

(Aus dem Mikrobiologischen Forschungsinstitut des Volksunterrichtskommissariats R. S. F. S. R. in Moskau [Direktor: Prof. *I. L. Kritschewski*] und aus der Abteilung für Pathologie des Nervensystems [Leiter: Prof. *P. E. Snessarew*] des Instituts für neuro- psychiatrische Prophylaxe des Volksgesundheitskommissariats [Direktor: Prof. *L. M. Rosenstein*] in Moskau.)

Über die Natur der Immunität bei Rückfallfieber.

VII.¹ Morphologische Untersuchung der Schutzfunktionen bei Rückfallfieber des Menschen.

Von

W. K. Belezki und R. M. Umanskaja.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Oktober 1928.)

In der Arbeit *Grünbaums*² wurde durch morphologische Untersuchung in Übereinstimmung mit *Kritschewski* und *Schapiro*³ nachgewiesen, daß das experimentelle Rückfallfieber bei Mäusen durch die Tätigkeit der *Antikörper*, welche von den reticulo-endothelialen Zellen abgesondert werden, bekämpft wird, während die Phagocytose, welche später einsetzt, als die Tätigkeit der Spirochätolysine, nur von untergeordneter Bedeutung ist, wenn sie bei dieser Infektion als Schutzmittel überhaupt in Betracht kommt.

Dabei wird die Phagocytose *im Gegensatz* zu den Angaben *Metschnikoffs* fast ausschließlich von den Zellen des *Reticulo-Endothels* (Histiocyten, Makrophagen) ausgeübt. Es versteht sich von selbst, daß eine Gegenüberstellung der bei experimentellem Rückfallfieber erhaltenen Befunde mit denen bei natürlicher Infektion des Menschen große Beachtung verdient.

Daher beschlossen wir, das anatomische Material, welches wir durch die Liebenswürdigkeit des Prosektors, Dr. *N. I. Kritsch* aus dem Sokolnikrankenhaus in Moskau erhielten, zu untersuchen. Dieses Material wurde während des Bürgerkrieges und der Jahre des wirtschaftlichen

¹ *I. Kritschewski* und *Rubinstein*, Z. Immun.forschg **51**. II. *Lisgunowa* und *Butjagina*, Z. Immun.forschg **51**. III. *Kritschewski* und *Schapiro*, Z. Immun.forschg **56**. IV. *Lisgunowa*, Z. Immun.forschg **58**. V. *Rubinstein*, Krkh.forschg **1929**. VI. *Grünbaum*, Krkh.forschg **1929**.

² *Grünbaum*, Krkh.forschg **1929**.

³ *Kritschewski* und *Schapiro*, Z. Immun.forschg **56**.

Verfalls gesammelt, weshalb die Krankengeschichten und Leichenbefundberichte verschiedene Mängel aufwiesen.

Da jedoch unsere Aufgabe darin bestand, *die Spirochäten in den Organen und ihr Schicksal in Abhängigkeit von der Tätigkeit der Schutzvorrichtungen im Organismus* zu untersuchen, so hatten diese Mängel für uns fast keine Bedeutung, da ohnehin am Menschenmaterial die Dynamik der Wechselwirkung zwischen Organismus und Mikroorganismen nicht in der Art erforscht werden kann, wie am *experimentell* hervorgerufenen Rückfallfieber¹.

Die Technik der Silberimprägnierung und Färbung, welche bei der vorliegenden Untersuchung angewandt wurde, hat einer von uns² und Grünbaum¹ schon früher veröffentlicht, daher braucht sie hier nicht mehr beschrieben zu werden. Nur

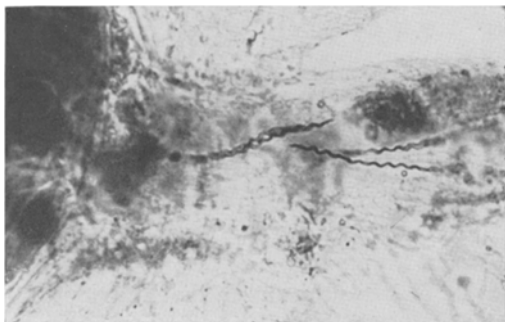


Abb. 1. Blutgefäß der Gehirnrinde. Unveränderte Spirochäten.

