

(Aus der Abteilung für tropische Hygiene des kgl. Kolonial-Instituts in Amsterdam  
[Direktor: Prof. Dr. W. A. P. Schüffner].)

## Die pathologisch-anatomische Diagnose des Gelbfiebers bei Affen.

Von

Prof. Dr. E. P. Snijders und Dr. J. E. Dinger.

Mit 17 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 11. Oktober 1930.)

### I.

Zur Stellung der Diagnose Gelbfieber ist auch bei Affen die pathologisch-anatomische Untersuchung von sehr großer Wichtigkeit. Wohl kann die klinische Beobachtung sehr belangreiche Anhaltspunkte aufdecken<sup>1</sup>, aber eine vollkommen sichere Feststellung ermöglichen diese allein noch nicht. In der menschlichen Pathologie ist dies auf überzeugende Weise bewiesen worden durch die Untersuchung von *Noguchi*, dem erfahrene Kliniker im endemischen Gebiet Patienten als gelbfieberkrank überwiesen, die sich dann zum Schluß (wie man heute sagen darf) als an Leptospirosis icterohaemorrhagica leidend erwiesen haben. Vor kurzem haben *Müller* und *Tilden* eine ähnliche Erfahrung mitgeteilt<sup>2</sup>: Von 60 Fällen, bei denen in Rio de Janeiro die Diagnose auf Gelbfieber gestellt worden war, wurden bei 2 durch Kultur Leptospiren aus dem Blute gezüchtet. Bei den Affen ist die Unsicherheit noch größer, da der kurze klinische Verlauf weniger charakteristische Erscheinungen bietet und weil die Klinik der Affenkrankheiten weniger bekannt ist.

Übertragungsversuche mit der Mücke, *Aedes aegypti*, bei denen die typische „extrinsische Inkubation“ (Entwicklung im *Aedes*) in Betracht kommt, oder durch bakterienfreie Filtrate von Blut- oder Organemulsion sind eine starke Stütze bei der Diagnose des Gelbfiebers unserer Affen, aber auch dabei dürfte man die Bestätigung durch die Untersuchung nach dem Tode nicht entbehren können.

Beim Menschen ist uns das pathologisch-anatomische Bild des Gelbfiebers gut bekannt, besonders nach den Untersuchungen von *Councilman*<sup>3</sup> (der als erster die Zellnekrosen in verschiedenen Organen, besonders

<sup>1</sup> Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1929 II, 5982.

<sup>2</sup> J. amer. med. Assoc. 94, No 12, 856 (1930).

<sup>3</sup> Councilman: U. S. Marine Hospital Sewice, 1890, 151.

in der Leber beobachtete („hyaline bodies“); *da Rocha Lima*<sup>1</sup>, *Hoffmann*<sup>2</sup>, *Hudson*<sup>3</sup>, *Cowdry* u. *Kitchen*<sup>4</sup>.

Bei den an Gelbfieber gestorbenen Affen haben *Stokes*, *Hudson*, *Bauer* (a.a.O.) und im besonderen *Hudson*<sup>3</sup> in der Hauptsache die gleichen Veränderungen gefunden und haben diese durch Vergleichung mit Affen, die an anderen Krankheiten starben auf ihre Spezifität untersucht. Ihre Ergebnisse wurden durch *Torres*<sup>5</sup>, *Cowdry* u. *Kitchen* u. a. bestätigt. Von diesen Veränderungen sollen nur folgende eingehend besprochen werden.

In den Leberzellkernen kann man in vielen Fällen in nächster Nähe der Nucleolen die eigenartigen acidophilen Gebilde finden, die als *Torressche Einschlüsse* bekannt sind und die von diesem Untersucher zuerst bei Affen genau beschrieben worden sind. Schon bei *da Rocha Lima* findet sich eine Andeutung darüber; *Stokes*, *Bauer* u. *Hudson*<sup>5</sup> beschreiben sie unverkennbar bei ihren Affen, die an unzweifelhaftem Gelbfieber gestorben sind; aber erst *Torres*<sup>6</sup> hat bei den Untersuchungen von Affen, die mit dem amerikanischen Virus infiziert waren, ihre volle Bedeutung erkannt und nachdrücklich betont. Er wies nach, daß sie große Übereinstimmung zeigen mit den acidophilen Kerneinschlüssen, wie sie bei einigen, durch ein filtrierbares Virus erzeugten Krankheiten gefunden werden, und daß sie bei Vergleichstieren vermißt werden.

Diese „*Torresschen Einschlüsse*“ können sich darstellen als verwischte violettrote Fleckchen, aber in ihrer charakteristischen Form erscheinen sie als deutliche violettrote Bröckel und Körnchenhaufen, die manchmal in halbmond- oder schmetterlingsförmigen Anhäufungen um die Kernkörperchen angeordnet sind. Sie lassen sich mit Eosin, Phloxin, Erythrosin und auch mit Azur färben, immer jedoch in einem anderen Farbton als das Kernkörperchen, von dem sie durch eine freie Zone getrennt sind und von dem sie ganz unabhängig liegen.

*Cowdry* u. *Kitchen* fanden bei ihren ausgedehnten und gründlichen Untersuchungen einer großen Zahl von Vergleichstieren (8 normale Affen, 4 gestorben an Colitis und Dysenterie, 3 an Peritonitis, 1 an Verruga peruviana und 4 an Avitaminosis) keine Leberveränderungen, die denen bei Gelbfieber glichen. Nur bei zweien (1 mit Avitaminosis A und 1 mit Bacillendysenterie) sahen sie Gebilde, die an die *Torresschen Einschlüsse* denken ließen, obwohl sie nur schwer zu einer Verwechslung hätten führen können. Doch sind diese Beobachtungen wichtig, weil sie zeigen, daß eine Kerndegeneration mit Bildung von acidophilen Körnchen nicht ausschließlich bei Gelbfieber vorkommt. Bei einer Anzahl menschlicher Vergleichsfälle (besonders bei akuter gelber Leberatrophie, bei Cirrhose, Eklampsie und zentraler Nekrose) konnten *Cowdry* u. *Kitchen* ebensowenig Veränderungen finden, die etwa Verwirrung anrichten können. Wohl wurden in den Kernen neben dem Kernkörperchen manchmal acidophile Körperchen gefunden, aber nicht in der Form von Körnchenhaufen, die diese Forscher als typisch ansehen<sup>7</sup>. Doch

<sup>1</sup> *da Rocha Lima*: Verh. dtsch. path. Ges. 1912 XV, 163. — Folia clinica et biologica (Sao Paulo), 1929, 1.

<sup>2</sup> *Hoffmann*: Virchows Arch. 266, 769 (1928).

<sup>3</sup> *Hudson*: Amer. J. Path. 4, 395—429 (1928).

<sup>4</sup> *Cowdry* u. *Kitchen*: Amer. J. Hyg. 11, 227 (1930).

<sup>5</sup> *Bauer* u. *Hudson*: Amer. J. trop. Med. 8, 157 (1928).

<sup>6</sup> *Torres*: U. a. Inst. Osw. Cruz. Suppl. das Memorias. 15. Oktober 1928. 55. Weitere Literatur bei *Cowdry* u. *Kitchen* l. c.

<sup>7</sup> Note bei der Korrektur: Auch wir konnten bei einer Anzahl Lebern von Menschen, welche an Tetrachlorkohlenstoffvergiftung verstorben waren, gelegentlich eine Andeutung *Torresähnlicher Degeneration* finden, aber nie typische Einschlüsse, wie sie in den Gelbfieberaffenlebern so charakteristisch sind.

mahnt auch dies zu einiger Vorsicht in bezug auf die strenge Spezifität der *Torresschen Einschlüsse*.

