Beobachtungen über die bacilläre Dysenterie im Stadtkreis Barmen (1904 und 1905).

Von Dr. H. Lüdke, Assistenten der Medizinischen Klinik in Würzburg.

(Schluß aus No. 6.)

Die exakte Diagnosenstellung bei der bacillären Dysenterie war erst mit dem Nachweis der spezifischen Erreger im Stuhl und der sero-diagnostischen Prüfung des Blutes der Erkrankten abgeschlossen. Die sorgfältigsten Untersuchungen der Dysenteriefaeces auf Amöben ergaben negative Resultate; in elf Fällen wurden die ganz frisch entleerten, schleimig-blutigen Stühle einer genauen mikroskopischen Durchmusterung unterworfen; Dauerpräparate, nach Gram gefärbt, wurden angelegt, ohne daß eine Spur von Amöben, weder von der harmlosen *Entamoeba coli*, noch der pathogenen *Entamoeba histolytica* entdeckt werden konnte.

Die bakteriologische Untersuchung führte dagegen zu positivem Resultat. Die den Stühlen entnommenen Schleimflocken wurden — wenige Stunden nach der Defäcation — auf Objektträger ausgestrichen und gefärbt; in der Mehrzahl der Fälle wurden plumpe Stäbchen gefunden, die zum Teil in Eiterzellen eingeschlossen waren und häufig nur in sehr geringer Menge angetroffen wurden. In diesen Fällen wurde zur vollständigen Sicherung der Diagnose ein Schleimflockchen in Röhrchen mit Gelatine verteilt und diese zu Platten verarbeitet. In einzelnen Fällen wurden die Schleimflockchen mit wenig Bouillon verrieben und auf mehreren Drigalski-Platten ausgestrichen. Auf letzterem Nährboden fanden sich — bereits nach 10–24 Stunden — farblose, tautropfenartige, feine Kolonien, die von blauen Agarmassen umgeben waren. Die auf Gelatineplatten aufgegangenen Ruhrkolonien wurden erst nach 2–3–4 Tagen als solche erkannt; die oberflächlichen Kolonien ähnelten infolge ihrer Zartheit und weinblattartigen Form Typhuskolonien, während die tieferliegenden Kolonien feingekörnt, gelb bis gelbbraun erschienen und mit scharfem Rand versehen waren. In Bouillon gebracht, erwiesen sich die aus diesen Kolonien gezüchteten Bacillen als plumpe Stäbchen mit lebhafter Eigenbewegung auf der Stelle. Die Größe und Form der einzelnen gezüchteten Stämme war durchaus verschieden; so konnten sowohl gut ausgeprägte Stäbchen als auch rundliche, fast coccenähnliche Exemplare gezüchtet werden. Auch Fadenbildung wurde bisweilen konstatiert. In Bouillon trat vollkommene Trübung ohne Häutchenbildung ein, nach etwa 48 Stunden waren die oberflächlichen Bouillonschichten etwas weniger getrübt. Als wichtigstes Differenzierungsmerkmal wurde stets das Fehlen von Gasblasenbildung in Traubenzuckeragar erachtet; zu diesem Zwecke wurden stets mehrere Serien von Traubenzuckerröhrchen angelegt und nach zwei- bis dreitägigem Verweilen im Brutschrank geprüft. Indolbildung und Milchgerinnung fehlten. Alle diese Eigenschaften sprechen für einen *Bacillus* der Shiga-Kruse-Gruppe.

An diese morphologische und kulturelle Prüfung schloß sich die Prüfung der biologischen Leistungsfähigkeit der gefundenen Bacillen, die Prüfung der mit diesen Stämmen ge-

wonnenen Tierimmunsera an. Zu dem Zwecke wurden Kaninchen mit den gewonnenen Bacillen intravenös infiziert, und das Blutserum auf agglutinierende Eigenschaften gegenüber den Stämmen Shiga, Kruse, Döberitz, Flexner, Celli und einigen in Barmen gezüchteten Stämmen geprüft. In allen Fällen, in denen Tiere mit den in Barmen gezüchteten Ruhrbacillen immunisiert waren, agglutinierte das Immunserum diese Stämme wie Shiga-, Kruse-, Döberitz-Stämme in den höchsten Verdünnungsgraden (Maximaltitertwerte von 1:400 bis 1:2000 wurden erhalten), während die Stämme Flexner und Celli nur in Verdünnungen von durchschnittlich 1:50 als Maximaltitertwert zur Agglutination gebracht wurden. Ebenso agglutinierten die mit Shiga- oder Kruse-Stämmen gewonnenen Immunsera in den höchsten Agglutinationswerten nur diese Stämme wie die in Barmen gezüchteten Bacillen. Danach war der letzte und stichhaltigste Beweis einer Identität der in Barmen gezüchteten Ruhrbacillen mit dem Shiga-Kruseschen Bacillus erbracht.

