

(Aus der Abteilung für experimentelle Medizin des Bakteriologischen Institutes zu Kiew. — Vorstand: Prof. A. A. Krontowski.)

Beiträge zur experimentellen Pathologie des Fleckfiebers*).

II. Über pathologisch-histologische Veränderungen in den Organen des Fleckfiebermeerschweinchen**).

Von

Dr. I. W. Hach,

Assistent am Institut.

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. September 1924.)

Wie die Untersuchungen von *Bauer, Löwy, Otto u. Dietrich, Ceelen, Doerr* und *Kirschner, Dawydowski* u. a. gezeigt haben, ist das experimentelle Fleckfieber bei Meerschweinchen morphologisch durch typische pathologisch-histologische Veränderungen, die ihrem Wesen nach den bei der natürlichen Erkrankung der Menschen beobachteten völlig entsprechen, gekennzeichnet. Obwohl seit dem Erscheinen der genannten Arbeiten ziemlich viel Zeit vergangen ist, können diese Veränderungen als bis zu einem gewissen Grade erforscht nur seitens ihrer Morphologie betrachtet werden (*Ceelen, Wolbach, Todd und Palfrey, Dawydowski*), während andere, für das Verständnis der Entstehungsweise des Fleckfiebers sehr wichtige Fragen über den Gang der Entwicklung der morphologischen Veränderungen, ihre Beziehungen zu anderen Erscheinungen der Fleckfieberinfektion usw. noch bis jetzt ungeklärt geblieben sind.

Bezüglich der Frage über den Zeitpunkt des Auftretens pathologisch-histologischer Veränderungen im Vergleich zum Auftreten des Fieberanfalls gibt es noch große Meinungsverschiedenheiten. In den Versuchen von *Doerr* und *Kirschner* konnten diese Veränderungen zu gleicher Zeit mit dem Anstieg der Temperatur nachgewiesen werden. — *Barykin* und *Dawydowski* aber meinen auf Grund der Erforschung ihres Materials, daß sie nicht eher als am 4. bis 5. Fiebertag aufgefunden werden können. *Wolbach, Todd* und *Palfrey* haben in den ersten 24 Stunden des Fieberanstiegs bei einem zu dieser Zeit untersuchten Meerschweinchen nur Gefäßschädigungen ohne „Fleckfieberknötchen“-Bildung beobachtet. Wie es scheint sind alle Autoren darüber einig, daß die pathologisch-histologischen Veränderungen eine volle Rückbildung erst nach einer ziemlich langen Zeit [nicht

*) Die Mitteilung I erschien in der Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 104. 319. 1925.

**) Bericht auf der IV. Allukrainischen Bakteriologentagung, 17. bis 21. IV. 1924 zu Kiew.

weniger als 5—14 Tagen*)] nach dem Fieberabfall erfahren [Ritz, Doerr und Kirschner, Barykin, Dawydowski^{5b)} **)]. Was aber die Stärke und die Anzahl der pathologisch-histologischen Veränderungen bei Meerschweinchen betrifft, so können sie nach einigen Autoren (Ceelen, Dawydowski u. a.) in dieser Beziehung diejenige, welche bei Menschen vorgefunden werden, übertreffen; in den Versuchen der Mehrzahl der Autoren blieben jene pathologischen Veränderungen hinter diesen zurück. Die Verteilung der Veränderungen auf die verschiedenen Organe und Systeme erwies sich als verschieden in den Versuchen verschiedener Autoren. Während Ceelen, Otto und Dietrich, Doerr und Kirschner, Barykin u. a. eine volle Übereinstimmung mit den Verhältnissen bei Menschen beobachteten, waren die histologischen Befunde in den Organen der von Dawydowski untersuchten Meerschweinchen ganz anders verteilt, so daß das verlängerte Mark wenig und die Nebennieren und das autonome Nervensystem gar nicht befallen waren. Die Frage über den Zusammenhang der pathologisch-histologischen Veränderungen mit dem Fieberanfall ist auch keineswegs geklärt. Dawydowski^{5a, b)} meint, daß die Stärke des Fieberanfalls ebenso wie sein Auftreten selbst von der Lokalisierung der Veränderungen in den thermoregulatorischen Zentren abhängig sei, wobei in Fällen, wo organische Schädigungen in letzteren ganz fehlen, oder auch im Gegenteil, zu stark entwickelt sind, der Fieberanfall atypisch werden oder auch gänzlich fehlen kann. Oltisky^{14a, b)} hat bei Meerschweinchen, welche mit Filtraten der virulenten Fleckfieberorgane geimpft wurden und nicht die Zeichen eines Fieberanfalls aufwiesen, das Auftreten typischer pathologisch-histologischer Veränderungen beobachtet; die überwiegende Mehrzahl dieser Tiere wiesen auch keine Immunität einer nachfolgenden Infektion gegenüber auf. Doerr und Kirschner konnten keine pathologisch-histologische Veränderungen im Gehirn von 12 Meerschweinchen nachweisen, welche einen kennzeichnenden Fieberanfall aufwiesen und bei Passagen zweifellos positive Resultate ergaben. Breinl und Singer konnten keine kennzeichnenden histologischen Veränderungen im Zentralnervensystem von Meerschweinchen, welche, ihrer Meinung nach, eine unsichtbare Fleckfieberinfektion durchgemacht hatten, nachweisen.

Auf diese Weise sind auch die am besten erforschten Fragen 1. über den Zeitpunkt des Auftretens pathologisch-histologischer Veränderungen im Vergleich zum Auftreten des Fiebers, 2. über die Stärke und die Anzahl dieser Veränderungen bei Meerschweinchen und 3. über deren Verteilung auf die verschiedenen Organe bei diesen Tieren — noch weit von ihrer Lösung entfernt. Eine Reihe anderer Fragen erschienen entweder kaum berührt — z. B. die Frage über das Wesen und die Art der Beziehungen zwischen pathologisch-histologischen Veränderungen und den übrigen Äußerungen der Fleckfieberinfektion — oder auch noch ganz dunkel — so die Frage über die Abhängigkeit der histologischen Veränderungen von den wechselnden Eigenschaften des Fleckfiebervirus und den individuellen Besonderheiten des infizierten

*) Dawydowski spricht die Vermutung aus, daß die Rückbildung der pathologisch-histologischen Veränderungen bis 3 Wochen nach dem Fieberanfall dauert.

**) Nach den Angaben von Wolbach, Todd und Palfrey bleibt das Gehirn der Meerschweinchen — 3 und nach denjenigen von Weil und Breinl — 7 Tage lang nach dem Temperaturabfall virulent. In den Versuchen von Doerr und Pick erwies sich das Gehirn von einem Meerschweinchen, welches 5 Tage nach dem Fieberabfall getötet wurde, als avirulent.

Tieres und einige andere. Eine ziemlich — und nicht nur praktisch — wichtige Frage über den Zeitpunkt, wo die pathologisch-histologischen Erscheinungen den Höhepunkt ihrer Entwicklung erlangen — ist, so viel ich weiß, bloß von *Doerr* und *Kirschner* berührt worden, welche die stärksten Veränderungen am 9.—13. Tage nach der Impfung (am 3.—7. [?] Tage des Fieberanfalls) beobachtet hatten.

Alle diese Fragen sind von erheblicher Wichtigkeit und ihre Lösung in diesem oder jenem Sinne wird zweifellos eine Reihe neuer Angaben liefern, welche zugleich mit anderen derartigen Tatsachen zur wissenschaftlichen Begründung der Lehre über die experimentelle und vergleichende Pathologie des Fleckfiebers dienen werden. Eine überzeugende Lösung dieser Fragen kann, meines Erachtens nach, nur dann erreicht werden, wenn sie an einem mannigfaltigen, besonders gewählten und dabei genügend zahlreichem Material untersucht werden. Diese Forderung gilt besonders für die Erforschung des Zusammenhangs zwischen dem Fieberanfall und den übrigen feststellbaren Erscheinungen der Fleckfieberinfektion, der Beeinflußbarkeit dieser Veränderungen durch die Besonderheiten verschiedener Stämme des Fleckfiebervirus oder durch die individuellen Eigenschaften des erkrankten Tieres u. dgl. mehr, da man gerade in diesen Fällen befürchten muß, daß Zufälligkeiten die entsprechenden Schlußfolgerungen in hohem Maße beeinflussen können.

Im Zusammenhang damit habe ich mir als eine der ersten Aufgaben bei den über 4 Jahre sich hinziehenden Untersuchungen über die experimentelle und vergleichende Pathologie des Fleckfiebers, die der Aufsuchung eines solchen Materials gestellt, bei dem man hoffen könnte, daß eine erfolgreiche Erforschung einiger von den oben erwähnten Fragen — in erster Linie die Frage über die Beziehungen zwischen den pathologisch-histologischen Veränderungen und dem Fieberanfall, ebenso wie über deren Abhängigkeit von den verschiedenen Eigenschaften des Versuchstiers und des Fleckfiebervirus selbst — ermöglicht werden kann. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen im folgenden dargestellt werden.

Als Untersuchungsmaterial dienten mir 433 Meerschweinchen, welche mit 13 Stämmen des Fleckfiebervirus, erhalten durch Einimpfungen vom Blute von 11 Fleckfieberkranken und von Gehirn, entnommen an 2 Menschenleichen 12—47 St. nach dem Tode, infiziert wurden. Diese Stämme stammten von 4 verschiedenen Anstiegen der Epidemiewelle in Kiew aus den Jahren 1920 bis 1924 und haben auch als Ausgangsmaterial zu teils schon erschienenen, speziellen Arbeiten über das Fleckfieber, welche von *Krontowski* und *mir* ausgeführt wurden*),

*) *Krontowski* und *Hach*, 1. Kiewsches med. Journ. 1922, Nr. 1. 2. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 5. 3. Verhandl. der I. Allruss. Pathologentagung zu Leningrad 1923. 4. Wratsch. Diel. 1924, Nr. 1—2. 5. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 36.

gedient. Bei Passageimpfungen unserer Stämme wurde im Mittel in 97% ein Erfolg erzielt, wobei die überwiegende Mehrzahl der Tiere als Regel eine scharf ausgesprochene Fieberkurve ergab. Die Inkubationsperiode war bei 70% der erkrankten Meerschweinchen 6—10 Tage, die Dauer des Fieberanfalls war bei 74,3% der Tiere gleich 7—12 Tage. Kein einziges von unseren Tieren ist der reinen nicht komplizierten Fleckfieberinfektion erlegen [ausführliche Angaben s. Hach^{10a, b}]).