eine technische Einzelheit muß erwähnt werden, welche für die Nachfärbung besonders wichtig ist und welche wir anzuwenden empfehlen. Die mit Silber imprägnierten Schnittpräparate werden, nachdem sie mit Aqua dest. und Nisslschem Blau behandelt worden sind, durch Ammoniakwasser gezogen (3 bis 4 Tropfen dreiwertigen Ammoniaks auf 10 ccm Aqua dest.) um die fixierten Gewebe des Schnittpräparates, welche durch die Silberimprägnierung und besonders durch

die ergänzende Färbung geschrumpft sind, zu glätten.

Wir lassen die Niederschriften der von uns gefundenen Befunde mit Auszügen aus den Krankengeschichten und den Leichenbefundberichten folgen.

Pat. Nr. 1. 40 Jahre alt. Status febrilis. Aufgenommen am 13. XII. 1922. Gestorben am 13. XII. 1922.

Auszug aus dem Leichenbefundbericht vom 14. XII.

Ödem und venöse Hyperämie des Gehirns und der Hirnhäute, auch der Lungen.

Milz vergrößert (16,0 × 10,0 × 5,0 cm). Gewicht 520 g. Hyperämie der Milz mit Infarkten und miliaren Nekroscherden; sie ist derb, ihr Rand abgerundet, Kapsel gespannt; im Querschnitt von dunkelroter Farbe mit kleinen Flecken besät. Pulpa in mäßiger Menge abstreifbar. Adhäsive Perikarditis. Herzerweiterung. Allgemeine Arteriosklerose. Parenchymatöse Degeneration des Myokards, der Leber, der Nieren. Allgemeiner Ikterus. Diagnose: Rückfallfieber.

Mikroskopischer Befund. Leber: In den großen Lebergefäßen Anhäufung von Leukocyten. Spirochäten reichlich außerhalb der Zellen im Blutplasma vorhanden, z. T. aufgelöst, z. T. noch erhalten. In zu den Monocyten gehörigen Zellen (Histio-

¹ Grünbaum, *Krkh.forschg* 1929.

² Belezki, *Laboratornaja praktika* (russ.) 1927, Nr 9.

cyten) phagocytierte Spirochäten in Form von zusammengerollten Exemplaren, zuweilen sogar mehrere in einer Zelle; nach der Phagocytose zeigen sie entweder noch normale Gestaltung oder sind zerfallen. In den *kleinen Lebergefeßen* nur vereinzelte und *ausnahmslos gelöste Spirochäten*. Vereinzelte gelöste Spirochäten zwischen *Leberzellen und Kupfferschen Zellen*. *Lungen*: In den Gefäßen und im Lungengewebe sowohl unveränderte, wie durch die Wirkung der Lysine *degenerierte* Spirochäten. *Schilddrüse*: In den Gefäßen und im Gewebe zahlreiche Spirochäten von typischer Form wie auch in verschiedenen Stufen der *Auflösung*. *Pankreas*: *Zwischen den Zellen* des Organs zahlreiche freie Spirochäten in verschiedenen Stadien der *Auflösung*. In den *großen Gefäßen* viele freie Spirochäten, in Haufen aber auch einzelne Spirochäten in Form von typischen und auch aufgelösten Exemplaren. Auch *Phagocytose* von Spirochäten durch *Histiocyten* wurde beobachtet. *Nebenniere*: In der Rinde Phagocytose der Spirochäten durch reticulo-endotheliale Zellen. Die von diesen Histiocyten aufgenommenen Spirochäten liegen meist in Form von Ringen innerhalb der Zellen. Der größte Teil der Spirochäten befindet sich jedoch außerhalb der Zellen in verschiedenen Stufen der Auflösung. Im Mark und Zwischenschicht vereinzelte aufgelöste Spirochäten. *Hoden*: Geringe Mengen von Spirochäten außerhalb der Zellen in verschiedenen Stadien der Auflösung. *Gehirn und verlängertes Mark*: In den Gefäßen des Gehirns zahlreiche guterhaltene Spirochäten z. T. in Haufen. Hin und wieder *Phagocytose durch Monocyten*. In den *Blutadern* der weichen Gehirnhaut jedoch *große Mengen ausschließlich gelöster Spirochäten*. In der grauen Substanz freie, unveränderte und nur einzelne aufgelöste Spirochäten. *Phagocytose durch Gliazellen*. *Rückenmark*: Keine Spirochäten nachweisbar.

