommen. Es mußte dies mit experimentellen Methoden geschehen. Es ergab sich, daß die Anzahl der auf einem Fleckfieberkranken sich infizierenden Läuse in direkter Relation steht zu der Schwere des Krankheitsbildes (43, 45). Auf ganz leichten Fällen gelang es nie, Läuse zu infizieren. Inapparente menschliche Fälle können deswegen nicht das Virusreservoir sein, aus welchem sich lausbedingte Epidemien entwickeln. Diese Experimente wurden in den Jahren 1929-31 in Mexiko sowohl an spontan erkrankten menschlichen Fällen (43), in endemischer sowohl als in epidemischer Periode ausgeführt und haben stets das gleiche Ergebnis



 $Abb.\ 1.$  Scrotalphaenomen in Nicolles Stamm klassischen Fleckfiebers aus Tunis. Passagemeerschweinchen inokuliert mit 1/15 Meerschweinchengehirn.

gezeitigt. Auch an experimentell infizierten Menschen wurden die gleichen Beobachtungen gemacht (45). Für die von NICOLLE und seinen Schülern propagierte Hypothese von der epidemiologischen Bedeutung inapparenter menschlicher Infektionen beim Fleckfieber ergab sich somit kein Anhaltspunkt, und es mußte nach einer anderen Erklärung für den Verbleib des Erregers des Fleckfiebers im epidemiefreien Intervall gesucht werden.

Die Ratten und ihre Flöhe erwiesen sich als ideale Erhalter des endemischen, murinen Fleckfiebers, zum Unterschied des Menschen und seiner Läuse im Falle des klassischen, epidemischen Fleckfiebers. Diese Ergebnisse, zusammen mit den oben aufgeführten Ueberlegungen, ließen vermuten, daß das murine Fleckfieber nicht etwa nur einst in grauer Vorzeit aus dem Rattenreservoir sich in den Menschen verirrt habe und dabei zum klassischen Fleckfieber geworden sei, sondern daß dies noch heute zu jeder Zeit überall dort möglich sei, wo die Bedingungen dafür gegeben sind, nämlich das gleichzeitige Vorkommen infizierter Ratten und verlauster Menschen.

## Einwände gegen die Hypothese vom murinen Ursprung des klassischen Fleckfiebers.

Die Hypothese von der Entstehung des klassischen Fleckfiebers aus dem endemischen, murinen Fleckfieber schließt die Annahme in sich, daß der Erreger des murinen Fleckfiebers, Rickettsia mooseri, im Fremdwirtszyklus Mensch—Laus—Mensch sich in Rickettsia prowazeki, den Erreger des klassischen Fleckfiebers, verwandle. Diejenigen, welche diese Hypothese ablehnen, vertreten die Ueberzeugung, daß das murine und das klassische Fleckfieber in solch ausgesprochenen Fleckfieberländern wie Mexiko, China, Nordafrika, Kleinasien, dem Balkan und Rußland nebeneinander existieren, ohne genetische Beziehungen zueinander zu haben. Diesen letzteren Standpunkt bezogen NICOLLE und mit ihm seine Schüler, und er wird bis heute von den meisten Autoren vertreten.

NICOLLE scheute denn auch bis an sein Lebensende keine Mühe, seinen streng dualistischen Standpunkt in polemischer Weise zu vertreten. Wenn ich nicht schon viel früher zu den Argumenten NICOLLES und dessen Schüler Stellung genommen habe, so war es deswegen, weil ich erwartet hatte, daß sich die meisten derselben ebenso stillschweigend von selbst erledigen würden, wie dies der Fall war mit der überraschenden Feststellung von NICOLLE und LAIGRET (46), daß die in der Tunica vaginalis gefundenen Erreger regelmäßig auch bei solchen Ratten und Meerschweinchen gefunden werden, die mit Organbrei gesunder Tiere, ja sogar mit

Kalziumphosphat inokuliert werden, und wie dies der Fall war mit den eigenartigen Ergebnissen der Kreuzimmunisierungsversuche der Autoren in Tunis, die wir unten ausführlich zu besprechen haben werden.

Ich hatte allerdings nicht erwartet, daß Blanc und Baltazard in den Jahren 1940—1942 die experimentelle Uebertragung des klassischen Fleckfiebers durch Flöhe als Neuigkeit präsentieren würden (47, 74, 75). Es erscheint mir deshalb angezeigt, einmal grundsätzlich Stellung zu nehmen zu den recht zahlreichen Irrtümern, welche auf NICOLLE und seine Schüler zurückgehen.

Neben Argumenten rein spekulativer, naturphilosophischer Art, auf die ich nicht eingehe, weil sie weder bewiesen noch widerlegt werden können, suchten NICOLLE und seine Mitarbeiter ihren Standpunkt durch zahlreiche Experimente zu untermauern.

Sie suchten vorerst einmal nach weiteren experimentellen Unterschieden zwischen murinen Stämmen und Stämmen klassischen Fleckfiebers, als Ergänzung zu den von MOOSER bereits erbrachten.

Nach schon weit zurückliegenden Feststellungen NICOLLES (48) sind Stämme klassischen Fleckfiebers in der Ratte und ganz besonders in der Maus nur in ganz beschränkter Passagezahl fortführbar. In beiden Tierarten verläuft dazu die Infektion nach NICOLLES Angaben immer rein inapparent. Für murine Stämme wiesen Laigret und Jadin (49) nun nach, daß dieselben in der Ratte und in der Maus in beliebig langer Passagekette fortführbar sind. Aber erst Wohlrab (50) zeigte, daß murine Stämme in der Maus nicht inapparent verlaufen, wie LAIGRET und JADIN (49), SAVOOR und VELASCO (52) in ZINSSERS Laboratorium sowie LE-PINE (53) behauptet hatten, sondern ganz im Gegenteil unter schweren Symptomen. Wie bei der Ratte tritt bei Mäusen, die mit einer genügenden Dosis eines murinen Stammes infiziert werden, eine tödliche Infektion mit oft gewaltigen Mengen von Rickettsien in den serösen Häuten auf. Die Angabe von NICOLLE, daß die Infektion der Maus mit klassischen Stämmen regelmäßig in der zweiten, spätestens dritten Passage abbreche, wurde wiederholt bestätigt (49, 52, 54).

Ganz besonderes Gewicht wurde von Lépine <sup>3</sup> und von Nicolle und Mitarbeitern ausschließlich auf Grund von Kreuzimmunisierungsversuchen auf immunisatorische Differenzen zwischen verschiedenen murinen Stämmen einerseits und zwischen murinen Stämmen und Stämmen klassischen Fleckfiebers andererseits gelegt. Nicolle und seine Schüler sprachen von «les typhus murins», aber von «le typhus historique» (55, 56, 57). Nicolle und Giroud

<sup>\*</sup> Lépine, P., C. R. Soc. Biol. 1932, 109, 1244, 111, 931 und Ann. Inst. Past. 1933, 51, 290.

(58) schrieben: «Nous disons pluralité, non dualité, car nous estimons que, si le typhus historique est un, les typhus murins sont multiples», ohne sich mit der Tatsache auseinanderzusetzen, daß von Pinkerton (36), von Maxcy (17), von Zinsser und Mitarbeitern (59, 132), von Mooser (29), von Mooser und Mitarbeitern (24, 43, 60), von Kodama und Mitarbeitern (28) die volle gekreuzte Immunität zwischen Stämmen murinen Fleckfiebers und Stämmen klassischen Fleckfiebers übereinstimmend festgestellt worden war. Es stehen aber die Resultate der diesbezüglichen Experimente von NICOLLE und seinen Mitarbeitern nicht nur mit denjenigen aller früheren Autoren im Widerspruch, sondern sie ergeben auch unter sich ein keineswegs einheitliches Bild. Während nämlich NICOLLE und Laigret (61) feststellten, daß murine Stämme regelmäßig gegen den tunesischen Stamm klassischen Fleckfiebers schützten, fanden sie, daß der letztere nur 50% der Meerschweinchen gegen die murinen Stämme immunisierte. Sparrow (62) hingegen schrieb aus dem gleichen Institut, daß der klassische Stamm besser gegen den murinen Stamm schützte und daß «l'immunisation directe s'est montrée plus active que l'immunisation croisée», während NICOLLE und LAIGRET gerade das Gegenteil gefunden hatten, nämlich, daß die murinen Stämme sogar besser gegen klassisches Fleckfieber schützen als eine vorgängige Infektion mit dem homologen, klassischen Stamm. Blanc und Baltazard (63) hingegen stellten in voller Bestätigung der Beobachtungen der Autoren in USA. und Mexiko fest, daß eine Infektion mit irgendeinem murinen Stamm eine volle Immunität gegen irgendeinen klassischen Stamm hinterläßt und umgekehrt. Als man aber in Tunis ebenfalls murines Fleckfieber feststellte, dessen Vorkommen in Nordafrika NICOLLE zunächst abgelehnt hatte, änderte sich die Auffassung der tunesischen Autoren über das reziproke Immunisierungsvermögen zwischen murinen Stämmen und Stämmen klassischen Fleckfiebers: es sollte einer der in Tunis isolierten murinen Stämme von murinen Stämmen anderer Autoren dadurch ausgezeichnet sein, daß er trotz seiner geringen Pathogenität regelmäßig gegen die viel gefährlicheren klassischen Stämme schützte. So schrieb Sparrow (64), ihr muriner Stamm sei in antigener Beziehung kompletter als andere murine Stämme, weil er regelmäßig gegen eine spätere Infektion mit einem klassischen Stamm schütze. NICOLLE und LAI-GRET (65) erklärten: «Notre virus murin immunise contre le virus historique» (von den Autoren gesperrt), womit sie gleich wie SPAR-ROW ganz offensichtlich die Ansicht vertraten, daß es sich um einen ganz besonders bemerkenswerten murinen Stamm handelte.

Dem Scrotalphaenomen, dessen Vorhandensein in NICOLLES Stamm MOOSER als ein Anzeichen der murinen Abkunft des klassischen Fleckfiebers angesehen hatte, sprach NICOLLE jede diffe-

rentialdiagnostische Bedeutung ab, mit der Behauptung, es könne in Stämmen klassischen Fleckfiebers ebenso häufig vorkommen, als es in murinen Stämmen nach langen Meerschweinchenpassagen für dauernd verschwinden könne (58, 66). Wieso ein solches Verhalten der bezüglichen Stämme, wenn es allgemeine Gültigkeit hätte, was keineswegs der Fall ist, nun ausgerechnet mehr gegen die Hypothese des murinen Ursprungs des klassischen Fleckfiebers sprechen sollte als für dieselbe, erscheint nicht ersichtlich. Wenn NICOLLE aber meint (66): «Toute l'argumentation de MOOSER repose sur la réaction du cobaye mâle», so stimmt dies keineswegs. Die Beobachtung des häufigen Auftretens des Scrotalphaenomens in gewissen Stämmen klassischen Fleckfiebers, bei welchen es vor PINKERTON noch gar niemand gesehen hatte, war nur eine der Tatsachen, die MOOSER (36) seinen anfänglich streng dualistischen Standpunkt aufgeben ließen. Die volle reziproke Immunität nach überstandener Infektion sowie das identische Verhalten des Erregers des murinen und des klassischen Fleckfiebers in Läusen und Flöhen bedeuteten wichtigere Argumente als die Tatsache, daß man in Tunis das durch NICOLLES Stamm zustande kommende Scrotalphaenomen (Fig. 1) in fast 300 Meerschweinchenpassagen völlig übersehen hatte. NICOLLE lehnte denn auch das Meerschweinchen als taugliches Testtier überhaupt ab, da es ja sowieso nur ein «intrus sur la scène» (66) des Fleckfiebers sei. Man müsse die wahren Schauspieler spielen lassen, um zu erfahren, ob es sich um einen murinen Stamm handle oder um einen klassischen, also die Ratten und ihre Flöhe. Mit der nur etwas allzu poetisch anmutenden Sprache «vrai acteur sur la scène» und «véritable personnage de la pièce» für die Ratte sowie «intrus» und «véritable intrus» für das Meerschweinchen machte sich NICOLLES Schule die Diskussion um das Scrotalphaenomen etwas leicht (55, 56, 58, 66, 67, 68). Daß dasselbe allein darüber entscheidet, ob ein Stamm dem murinen oder dem klassischen Fleckfieber zugezählt werden muß, habe ich nie behauptet. Ich hätte sonst, als ich das häufige Auftreten des Scrotalphaenomens in NICOLLES Stamm festgestellt hatte (29), logischerweise zum Schluß kommen müssen, derselbe sei gar kein Stamm klassischen Fleckfiebers, sondern ein Stamm murinen Fleckfiebers. Das habe ich aber nie getan. Ich vertrat nur seit damals die Ansicht, daß das klassische Fleckfieber sich vom murinen Fleckfieber ableite, in bakteriologischer Sprache ausgedrückt, daß der Erreger des klassischen Fleckfiebers eine Dissoziante des Erregers des murinen Fleckfiebers sei. Neben der soliden, gekreuzten Immunität bildete, wie erwähnt, das identische Verhalten der beiden Erreger in Läusen und Flöhen eines der Hauptargumente für die Hypothese vom murinen Ursprung des klassischen Fleckfiebers. Um zu beweisen,

daß Pediculus «un véritable personnage de la pièce» nur für das klassische Fleckfieber sein könne, geradeso wie Xenopsylla als «vrai acteur» nur auf der Szene des murinen Fleckfiebers auftreten könne, ließen Nicolle und Giroup (58) diese Schauspieler auf der falschen Szene auftreten, also den Rattenfloh auf der Szene des klassischen Fleckfiebers und die Laus des Menschen auf der Szene des murinen Fleckfiebers. Die beiden «acteurs» versagten wie auf Wunsch! NICOLLE und GIROUD stellten nämlich fest, daß sich keine Läuse auf einem Affen infizierten, der mit murinem Fleckfieber inokuliert worden war, noch infizierten sich die Flöhe, die sie auf Meerschweinchen fütterten, welche sie mit ihrem Stamme klassischen Fleckfiebers infiziert hatten. Aus diesen zwei einzigen Versuchen schlossen sie auf die «non-transmission du typhus murin par les poux» und die «non-transmission du typhus historique par les puces», ohne die damit im Widerspruch stehenden Feststellungen früherer Autoren (15, 16, 28 a-c, 29, 40, 41, 42) zu berücksichtigen. Sie übersahen offenbar auch die Tatsache, daß NICOLLE selbst einige Zeit vorher behauptet hatte, die Laus sei für das murine Virus ganz besonders empfänglich (20): «En cinq jours, le pou infecté meurt, ce qui ne lui donne qu'un temps très court pour se transporter et transporter avec lui le virus du malade à un autre homme. L'épidémie est donc condamnée, sauf circonstances exceptionnelles, à s'arrêter au moment même où elle s'amorce. Des circonstances exceptionnelles sont donc nécessaires au déchaînement des épidémies du typhus murin: faut-il croire à cet effet des circonstances?» NICOLLE (20) hatte aber nicht nur angegeben, die Laus des Menschen sei sehr empfänglich für den Erreger des murinen Fleckfiebers, er hatte früher auch erklärt, daß Mooser «la preuve irréfutable de la transmission expérimentale du virus historique par les puces» erbracht habe. Den endgültigen Entscheid über die Frage des Entstehens des klassischen Fleckfiebers aus dem murinen Fleckfieber leiteten NICOLLE und GIROUD (58) 4 aus folgendem Experiment ab: Sie strichen einen Brei von mit klassischem Fleckfieber infizierten Läusen auf Brötchen und fütterten damit zwei weiße Ratten. Dieselben infizierten sich nicht. Daraus schlossen die Autoren, daß das klassische Fleckfieber sich unmöglich aus dem murinen ableiten könne, weil ihm ja der einzig mögliche Weg der Rückkehr in die Ratten dadurch versperrt sei, daß die Ratten sich beim Fressen der Läuse des Menschen, auf die sie besonders erpicht seien, nicht infizieren können. Die Analogie zur Lungenpest drängt sich auf. Hier müssen die Ratten wohl auch nicht das Sputum der Pestkranken fressen, damit die Pestendemie unter den Ratten nicht ausstirbt!

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Siehe auch Nicolle, Ch., und Giroud, P., C. R. Acad. Sci. 1934, 199, 1169.

NICOLLE (20) hatte anfänglich jede direkte Beziehung zwischen dem murinen und dem klassischen Fleckfieber abgelehnt: «A mon avis ces questions sont oiseuses. Les deux typhus ne sortent pas l'un de l'autre, mais d'un encêtre commun.» Später schrieb NICOLLE allerdings mit GIROUD: «Nul ne nie que les deux typhus, le typhus historique et le typhus murin, aient une origine commune. H. MOOSER et l'un de nous ont exposé les raisons qui portent à penser que, des deux typhus, le plus ancien est le typhus murin. Un jour, une souche de ce typhus, transmise jusque là de rat à rat et, exceptionnellement, du rat à l'homme, s'est adaptée au pou. Du fait de cette mutation, elle a abandonné le rat, vis-à-vis duquel elle a perdu presque entièrement son pouvoir pathogène, et la puce, incapable desormais à le transmettre» (58).

NICOLLE vertrat bis zu seinem Tode die Ansicht, daß die Laus das klassische Fleckfieber durch ihren Stich übertrage — wie Anopheles die Malaria und Aedes das gelbe Fieber — also nicht etwa durch den Stich eines zufällig mit infektiösem Läusekot verschmierten Stechorgans, sondern durch Stich «an sich»: «Si même, s'adressant à un des acteurs de la pièce naturelle, on obtenait, par exemple, l'adaptation du virus murin au pou et sa transmission par piqûre de cet insecte, on aurait créé un nouveau virus se rapprochant par ce trait du virus historique, on n'aurait pas obtenu la transformation du virus murin employé en virus historique du type naturel. Mettons-nous bien dans l'esprit que singer, copier, ce n'est pas reproduire» (55).