Bei Einverleibung dieser Bacillen in den Tierkörper per os wurden keine dysenterischen Affektionen wahrgenommen; dagegen erhielt man bei subcutanen oder intraperitonealen wie intravenösen Injektionen lebender oder abgetöteter Bakterien den Exitus der Versuchstiere (Hunde, Meerschweinchen und Kaninchen), der unter stärkster Abmagerung, stärkerem Temperaturabfall und Lähmungen erst der hinteren, dann der vorderen Extremitäten in einem bis drei Tagen eintrat. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen ergaben hierbei im wesentlichen die gleichen Befunde: Hyperämien, bisweilen Blutungen in die serösen Häute, sehr selten geringe Vergrößerung der Leber und Milz, der Dickdarm war meist kollabiert, während der Dünndarm mit Flüssigkeit angefüllt war. In der hyperämischen Darmschleimhaut fanden sich öfter Blutaustritte.

Die Gruber-Widalsche Reaktion spielt bei der bacillären Dysenterie vom rein klinischen Standpunkt aus keine wesentliche Rolle. Das klinische Symptomenbild der Dysenterie ist so charakteristisch, daß die serodiagnostische Prüfung des Blutserums Ruhrkranker lediglich zur Stütze der Diagnose herbeigezogen werden kann. Unter Umständen kann jedoch die Agglutinationsprobe zur Erkenntnis abgelaufener oder nur leicht verlaufener Ruhrfälle herangezogen werden und ähnlich wie bei Cholera oder Pest für die nachträgliche Diagnosenstellung Verwendung finden. So wurden in einzelnen Fällen Individuen mit bereits völlig normalem Befinden ins Spital eingeliefert, die wenige Tage zuvor an heftigen, blutig-schleimigen Diarrhöen gelitten haben wollten und bei denen nachträglich der positive Ausfall der Gruber-Widalschen Reaktion den Verdacht einer abgelaufenen Ruhrerkrankung bekräftigte. Im allgemeinen konnten die Befunde früherer Autoren bestätigt werden, daß vor dem siebenten Krankheitstage keine spezifischen Agglutinine im Serum Ruhrkranker nachzuweisen sind; während der Dysenterieepidemie dieses Jahres war jedoch in einzelnen Ruhrfällen schon am vierten bis fünften Tage eine Steigerung der auch normalerweise in mäßigem Grade vorhandenen Agglutinationsfähigkeit des Serums zu konstatieren.

Bei einer sehr großen Zahl sowohl gesunder als auch an den verschiedensten Erkrankungen leidender Individuen wurde im Serum eine Agglutinationsfähigkeit gegenüber dem Shiga-Kruseschen Bacillus in relativ niedrigen Verdünnungen gefunden; in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wurde dieser Stamm in Verdünnung von 1:40 bis 1:50 nicht mehr agglutiniert, bei 1:10 und 1:20 erfolgte jedoch häufiger noch eine stärkere Agglutination. Anders verhielt es sich mit den Stämmen Celli und Flexner. Besonders Stamm Flexner, der mir in mehreren Exemplaren zur Verfügung stand, wurde meist in Verdünnung von 1:50 vollständig agglutiniert, seltener trat noch in Verdünnungen von 1:80 oder 1:100 Agglutination auf; das Bacterium coli-dysentericum Cellis wurde in wenigen Fällen in gleich starken Verdünnungen durch Serum anderweitig kranker Personen zur Agglutination gebracht. Seltener ergeben auch Colibacillosen und typhöse Erkrankungen etwas stärkere Agglutinationstiter; über eine Verdünnung von 1:100 wurde jedoch auch bei diesen Erkrankungen der Shiga-Krusesche Bacillus nicht agglutiniert. Meine bei etwa 40 Ruhrkranken erhobenen Befunde

