

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität zu Greifswald [Direktor: Prof. Dr. W. Gross].)

Beitrag zur Pathogenese der Bacillenruhr.

Von

Werner Lorentzen,

approb. Arzt.

(Eingegangen am 23. Juni 1922.)

Der Weltkrieg hat Gelegenheit gegeben, unter anderem auch die im Frieden verhältnismäßig selten zur Untersuchung kommende Ruhr eingehend zu untersuchen und frühere Beobachtungen nachzuprüfen. Es ist damit eine Reihe von Fragen über die Ursache dieser Darmveränderungen, die ersten Erscheinungen und die Entwicklung der anatomischen Veränderungen wieder aufgerührt worden, die vorher endgültig entschieden schienen. Die älteren Beobachtungen aus der vorbakteriologischen Zeit (*Vogt, Rokitansky, Virchow, Schönlein, Heubner* u. a.), die zum Teil auf Kriegserfahrungen beruhen (*Woodward, Heubner, Virchow, Cornil*), geben makroskopische Beschreibungen, die mit unseren heutigen Erfahrungen oft sehr weitgehend übereinstimmen, die in Einzelheiten aber so lange schwer verwertbar sind, wie noch die sichere Unterscheidung zwischen Amöben- und Bacillenruhr fehlt (*Dopter und Woodward*).

Die ausgebildete Bacillenruhr besitzt auf ihrem Höhenstadium und in ihrer späteren Entwicklung ein sehr ausgeprägtes pathologisch-anatomisches Bild, dessen Erkenntnis kaum Schwierigkeiten macht. Immerhin gibt es Fälle, bei denen der rein pathologisch-anatomische Befund zweifelhaft ist (*Heubner, Virchow, Raubitschek, Rokitansky, Wesener und Weichselbaum*). Das gilt vor allem für die frischen beginnenden Fälle in den allerersten Tagen, die sich ohne bakteriologische Untersuchung gegen einen einfachen nicht spezifischen Darmkatarrh kaum abgrenzen lassen (*Heubner, Virchow und Basch*). Während man früher mehr geneigt war, verschiedene Formen der Ruhr zu unterscheiden (*Schönlein, Virchow, Rokitansky und Vogt*), faßt man die verschiedenen Zustände heute allgemein als verschiedene Entwicklungsstufen derselben Krankheit auf (*Aschoff, Kaufmann, Löhlein, Schmaus, Orth, Ziegler*).

Die Erfahrungen des Weltkrieges haben zu starken Zweifeln an der ausschließlich ursächlichen Rolle der bekannten Ruhrerreger

Anlaß gegeben. Es liegen darüber zahlreiche Veröffentlichungen vor. (*Orth, Marx, Quinke, Leschke, Alter, v. Wiesner, Czaplewsky, Engel, Neukirch, Dorendorf und Kolle*), die sich vor allem darum drehen, ob noch andere Bakterien, vor allem besondere Coliarten, das klinische und anatomische Bild der Ruhr hervorrufen können, oder ob nur in vielen Fällen die Ruhrbacillen durch eine starke Mischinfektion überwuchert und dem Nachweis entzogen werden (*Engel*), und unter Umständen auch in der späteren Entwicklung der krankhaften Veränderung tatsächlich ganz aus dem Darm verschwinden. Eine eingehende Besprechung dieser zum Teil rein bakteriologischen Fragen liegt nicht im Rahmen meiner Aufgabe. Es wird allgemein anerkannt, daß negative Stuhlbefunde wenig beweisen und daß eine wirkliche Aufklärung nur von solchen Untersuchungen zu erwarten ist, bei denen sehr bald nach dem Tode eingehende bakteriologische und serologische (Agglutination) Untersuchungen an der Leiche vorgenommen sind und mit dem pathologisch-anatomischen Bild verglichen werden (*Gross*).

