

Aus der Virusabteilung der Behringwerke, Marburg a. d. Lahn  
(Prof. BIELING).

## **Morphologische Untersuchungen an fleckfieberinfizierten Kaninchen und Meerschweinchen im Vergleich zur Fleckfieberinfektion des Menschen.**

Von

**H. HEINLEIN.**

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. Dezember 1947.)

### *A. Einleitung.*

Es ist bekannt, daß das Fleckfieber auf verschiedene Tierarten übertragen werden kann<sup>1</sup>. Das Versuchstier „katexochen“ für Fleckfieber ist jedoch das Meerschweinchen, dessen Eignung dafür längst bekannt ist<sup>2</sup>. 8—14 Tage nach seiner Infektion mit dem Blut von fleckfieberkranken Menschen kann man eine Steigerung der Temperatur um 1—2° feststellen, die mehrere Tage anhält<sup>2</sup>. Es wird allerdings behauptet, daß diese Temperatursteigerung nicht unbedingt einzutreten braucht. In der Regel gehen die infizierten Tiere zwischen dem 12. und 18. Krankheitstag ein<sup>2</sup>. Der makroskopische Obduktionsbefund ist unerheblich. Beschrieben werden eine leichte Schwellung der Lymphdrüsen in Achsel- und Leistengegend, geringe Schwellung und Rötung der Nebennieren, meist deutliche Abmagerung und kleinste hämorrhagische Infarkte in Lunge, Leber und Niere, sowie eine trockene und etwas brüchige Muskulatur<sup>2</sup>. Mikroskopisch wurden Fleckfieberknötchen in verschiedenen Organen, vor allem aber im Gehirn beschrieben<sup>2, 3, 4, 5, 6, 7</sup>. Jedoch wurden auch bei sicher infizierten Tieren nicht immer sichere Knötchen nachgewiesen<sup>2, 5, 7</sup>.

Das Kaninchen ist lange nicht so empfänglich für die Infektion mit *Rickettsia prowazekii*, ja es war ursprünglich sogar für unempfindlich gehalten worden<sup>8</sup>. Jedoch wurde später nachgewiesen, daß die Infektion sicher angeht — wie aus der positiven Weil-Felix-Reaktion ersichtlich ist —, jedoch nicht so deutlich in Erscheinung tritt<sup>9</sup>.

Jedenfalls ist eine Anpassung der *Rickettsia prowazekii* an das Kaninchen möglich, worüber auch neuerdings berichtet wird<sup>10, 11</sup>. Meines Wissens gibt es jedoch keine morphologischen Untersuchungen über die allgemeine Fleckfieberinfektion des Kaninchens, weshalb hierauf das besondere Augenmerk gerichtet wurde.

*B. Untersuchungen am Kaninchen.*

Während frühere Untersucher ihre Versuchstiere mit dem Blut fleckfieberkranker Menschen infizierten, geschah dies bei uns mit Rickettsien aus dem Dottersack fleckfieberinfizierter Hühner-Embryonen. Es ist klar, daß die Dosierung in verschiedenen Versuchsreihen nicht gleichartig sein kann, da die Dottersackkulturen nicht gleichmäßig viel Rickettsien enthalten. Immerhin hat diese Art der Infektion vor der Infektion mit dem Blut Fleckfieberkranker den Vorteil, daß man sicher behaupten kann, daß die Infektion mit lebenden Rickettsien erfolgte und daß bei derselben Versuchsreihe die Dosierung sich in derselben Größenordnung hält. Einige Kaninchen erhielten nur eine einmalige Dosis von Rickettsien, während andere innerhalb von 8 Tagen zwei- bis dreimal mit gleichen oder steigenden Mengen, und zwar immer durch intravenöse Injektion infiziert wurden. Die injizierte Menge schwankte zwischen  $0,25 \text{ cm}^3$  und  $1 \text{ cm}^3$  einer 1:10 verdünnten Dottersackverreibung. Diese Menge entspricht einer etwa 125—500fachen tödlichen Mäusedosis, wobei unter einer tödlichen Mäusedosis diejenige verstanden wird, die eine Maus von 15 g innerhalb von 6 Stunden tötet. Da die verwendeten Kaninchen etwa 2000—3000 g schwer waren, so folgt daraus, daß das Kaninchen weniger empfindlich ist als die Maus, besonders wenn man noch berücksichtigt, daß keines der Kaninchen akut eingegangen ist. Vielmehr sind die ersten Tiere 3 bzw. 4 Tage nach der Infektion verendet, während andere 5 und 8 Tage danach eingingen und wieder andere am 14. bzw. 18. Tag getötet wurden.

Bei den Tieren, die 3 bzw. 4 Tage nach der Infektion starben und die in den letzten 24 Stunden eine außerordentliche Hinfälligkeit zeigten, so daß sie wie gelähmt dalagen, waren makroskopisch keine nennenswerten Veränderungen festzustellen. Die Milz war deutlich vergrößert und sehr blutreich, ebenso schien auch der Blutgehalt der Leber vermehrt. An einer interkurrenten Erkrankung waren die Tiere zweifellos nicht eingegangen. Man könnte jedoch daran denken, daß an der außerordentlichen Hinfälligkeit die in der Injektionsflüssigkeit enthaltenen Rickettsientoxine<sup>12</sup> wesentlich mitschuldig sind. Es ist wohl kein Zweifel, daß diese Toxine den akuten Tod der Mäuse<sup>13</sup> bei der Auswertung der Dottersackkulturen verursachen, wofür auch der histologische Befund spricht, der lediglich schwere degenerative Veränderungen, vor allem in Herz, Leber und Niere, erkennen läßt.

Ähnliche degenerative Veränderungen fanden sich nun auch bei den Kaninchen. So war bereits 3 Tage nach der Infektion eine herdförmige feinstropfige Verfettung des Herzmuskels festzustellen. Entzündliche Veränderungen waren dagegen nur eben angedeutet in Form einer geringen rundzelligen Infiltration um die Gefäße. Vier Tage nach der

Infektion war die herdförmige feinsttropfige Verfettung der Muskelfasern noch ausgeprägter, doch waren jetzt die entzündlichen Veränderungen in Form einer geringen interstitiellen Myokarditis ebenfalls deutlicher. Die Entzündungszellen setzten sich aus Lymphocyten und abgelösten Adventitiazellen zusammen, während Leukocyten nicht immer nachzuweisen waren. Diese Zellen waren locker um die Gefäße angeordnet ohne Knötchenbildung. In den Gefäßen selbst waren die

Endothelien geschwollen und zum Teil in Ablösung begriffen.

Fünf Tage nach der Infektion war wiederum die herdförmige feinsttropfige Verfettung zu bemerken und ebenso die diffuse interstitielle Myokarditis. Die Gefäßschädigung war jetzt ausgeprägter; neben der Endothelproliferation und Endothelablösung sah man jetzt auch beginnende Thrombenbildung an einer Stelle der Gefäßwand, manchmal auch knötchenartige Bildungen, der Vasculitis granulomatosa ähnlich. Acht Tage post infectionem waren die Veränderungen im Herzmuskel

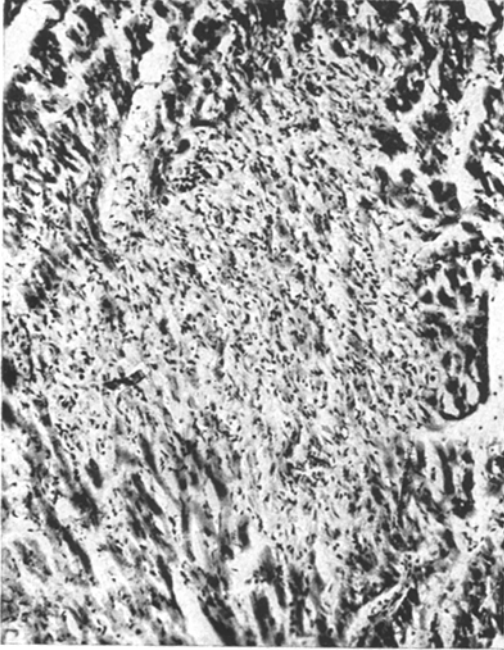


Abb. 1. Fleckfieber-Kaninchen 846. Entparenchymisierungsherd im Herzmuskel. H.E.-Färbung.

noch wesentlich schwerer. Außer der herdförmigen feinsttropfigen Verfettung war stellenweise auch ein scholliger Zerfall von Muskelfasern vorhanden. Ferner sah man Entparenchymisierungsherde, die durch Granulationsgewebe ausgefüllt sind (Abb. 1). Im übrigen ist eine interstitielle Myokarditis festzustellen, wobei sich die Entzündungszellen aus lymphoiden Zellen und Histiocyten zusammensetzen. Vor allem sind um die Gefäße herum die Infiltrate sehr deutlich, jedoch ohne Knötchenbildung. Die Gefäße selbst zeigen Endothelschwellung. Bei diesen 8 Tage nach der Infektion eingegangenen Tieren handelt es sich allerdings um solche, die innerhalb von 8 Tagen drei intravenöse Injektionen von je 0,25 cm<sup>3</sup> einer Dottersackverdünnung 1 : 10 erhalten haben.