*Cowdry u. Kitchen*<sup>1</sup> und *Hoffmann*<sup>2</sup> haben sie nun auch in den Lebern gelbfieberkranker Menschen aufgefunden. Die erstgenannten Untersucher in 10 von 39 sicheren Fällen, sowohl bei Material aus Westafrika als auch bei solchem aus Amerika, aber stets viel spärlicher als durchschnittlich bei den Affen. Auch im übrigen bestehen gewisse Gradverschiedenheiten. So ist nach *Hudson* der Ikterus bei den Affen weniger häufig und stets weniger ausgesprochen. Auch Blutungen kommen weniger regelmäßig vor. Die Nieren sind weniger gerötet und in der Milz sind die Lymphknötzchen meistens verhältnismäßig kleiner. In der Leber ist die Verfettung mehr gleichmäßig durch das ganze Gewebe verbreitet (*Cowdry u. Kitchen*). Die hyaline Gerinnung der nekrotischen Zellen ist weniger deutlich.

In den Nekrosen soll Karyorhexis überwiegen, beim Menschen Karyolysis (*Hudson, Cowdry u. Kitchen*). Polymorphkernige Leukocytose ist in der Leber der Affen viel häufiger, in der Niere ist Nekrose der Epithelien der Tubuli seltener, auch wurden Kalkzylinder seltener gesehen. In der Milz ist nicht selten eine Degeneration und Nekrose der „Keimzentren“ vorhanden, die beim Menschen seltener zu sein scheint (*Hudson*). In den Nebennieren findet man manchmal Zellnekrosen in der Zona fasciculata und einige Leukocyteninfiltration und nach einigen Untersuchungen auch wohl gelegentlich *Torressche Einschlüsse*.

## II.

Die Untersuchungen über Gelbfieber in unserem Institut sind als eine Fortsetzung der früheren Versuche *Schüffners* und seiner Mitarbeiter zu betrachten, welche in überzeugender Weise die Gleichheit der *Noguchi-schen Leptospira icteroides* mit dem Erreger der Weilschen Krankheit darstellten. Sie wurden unter Leitung Herrn Prof. *Schüffners* und Mitarbeit des Herrn Prof. *Swellengrebel* und den Verfassern auf Veranlassung der indischen Regierung angefangen.

Der Grund dafür war die Fragestellung, ob die indischen Stegomyien, besonders der *Aedes aegypti* und *albopictus*, imstande sein würden, das Gelbfieber zu übertragen. Die Möglichkeit, diese Frage experimentell zu prüfen, verdanken wir den systematischen Untersuchungen von *Stokes, Hudson* und *Bauer*, die in dem *Macacus rhesus* ein für Gelbfieber empfindliches Versuchstier entdeckten und damit der Forschung einen neuen Weg öffneten.

Selbstverständlich konnten solche Versuche nur ausgeführt werden in einer Gegend, wo die Abwesenheit der Gelbfiebermücke eine Verbreitung der Krankheit ausschloß; es würde unverantwortlich sein, Gelbfiebermaterial nach Indien einzuführen.

Aus diesen Untersuchungen<sup>3</sup> ergab sich, daß die indische *Stegomyia fasciata* ihrer amerikanischen Schwester in der Fähigkeit, das Gelbfieber zu übertragen, nichts nachgibt. Die Anzahl der stechenden Mücken

<sup>1</sup> *Cowdry u. Kitchen*: Science (N. Y.) 69, 252 und l. c.

<sup>2</sup> *Hoffmann*: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 33, 411 (1929).

<sup>3</sup> Nederl. Tijdschr. Geneesk. 73 II, 3156 (1929). Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 33, 83 (1929); 33, 87 (1929). Nederl. Tijdschr. Geneesk. 73 II, 4378 (1929); 73 II, 5982 (1929); 74 I, 2732 (1930). Zbl. Bakter. 118, 6 (1930).

hatte keinen Einfluß; eine einzige Mücke war imstande, beim Affen ein innerhalb 4—5 Tagen tödliches Gelbfieber zu erzeugen. Einmal infiziert, scheint die Mücke bis zu ihrem Lebensende infektionstüchtig zu bleiben, 142 Tage nach der infizierenden Mahlzeit konnte der Stich der Mücke noch Gelbfieber bei einem Affen hervorrufen.

Das Blut eines genesenen Gelbfieberkranken hatte auf infizierte *Aedes aegypti* weder eine immunisierende noch eine sterilisierende Wirkung.

Eine Vererbung der Infektion bei der Mücke bestand nicht.

Auch der *Aedes albopictus* zeigte sich übertragungsfähig, wenn auch für Affen in geringerem Grade.

Von den amerikanischen Forschern war schon festgestellt, daß die Übertragung des Gelbfiebers auch durch Kontakt möglich ist. Die Kenntnis dieser Tatsache wurde mit dem Tode *Stokes*, *Noguchi* und *Youngs* teuer erkauft, und durch weitere Laboratoriumsinfektionen von *Kuczynski*, *Hindle* und ihren Mitarbeitern über allen Zweifel erhoben. Trotz aller Vorsicht ist auch unser Laboratorium dem gefürchteten Unfall nicht entgangen, einer von uns (D) zog sich eine leicht verlaufene Infektion dadurch zu, daß er von einem gelbfieberkranken Affen gekratzt wurde, ein neuer Beweis des so lange unbekannt gebliebenen neuen Infektionsweges.

Was die Affen anlangt, so erwies sich auch bei uns der Rhesus als sehr empfindlich, von dem *Macacus cynomolgus* (Java-Affe) waren ältere Tiere sehr schwer tödlich zu infizieren, junge Tiere dagegen ebenso empfindlich wie der Rhesus. Auch der *Macacus nemestrinus* (Schweinsaffe) war ziemlich unempfindlich jedoch gelang auch bei diesem Tiere einmal eine tödliche Infektion. Unsere Versuchstiere lieferten das Material, das in diesem pathologisch-anatomischen Beitrage verarbeitet worden ist.

Wir haben bei unseren Affen regelmäßig die Sektion vorgenommen und bei einer Anzahl von ihnen die Organe auch mikroskopisch untersucht.

A. Im Ganzen haben wir 76 Rhesusaffen obduziert, die an Gelbfieber eingegangen waren, 5 bei denen die Diagnose zweifelhaft war, und 20 Vergleichstiere. Die 76 Gelbfieberaffen waren auf verschiedene Weise infiziert worden:

Für die 5 zweifelhaften Fälle gilt folgendes: Infiziert mit Leber von Affen: 3; Dauer der Erkrankung 5, 6 und 21 Tage (*Rhesus* 12, 44, 119); infiziert mit Blut: 2, Dauer 3 und 5 Tage (Nr. 10 und 115). Affe 12 litt gleichzeitig an grobknotiger Tuberkulose der Lungen, der Leber und Milz. Mikroskopisch bestand mäßige, besonders intermediäre Verfettung der Leber, mit spärlichen, zerstreuten nekrotischen Zellen; *Torressche Einschlüsse* wurden nicht mit Sicherheit wahrgenommen. Affe 44 litt an ausgedehnter Tuberkulose mit gelatinöser Pneumonie. Die Affen 10 und 115 waren bereits sehr abgemagert und hatten Ödeme, sie gingen an Kachexie zugrunde, ohne ein typisches Sektionsbild, Muskatnusleber. Die Leber von 115 wies mikroskopisch eine periportale Verfettung auf, Nekrose fehlte fast ganz, nur in einigen Zellen Karyorhexis, *Torressche Einschlüsse* wurden nicht gefunden.