Für die in der vorliegenden Arbeit gestellte Aufgabe wurden ausgewählt und einer im Einzelnen durchgeführten Untersuchung unterworfen: 47 Meerschweinchen, die 1. von 9 verschiedenen Virusstämmen infiziert wurden; 2. zu verschiedenen Zeitpunkten (1—11 Tage) des Fieberanfalls und ebenfalls nach verschieden langer Zeitfrist (1—25 Tage) nach dem Fieberabfall getötet wurden und 3. ein Fieberanfall von verschiedener Stärke und Dauer, dem bei einzelnen Tieren eine Inkubationszeit von verschiedener, bald außerordentlich langer oder auch kurzer Dauer vorausging, durchgemacht hatten. Zur Erforschung einiger in der vorliegenden Mitteilung berührter Fragen wurden auch die Befunde der laufenden pathologisch-histologischen Kontrolle unserer Stämme, wobei Organe (gewöhnlich Gehirn, Leber, Niere, Herz und Nebenniere) von 17 anderen Meerschweinchen untersucht waren, verwendet.

Einer ausführlichen pathologisch-histologischen Untersuchung von den erwähnten 47 Meerschweinchen wurden unterzogen: verschiedene Abschnitte des Gehirns (die Großhirnrinde, das Ammonshorn, der Hirnstamm, das Kleinhirn, das verlängerte Mark —, der Boden des 4. Ventrikels und tieferliegende Abschnitte —, das Rückenmark— die Hals- und Lendenausschwellungen), das Herz, die Milz, die Leber, die Nieren, die Nebennieren, die Hoden, die Eierstöcke, der Samenleiter, der Uterus, die Harnblase, die Bauchspeicheldrüse, der Dünnd- und Dickdarm, die peripheren Nerven (für gewöhnlich der N. ischiadicus), die quergestreifte Muskulatur und die Haut (des Ohres oder des Scrotums). Im ganzen wurden bis jetzt 501 Organe (aus jedem Organ 12—20 Schnitte) genau untersucht. Die Organstückchen wurden in der Regel in 10 proz. Alkohol-Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet; die Schnitte wurden gewöhnlich 8 μ dünn geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt (hauptsächlich wurde das Weigertsche Eisenhämatoxylin gebraucht).

Die pathologisch-histologischen Veränderungen — die bei den untersuchten Meerschweinchen immer aus ganz typischen, herdweise auftretenden Gefäßbeschädigungen, hauptsächlich der Capillaren und Präcapillaren — und aus typischen „Fleckfieberknötchen“ (Ceelen, Wolbach, Todd und Palfrey, Dawydowski) bestanden — erwiesen sich der Anzahl, mit der sie in diesem oder jenem Organ anzutreffen waren, ebenfalls wie in ihrer Größe nach, die sie zur Zeit der stärksten Entwicklung erreichten, bei den überwiegenden Mehrzahl der Tiere als gleichartig. Im Großhirn, wo die Mehrzahl der Veränderungen (s. unten) anzutreffen war, gelang es zu dieser Zeit in jedem durch das ganze Hirn im Gebiete der großen subcorticalen Kerne durchgeführten — sowohl das Palon und die Basis enthaltenden Schnitt —, 3—4 „Fleckfieberknötchen“ und ebensoviel typische Veränderungen der größeren Gefäße, die entweder nur allein die Intima oder auch die ganze Gefäßwand betrafen, nachzuweisen (vgl. Doerr und Kirschner); in diesem letzteren Fall neben gewöhnlich anzutreffenden Veränderungen, — einer herdweisen Nekrose mit Endothelwucherung war fast immer eine herdweise Anhäufung, meistens von lymphoiden Zellen auf dem entsprechenden sektorartigen Abschnitt der Peripherie des Gefäßes anzutreffen. In anderen Organen waren in typischen Fällen die morphologischen Veränderungen seltener anzutreffen (s. unten).

Jedes wohlgebildete „Knötchen“ im Hirn (in Schnitten, welche seine Mitte treffen), bestand in typischen Fällen aus 60—80 Zellen und hatte im Durchmesser 60—70 μ (s. Abb. 4); in anderen Organen wohl infolge eines anderen Baues (und Festigkeit?) waren die „Knötchen“ in der Regel etwas kleiner.

Die Untersuchung meines Materials erlaubte mir vor allem festzustellen, daß in den Organen ausnahmslos aller Meerschweinchen, die einen einigermaßen deutlich ausgesprochenen und regelmäßigen Fieberanfall — ganz unabhängig von der Fieberhöhe — durchgemacht hatten, die Anwesenheit typischer pathologisch-histologischer Veränderungen immer nachgewiesen werden konnte. In den Fällen, wo ein besonders leichter Fieberanfall beobachtet wurde (Abb. 8 u. 9), stellten diese Veränderungen deutliche Unterschiede im Vergleich zu den gewöhnlich beobachteten — betreffs der Stärke, der Anzahl und der Verteilung auf verschiedene Organe dar (s. u.).

Zur Erforschung der Frage über den Zeitpunkt des Erscheinens der ersten pathologisch-histologischen Veränderungen, deren höchster Entwicklung und deren völliger Rückbildung, bezogen auf entsprechende Stufen des Fieberverlaufes, wurde von mir das ganze bis jetzt untersuchte Material (47 systematisch untersuchte Meerschweinchen und 17 teilweise) benutzt.

Aus der Zahl der 7 Meerschweinchen, die in der frühesten Periode des Fieberanfalls (12—80 St. nach dem Temperaturanstieg) getötet wurden, waren die Meerschweinchen Nr. 170 („K_{IX}“), Nr. 84 („I_{XIII}“) und Nr. 270 („A_{IX}“) 12—36 St. nach dem Fieberbeginn getötet; in den Organen jedes dieser Meerschweinchen konnten typische pathologisch-histologische Veränderungen ohne besondere Mühe nachgewiesen werden; sie bestanden aus typischen herdförmigen Schädigungen der Gefäße und aus wohl ausgebildeten „Fleckfieberknötchen“.

Meerschweinchen Nr. 170 wurde ungefähr 12 Stunden nach Auftreten des Fieberanfalles (folgend auf eine 7 Tage lange Inkubation) getötet (Abb. 1). Im Gehirn (Hemisphärenrinde, Ammonshorn, Hirnstamm, verlängertes Mark) konnte man in jedem Schnitt typische Veränderungen der Präcapillaren und der Capillaren nachweisen, wobei bei diesen letzteren nicht selten schon verstopfende Zellthromben sich gebildet hatten; in jedem 2. bis 3. Schnitt gelang es, um die befallenen Capillaren die Anwesenheit der „Fleckfieberknötchen“ in den ersten Entwicklungsstadien nachzuweisen; im verlängerten Mark waren die „Knötchen“ in der Regel schwächer entwickelt als in anderen Gehirnteilen (Abb. 2). Im Herzen wurden neben typischen Gefäßveränderungen öfters auch wohlgeformte „Knötchen“ angetroffen (Abb. 3). In der Leber und (besonders) in der Nierenrinde fanden sich fast in jedem Schnitt geformte „Knötchen“; Veränderungen an größeren Gefäßen fanden sich in der Niere seltener, als in anderen Organen. In der Marksubstanz der Nebenniere konnte man manchmal kleine Anhäufungen von Zellen von lymphoiden Charakter neben den befallenen Capillaren („Knötchen“?) beobachten.

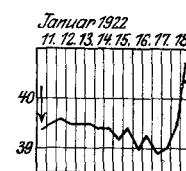


Abb. 1. Temperaturkurve vom Meerschweinchen Nr. 170 („K“ IX.) (s. Abb. 2 und 3).

Bei den Meerschweinchen Nr. 84 und 270, die 36 St. nach Beginn des Fieberanfalls getötet waren, fanden sich histologische Veränderungen, welche den eben beschriebenen ganz ähnlich waren, mit dem Unterschied, daß im Gehirn des Meerschweinchens Nr. 270 schon ganz ausgebildete „Knötchen“ (Abb. 4), die ich im Gehirn des Tieres Nr. 84 nicht nachweisen konnte, anzutreffen waren.

Beim Tiere Nr. 277 („A_X“), welches ungefähr 82 St. nach Beginn des Fieberanfalls getötet wurde, waren die pathologisch-histologischen Veränderungen so scharf ausgesprochen und fanden sich in solcher Anzahl, daß sie das Höchstmaß dessen, was ich überhaupt bei allen von mir untersuchten Meerschweinchen zu beobachten Gelegenheit hatte, fast erreichten; zugleich mit wohl ausgebildeten Veränderungen konnte man in den Organen dieses Tieres auch solche in früheren Entwicklungsstadien antreffen.

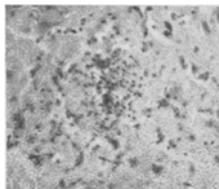


Abb. 2. Ein „Fleckfieberknötchen“ am Beginn der Entwicklung um eine, in typischer Weise veränderte (mit Zellthrombenbildung) Capillare. Schnitt aus dem verlängerten Mark des Meerschweinchen Nr. 170, welches 12 Stunden nach dem Beginn des Fieberanfalls getötet wurde. Zeiss Apochr. 4 mm. Projektionsok. Nr. 4.