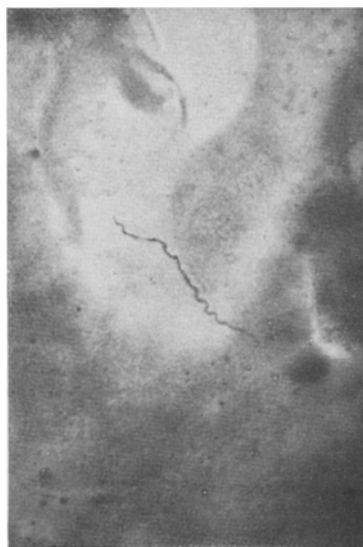


Abb. 2. Gehirn. Die erste Stufe der Lysis der Spirochäten.

Pat. Nr. 2. 4 Jahre alt. Aufgenommen am 2. XII. 1922. Gut genährt. Puls 92

in 1 Minute. Status typhosus: Während des Aufenthaltes im Krankenhaus im Laufe von 14 Tagen Temperatursteigerung bis 38,9° und nach 3 Tagen Abfall der Temperatur bis zur Norm. Tod am 14. XII. unter Erscheinungen von Bronchitis und subcutanen Abscessen. Temperatur normal.

Auszug aus dem Leichenbefundbericht vom 15. XII.

Venöse Hyperämie und Ödem des Gehirns und der Häute. Starke Vergrößerung und Blutüberfüllung der Milz mit Infarkten und miliaren Nekroseherden. Milz derb, ihre Ränder abgerundet, Kapsel gespannt, Farbe dunkelrot. An der Oberfläche gelbe Flecken von 2 mm Größe. Querschnitt dunkelrot mit zahlreichen graugelben Flecken, wie an der Oberfläche. Pulpa leicht abstreifbar.

Eitrige Parotitis rechts. Phlegmone am Halse. Subcutaner Absceß im Nacken. Diagnose: Rückfallfieber.

Mikroskopische Befunde: *Leber*: In den großen und kleinen Lebergefeßen vereinzelte gelöste Spirochäten. *Zwischen den Leberzellen* einzelne normale und *lysierte* Spirochäten. Nur wenige Spirochäten innerhalb von Zellen. *Milz*: Spiro-

chäten in geringer Menge nur in den Sinus und den Capillaren der Pulpa. Alle Spirochäten frei und entweder von typischer Form oder in verschiedenen Stadien der Auflösung. *Pankreas und Nebenniere*: Keine Spirochäten gefunden. *Gehirn*: Normale und nur einzelne gelöste Spirochäten in der grauen Substanz. *Phagocytose* der Spirochäten durch die den Blutgefäßen anliegenden *Gliazellen*. In der weichen Hirnhaut wenige von den Histocyten aufgenommene Spirochäten. *Medulla oblongata und Rückenmark*: Keine Spirochäten.

Pat. Nr. 3. 15 Jahre alt. Aufgenommen am 20. XII. 1922. Diagnose Rückfallfieber. Puls fadenförmig. Bewußtsein getrübt. Schwäche. Tod am 21. XII. 1922.

Auszug aus dem Leichenbefundsbericht vom 22. XII.

Stauungsblutüberfüllung und Ödem des Gehirns, der Meningen und der Lungen. Parenchymatöse Degeneration der Leber und der Nieren.

Starke Vergrößerung der Milz. Größe: $13,5 \times 9,5 \times 5,0$ cm; Gewicht 325,0 g. Milz blutüberfüllt, mit Infarkten und miliaren Nekrosen, derb, dunkelrot. Kapsel gespannt, Ränder abgerundet. Im Querschnitt die Milz dunkelrot mit weißen Knötchen von 23 mm Größe. Pulpa in mäßiger Menge abstreifbar.

Diagnose: Rückfallfieber.