Daß eine allergische Komponente für die Schwere der Veränderung verantwortlich zu machen ist, glaube ich nicht, da bei der Kürze der Versuchszeit eine Sensibilisierung unwahrscheinlich ist. Dagegen könnte wohl eine Summation von Reizen in Frage kommen. Es wäre auch denkbar, daß die interkurrente Pneumonie, an der diese Kaninchen eingingen, bei der Ausbildung der schweren Herzmuskelveränderungen eine Rolle spielte. Das erscheint um so wahrscheinlicher, als bei den Tieren, die 14 Tage nach der Infektion getötet wurden, keine so schweren Veränderungen festgestellt werden konnten. Vorherrschend war hier die interstitielle Myokarditis in beiden Kammern, während an degenerativen Veränderungen sich nur wieder eine herdförmige staubfeine Verfettung der Muskelfasern fand. In kleinen Arterien war wiederum Endothelschwellung, an einigen auch granulomartige Endothelwucherungen zu beobachten. Auch diese Kaninchen waren dreimal infiziert, und zwar innerhalb von 8 Tagen mit je  $0,25\text{ cm}^3$  bzw.  $1\text{ cm}^3$  einer Dottersackverdünnung 1:10. Dies spricht dagegen, daß die oben angeführten schweren Veränderungen mit dem scholligen Zerfall von Muskelfasern direkt etwas mit der Fleckfieberinfektion zu tun haben. Es kann eher so gedeutet werden, wie schon oben erwähnt, daß diese schweren Herzmuskelschäden infolge der eingetretenen Komplikation (Lungenentzündung) entstanden sind.

Bei Kaninchen, die am 17. Tag nach der Infektion getötet wurden, fanden sich schwere Veränderungen, und zwar größere Entparenchymisierungsherde mit Ersatz durch zellreiches jungdliches Bindegewebe. Entzündliche Infiltrate aus Lymphocyten, Histiocyten und Plasmazellen sind nur noch in geringem Maße vorhanden. In einzelnen Histiocyten findet sich eine Speicherung von Fett, in manchen auch von Hämosiderin. Diese schweren Schädigungen sind meines Erachtens allergisch-hyperergischer Natur, da der Infektion eine Immunisierung vorausgegangen war, und zwar hatten die Tiere dreimalige Injektionen von Fleckfieberimpfstoff in der Menge von  $0,5$  und  $1\text{ cm}^3$  subcutan und  $1\text{ cm}^3$  intravenös erhalten. Da die letzte Injektion 23 Tage vor der Fleckfieberinfektion stattgefunden hatte, so befanden sie sich zweifellos im Zustand der Sensibilisierung und die intravenöse Fleckfieberinjektion mit  $0,5\text{ cm}^3$  Dottersackverdünnung 1:10 bzw.  $0,5\text{ cm}^3$  und  $1\text{ cm}^3$  der gleichen Verdünnung ist als Erfolgseinjektion anzusehen.

Daß die Verhältnisse so liegen, scheint auch daraus hervorzugehen, daß bei den Tieren, die 17 Tage nach der Infektion ohne vorherige Immunisierung getötet wurden, nichts von einer schweren Herzmuskelschädigung festgestellt werden konnte. Es war hier lediglich eine interstitielle Myokarditis und eine herdförmige feinsttropfige Verfettung vorhanden.

Zusammenfassend kann man also über die Herzmuskelveränderungen bei der Fleckfieberinfektion des Kaninchens sagen, daß es sich dabei in erster Linie um eine interstitielle Myokarditis handelt, während degenerative Veränderungen nur in Form staubfeiner herdförmiger Verfettungen auftraten. Schwere Schäden an den Muskelfasern, wie scholliger Zerfall und Ersatz durch Granulationsgewebe oder gar schon Schwielen sind nicht unmittelbar durch die Fleckfieberinfektion bedingt, sondern durch Komplikationen, wie hinzukommende anderweitige Infektionen oder allergisch-hyperergische Reaktionen. Fleckfieberknötchen konnten nie festgestellt werden.

Ein Vergleich mit den menschlichen Verhältnissen liegt nahe. Übereinstimmend wird angegeben, daß der Prozeß im Herzen Fleckfieberkranker vorwiegend in der Form einer interstitiellen Myokarditis abläuft<sup>14, 15, 16, 17</sup>. Von einigen Untersuchern wird auch die Schädigung der Muskelfasern betont, die Verfettung und sogar Nekrose zeigen können<sup>17, 18</sup>. Ja es wurde sogar der Vergleich zum Diphtherieherzen gezogen<sup>18</sup>. Jedoch scheinen so schwere Schädigungen nur ausnahmsweise vorzukommen. Diese Myokarditis des Fleckfieberkranken ist offenbar ein sehr regelmäßiger Befund<sup>14, 15, 17, 19</sup> und tritt anscheinend schon sehr frühzeitig ein, da sie klinisch bereits vom 3.—4. Krankheitstag an beobachtet werden kann<sup>20</sup>. Ihre Bedeutung wird verschieden eingeschätzt, jedoch ist sie als tödliche Komplikation nicht zu vernachlässigen<sup>19</sup>, „ja der Tod der Fleckfieberkranken ist entgegen den geläufigen Anschauungen zu einem ganz wesentlichen Teil ein kardialer“<sup>21</sup>.

Gegenüber der interstitiellen Myokarditis tritt die Knötchenbildung offenbar zurück, wenngleich sie nicht völlig fehlt, ja sogar mit Gefäßwandnekrose vorkommen kann, nämlich dort, wo Arteriolen und mittelgroße Arterien befallen sind<sup>19</sup>.

Warum im Herzen die interstitielle Entzündung so im Vordergrund steht, ist nicht leicht zu verstehen. Würde man sich die Formulierung zu eigen machen, daß dort, wo die Bindung an das Gefäßsystem nicht hervortritt, die entzündliche Reaktion ihren knötchenförmigen Charakter verliert und eine diffuse Ausbreitung annimmt<sup>22</sup>, so müßte man sich fragen, warum denn hier keine Bindung an das Gefäßsystem vorhanden ist, obwohl doch zweifellos das Fleckfiebertoxin oder die Rickettsien die Gefäße passieren müssen, um eine Entzündung hervorzurufen. Andererseits, wenn im Herzen der Prozeß sich besonders im Bereich der Capillaren und Präcapillaren abspielt, so ist damit auch nicht erklärt, warum es hier nicht zur Knötchenbildung kommt, während im Gehirn die Knötchen mit Vorliebe im Bereich von Gefäßen dieses Kalibers sitzen; man müßte denn annehmen, daß die gleichen Gefäße sich im Gehirn funktionell anders verhalten als im Herzen, was nicht wahrscheinlich ist.

Ein Vergleich der geschilderten Veränderungen im Herzmuskel des fleckfieberkranken Kaninchens mit den Schädigungen beim Menschen ergibt eine weitgehende Übereinstimmung. Hier wie dort ist es die interstitielle Myokarditis verschiedenen Ausmaßes, die im Vordergrund steht, während die degenerativen Veränderungen zwar nicht fehlen, sich jedoch in bescheidenen Grenzen halten. Eine Knötchenbildung habe ich überhaupt nicht feststellen können.

Analog verhält sich auch der frühzeitige Eintritt der Schädigung, der beim Kaninchen bereits 3—4 Tage nach der Infektion festgestellt werden konnte.