Um sich ein Bild von der Wirkungsweise der Ruhrbacillen und der Entwicklung der histologischen Veränderungen zu machen, gehört eine Vorstellung davon, auf welchem Wege die Bacillen in den Körper gelangen und wo sie sich zuerst ansiedeln. Auch diese Frage ist umstritten. Allgemein anerkannte anatomische Tatsache ist, daß die Ruhr im Dickdarm, und zwar eigentlich immer im distalen Abschnitt beginnt (*Aschoff, Adelheim, Beitzke, Hart, Löhlein* u. a. mit Ausnahme von *Busse* und *Jaffé*). *Busse* gibt an, daß die schweren Veränderungen im Coecum beginnen; *Jaffé* beschreibt eine isolierte Entzündung des Dünndarms, die er als Ruhr ansprach. Die oberen Darmabschnitte sind gegen die Einwirkung der Ruhrbacillen nicht geschützt. Die Veränderungen erstrecken sich in schweren Fällen oft bis weit in den Dünndarm hinauf, aber auch dann hat man nach dem anatomischen Bild immer den Eindruck, daß die ältesten und schwersten Veränderungen im Dickdarm sitzen. *Benecke* nimmt deshalb ein Eindringen der Bacillen vom After aus an, während die meisten anderen Autoren (*Beitzke, Hart, Adelheim, Löhlein* u. a.) eine Aufnahme der Bacillen durch den Mund annehmen und sich vorstellen, daß mechanische Gründe zur Ansiedlung der Bacillen regelmäßig zuerst im Mastdarm führen (*Adelheim, Beitzke, Ehrmann, Löhlein*). Daß die säureempfindlichen Bacillen gelegentlich ungeschädigt durch den Magen hindurch kommen, wäre ja durch verschiedene Annahmen leicht verständlich (Magenkatarrh, überreichliche Nahrungszufuhr, Wasseraufnahme bei leerem Magen). Auch die Befunde von *Gross*, der einmal Ruhrbacillen im Magen fand, sprechen mehr für diese Eintrittspforte. Immerhin bleibt auffällig die große Regelmäßigkeit, mit der die Ruhr in den distalen Darmabschnitten anfängt. Jedenfalls — und das ist für unsere

Untersuchung das Wichtigste — ist nicht zweifelhaft, daß die Bacillen vom Darmlumen her in die Schleimhaut eindringen und nicht etwa auf dem Blut- oder Lymphwege in die Darmwand verschleppt werden. Das geht unzweifelhaft aus den bakteriologischen Untersuchungen hervor, bei denen sich vor allem bei frischen Fällen die Bacillen nur in der Darmwand, nicht aber im Blut oder in dem Mesenteriallymphknoten fanden, und ergibt sich auch ganz zweifellos aus der Lagerung der Bacillen in meinen Schnitten (vgl. *Moros* endogene Infektion).

Die Aufgabe, aus den histologischen Bildern der Entwicklungsstufen der Ruhr sich ein Bild von der Wirkungsweise der Bacillen und den Abwehrvorgängen des Organismus zu machen, wird noch dadurch erschwert, daß keine Einstimmigkeit darüber herrscht, ob die Giftwirkung auf einem Endotoxin allein oder außerdem noch auf einem Ektotoxin beruht. Im allgemeinen wird sämtlichen Ruhrbacillen ein Endotoxin zugesprochen, während nur die Shiga-Kruse-Bacillen außerdem noch ein lösliches Ektotoxin abcheiden sollen (*Lentz, Pfeiffer, Jochmann, Kolle* und *Hetsch, Flüge, Matthes* u. a.). Meist wird angenommen, daß die Endotoxine die Darmveränderung hervorrufen, während das Ektotoxin die Ursache nervöser Erscheinungen ist (*Lentz, Pfeiffer, Hart*). Nach dem Ergebnis der Tierversuche (*Kraus, Dörr, Todd, Kruse, Flechner*) — Einspritzung von bakterienfreien Kulturfiltraten und abgetöteten Bakterien unter die Haut — scheint das Gift auch unter diesen Bedingungen eine besondere Wirkung gerade auf die Darmschleimhaut auszuüben. Die neuesten Versuche von *Olitzky* und *Kligler* beweisen, daß bei Shiga-Kruse-Ruhr ein Ekto- und Endotoxin vorhanden ist und im Organismus ein Anti-ektotoxin gebildet wird. Das polyvalente Ruhrserum hat keinen Einfluß auf die Darmerscheinungen, wohl aber auf die cerebralen Symptome. Unter meinen Fällen waren zwei gespritzte (F 270 und F 275). Bei diesen zeigen die Darmveränderungen keinen Unterschied gegenüber den nichtgespritzten Fällen. Wenn wir die Wirkung auf die Darmschleimhaut ausschließlich einem Endotoxin zuschreiben, ist zunächst unverständlich, wie bei einer Infektion vom Mund oder After her die Endotoxine frei werden und ihre Wirkung entfalten können, da zunächst ja noch gar kein Anstoß zur Bildung von Bakteriolysinen gegeben ist. Zweifellos ist neben dem Eindringen der Bacillen in den Darmkanal noch die Erfüllung anderer Bedingungen erforderlich, damit wirklich eine Erkrankung zustande kommen kann. Das geht schon aus dem endemischen Auftreten zu besonderen Jahreszeiten (Herbst) und bei großen Menschenansammlungen hervor. Eine Erörterung dieser Verhältnisse liegt aber außerhalb meiner Aufgabe.