Mikroskopische Befunde. Leber: Weder im Blute der Gefäße noch im Gewebe Spirochäten nachweisbar. *Milz*: Spirochäten nur in den Knötchen, einige von ihnen enthielten bis 10 Spirochäten in einem Gesichtsfeld, andere nur 1—2 Spirochäten. In einigen Knötchen gar keine Spirochäten vorhanden. Sehr wenige Spirochäten von typischer Form, die meisten in Auflösung begriffen. Innerhalb der Histocyten vereinzelte Spirochäten in Form von Ringen und Bruchstücken. *Gehirn und Rückenmark*: Im Gewebe, in den Gefäßen und in der Pia mater keine Spirochäten gefunden.

Pat. Nr. 4. Klinische und anatomische Angaben fehlen, die Krankengeschichte enthält nur die *Diagnose*: Rückfallfieber.

Mikroskopischer Befund: Eine größere Menge von Spirochäten nur in den Milzknötchen, wo sie außerhalb der Zellen freilagen. *Aufgelöste Formen herrschten vor. Vereinzelte Spirochäten* in Form von zusammengerollten Ringen in den Zellen.

Auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse ist folgendes hervorzuheben.

Durch Lysine geschädigte¹, wie auch unveränderte Spirochäten werden im Blute der großen Gefäße aller Organe angetroffen, wobei diese wie jene häufig Haufen bilden.

In den kleinen Gefäßen der verschiedenen Organe sind überhaupt weniger und meist gelöste Spirochäten vorhanden.

In dieser Beziehung nehmen die großen und kleinen Gefäße des Gehirns und das Parenchym des Zentralnervensystems insofern eine

¹ Die verschiedenen Formen der aufgelösten Spirochäten können in großen Zügen folgendermaßen gekennzeichnet werden. In einigen Fällen verlieren die Spirochäten ihre Windungen, sie werden in ihrer ganzen Länge oder einem Teil derselben dünner und lassen sich schlecht imprägnieren (Spirochätenschatten). In anderen Fällen äußert sich die Schädigung durch Lysine in Fragmentation, Aufquellen und Aufrollen der Enden. — Es werden Spirochäten in Ringform und Bruchstücke mit oder ohne Aufquellungen gefunden. — Während die zuerst genannten Formen vorwiegend außerhalb der Zellen angetroffen werden, findet man die letztgenannten außerhalb wie innerhalb der Zellen.

Sonderstellung ein, als sie fast ausschließlich unveränderte Spirochäten enthalten.

Zu betonen ist, daß die *Phagocytose*, wenn auch im Vergleich zur Wirkung der Lysine in *sehr unbedeutendem Umfange*, in der Gefäßlichtung *durch den Monocyten* angehörige Zellen (Histiocyten) ausgeübt wird. *Phagocytose* durch Granulocyten wurde nur einmal beobachtet.

Falls im Blute Spirochäten vorhanden sind, trifft man sie in bedeutender Anzahl auch im Gewebe der Organe zwischen den Parenchymzellen und im Gerüst. Die Mikroorganismen besetzen dabei einzelne Bezirke, die an spirochätenfreie Zonen grenzen. Aber auch in den Fällen, wo im Blutstrom keine oder nur wenig Spirochäten vorhanden sind, *werden sie doch im Parenchym der Organe*, darunter auch im Zentralnervensystem, gefunden.

In jedem der von uns untersuchten Fälle konnten wir Spirochäten *in verschiedenen Organen in ungleichen Mengen* feststellen. So können z. B. in Leber und Milz wenig Spirochäten vorhanden sein, während sie sich in der Nebenniere, im Gehirn und verlängerten Mark in größerer Anzahl finden und umgekehrt. Die Anzahl der Spirochäten in den menschlichen Organen ist nicht immer gleich, so auch in den von uns untersuchten Fällen, was mit verschiedenen Stadien der Infektion in Zusammenhang steht.