ergaben, daß der positive Ausfall der Agglutination in einer Verdünnung von 1:50 bereits als maßgebend für eine bestimmte Diagnose zu erachten ist. Allerdings darf der Wert dieser serodiagnostischen Probe nicht in der bloßen Agglutinierbarkeit eines Dysenteriestammes durch ein Krankenserum gesucht werden, sondern in der Steigerung der Agglutinationsfähigkeit des wirksamen Blutserums liegt die diagnostische Bedeutung des Gruber-Widal. Mit dem einfachen Nachweis einer positiven Reaktion in der Verdünnung 1:50 erfährt die klinische Diagnose keine Bereicherung; erst ein weiteres Austitrieren, eine Reihe steigender Serumverdünnungen vermag eine nachträgliche Diagnose zu sichern oder einen unklaren Fall aufzuhellen. Außerdem erscheint in rasch verlaufenden, leichten Ruhrerkrankungen, bei denen sich bereits öfter nach vier bis fünf Tagen keine objektiven Symptome mehr vorfinden, eine wiederholte Prüfung des Blutserums erforderlich, wenn bei der ersten Untersuchung das Resultat der Agglutinationsprobe negativ ausfiel. Ein spätes Auftreten der Agglutinationsfähigkeit konnte von mir in einzelnen Ruhrfällen beobachtet werden, ohne daß aber die Reaktion bei späteren Untersuchungen gänzlich im Stiche gelassen hätte. Für die Klinik ist demnach die Gruber-Widalsche Reaktion bei der bacillären Dysenterie nur als ein Bestätigungssymptom zum Krankheitsbilde anzusehen.

Im Vergleich zur Agglutination des Bacterium typhi erfolgt die Häufchenbildung des Bacillus dysenteriae etwas langsam, was vielleicht auf der Unbeweglichkeit der Ruhrbacillen beruhen könnte. Ich will in folgenden Kurven versuchen, ein Bild der ansteigenden und fallenden Agglutinationskraft des Blutserums dysenterischer Individuen zu zeichnen, dem entsprechende Bilder der Agglutinationskurven mit Ruhrbacillen infizierter Tiere gegenübergestellt werden sollen.

Der Vergleich der Agglutinerkurven von dysenteriekranken Menschen und künstlich mit Dysenteriebacillen infizierten Tieren lehrt, daß, wie bei der Abstoßung sämtlicher Antikörper ins Blut, vier Perioden zu differenzieren sind: eine Latenzzeit, die beim intravenös infizierten Tiere etwa drei Tage, beim dysenteriekranken Menschen fünf bis sieben Tage währt, daran anschließend ein steiler Anstieg, der innerhalb von drei bis sieben Tagen sein Maximum erreicht, worauf ein wiederum sehr steil abfallender Schenkel folgt, bis endlich für kürzere

Fig. 11.

O. P., 16 Jahre.

Fig. 12.

11. Sch., 11 Jahre.

Fig. 13.

Agglutinationskurve bei 3 Kaninchen, die mit den Stämmen Celi (= fein punktiert), Flexner (= gestrichelt) und Shiga (= ausgezogene Linie) injiziert sind

oder längere Zeitdauer ein Schwanken auf einer mäßigen Titerhöhe zu konstatieren ist.

Schon von Widal (11) wurde die Beobachtung gemacht, daß die Agglutininproduktion im Blute infizierter Individuen unter dem Bilde von Schwingungskurven erscheint und bei systematischer Untersuchung aufzuzeichnen ist. Seither haben verschiedene Autoren solche Schwingungskurven, speziell bei typhösen Personen, gewonnen; in letzter Zeit wurden von Jörgensen (12) derartige Kurven bei typhuskranken Menschen und immunisierten Kaninchen und Ziegen sorgfältig studiert. Unsere Ergebnisse bei Dysenteriekranken und bei Kaninchen, denen in jedem Falle eine gleiche Dosis von Dysenteriebacillen eingespritzt worden war, zeigen im wesentlichen dieselben Bilder. Wir erkennen, daß die agglutininbildenden Zellen — abgesehen von einigen, weniger ins Gewicht fallenden Differenzen, die durch die vorläufige Annahme von individuellen Verhältnissen erklärt werden können — mit einer großen Präzision arbeiten, sobald ein mäßig starker Reiz ihre Arbeitskraft in bestimmter Weise dirigiert. In weiteren, ähnlichen Experimenten, auf die wir hier nur hinweisen wollen, erhielten wir im allgemeinen die gleichen Bilder.¹⁾ Einige Unterschiede, die in der Natur des eingeführten Antigens beruhen, seien noch erwähnt: Mit *Bacterium coli-dysentericum* Celi immunisierte Kaninchen pflegten stets hohe Agglutinationstiterwerte zu erreichen, wie aus der Kurve hervorgeht; mit Stamm Flexner immunisierte Tiere erlangten meist jedoch höhere Titerwerte, als der angezeigte Versuch ergibt; das Tiereserum agglutinierte diesen Bacillus gewöhnlich in Verdünnungen von 1:1000 bis 1:5000. Die mit Stämmen Shiga oder Kruse infizierten Tiere erreichten dagegen im Maximum nur Titerwerte von 1:1000, seltener 1:2000; im Durchschnitt betrug hier der Maximaltiterwert 1:400 bis 1:500.