Als Untersuchungsmaterial standen mir 16 Fälle von Ruhr zur Verfügung, die Professor *Gross* als Armeepathologe sehr bald (1—5 Stun-

den) nach dem Tode seziiert und eingehend bakteriologisch untersucht hatte. (Nur 1 Fall war erst 8 Stunden p. m. seziiert.) Es waren bei allen Fällen aus verschiedenen Darmabschnitten, aus den Mesenteriallymphknoten, aus der Leber und dem Herzblut Kulturen angelegt und das Herzblut zur Agglutination verwandt worden, um für die späteren Stadien, bei denen nach allgemeinen Erfahrungen die Ruhrbacillen nicht mehr vorhanden waren, durch die Agglutination noch den Nachweis der ursächlichen Erreger führen zu können. Über die Ergebnisse dieser bakteriologischen Untersuchungen hat *Gross* schon berichtet. *Gross* hat im wesentlichen gefunden

1. In den Leichen an Ruhr Verstorbener finden sich in frischen Fällen so regelmäßig Ruhrbacillen im Darm und später eine so ausgesprochene Agglutination für Ruhrbacillen, daß kein Anlaß vorliegt, anzunehmen, auch andere Krankheitserreger könnten das Krankheitsbild der Ruhr auslösen.

2. Die Erreger können sehr bald (11. bis 16. Krankheitstag) wieder aus dem Darm verschwinden. Aber auch in späteren Stadien finden sich nicht selten Ruhrbacillen im Darm. Vielleicht liegt hier eine wiederholte Infektion vor.

3. Die Erreger finden sich ganz überwiegend nur in den auch anatomisch erkrankten Darmabschnitten. Nur ausnahmsweise gelang der Nachweis im normalen Jejunum.

4. Die Shiga-Kruse-Bacillen sind streng auf den Darm beschränkt. Die giftarmen Stämme können auch in Leber, Milz und mesenterialen Lymphknoten gefunden werden.

5. Die tödlich verlaufenden Ruhrfälle mit schweren anatomischen Veränderungen waren in der überwiegenden Mehrzahl durch Shiga-Kruse-Bacillen hervorgerufen, doch können gelegentlich auch die sog. giftarmen Bacillen ebenso schwere Veränderungen machen.

6. Eine sehr wesentliche Bedeutung für das Krankheitsbild der Ruhr hat die Mischinfektion, die sich auf der durch die Wirkung der Ruhrbacillen geschaffenen Wundfläche des Darmes immer ansiedelt. Sie bewirkt das Weiterstreiten des Krankheitsprozesses im Darne auch nach dem Verschwinden der spezifischen Ruhrerreger oder führt zu einer Allgemeininfektion, z. B. mit *Bact. coli*, Streptokokken oder Paratyphus B.

Die Frage, die sich aus diesen Befunden ergibt, ist die: Wie kommt es, daß bei diesen ausgedehnten Zerstörungen, Geschwürbildungen und Bakterienansammlungen im Wurzelgebiet der Pfortader so außerordentlich selten Leberabscesse auftreten — im Gegensatz zur Amöbenruhr — ? Warum findet man nie Vereiterung der mesenterialen Lymphknoten, nicht einmal erhebliche Schwellung und in der Regel keine Milzschwellung? Selbst wenn man annimmt, daß die Ruhrbacillen selbst im Blut und in der Leber im allgemeinen nicht zu gedeihen vermögen und wegen ihrer Wachstumsbedingungen auch nur ausnahmsweise in dem mesenterialen Lymphknoten gefunden werden, so müßte man doch erwarten, daß die in ungeheurer Menge in den Schorfen und den Darmgeschwüren vorhandenen anderen Erreger der verschiedensten Art — die Mischinfektion — zur eitrigen Thrombophlebitis im Pfortadergebiet, zu Leberabscessen oder zur Vereiterung mesenterialer Lymph-