Affe 119 starb an Enteritis ohne typische Veränderungen 21 Tage nach der Einspritzung von Leber. Nur bei Affe 12 ist Gelbfieber wahrscheinlich, bei 119

sehr unwahrscheinlich, bei den übrigen bleibt das Ergebnis zweifelhaft negativ. Aus begreiflichen Gründen wurden von diesen Tieren keine Weiterimpfungen vorgenommen.

Tabelle 1.

Geimpft	Anzahl	Durchschnitt der Krankheitsdauer (Impfung bis Tod) Tage	Kürzeste und längste Zeit Tage
Mit Leberemulsion eines Affen . . . . .	25	5,1	2—10
Mit Affenblut . . . . .	22	4,7	3—7
Mit Menschenblut <sup>1</sup> . . . . .	2	5	5
Mit Meerschweinchenblut, 3 resp. 5 Tage nachdem diese Meerschweinchen mit virulentem Material von einem Affen infiziert worden waren . . . . .	2	7,5	7—8
Durch Stich von Aedes aegypti aus Java	12	5,3	4—7
Durch Stich von Aedes aegypti aus Havanna	7	5,4	3—8
Durch Stich von Aedes aegypti aus Togo .	4	4,5	4—6
Durch Stich von Aedes aegypti, verschiedener Herkunft . . . . .	1	6	—
Durch Einspritzung einer Emulsion von Aedes albopictus . . . . .	1	6	—

Als Vergleichstiere wurden 20 Rhesusaffen seziert, davon 1 ganz normal; von den übrigen 19 waren 5 an Tuberkulose, 5 an Sepsis, 4 an Enteritis, 2 an Kachexie ohne erkennbare Todesursache, 1 an Pneumonie und 2 an einer experimentellen Phosphorvergiftung gestorben.

Von Cynomolgusaffen wurden 16 seziert, die alle an Gelbfieber eingegangen waren. Die folgende kleine Tabelle weist in bezug auf den Verlauf der Erkrankung einige Besonderheiten auf:

Tabelle 2.

Geimpft	Anzahl	Dauer (Impfung bis Tod) Tage	Kürzeste und längste Zeit Tage
Mit Leberemulsion von Affen . . . . .	3	5,7	5—6
Mit Blut von Affen . . . . .	11	4,5	3—8
Gestochen von Aedes aegypti aus Java .	1	7	—
Gestochen von Aedes aegypti aus Togo .	1	7	—

Hierzu 3 Vergleichstiere: 2 Cynomolgi an Pneumonie, 1 an Sepsis gestorben.

Auch ein Macacus nemestrinus, der 7 Tage nach dem Stich infizierter Aedes aegypti aus Java an Gelbfieber verendet war, wurde untersucht.

Im Durchschnitt gibt die Infektion mit Blut den schnellsten, die mit Leber einen etwas verzögerten, und die Impfung durch Mückenstich den langsamsten Verlauf.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die gefundenen Veränderungen. Sie bedarf noch einiger Erläuterungen:

<sup>1</sup> Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1929 II, 4378.

Tabelle 3.

Anzahl der Versuchstiere	Rhesus, geimpft mit			Zusammen	Cynomolgus, geimpft mit			Zusammen	Nemestrinus, infiziert mit Aedesstich	Zusammen
	Leber	Blut	Aedes- stich		Leber	Blut	Aedes- stich			
Anzahl der Versuchstiere	25	26	25	76	3	11	2	16	1	93
Befund:										
Ikterus . . . . .	2	—	—	2	1	—	—	1	—	3
Hautblutungen . . . .	1	3	3	7	—	2	1	3	—	10
Lungenblutungen . . .	2	5	2	9	—	2	—	2	—	11
Blut im Magen . . . .	10	5	5	20	2	1	—	3	—	23
Schleimhautblutungen .	7	12	13	32	—	6	—	6	1	39
Hämorrhagische Erosionen . . . . .	3	—	2	5	1	3	—	4	—	9
Leber typisch . . . . .	22	25	24	71	2	11	2	15	1	87
Milz blutreich, geschwollen	22	24	23	69	3	10	2	15	1	85
Nieren, blaß, getrübt . .	14	26	19	55	3	10	2	15	1	71
Nieren, verfettet . . . .	5	6	4	15	1	2	1	4	1	20

*Ikterus* in voller Ausbildung wurde niemals beobachtet; die 3 Fälle waren leichte. Im allgemeinen ist ein solcher leichter Ikterus bei Affen sehr schwer zu beurteilen. Das Fett dieser Tiere ist immer sehr stark gelb gefärbt und wenn man eine sehr leicht gelbliche Färbung nur an einzelnen Stellen, z. B. an der Intima der Aorta oder in der Luftröhre findet, so ist es fraglich, inwieweit diese ikterischen Ursprungs ist. *Jedenfalls gehört ein deutlicher Ikterus nicht zum typischen Bilde.* Hudson gibt an, daß leichter Ikterus bei seinen Affen häufig vorkam, aber er fügt hinzu, daß er im allgemeinen sehr leicht und sehr wechselnd war. Er faßte offenbar die schwächste Gelbfärbung schon als ein sicheres Zeichen von Ikterus auf.

Meistens sind die Kadaver der Affen deutlich blaß.

*Hautblutungen* werden nicht häufig wahrgenommen (9% der Rhesus, 19% der Cynomolgus). Sie fanden sich mit Vorliebe in den Achseln und der Leistenbeuge in Form von Petechien, manchmal mehr distal an den Vorderpfoten und 2mal gleichzeitig im Gesicht (s. Abb. 1 und 2). Hudson hat keine Hautblutungen gesehen.

*Lungen- und Pleurablutungen* werden gleichfalls nicht häufig beobachtet (12 resp. 12,5%); seltener als bei Hudson ( $\frac{2}{3}$  seiner Fälle).

*Magen:* Blutiger Inhalt wurde gefunden bei 26,3 bzw. 18,8%. Solche Zahlen sind mehr oder weniger willkürlich. Der eine rechnet einen sehr feinen Blutstreifen



Abb. 1. Cynomolgus 82 † 7 Tage nach Stich Aedes aegypti Java. Hautblutungen: Gesicht, Arme.

mit, der andere nicht. *Hudson* gibt an, daß er bei  $\frac{1}{3}$  seiner Affen dieses Symptom beobachtet habe. Wir haben im allgemeinen nur die Fälle mit deutlich braunen Klumpen als positiv gerechnet.

Blutaustritte in die Magenschleimhaut wurden in 42 bzw. 38% festgestellt. Auch diese Zahlen sind mehr oder weniger willkürlich. Gefäßerweiterungen durch Stauung können für Petechien angesehen werden. Um sie zu unterscheiden, kann Betrachtung mit einer starken Lupe nötig sein. Auch bei den Vergleichsaffen kamen hie und da Magenpetechien zur Beobachtung.

Hämorrhagische Erosionen wurden bei 7% der Rhesus und 25% der Cynomolgus beobachtet. Sie sind also bei den Rhesus selten. *Hudson* tut ihrer keine Erwähnung. Sie geben ein klares Bild, wie aus Abb. 3 hervorgeht.

