

Das epidemische murine Fleckfieber und das klassische Fleckfieber in Mexiko

Objekttyp: **Chapter**

Zeitschrift: **Acta Tropica**

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

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

PDF erstellt am: **23.07.2024**

Nutzungsbedingungen

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

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

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

Haftungsausschluss

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

lente 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 Scrotalphenomen 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 Scrotalphenomen 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 Gering-schätzung 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 Scrotalphenomen des Meerschweinchens als sicheres Erkennungszeichen eines gegebenen Stammes. Das Scrotalphenomen 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 Scrotalphenomen 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 Scrotalphenomen 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 Scrotalphenomen 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 Scrotalphenomen 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 Scrotalphenomen 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 Scrotal-phaenomen 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 Scrotalphenomens 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 Scrotalphenomen 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 Phänomen 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. Die *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 Meerschweinchen das Scrotalphenomen 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 handelt 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, VARELA 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 Fremdwirtszycclus 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 hochempfindlichen 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 «Dissoziante», 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.