Der histologische *Befund in der Leber* war verschieden. Im allgemeinen waren die Capillaren blut- und zellreich, wobei besonders bei den einige Tage nach der Infektion eingegangenen Kaninchen eine Schwellung, Proliferation und Ablösung der Sternzellen festzustellen war. Manchmal waren sie sehr stark vergrößert und hatten alle möglichen Zelltrümmer gespeichert. Außerdem enthielten die Capillaren besonders in den ersten Tagen reichlich lymphocytäre und histiocytäre Zellen. Eine Verfettung der Leberzellen war nur vereinzelt und in geringem Umfange vorhanden. Häufiger war dagegen die Fettablagerung in den Sternzellen. Nicht ganz selten, nämlich bei einem Drittel der infizierten Kaninchen, fanden sich miliare Nekrosen. Es handelte sich dabei um verhältnismäßig kleine Herde mit homogenisierender Nekrose der Leberepithelien, die ihre Form im wesentlichen behielten, sich nur etwas mehr abrundeten und bei Kernverlust ein eosinophiles, hylines Aussehen bekamen. Sie lagen hauptsächlich in den zentralen Läppchenteilen. Solche miliaren Nekrosen sind auch bei der menschlichen Fleckfieberinfektion beschrieben<sup>15, 16</sup> und es wird dabei auch auf die Ähnlichkeit mit beim Typhus vorkommenden Nekrosen hingewiesen. Die bei der Fleckfieberinfektion des Kaninchens vorkommenden Lebernekrosen glichen durchaus den bei der Paratyphusinfektion der Maus entstehenden Nekrosen. Ähnlich wie Roth<sup>15</sup> beim Menschen, konnte ich bei der Fleckfieberinfektion des Kaninchens keinen Anhalt für eine Umwandlung der Nekrosen in Knötchen gewinnen, wie dies von anderer Seite<sup>16</sup> angenommen wird. Für unmöglich möchte ich es jedoch nicht halten in Analogie zu den Erscheinungen bei der Paratyphusinfektion der Maus, wo mir eine solche Umwandlung von Nekrosen in Knötchen sicher schien<sup>23</sup>. Verhältnismäßig gering waren die Veränderungen in der Milz. Sie bestanden hauptsächlich in einer starken Blutüberfüllung. Die Sinus enthielten nur wenig Leukocyten, dagegen viele Lymphocyten und Makrophagen. Das Protoplasma der letzteren war oft sehr vergrößert und enthielt Einschlüsse von Trümmern roter und weißer Blutkörperchen. Hämosiderin war in

der Regel sehr reichlich vorhanden. Gelegentlich war im Zentrum einzelner Follikel eine kleine Nekrose nachzuweisen.

In den *Lungen* fanden sich bei den früh eingegangenen Kaninchen kleine Hämorrhagien und eine Schwellung und Ablösung von Endothelien in den Gefäßen. Bei den später gestorbenen Tieren war häufig eine stärkere zellige Durchsetzung der Gefäßwände und eine perivaskuläre Zellanhäufung festzustellen. Diese Zellen bestanden aus Lymphocyten, Histiocyten und gelegentlich auch Eosinophilen. Es dürfte sich

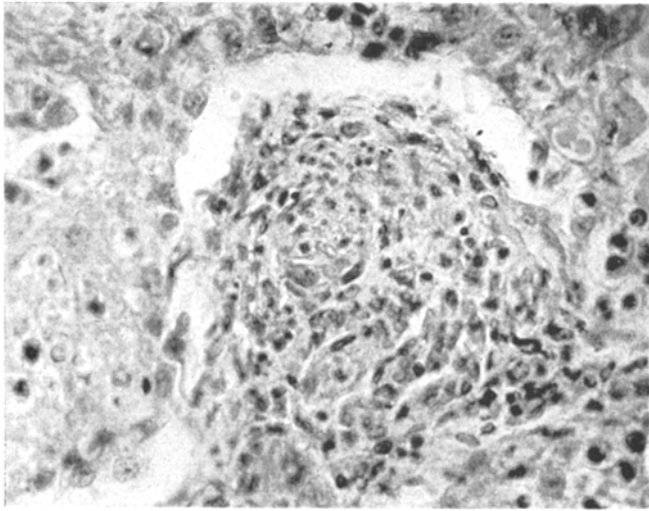


Abb. 2. Fleckfieber-Kaninchen 841. Fleckfieberknötchen im Hoden. Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

dabei jedoch um die beim Kaninchen häufiger auftretenden Pseudo-eosinophilen handeln. Bei einigen der Tiere, die früh eingegangen waren, waren Lungenentzündungen vorhanden, die die unmittelbare Todesursache bildeten. Es dürfte sich dabei um eine interkurrente Erkrankung mit andersartigen pathogenen Keimen gehandelt haben, wobei natürlich die Möglichkeit einer Provokation dieser Erreger durch die Rickettsien besteht. In den Lungen dieser Tiere waren besonders schwere Gefäßveränderungen mit granulomartigen Endothelwucherungen und Thrombenbildung, besonders in den kleineren Gefäßen, nachzuweisen. Ich muß es jedoch dahingestellt sein lassen, wie weit es sich hier um eine Folge der Fleckfieberinfektion oder der Pneumonie handelt.

Unbedeutend waren die Veränderungen in den *Nieren*, die meist nur in einer starken Blutfüllung der Gefäße und degenerativen Veränderungen an den Tubulusepithelien bestanden.

Auffallend war dagegen das mikroskopische Bild der *Hoden*. Hier bot sich schon vom 5. Krankheitstag an ein ähnliches Bild, wie es FRÄNKEL für die Fleckfiebererkrankung postuliert hat: die Gefäßwandnekrose, die Thrombose und die Knötchenbildung. Das Ausmaß der Veränderung wechselte wohl bei den einzelnen Tieren, jedoch war praktisch bei jedem der infizierten Kaninchen eine deutliche Schädigung vorhanden. Bei manchen Tieren (z. B. Kaninchen 841) waren fast alle Gefäße mehr oder weniger hochgradig verändert. Man sah eine Schwellung und Wucherung der Endothelien, herdförmig der Gefäßinnenhaut aufsitzende hyaline Thromben, Homogenisierung der Gefäßwand, Durchsetzung der Gefäßwand mit Zellen, Zellanhäufungen um das Gefäß, teils mantelförmig, teils sektorartig, wobei sich diese Zellen aus Leukocyten, Lymphocyten, Adventitiazellen, vereinzelt Eosinophilen und ausgetretenen Erythrocyten zusammensetzten (Abb. 2). Befallen waren sowohl die Gefäße des Interstitiums, wie der Tunica vasculosa, wie des Mediastinum testis. Diese Veränderungen kehrten in allen möglichen Variationen wieder, aber immer wieder fiel auf, wie häufig hier die Schädigung der Gefäßwand mit der Thrombenbildung und der zelligen Durchsetzung des Gefäßes bzw. der perivaskulären Zellanhäufung vergesellschaftet war. Da verschiedene Stadien der Schädigung nebeneinander vorhanden waren, so konnte man geradezu die Pathogenese des Vorgangs am mikroskopischen Bild ablesen. Man bekam so den Eindruck, daß das erste Stadium die Endothelschädigung ist mit Endothelproliferation und Endothelablösung, worauf an dieser veränderten Gefäßstelle sich ein kleiner hyaliner Thrombus bildet, der auch weiter wachsen kann, zelliges Material einschließend, bis schließlich eventuell das ganze Gefäß thrombotisch verschlossen ist. Gleichzeitig wird die Gefäßwand von Zellen, die in Massen im Lumen vorhanden sind, durchwandert. Diese Zellen häufen sich um das Gefäß an und zu ihnen gesellen sich die proliferierten und abgelösten Adventitiazellen. In manchen Fällen beschränkt sich die Gefäßwandschädigung nicht auf das Endothel, sondern betrifft auch die Media — sei es im ganzen Umfang oder sektorförmig —, die ihre Kernfärbung verliert und ein hyalines Aussehen bekommt und wenn sich hierzu noch die knötchenförmige perivaskuläre Zellanhäufung gesellt, dann haben wir die Form, die den FRÄNKELschen Forderungen entspricht. Wenn diese Schädigung auch mehr oder weniger alle Gefäße befallen kann, so sind doch die Arteriolen und Venolen sowie die größeren Arterien und Venen bevorzugt.