In einer letzten Arbeit NICOLLES wird, in Gemeinschaft mit Laigret (65), die früher so kategorisch behauptete «non-transmission du typhus murin par les poux» widerlegt, und alle früheren, geistreichen causeries über dieses Thema scheinen gründlich vergessen. Anläßlich der Impfung von Personen mit lebendem murinem Impfstoff erkrankten nämlich einige der Impflinge an murinem Fleckfieber. «Sur un vacciné fébrile du premier groupe ont été nourris des poux, qui se sont infectés . . . Par conséquent, il est prudent d'épouiller les sujets avant la vaccination. Nous l'avons toujours fait.» NICOLLE und LAIGRET haben also schon vor dieser Beobachtung ihre Impflinge vorgängig der Impfung mit murinem Fleckfieber regelmäßig entlaust, trotzdem NICOLLE doch vorher immer wieder die Unmöglichkeit der Uebertragung des murinen Fleckfiebers durch Pediculus behauptet und dies schließlich bewiesen zu haben glaubte (58)! NICOLLES Einsicht kam zu spät für seine Nachfolger. Er hatte zu lange unablässig das Gegenteil von dem behauptet, was er schließlich kurz vor seinem Tode an einem Falle murinen Fleckfiebers feststellte. Deswegen entschieden sich selbst seine Nachfolger und Schüler gegen ihn, wohl weil der Irrtum leichter faßbar ist als die Wahrheit. So erklärte Burnet (69) in

seinem Referat über die Rickettsiosen des Menschen im März 1937: «En dehors des artifices de laboratoire le virus murin n'est pas transmis par les poux, le virus historique ne l'est pas par les puces et le virus historique ne se transmet pas au rat par ingestion de poux infectés.» Pediculus auf Fällen murinen Fleckfiebers zu füttern sind also für Burnet «artifices de laboratoire», während Ratten mit Läuse-Sandwiches zu füttern offenbar natürliche Begebenheiten sind. Im Februar des gleichen Jahres haben in Genf die Völkerbundsexperten aus Tunis und Marokko, inklusive LAIGRET!, die Möglichkeit der Uebertragung des murinen Fleckfiebers durch die Kleiderlaus strikte abgelehnt, als ZINSSER vor der Impfung einer verlausten Bevölkerung mit lebendem murinem «Virus» warnte (70). Die Resultate aller früheren Autoren, ja sogar das oben erwähnte positive Resultat von NICOLLE und LAIGRET (65) wurden damals ignoriert, und das trotzdem Sparrow, Nicolles langjährige Mitarbeiterin, im Jahre 1940 als allerletzte einer langen Reihe von Untersuchern ebenfalls nachwies, daß nach analer Inokulation mit ihrem murinen Stamm im Darme der Läuse gewaltige Mengen von Rickettsien auftreten (71). Ganz offensichtlich sind die französischen Autoren mit Sparrow der Ansicht, daß es für die Darmepithelien der Läuse einen wesentlichen Unterschied bedeutet, wenn die Rickettsien via rectum statt via oesophagus in den Darm gelangen.

LÉPINE und BILFINGER (28 b) waren von den ersten, welche die Beobachtungen von Mooser und Dummer (15) bestätigt haben. Die Läuse, welche sie auf einem mit murinem Stamm inokulierten Makakken fütterten, infizierten sich und verhielten sich in jeder Beziehung identisch mit Läusen, welche mit klassischem Fleckfieber infiziert sind. Auf Grund dieser und anderer Beobachtungen an murinen Stämmen hatte Lépine anfänglich ähnliche Gedankengänge geäußert wie früher MOOSER und japanische Autoren (28 a) in bezug auf den Ursprung des klassischen Fleckfiebers. Dies trug LÉPINE von seiten NICOLLES den Tadel eines unlogischen Uniciste ein, der Mooser gefolgt sei (55, 58). Seither ist Lépine zum Glauben der Pluralistes zurückgekehrt. Trotzdem er festgestellt hatte: «Il n'est possible d'établir aucune différence entre les deux infections par leur évolution chez le pou», behauptet er nun, das murine Fleckfieber sei eine Krankheit, «dans laquelle le pou ne joue aucun rôle» (53).

BLANC (70) zog im Februar 1937 in Genf sogar die Rattenflöhe als geeignete Ueberträger des murinen Fleckfiebers in Frage. «A vrai dire», erklärte er auf die Angabe Moosers, daß auf inapparenten Fällen sich keine Läuse infizieren: «comme il s'agissait d'un virus murin, le risque d'infection était sans doute moindre avec le pou qu'avec la puce. Dans certains cas j'ai pu obtenir des inocu-

lations positives avec des puces ayant piqué des cobayes pendant la période aiguë d'une infection à virus murin. Mais pour arriver à de tels résultats, il fallait que les cobayes soient littéralement saignés par des milliers de puces.»

Nach dieser Expertenkonferenz in Genf infizierten sich dann Blancs Rattenflöhe allerdings regelmäßig, vorerst einmal mit murinem (72) und einige Jahre später sogar mit klassischem Fleckfieber (47, 73, 74, 75), und zwar im letzteren Fall sogar «dès le premier repas». Um die regelmäßige Infektion der Flöhe «dès le premier repas» nachzuweisen, hätten Blanc und Baltazard allerdings, wie dies Dyer und Mitarbeiter (76) und Mooser (29) getan hatten, Kollektive von wenigen Flöhen und einzelne Flöhe auf ihre Infektiosität untersuchen müssen und nicht gleich einen Brei von jeweils 200 Flöhen. Immerhin, gegenüber den «milliers de puces», die Blanc früher benötigt hatte, waren nur 200 schon ein bedeutender Fortschritt und berechtigten ihn und BALTAZARD zweifellos, die Infektion der Flöhe mit klassischem Fleckfieber wenigstens in diesem Sinne als «nouveaux faits expérimentaux» zu beschreiben (47, 75). Zu Blanc und Baltazards «nouveaux faits» gehört auch die einige Jahre vorher von Sparrow (77) gemachte Beobachtung, daß Meerschweinchen durch Kontakt mit infizierten Flöhen sich nicht infizierten. BLANC und BALTAZARD (47) schreiben: «Il est donc intéressant de noter que le cobaye, même s'il est piqué par des milliers de puces, et quoiqu'il se gratte constamment ne s'infecte point, alors que le virus a théoriquement toutes les chances de pénétrer dans la peau.» Trotz dieser Feststellung hielten sie sich nicht für verpflichtet, ihre Behauptung (74) zurückzunehmen, MOOSERS Meerschweinchen (29, 40) seien durch Flöhe mit murinem Virus kontaminiert gewesen, als derselbe die Uebertragung des klassischen Fleckfiebers (NICOLLES Stamm) durch Flöhe nachwies und dabei das häufige Scrotalphaenomen des Meerschweinchens beobachtete. Die Arbeiten von Blanc und Balta-ZARD über die Infektion der Flöhe mit klassischem und murinem Fleckfieber brachten somit keine neuen Ergebnisse, es sei denn die sonderbare Feststellung, daß in Casablanca die Flöhe vom Menschen abspringen (47, 75), wenn sie Stuhldrang verspüren, um «loin de l'homme» sich zu erleichtern, während sie doch andernorts die Gewohnheit haben, die Unterwäsche des Wirtes mit dunkelbraunen Punkten zu markieren.

Zur Stütze seiner Ansicht über die prinzipielle Verschiedenheit des murinen und des klassischen Fleckfiebers glaubte NICOLLE auch wichtige Unterschiede im klinischen Bilde der beiden heranziehen zu können (19). Er hat dadurch die französische Literatur mit einem schweren Irrtum belastet. Als NICOLLE in Mexiko war, besuchte er in meiner Begleitung das Allgemeine Kranken-

haus (Hospital General). Eine Epidemie von Fleckfieber war damals gerade im Ausklingen. Immerhin konnte uns der diensttuende Arzt des Fleckfieberpavillons der Männerabteilung einen vollbesetzten Saal zeigen. Auch auf der Frauenabteilung lagen zahlreiche Fleckfieberkranke. In zwei der Betten trafen wir die Leichen eben Verstorbener. Einige der Patienten hatten ein sehr dichtes, auf die Extremitäten sich erstreckendes, teilweise ausgesprochen petechiales Exanthem. Bei anderen war das Exanthem zufolge eines sehr dunklen Kolorits der Haut nur undeutlich zu sehen. Ich machte NICOLLE darauf aufmerksam, daß die mexikanischen Aerzte in solchen Fällen nach Flecken an den Handflächen und Fußsohlen fahnden. Tatsächlich waren bei 2 oder 3 Patienten vereinzelte, diskrete Efflorenzen an diesen Körperstellen zu finden. Bei mehreren sahen wir durch Nasenbluten verschmierte Kopfkissen, ein nicht gar seltenes Symptom bei Fleckfieberkranken im mexikanischen Hochland. Es handelte sich bei den Kranken, die NICOLLE sah, ganz bestimmt nicht um Fälle endemischen Fleckfiebers, das durch Rattenflöhe verursacht war. Solcher Fälle kann man nicht gleich einige volle Säle für einen Gast bereithalten. In ihrem Bericht über ihre Beobachtungen und Erfahrungen in Mexiko schrieben nun aber NICOLLE und SPARROW (19), die Ausdehnung des Exanthems auf die Vorderarme und Unterschenkel, ganz besonders aber die Lokalisation desselben an Handflächen und Fußsohlen, ja sogar die Petechien und die Epistaxis seien charakteristische Zeichen des «mexikanischen Fleckfiebers». Auf diesen Irrtum stößt man seither in der französischen Literatur immer wieder. Petechien und Flecke an Händen und Füßen gelten bei der Schule Nicolles als untrügliche Zeichen des murinen Fleckfiebers, seit NICOLLE schrieb (66): «Cependant, nous avons noté une gravité moindre suivie d'une convalescence plus rapide dans le typhus méxicain et, aussi, chez les malades atteints du même typhus, une éruption plus généralisée, s'étendant aux paumes des mains et aux plantes des pieds, ainsi qu'une tendance aux hémorrhagies (épistaxis, pétéchies), ce qu'on n'observe jamais dans le typhus historique . . . si une confusion clinique devait être commise entre le typhus murin et une autre maladie, celle-ci serait la fièvre boutonneuse.»

### Kritik der erhobenen Einwände.

Die oben aufgeführten Argumente, mit denen NICOLLE und seine Schüler beweisen wollten, daß das klassische Fleckfieber genetisch nichts zu tun habe mit dem murinen Fleckfieber, erwiesen sich aus den folgenden Gründen als nicht stichhaltig:

Erstens gibt es nur ein murines Fleckfieber in der ganzen Welt,

geradeso wie es nur ein klassisches Fleckfieber gibt. Beide lassen bei Mensch und Tier eine solide Immunität nicht nur gegen sich selbst zurück, sondern auch gegen eine nachträgliche Infektion mit der anderen Varietät. In unserem Laboratorium arbeiten Leute, die vor 4 Jahren murines Fleckfieber durchgemacht haben. Sie sind seitdem vollständig gefeit gegen klassisches Fleckfieber, trotz der enormen Exposition, welche für sie die nasale Inokulation von Mäusen mit Emulsion pneumonischer Lungen bedeutet. Bei einer Person liegt die murine Infektion schon 17 Jahre zurück. Auch sie ist heute noch immun gegen das klassische Fleckfieber.

Die widersprechenden Befunde, die NICOLLE und seine Schüler bei ihren Kreuzimmunitätsproben zwischen murinen Stämmen und Stämmen klassischen Fleckfiebers erhoben haben, beruhen entweder darauf, daß sie nicht sauber arbeiteten oder daß sie nicht mit genügender Vorsicht das Vorkommen spontaner bakterieller Infektionen bei ihren Versuchstieren überwachten. Nur so ist es zu erklären, daß jedes Mal ein anderes Resultat erhalten wurde. Es bedeutet für denjenigen, der mit dem experimentellen Fleckfieber des Meerschweinchens vertraut ist, einen folgenschweren Irrtum, sich nur auf das Thermometer zu verlassen und jedes Fieber nach der Probeinokulation als spezifisch zu werten. Daß sogar die früher von allen Autoren als absolut spezifisch erklärten Gehirnknötchen den Forscher irreführen können, hat Mooser (9) im Jahre 1929 nachgewiesen. Eine in seinen Meerschweinchen unter natürlichen Bedingungen inapparent verlaufende Toxoplasma-Infektion erzeugt im Gehirn circumscripte Laesionen, die nicht von denjenigen des Fleckfiebers zu unterscheiden sind. Da NICOLLE und LAIGRET sogar bei solchen Tieren (46), welche sie intraperitoneal mit Gehirn gesunder Tiere inokulierten, rickettsienähnliche Bazillen in den Tunicaausstrichen nachweisen konnten, sollte es nicht auffallen, daß zahlreiche Meerschweinchen anläßlich der Reinokulation mit einem andern Fleckfieberstamm wieder Fieber zeigten. Wundern kann man sich nur darüber, daß man in Tunis angesichts der sich widersprechenden Resultate nicht auf den Verdacht kam, daß es sich nicht um einen Mangel an Kreuzimmunisierungsvermögen der geprüften Stämme, sondern um Versuchsfehler handelte.

Zweitens ist das Scrotalphaenomen des Meerschweinchens als Kennzeichen muriner Passagestämme nicht entwertet worden, seit man dasselbe bei gewissen Stämmen klassischen Fleckfiebers beobachtet hat. Tatsächlich hat noch niemand einen murinen Stamm isoliert, bei welchem dieses Symptom gefehlt hätte, während Stämme klassischen Fleckfiebers, die es auch nur mit einiger Regelmäßigkeit zeigen, eine Ausnahme bilden. Es wäre anders nicht möglich gewesen, daß es all den zahlreichen Forschern, die sich

experimentell mit dem klassischen Fleckfieber beschäftigt haben, vollständig entgangen ist, bis man nach Erscheinen von Moosers Publikationen über das «mexikanische Fleckfieber» speziell darauf zu achten begann. Während also bei den meisten klassischen Stämmen das Scrotalphaenomen vollständig fehlt, bei andern nur zu finden ist, wenn man besonders darauf achtet, gibt es Stämme klassischen Fleckfiebers, die es in einem ziemlich hohen Prozentsatz der inokulierten Meerschweinchen zeigen und dazu noch in so ausgesprochener Weise, daß nur die Inokulation in Ratten oder Mäuse die Entscheidung darüber bringen kann, ob es sich um einen murinen Stamm handelt oder nicht. Ein solchen Stamm klassischen Fleckfiebers ist nun gerade der oft erwähnte tunesische Stamm NICOLLES. NICOLLE warf denjenigen, welche das Scrotalphaenomen als murines Symptom eines Stammes werteten, wie MOOSER dies getan hatte, Mangel an gesunder Logik (55) vor. Wir wollen sehen, wie es mit der «logique saine» in Tunis und Marokko steht.

- a) SPARROW (78) sagt von der «réaction scrotale» in NICOLLES Stamm: «Elle est tout à fait exceptionnelle avec le virus africain, d'après CHARLES NICOLLE.» In einer anderen Publikation gibt sie an, es trete in NICOLLES Stamm in ca. 16% der Meerschweinchen auf (79).
- GIROUD (80) stellt am gleichen Stamm in NICOLLES Institut fest: «L'évolution est bien connue dans tous les laboratoires qui s'occupent du typhus. Le seul symptôme apparent de la maladie est l'hyperthermie.» Er setzte Meerschweinchen auf eine vitamin-C-arme Diät und infizierte sie dann mit NICOLLES Stamm. Er berichtet darüber: «Une seule observation importante est à signaler: un cobave sur 17 présente un orchite.» Seither behauptete GIROUD, das Scrotalphaenomen werde in klassischen Stämmen gelegentlich durch eine Vitamin-C-Karenz ausgelöst, und es gibt Autoren, welche GIROUDS Beobachtung als ganz besondere Merkwürdigkeit eines Stammes klassischen Fleckfiebers einschätzen (12). Es würde den Tatsachen besser entsprechen, wenn man schreiben würde: «L'évolution de la souche de NICOLLE est bien connue dans tous les laboratoires qui s'occupent du typhus sauf les laboratoires des Instituts Pasteur de Tunis et de Casablanca.»
- c) Für Blanc und Baltazard (74), die auch mit Nicolles Stamm arbeiteten, ist es nämlich eine feststehende Tatsache, daß derselbe anläßlich der Experimente Moosers (29) zufällig durch Flöhe mit murinem Fleckfieber kontaminiert gewesen sein mußte. Nur so können es sich diese Autoren erklären, daß Mooser in Nicolles Stamm Scrotalschwellung und Rickettsien

- fand. So etwas gibt es nach Blanc und Baltazard eben nur bei murinen Stämmen.
- d) Laigret, Durand (57) und Mitarbeiter erteilen folgende Richtlinien für die Entscheidung der Frage, ob es sich bei einem frisch vom Menschen gewonnenen Stamme um einen murinen Stamm handle oder nicht: «Orchite du cobaye + fièvre du rat + développement des rickettsias dans la cavité vagino-péritonéale, ou bien seulement l'une de ces constatations: virus murin.» Abwesenheit des Scrotalphaenomens und Fehlen der Rickettsien beim klassischen Fleckfieber des Meerschweinchens sind für diese Autoren «données classiques qui n'ont pas à être discutées».
- e) Fünf Jahre nach der oben zitierten Publikation GIROUDS weist der gleiche Autor mit Panthier aus dem Pariser Pasteur-Institut zu berichten: «La réaction scrotale manque avec le virus épidémique de l'ancien monde.» Aber in der gleichen Veröffentlichung beschreiben sie ausführlich das Auftreten der schweren Scrotallaesion mit reichlichem Rickettsienbefund in NICOLLES Stamm als «évolution anormale d'une souche de passage» (81).