knoten Anlaß geben müßten. Ebenso, wie wir gelegentlich nach Appendicitis Thrombophlebitis und Leberabscesse sehen, wäre das nach den so viel ausgedehnteren Zerstörungen im ganzen Dickdarm und teilweise auch im Ileum noch viel häufiger und ausgedehnter zu erwarten gewesen. Die Fragestellung der Untersuchung war also, ob wir das, was wir nach der Ansiedlung der Ruhrbacillen histologisch in der Darmwand finden, als einen Abwehrvorgang so vollkommener Art auffassen können, daß nur abgetöte oder wenig lebensfähige Bacillen vom Darm aus in die Lymph- und Blutbahn eingeschleppt werden, und es deshalb verständlich wird, warum die oben erwähnten Folgen im Lymphknoten und in der Leber ausbleiben.

Es wäre also zu untersuchen:

1. Welches sind die histologischen Veränderungen bei ganz frischer Ruhr?
2. Wie schreitet sie fort?
3. Wo sitzen die Bacillen?
4. Wann tritt die Mischinfektion auf und wie verhält sich das Gewebe dieser gegenüber?
5. Gibt es für Ruhr spezifische Veränderungen im Lymphknoten und in der Leber?
6. Unterscheidet sich die *Shiga-Kruse-Ruhr* von den Pseudodysenterien (*Y* und *Flexner*)?

Mein Material hatte den bei allen Untersuchungen der Darmwand besonders wichtigen Vorteil, daß es, wie erwähnt, sehr bald nach dem Tode seziiert und gleich im *Müller-Formol* gehärtet war, und daß mir in jedem Fall die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung zum Vergleich zur Verfügung standen und daß sich darunter auch ganz frische, eben beginnende Fälle befanden. In 4 Fällen mit einer Krankheitsdauer bis zu 11 Tagen konnten *Shiga-Kruse-Bacillen* in den Darmabschnitten nachgewiesen werden. Ein Fall wies auch solche im Magen und Dünndarm auf, während sie in diesem Falle im Kolon nicht mehr nachweisbar waren. In 5 Fällen, die schon eine längere Krankheitsdauer aufwiesen, konnte durch Agglutination die Diagnose *Shiga-Kruse-Ruhr* gesichert werden. In 3 Fällen wurden *Y-Bacillen* nachgewiesen, in 1 Fall *Flexner-Bacillen*. Von den noch verbleibenden Fällen war der Fall 183 vorher an Grippe erkrankt, erst in den letzten 4 Tagen Durchfall. Er zeigte das Bild einer ganz frischen Ruhr, kein Bacillennachweis. Zum Schluß meiner Besprechung komme ich erst auf diesen Fall zurück. Es ist anzunehmen, daß die histologischen Veränderungen auf eine toxische Schädigung zurückzuführen sind. Der zweite Fall (F 264), angeblich 11 Tage Krankheitsdauer, zeigte eine ausgedehnte Mischinfektion in der Darmwand bis weit in die Submucosa hinein. Er muß als älterer Fall angesehen werden. Daß es sich um eine Ruhraffektion

gehandelt hat, zeigt die Agglutination Sh./K. 1:400, *Flechner* 1:400. Außerdem liegt noch ein Fall (F 285) vor — Krankheitsdauer 31 Tage, schwere Darmerscheinungen, Tod durch Lungengangrän—. Fehlen der Bacillen würde den Erfahrungen entsprechen. Leider fehlt die Agglutination.

Als Vergleichsmaterial standen mir ebenso gehärtete und auch rasch nach dem Tode entnommene Stückchen von vier normalen Därmen zur Verfügung.