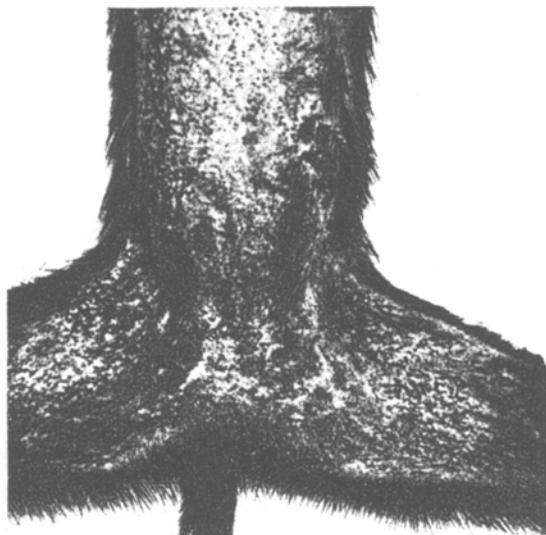


Abb. 2. Rhesus 358 † 6 Tage nach Einspritzung Blut. Hautblutungen: Bauch, Schenkel.

*Leber:* Auf Grund der Erfahrung wird eine Leber als typisch bezeichnet, wenn sie, wenigstens zum größeren Teil, gelb bis hellgelbbraun aussieht (wie Milchkaffee), dazu brüchig ist, so daß die anfassende Pinzette leicht durchschneidet, wenn sie ferner auf dem Schnitt trübe und hell- bis gelbbraun gefärbt ist, und wenn auf dem Messer Fettstreifen sichtbar sind. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle — rund 93% — zeigte die Leber dieses Bild. In den übrigen Fällen war entweder der mikroskopische Befund typisch oder die Verimpfung positiv. Zuweilen war ein Teil der Leber noch deutlich gezeichnet dadurch, daß in den zentralen und intermediären Teilen der Läppchen eine starke Blutfüllung vorhanden war. Fließt das Blut beim Durchschneiden ab, so ist die Schnittfläche auch in solchen Abschnitten oft ganz gleichmäßig hellgelbbraun. Diese Fettleber ist makroskopisch die am meisten charakteristische Erscheinung des Gelbfiebers. Sie kann merkwürdig schnell entstehen. So war z. B. bei Rehsus 173, der 2 Tage nach der Einspritzung einer Leberemulsion verendet war, die Leber in typischer Weise stark verfettet, was auch in Sudanschnitten hervortrat; ebenso bei Rhesus 75, 105, 106, 116, 170, und bei Cynomolgus 88, 216 und 240, die 3 Tage nach der Impfung mit Blut an Gelbfieber eingingen. Bei Rhesus 263, der 3 Tage nach dem Stich infizierter Aedes aegypti (Havanna)

starb, war die Leber stellenweise verändert, einige Teile zeigten das typische Bild des Gelbfiebers, andere waren mehr rotbraun, ziemlich fest und blutreich; mikroskopisch war das Bild in den gelb gefärbten Teilen vollkommen typisch.

*Milz:* Bei der überwiegenden Mehrzahl der an Gelbfieber gestorbenen Tiere sah die Milz dunkel aus und war mehr oder weniger geschwollen (starke Blutfüllung). Auf dem Schnitt waren im allgemeinen die Knötchen wenig deutlich, die Pulpa nur wenig abstrechbar.

Die *Nieren* waren im allgemeinen etwas trübe und blaß. Diese Veränderungen waren, wenigstens bei den Rhesusaffen, nicht so regelmäßig vorhanden wie die Leberveränderungen (72,4%), bei den Cynomolgus 93,8%). Makroskopisch deutliche Verfettung wurde bei den Rhesus in 15 Fällen (19,7%), bei den Cynomolgus in 4 Fällen (25%) vermerkt. Bei den sehr früh verendeten Tieren (bis zum 4. Tage nach der Infektion), bei denen die Leber bereits stark verfettet sein kann, war in den Nieren noch wenig Fett zu erkennen (ebensowenig mikroskopisch). Einige Male war die Nierenrinde blutreicher und dunkler. Blutungen waren nicht zu finden.

Das *Herz* war meist schlaff und trübe, die Nebennieren nicht erkennbar verändert.

Viele von unseren Affen hatten parasitäre Lungenknötchen und in der Wand des Dickdarms und im benachbarten Gekröse Cysten von *Oesophagostomum Brumpti*.

Eine deutliche Verschiedenheit in den pathologisch-anatomischen Befunden in Abhängigkeit von der *Infektionsweise* wurde nicht beobachtet. Auch die Rhesus und die Cynomolgus erschienen nicht wesentlich verschieden. Hautblutungen kamen bei den Cynomolgus etwas häufiger vor (19 gegen 9%), desgleichen die hämorrhagischen Erosionen der Magenschleimhaut (25 gegen 7%). Auch die Nierenveränderungen waren etwas regelmäßiger (94 gegen 72%). Verfettung 25 gegen 20%). Es kann aber erst auf Grund eines größeren Materials deutlich werden, inwieweit diese Unterschiede wesentlich sind.

Bei den Vergleichstieren, mit Ausnahme der Affen mit Phosphorvergiftung, wurden niemals Veränderungen gefunden, die etwa zu Verwirrung Anlaß geben könnten. Besonders fehlte die so typische brüchige „Milchkaffee“-Leber.

Bei den Phosphoraffen (Rhesus 212 und 229) war die Leber stark verändert und auch die Nieren schwer verfettet. Affe 212 hatte am 7. April 3 ccm  $CCl_4$  in Milch emulsioniert bekommen, was ohne Krankheitsscheinungen vertragen wurde. 14. April 5 ccm absoluten Alkohol, gleichfalls in Milch; ohne schädliche Wirkung. Am 24. April bekam er 10 mg Phosphor; am 25. ging er ein. Wahrscheinlich war die Leber durch den Tetrachlorkohlenstoff doch bereits geschädigt, so daß der Tod



Abb. 3. Rhesus 79 † 6 Tage nach Stich Aedes aegypti Java. Magenblutungen und hämorrhagische Erosionen.

so schnell eintrat. Die Leber war geschwollen und gelbrot, nicht sehr brüchig und sehr blutreich. Die Milz war normal, die Nieren groß, getrübt und verfettet. Der Affe 229 erhielt am 27. Mai 20 mg  $P_4$  in Öl gelöst, am 30. Mai 50 mg, am 2. Juni 100 mg, starb am 5. Juni. Die Dosierung ist sicher nicht vollkommen genau, da keine chemische Untersuchung des Phosphoröls vorgenommen wurde<sup>1</sup>. Die Leber war stark vergrößert, sehr weich und buttergelb, so stark verfettet, wie wir das bei unseren Gelbfieberaffen nie gesehen hatten. Die Milz zwar dunkel, geschwollt, die Nieren blaß mit breiter, sehr stark verfetteter Rinde, ebenfalls viel stärker als wir es je bei experimentellem Gelbfieber gesehen haben.

B. *Mikroskopisch* wurden bisher die Organe von 21 Rhesus, 8 Cynomolgus und 1 Nemestrinus, die an Gelbfieber eingegangen waren, untersucht, ferner die von 3 zweifelhaften Fällen und von 12 Vergleichstieren (11 Rhesus und 1 Cynomolgus).

Affen geimpft	Rhesus,		Cynomolgus,		Nemestrinus,	
	Zahl	Zeitraum zwischen Impfung und Tod Tage	Zahl	Zeitraum zwischen Impfung und Tod Tage	Zahl	Zeitraum zwischen Impfung und Tod Tage
Mit Leber von Affen . . .	8	2—10	2	6	—	—
Mit Blut von Affen . . . .	6	3—6	4	4—8	—	—
Mit Blut von Menschen . . .	2	5	—	—	—	—
Mit Blut von Meerschweinchen . . . . .	1	7	—	—	—	—
Durch Stich von Aedes aegypti aus Java . . . .	1	3	1	7	1	7
Durch Stich von Aedes aegypti aus Togo . . . .	2	4—6	1	7	—	—
Mit Emulsion eines Aedes albopictus . . . . .	1	6	—	—	—	—

Es wurden möglichst Affen ausgewählt, bei denen die Infektionsweise und -dauer verschieden war.