Interstitielle Zellanhäufungen im Sinne einer interstitiellen Orchitis sind meist nur in geringem Grad vorhanden, wenn sie auch nicht ganz fehlen. Jedenfalls treten sie gegenüber den geschilderten Veränderungen völlig zurück. Veränderungen an den Hodenkanälchen waren meist



nicht auffallend, fehlten jedoch auch nicht vollständig; ja in einem Fall war auch eine stärkere Schädigung mit Kalkkonkrementen in der Lichtung der Kanälchen vorhanden.

Ein Vergleich mit den Schilderungen beim menschlichen Fleckfieber<sup>15</sup> zeigt die weitgehende Übereinstimmung. Auch dort ist davon die Rede, daß die Gefäßveränderungen im Sinne von FRÄNKEL „in einem ungewöhnlichen Maß“ im Hoden vorkommen und die Beschreibung entspricht im wesentlichen dem, was auch im Kaninchenhoden festzustellen war. Nur die interstitielle Orchitis scheint dort ausgeprägter zu sein.

Besonderes Interesse mußte natürlich die Frage nach den *Veränderungen am Nervensystem* erregen. Hier zeigten sich nun bei den Kaninchen, die am 4. und 5. Tag nach der intravenösen Infektion eingingen, noch keine nennenswerten Veränderungen der nervösen Substanz. Die VIRCHOW-ROBINSchen Räume waren etwas erweitert und man sah hier manchmal etwas ausgetretenes Plasma sowie einzelne Lymphocyten. Auch die Ventrikel waren etwas groß und die Hirnsubstanz in ihrer Umgebung ödematös. Große Ganglienzellen am Boden des 4. Ventrikels wiesen degenerative Veränderungen auf in Form von Tigroidverlust, bei anderen anscheinend auch Verlust des Kernes und allmählicher Auflösung. Anzeichen von Neuronophagie fehlten. An den Gefäßen waren keine Schädigungen festzustellen; ebensowenig fanden sich Gliaknötchen oder eine diffuse Gliaproliferation. Spuren eines Lipoidabbaues waren nicht vorhanden. Den auffallendsten Befund boten die Meningen, die ödematös waren, mit kleinen Blutaustritten und Zellansammlungen aus Lymphocyten und größeren mononucleären Zellen. Es lag also eine Meningitis vor, was insofern bemerkenswert ist, als dieser Vorgang offenbar unabhängig von dem Hirnprozeß ist und früher als dieser einsetzt.

Die frühesten Gehirnerscheinungen wurden bei einem Kaninchen bemerkt, das am 6. Tag nach der Infektion starb. Die Gefäße waren stark erweitert und enthielten neben Leukocyten und Lymphocyten vor allem große mononucleäre Zellen. Um die Gefäße herum sah man lockere Zellansammlungen aus Lymphocyten und Adventitiazellen. Außerdem fanden sich Gliaknötchen — wenn auch in sehr spärlicher Zahl — hauptsächlich in der Großhirnrinde, weniger in der Kleinhirnrinde und im verlängerten Mark. Ein Gefäß war dabei nicht immer deutlich zu erkennen. Die weichen Hirnhäute verhielten sich wie früher erwähnt; sie waren ödematös mit erweiterten und blutgefüllten Gefäßen und mäßig von Lymphocyten und größeren mononucleären Zellen durchsetzt.

Wesentlich schwerer waren dagegen die Gehirnveränderungen bei den Kaninchen, die am 9. Tag nach der Infektion eingingen. Hier

waren die Fleckfieberherde zahlreicher, vor allem in der Großhirnrinde, während sie an anderen Stellen, wie Stammhirn, Kleinhirn und Medulla oblongata nur ganz vereinzelt festzustellen waren. Ihr Aussehen und ihre Zusammensetzung wechselte etwas. Nicht selten handelte es sich noch um lockere Anhäufungen von Lymphocyten, Adventitiazellen und Gliazellen in der Umgebung von Gefäßen. Daneben fanden sich jedoch auch — vor allem im Großhirn — dichtgefügte Knötchen aus Lymphocyten, Adventitiazellen, einzelnen Leukocyten und Gliazellen. Manchmal überwogen die Gliazellen so sehr, daß man den Eindruck eines reinen Gliaknötchens hatte. An einer Stelle der Großhirnrinde war außerdem ein etwas größerer Herd zu bemerken, der zentral anscheinend einer kleinen Nekrose entsprach. Jedenfalls waren hier zahlreiche Kerntrümmer vorhanden und in Histiocyten konnten kleine Cytoplasmainschlüsse, wohl Kerntrümmer, festgestellt werden. Während dieses Zentrum hauptsächlich von Lymphocyten und Histiocyten gebildet wurde, sah man in der Peripherie eine wallartige Schicht von Stäbchengliazellen. Die Gefäße enthielten allenthalben reichlich Lymphocyten und große Mononucleäre und zeigten eine Schwellung und Ablösung von Endothelzellen. Perivasale Anhäufungen von Lymphocyten, Adventitiazellen und einzelnen Gliazellen, oft in der Form von Zellmänteln, fehlten nicht. Die Meningen zeigten ein ähnliches Bild wie früher beschrieben, waren ödematös und von Lymphocyten und Makrophagen durchsetzt.

Bei den Kaninchen, die 14 Tage nach der Infektion getötet wurden, waren Fleckfieberknötchen vor allem im Großhirn und im Ammonshorn vorhanden (Abb. 3). Vereinzelt kamen sie auch in Brücke, Medulla oblongata und Stammganglien vor. Obwohl, wie immer, so auch hier, die graue Substanz ganz überwiegend befallen war, waren vereinzelt Herde doch auch in der weißen Substanz festzustellen. Ihre Zusammensetzung bestand aus Lymphocyten und Stäbchengliazellen, während Leukocyten nicht zu bemerken waren. Im Bereich der Knötchen hatte man auch den Eindruck eines Ganglienzellenunterganges, manchmal sogar in Form von Neuronophagie. Perivasale Zellmäntel aus Lymphocyten und Adventitiazellen waren häufig vorhanden. In den Meningen

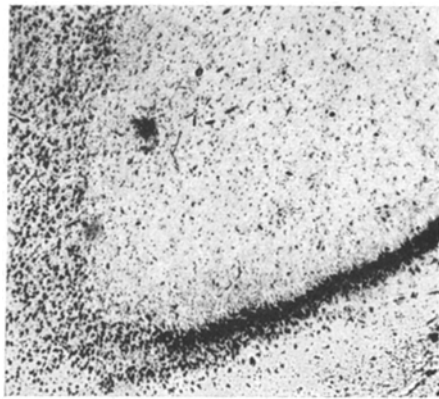


Abb. 3. Fleckfieber-Kaninchen 840. Fleckfieberknötchen im Ammonshorn. Nisslfärbung.

waren über allen Hirnabschnitten — also ganz unabhängig von der Schwere des Hirnprozesses — beträchtliche entzündliche Veränderungen zu beobachten. Bei Kaninchen, die zu einem späteren Zeitpunkt, nämlich am 17. und 18. Tag nach der Infektion getötet wurden, waren die Hirnveränderungen nicht mehr so schwer, so daß man den Eindruck gewinnt, daß der *Höhepunkt* der krankhaften Veränderungen *zwischen dem 6. und 17. Tag* nach der Infektion liegt. Das entspricht einigermaßen den menschlichen Verhältnissen, wo die ersten Veränderungen am 4. Krankheitstag zu sehen sind und der Höhepunkt Ende der 2. und Anfang der 3. Woche erreicht wird<sup>15</sup>.

Es ist die Meinung geäußert worden<sup>24</sup>, daß für das Ausmaß und die Art der histologischen Veränderungen beim Fleckfieber verschiedene Faktoren maßgebend sein könnten, nämlich die Menge der einverleibten Rickettsien, ferner eine Superinfektion und die dadurch erfolgende Sensibilisierung des Organismus im Sinne einer allergischen Reaktion. Um diese Frage zu überprüfen, wurden einige Kaninchen zweimal bzw. dreimal im Abstand von 3 Tagen mit der gleichen Menge rickettsienhaltiger Dottersackaufschwemmung infiziert. Tatsächlich waren bei einem Kaninchen, das zweimal infiziert wurde (Kaninchen 841), am 6. Tag nach der Infektion Knötchen in der Großhirnrinde, Kleinhirnrinde und vereinzelt auch in der Medulla oblongata festzustellen, während bei einem anderen (Kaninchen 843), das zur gleichen Zeit nur einmal infiziert worden war, stellenweise eine eben beginnende Bildung von Knötchen, die jedoch noch sehr locker gebaut waren, vorhanden war. Ich glaube jedoch nicht, daß man daraus weitergehende Schlüsse ziehen kann.