Das also ist die gesunde Logik der Forscher in Nordafrika. Einerseits wurde Mooser vorgeworfen, er bediene sich einer «logique arbitraire», weil er das häufige Auftreten des Scrotalphaenomens in NICOLLES Stamm als murines Symptom ansah, «arbitraire», da dieses Symptom ja laut NICOLLE in murinen Stämmen ebensogut fehlen könne, als es in klassischen Stämmen zu beobachten sei. Andererseits soll das Scrotalphaenomen als untrügliches murines Zeichen gelten und das Fehlen desselben typisch sein für klassische Stämme, oder aber, wenn es sich doch gelegentlich zeigen sollte, so sei dies mindestens ein Zeichen eines ganz abnormen Verhaltens eines Stammes klassischen Fleckfiebers. Wir werden weiter unten noch sehen, wie lange es gedauert hat, bis man in Tunis die Rickettsien in NICOLLES Stamm nachzuweisen vermochte.

Drittens verhält sich der Erreger des murinen Fleckfiebers in Pediculus identisch mit Rickettsia prowazeki, dem Erreger des klassischen Fleckfiebers. Es ist dies der Fall bei jedem Stamm murinen Fleckfiebers, gleichgültig ob derselbe von kranken Menschen oder wilden Ratten stammt. Es ist weder eine Adaptation nötig noch eine Mutation, damit die Rickettsie des murinen Fleckfiebers in den Darmzellen der Menschenlaus sich ansiedeln kann. Sie paßt in jedem Falle auf Anhieb. Die hochgradige Empfänglichkeit der Laus für den Erreger des murinen Fleckfiebers ist genetisch an die Laus verankert, gerade so wie die Eigenschaft, an der Rickettsieninfektion unfehlbar zugrunde zu gehen, eine genetisch

bedingte Eigenschaft der Laus ist. Diese hatte die Laus wohl, bevor je eine Fleckfieberrickettsie in den Magen einer ihrer Speziesangehörigen gelangte. Die Rattenlaus, Polyphax (26), geht ebenfalls immer an der Zerstörung ihres Darmepithels durch die Rickettsien zugrunde. Sie hätte wohl genügend Zeit gehabt, sich an die Rickettsie zu gewöhnen! Blanc und Baltazard (82) wiesen die Infektion der Läuse eines Esels nach, den sie mit einem ihrer aus wilden Ratten gewonnenen Stämme infiziert hatten. Auch Pedicinus, die Affenlaus, verhält sich identisch (83). Es scheint also die Eigenschaft aller blutsaugenden Läusearten zu sein (43), sich mit dem Erreger des murinen Fleckfiebers zu infizieren, und zwar durch den natürlichen Akt des Blutsaugens und nicht durch «artifices de laboratoire». Die irrige Ansicht, ausgerechnet Pediculus, die Laus des Menschen, mache eine Ausnahme und infiziere sich nicht auf natürliche Weise mit dem Erreger des murinen Fleckfiebers, beruht auf einer vollständigen Unkenntnis der Verhältnisse bei der Infektion der Läuse auf Fällen klassischen Fleckfiebers. Seit NICOLLES ersten diesbezüglichen Versuchen herrscht nämlich bei vielen Autoren die Ansicht, es genüge, irgendeinem Fall von Fleckfieber oder einem Affen einige Läuse für ca. eine Stunde anzusetzen, und schon seien dieselben ohne Ausnahme infiziert. Auf dieser falschen Ansicht fußend, hatte NICOLLE die Hypothese von der epidemiologischen Bedeutung der inapparenten Fleckfieberinfektion des Menschen propagiert.

Wir haben oben ausgeführt, daß auf milden Fällen murinen Fleckfiebers nur ein geringer Prozentsatz der Läuse sich infiziert. Oft gelingt es überhaupt nicht, Läuse auf solchen Fällen zu infizieren. Darin macht das murine Fleckfieber aber keine Ausnahme vom klassischen Fleckfieber. Die Anzahl der auf einem Falle sich infizierenden Läuse ist eine Funktion der Anzahl der Rickettsien, die im Blute kreisen, und die Schwere des Falles geht ungefähr parallel mit der Rickettsienmenge im Blute (43). Wenn die Schule NICOLLES das unter natürlichen Bedingungen vorkommende murine Fleckfieber kennen würde, dann wüßte sie, daß dasselbe nicht immer so milde verläuft, wie dies bei den mit ihren harmlosen Stämmen infizierten Versuchspersonen der Fall war. Das murine Fleckfieber kann in einzelnen Fällen so schwer verlaufen wie das klassische Fleckfieber, und auf solchen Fällen infiziert sich ein ebenso hoher Prozentsatz der angesetzten Läuse wie auf schweren Fällen des klassischen Fleckfiebers. Statt aus ihren Beobachtungen an sehr milden Fällen murinen Fleckfiebers zu schließen, dasselbe könne nicht durch Läuse übertragen werden, hätten sie schließen müssen, daß NICOLLES berühmte Hypothese von der epidemiologischen Bedeutung inapparenter Infektionen falsch sei.

Viertens verhalten sich Flöhe dem klassischen Fleckfieber gegenüber wie Flöhe gegenüber dem murinen Fleckfieber. Beim Blutsaugen auf Ratten und Meerschweinchen hängt der Prozentsatz der sich infizierenden Flöhe ebenfalls von der Menge der im Blute des Wirtes kreisenden Rickettsien ab. Deswegen infizierten sich keine Flöhe in dem einzigen Experiment von NICOLLE und GIROUD (58), deswegen benötigte BLANC (70) zuerst «milliers de puces», während er später mit Baltazard behauptete, seine Flöhe hätten sich regelmäßig infiziert, und zwar «dès le premier repas». Das Studium von Moosers Arbeiten über die Infektion der Flöhe (29, 40, 41), inklusive Pulex, mit klassischem Fleckfieber und der Läuse (15) mit murinem Fleckfieber hätte diese Autoren eigentlich vor der Mitteilung dieser extremen Versuchsergebnisse bewahren müssen. Auf Ratten, die mit murinem Fleckfieber inokuliert werden, infizieren sich die Flöhe gewöhnlich mit größerer Regelmäßigkeit als auf Ratten, welche mit einem klassischen Stamme infiziert werden (41). Dies ist leicht verständlich, denn während man die Rickettsien in den Ratten, die mit einem murinen Stamm infiziert sind, fast regelmäßig in großen Mengen nachweisen kann, gelingt der mikroskopische Nachweis des Erregers bei klassischen Stämmen in der Ratte nur ganz ausnahmsweise, und der Befund ist auch dann noch ein sehr spärlicher.

Fünftens. Der Unterschied, den NICOLLE zwischen dem Exanthem des klassischen und des murinen Fleckfiebers des Menschen feststellte, läßt sich m. E. nur aus seiner mangelnden Erfahrung mit der Klinik des Fleckfiebers verstehen. Wenn jemand anders als NICOLLE behauptet hätte, petechiales Exanthem, Effloreszenzen an Handflächen und Fußsohlen sowie Nasenbluten seien niemals beim klassischen Fleckfieber zu beobachten, dann hätte man ohne weiteres gesagt, der betreffende Autor habe weder persönliche Erfahrung über das Fleckfieber, noch habe er je sich die Mühe genommen, in einem guten Lehrbuch der klinischen Medizin über das Fleckfieber nachzulesen. Es ist höchst erstaunlich, daß NICOLLE zum erstenmal in Mexiko all diese Symptome des Fleckfiebers zu Gesicht bekommen hat. Da ein petechiales Exanthem bei dem so häufig mild verlaufenden murinen Fleckfieber seltener (6) ist als beim schwerer verlaufenden klassischen Fleckfieber, könnte man versucht sein anzunehmen, NICOLLE habe in Mexiko zum ersten Male Fälle klassischen Fleckfiebers gesehen, während er vorher in Tunis nur relativ wenige Fälle murinen Fleckfiebers gesehen hätte. Ganz sicher hat keiner der Autoren in Tunis jemals Maxcys (6) sorgfältige Beschreibung des klinischen Bildes des murinen Fleckfiebers gelesen. Sie scheinen auch nie das wunderbare Buch von Wolbach, Todd und Palfrey (27) in Händen gehabt zu haben, noch scheint ihnen bekannt zu sein, daß Febris

petechialis eine sehr alte Bezeichnung für das Fleckfieber ist, sonst hätten sie sich wohl nicht zu der Behauptung versteigen können, Petechien finde man «jamais dans le typhus historique».

Die einzigen französischen Autoren, die nicht vollständig dem Banne NICOLLES verfielen, sind LÉPINE (53) und BRUMPT (84). Aber auch Lépine schreibt vom klinischen Bild des murinen Fleckfiebers: «La fièvre, parfois aussi élevée que dans le typhus classique, se maintient généralement entre 39° et 40° et, dans tous les cas, est de beaucoup plus courte durée: la période fébrile dure habituellement de 4 à 10 jours.» Er beruft sich mit Recht auf Maxcy, den besten Kenner der Klinik des murinen Fleckfiebers. Bei Maxcy 1926 (6 a) ist aber zu lesen: «One of the most striking features of the disease was its uniform duration of about two weeks. An analysis of 94 cases showed that 36 per cent terminated between the thirteenth and fifteenth days, and 86 per cent between the twelfth and sixteenth days. Four of the 94 cases reached normal about the tenth day (abortive cases), and four complicated cases remained ill 21 days or more.» 1929 (17): «The uniformity with which the fever lasts just two weeks is remarkable, sometimes a day or two under, more often a day or two over, but always within this range.» Diese Angaben Maxcys gelten Wort für Wort auch für das klassische Fleckfieber. Brumpt (84) ist der einzige französische Autor, welcher Stellung genommen hat gegen NICOL-LES irrtümliche Ansicht, daß sich das murine Fleckfieber durch eine besondere Lokalisation des Exanthems kennzeichne. Er schreibt: «On considérait classiquement l'extension de l'éruption à la paume des mains et à la plante des pieds comme un signe du typhus murin: dans le typhus historique, la paume des mains et la plante des pieds sont atteintes dans environs 15 pour-cent.» Wie groß der Einfluß NICOLLES aber noch ist, geht daraus hervor, daß man kürzlich in Lyon anläßlich einer Fleckfieberepidemie in einem Gefängnis die Diagnose typhus murin stellte, weil Flecke an den Handflächen und Fußsohlen gefunden wurden (84). Selbst der erfahrenste Kliniker wird aber im Einzelfall niemals die Entscheidung treffen können, ob es sich um einen Fall murinen Fleckfiebers handelt oder um einen Fall klassischen Fleckfiebers. Dies kann nur auf experimentellem Wege geschehen. Allerdings nicht einfach durch Füttern von weißen Ratten mit geronnenem Blut von Fleckfieberkranken, wie dies kürzlich in Lyon (84) praktiziert wurde, im festen Vertrauen in die Behauptung NICOLLES, das murine «Virus» unterscheide sich vom klassischen durch seine Fähigkeit, die Darmwand zu passieren. Wir haben oben erwähnt, daß der Erreger des klassischen Fleckfiebers sich in Flöhen identisch verhält wie der Erreger des murinen Fleckfiebers und daß die Uebertragung von Ratte zu Ratte durch Flöhe in beiden Fällen nicht

durch den Stich zustande kommt. Der Erreger wird deshalb in beiden Fällen, wenn er nicht zufällig durch Kratz- und Bißwunden eindringt, durch Besudeln der Schleimhäute des Auges, der Nase, der Lungen und des Mundes mit Flohfaeces seinen Weg in die Gewebe der Ratte finden. Welche Eintrittspforte die wichtigste Rolle spielt, wissen wir nicht; der intestinale Weg kommt wahrscheinlich am wenigsten in Frage. Aus dem negativen Resultat eines einzigen Fütterungsexperimentes mit Läusesandwiches einen kapitalen Unterschied zwischen dem murinen und dem klassischen Fleckfieber zu konstruieren, ist jedoch kaum angängig. Man muß es füglich Zinsser (85) überlassen, Nicolle für seine «Nur-eineinziges-Experiment-Methode» zu bewundern und in vorteilhaften Gegensatz zu denjenigen Autoren zu stellen, die zu kritisch sind, zur Bestätigung der vorgängig durch tiefes Nachdenken bereits gewonnenen Schlußfolgerungen sich mit einem einzigen Experiment zu begnügen. Wohin solche Methoden führen, zeigen nur zu deutlich NICOLLES Experimente mit Flöhen an mit klassischem Fleckfieber infizierten Meerschweinchen und seine Experimente mit Läusen an einem mit murinem Fleckfieber infizierten Makakken und, wie wir sahen, noch viele andere Experimente, auf welchen die Irrtümer beruhen, die NICOLLE in die Welt gesetzt hat. Wenn es zum Beispiel NICOLLE gelungen ist, durch Verfüttern infektiösen Materials Ratten mit murinem Fleckfieber zu infizieren, so beweist dies noch keineswegs, daß die Infektion per os erfolgte und nicht durch die Nase, das Auge oder durch einen kleinen Epitheldefekt in der Umgebung des Mundes. Lange bevor NICOLLE mit GIROUD (58) die «non-transmission expérimentale du typhus historique par les puces» verkündete, stand fest (29, 40, 41), daß der gleiche klassische Stamm, mit dem er und GIROUD ihre diesbezüglichen Versuche anstellten, wie murine Stämme durch Xenopsylla von Ratte zu Ratte übertragen werden kann. Daß der Mechanismus der Uebertragung durch Flöhe in beiden Fällen identisch ist, darüber kann gar kein Zweifel bestehen. Es gibt auch darin keinen Unterschied zwischen dem murinen und dem klassischen Fleckfieber. Daran können die Experimente mit Läusesandwiches nichts ändern (58)!

In ihrer Polemik gegen «MOOSER et ceux qui le suivent» behaupten die Autoren in Tunis und Marokko immerfort, MOOSER vertrete die Ansicht, das murine Fleckfieber sei identisch mit dem klassischen Fleckfieber; deswegen wurde ich mit dem Titel «uniciste» bedacht. Nun habe ich aber gar nie behauptet, die Erreger des murinen und des klassischen Fleckfiebers seien identisch, sonst hätte ich doch nicht den Terminus «muriner Typus» des Fleckfiebers vorgeschlagen. Das würde ja ein Synonym zu der Bezeichnung Klassisches Fleckfieber bedeutet haben. Schließlich war

es in meinem Laboratorium in Mexiko und nicht in Tunis oder anderswo, wo man auf Grund experimenteller Arbeiten an Meerschweinchen und Ratten das murine Fleckfieber vom klassischen Fleckfieber abgetrennt hat. Der Erreger des murinen Fleckfiebers ist auch nach meiner Ueberzeugung mit dem Erreger des klassischen Fleckfiebers so wenig identisch, als dies das Virus der echten Pocken und das Virus der Vaccinia sind, trotzdem das letztere durch Fremdwirtpassage aus dem ersteren fast nach Belieben gewonnen werden kann. Was ich seit Jahren vertrete, ist also keineswegs die Lehre von der Identität des murinen Fleckfiebers mit dem klassischen Fleckfieber, sondern die Ansicht, daß das letztere ein Produkt sei einer langdauernden Passage des Erregers des murinen Fleckfiebers im Fremdwirts-Zyclus Mensch-Laus-Mensch. Der einzige Unterschied zwischen meiner Auffassung und derjenigen von NICOLLE und seiner Schule ist der, daß ich der Ansicht bin, daß die dissoziative Aufspaltung des Erregers des murinen Fleckfiebers in den Erreger des klassischen Fleckfiebers heute noch statthat, wo immer die äußeren Bedingungen dafür gegeben sind, während NICOLLE und seine Anhänger behaupten, das klassische Fleckfieber sei einst, in grauer Vorzeit, ein einziges Mal durch eine zufällige Mutation des Erregers des murinen Fleckfiebers entstanden: «Du fait de cette mutation il a abandonné le rat et la puce désormais incapable de le transmettre» (NICOLLE und GIROUD, 58).

Die Unterschiede zwischen Stämmen murinen und klassischen Fleckfiebers sind nicht qualitativer, sondern quantitativer Art.

Obgleich in der vorgehenden, ausführlichen Darstellung gezeigt werden konnte, daß NICOLLES hauptsächlichste Argumente widerlegt waren, bevor er dieselben hervorbrachte, so ist damit aber keineswegs gesagt, daß etwa die Hypothese vom murinen Ursprung des klassischen Fleckfiebers bewiesen sei. Wenn ich die Arbeitsmethoden der Forscher in Tunis und Marokko kritisiere, so tue ich dies nur deswegen, weil dies einmal getan werden mußte, um der weiteren Verbreitung der darauf beruhenden Irrtümer Einhalt zu gebieten.