Fettfärbungen wurden in Gefrierschnitten gemacht, sonst wurde alles Material in Paraffin eingebettet und neben der Hämatoxylin-Eosin-, van Gieson- und Elastica-Färbung nach *Weigert* vor allem die *Heidenheimsche* Eisenhämatoxylinfärbung und die Färbung mit Kresylviolett verwandt, auch May-Grünwald- Giemsa-Färbungen wurden ausgiebig benutzt. Alle diese drei zuletzt genannten Methoden, vor allem die Kresylviolettfärbung, geben eine sehr gute Darstellung der gramnegativen Bakterien. Zum Studium der Mischinfektion wurden außerdem zum Vergleich Gramfärbungen gemacht. Natürlich ist es nicht möglich, im gefärbten Präparat Ruhrbacillen von anderen Stäbchen, vor allem *Bacterium coli*, sicher zu unterscheiden. Deshalb war die vorhergehende bakteriologische Untersuchung so wichtig. Im allgemeinen wurden bei den Fällen, bei denen die bakteriologische Untersuchung die Anwesenheit von Ruhrbacillen ergeben hatte, im Schnitt Gruppen kurzer, plumper Stäbchen als Ruhrbacillen angesprochen.

Es fand sich, daß auch bei normalen Fällen bei sehr frühzeitiger Sektion (1—2 Stunden p. m.) die oberste Epithelschicht schon abgestoßen ist. Vor allem gilt dies für den Dickdarm. Im Dünndarm war sie meist abgehoben, lag aber noch mit gut erhaltenen Kernen zwischen den Zotten, was wohl künstlich durch Fixierung veranlaßt ist.

Die Veränderungen des Dickdarms. Die beiden ganz frischen Ruhrfälle (F 240 und F 230), von denen bei dem ersten anamnestisch angeblich nur ein Tag Durchfall bestanden hat und bei dem zweiten auch nur sehr kurze Krankheitsdauer anzunehmen ist (engl. Kriegsgefangener, unmittelbar von der Front gekommen, sofort nach Aufnahme im Lazarett gestorben), sind wohl die beiden frischesten Fälle, die bisher zur Beobachtung kamen und bei denen bakteriologisch aus der Darmwand Ruhrbacillen gezüchtet sind.

Makroskopisch fand sich in F 240 geringe Schwellung der Solitärfollikel im Ileum, Dickdarmschleimhaut ödematös, durchsetzt von zahlreichen oberflächlichen Geschwürcchen und kleinsten Blutungen, im unteren Teil teilweise bedeckt mit schleimig-eitrigen Auflagerungen, Epithel teilweise matt und trübe.

Makroskopisch in Fall 230: Unterer Teil des Ileum gerötet, geschwollen, Schleimhaut des Dickdarmes bis zum After ganz gleichmäßig geschwollen, gerötet, ödematös, durchsetzt von zahlreichen kleinen Blutungen, Epithel trübe und matt. *Mikroskopisch* fand sich in beiden Fällen Hyperämie, Ödem und Blutungen der Mucosa, Ödem und Hyperämie der Submucosa und Leukocytenanhäufungen in einzelnen Follikeln mit Durchbruch ins Lumen. An einzelnen Stellen statt der obersten Epithelschicht ein *feiner schleimig-fibrinöser Belag* auf der Basalmembran mit vereinzelt Leukocyten und abgestoßenen Epithelien, kleine plumpe Stäbchen zu Haufen angeordnet in den oberflächlichen Schleim-

hautschichten, während in den eitrig infiltrierten Lymphknötchen sich keine Bacillen fanden.

Daraus ist zu schließen, daß die akute Ruhr mit einer Entzündung der Schleimhautoberfläche beginnt. Zunächst beherrscht Hyperämie, Blutungen per diapedesin in das Interstitium nahe der Schleimhautoberfläche und starkes Ödem der Submucosa und Mucosa das Bild, ehe es zu fibrinösen Belägen kommt. *Kruse, Pasquales, Nothnagel, Löhlein* betonen schon den hämorrhagischen Charakter der Entzündung und sprechen dies einer vor allem die Gefäße schädigenden Eigenschaft des Ruhrvirus zu. Das Bild ist also das einer hämorrhagischen Entzündung. Die Basalmembran ist aufgelockert durch das Ödem, teils auch schon zerfetzt und fehlt dort meist, wo die ersten fibrinösen Ausschwitzungen stattfinden. Hier fand ich auch in dem Interstitium der Schleimhautkuppe die kleinen plumpen Stäbchen, teils von Histiocyten aufgenommen, teils auch frei in Haufen oder einzeln liegend. Es finden sich wenige Leukocyten in dem Interstitium der Mucosa, dagegen ausgedehnte Blutungen in der Kuppe und einzelne Mitosen. Eine Leukocytenauswanderung findet nur statt, wo das Epithel fehlt (vgl. auch *Aschoffs* Befunde), selten durch das intakte Epithel, obwohl ich auch Drüsenlumina gefunden habe, die mit Leukocyten ausgefüllt und dadurch erweitert waren. Meist waren die Drüsenlumina durch das ödematöse Interstitium zusammengedrängt, die Zellen am Eingang im Zerfall begriffen. Vor allem finden sich die Ruhrbacillen auch in den oberflächlichen Epithelien und in den Epithelzellen einzelner in die Noduli versenkter Drüsenschläuche. An einzelnen Stellen war auf der Höhe der Kuppe die Basalmembran und die oberflächliche Schicht zerstört. Die Submucosa ist ödematös und hyperämisch und zeigt auch einzelne Mitosen in festen Bindegewebszellen; sie finden sich vor allem perivascular zusammen mit Leukocyten. Außerdem fand ich in dem erhaltenen Epithel zahlreichere Mitosen als in der normalen Darmschleimhaut, anscheinend verstärkte Regeneration als Antwort auf die zunächst oberflächliche Zerstörung.