Schließlich sind wir noch der Frage nachgegangen, ob Kaninchen, die 4 Wochen vorher immunisiert worden waren, auf wiederholte Rickettsieninjektionen irgendwelche morphologischen Veränderungen zeigen. Wie zu erwarten war, ging die Infektion nicht an und es waren infolgedessen auch in keinem Organ Schädigungen festzustellen, die als spezifisch angesprochen werden konnten. Lediglich im Herzmuskel waren schwerere Schäden vorhanden, bestehend in zahlreichen Entparenchymisierungsherden, besonders in der rechten Kammer, die durch Granulationsgewebe ausgefüllt waren. Es handelt sich hier zweifellos um anaphylaktische Schädigungen infolge der wiederholten Injektion von Hühnereiweiß. Dieses Nichtangehen bedeutet eine tierexperimentelle Bestätigung der Erfahrungstatsache, daß Schutzgeimpfte, wenn überhaupt, dann nur eine leichte Fleckfiebererkrankung durchmachen, wenn sie mit Fleckfieber infiziert wurden. Nach neueren Untersuchungen<sup>25</sup> genügt offenbar schon ein geringer Grad von Immunität, um die Rickettsien unschädlich zu machen.

*C. Untersuchungen am Meerschweinchen.*

Die *Meerschweinchen* wurden ebenfalls mit rickettsienhaltigen Dottersackaufschwemmungen infiziert, und zwar erhielten die ersten Tiere im zweitägigen Intervall dreimal  $1\text{ cm}^3$  einer Verdünnung 1:4 intrakardial, wobei  $1\text{ cm}^3$  die 16fach tödliche Dosis für die 15 g schwere Maus enthielt. Die Meerschweinchen wogen etwa 300 g. Es stellte sich jedoch heraus, daß bei diesen mehrfachen Injektionen die Tiere Schockzustände bekamen und daß die Dosierung zu hoch war, so daß die Meerschweinchen innerhalb von etwa 8 Tagen nach der Infektion eingingen. Auch die intrakardiale Injektion erwies sich wegen der damit verbundenen traumatischen Herzschiädigung als ungünstig. Infolgedessen wurden in einer weiteren Serie 6 Tiere mit einer einmaligen Dosis von  $1\text{ cm}^3$  einer Dottersackaufschwemmung 1:4 intravenös infiziert. Jedoch stellte sich heraus, daß auch diese Menge noch zu groß war und auch diese Tiere den 7. Tag nach der Infektion nicht überlebten. Es wurden deshalb in einer 3. Serie je 3 Tiere mit  $1\text{ cm}^3$  einer Dottersackaufschwemmung 1:8 bzw. 1:16 infiziert. Diese Tiere starben 4, 6, 8, 11 und 14 Tage nach der Infektion, während das letzte am 18. Tag getötet wurde.

Bei den beiden letzten Serien wurde auch die Temperaturkurve verfolgt. Es zeigte sich dabei, daß sie bereits am Tag nach der Infektion um etwa  $2^\circ$  angestiegen war und sich entweder auf dieser Höhe hielt oder noch etwas weiter anstieg. Bei dieser Art der Infektion fällt die Inkubationszeit von etwa 1 Woche weg. Die normale Rectaltemperatur der Meerschweinchen liegt zwischen  $38$  und  $39^\circ$ . Als Höchsttemperatur nach der Infektion wurde  $41,7^\circ$  gemessen. Der tödliche Ausgang machte sich am rapiden Absturz der Kurve bemerkbar, wobei Untertemperaturen von  $35,7^\circ$  und weniger festgestellt wurden. Bei dem Tier, das am 18. Tag getötet wurde, war die Temperatur am 13. Tag zur Norm zurückgekehrt, so daß anzunehmen ist, daß es die Infektion überwunden hatte.

Als besonders bemerkenswerte Beobachtung sei hervorgehoben, daß bei 3 Tieren der letzten Serie, also bei der Hälfte, schlaffe Lähmungen der Hinterbeine eintraten. Der Beginn zeigte sich um den 4. Tag mit Paresen und Nachschleppen der Beine. Am 5. oder 6. Tag konnte dann die völlige schlaffe Lähmung der Hinterbeine festgestellt werden. Über Lähmungen beim Menschen berichtete HIRSCHBERG<sup>26</sup> in seiner Monographie. Jedoch geht daraus nicht immer klar hervor, ob die Muskel-lähmungen von ihm auf Veränderung der peripheren Nerven oder des Rückenmarkes bezogen werden. Bei 3 Fällen von Syringomyelie, die an Fleckfieber erkrankten, beobachtete er auf der Höhe der Fleckfiebererkrankung eine plötzliche Lähmung aller Extremitäten, die sich allmählich wieder zurückbildete. Als Ursache dieser Lähmung nahm er

„eine im krankhaft veranlagten Rückenmarksgewebe erfolgte Blutung“ an. Ich halte diese Deutung jedoch für gewagt und bin der Meinung, daß es sich hier um dieselben Veränderungen wie bei den Meerschweinchen gehandelt hat, deren histologisches Substrat später beschrieben wird.

Um Wiederholungen zu vermeiden, möchte ich mich bei der Beschreibung der histologischen Veränderungen kurz fassen. Fleckfieberknötchen konnten nur im Gehirn und Rückenmark festgestellt werden. Die übrigen Organe zeigten in erster Linie das Bild der Parenchymschädigung. So war in der Leber in allen Fällen eine mehr oder weniger starke, unregelmäßige, fein- bis mittel- bis grobtropfige Verfettung vorhanden. Einige Male fanden sich auch frische miliare Nekrosen. Die Capillaren waren mehr oder weniger blut- und zellreich, die KUPFFERSchen Sternzellen häufig vergrößert. Das periportale Bindegewebe wies gelegentlich eine Durchsetzung mit Leukocyten, Lymphocyten und Histocyten auf.

Auch im Herzen waren degenerative Veränderungen, meist in Form fleckförmiger feinstropfiger Verfettung nachzuweisen. Außerdem waren hier nicht selten kleinste interstitielle Infiltrate vorhanden.

Ähnlich wie bei den Kaninchen waren auch bei den fleckfieberinfizierten Meerschweinchen die Hodenveränderungen ziemlich beträchtlich, wenn auch nicht so schwer wie bei den Kaninchen. Sie bestanden in großem Zellreichtum der Gefäße und mehr oder weniger deutlicher Durchsetzung des Interstitiums von Hoden und Nebenhoden mit Leukocyten, Lymphocyten und großen Mononucleären. Die Nieren ließen ebenfalls häufig Parenchymschädigungen: trübe Schwellung und feintropfige Verfettung sowie Ablösung von Epithelien der gewundenen und geraden Harnkanälchen erkennen.

In den Nebennieren war in der Regel eine deutliche Lipoidverminderung sowie stärkere Blutfüllung der Capillaren, jedoch keine Blutungen vorhanden. Diese Veränderungen entsprechen den auch bei anderen Infektionskrankheiten erhobenen Befunden. Nach ABRAMOW und SADOWNIKOW<sup>27</sup> handelt es sich dabei um einen Schwund der anisotropen Substanzen, während die isotropen eher vermehrt sind. Die Milz war blutreich mit Schwellung und Vermehrung der Retikuloendothelien.

Im Magen war nicht selten eine stärkere Blutfüllung der Capillaren mit gelegentlichen Blutaustritten und hämorrhagischen Erosionen vorhanden. Auch im Darm fiel gelegentlich die stärkere Blutfülle auf. In einem Fall (Meerschweinchen 53) waren schon makroskopisch deutliche Blutungen in der Dünndarmschleimhaut zu sehen. Mikroskopisch handelte es sich um ausgedehnte Blutungen in der Submucosa, die sich zum Teil in die Mucosa hinein erstreckten, mit Austritt von Fibrin und Leukocyten. Auch in der Muskulatur der Darmwand waren einzelne Blutungen vorhanden.