Es wurde oben dargetan, daß murine Stämme für Ratten und Mäuse ausgesprochen pathogen sind. Entsprechend dieser hohen Pathogenität findet man in diesen Tieren nach intraperitonealer Inokulation gewaltige Mengen von Rickettsien, besonders in den Peritonealausstrichen. Stämme klassischen Fleckfiebers sind bei intraperitonealer Applikation virulenten Gehirnbreis weder für Ratten noch für Mäuse pathogen, und die gelungene Infektion dieser Tiere kann nur durch Rückversetzung des Stammes ins

Meerschweinchen, den «intrus», nachgewiesen werden. Dieses Verhalten ist konstant für alle Stämme klassischen Fleckfiebers bei der gewöhnlich geübten Inokulation der Mäuse und Ratten mit Gehirn von Passage-Meerschweinchen, in denen die Stämme gehalten werden. Die so gesetzte Infektion verläuft bei Ratten und Mäusen stets inapparent. Diese Eigenschaft der klassischen Stämme muß deswegen als spezifischer Unterschied gegenüber murinen Stämmen gewertet werden, wie ich dies schon im Jahre 1929 (9) getan hatte. Spätere Beobachtungen haben aber ergeben, daß dieser Unterschied ein quantitativer ist, kein qualitativer. Seit der wichtigen Feststellung von Castaneda (86), daß die nasale Applikation hoher Dosen von Rickettsien des murinen Typus bei Mäusen spezifische Pneumonien auslöst, wobei gewaltige Mengen von Rickettsien im pneumonischen Exsudat nachweisbar sind, hat man diese Methode auch bei klassischen Stämmen versucht (87). Es zeigte sich dabei, daß die Mäuse identisch reagieren wie nach der nasalen Inokulation mit murinen Stämmen. Auch bei klassischen Stämmen sind im Lungenexsudat enorme Mengen von Rickettsien nachweisbar. Während aber eine Dosis von 10<sup>-10</sup> bis 10<sup>-14</sup> einer Mäuselunge des murinen Stammes noch eine tödliche Infektion intraperitoneal inokulierter Mäuse zu erzeugen vermag, benötigt man mit den klassischen Stämmen  $1 \times 10^{-1}$  bis  $2 \times 10^{-2}$  einer Lunge, um eine tödliche Rickettsieninvasion in der Maus auszulösen. Bei Ratten sind im Falle klassischer Stämme mindestens so hohe Dosen erforderlich, um schwere Krankheitsbilder auszulösen. Hingegen können Ratten und besonders Mäuse (88) durch vorgängige Behandlung mit Röntgenstrahlen hochempfindlich für klassische Stämme gemacht werden. Allerdings muß auch hier zur Inokulation der ersten Passage ein Material verwendet werden, das so viele Rickettsien enthält, daß sie mikroskopisch nachweisbar sind. Wird ein selbst über längere Zeit in bestrahlten Mäusen fortgeführter klassischer Stamm in nicht bestrahlte Mäuse zurückversetzt, dann verlaufen die Infektionen wieder inapparent. Ein ganz analoges Resultat wie mit den Röntgenstrahlen erhielt MOOSER (89, 90) mit dem Virus der Ektromelie. Ein mit diesem sehr mäusepathogenen Virus kontaminierter Stamm klassischen Fleckfiebers ließ sich beliebig lang durch Mäuse passieren, wobei stets gewaltige Mengen von Rickettsien in den Peritonealausstrichen nachweisbar waren. Vom Ektromelievirus befreit, verliefen die Passagen in Mäusen wieder inapparent. Man kann mit sehr hohen Dosen von Rikkettsien des klassischen Typus bei Mäusen nicht nur tödliche Rickettsieninfektionen auslösen, sondern es konnte von Mooser (90, 91) sowie von Otto und BICKHARDT (92) gezeigt werden, daß gewisse klassische Stämme, die an die Lunge von Mäusen «adaptiert» worden sind, nicht nach der ersten oder zweiten intraperi-

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 Spar-Row 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 Moo-SER 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 ZINS-SERS 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 Meerschweinchengehirns 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 CASTA-NEDA (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 CASTA-NEDA 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 CASTA-NEDA (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 präliminaren 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 Casta-NEDA 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 Gewebsemulsion 3 von 5 Tieren hochgradig heterolog zu immunisieren, während Mooser und Sparrow (60) mit einem viel rickettsienreicheren 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 Resistenzerhöhung 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 benützen.

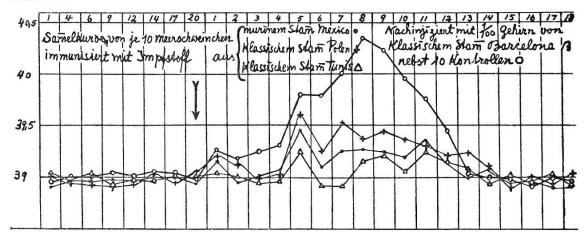


Abb. 2. Immunitätsproben gegen klassischen Stamm nach homologer und heterologer Immuniserung. Je 10 Meerschweinchen wurden in 7tägigem Intervall 3mal subkutan mit 1 ccm Vaccine, bereitet aus pneumonischen Mäuselungen, vorbehandelt. 3 Wochen nach der letzten Injektion intraperitoneale Inokulation von 1/100 Meerschweinchengehirn eines klassischen Stammes aus Barcelona. — Die murine Vaccine enthielt die Rickettsien von einer ganzen Mäuselunge pro ccm. Die anderen beiden Impfstoffe enthielten je 1/10 Mäuselunge 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 kann <sup>5</sup>. Es

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> 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 LEEMANN (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 rachweisbar waren, schützten alle untersuchten Impfstoffe gleichmäßig gut gegen alle 3 Stämme so verschiedener Provenienz. A 1ch 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 Stämme 6. 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 Fleckfieberrassen 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 Agglutininabsorptionsprobe, 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,

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> 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 virulente Stämme hinterließen. Eine ganz analoge Beobachtung machten Clavero del Campo und Perez Gallardo (112) an einem Stamme klassischen Fleckfiebers, der lange Zeit durch Dottersackpassagen bebrüteter Hühnerembryonen gegangen war. Nach zahlreichen solcher Hühnerembryopassagen taugen klassische Stämme, wie mehrere Autoren angeben, nicht mehr zur Vakzinebereitung, trotzdem die Virulenz für den Hühnerembryo nicht etwa abgenommen hat. Es scheint eine Aenderung des antigenen Gefüges der Rickettsien einzutreten, die sich aber nur bei der Immunisierung mit toten Rickettsien bemerkbar macht. Fremdwirtspassage — der Ausdruck stammt von Doerr - vermag also bei den Rickettsien nicht nur eine Veränderung der Pathogenität hervorzurufen, sondern sogar eine Aenderung der antigenen Eigenschaften. Einen so veränderten klassischen Stamm würde man, wenn an ihn die üblichen Kriterien angelegt würden, nicht mehr als «virus historique» gelten lassen können.

## Das epidemische murine Fleckfieber und das klassische Fleckfieber in Mexiko.

In Mexiko wurden zu wiederholten Malen aus Läusen, die an Patienten abgelesen wurden, murine Stämme isoliert. ZOZAYA (113) hat anläßlich einer Epidemie in Oaxaca zwei murine Stämme erhalten. Dieser Autor spricht allerdings von endemischem Fleckfieber, trotzdem er bei seinem Besuche in dem Dorfe, in welchem er seine Stämme aus Patientenblut gewann, 50 Fälle von Fleckfieber unter ausgiebig verlauster Bevölkerung antraf. MOOSER, VARELA und PILZ (43) isolierten anläßlich einer schwer verlaufenden Epidemie im Staate Puebla (Mexiko) an einem Tage 5 Fleckfieberstämme. Dieselben verliefen anfänglich in Ratten und Meerschweinchen wie typische Stämme klassischen Fleckfiebers. Zur Isolierung der Stämme dienten Meerschweinchen und Ratten, wobei sich die weiße Ratte als das geeignetere Tier zur Isolierung der Stämme erwies. 4 Stämme wurden aus Patientenblut gewonnen, der fünfte aus Läusen eines Rekonvaleszenten. Vier der fünf Stämme nahmen nach längeren Rattenpassagen alle Zeichen typischer muriner Stämme an, sowohl gegenüber dem Meerschweinchen als gegenüber der Ratte; der fünfte Stamm, aus Patientenblut gewonnen, verlief sowohl im Meerschweinchen als in der Ratte, wie dies für klassische Stämme der Alten Welt bekannt ist, d. h. er verlief anorchitisch im Meerschweinchen und war völlig avirulent für weiße Ratten und blieb es. Dieser Stamm entsprach also den viele Jahre früher in Mexiko von GAVINO und GIRARD (7) in epidemischer Periode beobachteten Stämmen sowie den später von Olitsky, Denzer und Husk (14) während einer Epidemie in Mexiko gewonnenen Stämmen. Alle fünf von Mooser, Varela und PILz im Staate Puebla isolierten Stämme zeichneten sich durch ihre ausgesprochene Virulenz für das Meerschweinchen aus. In dieser Beziehung entsprachen sie ebenfalls Stämmen klassischen Fleckfiebers. Auch nach der Adaptation an die Ratte behielten die Stämme ihre hohe Virulenz für Meerschweinchen bei. NICOLLES Stamm, der damals erneut auf seine Pathogenität gegenüber der Ratte geprüft wurde, nahm eine Mittelstellung ein zwischen den vier an die Ratte adaptierten, epidemischen Stämmen aus dem Staate Puebla und dem fünften, dauernd wie ein typischer Stamm klassischen Fleckfiebers verlaufenden Stamm aus jener Epidemie. NICOLLES Stamm erzeugte unter gewissen Versuchsbedingungen eine schwere Infektion der Ratte mit massenhaften Rickettsien im Peritoneum. Ins Meerschweinchen zurückversetzt, verlief er nach wenigen Passagen wieder wie vorher, d. h. das Scrotalphaenomen wurde wieder seltener und flüchtiger, während es in den ersten 1 bis 2 Passagen von der Ratte weg sich in so ausgesprochenem Maße zeigte, wie dies für unsere murinen Stämme charakteristisch war. Wie oben geschildert wurde, ist die Eigenschaft, im Meerschweinchen eine Periorchitis zu erzeugen, eine Eigenschaft des NICOLLEschen Stammes. Er zeigt in meinem Laboratorium diese Eigenschaft heute noch, wenn er auch seither die Pathogenität für die Ratte weitgehend eingebüßt hat.

Ebenfalls während einer Epidemie hatte einige Jahre früher CASTANEDA (114) zwei Stämme isoliert, die sich anfänglich ganz wie Stämme klassischen Fleckfiebers verhielten, später aber durch ein ausgesprochenes Scrotalphaenomen mit massenhaften Rickettsien in der Tunica auffielen. Leider hat Castaneda diese Stämme nicht in Ratten geprüft. Kürzlich berichtete derselbe Autor mit SILVA (54) über seine Beobachtungen an 20 Stämmen, die er in Mexiko in endemischer Periode isoliert hat. Castaneda und Silva teilen ihre Stämme ein in murine=orchitische, europäische=nicht orchitische und in intermediäre. Von den intermediären Stämmen geben sie an, daß dieselben eine Zwischenstufe bilden zwischen den orchitischen und den nicht orchitischen, und behaupten, daß die Bezeichnung intermediär von NICOLLE herrühre, der ebenfalls der Ansicht gewesen sei, daß das klassische Fleckfieber durch lange dauernde Laus-Mensch-Laus-Passagen aus dem murinen Fleckfieber entstehe. Castaneda und Silva dokumentieren durch ihre Angaben, daß sie NICOLLES diesbezügliche Publikationen entweder nicht kennen oder falsch interpretiert haben. Für NICOLLE konnte es gar keine intermediären Stämme geben, weil er die Hypothese vom murinen Ursprung des klassischen Fleckfiebers strikte ablehnte, wie oben dargetan wurde. Die Fleckfieberstämme einander als «orchitische» und «europäische» gegenüberzustellen, wie

dies Castaneda und Silva tun, statt dieselben in murine und klassische Stämme einzuteilen, ist deswegen ein äußerst ungeschicktes Vorgehen, weil diese Klassifikation ausschließlich auf die Reaktion des Meerschweinchens abstellt. Castaneda und Silva, die sich auf NICOLLE berufen, haben ganz offensichtlich von dessen Geringschätzung des Meerschweinchens, des «véritable intrus dans le jeu» als diagnostisches Testtier keine Kenntnis genommen. Wenn NICOLLE in etwas recht behalten hat, so ist es in seiner Stellungnahme gegen das Scrotalphaenomen des Meerschweinchens als sicheres Erkennungszeichen eines gegebenen Stammes. Das Scrotalphaenomen durfte man solange als Kennzeichen muriner Stämme werten, solange dasselbe bei Stämmen klassischen Fleckfiebers noch nicht beobachtet worden war und solange die ausgesprochenen Pathogenitätsunterschiede des murinen und des klassischen Fleckfiebers der weißen Ratte und der weißen Maus gegenüber noch nicht bekannt waren. Seit man aber Stämme klassischen Fleckfiebers kennt, die das Scrotalphaenomen mehr oder weniger häufig zeigen, und seit man in der Ratte und der weißen Maus sichere Testtiere für die Klassifikation der Stämme kennt, genügt das Scrotalphaenomen des Meerschweinchens allein nicht mehr zur Unterscheidung der murinen Stämme von klassischen Stämmen. Wie irreführend die Klassifikation von Castaneda und SILVA ist, geht schon daraus hervor, daß sie auch solche Stämme zu den nicht orchitischen zählen, die häufig das Scrotalphaenomen zeigten. 14 der 20 Stämme haben sie überhaupt nicht näher untersucht. Trotzdem teilen sie dieselben ein in murine. «europäische» und intermediäre Stämme. Es genügt, die Tabelle II von Castaneda und Silva durchzusehen, um sich ein Bild davon zu machen, wie wenig fundiert die Klassifikation ist. Stamm Nr. 3 wird in drei Passagen durch nur 4 Meerschweinchen geschickt. Von diesen 4 Meerschweinchen zeigten 3 eine unilaterale Scrotalschwellung. Der Stamm wird deswegen kurzerhand als intermediärer Stamm klassifiziert und nicht weitergeführt. Mit Stamm Nr. 7 machen sie 6 Meerschweinchenpassagen und brauchen dazu ganze 6 Meerschweinchen. Bei dem Meerschweinchen der 6., also der letzten Passage verlief die Infektion inapparent, von den 5 restlichen hatten 2 mit Scrotalphaenomen reagiert: Diagnose: intermediärer Stamm. Dieser Stamm wurde ebenfalls nicht weiter verfolgt. Murin, d. h. orchitisch nennen sie nur solche Stämme, die in praktisch 100% der Tiere das Scrotalphaenomen zeigten, intermediär die zwei Stämme Nr. 3 und Nr. 7, die es in 75% (3 von 4) der Meerschweinchen zeigten, bzw. in 40% (2 von 5); nicht orchitisch = europäisch diejenigen Stämme, die es in 0 bis 22% der Tiere zeigten, die aber dazu noch in Mäusen sich wie klassische Stämme verhielten. Die Autoren übersehen die Tatsache, daß es ge-

legentlich unzweifelhafte murine Stämme gibt, die das Scrotalphaenomen in einem gewissen Prozentsatz der Meerschweinchen vermissen lassen. Von den von Castaneda und Silva als intermediär bezeichneten zwei Stämmen ist nicht zu entscheiden, wohin sie gehörten; möglicherweise handelte es sich um murine Stämme. MOOSER, VARELA und PILZ (43) hatten im Jahre 1934 diejenigen Stämme als intermediär bezeichnet, welche nach anfänglich klassischem Verlauf in Meerschweinchen und Ratten nach mehreren ausschließlichen Passagen durch Ratten alle Eigenschaften muriner Stämme annahmen. Es handelt sich um die vier oben besprochenen, aus einer schweren Epidemie isolierten Stämme. Bemerkenswert ist an den Beobachtungen von Castaneda und Silva immerhin das häufige Auftreten des Scrotalphaenomens in den drei Stämmen, welche sie auf Grund ihrer Versuche an Mäusen als Stämme klassischen Fleckfiebers erkannten. Ebenso bemerkenswert ist es, daß von den 10 von ihnen als zum europäischen, d. h. zum klassischen Fleckfieber gezählten Stämmen die Hälfte das Scrotalphaenomen in unterschiedlich hohem Prozentsatz erkennen ließen. Bemerkenswert sind diese Beobachtungen an mexikanischen Stämmen klassischen Fleckfiebers angesichts der großen Seltenheit, mit welcher Stämme klassischen Fleckfiebers der Alten Welt gefunden wurden, die dieses Phaenomen zeigen. Es ist bedauerlich, daß Castaneda und Silva nicht versucht haben, ihre intermediären Stämme mit der von Mooser, Varela und PILz angegebenen Technik der Rattenpassage zu prüfen. Es bleibt deswegen offen, ob es sich um orchitische Stämme klassischen Fleckfiebers gehandelt hat oder um intermediäre Stämme im Sinne von Mooser, Varela und Pilz. Auf Tabelle III der Publikation von Castaneda und Silva wird ein Stamm Nr. 7 erwähnt, der spontan in den murinen Typus sich verwandelt haben soll. Ob es sich um den gleichen Stamm handelte, der laut Tabelle II nach 6 Passagen eingegangen sein soll, ist nicht ersichtlich.

Auf Grund der großen Unterschiede zwischen den einzelnen Stämmen unter sich kamen Castaneda und Silva (54), wie einige Jahre früher Mooser (29), zur Annahme, daß in Mexiko das klassische Fleckfieber aus dem murinen Reservoir sich ableite. Sie behaupteten, daß diese Hypothese konstant von Zinsser, Mooser, Nicolle und von ihnen selbst vertreten worden sei. Ich bin erstaunt, daß mein früherer Mitarbeiter Castaneda die einschlägige Literatur so wenig kennt, hat Nicolle doch keine Gelegenheit unbenutzt gelassen, um diese Hypothese zu bekämpfen. Was für merkwürdige Ideen Zinsser hatte und mit welcher Nonchalance er mit der Literatur umging, mag der Leser aus Zinssers eigener Darstellung entnehmen.

In einem Artikel über die Brillsche Krankheit legte Zinsser

seine Ansichten über die Beziehungen des murinen zum klassischen Fleckfieber dar und schrieb dabei unter anderem (11):

«Nous avons étudié, au cours de plusieurs années, deux souches du virus classique et, malgré une similitude immunologique entre ces virus et nos souches mexicaines, nous n'avons jamais pu produire une transformation permanente du virus européen en virus murin caractéristique. Dans la direction contraire, ce qui présente une importance considérable pour nos conceptions, le changement semble s'accomplir plus facilement. Une souche mexicaine, isolée par Castaneda, au cours d'une épidémie, en 1930, et quelques autres, obtenues par Mooser, en 1933, ont montré, dans de longues séries de passages sur cobayes, les réactions caractéristiques du virus humain. Plus tard, ces souches, sauf une de Mooser, sont revenues au type murin.»