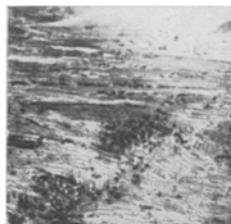


Abb. 3. Ein wohl ausgebildetes „Fleckfieberknötchen“ im Myokard vom Meerschweinchen Nr. 170, 12 Stunden nach Beginn des Fieberanfalls getötet. Zeiss Apochr. 4 mm. Projektionsok. Nr. 4.

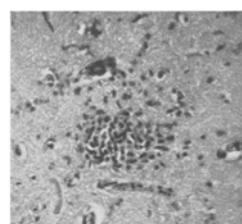


Abb. 4. Ein wohl ausgebildetes „Fleckfieberknötchen“ im Ammonshorn vom Meerschweinchen Nr. 270 („A“ IX), 36 Stunden nach Beginn des Fieberanfalls. Zeiss Apochr. 4 mm. Projektionsok. Nr. 4.

In späteren Perioden des Fieberanfalls (5. bis 11. Tag) wurden 16 Meerschweinchen (Nr. 49, 81, 83, 117, 268, 381, 26, 402, 388, 289, 312, 310, 339, 379, 124 und 340) untersucht und nach dem Fieberabfall (1—25 Tage) 24 Meerschweinchen (Nr. 37, 131, 261, 304, 380, 385, 387, 120, 244, 24, 158, 313, 115, 149, 348, 101, 228, 140, 22, 169, 138, 127, 136 und 125). In den Organen von Meerschweinchen, welche am 5. bis 8. Tage des Fieberanfalls getötet wurden, waren die typischen pathologisch-histologischen Veränderungen im Mittel stärker ausgesprochen und fanden sich öfter als bei den Tieren, welche in einem früheren Zeitabschnitt getötet wurden. Beim Vergleiche der Veränderungen in den Organen von Meerschweinchen, welche am 9. bis 11. Tage des Fieberanfalls getötet wurden, mit denen bei Meerschweinchen, welche am 7. bis 8. Tage zur Untersuchung kamen, gelang es nicht, einen einigermaßen deutlichen Unterschied festzustellen. Die histologischen Veränderungen beim Meerschweinchen Nr. 26 („E_{III}“)

und Nr. 312 („A_{XVIII}“), welche am 7. und 8. Fiebertage getötet wurden, unterschieden sich in keiner Weise vom typischen Bilde der stärksten Veränderungen, die überhaupt bei den untersuchten Meerschweinchen beobachtet wurden. Am schärfsten ausgesprochene Veränderungen, die sehr an solche beim Menschen erinnerten, wurden beim Meerschweinchen Nr. 340 („A_{XXIII}“ — Abb. 5 u. 6) untersucht am 11. Anfallstag — angetroffen; aber bei allen anderen Tieren, welche zu entsprechenden Zeitpunkten getötet wurden, waren die Veränderungen nicht von denen bei Meerschweinchen Nr. 26 und 312 verschieden, darum, meine ich, muß die außerordentliche Stärke und große Anzahl der Veränderungen beim Tiere Nr. 340 den individuellen Eigenschaften des Tieres selbst zugeschrieben werden (s. unten).

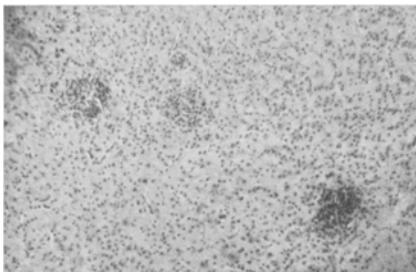


Abb. 5. Drei scharf ausgesprochene „Fleckfieberknötchen“ in einem Gesichtsfeld. Schnitt durch den Großhirnstamm vom Meerschweinchen Nr. 340 („A“ XXIII), bei welchem die stärksten Veränderungen beobachtet wurden.
Zeiss AA. Ok. 4.

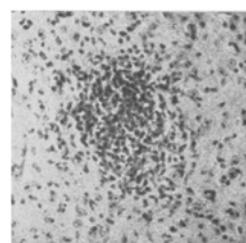


Abb. 6. Ein für Meerschweinchen ausnahmsweise scharf ausgesprochenes „Fleckfieberknötchen“. Eins der drei „Knötchen“ der Abb. 5. Zeiss Apochr. 4 mm. Projektionsok. 4.

Veränderungen von gleicher Stärke und Anzahl, wie die am 7. bis 11. Anfallstage nachgewiesenen, waren auch in Organen von Meerschweinchen, welche am 1. bis 4. Tage nach Fieberabfall getötet waren, anzutreffen. Gegen Ende der ersten fieberfreien Woche konnte man das Bild einer Rückbildung der pathologisch-histologischen Befunde beobachten. Zu dieser Zeit nahm ihre Zahl deutlich ab und in der Mehrzahl der noch erhaltenen waren zweifellose Rückbildungszeichen bemerkbar, welche besonders deutlich in den „Fleckfieberknötchen“ ausgesprochen waren und in einer Auflockerung und, wenn man so sagen darf, in einem „Auseinanderfließen“ der letzten [vgl. Dawydowski^{5b}] bestanden, infolgedessen haben zuweilen die „Knötchen“ zu dieser Zeit viel größere Ausdehnung. Ebenso waren auch in den das „Knötchen“ bildenden Zellen selbst rückgängige Erscheinungen zu beobachten, welche darin bestanden, daß die Kerne ihre Fähigkeit, sich in typischer Weise mit Hämatoxylin zu färben, verloren und entweder außerordentlich blaß erschienen oder auch, umgekehrt, das Aus-

sehen von starkgefärbten, unregelmäßigen Klümpchen bekamen. Die Rückbildung der histologischen Veränderungen war gegen Ende der 2. Woche noch deutlicher ausgesprochen; gegen Ende der 3. Woche und die Mitte der 4. fieberfreien Woche waren diese Veränderungen in der Regel 3—4 mal schwächer als zur Zeit der stärksten Entwicklung, aber noch am 25. fieberfreien Tage konnte ihre Anwesenheit ohne besondere Mühe nachgewiesen werden.

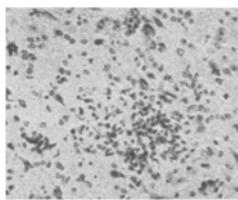
In der Zeitspanne zwischen dem 7. Tage des Fieberanfalls und dem 4. Tage der fieberfreien Periode, also zur Zeit der stärksten Entwicklung der Veränderungen, gelang es mir in der Regel, neben wohl ausgebildeten Veränderungen auch die Anwesenheit von „Fleckfieberknötchen“ und anderen typischen Veränderungen in früheren Entwicklungsstufen,

bestehend aus ihrer Ausdehnung nach kleinen, typischen, herdweisen Gefäßveränderungen hauptsächlich in der Form kleiner herdweise auftretender Nekrosen mit Endothelwucherung, mit zahlreichen Mitosen, ebenso wie aus sich bildenden „Knötchen“ in der Form lockerer Anhäufungen einer kleinen Anzahl lymphoider Zellen, mit gut färbbaren Kernen, um in typischer Weise veränderte Capillaren vorzufinden. Ihre Anzahl zu dieser Zeit war bedeutend kleiner als während der früheren Stadien des Fieberanfalls. Vom Ende der ersten fieberfreien Woche gelang es mir kein einziges Mal, die Anwesenheit von fortschreitenden Veränderungen festzustellen, während aber noch am 19. bis 25. Tage nach dem Fieberabfall (zu einer späteren Zeit

Abb. 7. Ein „Fleckfieberknötchen“ ohne scharf ausgesprochene Rückbildungszeichen im Gehirn vom Meerschweinchen Nr. 125 („K“ III), welches am 25. Tage nach dem Fieberabfall getötet wurde. Daneben eine Capillare mit Zellthrombus. Zeiss Apochr. 4 mm. Projektionsok. 4.

habe ich bis jetzt noch keine Untersuchungen ausgeführt) in vielen Organen, besonders aber im Hirnstamm typische Veränderungen ohne einigermaßen scharfe Rückbildungszeichen nachgewiesen werden (Abb. 7).

Auf Grund der angeführten Tatsachen muß anerkannt werden, daß das erste Auftreten von pathologisch-histologischen Veränderungen bei *Fleckfiebermeerschweinchen* nicht mit den Beginn des Fieberanfalls zusammenfällt, sondern in der Zeit der klinischen Inkubationsperiode stattfindet. Das Vorhandensein von wohl ausgebildeten „Fleckfieberknötchen“ in den Organen von Meerschweinchen, welche 12—36 St. nach Ausbruch des Fiebers (Nr. 170, 84, 270) getötet wurden, spricht, meiner Ansicht nach dafür, daß zwischen dem Beginn des pathologisch-histologischen Vorganges und dem Auftreten des Fiebers eine ziemlich lange Zeit, die kaum nach Stunden bemessen werden kann, vergeht. In der ersten Hälfte des Fieberanfalls geht eine allmähliche Steigerung der pathologisch-histologischen Veränderungen vor sich, diese Verände-



rungen erreichen ihren Höhepunkt in der zweiten Hälfte der Fieberperiode und bleiben weiterhin während der ganzen übrigen Fieberzeit, ebenso wie in den ersten 3—4 fieberfreien Tagen auf derselben Höhe; des weiteren findet nur eine Rückbildung der Veränderungen statt; sie zieht sich aber in die Länge, indem sie im Laufe der nächsten 3 Wochen noch nicht abgeschlossen ist, so daß noch am 25. Tage nach Fieberabfall in den Organen solcher Meerschweinchen das Vorhandensein frisch aussehender „Fleckfieberknötchen“ und anderer typischer Veränderungen nachgewiesen werden konnte. Zur Zeit, wo die stärksten Veränderungen vorhanden sind, geht augenscheinlich immer das Auftreten frischer Herde vor sich, aber in einer so geringen Anzahl, daß das Gesamtbild der Veränderungen in der erwähnten Zeit dadurch nicht einigermaßen deutlich verändert wird.