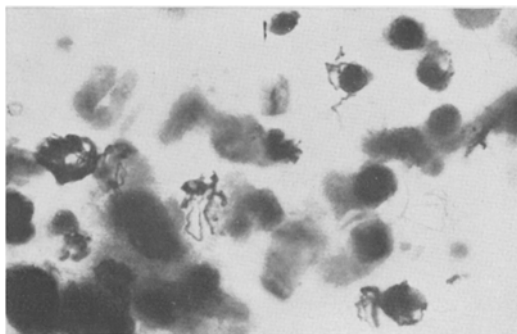


Abb. 3. Blutgefäß. Lysis und Agglomeration der Spirochäten.

Neben völlig normalen freien Spirochäten *trifft man im Gewebe eine verhältnismäßig große Anzahl von Spirochäten, welche sich in verschiedenen Stadien der Auflösung befinden.*

Organe, wie die Milz oder die Nebenniere, mit ihren zahlreichen reticulo-endothelialen Zellen enthalten hauptsächlich *aufgelöste Mikroorganismen*. Außer den außerhalb der Zellen gelösten Spirochäten konnten wir auch eine ausgesprochene *Phagocytose* dieser Mikroben *nur durch die reticulo-endothelialen Zellen* der Organe beobachten. Neben gut erhaltenen, in Histiocyten eingeschlossenen Spirochäten fanden wir phagocytisierte Spirochäten in allen Stadien des Zerfalls, in Form von Ringen, Trümmern und Formen mit und ohne gequollene Verdickungen an den Enden. Es muß betont werden, daß auch im Zentralnervensystem *Phagocytose* vorkommt, hier wird sie *von den Glia- und Hortegazellen* ausgeübt

Der Umstand, daß wir bei unseren Untersuchungen in Gliazellen eingeschlossene Spirochäten fanden, weist darauf hin, daß auch ektodermale Gebilde, wie die Gliazellen, im Zentralnervensystem die gleiche funktionelle Rolle spielen wie die reticulo-endothelialen Zellen. Die wandständigen Astrocyten aber, welche mit ihren Ausläufern die Gefäße umfassen und längs dieser ein Netzwerk bilden, entsprechen in der gegebenen Beziehung den Zellen des reticulo-endothelialen Apparates anderer Organe und sind ebenso wie diese mesodermalen Ursprungs. Besondere Beachtung verdient es, daß sich auch die Hortega-Zellen

an der Phagocytose beteiligen und wie die Zellen des reticulo-endothelialen Apparates als Phagocyten funktionieren.

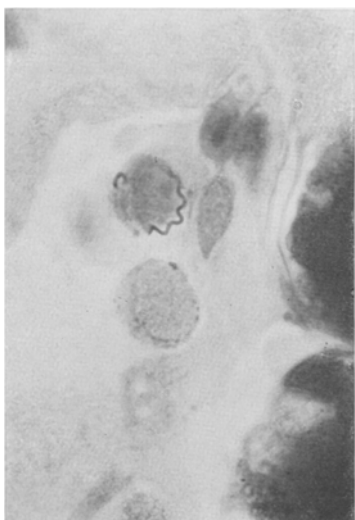


Abb. 4. Blutstrom. Pankreas. Blutgefäß. Phagocytose der Spirochäten durch Monozyten.

Die mengenmäßige Bewertung der außerhalb der Zellen vor sich gehenden Auflösung und der Phagocytose der Spirochäten in den Organen und ihren Gefäßen zeigte, daß letzte nur von untergeordneter Bedeutung ist.

So stimmen also die durch unsere Untersuchungen des Rückfallfiebers am Menschen erhaltenen Ergebnisse im wesentlichen mit den Tatsachen überein, die Grünbaum am experimentellen Rückfallfieber der Mäuse feststellte.

Beim Menschen wie bei der Maus geht die Zerstörung der Spirochäten in den Gefäßen, wie auch im Gewebe der Organe durch die Ein-

wirkung der Lysine vor sich, die Phagocytose dagegen spielt eine verhältnismäßig geringe Rolle und wird ausschließlich von monocytären Zellen reticulo-endothelialen Ursprungs ausgeübt.

Dabei kommt es beim Menschen wie auch bei Mäusen in denjenigen Organen, welche besonders reich an reticulo-endothelialen Zellen sind (Milz, Leber, Nebenniere), zu der stärksten Auflösung in dem Sinne, als hier besonders viel degenerierte Spirochäten im Vergleich zu den unveränderten gefunden werden.