Von den 11 Vergleichstieren war 1 normal, 1 war an Tuberkulose, 1 an Enteritis, 2 an Pneumonie (darunter 1 Cynomolgus), 1 an Sepsis, 2 an Kachexie und 2 an Phosphorvergiftung verendet.

Die Organe wurden fixiert in Kaiserling I, mit 10% Formalin, einige auch in Zenkerscher oder Hellyscher Flüssigkeit. Die Schnitte wurden in Hämatoxylin Boehmer und Eosin<sup>2</sup>, oder an dessen Stelle mit Phloxin oder Erythrosin gefärbt, auch nach Giemsa, mit polychromem Methylenblau oder nach Heidenhain. Ferner wurden stets Gefrierschnitte zur Fettfärbung mit Sudan III und Hämatoxylin, und Präparate nach der alten Methode von Levaditi abgefertigt.

Von manchen Lebern, die noch nicht geschnitten waren, wurden vorläufig „Tupfpräparate“ feucht fixiert und mit Giemsa gefärbt. In solchen Präparaten kann man sehr gut die Degeneration beurteilen und bei genügender Differenzierung auch die Torreschen Einschlüsse genügend sichtbar machen (besser als bei der supravitalen Färbung).

Was nun die gefundenen Veränderungen anlangt, so sind diejenigen in der Leber die wichtigsten. Wir haben folgendes Bild aus unseren Präparaten als das am meisten kennzeichnende kennengelernt: In den Gefrierschnitten sieht man eine

<sup>1</sup> Straub: Münch. med. Wschr. 4. April 1930.

<sup>2</sup> Nach Vorschrift von Cowdry u. Kitchen l. c. S. 261.

starke diffuse Verfettung, die allein in einem Kranz von 1–2 Zellreihen um die Vena centralis und Vena portae weniger stark sein kann. Die Fetttröpfchen sind fein bis mittelgroß (Kerngröße), ihre Masse füllt die ganze Zelle aus, verdrängt aber so gut wie nie den Kern nach den Rande (Abb. 4 und 5). Auch die Endothelien enthalten manchmal etwas Fett, und auch die Leukocyten in den Lebercapillaren können mit feinen Fetttröpfchen beladen sein.

Im Vergleich mit der fettigen Degeneration bleibt bei unseren Affen die Nekrose beträchtlich im Hintergrund. Was man bei menschlichen Gelbfieberlebern häufig sieht, nämlich, daß infolge der dicht gesäten Nekrosen die intermediäre Zone der Acini eine viel schwächere oder so gut wie gar keine Sudanfärbung annimmt, haben wir bei unseren Affenlebern nur einige Male und dann nur in sehr geringem Maße beobachtet. Wohl sieht man in den mit Hämatoxylineosin gefärbten Paraffinschnitten schön den Gegensatz zwischen dem meist schmalen kompakten Zellkranz

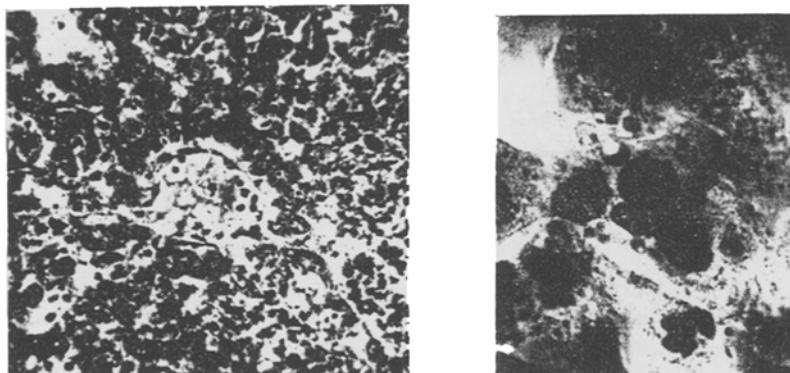


Abb. 4. Rhesus 171. † 6 Tage nach Infektion mit Leber. Leber 150fach. Sudan III. Hämatoxylin. Starke Verfettung. Vena centralis in der Mitte.

Abb. 5. Rhesus 32 † 5 Tage nach Einspritzung Blut. Patient D. Leber 1400fach. Sudan III. Hämatoxylin. Sehr starke Verfettung.

um Vena centralis und Vena interlobularis und der breiten leeren Zone dazwischen. Aber diese Leere wird hauptsächlich durch die Auflösung der Fetttröpfchen in den Leberzellen verursacht. Dadurch bleibt in den Schnitten ein äußerst durchsichtiges Protoplasmanetz übrig, in dem die Kerne meist noch gut färbbar zu sehen sind. Wenn man genauer zusieht, erscheint der Bau der Leber noch ganz gut erhalten, sehr selten findet man beträchtliche Zerstörung. Im Verlauf der Leberzellbalken sieht man inmitten der Verfettung nekrotische Zellen, manche mit eben noch erkennbarem, sich schlecht färbendem Kerne, manche mit Kernbröckeln und Kernstaub. Diese Nekrosen sind mehr oder weniger azidophil (Abb. 6). Sehr selten haben sie das hyalin-geronnene Aussehen, daß man bei der menschlichen Leber oft sieht. Wo mehr Nekrosen vorhanden sind, findet man stets auch viele polymorphkernige (viel mehr als es bei dem Menschen die Regel zu sein scheint, und nicht selten auch stärkere Blutfüllung der Capillaren).

Einen bestimmten Zusammenhang zwischen Verfettung und Nekrose konnten auch wir nicht feststellen. Manchmal findet man stärkste Verfettung mit wenig Nekrose, manchmal viel mehr Nekrose bei geringer Verfettung.

Die 3. Veränderung, die sehr charakteristisch ist, war die eigenartige acidophile Kerndegeneration, bei der die *Torresschen* Körperchen gebildet werden. Diese waren beinahe in allen Gelbfieber-Lebern leicht und in großer Zahl von Kernen

zu finden, am schönsten nach Fixation in Zenkerscher und Hellyscher Flüssigkeit, aber auch sehr deutlich nach Kaiserling- und selbst nach Formalin-Fixation; im



Abb. 6. Cynomolgus 87. † 6 Tage nach Infektion mit Leber. Leber 1000fach. Hämatoxylin-Eosin. Beginnende eosinophile Nekrose. Starke Verfettung. Kern dunkel, verwaschene Struktur. Keine Torresschen Körper.



Abb. 7. Rhesus 32. Leber 1500fach. Hämatoxylin-Eosin. Torressche Körper in zweikerniger Zelle.



Abb. 8. Rhesus 32. Leber 1500fach. Hämatoxylin-Eosin. Halbmondförmige Torressche Einschlüsse, fein gekörnt.

letzteren Falle besonders mit der Erythrosinfärbung. Man findet die Torresschen Einschlüsse, die nicht mit den Nucleolen zusammenhängen, besonders in den degenerierten Zellen, aber auch in den gesunden fehlen sie nur selten ganz. Im allgemeinen

findet man um so reichlicher die *Torresschen Einschlüsse*, je mehr Nekrosen vorhanden sind (Abb. 7—13).