Die höchst wichtige Frage über den Ursprung frischer Veränderungen, die lange Zeit nach Temperaturabfall beobachtet wurden, kann auf Grund des uns zur Verfügung stehenden Tatsachenmaterials nicht auf überzeugende Weise geklärt werden, aber in Zusammenhang damit, daß eine derartige Erscheinung zumindesten an meinem Material am häufigsten im Gehirn beobachtet wird, wo selbst auch das Vorhandensein frischer Veränderungen in späteren Zeiten des Fieberanfalls festzustellen war, erscheint mir die Vermutung, daß gerade diese spät auftretenden Herde auch der Rückbildung später anheimfallen, nicht unwahrscheinlich. Zu einer begründeten Lösung dieser Frage sind aber natürlich weitere Beobachtungen notwendig.

Bei zweien in den ersten 12—36 St. der Fieberzeit untersuchten Meerschweinchen (Nr. 170 und 84) konnte man feststellen, daß in allen Abschnitten des Gehirns die pathologisch-histologischen Veränderungen in früheren Entwicklungsstadien sich befanden als in den übrigen Organen, aber auf Grund zweier Beobachtungen kann auch diese Tatsache nicht als bewiesen gelten. Über den Zeitpunkt des Auftretens der ersten histologischen Veränderungen im Laufe der Fleckfieberinfektion habe ich eine Reihe besonderer Versuche, die in einer besonderen Mitteilung besprochen werden, angestellt.

Obwohl zwischen den verschiedenen Entwicklungsstadien der pathologisch-histologischen Veränderungen und dem Fieberanfall es kein zeitliches Zusammentreffen gibt (der pathologisch-histologische Prozeß beginnt, meines Erachtens nach, vor dem Fieberanfall und endet nicht mit dem Abfall der Temperatur), wird doch stets zwischen diesen beiden Erscheinungen der Fleckfieberinfektion zweifellos eine gewisse Beziehung beobachtet, die sich darin ausdrückt, daß bestimmten Perioden des Fieberanfalls in der Regel ein bestimmtes Bild der pathologisch-histologischen Veränderungen entspricht. Eine solche Beziehung zeigte sich in dem von mir untersuchten Material auch insofern, als die

Entwicklung der pathologisch-histologischen Veränderungen in keinem Zusammenhang zur mehr oder weniger langen Dauer der klinischen Inkubationsperiode sich befand, infolgedessen wurde zur Zeit des Fieberbeginns in der Regel das gleiche Bild unabhängig von der Inkubationsdauer, die das betreffende Tier durchgemacht hatte, angetroffen. Diese Tatsache ergab sich ständig beim Vergleich der Ergebnisse der Untersuchung von Meerschweinchen, die 1. zu gleichen Perioden des Fieberanfalls, welcher nach einer Inkubation von verschiedener Dauer eingetreten war, und 2. zu gleicher Zeit nach der Impfung aber in verschiedenen Stadien des Fieberanfalls getötet waren. In diesen beiden Gruppen entsprachen die pathologisch-histologischen Veränderungen, unabhängig von mehr oder minder langer Inkubationsperiode ihrer Stärke und Anzahl nach einer bestimmten Periode des Fieberanfalls.

Besonders beweisend sind in dieser Beziehung die Befunde, die bei der Untersuchung von Meerschweinchen Nr. 81 und 83, ebenso wie bei Nr. 117 und 131 gemacht wurden.

Die Tiere Nr. 81 und 83 wurden beide am 5. Fiebertage getötet; beim ersten Tiere begann das Fieber nach 16tägiger Inkubation, beim zweiten nach 7tägiger; in den Organen beider Tiere war ein ganz ähnliches pathologisch-histologisches Bild, entsprechend dem Zeitpunkt der Fieberperiode festzustellen.

Das Meerschweinchen Nr. 131 war 16 Tage und das Tier Nr. 117 18 Tage nach der Infektion getötet; während dieser Zeit hatte das erste Tier, nach einer 5 Tage langen Inkubation, einen 11tägigen Fieberanfall durchgemacht und wurde in den ersten 12 Stunden nach dem Temperaturabfall getötet; das zweite wurde am 5. Tage des Fieberanfalles, nach einer 13 Tage langen Inkubation getötet. Beim Meerschweinchen Nr. 131 waren die Veränderungen in allen Organen scharf ausgesprochen, indem sie dem Höhepunkt entsprachen. Beim Meerschweinchen Nr. 117 waren sie sogar etwas schwächer als bei anderen zu gleichen Zeitpunkten des Fieberanfalles, bei 7—9 Tage langer Inkubation, getöteten Tieren.

Auf diese Weise wurde in allen von mir untersuchten Fällen zwischen dem Fieberanfall und den pathologisch-histologischen Veränderungen in der Regel eine bestimmte Beziehung beobachtet, welche in dem eben beschriebenen Material sich darin ausdrückte, daß *einem bestimmten Zeitabschnitte des Fieberanfalles in der Regel ihrer Anzahl und Stärke nach bestimmte pathologisch-histologische Veränderungen entsprachen*.

Bemerkenswert ist es, daß zwischen der Stärke der pathologisch-histologischen Veränderungen und der Anzahl, in der sie angetroffen wurden, in meinem Material immer eine völlige Übereinstimmung beobachtet wurde. In allen Fällen, wo ihre Anzahl groß war, war ihre Stärke auch bedeutend, und umgekehrt, waren sie nur selten anzutreffen, so waren sie auch schwachentwickelt.

Was die Mittelwerte der Stärke und der Anzahl der pathologisch-histologischen Veränderungen, mit der sie bei den von mir untersuchten Meerschweinchen auftraten, betrifft, so waren sowohl die typischen Veränderungen der größeren Gefäße, wie auch die „Fleck-

fieberknötchen“ zur Zeit ihrer höchsten Entwicklung, sogar im Gehirn, wo sie überhaupt schärfer als in übrigen Organen ausgebildet waren (siehe unten), viel seltener als beim Menschen anzutreffen, im Mittel 3—4 „Knötchen“ in einem durch das ganze Gehirn im Thalamusgebiet durchgeführten Schnitt (vgl. *Doerr* u. *Kirschner*); nur in einzelnen Fällen (Abb. 5 und 6) näherten sie sich der Stärke und Anzahl nach denen bei Menschen beobachteten. Kein einziges Mal hatte ich Gelegenheit Veränderungen, welche diejenige beim Menschen übertreffen würden, zu beobachten (vgl. *Ceelen* u. a.). Wenn man in Betracht zieht, daß ich Tiere von 9 verschiedenen Fleckfiebervirusstämmen untersucht habe, und, daß also hier kaum von einem zufälligen Zusammentreffen die Rede sein kann, so muß, meine ich, angenommen werden, daß die einzelnen Fälle, wo bei Meerschweinchen histologische Veränderungen in schärferer Ausprägung als beim Menschen angetroffen wurden (*Ceelen*, *Wolbach*, *Todd* und *Palfrey* u. a.), am ehesten als mehr oder minder seltene Ausnahmefälle zu betrachten sind — *für gewöhnlich aber sind die histologischen Veränderungen in den Organen der Fleckfiebermeerschweinchen zweifellos schwächer ausgebildet als beim Menschen.*

Die zweifellos interessante Frage über die Möglichkeit für das, durch Versuchstiere durchgeführte Fleckfiebervirus die Eigenschaften eines „Virus fixe“ zu erhalten, die im Zusammenhang mit der Lehre über den Fieberanfall bei Fleckfiebermeerschweinchen [*Weil* und *Breinl*, *Dawydowski*, *Hach*^{10a, b}]) aufgeworfen wurde, wurde soviel ich weiß in bezug auf die pathologisch-histologischen Veränderungen noch von niemandem gestellt. An meinem Material ist es mir nicht gelungen, irgendwelche Befunde, die als Ausdruck dieser oder jener, im Laufe der Passagen erhaltenen neuen, festgewordenen Eigenschaften gedeutet werden konnten, aufzufinden. Ich habe eine Reihe von Generationen bei 5 am besten erforschten Stämmen („A“, „K“, „I“, „Li“ und „R“) untersucht, wobei es mir keinerlei Unterschiede des pathologisch-histologischen Bildes in älteren Generationen im Vergleich zu den ersten, nachzuweisen gelungen ist. In diesen sowohl, wie in jenen wurden bei einzelnen Tieren Schwankungen in der Stärke und der Anzahl der histologischen Veränderungen im Zusammenhang mit den individuellen Besonderheiten des erkrankten Tieres (siehe unten) bemerkbar — aber im großen und ganzen war das Bild der Veränderungen bei allen Meerschweinchen desselben Stammes ganz ähnlich, unabhängig von der Zeitspanne, während der, der betreffende Stamm im Laboratorium von Tier zu Tier durchgeführt wurde.

Bei allen zur Zeit der höchsten Entwicklung der pathologisch-histologischen Veränderungen, ebenso wie in den nächsten Tagen vor und nach dieser Periode getöteten Meerschweinchen habe ich für gewöhnlich eine und dieselbe typische Verteilung der Veränderungen auf

einzelne Organe gefunden. Am meisten ausgesprochen waren die Befunde im Gehirn, namentlich im Hirnstamm, im Ammonshorn und in der Großhirnrinde; das verlängerte Mark und das Rückenmark waren immer viel weniger befallen, noch weniger war das Kleinhirn betroffen. Unter den übrigen Organen waren am stärksten die Leber, die Nieren, das Herz, die Nebennieren und die Hoden betroffen*). Viel seltener waren peripherische Nerven, Eierstöcke, quergestreifte Muskeln, Harnblase und Bauchspeicheldrüse befallen. Diese Organe wurden von mir an einer geringeren Anzahl von Tieren untersucht, aber das Vorhandensein der Veränderungen konnte bloß am $1/5$ bis $1/8$ der untersuchten Tiere nachgewiesen werden, was bei der Untersuchung anderer Organe nie der Fall war. Kein einziges Mal konnte ich typische, pathologisch-histologische Veränderungen im Uterus, im Darm, im Plexus chorioideus und in der Haut (vom Ohr oder Scrotum) auffinden. Das Fehlen der Hautveränderungen entspricht der Tatsache, daß ich bei Meerschweinchen kein einziges Mal einen Hautausschlag beobachten konnte [vgl. Löwy, Olitsky^{14b}], Olitsky u. Mc. Cartney]. Die Provokationsmethode von Olitsky und Mc. Cartney wurde mir erst nach Abschluß dieser Arbeit bekannt, deswegen konnte sie nicht rechtzeitig nachgeprüft und angewendet werden. — In der Milz aller untersuchten Meerschweinchen konnte ich immer deutliche Veränderungen feststellen, indem eine bedeutende Hyperplasie der Malpighischen Körperchen mit einer lebhaften Vermehrung der Zellen in den Keimzentren besonders zu bemerken war.