Weiter schrieb ZINSSER: «Il est bien possible, même probable que les deux variétés soient de même origine murine. Quand on les isole chez les hommes, elles ont des caractères individuels, biologiquement spéciaux, difficiles à changer et qui font penser que le virus mexicain a subi une adaptation aux muridés et que le virus classique, moins virulent pour les muridés, s'est modifié à la suite de son adaptation à l'homme. Les différences, observées dans les propriétés biologiques, ne sont pas énormes; mais elles semblent bien présenter une fixité qui résiste obstinément aux efforts artificiels pour les modifier. Pour ces raisons, nous adoptons, dans cette question, les idées de Charles Nicolle en désignant le virus mexicain sous le nom de murin et le virus classique sous celui de virus humain ou plutôt humanisé.»

Das heißt also, daß ZINSSER, indem er die Ideen NICOLLES adoptierte, konform demselben den murinen Ursprung des klassischen Fleckfiebers verwarf, dabei aber die Nomenklatur Moosers gebrauchte, der das aus den Ratten stammende Fleckfieber «type murin», das klassische Fleckfieber «type humain» genannt hatte (60). Da ZINSSER das «humain» durch «humanisé» ersetzt wissen wollte, dokumentierte er unmißverständlich, daß er in diametralem Gegensatz zu NICOLLE das klassische Fleckfieber als «humanisiertes» murines Fleckfieber betrachtete und damit Moosers Hypothese annahm. Der Leser mag selbst entscheiden, welche Ansichten ZINSSER eigentlich hatte.

Aus den in Mexiko gemachten Beobachtungen geht einmal unzweideutig hervor, daß es lausbedingte Epidemien murinen Fleckfiebers gibt. Ebenso sicher ist es, daß es in Mexiko neben dem murinen Fleckfieber das klassische Fleckfieber gibt, das sich weder klinisch noch experimentell vom klassischen Fleckfieber der Alten Welt unterscheidet. Es gibt also keinen Tabardillo, kein mexikanisches Fleckfieber, das sich prinzipiell vom klassischen

Fleckfieber dadurch unterscheidet, daß es sowohl von Läusen als von Flöhen übertragen wird. Dieser Irrtum sollte endlich einmal aus Lehrbüchern und aus monographischen Darstellungen des Fleckfiebers verschwinden. Was Mooser im Jahre 1928 als Tabardillo beschrieb (8,9), ist nichts anderes als die heute unter dem Namen murines Fleckfieber segelnde Varietät, geradeso wie das von Maxcy irrtümlicherweise mit der sogenannten Brillschen Krankheit identifizierte endemische Fleckfieber des Südostens der USA, nichts anderes ist als murines Fleckfieber, Murines Fleckfieber ist auch der «manchurian typhus» der japanischen Autoren (28) sowie die urbane Form des tropischen Fleckfiebers der Autoren in Kuala Lumpur (115). Denjenigen, die angeben, das mexikanische Fleckfieber werde zum Unterschied vom klassischen Fleckfieber sowohl durch Läuse als auch durch Flöhe übertragen, gebe ich den Rat, nicht zu gleicher Zeit die Behauptung aufzustellen, das murine Fleckfieber könne nicht durch Läuse übertragen werden. Die Bezeichnungen R. mooseri und R. manchuriae sind Synonyme. Da R. mooseri Monteiro die Priorität hat über R. manchuriae (28), muß letztere fallengelassen werden. R. muricola Monteiros (116) muß bis zu dem Tag aufgespart werden, an dem ein ihm entsprechender Erreger entdeckt worden ist. Man kennt also bis jetzt nur zwei Varietäten des echten Fleckfiebers: das klassische Fleckfieber und das murine Fleckfieber. Die Erreger der beiden stehen einander so nahe, daß sie in ihrem Verhalten den Läusen und Flöhen gegenüber nicht zu unterscheiden sind. Eine Infektion mit dem einen läßt bei Mensch und Tier eine vollgültige Immunität gegen den anderen zurück. Unterscheiden lassen sie sich aber erstens durch eine konstante, disproportionale Pathogenität der Ratte und der Maus gegenüber, zweitens durch ihre disproportionale Bereitschaft, im Meerschweichen das Scrotalphaenomen auszulösen, drittens durch eine disproportionale Wirksamkeit der Vakzinen bei homologer und heterologer Immunisierung. In Ländern, wo beide Varietäten nebeneinander heimisch sind, findet man Stämme, die im Tierversuch eine Zwischenstellung einnehmen. Sie enthalten, wie MOOSER, VARELA und PILZ (43) zeigten, eine murine und eine klassische Komponente. Man kann diese Feststellung, wie NICOLLE (55) dies tat, damit erklären, daß es sich um Mischinfektionen gehandelt habe, wobei man bei der Isolierung eines Stammes aus Menschenblut mit Hilfe des für beide Varietäten empfänglichen Meerschweinchens Mischstämme erhalten würde. Da die Ratte für das klassische Fleckfieber wenig empfänglich ist, hingegen sehr für das murine, könnte man die Beobachtungen von MOOSER, VA-RELA und PILz, die ihre vier anfänglich wie klassisches Fleckfieber verlaufenden Stämme durch Rattenpassagen in murine Stämme

sich verwandeln sahen, tatsächlich mit einer Mischinfektion erklären. Durch die Rattenpassagen würde R. prowazeki ausgeschaltet worden sein, während R. mooseri in reiner Form erhalten wurde. Entgegen dieser Annahme ist jedoch zu sagen, daß ein höchst seltener Zufall vorgelegen haben müßte, der es ermöglichte, an ein und demselben Tage in vier getrennten Häusern der gleichen Gegend bei vier Patienten eine Mischinfektion vorzufinden, während im fünften Haus ein reiner Stamm klassischen Fleckfiebers angetroffen wurde. Ist es nach all den engen Beziehungen, die zwischen Stämmen des murinen und des klassischen Fleckfiebers bestehen, und angesichts der Plastizität der Rickettsien in Eipassagen nicht viel wahrscheinlicher, daß die Epidemie, die Mooser, VARELA und PILZ beobachtet haben, als murine Epidemie startete, daß aber bei langdauernder Passage im Fremdwirtszyclus Mensch-Laus—Mensch R. prowazeki sich dissoziativ aus dem Erreger des murinen Fleckfiebers abgespaltet hat? Ich habe nie behauptet, wie dies von NICOLLE und seinen Schülern immer wieder angegeben wird, es sei mir gelungen, das klassische Fleckfieber in das murine und das murine in das klassische zu verwandeln. Wenn mir letzteres gelungen wäre, dann wäre ja die ganze Diskussion bereits erledigt; die Hypothese vom murinen Ursprung des klassischen Fleckfiebers wäre bewiesen. Was in Mexiko nachzuweisen gelang (43, 54, 114), war aber vorderhand nur soviel, daß es Stämme gibt, die bei ihrer Isolierung vom Menschen in den Versuchstieren anfänglich wie Stämme klassischen Fleckfiebers verliefen, die aber besonders infolge längerer Rattenpassagen alle Züge muriner Stämme annahmen. Mooser, Varela und Pilz (43) deuteten das Phaenomen als das Resultat einer progressiven Selektion in den für die murine Variante hochempfänglichen Ratten, wodurch die noch nicht in Rickettsia prowazeki dissoziierten Individuen des ursprünglichen murinen Stammes in reiner Form erhalten wurden. Wäre uns ein Versuchstier zur Verfügung gestanden, das sehr empfänglich ist für R. prowazeki, aber resistent gegenüber R. mooseri, dann hätten wir selbstverständlich versucht, die «Dissoziate», d. h. R. prowazeki vom «Dissozianden», d. h. vom R. mooseri zu reinigen. Ein solches Versuchstier kennt man leider bisher noch nicht. Aber auch dann hätte man noch behaupten können, es hätten Mischinfektionen vorgelegen, wie dies diejenigen tun, welche unsere Selektionshypothese zur Erklärung der dissoziativen Phaenomene bei Virusarten übernommen haben (117, 118). Neben den aus Epidemien in Mexiko gewonnenen Stämmen, welche durch Rattenpassagen alle Charakteristika muriner Stämme annahmen, gibt es Stämme klassischen Fleckfiebers, welche nur in bezug auf ihre Bereitschaft, die Periorchitis des Meerschweinchens auszulösen, an murine Stämme erinnern.

## Varianten bei anderen Rickettsiosen.

Ein definitiver Beweis für die Richtigkeit der Hypothese vom murinen Ursprung des klassischen Fleckfiebers ist noch keineswegs erbracht worden. Der Umstand, daß das murine Fleckfieber durch Läuse und das klassische wenigstens experimentell durch Flöhe übertragen werden kann, ergibt kein entscheidendes Argument zugunsten unserer Anschauung. Anopheles überträgt mehrere Arten von Plasmodium, Stegomyia überträgt das gelbe Fieber und das Dengue-Fieber, Pediculus vollends überträgt das Fleckfieber, das Fünftagefieber und das epidemische Rückfallfieber. Selbst die gekreuzte Immunität zwischen dem murinen und dem klassischen Fleckfieber hat viel von ihrer überragenden Bedeutung verloren, seit man unterdessen nachgewiesen hat, daß bei zwei Rickettsiosen, die klinisch nicht so leicht miteinander zu verwechseln sind wie das klassische und das murine Fleckfieber, sehr enge immunbiologische Beziehungen bestehen. Es sind dies das Rocky-Mountain spotted fever und die fièvre boutonneuse der Mittelmeerländer (119, 120). Nur ein geringer Prozentsatz von Meerschweinchen, die mit einem Montanastamm von Rocky-Mountain spotted fever infiziert werden, überstehen die Krankheit, während eine Infektion mit fièvre boutonneuse für das Meerschweinchen immer harmlos verläuft. Trotzdem besteht zwischen den beiden aktive und passive, reziproke Immunität (119, 168, 169) nach überstandener Krankheit, wie im Falle des murinen und des klassischen Fleckfiebers. Hingegen vermag eine Vakzine, bereitet aus dem Erreger des Rocky-Mountain spotted fever, welche Meerschweinchen gegen eine fast immer tödliche Dosis von Rocky-Mountain spotted fever schützt, dasselbe nicht gegen die harmlose boutonneuse Infektion zu schützen (120). Es herrschen hier also auch in dieser Beziehung, wenn auch in viel ausgesprochenerer Weise, ganz ähnliche Verhältnisse wie zwischen den Erregern des murinen und des klassischen Fleckfiebers, doch wird man deshalb kaum die Hypothese aufstellen, die eine Krankheit sei aus der anderen entstanden, mit anderen Worten, der Erreger der einen könne in den Erreger der anderen verwandelt werden. Vielmehr muß man annehmen, daß beide gemeinsamen Ursprungs sind. Daß zwei ursprünglich ganz verschiedene Erreger, auf konvergenten Wegen mutierend, in antigener Beziehung solche Aehnlichkeit erworben haben könnten, daß sie schließlich reziproke postinfektiöse Immunität zu erzeugen vermögen, ist mehr als unwahrscheinlich. Es liegt unserem biologischen Denken näher, anzunehmen, daß entlang den divergenten Entwicklungswegen, die die Säugetierwirte und ihre Zecken nach der Trennung der Kontinente eingeschlagen haben, die Abkömmlinge der ursprünglichen Rickettsie sich ebenfalls divergent weiterentwickelt

haben. Sie haben dabei in ihren pathogenen Eigenschaften weitgehend individuelle Züge angenommen. Das vornehmste Kennzeichen der gemeinsamen Abstammung aber, nämlich das spezifische antigene Gefüge, ist der R. rickettsi und der R. conori so weitgehend erhalten geblieben, daß die respektiven Infektionen, welche sie erzeugen, gekreuzte Immunität hinterlassen. Das Rocky-Mountain spotted fever wird durch Zecken des Genus Dermacentor übertragen, die fièvre boutonneuse durch die Zecke Rhipicephalus sanguineus. Die den Rickettsien innewohnende Eigenschaft der Plastizität in bezug auf ihre Pathogenität den Säugerwirten gegenüber geht auch daraus hervor, daß innerhalb der Vereinigten Staaten unterschiedliche Typen (121) des Rocky-Mountain spotted fever festgestellt worden sind. Der westliche Typus, der von Dermacentor andersoni übertragen wird, ist hochpathogen für den Menschen und das Meerschweinchen, der östliche Typus, der durch Dermacentor variabilis übertragen wird, ist für beide bedeutend weniger gefährlich 7. Zwischen beiden existiert komplette, reziproke Immunität. Der in Brasilien vorkommende Typus entspricht mehr dem westlichen Rocky-Mountain spotted fever. Es besteht volle Immunität mit demselben (122). Entsprechende lokale Typen sind für die in Ostasien heimischen, durch Thrombidienlarven und -nymphen übertragene Rickettsiose, das Tsutsugamushi-Fieber, bekannt geworden (115, 170). Es kann wohl kaum ein Zweifel darüber bestehen, daß die Erreger dieser durch Zecken, bzw. durch Milben übertragenen lokalen Typen der Rickettsiosen in ihren Eigenschaften weitgehend fixiert sind. NICOLLE ist der Ansicht, daß die Erreger des klassischen und des murinen Fleckfiebers ebenfalls so weitgehend fixiert seien, daß heute eine Verwandlung des einen in den anderen nicht mehr möglich sei. Da ich den murinen Typus für den älteren, ursprünglichen Typus halte, was NICOLLE übrigens auch tat, den klassischen Typus für dessen mutativen Abkömmling, habe auch ich nie angenommen, daß sich Rickettsia prowazeki in R. mooseri zurückverwandeln könne, sondern daß R. prowazeki ein Abkömmling der letzteren sei. Die Verhältnisse liegen bei der Rocky-Mountain-spotted-fever-Gruppe, also inklusive fièvre boutonneuse, ganz anders als beim Fleckfieber. Den Ahnen der Rocky-Mountain-spotted-fever-Gruppe kennt man nicht. Seine Nachkommen werden in weitauseinanderliegenden Weltteilen von verschiedenen Zeckenarten in verschiedenen Nagetierreservoiren von Wirt zu Wirt übertragen. Im Falle des murinen Fleckfiebers sind die Wirte und die Zwischenwirte in der ganzen Welt die gleichen, es sind dies die Ratten und ihre Flöhe und Läuse. Das gleiche

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Siehe auch *Reimann*, *H. A.*, et *al.*, Journ. Americ. Med. Ass. 1932, 98, 1875.

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 Spezifizität 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 unzweifelhafte, bakterielle Mikro-Organismen sind (8 c, 38, 43, 110), die zwar im Insekt und im Säugetier wie Virusarten sich ausschließlich intrazellulär vermehren. 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 Versuchsobjekte 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 war<sup>8</sup>, 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 NICOL-LES Schule und von WEIGL und HERTZIG (171) wurden die Rikkettsienbefunde 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 décrivirent 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

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Siehe Rapport Epidémiolog. mens. Nº 133, Société des Nat., 15. Dez. 1929.

infectés par voie anale, au moven d'un matériel typhique (sang virulent, broyat d'organes, etc.). Mais il est un fait important qui déroute 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 mondial 9.» 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 cobaves 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 a 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<sup>14</sup> 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 Scrotalphaenomen des Meerschweinchens und die Rikkettsien in den Tunicaausstrichen (128) wurden endlich in NICOL-LES 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 NI-colle und seine Schüler zu.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> 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 Fleckfiebervirus 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 NI-COLLE 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 Stäbchenketten 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 Meerschweinchen 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 Wol-BACHS (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 Mikrobe 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 Ricksettiengegner. 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 Säugerzelle 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 leukocytäre 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 Rikkettsienzelle 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 Zellverbande 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 circumscripten 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 Haa-GEN 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 Läusedarm 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 Entwicklungszyclus, 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 Fleckfiebervaccine 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 Darme 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 Läuserickettsie 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 Meerschweinchens 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 Meerschweinchens. 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 Aehnlichkeit 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 Scrotalphaenomen zeigen. In jüngster Zeit wurde im südafrikanischen Gerbil (140) ein Versuchstier gefunden, bei welchem sich die Rikkettsien 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 suum 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 Meerschweinchen 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 ZINSSERschen 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 subkutanes 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 Impfmaterials 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 Impfmaterials 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 ebensosehr 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 bezweifeln 10. 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 Fleckfieberepidemie 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

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> 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-

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> Siehe: Mosing, H., Off. Int. d'Hygiène Publ. 1937, 29, 708; 1938, 30, 1715.

tragen wie vorgängig nicht eingetrocknete, bin ich von dieser Hypothese nicht restlos überzeugt.

BLANC und BALTAZARD (75) stellten die Hypothese auf, daß das endemische Fleckfieber New Yorks und der Neu-England-Staaten, also die sogenannte Brillsche Krankheit, durch Läusefaeces verursacht werde, welche von polnischen Einwanderern mit ihren Effekten nach den USA. verschleppt werden. Wenn dies der Fall wäre, so müßten unter den Zollbeamten New Yorks besonders häufige Fälle von Brillscher Krankheit beobachtet worden sein. Dies ist aber keineswegs der Fall. Gegen die Hypothese von BLANC und BALTAZARD spricht m. E. sehr eindrücklich die Tatsache, daß die Brillsche Krankheit im Gegensatz zum klassischen Fleckfieber der Alten Welt sich durch einen milden Verlauf auszeichnet. Es sind ja gerade diese Eigentümlichkeiten, welche Brill veranlaßten, eine neue Krankheit aufzustellen. Es ist nicht einzusehen, warum an Kleider angetrocknete Läusefaeces in Polen und Rußland gefährlicher sein sollten als in New York und Boston. Sollte etwa die Seereise Rickettsia prowazeki jeweils friedlicher stimmen?