Am meisten interessierten natürlich auch hier die Veränderungen am Zentralnervensystem. Die ersten Fleckfieberknötchen konnten bereits 3 Tage nach der Infektion festgestellt werden. Sie waren zwar noch vereinzelt, jedoch deutlich, und zwar vor allem im Ammonshorn, aber auch im Mittelhirn und am Boden des 4. Ventrikels. Auch im Rückenmark waren bereits Knötchen vorhanden, und zwar sowohl in der grauen Substanz der Vorder- und Hinterhörner als auch in der weißen Substanz. Die weichen Hirnhäute waren bereits beträchtlich von Rundzellen durchsetzt. Vier Tage nach der Infektion waren die Gefäße voll

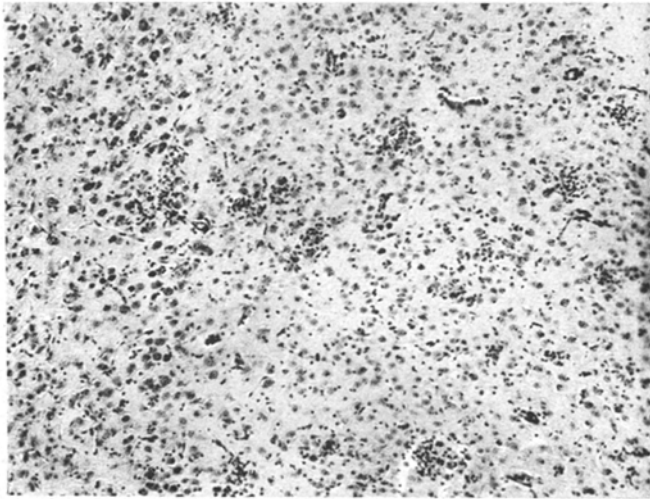


Abb. 4. Fleckfieber-Meerschweinchen 55. Zahlreiche Fleckfieberknötchen im Großhirn (6 Tage nach der Infektion). Nißlfärbung.

gestopft mit Zellen und es fanden sich äußerst zahlreiche Knötchen, vor allem in der grauen Substanz des Großhirns, aber auch in der weißen Substanz und im Ammonshorn. Nur vereinzelt fanden sie sich im Mittel- und Zwischenhirn, während sie in der Kleinhirnrinde wieder etwas zahlreicher waren. Ganz vereinzelt waren sie dagegen in Pons und Medulla oblongata, hier am meisten noch im Bereich der Oliven. Im Rückenmark waren die Gefäße sehr zellreich und außerdem vereinzelt kleinste Knötchen in grauer und weißer Substanz vorhanden. Die Knötchen waren noch etwas locker gebaut und setzten sich aus Leukozyten, Adventitiazellen und Gliazellen zusammen.

In den nächsten Tagen nahmen die Knötchenbildungen noch zu und befanden sich etwa vom 6.—11. Tag auf ihrem Höhepunkt. Was ihre Verteilung anbelangt, so kann man sagen, daß — wenn es auch bei den einzelnen Tieren etwas schwankte — im Durchschnitt die meisten Knötchen in der Rinde des Großhirns zu finden waren (Abb. 4). Es

folgte dann das Ammonshorn, während sie im Kleinhirn, Brücke und Medulla nur vereinzelt vorhanden waren. Sehr gering waren die Veränderungen im Mittel- und Zwischenhirn. Vom 11.—18. Tag nahm die Zahl der Knötchen deutlich ab und auch ihre Verteilung war jetzt eine etwas andere. Am zahlreichsten waren sie jetzt in Brücke und verlängertem Mark, während sie im Großhirn jetzt nur noch spärlich vorhanden waren. Bei dem Tier, das am 19. Tag nach der Infektion getötet wurde, fanden sich nur noch einige kleine spärliche Knötchen im Großhirn, Kleinhirn, Mittel- und Zwischenhirn. Es ist anzunehmen, daß es

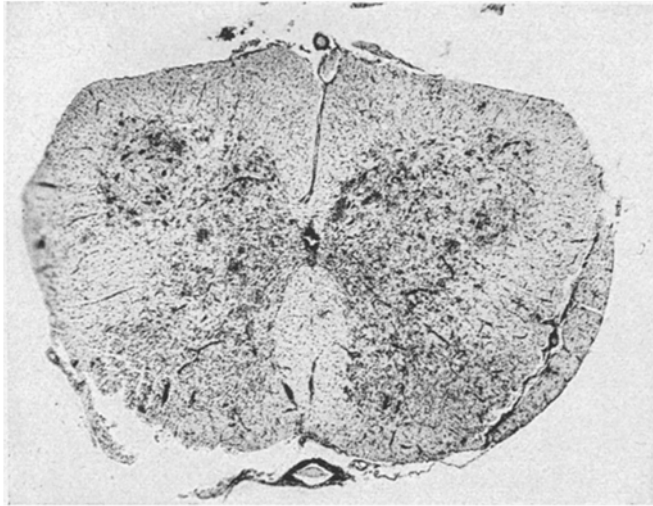


Abb. 5. Fleckfieber-Meerschweinchen 55. Graue Substanz des Rückenmarkes von zahlreichen Fleckfieberknötchen durchsetzt. Nißlfärbung.

die Infektion bereits überstanden hatte, wofür auch die Tatsache sprach, daß die Temperatur wieder zur Norm zurückgekehrt war.

Aus der Verteilung der Knötchen könnte man vielleicht mit einiger Vorsicht den Schluß ziehen, daß zeitlich zunächst Großhirn und Ammonshorn befallen werden, während Brücke, verlängertes Mark, Mittel- und Zwischenhirn etwas später folgen.

Im ganzen gesehen ist die Pathoklise so wie beim Kaninchen, wo ja auch das Großhirn am stärksten verändert ist, im Gegensatz zur menschlichen Fleckfieberinfektion, bei der der Befall der Medulla oblongata im Vordergrund steht.

Auffallend ist die Beteiligung des Rückenmarkes, in dem fast regelmäßig Fleckfieberknötchen festzustellen sind, wenn auch ihre Zahl wechselt. Daß die Veränderungen aber auch sehr beträchtlich sein können, das lehrt die Untersuchung der 3 Tiere, die, wie bereits früher

erwähnt, schlaffe Lähmungen zeigten. Es sei hier nur der Befund von einem Tier (Fleckfieber-Meerschweinchen 55) angeführt, das am 5. Tag nach der Infektion auf beiden Hinterbeinen gelähmt war und am 6. Tag getötet wurde. Hier fanden sich schwerste Veränderungen, die auf den ersten Blick wie bei Poliomyelitis aussahen. Die graue Substanz vor allem der Vorderhörner war aufs stärkste von Fleckfieberknötchen durchsetzt (Abb. 5 u. 6). Ohne Zweifel war auch eine Schädigung einzelner Ganglienzellen vorhanden: man sah Tigroidverlust, Aufquellung des Protoplasmas, Kernverlust und allmähliche Auflösung der Zellen.

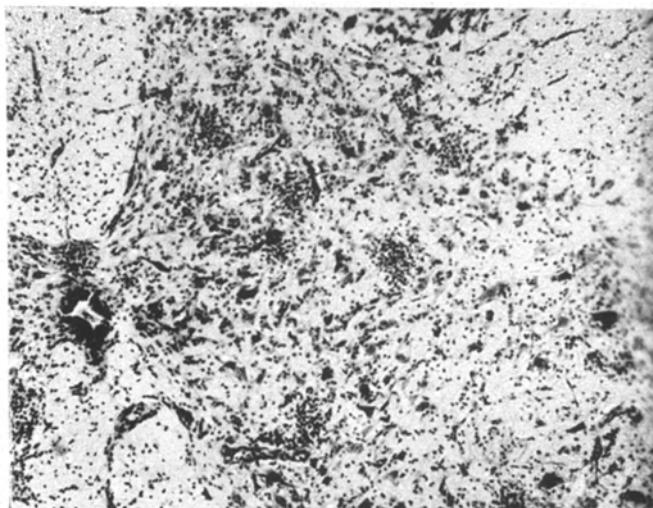


Abb. 6. Vergrößerter Ausschnitt von Abb. 5.