Mitosen in Leberzellen haben wir (ebenso wie in den *Kupfferschen Zellen*) ab und zu wahrgenommen, aber im Gegensatz zu *Cowdry* und *Kitchen* in sehr

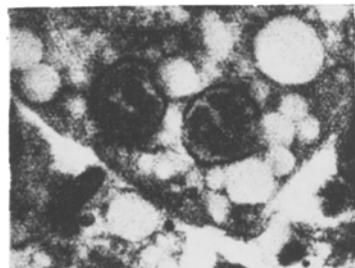


Abb. 9. Rhesus 171. Leber 1400fach. Hämatoxylin-Eosin. Nucleolus (schwarz) und *Torressche Einschlüsse* (grau).



Abb. 10. Wie Abb. 9. Nucleolus und schmetterlingförmige *Torressche Körperchen*.



Abb. 11. Rhesus 171. 6 Tage nach Infektion mit Leber. Leber 1500fach. Hämatoxylin-Eosin. Starke Zellverfettung. Kern mit schmetterlingförmigem *Torresschen Körper*.

beschränktem Maße, jedenfalls viel spärlicher als wir sie gewöhnlich in Leptospirosenlebern fanden<sup>1</sup>. *Hudson* sah sie überhaupt nicht.

<sup>1</sup> Abhandlung aus dem Gebiete der Auslandskunde Hamburg Universität 26, 539 und Nederl. Tijdschr. Geneesk. 63, 496 (1923).

Erythrophagie haben wir selten beobachtet, weniger oft als gewöhnlich in Leptospirosenlebern.

In den Levaditapräparaten wurden keine Leptospiren gefunden, aber viele Körnchenniederschläge in verschiedenen Abstufungen von Feinheit und Dichtigkeit, aber es schien uns nicht möglich, diese auf irgendeine Weise mit dem Erreger des



Abb. 12. Rhesus 32. † 5 Tage nach Einspritzung Blut Patient D. Leber 3000fach. Hämatoxylin-Eosin. Kern mit granuliertem *Torres*-Körper.

Gelbfiebers in Beziehung zu bringen. Ebensowenig konnten wir nach Giemsa-färbung irgend etwas entdecken, was uns in dieser Hinsicht irgendeinen Anhalt hätte bieten können.

Von unseren 21 Gelbfieberrhesus gaben 18 mikroskopisch das typische Bild: Starke diffuse Verfettung mit unveränderten Zellgrenzen, weit verbreitete Zellnekrosen in mäßiger Anzahl, sehr viele acidophile Kern-, „Einschlüsse“. Bei 2 von diesen Tieren war das makroskopische Aussehen weniger charakteristisch als das mikroskopische.

Rhesus 211 starb 7 Tage nach der Infektion mit Blut von einem Meerschweinchen, das 5 Tage zuvor mit Gelbfieberleber geimpft worden war. Mit seinem Blut konnte Rhesus 219 infiziert werden, der auch wieder an typischem Gelbfieber starb.

Rhesus 263 (s. o.) 3 Tage nach infizierendem Mückenstich gestorben, wies makroskopisch nur eine fleckige Leber auf, zeigte aber mikroskopisch eine sehr schöne

Gelbfieberleber mit vielen nekrotischen Zellen und sehr vielen *Torresschen* Einschlüssen. Bei 3 Rhesus war das makroskopische Sektionsbild nicht typisch, zum mindesten nicht beweisend, während die mikroskopische Untersuchung erst bei genauer Betrachtung uns gestattete, die Diagnose Gelbfieber zu stellen, die auch in Verbindung mit den Verimpfungsreihen sehr wahrscheinlich war.

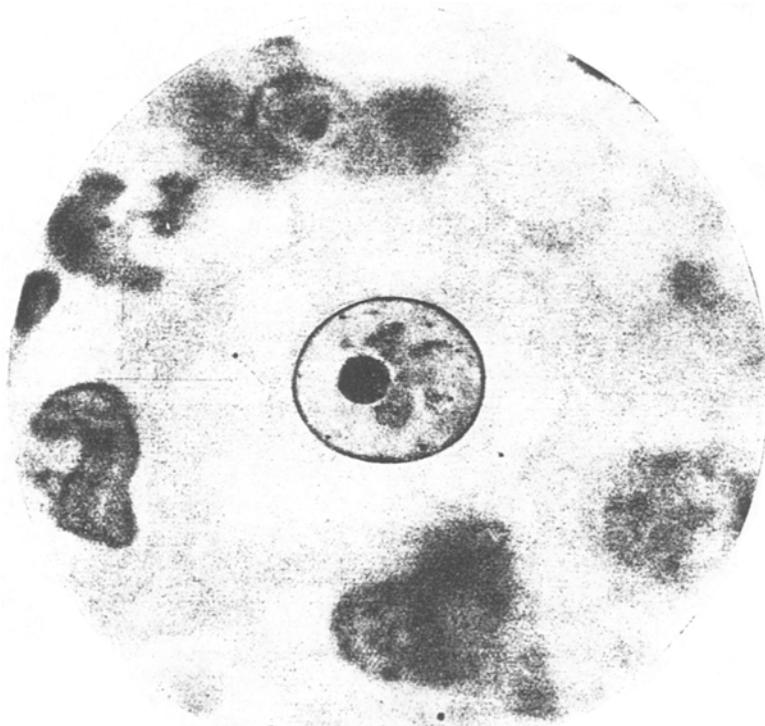


Abb. 13. Rhesus 32. † 5 Tage nach Einspritzung Blut Patient D. Leber 3000fach.  
Hämatoxylin-Eosin. Kern mit flügelförmigem *Torresschen* Körper.

Rhesus 53 war am 15. 7. von Aedes albopictus gestochen worden, er wurde am 22. 7. leicht krank, erholt sich aber wieder. Am 7. 9. wurde er eingespritzt mit Leber von Affen 71 (typisches Gelbfieber) und starb am 10. 9. Die Leber war etwas gelb und ziemlich brüchig. Mikroskopisch war die Verfettung deutlich, besonders periportal und intermediär, mit im allgemeinen sehr großen Fetttröpfen. In der Mittelzone waren einige Nekrosen mit geringer Leukocytenanhäufung; unregelmäßig verteilt fanden sich wenige kleine aber deutliche *Torressche* Einschlüsse. In den Nieren herdförmige fettige Degeneration und diffus nephrotische Veränderung.

Rhesus 65 wurde am 1. 8. durch infizierte Aedes albopictus gestochen; 3. 8. leicht krank, erholt sich. Blut vom 3. 8. auf einen Rhesus 68 verimpft, ließ diesen am 8. 8. an typischem Gelbfieber zugrunde gehen. 7. 9. wurde Rhesus 65 gespritzt mit Leber von Rhesus 71. Am 17. 9. starb er ohne makroskopisch sichtbare Veränderungen zu zeigen. Mikroskopisch fand sich in der Leber periportal und zerstreut

intermediär wenig Fett und nur sehr spärliche nekrotische Zellen. *Torressche Einschlüsse* waren aber in einigen degenerierten Zellen gut sichtbar.

Rhesus 201 am 17. 3. gespritzt mit Leber von Rhesus 174, starb am 21. 3.; die Leber zeigte eine leichte Muskatnußzeichnung und war nicht brüchig. Mikroskopisch enthielt die Leber doch viel Fett, besonders in der Außenzone der Läppchen, aber auch intermediär. Sehr spärliche Zellnekrosen (mit Leukozytenanhäufung in den Capillaren und um dieselben) und sehr schöne Kerneinschlüsse von *Torres* waren vorhanden.