Obwohl das Gehirn am meisten befallen war, bei 50 unter 64 untersuchten Meerschweinchen hatte ich Gelegenheit auch solche (12) Fälle zu untersuchen, wo es unmöglich war irgendwelche Veränderungen im Gehirn nachzuweisen, während das Befallensein der anderen Organe ohne Mühe festgestellt werden konnte (siehe unten). Somit ergibt sich, daß das am häufigsten befallene Organ bei den bis jetzt untersuchten Meerschweinchen nicht das Hirn ist, sondern die Leber, die Nieren und das Herz, die (besonders die beiden ersten) fast in allen Fällen

*) Histologische Veränderungen in der Lunge konnten fast ausnahmslos bei allen untersuchten Tieren nachgewiesen werden; sie trugen am häufigsten den Charakter einer zelligen Infiltration ganzer Organabschnitte, was zu einer bedeutenden Verengerung und manchmal zu vollem Verschluß der Alveolenlichtung führte. In den Gefäßen der befallenen Abschnitte wurden nicht selten hyaline Thromben beobachtet; öfters waren umschriebene Anhäufungen von lymphoiden Zellen herdweise in der Peripherie der Gefäße zu bemerken. Kein einziges Mal bekam ich zweifellos typische Gefäßveränderungen zu Gesicht. Ebensoleiche Veränderungen wurden von mir bei 3 unter 5 untersuchten normalen Meerschweinchen, die bis dahin sicher keinem Experiment unterworfen waren, gefunden. Darum bedarf, meine ich, die Frage über die Veränderungen in den Lungen bei Fleckfiebermeerschweinchen einer genaueren Bearbeitung.

Veränderungen aufwiesen. Im Laufe dieser Untersuchungen ist es mir nicht gelungen zu beobachten, daß irgendein Organ ausnahmslos bei allen untersuchten Meerschweinchen befallen wäre. Unter 56 Meerschweinchen, bei denen gleichzeitig das Groß- und Kleinhirn, das verlängerte Mark, die Leber, die Nieren und das Herz untersucht waren, wurden die pathologisch-histologischen Veränderungen im Großhirn bei 44 Tieren, in der Leber bei 52, in den Nieren bei 51, im Herzen bei 47, im verlängerten Mark bei 34, im Kleinhirn bei 27 Tieren gefunden.

Die von mir beschriebene Verteilung der pathologisch-histologischen Befunde auf einzelne Organe, die ich in der Regel an allen Meerschweinchen, welche einen typischen Fieberanfall durchgemacht hatten, beobachten konnte, entspricht nicht der Verteilung beim Menschen (vgl. *Ceelen* u. a.) und unterscheidet sich zu gleicher Zeit von der von *Dawydowski* bei den von ihm untersuchten Fällen beschriebenen. Verglichen mit der Verteilung der Veränderungen beim Menschen bieten meine Befunde den Unterschied dar, daß, obwohl bei den untersuchten Meerschweinchen das am stärksten befallene Organ das Gehirn war, die Veränderungen nicht hauptsächlich das verlängerte Mark und die Großhirnrinde betrafen, sondern den Hirnstamm; das verlängerte Mark verhältnismäßig schwächer als z. B. die Leber, die Nieren und das Herz betroffen wurde. In meinen Versuchen erwiesen sich die Nebennieren als in gleicher Weise wie das verlängerte Mark befallen, nämlich die Nebennierenmarksubstanz, was von *Dawydowski* nicht beobachtet wurde (vgl. *Otto* und *Dietrich*). In den 2 Fällen, wo der Plexus coeliacus untersucht wurde, gelang es mir nicht, daselbst typische Veränderungen nachzuweisen, aber wenn man in Betracht zieht, daß das chromaffine System der Nebenniere nicht selten befallen wird, ist es kaum zu denken, daß das autonome Nervensystem unberührt bleibe (vgl. *Dawydowski*).

In einzelnen Fällen unter den von mir untersuchten Meerschweinchen konnte man zweifelose Unterschiede von dem beschriebenen typischen Bilde der pathologisch-histologischen Befunde sowohl hinsichtlich der Stärke und deren Anzahl, wie auch betreffs deren Verteilung auf verschiedene Organe beobachten. Alle die Fleckfieberinfektion bei solchen Tieren kennzeichnenden Angaben wurden von mir einer im einzelnen durchgeführten, vergleichenden Untersuchung unterzogen; dabei konnte ich zunächst nachweisen, daß Abweichungen von den Mittelwerten sowohl im Sinne einer Verstärkung wie auch einer Abschwächung, hauptsächlich bei solchen Meerschweinchen vorkamen, die einen Fieberanfall von abweichender Stärke durchgemacht hatten. Dabei wurden die stärksten Veränderungen bei Tieren mit einer sehr scharf ausgesprochenen Temperaturkurve nachgewiesen,

während umgekehrt ein schwacher Fieberanfall*) von ungewöhnlich schwachen Veränderungen begleitet war.

Bei Meerschweinchen, die einen ungewohnt leichten Fieberanfall bei gewöhnlicher Dauer der Inkubation und der Fieberperiode selbst (Abb. 8 u. 9) durchgemacht hatten, beobachtete ich stets eine ziemlich ungewöhnliche Verteilung der Veränderungen auf die verschiedenen Organe. Bei allen derartigen Tieren — bis jetzt wurden 8 solche Meerschweinchen

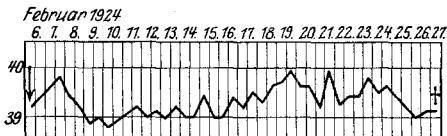


Abb. 8. Temperaturkurve vom Meerschweinchen Nr. 380 („Li“ II). Ein deutlich ausgesprochener Fieberanfall mit sehr geringen Temperaturerhöhungen.

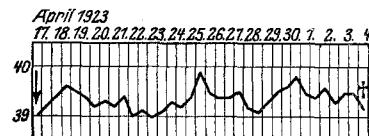


Abb. 9. Temperaturkurve vom Meerschweinchen Nr. 289 (A XII). Fieberanfall derselben Art, wie beim Meerschw. Nr. 380 (Abb. 8).

genau untersucht (Nr. 268, 381, 379, 388, 289, 380, 158 und 402) — vermochte ich kein einziges Mal typische Veränderungen in irgendeinem Abschnitt des Zentralnervensystem nachzuweisen, obwohl man die Bildung von gewöhnlichen lymphoiden Scheiden, gewöhnlich um kleine Venen

herum, zu sehen bekam. In anderen Organen (Leber, Niere, Herz u. a.) solcher Tiere waren die pathologisch-histologischen Veränderungen schwächer ausgesprochen als bei Meerschweinchen, die einen typischen Fieberanfall durchgemacht hatten, nichtsdestoweniger waren sie immer mit Sicherheit nachzuweisen (Abb. 10 und 11).

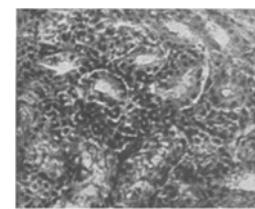


Abb. 10. Ein „Fleckfieberknötchen“ in der Nierenrinde vom Meerschweinchen Nr. 380 (s. Abb. 8). Zeiss Apochr. 4 mm. Projektionsok. 4.

Beim Meerschweinchen Nr. 402 („Li_V“), welches am 6. Tage eines sehr schwachen, aber zweifellos deutlich ausgesprochenen Fieberanfalls getötet wurde, waren die histologischen

Veränderungen nicht weniger scharf ausgesprochen als es sonst bei unseren typischen Stämmen der Fall war (Abb. 12), aber auch in diesem Falle blieb das Zentralnervensystem ganz verschont.

Eine schwächere Ausprägung und die eben beschriebene ungewöhn-

*) In der Zahl der Meerschweinchen, welche einen schwachen Fieberanfall durchgemacht hatten, sind in dieser Arbeit nur diejenigen Tiere inbegriffen, welche eine genügend deutlich ausgesprochene regelmäßige Fieberkurve bei absolut sehr kleinen — Zehntel von Graden — Temperaturerhöhungen aufwiesen (Abb. 8 u. 9 [s. Hach^{10 a, b, c}]). Auf die Frage der pathologisch-histologischen Veränderungen bei Meerschweinchen, welche nach der Einimpfung des Fleckfiebermaterials ganz unklare und unregelmäßige Temperaturerhöhungen zeigten, ebenso wie der Frage über die „unsichtbare Fleckfieberinfektion“ bei diesen Tieren werde ich in einer besonderen Mitteilung zurückkommen.

liche Verteilung der pathologisch-histologischen Veränderungen in den Organen wurde von mir bei Tieren, die einen sehr leichten, aber deutlich ausgesprochenen Fieberanfall nach Infizierung mit 5 verschiedenen Fleckfiebervirusstämmen durchgemacht hatten, beobachtet — deswegen können derartige Beziehungen nicht als zufällig betrachtet werden, sondern sind meines Erachtens nach charakteristisch für einen bestimmten Typus der Fleckfieberinfektion bei Meerschweinchen.

Die Meerschweinchen Nr. 149 („RVI“), 261 („AVII“) u. a., mit sehr scharf ausgesprochenen Fieberanfällen, ergaben das Bild sehr scharf ausgesprochener histologischer Befunde, die aber zweifellos von Mittelwerten der Veränderungen sich weniger unterscheiden, als es bei Meerschweinchen mit obenerwähnter schwacher Temperaturkurve der Fall war.