Sichere Neuronophagien konnte ich dagegen nicht feststellen. Neben diesen zahlreichen Knötchen in der grauen Substanz fanden sich auch einige in der weißen. Die Meningen waren auch hier stark infiltriert.

Auch bei den Meerschweinchen wurde die Frage überprüft, ob eine wiederholte Infektion ein besonders schweres klinisches und pathologisch-anatomisches Krankheitsbild hervorzurufen vermag. Zu diesem Zweck erhielt eine Anzahl Meerschweinchen innerhalb von 8 Tagen 3 Injektionen von je 1 cm<sup>3</sup> einer 1:8 verdünnten Dottersackaufschwemmung intrakardial. Die Tiere, die 7 bzw. 9 Tage nach der Infektion eingingen, zeigten schwere Krankheitserscheinungen, die sich jedoch weder klinisch noch anatomisch von denjenigen unterschieden, die bei Meerschweinchen beobachtet wurden, die nur eine einzige Infektionsdosis der gleichen Stärke erhalten hatten. Man gewinnt daraus nicht den Eindruck, als ob eine wiederholte Infektion von wesentlicher Bedeutung für das klinische und pathologisch-anatomische Bild sei. Selbstverständlich gilt dies zunächst nur für das Tierexperiment.



*D. Besprechung.*

Aus den Untersuchungen geht hervor, daß die Angaben der Literatur falsch sind, daß Kaninchen nur latent und Meerschweinchen nur leicht erkranken. Richtig ist vielmehr, daß Kaninchen an der Infektion so schwer erkranken, daß sie daran eingehen, und daß die Organveränderungen in vielfacher Hinsicht denjenigen gleichen, die beim fleckfieberkranken Menschen gefunden wurden. Wenn ferner BARIKIN<sup>7</sup> bei 33% der von ihm mit Fleckfieber infizierten Meerschweinchen und HACH<sup>6</sup> bei acht infizierten Meerschweinchen keine histologischen Veränderungen fand, wenn in ESSBACHS Untersuchungen die Mehrzahl der Tiere auf die erste Infektion nicht reagierte, sondern erst bei der zweiten Infektion 12 Tage später erkrankte, so folgt daraus nicht, daß das Meerschweinchen schwer infizierbar ist, sondern daß es nur mit dem von den Autoren verwendeten Infektionsmaterial schwer zu infizieren war. Wenn man statt des Blutes von Fleckfieberkranken, dessen Rickettsiengehalt schwer zu schätzen ist, eine Dottersackkultur verwendet, in der reichlich Rickettsien vorhanden sind, so erkranken die Tiere 100%ig. Die Sorge geht bei dieser Methode nicht darum, daß alle Tiere erkranken, sondern darum, daß man die Verdünnung so wählt, daß die Meerschweinchen nicht sofort so heftig erkranken, daß sie in wenigen Tagen eingehen, daß sie vielmehr die Erkrankung längere Zeit überstehen. Es spielt also für das Angehen der Infektion die Dosis eine wesentliche Rolle. Und es ist auch zweifellos so, daß diese Infektionsdosis ein Optimum besitzt und daß eine darüber hinausgehende Dosierung zu keiner Verstärkung der morphologischen Veränderungen führt. Davon konnte ich mich ebenso überzeugen, wie davon, daß ein wesentliches Herabgehen unter ein solches Optimum zu verzögerten und geringeren Schädigungen führt. Es kann aber keine Rede davon sein, daß nach einer einmaligen Impfung die Meerschweinchen keine oder nur geringste morphologische Veränderungen aufweisen<sup>24</sup>. Das ist nur dann möglich, wenn die erste Infektionsdosis ungemein gering ist. Dann wird auch verständlich, warum wiederholte Injektionen innerhalb eines gewissen Zeitraumes stärkere Knötchenbildungen hervorrufen. Es handelt sich dabei um die Summation mehrfacher Reize. Dagegen erscheint es mir äußerst unwahrscheinlich, daß eine Sensibilisierung eine Rolle spielt. Ich habe jedenfalls nach im Abstand wiederholter Infektion keine stärkeren Veränderungen bei Meerschweinchen gesehen. Vielmehr ruft schon die erste Injektion allerschwerste Gehirnveränderungen mit Unmassen von Knötchen hervor, so daß die Behauptung von HACH, die Befunde seien geringer als beim Menschen, damit widerlegt ist.

Die Zusammensetzung der Fleckfieberknötchen ist schon so oft erörtert worden, daß es überflüssig ist, hier noch näher darauf einzugehen. Zu ihrem Studium sind die Knötchen im Gehirn weniger geeignet als

anderswo. Aber auch hier läßt sich feststellen, daß die Zusammensetzung wechselt, ohne daß man im einzelnen sagen kann, warum das so ist. Jedenfalls ist nicht mehr zu bezweifeln, daß die Behauptung CEELENS von der Beteiligung von Leukocyten am Knötchenaufbau zu Recht besteht, wenn sie auch nicht in allen Knötchen nachgewiesen werden können.

Die Bindung der Knötchen an das Gefäßsystem geht auch aus meinen Untersuchungen hervor, wobei die Alterierung der Gefäße wechselnd war, am stärksten im Sinne der FRÄNKELSchen Feststellungen im Kaninchenhoden. Im Gehirn sind mir dagegen so schwere Gefäßveränderungen nicht aufgefallen.

Die Frage nach dem Zusammenhang von Knötchenentstehung und Rickettsien ist auch allgemeinpathologisch von Interesse. Denn es erhebt sich dabei die Frage, ob die Knötchen durch die Rickettsien-Endotoxine, die die Gefäßwand passieren, hervorgerufen werden oder durch die Rickettsien selbst, die die Gefäßwand durchwachsen. Daß letzteres ebensogut wie bei Bakterien und Viren möglich ist, braucht wohl nicht besonders betont zu werden. Die Schwierigkeit eines Beweises liegt jedoch vor allem darin, daß es bisher nicht gelungen ist, die Rickettsien in den Knötchen nachzuweisen. Aber es braucht daraus nicht geschlossen zu werden, daß sie nicht vorhanden waren. Sie können auch bereits wieder zugrunde gegangen sein. Letzten Endes werden wohl beide, die Rickettsien und ihre Toxine, als Ursache der Knötchenbildung in Frage kommen.

Ist es nun richtig, zu behaupten, daß die perivaskulären Infiltrate zeitlich früher entstehen als die Gefäßwandprozesse und Knötchen<sup>24</sup>? Sicher ist es so, daß die perivaskulären Infiltrate eher vorhanden sind als die Knötchen und man sieht auch, daß die Knötchen am Anfang noch recht locker gebaut sind, also wohl aus den perivaskulären Infiltraten entstehen. Dagegen bin ich nicht überzeugt, daß der Gefäßwandprozeß nicht noch jünger ist. Man darf sich nur nicht darauf kaprizieren, Gefäßveränderungen im FRÄNKELSchen Sinne zu erwarten. Wenn man dies nicht tut, dann kann man feststellen, daß die Gefäße äußerst zellreich, ja oft vollgestopft mit Zellen sind, darunter auch abgelöste Endothelzellen. Ich möchte deshalb glauben, daß der Prozeß am Endothel beginnt, womit sich thrombotische Vorgänge vergesellschaften können, jedoch nicht müssen, und daß nun bei funktioneller oder auch morphologisch faßbarer Schädigung der Wand ein Übergreifen nach außen stattfindet.

Eine teleologische Fragestellung wird in den Knötchen eine Abwehrreaktion sehen mit dem Zweck, die Rickettsien bzw. ihre Toxine unschädlich zu machen. Dagegen ist die Behauptung, die Knötchen seien Orte

der cellulären Antikörperreaktion bzw. beschleunigter Antikörperbildung durch Zellen<sup>24</sup>, eine Hypothese, die nur wenig Wahrscheinlichkeit besitzt. Diese Behauptung gründet sich auf Untersuchungen<sup>28</sup>, die ihrerseits wieder von der falschen Voraussetzung ausgehen, daß das Kaninchen nur latent und das Meerschweinchen nur leicht erkrankt. Durch Eingriffe am retikuloendothelialen System in Form von Entmilzung, Tuscheblockade oder Entmilzung und Tuscheblockade glaubte man nun die Infektionen schwerer gestaltet zu haben. Wie wenig solche „Ausschaltungen“ des retikuloendothelialen Systems für den Ablauf von Infektionen besagen und wie wenig zuverlässig die Schlüsse sind, weiß jeder, der sich mit solchen Versuchen beschäftigt hat. Es kommt aber hinzu, daß, wie ich gezeigt habe, Kaninchen und Meerschweinchen auch ohne solche Eingriffe schwer an Fleckfieber erkranken.