Diese Schwingungskurven finden ihre theoretische Deutung in der von Salomonsen und Madsen aufgestellten Hypothese, daß im Organismus eines aktiv immunisierten Tieres neben einer Produktion der Antikörper eine Destruktion erfolge, daß also zu Beginn der Agglutininsekretion ein Ueberwiegen der Produktion, nach dem Maximum der Arbeitsleistung der sezernierenden Zellen jedoch eine Zunahme der Destruktion des Agglutininmoleküls stattfinden muß, während auf der Akme des Prozesses ein kurz dauernder Gleichgewichtszustand zwischen Abbau und Produktion herrscht. Ein ähnlicher Gleichgewichtszustand scheint in der zweiten Phase des abfallenden Schenkels vorzuherrschen, indem sich der Titerwert hier auf einer die Agglutinationsfähigkeit des normalen Serums wenig überschreitenden Höhe bewegt; die Agglutinin produzierenden Zellbezirke scheinen hier für eine gewisse Zeit ein höheres Niveau ihrer Leistungsfähigkeit noch zu behalten, jedoch nach einer bestimmten Frist den normalen Verhältnissen Raum zu geben.

Ein völliges Verschwinden der Agglutinine aus dem Blut der mit Dysenterie immunisierten Tiere wurde gewöhnlich

zwischen einem viertel und einem halben Jahre nach erfolgter Infizierung konstatiert; bei ruhrkranken Individuen wurden in seltenen Fällen noch nach einem halben Jahre Titerwerte gefunden, die eine Verdünnung von 1:50 überschritten.

Die Höhenwerte des Krankenserums schwankten nach meinen Beobachtungen im allgemeinen zwischen Verdünnungen von 1:100 bis 1:1000, durchschnittlich wurden Agglutinationswerte von 1:200 bis 1:400 beobachtet.

Ein Parallelismus zwischen der Schwere der Erkrankung und den Agglutinationswerten, resp. dem Eintreten der Agglutinationsfähigkeit war nicht zu konstatieren; die mittelschweren und leichten Fälle ergaben durchschnittlich ein ebenso hohes Agglutinationsvermögen ihres Serums, ein ebenso rasches Ansteigen, Auftreten und Abfallen der Agglutinationsfähigkeit wie die unter den schwersten Erscheinungen verlaufenden Fälle.

Für die Aufstellung einer Seroprognostik nach Courmonts (13) Vorgang bieten meine Beobachtungen keine Grundlage; tiefergehende Differenzen in den Agglutinationsverhältnissen verschieden verlaufender, verschieden schwerer Fälle wurden nicht konstatiert.

Wenn nun auch der positive Ausfall der Gruber-Widalschen Reaktion mittels Rekonvaleszenzserum einer bestimmten Bacillenart gegenüber die Diagnose des Infektionserregers in hohem Maße sicher stellt, so sind dennoch einige Kautelen für die Beurteilung dieser serodiagnostischen Reaktion ins Auge zu fassen. Zunächst ist eine Identifizierung eines bestimmten Stammes nach dem positiven Ausfall der Agglutinationsprobe durch Krankenserum nur in beschränktem Maße erlaubt. Wir hatten während der von uns beobachteten Dysenterieepidemie bisweilen Gelegenheit, auch andere als Krusesche Stämme in höheren Serumkonzentrationen durch das Krankenserum agglutiniert zu finden; diese Beobachtungen stimmen wieder mit denen anderer Autoren über ähnliche serodiagnostische Untersuchungen überein. Wenn auch das Vorkommen solcher Gruppenagglutinine im Serum von Ruhrkranken nicht die Regel ist, so darf doch auch nicht der Schluß gezogen werden, daß ein Rekonvaleszenzserum zur Diagnostik des jeweiligen Infektionserregers zu verwerten ist. Neben dem direkten Nachweis der Bacillen aus den Faeces hat nur die Identifizierung durch hochwertiges Tierimmunserum Anspruch auf exakte, gültige Diagnosenstellung. So hat Flexner, was auch Jürgens betont, fälschlicherweise infolge von Gruppenagglutinationen sich für eine Identität der in Wirklichkeit verschiedenartige Typen darstellende Stämme Shiga-Kruse und Flexner ausgesprochen. Ferner wäre nach den Angaben, daß ein von Shiga bei Equiden hergestelltes hochwertiges Ruhrimmunserum Flexner-Stämme in fast gleich hohen Verdünnungsgraden wie Shiga-Stämme agglutinierte, mit ziemlicher Sicherheit zu schließen, daß zur Immunisierung auch in Japan vorkommende Flexner-Stämme benutzt worden sind. Die Untersuchungen früherer Autoren über die Ruhrätiologie krankten daher an der zu positiv ausgesprochenen Annahme eines diagnostisch vollkommen sicheren Rückschlusses der Agglutinationsproben mittels des Krankenserums auf den Erreger der Epidemie. Ich habe daher in jedem Falle stets Agglutinationsversuche mit den verschiedensten Ruhrerregern angestellt, die, wie erwähnt, bisweilen auch positive Ergebnisse in höheren Verdünnungsgraden mit Stämmen ergaben, die nicht aus den Entleerungen der Kranken gezüchtet wurden. In allen Fällen wurde jedoch der Krusesche Bacillus in den höchsten Verdünnungen des Serums agglutiniert, während Flexners Stamm weit weniger noch Cellische Bacillen relativ selten und meist nur in weit niedrigeren Verdünnungsgraden auch bei wiederholter Untersuchung des Rekonvaleszenzserums zur Agglutination gebracht wurden.