ZINSSER (11, 21) stellte eine andere Hypothese auf. Auf Grund statistischer Erhebungen kam er zum Schluß, daß alle Fälle Brillscher Krankheit späte, mild verlaufende Rückfälle eines von Eingewanderten im osteuropäischen Stammland vor Jahren durchgemachten Fleckfiebers seien. ZINSSERS Hypothese ist wohl vereinbar mit dem fast immer gutartigen Verlauf der Brillschen Krankheit. Schwerer vereinbar aber ist sie mit der Tatsache, daß die Brillsche Krankheit nicht aufgetreten ist unter den Hunderttausenden von Juden, die seit dem letzten Weltkrieg nach den Großstädten Oesterreichs, Deutschlands, Frankreichs und Hollands ausgewandert sind. Warum treten solche späten Rückfälle in New York und Boston fast ausschließlich bei den Ostjuden auf, nicht aber bei den Polen? Unter der polnischen Armee, die seit 1940 in der Schweiz interniert ist, hat sich bis jetzt kein einziger Fall gezeigt. Da die polnischen Soldaten von ihren eigenen Militärärzten betreut werden, die das Fleckfieber gut kennen, wären Fälle von Fleckfieber nicht unerkannt geblieben. ZINSSERS statistische Analyse (21) hat eine wichtige Tatsache nicht berücksichtigt. Es ist die Tatsache, daß es unmöglich ist, das murine Fleckfieber klinisch von milden Fällen klassischen Fleckfiebers zu unterscheiden, sonst hätte ja Maxcy das murine Fleckfieber nicht bis zum Jahre 1929 mit der Brillschen Krankheit identifiziert. Warum Zinsser glaubte, aus den Daten von alten Krankengeschichten könne die Diagnose Brillsche Krankheit gestellt werden, ist mir rätselhaft. Dies ist doch nur durch das Tierexperiment möglich. Das endemische Fleckfieber New Yorks und Bostons ist wohl in klinischer Hinsicht eine Einheit, aber es ist für mich undenkbar, daß ausgerechnet in New York und Boston das murine Fleckfieber fehlen sollte, während es in den südlichen atlantischen Häfen häufig vorkommt, ja in allen Häfen des Atlantiks, diesseits und jenseits des Meeres, anzutreffen ist. Tatsächlich hat NIGG (156) die Anwesenheit des murinen Fleckfiebers unter den Ratten New Yorks nachgewiesen. Es muß weiteren, gründlichen experimentellen Untersuchungen vorbehalten bleiben, zu entscheiden, wie viele Fälle Brillscher Krankheit prozentual dem klassischen Fleckfieber entsprechen und wie viele dem murinen. Ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß das weitere Studium der Brillschen Krankheit definitive Auskunft geben könnte über den Verbleib des Erregers des klassischen Fleckfiebers während der interepidemischen Perioden. Weitere Untersuchungen sind erforderlich unter genauem Studium der isolierten Stämme.

Einer Feststellung, die sich ebenfalls aus den am murinen Fleckfieber erworbenen Kenntnissen ergab, wird noch viel zu wenig Beachtung geschenkt. Wie oben dargetan wurde, unterscheidet sich der mit dem Erreger des murinen Fleckfiebers infizierte Rattenfloh von der Laus, ja von allen Läusearten dadurch, daß er den schweren Rickettsienbefall seines Darmepithels anstandslos verträgt. DYER (22) und Mitarbeiter wiesen nach, daß solche Flöhe monatelang, wahrscheinlich für die Dauer ihres Lebens, infektiös bleiben. Ein identisches Verhalten wies Mooser (41) und 10 Jahre später Blanc und Baltazard (47, 74) an Flöhen nach, die mit dem Erreger des klassischen Fleckfiebers infiziert waren. Da man die Infektion von Flöhen nicht nur an experimentell infizierten Ratten, sondern auch am kranken Menschen nachgewiesen hat (24), kann man logischerweise nicht umhin, dem Floh des Menschen ebenfalls eine gewisse Rolle bei der Uebertragung des Fleckfiebers einzuräumen. Blanc und Baltazard (47) lehnen eine solche Möglichkeit allerdings schlankweg ab. Pulex sei, so behaupten sie, zur Uebertragung des Fleckfiebers deswegen völlig ungeeignet, weil er nie lange auf dem Menschen verbleibe, vor allem aber deswegen, weil er seine Faeces fern vom Menschen ablege: «Ne restant jamais sur l'homme émettant ses déjections loin de l'homme.» Wie stellen sich Blanc und Baltazard denn eigentlich die Uebertragung des murinen Fleckfiebers von der Ratte auf den Menschen durch Xenopsylla und Ceratophyllus vor? Diese Rattenflöhe haben doch ganz zweifellos keine größere Neigung, auf dem Menschen, einem ihnen fremden Wirte, zu verweilen, als Pulex, der Floh des Menschen. Daß Pulex trotz der Leichtigkeit, mit welcher er sich mit dem Erreger des murinen und des klassischen Fleckfiebers infiziert, als Ueberträger der Krankheit in epidemischer Form keine Rolle spielt, geht aus den epidemiologischen Eigentümlichkeiten sowohl des murinen als des klassischen Fleckfiebers hervor. Die günstigste Saison für das klassische Fleckfieber ist auch in flohreichen Gegenden immer die flohärmere, kalte Periode des Jahres, und Gruppen-Infektionen mit murinem Fleckfieber in einem Hause sind sehr selten beobachtet worden.

Es kann trotzdem nicht der geringste Zweifel darüber bestehen, daß Pulex befähigt ist, gelegentlich das Fleckfieber von Mensch zu Mensch zu übertragen. Da er sich durch eine Lebensdauer von ein bis drei Jahren auszeichnet, kann man ihm sogar zutrauen, daß er imstande sei, den Erreger des klassischen Fleckfiebers über die Dauer einer interepidemischen Periode zu erhalten. Das früher geltende Axiom «ohne Läuse kein Fleckfieber» kann nach der Entdeckung des murinen Fleckfiebers nicht einfach in «ohne Läuse kein klassisches Fleckfieber» umgeprägt werden, seit man weiß, mit welcher Leichtigkeit sich Pulex experimentell mit dem Erreger des klassischen Fleckfiebers infizieren läßt. Warum dieser Floh in der Epidemiologie des Fleckfiebers trotzdem eine geringe Rolle spielt, ist noch ungeklärt, sicher aber nicht deswegen, weil BLANC und BALTAZARD ihn seine Faeces fern vom Menschen ablegen lassen möchten. Es ist angezeigt, bei der Bekämpfung von Fleckfieberepidemien, die sich in die warmen Monate erstrecken, die Flöhe nicht außer acht zu lassen. Die Möglichkeit, sie zusammen mit den Läusen zu erfassen, ist durch die Wirksamkeit des Neocids (151, 152) auf beide Insektengattungen gegeben.

So haben auch in dieser Beziehung die am murinen Fleckfieber gemachten Beobachtungen unsere Kenntnisse des klassischen Fleckfiebers erweitert und vertieft. Wir verdanken dies den schönen Arbeiten der «talented few of the United States Public Health service», wie Wolbach (104) Maxcy, Dyer und Mitarbeiter in seinem Nachruf auf ZINSSER zu nennen beliebte. Das Verdienst der Entdeckung des Säugetierreservoirs des murinen Fleckfiebers und der Flöhe als dessen Ueberträger auf den Menschen gebührt aber einzig und allein diesen «talented few». Der von Mooser, Casta-NEDA und ZINSSER (23) erbrachte Nachweis des Erregers des murinen Fleckfiebers in den Gehirnen wilder Ratten brachte wohl insofern eine Ueberraschung, als man das Virusreservoir des Rocky-Mountain spotted fever bis heute noch nicht nachgewiesen hat, obschon man des bestimmtesten annehmen muß, daß die Zekken, welche die Krankheit auf den Menschen übertragen, auf Nagetieren sich infizieren. Es war aber nichts als etwas sehr Selbstverständliches, daß Mooser, Castaneda und Zinsser weder in Katzen noch in Hunden, weder in Vögeln noch in Reptilien nach dem «Virus» des endemischen Fleckfiebers fahndeten, sondern eben ausgerechnet in Ratten, nachdem Dyer und Mitarbeiter bereits infizierte Flöhe auf wilden Ratten gefunden hatten. Die Logik, welche unseren Rattenfängen zugrunde lag, schätze wenigstens ich nicht besonders hoch ein.

R. S. scheint allerdings anderer Meinung gewesen zu sein, sonst hätte er Zinsser (85) nicht in so romantischer Weise über die Taten seines mexikanischen Rattenfängers berichten lassen. Ich finde es sehr schade, daß R.S. Zinsser gegenüber den wahren Sachverhalt verschwiegen hat. Zinssers großes Erzählertalent und sein ausgesprochener Sinn für die komische Seite des Lebens hätten uns mit einem würzigen Intermezzo zur Biographie des R. S. bescheren können. Der Rattenfänger des R.S. hat nämlich vollständig versagt. Keine einzige der etwa 80 Ratten (23), die er einbrachte, erwies sich als infiziert. Hingegen waren zwei von den acht Ratten, welche die Insassen des Untersuchungsgefängnisses Belem gefangen hatten, Träger des murinen Fleckfiebers. Man hatte ihnen pro Ratte einen Peso angeboten. Da aber nicht zu entscheiden gewesen wäre, wem die Ratte bzw. der Peso gebührt hätte, wenn eine Ratte in eine aufgestellte Falle gegangen wäre, wollten die braven Kerle von einem Rattenfänger nichts wissen; derselbe durfte nur jeweils die an Beinen und Schnauze gefesselten Ratten abholen. Für zerbissene Finger gab es einen Extra-Peso als Schmerzensgeld. Dies war ein weiterer Grund, der Dienste eines Rattenfängers zu entsagen.

Leider wurde es unterlassen, Blut von zahlreichen Kranken der damals in Mexico City herrschenden Epidemie in Tiere zu inokulieren <sup>12</sup>. Mooser und Mitarbeiter (23) waren damals eben noch der irrtümlichen Ansicht, daß es in Mexiko nur ein einziges Fleckfieber gebe. Erst die Beobachtungen an der Epidemie im Staate Puebla im Jahre 1934 (43) überzeugten uns davon, daß in Mexiko neben dem murinen Fleckfieber auch das klassische Fleckfieber vorkommt und daß Gavino und Girard (7) sowie Olitsky und Mitarbeiter (14) in Mexiko Stämme klassischen Fleckfiebers isoliert hatten. So war leider durch den Nachweis des Fleckfiebers in den Ratten Belems nicht bewiesen, daß die Epidemie, die von den Insassen dieses Gefängnisses ausgegangen war, murinen Ursprungs war.

## Weitere Fortschritte, die auf dem Studium muriner Stämme beruhen.

Auf den zuerst an murinen Stämmen gemachten Beobachtungen fußt auch GIROUDs «test de séroprotection cutanée locale» und die anderen Hautteste, die besonders GIROUD ausgearbeitet hat (157). Zu den experimentellen Unterschieden, die MOOSER zwischen dem murinen und dem klassischen Fleckfieber aufgestellt hatte, zählte er auch das Auftreten einer akuten entzündlichen Reaktion der Haut bei Verwendung rickettsienreichen Tunicaexsudates zur Inokulation (9, 15). Solche Reaktionen fand er beim Meerschwein-

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Ein einziger Versuch, der damals angestellt wurde, hat einen murinen Stamm geliefert (19).

chen, dem Makakken und dem Menschen (45). Lokale Hautreaktionen waren bei experimentellen Arbeiten mit klassischem Fleckfieber nie beobachtet worden. MOOSER äußerte damals allerdings die Vermutung (9), daß dieser Unterschied möglicherweise nur darauf beruhen könnte, daß bei klassischen Stämmen kein so rickettsienreiches Material zur Verfügung stand, wie die Tunica vaginalis von mit murinem Fleckfieber infizierten Meerschweinchen es darboten. Castaneda hat sich dann mit den lokalen Hautreaktionen bei murinen Stämmen näher beschäftigt (158). Aber erst GIROUD (157) hat die Bedeutung der kutan gesetzten Laesionen für das Studium der Immunität beim Fleckfieber erkannt. Als nämlich auch im Falle des klassischen Fleckfiebers in pneumonischen Mäuselungen große Mengen von Rickettsien zugänglich waren, ergab es sich, daß mit R. prowazeki die gleichen Hautlaesionen sich erzeugen lassen wie mit R. mooseri. Es scheint, daß es GIROUD gelungen ist, mit seinem «test de séroprotection cutanée locale» die Immunität bei geimpften Personen zu bestimmen oder wenigstens im Blute kreisende Schutzstoffe zu erfassen. Dieser Nachweis gelang ihm offenbar selbst bei Personen, die mehr als zwanzig Jahre vorher an Fleckfieber gelitten hatten.

Aus den großen Mengen von Rickettsien, die ZINSSER und CASTA-NEDA (159) in mit Röntgenstrahlen vorbehandelten und dann mit einem murinen Stamm intraperitoneal inokulierten Ratten gewannen, bot sich CASTANEDA das Material zum Studium der Grundlagen der Weil-Felixschen Reaktion beim Fleckfieber (130). Es gelang ihm, sowohl aus den Rickettsien als auch aus Proteus OX 19 polysaccharidartige Substanzen zu isolieren, die beide mit Blutserum Fleckfieberkranker Praecipitation ergaben. Diese Feststellung ist vielfach bestätigt worden und hat eine absolut befriedigende Erklärung der Weil-Felixschen Reaktion geliefert. Nur GIROUD und TENNENBAUM (160) genügte der Nachweis eines gemeinsamen, serologischen Faktors bei Rickettsia prowazeki und Bacillus Proteus OX 19 nicht. Von der erstaunlichen Beobachtung von Sparrow und Roussel 13 ausgehend, daß bei 50% Fleckfieberkranker und bei 15% Fieberkranker anderer Art Proteus OX 19 aus dem Blute isoliert werden könne, und dem Umstand, daß GI-ROUD im Darm von Meerschweinchen nie Proteusbazillen finden konnte, erklärten GIROUD und TENNENBAUM das Fehlen der WEIL-Felixschen Reaktion beim fleckfieberkranken Meerschweinchen mit einem Fehlen von Proteusbazillen in dessen Darm. Sie führten deswegen ihren Fleckfiebermeerschweinchen oral und rectal gewöhnliche Proteusbazillen zu, die von Fleckfieberseren nicht agglutiniert wurden, und beobachteten das Auftreten von Titer-

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Sparrow, H., und Roussel, H., Arch. Inst. Past. Tunis, 1936, 25, 58.

werten von 1:100 bis 1:1000 gegen Proteus OX 19. Bei normalen Meerschweinchen blieben solche Versuche ohne Erfolg. GIROUD und TENNENBAUM schlossen deswegen, daß die in den Darm ihrer fleckfieberkranken Meerschweinchen eingeführten, banalen Proteusbazillen sich in das Blut begeben haben, wo sie sich in OX-19-Bazillen verwandelt und so die Bildung von Agglutininen gegen diesen Bazillus ausgelöst haben. GIROUDS und TENNENBAUMS Hypothese ist nichts anderes als Ottos (161) alte Hypothese der Paraaglutination, aber in bedeutend verschlechterter Aufmachung. Отто (161) hatte nämlich den Umstand, daß es Proteusbazillen gibt, die mit Fleckfieberserum reagieren und fast nur bei Fleckfieberkranken gefunden wurden, damit zu erklären versucht, daß er annahm, daß gewöhnliche Proteusbazillen, die im Darme des Menschen häufig angetroffen werden, unter dem Einfluß der Fleckfieberinfektion in bezug auf ihr antigenes Gefüge dem Fleckfiebererreger ähnlich werden. Otto faßte also schon vor den Ergebnissen der Untersuchungen Castanedas die Weil-Felixsche Reaktion als ein heterogenetisches Phaenomen auf. Der Nachweis, daß bei den Fleckfieber-Rickettsien und bei Proteus OX 19 ein gemeinsamer serologischer Faktor gefunden wurde, hat Ottos Hypothese der Paraagglutination nicht widerlegt. Sie hat aber GIROUDS Hypothese einer Mischinfektion vollständig überflüssig gemacht. Zur Auslösung einer positiven Weil-Felixschen Reaktion beim Menschen und beim Kaninchen ist nämlich keine Infektion mit Proteusbazillen erforderlich. Infolge des X-Faktors in der Rickettsie treten Agglutinine im Serum auch auf nach mehrmaliger subkutaner Zufuhr von toten Rickettsien. Daß GIROUDS Annahme falsch ist, geht übrigens unzweideutig aus dem Umstand hervor, daß eine Absorption mit Rickettsien dem Fleckfieberserum die Antiproteusagglutinine vollständig entzieht.

Die Rickettsien beim experimentellen Rocky-Mountain spotted fever, der Fièvre boutonneuse und beim Tsutsugamushi.

Die an murinen Stämmen entdeckte Methode des Peritonealausstriches zum Nachweis des Erregers des Fleckfiebers hat sich
in der Folge bei den anderen exanthematischen Krankheiten der
Fleckfiebergruppe bewährt. So war der Erreger beim experimentellen Rocky-Mountain spotted fever in überzeugender Weise nie
nachgewiesen worden, trotz der schweren Laesionen, welche es
beim Meerschweinchen hervorruft. Besonders Organausstriche und
Blutausstriche ließen nie mit Sicherheit Mikro-Organismen erkennen, trotz der äußerst hohen Infektiosität des Blutes und der
Gewebe. Hingegen hatte Wolbach (162) in mit Giemsa-Lösung

gefärbten Gewebeschnitten in den Gefäßwänden besonders von Hoden und Scrotum Einschlüsse gefunden, die er für den Erreger hielt und Dermacentroxenus rickettsi nannte. Besser als nach der von Wolbach empfohlenen Fixierung mit Sublimatalkohol gelingt die Färbung, wie NICHOLSON zeigte (163), nach Fixierung mit REGAUDscher Lösung. NICHOLSON schrieb darüber: «In some tissues it required several hours' search with the aid of a mechanical stage and in others a day or more to find them . . . » Spencer und Par-KER (164), die anerkannt besten Kenner des Rocky-Mountain spotted fever kommentierten Nicholsons Befunde von Rickettsien im Blut in sarkastischer Weise folgendermaßen: «As illustration, he gives a single figure which bears the title: One rickettsiae apparently within an erythrocyte'.» Mit folgenden Worten nahmen sie Stellung zu den Rickettsienbefunden in den Geweben: «The difficulty with which rickettsiae are demonstrated microscopically in tissues of infected animals is not compatible with the general intense plasmatic and systematic infection as shown by animal inoculation, although we realize the possibility that a single organism or very few organisms may be infective. It seems likely, however, that the few rickettsiae (Dermacentroxenus rickettsi WOLBACH) found, represent in part, one phase of the infective agent, but they do not convincingly represent all known manifestations of the blood virus. In this connection it may be stated that one receives the same impression when a study is made of the presence and distribution of rickettsiae in the tissues of infected ticks. Our tests may be regarded as suggesting that the virus of Rocky-Mountain spotted fever can assume in the mammalian host a phase which cannot be demonstrated to the eve by methods thus far used (1926).»