Eine wichtige Rolle spielt in der Fleckfieberfrage die Allergie<sup>24</sup>. Wenn dabei die Hirnveränderungen mit den parainfektösen Encephalomyelitiden verglichen werden, so ist damit nichts bewiesen, selbst wenn völlige Übereinstimmung im morphologischen Bild herrschen würde, da ja auch die Behauptung, die parainfektösen Encephalomyelitiden hätten eine allergische Ursache, vorläufig noch reine Hypothese ist und erst selbst noch bewiesen werden müßte. Auch ein Vergleich mit Gefäßwandprozessen, deren allergische Genese als gesichert angesehen werden darf, hilft hier nicht weiter. Es ist ja immer ein gewagtes Unternehmen, aus der Ähnlichkeit oder Gleichheit einer morphologischen Veränderung auf die gleiche Pathogenese und gleiche Ursache schließen zu wollen. Dasselbe ist dagegen zu sagen, daß man Krankheiten, die in seltenen Fällen auch einmal beim Fleckfieber beobachtet werden, und die als allergisch betrachtet werden, wie die diffuse Glomerulonephritis, als Beweis für die allergische Komponente anführt.

Noch weniger überzeugend dürfte es sein, wenn die Parallele zur Fokalinfection gezogen und die Wirkungsweise der verschiedenaltigen Läusebißinfekte mit der eines Fokus verglichen wird.

Ich muß demgegenüber feststellen, daß kein Beweis dafür besteht, daß die Allergie eine Rolle bei der Fleckfieberinfektion spielt. Beim Menschen könnte man ja noch daran denken, daß die lange Inkubationszeit eine Allergisierung des Organismus bewirkt. Das Tierexperiment beweist jedoch das Gegenteil; denn wenn bereits am 4. Tag nach der Infektion Fleckfieberknötchen festgestellt werden, so ist es unwahrscheinlich, daß in dieser kurzen Zeit eine solche Umstimmung erfolgt ist.

#### *Zusammenfassung.*

Es wird über Untersuchungen an fleckfieberinfizierten Kaninchen und Meerschweinchen berichtet. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen ist die Infektion des Kaninchens nicht nur latent; es kommt

vielmehr zu ausgesprochenen Krankheitserscheinungen, die den Tod der Tiere innerhalb eines gewissen Zeitraumes herbeiführen. Morphologisch finden sich ganz ähnliche Organveränderungen, wie sie beim Menschen beschrieben sind, besonders am Herzen, Leber, Hoden und Nervensystem. Im Gehirn sind Fleckfieberknötchen am 6. Tag nach der Infektion festzustellen, während die Zellvermehrung in den Meningen bereits früher beginnt. Bevorzugt befallen sind Großhirnrinde und Ammonshorn, was im Gegensatz zur Lokalisation beim Menschen steht. Der Höhepunkt der krankhaften Hirnveränderungen scheint zwischen dem 6. und 17. Krankheitstag zu liegen. Bei immunisierten Kaninchen kommt es erwartungsgemäß weder zu Krankheitserscheinungen noch zu morphologisch feststellbaren Schädigungen.

Bei den Meerschweinchen wurde der Infektionsverlauf an Hand der Temperaturkurve verfolgt. Bereits am Tag nach der intravenösen Infektion war die Temperatur in der Regel um etwa 2° angestiegen. Der tödliche Ausgang kündigte sich durch einen rapiden Temperatursturz an. Bei einer Anzahl von Tieren traten Lähmungen um den 5.—6. Tag ein, als deren morphologisches Substrat eine Durchsetzung des Rückenmarkes mit Gliaknötchen festgestellt wurde. Die Schädigung der parenchymatösen Organe war vor allem degenerativer Natur.

Die ersten Fleckfieberknötchen im Gehirn konnten bereits 3 Tage nach der Infektion festgestellt werden. Befallen waren, wie bei den Kaninchen, in erster Linie Großhirn und Ammonshorn. Der Höhepunkt der Veränderungen fand sich zwischen dem 6. und 11. Krankheitstag.

Eine Verstärkung der Krankheitserscheinungen und morphologisch faßbaren Schädigungen durch wiederholte Rickettsieninjektionen konnte weder beim Kaninchen noch beim Meerschweinchen einwandfrei beobachtet werden. Es gelingt vielmehr durch eine einmalige Rickettsieninjektion, besonders beim Meerschweinchen, schwerste Veränderungen hervorzurufen. Wichtig ist jedoch die Dosis für die Schwere der Schädigung.

Bei der Entstehung der Fleckfieberknötchen spielt die Sensibilisierung oder Allergisierung keine Rolle.

### Literatur.

- <sup>1</sup>NICOLLE, C.: Compt. r. Acad. Sci. **152**, 1632 (1911). — <sup>2</sup>OTTO, R. u. DIETRICH: Z. Bakter. **82**, 383 (1919). — <sup>3</sup>CZELEN, W.: Erg. Path. **19**, 307 (1919). — <sup>4</sup>CRZYWO-DABROWSKY, W.: Virchows Arch. **225**, 299 (1918). — <sup>5</sup>DOERR u. L. KÜSTNER: Med. Klin. **15**, 894 (1919). — <sup>6</sup>HACH, J. W.: Virchows Arch. **256**, 495 (1925). — <sup>7</sup>BARIKIN, W., A. KOMPANEJEZ, A. ZACHAROFF u. O. BARIKINA: Z. Bakter. **102**, 329 (1927). — <sup>8</sup>NICOLLE, C. et CONSEIL: Ann. Inst. Pasteur, Par. **26**, 232 (1912). — <sup>9</sup>NICOLLE, C. et L. BLAIZOT: C. Acad. Sci. **161**, 646 (1915). — <sup>10</sup>BIELING, R. u.

L. OELRICHS: Z. Bakter. I 151, 490 (1944). — <sup>11</sup>BIELING, R. u. L. OELRICHS: Z. Hyg. usw. 127, 13 (1947). — <sup>12</sup>OTTO u. BICKHARDT: Z. Hyg. 123, 447 (1941). — <sup>13</sup>HENDERSON: Nat. Inst. Health Bull. 183, 33 (1945). — <sup>14</sup>CHIARI, H.: Wien. klin. Wschr. 1942, 846. — <sup>15</sup>ROTH, F.: Veröff. Konstit. u. Wehrpath. 1944, H. 54. — <sup>16</sup>RANDERATH, E.: Med. Klin. 1941 I, 435, 462. — <sup>17</sup>GRUBER, G. B.: Z. Kreisl.-forsch. 13, 433 (1942). — <sup>18</sup>CHIARI u. GOEDEL: Z. Path. 80, Nr 1 (1942). — <sup>19</sup>HUECK, W.: Münch. med. Wschr. 1942 I, 113. — <sup>20</sup>LAURENTIUS, P.: Dtsch. med. Wschr. 1942, 1187. — <sup>21</sup>SYLLA, A.: Dtsch. med. Wschr. 1942, 1185. — <sup>22</sup>KAHLAU: Dtsch. med. Wschr. 1943, 61. — <sup>23</sup>HEINLEIN, H.: Dtsch. med. Wschr. 1947, 195. — <sup>24</sup>ESSBACH: Dtsch. Gesdh.wes. 1946, 173. — Z. inn. Med. 2, 1 (1947). — <sup>25</sup>WOHLRAB, R. u. G. PATZER: Münch. med. Wschr. 1944, 57. — <sup>26</sup>HIRSCHBERG, N.: Fleckfieber und Nervensystem. Berlin: S. Karger 1932. — <sup>27</sup>ABRAMOW, S. u. W. SADOWNIKOW: Virchows Arch. 313, 210 (1944). — <sup>28</sup>JELIN-LINETZKAJA-GROSSMANN: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 38, 202 (1934).

---