Auch bei den Tieren, die kurz nach der Infektion verenden, sind die *Torresschen Einschlüsse* meist sehr deutlich und zahlreich entwickelt, so bei den Rhesus 25 und 170 (gestorben am 4. bzw. 3. Tage nach der Impfung mit infektiösem Blut) 173 (gestorben 2 Tage nach der Impfung mit Leber) und 263 (gestorben 3 Tage nach dem Infizieren mit Mückenstich). Seltener und kleiner waren sie dagegen bei Rhesus 106 (3 Tage nach Blutinjektion), Rhesus 201 (gestorben 4 Tage nach Lebereinspritzung) und besonders bei Rhesus 53 (s. o.). Bei den wenigen Tieren, bei denen die Krankheit ungewöhnlich lang dauerte (Rhesus 60, Leber, 9 Tage; Rhesus 65, Leber, 10 Tage) waren die *Torresschen Einschlüsse* sehr spärlich.

Was unsere Cynomolgi betrifft, so war bei allen 8 das Bild in bezug auf die fettige Degeneration typisch, bei 5 auch in bezug auf die Nekrosen und Kerne. Bei 3 aber waren die Nekrosen spärlich, desgleichen die *Torresschen Einschlüsse* (Cynomolgi 163, tot 5 Tage nach Impfung mit Blutkörperchen; *Torressche Einschlüsse* spärlich aber deutlich; Cynomolgi 108, tot 8 Tage nach Impfung mit Blut: Deutliche *Torres* sehr spärlich; Cynomolgi 251, tot 7 Tage nach infizierendem Mückenstich: *Torressche Einschlüsse* sehr spärlich, nur wenige sichere). Bei 2 dieser Tiere war die Krankheitsdauer wieder ziemlich lang.

Bei dem Nemestrinus war die Leber in jeder Hinsicht eine charakteristische Gelbfieberleber.

Unsere Vergleichstiere, mit Ausnahme der beiden mit Phosphor vergifteten, zeigten keinerlei Abweichungen, die zu Schwierigkeiten Anlaß gaben. Wohl bestand bei einigen eine periportale Verfettung (Rhesus 129 und 167, beide septisch), aber im übrigen war das Gewebe unverändert. Deutliche Nekrosen wurden niemals gefunden, ebensowenig wie unverkennbare *Torressche Einschlüsse* (wenn auch einmal ein zweifelhaftes Gebilde gesehen wurde).

Abb. 14. Niere 1400fach. Sudan III. Hämatoxylin. Basale Verfettung. Tubuli contorti.

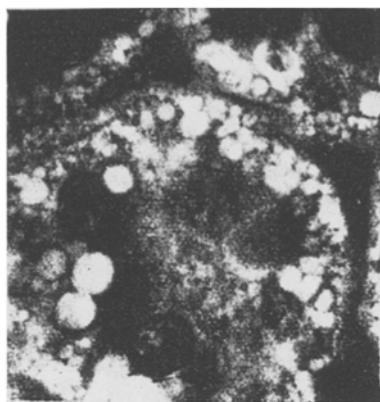


Abb. 14. Niere 1400fach. Sudan III. Hämatoxylin. Basale Verfettung. Tubuli contorti.

spritzung) und besonders bei Rhesus 53 (s. o.). Bei den wenigen Tieren, bei denen die Krankheit ungewöhnlich lang dauerte (Rhesus 60, Leber, 9 Tage; Rhesus 65, Leber, 10 Tage) waren die *Torresschen Einschlüsse* sehr spärlich.

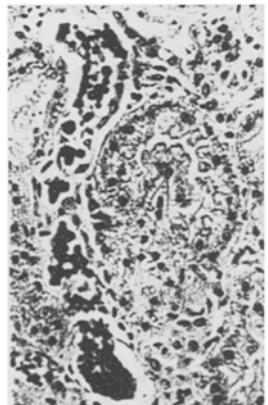


Abb. 15. Rhesus 60. † 9 Tage nach Einspritzung Leber. Niere 300fach. Hämatoxylin. Eosin. Kalkzylinder.

niemals gefunden, ebensowenig wie unverkennbare *Torressche Einschlüsse* (wenn auch einmal ein zweifelhaftes Gebilde gesehen wurde).

Bei den Phosphoraffen (212 und 229) war die Leber diffus äußerst stark verfettet, ohne jede Zonenzeichnung. Das Fett bestand aus ziemlich feinen Tröpfchen, eosinophile Gerinnungsnekrose wurde nicht gefunden, wohl aber fettiger Zellzerfall.

Keine Leukocytenansammlung. Typische acidophile körnige Degeneration der Kerne war nicht vorhanden, wenn auch einmal einige Gebilde, die ihr glichen, zu sehen waren. Wir beobachteten einige Mitosen der Leberzellen.

Die Phosphorlebern gleichen also zwar den Gelbfieberlebern stark, aber sie waren doch von diesen deutlich verschieden.

Über die übrigen Organe können wir uns kurz fassen. Die Nieren enthielten weitaus nicht so charakteristische Veränderungen wie die Leber. Nekrotische Abweichungen verschiedenen Grades waren stets vorhanden. Trübe Schwellung des Epithels der gewundenen Kanälchen, Gerinnsel in ihren Lumen, hyaline, gekörnte oder Epithelzyylinder. Bei den Rhesus wurde in 5 Fällen eine fettige



Abb. 16. Niere. Hämatoxylin-Eosin. Hyalinzyylinder in Tubuli colligentibus.

Degeneration so gut wie ganz vermißt (mit Ausnahme von Rhesus 65 waren es alles Fälle, die nur 2—3 Tage gedauert hatten), in 11 Fällen war sie nur in sehr mäßigem Grade vorhanden, immer an der Basis der Epithelzellen der gewundenen Kanälchen und der Hauptstücke, und immer auch mehr oder weniger herdförmig. In 5 Fällen war sie stark, aber stets noch hauptsächlich herdweise (Dauer der Krankheit 5, 9, 6, 6 und 7 Tage, im allgemeinen also ziemlich lang (Abb. 14).

Kalkzyylinder, die, wenn sie überhaupt vorhanden sind, wohl diagnostische Bedeutung haben (*da Rocha Lima, Hoffmann*) wurden nur in 3 Fällen gesehen (Rhesus 7, Leber, 5 Tage Dauer; Rhesus 61, Albopictusemulsion eingespritzt, 6 Tage Dauer; Rhesus 60, Leber, 9 Tage). Man hat den Eindruck, daß sie aus verkalkenden Zellen entstehen (Abb. 15.) Auch Hyalinzyylinder wurden beobachtet (Abb. 16). Bei den Cynomolgi fehlte fettige Degeneration bei 1, war schwach bis mäßig in 4 Fällen, und stark, aber stets herdweise, in 3 (82 und 251, durch Mückenstich infiziert, 7 Tage Dauer; 108, Blut, 8 Tage). Kalkzyylinder wurden bei 3 Cynomolgi gefunden (19 und 87, Leber, 6 Tage; 82, infiziert durch Mückenstich, 7 Tage).

Bei dem Nemestrinus (Mückenstich, 7 Tage) war die Nierenrinde stellenweise stark verfettet, Kalkzyylinder wurden keine gefunden.

Bei unseren Vergleichstieren waren die Nierenveränderungen sehr wechselnd, aber es wurden wiederholt nephrotische Veränderungen beobachtet; 3mal bestand starke Verfettung (1 Fall von Sepsis und die beiden Phosphoraffen). Kalkzylinder wurden niemals gefunden.

Die Milz war bei unseren Gelbfieberaffen stets blutreich, in der Hälfte der Fälle wurden in den Knötchen degenerative Veränderungen mit Kern- und Zellzerfall gesehen.

Der Herzmuskel wies trübe Schwellung und oft eine sehr feinkörnige fettige Degeneration auf.