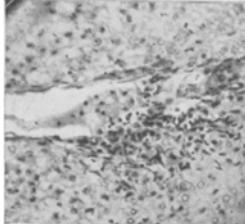


Abb. 11. Ein typischer nekrotischer Herd mit Endothelwucherung und Lymphoidzelleninfiltration in der Wand einer Präcapillare. Schnitt aus der Leber vom Meerschweinchen Nr. 289 (s. Abb. 9), Zeiss Apochr. 4 mm. Projektionsok. 4.

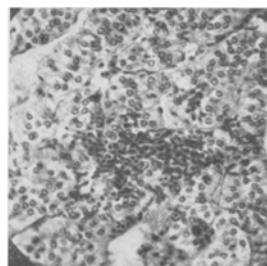


Abb. 12. Ein wohl ausgebildetes „Fleckfieberknötchen“ in der Marksubstanz der Nebenniere vom Meerschweinchen Nr. 402 („Li“ V), welches am 6. Tage eines schwach ausgesprochenen (vom Typus desjenigen der Tiere Nr. 380 und 289 [Abb. 8 und 9]) Fieberanfalls getötet wurde.

Auf diese Weise machen sich die Beziehungen zwischen den pathologisch-histologischen Veränderungen und dem Fieberanfall, außer durch einen gewissen zeitlichen Zusammenhang der Entwicklungsstadien der beiden Erscheinungen der Fleckfieberinfektion (siehe oben) auch noch darin geltend, daß einem Fieberanfall von bestimmter Stärke in der Regel pathologisch-histologische Befunde von bestimmter Stärke und Anzahl entsprachen. In Fällen von besonders leichtem Fieberverlauf war auch die Verteilung der Veränderungen auf die verschiedenen Organe eine ganz ungewöhnliche, indem sie in dem Zentralnervensystem fehlten.

Wie es die weitere Erforschung unseres Materials gezeigt hat, kann die Stärke und die Art der Verteilung der histologischen Befunde in gewissen Fällen schwanken, auch ganz unabhängig vom Fieberanfall, aber im Zusammenhang entweder mit eigentümlichen Eigenschaften gewisser Fleckfiebervirusstämme oder aber mit individuellen Besonderheiten des erkrankten Tieres. Als Beispiel der Abhängigkeit pathologisch-histologischer Veränderungen von besonderen Eigentümlichkeiten

des Virus selbst können die mit den Stämmen „I“ und „Li“ infizierten Meerschweinchen dienen.

Besonders deutlich tritt dieser Einfluß bei den Meerschweinchen des Stammes „I“ zutage (9 genau untersuchte Tiere und 6 bei der laufenden Kontrolle des Stammes; s. oben). Bei allen diesen Tieren waren die pathologisch-histologischen Bilder, trotz eines sehr ausgesprochenen Fieberanfalles, viel schwächer ausgesprochen als bei mit anderen Stämmen infizierten Tieren.

Das Meerschweinchen Nr. 24 („Li“) machte einen typischen 11tägigen Fieberanfall (nach 7 Tage langer Inkubation) durch und wurde am 3. Tage nach dem Fieberabfall getötet. Bei der histologischen Untersuchung gelang es im Gehirn (Großhirnrinde, Ammonshorn, Hirnstamm) in sämtlichen 20 Schnitten bloß 2 kleine „Fleckfieberknötchen“ im Hirnstamm, 1 in der Hirnrinde und 4 in typischer, wenn auch sehr schwach ausgesprochener Weise veränderte Gefäße, darunter einen obturierenden Zellthrombus in einer Capillare des Hirnstammes, vorzufinden. Das verlängerte Mark und das Kleinhirn (20 Schnitte) o. B. In der Leber fehlten die Gefäßveränderungen fast gänzlich; in 20 Schnitten wurde ein einziges schlecht geformtes „Knötchen“ bemerkt. In den Nieren — sehr wenig Veränderungen, aber stellenweise sind zwischen den gewundenen Kanälchen typische, sich verästelnde „Knötchen“ anzutreffen; die größeren Gefäße sind fast nicht befallen.

Das Meerschweinchen Nr. 24, getötet zur Zeit der höchsten Entwicklung der histologischen Veränderungen (s. oben) stellt ein typisches Beispiel der Veränderungen, die bei allen Meerschweinchen des Stammes „I“ angetroffen wurden, dar.

Der Stamm „Li“ gab immer nur Veränderungen von geringer Stärke, zugleich mit einem sehr leichten Fieberanfall. Bei allen Tieren des Stammes „Li“ wurde ebenfalls eine eigenartige Verteilung der Veränderungen auf verschiedene Organe beobachtet, wobei das Gehirn und das Rückenmark immer durchaus verschont blieben (s. oben).

Bis jetzt hatte ich keine Gelegenheit solche Stämme zu beobachten, welche bei der Mehrzahl der mit ihnen infizierten Meerschweinchen deutlich schärfer ausgesprochene histologische Veränderungen als die für die Mehrzahl unserer Stämme typischen, hervorzurufen vermochten.

Das Beispiel der Stämme „I“ und „Li“ beweist mit Sicherheit, daß die Stärke und Anzahl der pathologisch-histologischen Veränderungen abhängig sein kann von Eigentümlichkeiten einzelner Fleckfiebervirusstämme. Bei Meerschweinchen des Stammes „Li“ fand neben schwach ausgesprochenen morphologischen Veränderungen auch ein schwacher Fieberanfall statt, während die Temperaturkurve der Meerschweinchen des Stammes „I“ sich von einer typischen Kurve nicht unterschied.

Wie aus dem Vergleiche des pathologisch-histologischen Bildes bei verschiedenen Tieren eines und desselben Stammes, die einen ungefähr ähnlichen Fieberanfall durchgemacht haben, hervorgeht, wird die Stärke und die Anzahl der pathologisch-histologischen Befunde, ebenso deren Verteilungsart auch von den individuellen Besonderheiten des erkrankten Tieres beeinflußt. Bei einzelnen Tieren desselben Stammes konnte ich manchmal histologische Veränderungen, die bald außerordentlich stark (Meerschweinchen Nr. 37, 261, 340 u. a.), bald im Gegenteil ungewöhnlich schwach (Tiere Nr. 304, 310, 348 u. a.) im

Vergleich zu den die Grundmasse der untersuchten Tiere kennzeichnenden Mittelwerten waren, feststellen.

Als Beispiel des Auftretens ungewöhnlich starker Veränderungen kann das Meerschweinchen Nr. 37 — 5. Generation des Stammes „I“, der sonst immer nur sehr schwache histologische Veränderungen hervorrief — dienen (s. oben).

Dieses Meerschweinchen machte nach 7 tägiger Inkubation einen 8 tägigen Fieberanfall durch und wurde in den ersten 24 Stunden nach dem Temperaturabfall getötet. Bei der pathologisch-histologischen Untersuchung wurde eine bedeutende Anzahl von Veränderungen im Gehirn gefunden, wo die „Fleckfieberknötchen“ und typische Veränderungen der größeren Gefäße zu 3—4 in jedem durch das ganze Großhirn im Thalamusgebiet durchgeföhrten Schnitt anzutreffen waren, wobei sie nicht schwächer als es bei Meerschweinchen der typischen Stämme der Fall ist, ausgebildet waren. Im verlängerten Mark gab es bedeutend weniger Veränderungen, aber ihrer Stärke und Anzahl nach übertrafen sie zweifellos diejenigen, welche der Stamm „I“ für gewöhnlich ergab. In der Nierenrinde gab es in jedem Schnitt 2—3 wohlgeformte „Knötchen“; in der Leber 1—2 „Knötchen“ in jedem Schnitt und nicht selten typische Gefäßveränderungen. Nebenniere o. B.

Das pathologisch-histologische Bild, welches die Organe des Meerschweinchens Nr. 37 darstellen, entspricht den gewöhnlichen Veränderungen der Mehrzahl unserer Stämme, unterschied sich aber in ausgesprochener Weise von dem Bilde, welches bei den übrigen Tieren des Stammes „I“ anzutreffen war, und kann nur durch den Einfluß der individuellen Eigenschaften des betreffenden Tieres, welches mit unserer gewöhnlichen Dosis von virulentem Organ (Nebenniere) infiziert und in denselben Bedingungen wie andere Tiere gehalten wurde, erklärt werden.

Das Auftreten von außerordentlich starken Veränderungen konnte ich zuweilen bei einem von den zweien zu gleicher Zeit mit gleicher Dosis desselben Materials infizierten Tieren beobachten, wobei beim anderen Tiere die Veränderungen sich von gewöhnlich anzutreffenden nicht unterschieden.

Diese Besonderheit kam in besonders deutlicher Weise beim Vergleiche der die Meerschweinchen Nr. 339 und 340 (beide aus der 23. Generation des Stammes „A“) betreffenden Veränderungen zum Ausdruck. Beide Meerschweinchen haben einen ziemlich stark ausgesprochenen Fieberanfall durchgemacht, gegen dessen Ende sie (resp. am 10. und 11. Tage) getötet wurden. Die Veränderungen in den Organen des Tieres Nr. 339 entsprachen denjenigen, die den Stamm „A“ (wie auch andere typische Stämme) zur Zeit seiner höchsten Entwicklung charakterisieren. Beim Meerschweinchen Nr. 340 waren die Veränderungen so stark ausgebildet, daß sie diejenigen bei allen anderen Tieren übertrafen und sich sehr denen bei Menschen beobachteten näherten (Abb. 5 und 6).

Die Meerschweinchen Nr. 49, 304, 310 und 348 stellen ein schönes Beispiel dafür dar, wie bei gleicher Stärke des Fieberanfalls unter den Tieren, die ständig dasselbe pathologisch-histologische Bild geben, es in einzelnen Fällen auch solche gibt, bei denen trotz eines typischen Fieberanfalls die histologischen Veränderungen sehr schwach ausgesprochen sein können.