Im Gegensatz zu anderen Infektionskrankheiten, die durch die bakteriologische Diagnostik eine vollkommene Klärung ihrer Aetiologie erfuhren, war den bakteriologischen Forschungen nach einem einheitlichen Erreger der bacillären Dysenterie gleich zu Beginn eine gewisse Unklarheit und eine durch die Prioritätsstreitigkeiten einzelner Entdecker des Ruhrbacillus verursachte Verwirrung in den Anschauungen über die Aetiologie dieser Infektion gefolgt; einerseits wurde übertriebener Wert

1) cf. Lüdke, Untersuchungen über die bacilläre Dysenterie. 3 Teil. Zentralblatt für Bakteriologie 1905/06, Bd. 40.

auf zum Teil indifferente Wachstumsverhältnisse gelegt, anderseits war die biologische Reaktion, die Prüfung der gefundenen Stämme mittels eines hochwertigen Tierimmunserums, vernachlässigt und das zum Zweck der Identifizierung des Erregers untaugliche Rekonvaleszentenserum in Agglutinationsproben benutzt worden. Erst bei der exakten Prüfung durch Tierimmunsera war es möglich, in heimischen Ruhrepidemien zwei Spielarten des Ruhrbacillus zu entdecken, den Kruseschen und Flexnerschen Typus. Nach unseren Untersuchungen wird die im Industriebezirk Rheinlands und Westfalens endemische Ruhr nur durch den Kruseschen Stamm hervorgerufen, der bereits von Kruse selbst aus Entleerungen Ruhrkranker in dieser Gegend vor einigen Jahren gezüchtet werden konnte.

Literatur: 1. Shiga, Ueber den Erreger der Dysenterie in Japan. (Vorläufige Mitteilung.) Zentralblatt für Bakteriologie 1898, Bd. 23, H. 14, und Ueber den Dysenteriebacillus. Ebenda 1898, Bd. 24, H. 22–24. — 2. Kruse, Ueber die Ruhr als Volkskrankheit und ihren Erreger. Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 40. — 3. Flexner, The Etiology of tropical Dysentery. Zentralblatt für Bakteriologie 1900, Bd. 28, H. 19. — 4. Strong, cf. Kolle-Wassermann, Handbuch für Infektionskrankheiten Bd. 2. — 5. Vedder und Duval, The Etiologie of acute Dysentery in the United State. Zentralblatt für Bakteriologie 1902, Bd. 31, H. 4. — 6. Jürgens, Untersuchungen über die Ruhr. Zeitschrift für klinische Medizin 1904, Bd. 51. — 7. Dörr, Beobachtungen über bacilläre Dysenterie. Zentralblatt für Bakteriologie 1905, Bd. 38, H. 4 u. 5. — 8. Celli, Aetiologie der Dysenterie mit Bacterium coli und dessen Toxinen. Annali d'igiene sperimentale 1896, und Zur Aetiologie der Dysenterie. Festschrift für E. v. Leyden 1902, Bd. 1. — 9. Kriege, Ueber drei Ruhrepidemien in den Jahren 1899 bis 1901. Deutsches Archiv für klinische Medizin Bd. 73. — 10. Dopter, Effets expérim. de la toxine dysentérique sur le système nerveux central. Compt.-Rend. de la Soc. de Biol. 1905, S. 400. — 11. Widal et Sicard, Presse médicale 1897. — 12. Jørgensen, Zentralblatt für Bakteriologie 1905, Bd. 38, H. 5 u. 6. — 13. Courmont, Rev. de med. 1897; 1900.