In den Nebennieren fanden wir einige Male Zellnekrosen. Echte *Torressche Einschlüsse* fanden wir niemals, wohl aber oft ein acidophiles Anhängsel an den

Nucleolus, das aber im Farbenton mit dessen Zentrum übereinstimmte (Abb. 17). Solche *Pseudo-Torressche Einschlüsse* kamen auch gelegentlich bei unseren Vergleichstieren vor; ausgenommen in der Leber, wurden also nirgends typische *Torressche Einschlüsse* ange troffen, obschon wir in allen Organen eifrig danach gesucht haben.

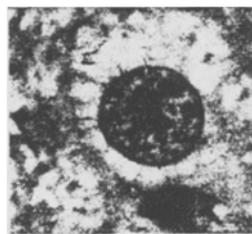


Abb. 17. Rhesus 32. 1500fach. Hämatoxylin-Eosin. „Pseudo-Torres“ zusammenhängend mit Nucleolus.

#### Zusammenfassung.

Wenn man alles überblickt, sind also die Veränderungen in der Leber die einzigen, die wir charakteristisch genug fanden, um darauf anatomisch die Gelbfieberdiagnose zu gründen.

Daß die Einschlüsse von *Torres* dabei eine diagnostische Bedeutung von nicht geringem Wert haben, dürfte aus dem oben dargestellten deutlich zu ersehen sein. Ob sie aber wirklich mit der Anwesenheit des Virus im Kern zusammenhängen, scheint uns sehr zweifelhaft. Da das Virus, soweit wir dies untersuchen konnten, in der größten Konzentration im Blute vorhanden ist (Blutverimpfungen hatten das sicherste positive Ergebnis), da ihre Anzahl in den Lebern sehr wechselt und das wohl sicher nicht parallel mit der Virulenz, da außerdem mit keiner einzigen Färbung in den Körnchen ein sich mehr spezifisch färbendes Zentralkörperchen zu sehen ist, so wird man nicht leicht dazu kommen, ein intranukleäres Virus in der Leber anzunehmen. Vorläufig liegt es mehr auf der Hand, es sich so vorzustellen, daß unter dem Einfluß des Gelbfiebervirus eine umschriebene Kerndegeneration entsteht, wie sie, wenn auch in viel geringerem Grade und auch auf weniger typische Weise, die Leberzelle kerne gelegentlich auch unter anderen Einflüssen aufweisen.

### III.

#### Weitere experimentelle Untersuchungen.

Aus unseren oben kurz zusammengefaßten Versuchen scheint also hervorzugehen, daß, da in Niederländisch-Indien sowohl ein geeignetes Insekt als Überträger wie eine mehr oder weniger empfindliche Affenwelt

anwesend ist, dieses große Gebiet dem Gelbfieber offen liegt, wenn einmal das Virus eingeführt werden sollte.

Auf der anderen Seite wurde an die Möglichkeit gedacht, auf die Bonne 1923 in Surinam schon hingewiesen hat, daß in Indien einheimische *dengueartige Krankheiten* einen gewissen Grad von Schutz gegen Gelbfieber bei der Bevölkerung bedingen können.

Zu diesem Gedanken gaben erstens die vielen übereinstimmenden Punkte zwischen Dengue und Gelbfieber Veranlassung (die Temperaturkurve: Sattelform; die klinischen Erscheinungen: Muskelschmerzen; die Übertragung durch Aedes aegypti; die fast gleiche extrinsische Inkubation; die Dauer der Infektiosität des Patientenblutes während der ersten 3 Tage; und endlich die Filtrierbarkeit des Virus). Der leichte Anfall der letztgenannten Krankheit, welcher einer von uns nach Laboratorium-ansteckung durchmachte, glich in vieler Hinsicht der Dengue. Das eigentümliche Verhalten der jungen Cynomolgi im Vergleich zu den alten wies darauf hin, daß die Tiere während des Lebens eine gewisse Immunität erwerben. Wenn diese Immunität nicht eine bloße Altererscheinung ist, kann sie, da Gelbfieber in Indien nicht vorkommt, nur durch eine dem Gelbfieber verwandte Krankheit hervorgerufen sein, wobei in erster Linie an Dengue zu denken ist.

Wiewohl Versuche in dieser Richtung mit negativem Ergebnis bereits vorliegen (*Stephanopulo*<sup>1</sup>, *Blanc u. Caminopetros*<sup>2</sup>) erschien uns in bezug auf die außerordentliche Wichtigkeit dieser Frage eine Nachprüfung sehr erwünscht. Besonders muß dabei auch der Möglichkeit Rechnung getragen werden, daß die Denguegruppe aus verschiedenen, wenn auch sehr nahe verwandten Krankheiten bestehen kann, so daß in dieser Beziehung Dengue in Griechenland und in Indien nicht auf eine Linie gestellt werden dürfen. In Indien selbst macht man — ob mit Recht, bleibe dahingestellt — einen Unterschied zwischen der typischen epidemischen Dengue und dem mehr endemischen Fünftagefeber *van der Scheers*.

Durch die freundliche Mitwirkung der Herrn Prof. Bonne, Dr. Brug und Prof. de Langen erhielten wir aus Indien die Sera der 6 folgenden Personen, bei welchen die Diagnose Fünftagefeber gestellt war und zwar bei:

1. S. ♂ 20 Jahre vor 6 Wochen
2. B. ♂ 35 „ „ 9 Wochen
3. B. ♂ 26 „ „ 3½ Monaten
4. B. ♂ 32 „ „ 7 Wochen
5. T. ♀ „ „ 2½ Monaten
6. v. d. W. ♂ „ „ 5 Monaten.

Es wurde untersucht, ob Einspritzung dieser Sera bei Affen eine passive Immunität gegen Gelbfieber erzeugen konnte. Dazu wurden

<sup>1</sup> Stephanopulo: Bull. Soc. de Path. exot. Paris. **22**, 538 (1929).

<sup>2</sup> Blanc u. Caminopetros: Ann. Inst. Pasteur. **44**, 367 (1930).

3 Rhesus, Nr. 328, 329 und 330 in die Bauchhöhe eingespritzt mit einer Mischung von  $\frac{1}{2}$  ccm infektiösen Blutes eines Gelbfieberaffen und je 14 ccm einer 4fachen Verdünnung der Sera 1, 2 und 3. Ein Vergleichsaffe Nr. 327 wurde mit einer gleichen Mischung von Virus und Normalserum geimpft.

Weiter wurde Rhesus 348 mit  $3\frac{1}{2}$  ccm Serum 4, Rhesus 365 mit 4 ccm Serum 5 und Rhesus 366 mit 2 ccm Serum 6 intraperitoneal eingespritzt. Diese Sera waren ebenfalls zuerst 4fach mit physiologischer Salzlösung verdünnt. 2 Stunden nach der Einspritzung wurde jeder der Affen von infizierten Gelbfiebermücken gestochen. Das Ergebnis war, daß alle 7 Tiere innerhalb 5—7 Tage typischem Gelbfieber erlagen. Es konnte also bei keinem der Sera der genesenen Fünftagefieberkranken irgendeine Schutzwirkung gegen Gelbfieber bei Affen nachgewiesen werden.

Jetzt sind in unserem Institut Übertragungsversuche auf Probepersonen und Affen im Gange, mittels Aedesmücken, welche *Snijders* in Indien mit Dengue infizierte und uns zuschickte. Über diese Untersuchungen mit besonderer Berücksichtigung des Verhältnisses zwischen Dengue und Gelbfieber wird später ausführlich berichtet werden.

Für die freundliche Übersetzung dieser Arbeit aus dem Holländischen sind wir Herrn Prof. Dr. *Cl. Schilling* außerordentlich verbunden.

*Oktober 1930.*

---