Es gelang mir in keinem Gehirn- und Rückenmarksabschnitt des Meerschweinchens Nr. 348, welches einen scharf ausgesprochenen Fieberanfall durchgemacht hatte (Abb. 13) und am 4. Tage nach dem Temperaturabfall getötet wurde, irgendwelche pathologisch-histologische Befunde zu erheben, während in den übrigen Organen, besonders in der Leber und den Nieren, typische, wenn auch schwach ausgeprägte Veränderungen ohne Mühe aufzufinden waren. In anderen ähnlichen Fällen (Meerschweinchen Nr. 49, 304, 310) war die Abschwächung der histologischen Befunde zweifellos, wenn sie auch einen derartigen Grad wie beim Tier 348 nicht erreichte; dabei fehlten diese Veränderungen beim Tier Nr. 49 im Zentralnervensystem gänzlich, bei den übrigen konnten sie auch im Gehirn nachgewiesen werden.

Da alle eben erwähnte Abweichungen vom typischen pathologisch-histologischen Bilde bei Meerschweinchen, welche einen typischen Fieberanfall durchgemacht hatten, und dazu noch nicht selten bei Tieren, die zu derselben Generation eines Stammes gehörten, beobachtet wurden, so können sie meiner Meinung nach nur durch individuelle

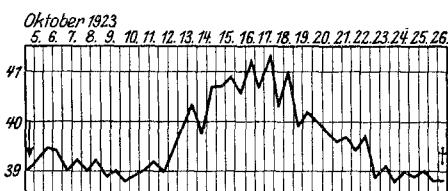


Abb. 13. Temperaturkurve vom Meerschweinchen Nr. 348 („A“ XXVI). Ein scharf ausgesprochener Fieberanfall (s. Text).

Eigentümlichkeiten der erkrankten Tiere selbst, die auf diese Weise in bedeutendem Maße sowohl die Stärke der pathologisch-histologischen Veränderungen, wie auch deren Verteilung auf einzelne Organe beeinflussen können, erklärt werden.

Die sowohl stärker, als auch schwächer, als gewöhnlich ausgeprägten histologischen Veränderungen konnte ich entweder zugleich in allen Organen des betreffenden Tieres oder auch ausschließlich in einem bestimmten Organ oder System beobachten.

So z. B. wurden bei Meerschweinchen Nr. 131, 127 und 261 stärkere Veränderungen als sonst in allen Organen beobachtet, während beim Tier Nr. 340 sie von einer ganz außerordentlichen Stärke nur im Großhirn und in der Leber waren, in den übrigen Organen waren sie kaum stärker als sonst; in den Nebennieren dieses Meerschweinchens gelang es mir überhaupt nicht Veränderungen aufzufinden. — In Fällen, wo eine derartige Abschwächung der Stärke des pathologisch-histologischen Bildes wie bei Meerschweinchen Nr. 304 und 310, betraf sie in gleicher Weise die Veränderungen in allen Organen, — beim Tier Nr. 348 bei Abschwächung der Veränderungen in allen Organen blieb das ganze Hirn durchaus verschont.

Die Fälle, in denen die Abschwächung oder auch die Verstärkung der histologischen Veränderungen nur in einzelnen Organen zum Vorschein kam, können nicht in überzeugender Weise durch die allgemeine individuelle Konstitution des betreffenden Tieres erklärt werden und müssen vielmehr als abhängig von der Konstitution einzelner Organe und Systeme betrachtet werden. Bei einem typischen pathologisch-histologischen Bilde des Fleckfiebers beim Menschen und bei Tieren kann

man auch ein besonderes Befallensein gewisser Organe feststellen (siehe oben).

Auf diese Weise gelang es mir bei meinen Untersuchungen vor allem zu beweisen, daß bei allen Meerschweinchen, welche infolge der *Impfung mit virulentem Fleckfiebermaterial einen regelmäßigen Fieberanfall, wenn auch von unbedeutender Fieberhöhe durchgemacht hatten, immer typische pathologisch-histologische Veränderungen nachzuweisen sind*. Diese Tatsache bekräftigt, meine ich, den von mir früher ausgesprochenen Gedanken [*Hach*^{10 a, b}]), daß das typische Merkmal des Fieberanfalls bei experimentellem Fleckfieber nicht die absolute Höhe des Fiebers (vgl. *Weil* und *Breinl* und ihre Mitarbeiter u. a.), sondern die Gestaltung der Fieberkurve bilden (vgl. die Angaben von *Molodenkoff* und von *Munk* über das Fleckfieber bei Kindern).

Die von mir gemachten Angaben beweisen, daß typische pathologisch-histologische Veränderungen bei Fleckfiebermeerschweinchen schon in den ersten 12—36 Stunden des Fieberanfalls nachgewiesen werden können, was mit den Angaben von *Doerr* und *Kirschner* übereinstimmt, aber zu denjenigen von *Barykin* und *Dawydowski* im Gegensatz steht. Die von mir angeführten Tatsachen wurden an mit 3 verschiedenen Virusstämmen (der Jahre 1920, 1921 und 1922) infizierter Meerschweinchen beobachtet und stehen, wie es die Mikrophotographien (Abb. 2, 3 und 4) und die Temperaturkurven (Abb. 1) beweisen, über jedem Zweifel*). Die Art der in den ersten Stunden des Fieberanfalls beobachteten Veränderungen gibt, wie ich meine, wohl Grund, anzunehmen, daß die *pathologisch-histologischen Vorgänge einige Zeit vor dem Erscheinen der ersten Zeichen des Fieberanfalls beginnen*.

Die Verteilung der histologischen Veränderungen auf die verschiedenen Organe bei den von mir untersuchten Meerschweinchen wies in der Regel deutliche Unterschiede im Vergleich mit denjenigen beim Menschen auf (siehe oben), indem am meisten betroffen der Hirnstamm erschien, während das verlängerte Mark ziemlich schwach befallen war [vgl. *Dawydowski*^{5 b}]). Die Marksubstanz der Nebennieren erschien bedeutend weniger als beim Menschen befallen, ungefähr mit derselben Stärke wie das verlängerte Mark. Die Stärke und Anzahl der pathologisch-histologischen Befunde waren bei den untersuchten Meerschweinchen in der Regel bedeutend geringer, als es sonst beim Menschen der Fall ist. An einigen Tieren konnte ich einen zweifellosen Zusammenhang zwischen der Stärke der pathologisch-histologischen Veränderungen einerseits und den Eigentümlichkeiten einzelner Virusstämme und der individuellen Konstitution des erkrankten Tieres andererseits feststellen.

*) Über die Kontrolle unserer Stämme s. *Krontowski* und *Hach*^{12 a, b, c}) und *Hach*^{10 a, b, c}).

In den Versuchen, die den Gegenstand dieser Arbeit bilden, wurden stets gewisse Beziehungen zwischen den pathologisch-histologischen Veränderungen und dem Fieberanfall beobachtet; sie bestanden darin, 1. daß einem bestimmten Zeitabschnitt des Fieberanfalls in der Regel ein bestimmtes Entwicklungsstadium der morphologischen Veränderungen entsprach, 2. daß bei einem stärker oder schwächer als sonst ausgesprochenen Fieberanfall in der Regel auch die Veränderungen entsprechend stärker oder schwächer ausgesprochen waren, und 3. daß in den Fällen, wo der Fieberanfall besonders leicht war, man stets eine ganz ungewöhnliche Verteilung der Veränderungen auf die verschiedenen Organe beobachten konnte (siehe oben).

Dawydowski^{5a, b)} meint, daß bei Fleckfieber der Fieberanfall die Folge einer unmittelbaren Wirkung der morphologischen Veränderungen auf thermoregulatorische Zentren sei. Dieser Standpunkt aber widerspricht, meine ich, den Grundlagen der Lehre über die Pathogenese des Infektionsfiebers (vgl. *Toenniessen*) und entspricht auch, soviel ich weiß, nicht der natürlichen Erkrankung beim Menschen (vgl. *Wolbach*, *Todd* und *Palfrey*) und wird auch durch die bei der Erforschung des Fleckfiebers erhaltenen Befunde nicht bestätigt, wie es schon daraus zu ersehen ist, daß zwischen der Stärke der Veränderungen im Gebiete der Wärmezentren und der Stärke des Fieberanfalls kein einigermaßen deutlicher, direkter Zusammenhang besteht*). Im Gegenteil, trotz des Bestehens der obenerwähnten steten Beziehungen entwickeln sich der Fieberanfall und die pathologisch-histologischen Veränderungen unabhängig voneinander, wie dies meiner Ansicht nach aus einer Reihe von Tatsachen hervorgeht.