Bei der in Brasilien vorkommenden Lokalrasse des Rocky-Mountain spotted fever hat dann Monteiro (116) regelmäßig in Ausstrichen aus der Tunica vaginalis und dem Peritoneum mit Rickettsien beladene Endothelzellen nachgewiesen. Er stellte mutatis mutandis identische Befunde fest, wie MOOSER sie beim murinen Fleckfieber beschrieben hatte. Seither findet man die intrazellulären Erreger bei Verwendung geeigneter Versuchstiere regelmäßig in Peritonealausstrichen aller durch Zecken übertragenen Varietäten der exanthematischen Fieber (123, 140, 167). Auch die von Castaneda (126) am murinen Fleckfieber inaugurierte Methode der nasalen Inokulation hat sich bei anderen Fiebern der Exanthematicusgruppe bewährt und gestattet den leichten Nachweis des Erregers (165, 166). Die Aetiologie dieser Krankheiten ist seither vollständig gesichert, und um die Diskussionen über ein invisibles Gewebsvirus ist es stille geworden. Dies bezieht sich auch auf die Fièvre boutonneuse der Mittelmeerländer. Ein experimentelles Studium dieser Krankheit war dadurch erschwert, daß die kleinen Laboratoriumstiere dafür unempfänglich zu sein schienen. Caminopteros (123) konnte jedoch zeigen, daß die intraperitoneale Inokulation von einer Emulsion infektiöser Zecken im Meerschweinchen von einer Periorchitis mit Scrotaloedem gefolgt war. In Ausstrichen konnte er «l'existence de cellules endothéliales bourrées de Rickettsias (Corps de Mooser) » feststellen. Die an murinen Stämmen inaugurierte Technik des Nachweises des Erregers brachte auch beim Tsutsugamushi vollen Erfolg. Man beobachtet auch hier das Scrotalphaenomen des Meerschweinchens und mit Rickettsien beladene Endothelzellen in den Tunica-Ausstrichen (115). Auch in Versuchen an Ratten können beim Tsutsugamushi Befunde erhoben werden, welche ganz denjenigen entsprechen, welche die Infektion der Ratte mit murinem Fleckfieber kennzeichnen. Bei dem in Südafrika vorkommenden Zeckenfieber der Exanthematicus gruppe eignen sich besonders die dort vorkommenden Gerbil-Arten des Genus Tatra zum mikroskopischen Nachweis des Erregers. Die Abbildungen, die GEAR und DAVIS (140) von Peritonealausstrichen von Gerbil geben, zeigen große Aehnlichkeit mit den Befunden, die an mit murinem Fleckfieber infizierten Ratten erhoben werden. Es ist bemerkenswert, daß die ganze Gruppe der durch Arthropoden übertragenen exanthematischen Fieber des Menschen, welche unter sich so große Aehnlichkeit haben, auch in den Versuchstieren bei aller Verschiedenheit in bezug auf die Schwere des Verlaufes, prinzipiell die gleiche Pathologie erkennen lassen. Daß die Erreger heute mit Leichtigkeit im Versuchstier mikroskopisch nachgewiesen werden können, ist wohl die beachtenswerteste Folge der am murinen Fleckfieber gewonnenen Ergebnisse. Deren ganze Bedeutung können nur diejenigen ermessen (170), die schon vor der Entdeckung des murinen Fleckfiebers sich experimentell mit den exanthematischen Fiebern beschäftigt haben.

Wenn auch die Bemühungen um die Abklärung der genetischen Beziehungen des klassischen Fleckfiebers zum murinen Fleckfieber bis jetzt noch nicht zu einem endgültigen Resultat geführt haben, so haben, wie gezeigt wurde, die experimentellen Studien an Stämmen murinen Fleckfiebers seit dem Jahre 1928 doch sehr reichliche Früchte getragen. Es konnte die Aetiologie einer sehr interessanten Gruppe von Infektionskrankheiten endgültig abgeklärt werden.

Im Dezember des Jahres 1929 kennzeichnete der Rapport Epidémiologique N° 133 der Hygiene-Sektion des Völkerbundes die damalige Lage der Fleckfieberforschung mit folgenden Worten: «De toutes les maladies infectieuses épidémiques, c'est peut-être le typhus exanthématique qui présente le moins d'intérêt.» — «Le

typhus exanthématique n'est pas une maladie qui présente un intérêt réel pour le chercheur.»

«Si nous considérons la littérature scientifique consacrée au problème du typhus, nous verrons qu'elle est beaucoup moins abondante que celle qui est consacrée aux autres maladies épidémiques. Seule l'épidémiologie et les statistiques sanitaires du typhus ont été étudiées avec détail. A plusieurs reprises on a cru avoir découvert l'agent pathogène de cette maladie. On a reconnu comme tel, successivement le «Proteus X 19», ensuite le «Rickett-sia» et bien d'autres microbes qui n'ont jamais pu être identifiés définitivement. Charles Nicolle et Conseil ont cru pouvoir attribuer le typhus à un virus filtrant. Quoi qu'il en soit, l'agent de la maladie reste encore à établir.»

Die ersten Arbeiten MOOSERS aus den Jahren 1928 und 1929 über die Infektion des Meerschweinchens und der Ratte mit dem «mexikanischen Fleckfieber» waren damals bereits erschienen und wurden z. T. im R. E. 133 erwähnt.

Im Dezember 1937 schrieb Georges Blanc in den Archives de l'Institut Pasteur du Maroc p. 869: «Puis la découverte du typhus murin donne à l'étude du typhus un regain d'actualité et cette étude est devenue, peut-on dire, le pain quotidien de beaucoup de laboratoires. Il en est résulté une production abondante de travaux, de valeur d'ailleurs très inégale.»

Tatsächlich ist die seit 1931 erschienene Literatur fast unübersehbar. Der ungleiche Wert der Publikationen und deren Fülle beruht aber vielfach auf dem Umstand, daß viele Autoren all das, was schon in Mexiko und in den USA. beschrieben worden war, nochmals, zum Teil sehr ausführlich und mitunter sogar als eigene Entdeckungen, beschrieben haben.

#### Literatur.

- 1. Brill, N., Am. J. Med. Sci. 1910: 139, 484; 1911: 142, 196 (zitiert nach Maxcy 6 b).
- 2. Nelson Loose-Leaf Med. 1920: 1, 191 (zitiert nach Maxcy 6 b).
- 3. Anderson, J. F., und Goldberger, J., Pub. Health Rep. 1912: 27, 149.
- 4. Anderson, J. F., J. Med. Res. 1914: 30, 467.
  - Pub. Health Rep. 1915: 30, 1303.
- 5. Allan, W., South. Med. and Surg., Charlotte, N. C. 1923: 85, 65 (zitiert nach Maxcy 6 b).
- 6. a) Maxcy, K. F., Pub. Health Rep. 1926: 41, 1213.
  - b) Pub. Health Rep. 1926: 41, 2967.
  - c) Pub. Health Rep. 1928: 43, 3084.
- 7. Gaviño, A., und Girard, J., Publ. Inst. Bact. Nac. Mexico 1911: Nr. 7.
- 8. a) Mooser, H., Gaceta Medica Mexico 1928: 49, 219.
  - b) J. Am. Med. Ass. 1928: 91, 19.
  - c) J. Inf. Dis. 1928: 43, 241, 261.
- 9. J. Inf. Dis. 1929: 44, 186.
- 10. Neill, M. H., Pub. Health Rep. 1917: 32, 1105.
- 11. Zinsser, H., Arch. Inst. Past. Tunis, 1934: 23, 149.
- 12. Clavero del Campo, G., und Perez Gallardo, F., Tecnica de Lab. tifo exant. Madrid 1943.
- 13. Maxcy, K. F., Pub. Health Rep. 1929: 44, 589.
- 14. Olitsky, P., Denzer, B. S., und Husk, C. E., J. Am. Med. Ass. 1916: 66, 1692; 1917: 67, 1165.
- 15. Mooser, H., und Dummer, C., J. exp. Med. 1930: 51, 189.
- 16. J. Inf. Dis. 1930: 46, 170.
- 17. Maxcy, K. F., Pub. Health Rep. 1929: 44, 1735.
- 18. Pub. Health Rep. 1929: 44, 1935.
- 19. Nicolle, Ch., und Sparrow, H., Bul. Inst. Past. Paris, 1931: 29, 935.
- 20. Nicolle, Ch., Arch. Inst. Past. Tunis, 1932: 21, 32.
- 21. Zinsser, H., Am. J. Hyg. 1934: 20, 513.
- 22. a) Dyer, R. E., et al., Pub. Health Rep. 1931: 46, 334.
  - b) Pub. Health Rep. 1931: 46, 2415.
  - c) Pub. Health Rep. 1932: 47, 131.
  - d) Pub. Health Rep. 1932: 47, 987.
  - e) Dyer, R. E., J. Inf. Dis. 1932: 51, 137.
- 23. Mooser, H., Castañeda, M. R., und Zinsser, H., J. Am. Med. Ass. 1931: 97, 231.
- 24. Mooser, H., und Castañeda, M. R., J. Exp. Med. 1932: 55, 307.
- 25. a) Nicolle, C., Laigret, J., und Giroud, P., C. R. Acad. Sci. 1933: 196, 225; 197, 377.
  - b) Nicolle, Ch., und Sparrow, H., Arch. Inst. Past. Tunis, 1933: 22, 326.
  - c) Sparrow, H., C. R. Acad. Sci. 1935, 201, 1441.
  - d) Lépine, P., Ann. Inst. Past. 1933, 51, 290.
- 26. Mooser, H., Castañeda, M. R., und Zinsser, H., J. Exp. Med. 1931: 54, 567.
- 27. Wolbach, S. B., Todd, J. L., und Palfrey, F. W., The Etiology and Pathology of Typhus, Cambridge 1922.
- 28. a) Kodama et al., The Kitasato Arch. exp. Med. 1932: 9, 84-133.
  - b) Lépine, P., C. R. Acad. Sci. 1932, 194, 401.
  - c) Marcandier, A., und Pirot, R., C. R. Acad. Sci., 1932, 194, 399.

- 29. Mooser, H., Arch. Inst. Past. Tunis, 1932: 21, 1. (17).
- 30. Zinsser, H., und Bayne-Jones, S., A Textbook of Bact. New York, 1934 (757, 759).
- 31. Brumpt, E., Précis de Parasitologie, 2. Aufl. Paris.
- 32. Zinsser, H., und Castañeda, M. R., J. exp. Med. 1931: 54, 11.
- 33. Shelmire, B., und Dove, W. E., J. Parasit. 1932: 18, 159.
- 34. Castañeda, M. R., und Zinsser, H., J. exp. Med. 1930: 52, 661.
- 35. Nauck, E. G., und Zumpt, F., Ztbl. Bakt. Orig. 1941: 147, 376.
- 36. Pinkerton, H., J. Inf. Dis. 1929: 44, 337.
- 37. J. exp. Med. 1931: 54, 181, 187.
- 38. Nigg, C., und Landsteiner, K., J. exp. Med. 1932: 55, 563.
- 39. Zinsser, H., und Castañeda, M. R., J. exp. Med. 1933: 57, 381.
- 40. Mooser, H., Medicina, Revista Mexic. quinc. 1931: 11, 891.
- 41. Gaceta Med. Mexico 1932: Sept.
- 42. Dyer, R. E., Pub. Health Rep. 1934: 49, 224.
- 43. Mooser, H., Varela, G., und Pilz, H., J. exp. Med. 1934: 59, 137.
- 44. Sanchez Casco, R. Medicina, Rev. Mexic. 1932: 12, 316, Tesis, Mexico.
- 45. Mooser, H., Schw. Ztschr. allg. Path. u. Bakt. 1941: 3, 318.
- 46. Nicolle, Ch., und Laigret, J., C. R. Acad. Sci. 1932: 194, 804.
- 47. Blanc, G., und Baltazard, M., Bul. Ac. Med. 1942: 126, 144.
- 48. a) Nicolle, Ch., und Lebailly, Arch. Inst. Past. Tunis, 1919: 11, 1.
  - b) Nicolle, Ch., C. R. Acad. Sci. 1924: 179, 375.
  - c) Nicolle, Ch., Arch. Inst. Past. Tunis, 1925: 14, 149; 1926: 15, 267.
- 49. Laigret, J., und Jadin, J., Arch. Inst. Past. Tunis, 1933: 21, 381.
- 50. Wohlrab, R., Ztbl. Bakt. Orig. 1937: 140, 193.
- 51. Otto, R., und Wohlrab, R., Arb. Staatl. Inst. exp. Therap., Frankfurt a. M. 1939: H. 38, 64.
- 52. Savoor, S. R., und Velasco, R., J. exp. Med. 1934: 60, 317.
- 53. Lépine, P., in: Levaditi und Lépine, Les Ultravirus, Paris, 1938.
- 54. Castañeda, M. R., und Silva, R., Pub. Health Rep. 1939: 54, 339.
- 55. Nicolle, Ch., Arch. Inst. Past. Tunis, 1935: 24, 409.
- 56. a) Nicolle, Ch., und Laigret, J., Arch. Inst. Past. Tunis, 1933: 21, 357.
  - b) C. R. Acad. Sci. 1933, 196, 733.
  - c) Nicolle, Ch., Laigret, J., et al., C. R. Acad. Sci. 1932, 194, 1704.
- 57. Laigret, J., et al., Arch. Inst. Past. Tunis, 1937: 26, 453, (554), (558).
- 58. Nicolle, Ch., und Giroud, P., Arch. Inst. Past. Tunis, 1935: 24, 47.
- 59. Zinsser, H., Castañeda, M. R., und Mooser, H., Trans. Am. Ass. Phys. 1932: 47, 129.
- 60. Mooser, H., und Sparrow, H., Arch. Inst. Past. Tunis, 1933: 22, 1.
- 61. Nicolle, Ch., und Laigret, J., Arch. Inst. Past. Tunis, 1932: 21, 251.
- 62. Sparrow, H., Arch. Inst. Past. Tunis, 1933: 22, 13.
- 63. Blanc, G., und Baltazard, M., Arch. Inst. Past. Maroc, 1941: 2, 445.
- 64. Sparrow-Germa, H., Bul. Off. Inst. Hg. Publ. 1937: 29, 719.
- 65. a) Nicolle, Ch., und Laigret, J., C. R. Acad. Sci. 1935: 201, 372.
  - b) Arch. Inst. Past. Tunis, 1936: 25, 40.
- 66. Nicolle, Ch., Arch. Inst. Past. Tunis, 1932: 21, 32.
- 67. Sparrow, H., Arch. Inst. Past. Tunis, 1935: 24, 56.
- 68. Nicolle, Ch., und Sparrow, H., Arch. Inst. Past. Tunis, 1935, 24, 65.
- 69. Burnet, E., Arch. Inst. Past. Tunis, 1937: 26, 391 (400).
- 70. Société des Nations, Section d'Hyg. 1937 G. H. 1236 (a).
- 71. Sparrow, H., Arch. Inst. Past. Tunis, 1940: 29, fasc. 2 und 3.
- 72. Blanc, G., und Baltazard, M., Bul. Acad. Med. 1938: 207, 547.
- 73. Bul. Soc. Path. exot. 1940: 33, 25.
- 74. Bul. Acad. Med. 1940: 123, 126.
- 75. Maroc Médical 1941, Nº 215.