Doch müssen zwei wesentliche, wenn auch nicht grundsätzliche Unterschiede zwischen unseren Ergebnissen und denen Grünbaums erwähnt werden. Während beim experimentellen Rückfallfieber die von Grünbaum untersuchte Leber und Milz der Mäuse in ihrem Gewebe sehr viele Spirochäten enthielten, war dies beim Menschen nicht der Fall,

hier hielten sich die Spirochäten hauptsächlich *im Blutstrom* auf. Ob dieser Umstand mit der verschiedenen Rasse der Spirochäten und Organismen zusammenhängt, oder damit, daß die Mäuse während des ersten Anfalls untersucht wurden, während wir es beim Menschen augenscheinlich mit Rückfällen zu tun hatten, muß durch weitere Untersuchungen festgestellt werden.

Der zweite Unterschied, dessen Ursache vorläufig auch noch nicht klargestellt werden konnte, besteht darin, daß im Blute des Menschen eine verhältnismäßig stärkere Phagocytose der Spirochäten durch Monocyten vor sich geht, als im Blute der Versuchsmäuse.

Metschnikoff und seine Schüler vertraten die Ansicht, daß bei Rückfallfieber im Kampfe mit der Infektion die Phagocytose als Schutz-

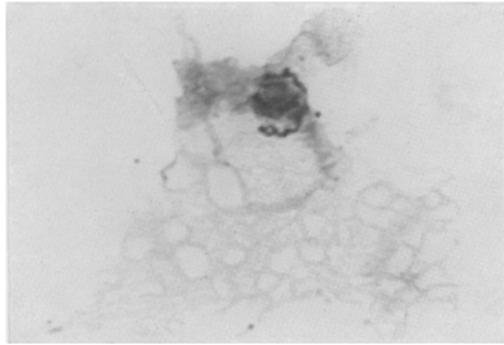


Abb. 5. Gehirnrinde. Phagocytose der Spirochäten durch Gliazellen.

maßregel die entscheidende Rolle spielt, daß sie ausschließlich in der Milz vor sich geht und nur von Granulocyten (Mikrophagen) ausgeübt wird. *Gabritschewski* dagegen und *Kritschewski* mit seinen Mitarbeitern schreiben die Überwindung der Infektion bei Rückfallfieber ausschließlich der Tätigkeit der Antikörper zu. Für den Streit zwischen den Vertretern der ausschließlich zellulären und den Vertretern der humoralen Schutzmaßregeln bei Rückfallfieber sind unsere Befunde von besonderer Wichtigkeit, da sie *am Menschen* erhoben wurden.

Sie bestätigen durchaus die überragende Bedeutung der Antikörper für den Schutz des Organismus gegen diese Infektion, da das massenhafte Zugrundegehen einzelner und geballter Spirochäten durch Auflösung eine unbestreitbare Tatsache ist.

Die gleichzeitig beobachtete *Phagocytose* dagegen, falls sie dem Schutze des Organismus und nicht etwa nur dessen Reinigung dient, ist jedenfalls *von untergeordneter Bedeutung*. Im Gegensatze zur Ansicht *Metschnikoffs* sprechen unsere Ergebnisse dafür, daß die *Phagocytose* ausschließlich

von monocytären Zellen des reticulo-endothelialen Systems (Makrophagen) und nicht von Granulocyten (Mikrophagen) ausgeübt wird.

Schlußfolgerungen.

1. Bei Rückfallfieber spielen die Antikörper, die Spirochätolysine, eine vorherrschende Rolle im Kampfe gegen die Infektion, indem sie die Spirochäten in den Organen wie im Blutstrome auflösen.
 2. Die gleichfalls beobachtete Phagocytose ist im Gewebe und im Blut weniger stark.
 3. Die Phagocytose bei Rückfallfieber wird von den reticulo-endothelialen Orgazellen, den beweglichen und ruhenden Histiocyten, und von den Monocyten histiocytären Ursprungs des Blutes ausgeübt.
 4. Im Zentralnervensystem übernehmen die Glia- und Hortegazellen die Rolle der Phagocytose.
-