1. Obwohl bei einem typischen Gang der experimentellen Fleckfieberinfektion bei Meerschweinchen bestimmten Stadien der Fieberperiode, ihrer Stärke und Anzahl nach bestimmte pathologisch-histologische Veränderungen entsprechen, besteht doch auch in dieser Beziehung keine völlige Übereinstimmung, da Veränderungen ohne einigermaßen scharfe Rückbildungszeichen sehr spät (in meinen Versuchen 19—25 Tage) nach endgültigem Temperaturabfall angetroffen werden können. 2. Wie die oben angeführten Angaben es zeigen [s. auch *Hach*^{10a, c)}], bei den nicht selten bei Meerschweinchen anzutreffenden Unterschieden der Stärke und Anzahl der histologischen Veränderungen und der Stärke des Fieberanfalls, ergeben sich diese Unterschiede ganz unabhängig voneinander, was die Entstehung solcher Erkrankungen zur Folge hat, bei denen neben sehr scharf ausgesprochenen pathologisch-histologischen Veränderungen ein gewöhnlicher typischer Fieberanfall statthat (Meerschweinchen Nr. 131, 340 u. a.), oder bei denen auch bei sehr starkem Fieberanfall sehr schwache morphologische Veränderungen — indem sie im Gehirn und Rückenmark gänzlich fehlen können — anzutreffen sind (Meer-

*). *Dawydowski*^{5b)} meint, daß der Fieberanfall immer 4—5 Tage vor dem Erscheinen der ersten pathologisch-histologischen Veränderungen auftritt, und von diesem Standpunkt aus erscheinen mir seine Schlußfolgerungen über den ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Fieberanfall und den histologischen Veränderungen ganz unerklärbar.

schweinchen Nr. 49, 348 u. a.). 3. Ich hatte keine Gelegenheit, zu beobachten, daß zugleich mit einem schwach ausgesprochenen Fieberanfall scharf ausgesprochene morphologische Befunde anzutreffen wären, aber dies wurde von Dawydowski in 2 Fällen (1 Affe und 1 Meerschweinchen), wo bei einem ausnahmsweise scharf ausgesprochenem pathologisch-histologischem Bilde der Fieberanfall sehr schwach ausgesprochen oder überhaupt nicht vorhanden war, beschrieben*). 4. Das Beispiel unseres Stammes „I“ beweist, daß das Fehlen einer Übereinstimmung zwischen der Stärke des Fieberanfalles einerseits und des pathologisch-histologischen Bildes andererseits ein kennzeichnendes Anzeichen der Fleckfieberinfektion bei einer ganzen Reihe von mit bestimmten Virusstämmen infizierten Meerschweinchen bilden kann und also eine Eigentümlichkeit einzelner Stämme, die sich im übrigen von den typischen Stämmen durchaus nicht unterscheiden, darstellt.

Die angeführten Tatsachen sprechen meiner Meinung nach mit Sicherheit dafür, daß *der Fieberanfall und die pathologisch-histologischen Veränderungen bei Fleckfiebermeerschweinchen ganz unabhängige Erscheinungen der Fleckfieberinfektion sind und in keinem ursächlichem Zusammenhang zueinander stehen* (vgl. Doerr, Schnabel und Vöchting). Als Ergebnis der verwickelten gegenseitigen Beziehungen, welche zwischen dem Fleckfiebervirus und dem Organismus des erkrankten Tieres sich bilden, entsteht am häufigsten eine typische Erkrankung mit einem typisch ausgesprochenen Fieberanfall und mit an Stärke und Anzahl ihm entsprechenden pathologisch-histologischen Veränderungen. In den Fällen, wo entweder die Eigenschaften des betreffenden Virusstammes oder die individuelle Konstitution des erkrankten Tieres oder beide gleichzeitig eigenartig erscheinen, können die ihren einzelnen Äußerungen nach ungewöhnlichen Erkrankungsformen, die nicht selten und besonders auch bei diesen Untersuchungen oft beobachtet wurden, entstehen [Näheres siehe auch Hach^{10°}]; in solchen Fällen zugleich mit anderen Erscheinungen der Fleckfieberinfektion können auch die morphologischen Veränderungen und der Fieberanfall unabhängig voneinander sich unterscheiden.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, meinen aufrichtigsten Dank dem hochgeehrten Herrn Prof. A. A. Krantzowski für seine wertvollen Ratschläge und sein ständiges Interesse an meiner Arbeit auszusprechen.

Zusammenfassung.

1. In den Organen der Fleckfiebermeerschweinchen, welche eine ihrer Gestaltung nach kennzeichnende Fieberkurve — ganz unabhängig von der absoluten Größe der Temperaturerhöhung — aufwiesen, gelang es stets, für das Fleckfieber eigentümliche pathologisch-

*) Der Verfasser selbst meint, daß in diesem Fall eine Paralyse der Wärmezentren, hervorgerufen durch starke morphologische Veränderungen des Hirnes, stattgefunden hat; dem kann man aber auf Grund des oben Gesagten nicht bepflichten.

histologische Veränderungen („Fleckfieberknötchen“ und typische herdförmige Gefäßveränderungen) nachzuweisen.

2. Die Stärke und die Anzahl der typischen histologischen Veränderungen war bei den untersuchten Meerschweinchen in der Regel bedeutend geringer als beim Menschen; nur in einzelnen Organen einiger Tiere wurden Veränderungen von ähnlicher Stärke wie beim Menschen beobachtet.

3. Die Verteilung der Veränderungen auf die einzelnen Organe war von der beim Menschen verschiedenen. Für gewöhnlich war der Hirnstamm am stärksten befallen, ihm folgten: die Großhirnrinde, das Ammons-horn; das verlängerte Mark und das Rückenmark erwiesen sich 3- bis 4 mal schwächer befallen als der Hirnstamm. Unter den übrigen Organen waren die meisten Veränderungen in der Leber, in der Niere, im Herzen, in der Nebennierenmarksubstanz und viel weniger im Hoden anzutreffen. Die Nebennieren und das verlängerte Mark waren in ungefähr gleicher Weise befallen.

Mit größerer Beständigkeit waren die pathologisch-histologischen Veränderungen in der Leber, in den Nieren und im Herzen zu finden.

4. In den Organen von in den ersten 12—36 Stunden des Fieberanfalls getöteten Meerschweinchen gelang es in der Regel, das Vorhandensein von ausgebildeten „Fleckfieberknötchen“ und anderen typischen Veränderungen festzustellen; die höchste Entwicklung wurde von ihnen gegen den 7. Tag des Fieberanfalls erreicht; in der übrigen Zeit des Fieberanfalls und während der ersten 3—4 Tage nach dem Temperaturabfall blieben die Veränderungen auf derselben Höhe.

Noch am 19. bis 25. Tage der fieberfreien Zeit wurden typische Veränderungen, die keine scharf ausgesprochene Rückbildungszeichen trugen, aufgefunden.

5. Zwischen der Stärke des Fieberanfalls und der Stärke und Anzahl der pathologisch-histologischen Veränderungen wurde in der Regel ein gewisser Parallelismus beobachtet.

6. In den Fällen von besonders leichtem Verlauf des Fieberanfalls bei allen 8 genau untersuchten Meerschweinchen, die mit 5 verschiedenen Virusstämmen infiziert wurden, gelang es kein einziges Mal, typische pathologisch-histologische Veränderungen im Zentralnervensystem (bei deren gleichzeitigem Vorhandensein in den übrigen Organen) aufzufinden.

7. In dem untersuchten Material wies die Entwicklung der typischen pathologisch-histologischen Veränderungen keine einigermaßen deutliche Abhängigkeit von dieser oder jener Dauer der Inkubationsperiode auf.

8. Beim Vergleich des pathologisch-histologischen Bildes bei den Meerschweinchen, welche zu den früheren Generationen unserer Stämme

gehörten, mit denen der späteren Generationen, ließ sich ein deutlicher Unterschied nicht feststellen.

9. Die Stämme „I“ und „Li“ riefen in der Regel bei allen mit ihnen infizierten Meerschweinchen im Vergleich zu anderen Stämmen schwächere pathologisch-histologische Veränderungen hervor; dabei ergab der Stamm „I“ immer eine typische Fieberkurve; bei den Meerschweinchen des Stammes „Li“ wurde immer nur ein schwach ausgesprochener, aber regelmäßiger Fieberanfall beobachtet.

10. Bei einzelnen Meerschweinchen, die mit einem Fleckfiebervirus eines und desselben Stammes infiziert wurden und einen gleichen Fieberanfall durchgemacht hatten, kann die Stärke und die Anzahl der pathologisch-histologischen Veränderungen und deren Verteilung auf einzelne Organe in bedeutendem Maße unter dem Einfluß der individuellen Konstitution des erkrankten Tieres schwanken.

11. Die für das experimentelle Fleckfieber bei Meerschweinchen kennzeichnenden pathologisch-histologischen Veränderungen und der dabei beobachtete Fieberanfall stellen selbständige Erscheinungen der Fleckfieberinfektion dar und stehen in keinem unmittelbaren ursächlichen Zusammenhang zueinander.

Literaturverzeichnis.

- 1) *Barykin*, Verhandl. der IV. Allruss. Bakteriologentagung 1920 (russ.). —
- 2) *Bauer*, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 34. — 3) *Breinl* und *Singer*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **40**, Heft 1/2. 1924. — 4) *Ceelen*, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **19**, Heft 1. 1919. — 5) *Dawydowski*, a) Pathologische Anatomie und Pathologie des Fleckfiebers beim Menschen. 1920 (russ.). b) Das experimentelle Fleckfieber. 1922 (russ.). — 6) *Doerr* und *Kirschner*, Med. Klinik 1919, Nr. 36. — 7) *Doerr* und *Pick*, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 30. — 8) *Doerr*, *Schnabel* und *Vöchting*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **31**. 1921. — 9) *Gotschlich*, Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **2**. 1917. — 10) *Hach*, a) Verhandl. d. IV. Allukrain. Bakteriologentagung 1924 (russ.). b) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., **104**. 319. 1925. c) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., **104**. 337. 1925 — 11) *Krontowski*, Die gegenwärtige Lehre über das Fleckfieber. 1920 (russ.). — 12) *Krontowski* und *Hach*, a) Vortrag in der Mediz. Sektion d. Allukr. Akad. d. Wiss., 8. VII. 1921, b) Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 5. c) Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 36. — 13) *Löwy*, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 29. — 14) *Molodenkoff*, Arch. f. Kinderheilk. **59**. 1913. — 15) *Munk*, zitiert nach *Gotschlich*. — 16) *Olitsky*, a) Journ. of exp. med. **35**, 121. 1922. b) Ibidem S. 469. — 17) *Olitsky* und *Mc. Cartney*, Journ. of exp. med. **39**, 331. 1924. — 18) *Otto*, Med. Klinik 1916, Nr. 44. — 19) *Otto* und *Dietrich*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **82**. 1918. — 20) *Ritz*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 21. — 21) *Toenniessen*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 11—12. — 22) *Weil* und *Breinl*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **37**. 1923. — 23) *Wolbach*, *Todd* und *Palfrey*, The Etiology and Pathology of Typhus. Cambridge Mass. 1922.