- 76. Dyer et al., Publ. Health Rep. 1932: 47, 989.
- 77. Sparrow, H., Arch. Inst. Past. Tunis, 1933: 22, 10.
- 78. Arch. Inst. Past. Tunis, 1933: 22, 13.
- 79. Arch. Inst. Past. Tunis, 1935: 24, 56.
- 80. Giroud, P., Arch. Inst. Past. Tunis, 1936: 25, 313.
- 81. Giroud, P., und Panthier, R., Ann. Inst. Past. Paris, 1942: 68, 137.
- 82. Blanc, G., und Baltazard, M., C. R. Acad. Sci., 1939: 209, 492.
- 83. nicht veröffentlichte Experimente.
- 84. Brumpt, E., Bul. Acad. Med. 1943: 127, 78.
- 85. Zinsser, H., As I Remember Him. Biography of R. S. Boston, 1940: pag. 314.
- 86. a) Castañeda, M. R., Medicina Rev. Mex. 1938: 18, 607.
- b) Am. J. Path. 1939: 15, 467.
- 87. Durand, P., und Sparrow, H., C. R. Acad. Sci. 1940: 210, 420.
- 88. Liu, P. V., Snyder, J. C., und Enders, J. F., J. exp. Med. 1941: 73, 669.
- 89. Mooser, H., Schweiz. Ztschr. Path. und Bakt. 1943: 6, 463.
- 90. Schweiz. Ztschr. Path. und Bakt. 1944: 7, 358.
- 91. Mooser, H., und Leemann, A., Schweiz. Ztschr. Path. u. Bakt. 1941: 4, 411.
- 92. Otto, R., und Bickhardt, R., Ztschr. Hyg. u. Inf. 1941: 123, 447.
- 93. Dyer et al., Publ. Health Rep. (gegenwärtig nicht zugänglich).
- 94. Zinsser, H., und Castañeda, M. R., J. Exp. Med. 1931: 53, 325.
- 95. Kligler, I. J., und Aschner, Brit. J. Exp. Path. 1934: 15, 337.
- 96. Zinsser, H., und Castañeda, M. R., J. Exp. Med. 1931: 53, 493.
- 97. Varela, G., Parada, M. A., und Ramos, V., Proc. Soc. Exp. Biol. 1932: 30, 206.
- 98. Zinsser, H., und Castañeda, M. R., J. Exp. Med. 1932: 56, 455.
- 99. J. Exp. Med. 1933: 57, 391.
- 100. J. Exp. Med. 1933: 57, 381.
- 101. Bolet. Inst. Hyg. Mexico, 1937: 3, 12.
- 102. Veintemillas, F., J. Imm. 1939: 36, 339.
- 103. Castañeda, M. R., Brit. J. Exp. Path. 1941: 22, 167.
- 104. Harvard Med. Alumni Bul. Suppl. 1940: 15, Nr. 1.
- 105. Findlay, G. M., The Lancet 1941: 241, 659.
- 106. Kligler, I. J., und Olejnik, E., Nature 1943: 152, 627.
- 107. Giroud, P., Arch. Inst. Past. Tunis, 1935: 24, 475.
- 108. Durand, P., und Balozet, L., Arch. Inst. Past. Tunis, 1940: 29, 363.
- 109. Gildemeister, E., und Haagen, E., Dtsche. Med. Wschr. 1940: 878.
- 110. Eyer, H., und Ruska, H., Z. Hyg. 1944: 125, 483.
- 111. Cox, H. R., Science 1941: 94, 399.
- 112. Clavero, G., und Perez Gallardo, F., Trab. Inst. Nac. Sanidad, Madrid, Junio 1943.
- 113. Zozaya, J., J. Inf. Dis. 1930: 46, 18.
- 114. Castañeda, M. R., J. Exp. Med. 1930: 52, 195.
- 115. Lewthwaite und Savoor, S. R., Brit. J. Exp. Path. 1936: 17, 1, 23.
- 116. Monteiro, J. L., C. R. Soc. Biol. 1931: 108, 521.
- 117. a) Findlay, G. M., J. Roy. micr. Soc. 1936: 56, 213.
  - b) Findlay, G. M., und Stern, R. O., J. Path. u. Bakt. 1935: 41, 431.
- 118. Levaditi, C., Bul. Acad. Med. 1937: 118, 278.
- 119. Badger, L. F., Pub. Health Rep. 1933: 48, 507.
- 120. Davis, G. E., und Parker, R. R., Pub. Health Rep. 1934: 49, 423.
- 121. Rumreich et al., Pub. Health Rep. 1931: 46, 463, 470, 1413.
- 122. a) Dyer, R. E., Pub. Health Rep. 1933: 48, 521.
  - b) Parker, R. R., und Davis, G. E., Pub. Health Rep. 1933: 48, 839, 1006.
- 123. Caminopteros, J. C., C. R. Soc. Biol., 1932: 110, 344.
- 124. Nicolle, Ch., Arch. Inst. Past. Tunis, 1935: 24, 409.
- 125. Durand, P., Arch. Inst. Past. Tunis, 1934: 23, 155 (164).

- 126. Castañeda, M. R., Am. J. Path., 1939: 15, 467.
- 127. Durand, P., et Sparrow, H., C. R. Acad. Sci., 1940: 210, 420.
- 128. Giroud, P., und Panthier, R., Ann. Inst. Past. Paris, 1942: 68, 95, 137, 381.
- 129. Olitsky, P. K., J. Am. Med. Ass., 1941: 116, 907.
- 130. Castañeda, M. R., J. Exp. Med. 1934: 60, 119; 62, 289.
- 131. Zinsser, H., und Batchelder, A. P., J. Exp. Med. 1930: 51, 847; 52, 649.
- 132. Zinsser, H., und Castañeda, M. R., J. Exp. Med. 1930, 52, 865.
- 133. Lépine, P., C. R. Soc. Biol. 1932, 110, 442.
- 134. Haagen, E., und Crodel, B., Ztbl. Bakt. Orig. 1944: 151, 307.
- 135. Arkwright, J. A., und Bacot, A., Brit. J. exp. Path. 1923: 4, 70.
- 136. Sikora, H., Z. Hyg., 1942: 124, 250.
- 137. Giroud, P., und Panthier, Bul. Soc. Path. Exot. 1942: 35, Nr. 1-2.
- 138. Eyer, H., et al., Z. Hyg. 1940: 122, 702.
- 139. Pinkerton, H., und Henderson, R. G., J. Am. Med. Ass., 1941: 116, 807.
- 140. a) Gear, J., und Davis, D. H. S., Trans. Roy. Soc. Trop. Med., 1942: 36, 1.
  b) Gear, J., et al., Trans. R. S. Trop. Med. and Hyg. 1942: 36, 95.
- 141. Combiesco, D., et al., C. R. Soc. Biol., 1941: 11, 310; Z. Hyg. 1942: 123, 612.
- 142. Sergent, E., und Horrenberger, R., Arch. Inst. Past. Algérie, 1944: 22, 8.
- 143. Barykine et al., Off. Int. Hyg. Publ. Januar 1938: 30, 326.
- 144. Wohlrab, R., Med. Klinik, 1941: 21, 532.
- 145. Blanc, G., und Baltazard, M., C. R. Acad. Sci., 1938: 207, 547.
- 146. Nicolle, Ch., und Laigret, J., C. R. Acad. Sci. 1935: 201, 372.
- 146. Ronse, M., C. R. Soc. Biol., 1935: 118, 827.
- 147. Mooser, H., Schweiz. Ztschr. Path. u. Bakt., 1943: 6, 47.
- 148. Blanc, G., Arch. Inst. Past. Maroc, 1937: 1, 869.
- 149. Nicolle, Ch., et al., Arch. Inst. Past. Tunis, 1927: 16, 32.
- 150. Nicolle, Ch., Revue d'Imm., 1935: 1, 19.
- 151. Mooser, H., Schweiz. Med. Wschr., 1944: 74, 947.
- 152. Rose, G., Acta Tropica, 1944: 1, 193.
- 153. Fejgin, B., C. R. Soc. Biol., 1936: 123, 37.
- 154. Starzyk, J., C. R. Soc. Biol., 1936: 123, 121.
- 155. Blanc, G., und Baltazard, M., C. R. Acad. Sci., 1937: 204, 1046.
- 156. Nigg, C., J. Inf. Dis. 1935: 57, 252.
- 157. Giroud, P., Bul. Soc. Path. exot. 1938: 31, 245; 1942: 35, 345.
- 158. Castañeda, M. R., J. Exp. Med. 1936: 64, 689, 701.
- 159. Zinsser, H., und Castañeda, M. R., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1932: 29, 840.
- 160. Giroud, P., und Tennenbaum, S., C. R. Soc. Biol., 1937: 125, 698.
- 161. Otto, R., Kolle Wassermann, 3. Aufl. 1930: 8, 1107.
- 162. Wolbach, S. B., J. Am. Ass., 1925: 84, 723.
- 163. Nicholson, F. M., J. exp. Med., 1923: 37, 221.
- 164. Spencer, R. R., und Parker, R. R., Pub. Health Rep., 1926: 41, 1817.
- 165. Durand, P., und Sparrow, H., C. R. Acad. Sci., 1940: 210, 420.
- 166. Giroud, P., und Panthier, R., C. R. Soc. biol., 1941: 135, 308.
- 167. Ann. Inst. Past. Paris, 1942: 68, 381.
- 168. Haas, G. M., und Pinkerton, H., J. Exp. Med., 1936: 64, 601.
- 169. Blanc, G., und Baltazard, M., C. R. Acad. Sci., 1937: 578.
- 170. Otto, R., Fortschritte der Fleckfieberforschung in: Ergebnisse der Hygiene, 1934: Seite 619.
- 171. Weigl, R., und Hertzig, A., Arch. Inst. Past. Tunis, 1933: 22, 321.

#### Résumé.

L'auteur expose l'histoire de la séparation du typhus murin du typhus classique. A l'encontre de l'opinion de NICOLLE et son école (50), il n'y a qu'un typhus murin. Cas échéant typhus murin et typhus classique ne peuvent être différenciés que par des méthodes de laboratoire. Les pétéchies et l'extension des éruptions à la paume des mains et à la plante des pieds, considérées par NICOLLE et ses élèves (19, 66) comme un phénomène spécifique du typhus murin, s'observent plus fréquemment dans le typhus classique que dans la variété murine. Les dénominations : typhus endémique du S. E. des Etats-Unis, typhus mexicain, typhus de Manchourie, « shop typhus » (typhus à puces de Malaisie), forme urbaine du typhus tropical, sont synonymes de l'expression « typhus murin » et doivent être abandonnées.

L'auteur discute l'hypothèse de l'origine murine du typhus classique. A l'encontre de ce qu'affirment NICOLLE et GIROUD (58), R. mooseri se développe aussi bien que R. prowazeki dans le pou ; de même le développement dans la puce ne se prête à aucune différenciation (29, 40, 41).

L'injection par des souches murines et classiques est régulièrement suivie d'une immunité croisée solide (30, 36, 60) et ce ne sont que les essais d'immunisation croisée avec des rickettsies mortes qui ont révélé des différences antigéniques entre les deux souches (60). Ces différences sont d'ordre quantitatif et non pas qualitatif puisque l'application de vaccins suffisamment concentrés est suivie d'une immunité homologue et hétérologue tout à la fois (70, 97, 102, 103). La lésion scrotale du cobaye et la présence de rikkettsies dans les frottis de la tunique vaginale qu'on considérait, au début, comme pathognomoniques des souches murines, se rencontrent aussi à la suite d'une infection avec certaines souches de typhus classique; c'est, en particulier, le cas pour la souche tunisienne de typhus classique de NICOLLE (29, 38). On admet, en général, que les souches classiques ne peuvent être transférées en série sur la souris blanche. D'une façon absolue cela ne se maintient pas non plus. C'est ainsi qu'il a été possible de faire subir à la souche de NICOLLE 22 passages successifs sur la souris blanche (90). L'infection, cependant, restait inapparente. La même souche, accidentellement contaminée par le virus de l'ectromélie infectieuse, a subi 78 passages sur la souris. Les frottis péritonéaux de ces souris renfermaient régulièrement un très grand nombre de rickettsies. Si les souches murines sont fortement pathogènes pour la souris blanche, les souches de typhus classique ne produisent de péritonites mortelles que si l'on a recours à de très fortes doses

de poumon pneumonique, p. e.  $10^{-1}$  de poumon pneumonique, tandis qu'il suffit parfois de  $10^{-10}$  à  $10^{-14}$  d'un poumon pneumonique de souche murine pour provoquer une infection fatale. La différence les deux types de souche est donc aussi a ce point de vue, surtout de nature quantitative. Mais ayant reconnu la régularité de ces différences entre la souche murine et classique — soit protection hétérologue par vaccin, phénomène scrotal du cobaye, pathogénie pour la souris blanche, possibilité de passage en série sur la souris blanche et le rat — elles doivent être considérées malgré leur caractère purement quantitatif comme spécifiques. Cette spécificité se manifeste donc surtout par les différences du degré de la pathogénie et de l'activité sérologique. La conception que le typhus classique dérive de la variété murine, restera une hypothèse aussi longtemps que la transformation d'une souche murine dans le type classique n'aura pas été réalisée au laboratoire.

La découverte du typhus murin n'a pas seulement incité les recherches sur le typhus, mais a contribué dans une large mesure à l'entreprise d'étude de toutes les autres maladies à rickettsies. Une abondante littérature parue depuis 1931 en fait preuve, mais une grande partie de ces publications se limite à la description de faits déjà publiés au Mexique et aux U. S. A. L'activité que reflète la littérature sur l'étude expérimentale du typhus et des maladies apparentées est due au fait que les souches murines offrent une occasion idéale pour l'étude du microorganisme responsable des maladies à rickettsies (8 b, 8 c). La discussion autour de la signification des « corps à rickettsies » est devenu superflue depuis que les frottis péritonéaux ont révélé les rickettsies aussi bien dans les rickettsioses à tiques (116, 123, 140) que dans le tsutsugamushi (115). La porte pour la production de vaccins en grand fut dorénavant largement ouverte. Ce fut au cours des études sur le typhus au Mexique que la fameuse hypothèse de NICOLLE sur le rôle de l'infection humaine inapparente pour la conservation de l'agent du typhus pendant les périodes interépidémiques, a pu être écartée (43). Ceux qui rejettent l'hypothèse de l'origine murine du typhus classique (29) ont, aujourd'hui, le choix entre l'hypothèse de ZINSSER (11, 21) — rechûtes tardives chez l'homme — et l'hypothèse des auteurs polonais (153, 154) — transmission de l'infection par les excréments desséchés de pou. Comme la longévité des puces n'est pas influencée par l'invasion de son intestin par R. prowazeki, il est possible que les puces jouent un rôle dans la conservation du germe typhique en dehors du corps humain. Beaucoup d'auteurs considèrent les rickettsies comme des virus, d'autres leur assignent une position intermédiaire entre les virus et les bactéries, tandis que pour d'autres encore (8 c, 38) il n'y a pas le moindre doute que les rickettsies soient de vraies bactéries dont l'existence, comme celle des symbiontes des arthropodes, dépend étroitement de la présence de cellules vivantes.

### Summary.

The history of the separation of murine typhus from classic epidemic typhus is presented. Contrary to the opinion of NICOLLE and his school (50) there is only one murine typhus. A differential diagnosis between murine typhus and classic typhus in a given case can only be made by laboratory methods. Petechiae as well as the extension of the rash to the palms of the hands and the soles of the feet considered by NICOLLE and his pupils (19, 66) as specific phenomena of murine typhus are more frequently observed in classic typhus than in the murine variety. The terms "Endemic Typhus of the Southeastern US", "Mexican Typhus", "Manchurian Typhus", "Shop Typhus" or "Urban Form of Tropical Typhus" are synonymous with the term murine typhus and should be dropped.

The hypothesis of the murine origin of classic typhus is discussed. Contrary to the claims of NICOLLE and GIROUD (58) R. mooseri develops in Pediculus exactly as does R. prowazeki and there is no difference between the two with respect to their multiplication in fleas (29, 40, 41). There is regular and solid postinfectious cross-immunity between murine strains and strains of classic typhus (30, 36, 60). Antigenic differences between the two types of strains have, however, been disclosed by cross-immunisation experiments with dead Rickettsiae (60). These differences are quantitative, not qualitative because with sufficiently concentrated vaccines not only homologous but also heterologous immunisation can be obtained (70, 97, 102, 103). The scrotal lesion of the guinea pig and the presence of Rickettsiae in smears from the tunica vaginalis at first considered pathognomonic for murine strains can also be observed in some strains of classic typhus. This holds true especially for Nicolle's Tunisian strain of classic typhus (29, 38). It has generally been accepted that strains of classic typhus cannot be transferred in series in white mice. This does not hold true either for all strains of classic typhus. NICOLLE's strain for instance has been transferred through 22 consecutive white mice (90). The infections were, however, inapparent. The same strain accidentally contaminated with the virus of infectious ectromelia ran through 86 consecutive mouse transfers (90). Peritoneal smears from these mice regularly showed very large numbers of Rickettsiae. Whereas murine strains are very pathogenic for white mice, strains of classic typhus cause a lethal rickettsial peritonitis only when a very heavy dose of a pneumonic lung is inoculated, for instance 10<sup>-1</sup> of

a lung, whereas 10<sup>-10</sup>-10<sup>-14</sup> of a pneumonic lung of the murine strain may still cause a fatal infection. The differences between the two types of strains are therefore merely quantitative also in this respect. Since, however, these quantitative differences between murine and classic strains—heterologous protection with vaccines, scrotal phenomenon in the guinea pig, pathogenicity for white mice, serial transfer in white mice and rats—are regularly observed, they must be deemed specific. This specificity therefore is manifested by the disproportionality which the two types of strains exhibit with respect to their pathogenicity and serological activity. The assumption that classic typhus derives from the murine variety remains a hypothesis as long as artificial conversion of the murine type of strain into the classic type has not been accomplished in the laboratory.

The discovery of murine typhus has given a great impetus not only to research in typhus but also to the study of the other rickettsial diseases. A very abundant literature has appeared on the subject since 1931. A good deal thereof has brought forth scarcely more than redescriptions of what had already been published in Mexico and in the United States of America. The unexpected activity in experimental research in typhus and related diseases was due to the fact that murine strains offer ideal opportunities for the study of the causative organism of a rickettsial disease (8 b, 8 c). The controversy about the significance of the "rickettsia bodies" could definitely be closed as the peritoneal smear permitted the demonstration of the causative agent also in the tick born rickettsioses (116, 123, 140) as well as in tsutsugamushi (115). The way was such opened for large scale production of preventive vaccines. It was in the course of the studies on typhus in Mexico that NICOLLE's famous hypothesis of the role of inapparent human infections for the preservation of the agent of typhus during the interepidemic period could first be disproved (43). Those who reject the hypothesis of the murine origin of classic typhus (29) have now the choice between ZINSSER's hypothesis (11, 21) of late relapses in man and the assumption of Polish authors (153, 154) that dried feces of lice carry the infection over the interepidemic periods. Since the span of life of Pulex is not affected by the invasion of its gut with Rickettsia prowazeki, fleas may play a role in the preservation of the germ of typhus outside of the human body. Many authors classify the Rickettsiae among the viruses, others assign them a position intermediate between the viruses and the bacteria. There is no doubt in the mind of other authors (8 c, 38) that the Rickettsiae are true bacteria, which, like the intracellular symbionts of the arthropods, are strictly dependent on living cells for their existence.