Wir finden also oberflächliche Epithelzerstörungen, teilweise auch Zerstörung der Basalmembran und des Bindegewebes in der Schleimhautkuppe, Hyperämie, Ödem und Blutungen in die oberflächlichen Schleimhautschichten, beginnende Leukocytenvermehrung und feine Fibrinschleier, vermehrte Epithelmitosen und Mitosen von mesenchymalen Zellen.

Im Zusammenhang mit diesen Befunden der Oberfläche finden sich dann in zahlreichen, aber nicht allen Lymphknötchen Nekrose, Ansammlungen von neutrophilen Leukocyten und teilweise Vereiterung mit Durchbruch ins Darmlumen. Wesentlich ist, daß sich im Gegensatz zu den reichlichen Bacillenbefunden in den obersten Schleimhaut-

schichten in diesen eitrigen Follikeln nie Bacillen auffinden ließen. In der Umgebung der abscedierten Noduli war die Submucosa von Blutungen und Fibrinmaschen durchsetzt. Bei der Veränderung der Follikel habe ich dieselbe Beobachtung gemacht wie *Löhlein*, daß in einzelnen Lymphknötchen noch Reste lymphatischen Gewebes erhalten geblieben sind, meist am Grunde, aber nicht immer traf dieses zu, nur bei denen, die ihren Eiter schon entleerten. Alle vereiterten Follikel zeigten einen zum Teil engen Durchbruch ins Darmlumen und von beiden Rinden aus sinkt die Schleimhaut in das Geschwür hinein (Wasserflashingeschwüre *Westenhöffers*). Dieser Befund entspricht sehr weitgehend der Beschreibung *Westenhöffers*, nur ist bei meinen beiden Fällen durch die bakteriologische Untersuchung die Diagnose Ruhr gesichert und ich möchte auf Grund meiner Beobachtungen betonen, daß wir keinen Beweis finden für den nodulären Beginn der Ruhr. Es findet sich gleichzeitig Zerstörung der Schleimhautoberfläche und die Bacillen finden sich gerade nicht in den vereiterten Follikeln. Die Follikularabscesse sind in diesem Stadium aber so auffallend gegenüber den geringen Zerstörungen der Oberfläche, daß sie jedenfalls eine besondere Erklärung verlangen. Die seltener versenkten DrüsenSchläuche kommen bei der großen Anzahl nekrotischer und vereiterter Knötchen kaum in Betracht. Ich würde eher mit *Torinus* annehmen, daß die dünne Epithelschicht über den Lymphknötchen besonders früh und leicht zugrunde geht.

In späteren Fällen (7—11 Tage Krankheitsdauer, F 270, F 143 und F 264?) geht die Zerstörung der Schleimhaut weiter. Die DrüsenSchläuche sind nur in kurzen Stümpfen erhalten, die Fibrinauflagerungen nehmen zu, desgleichen die celluläre Infiltration (Leukocyten und Histiocyten). Eine deutliche Abgrenzung der nekrotischen Schleimhaut gegen die Fibrinauflagerung ist nicht möglich. Die Fibrinfäden finden sich auch überall zwischen den Resten der nekrotischen Schleimhaut. In den oberen vollkommenen kernlosen Teilen der Pseudomembran sind massenhaft Bakterien verschiedenster Art zu finden. Dicht unter der Muscularis mucosae finden sich in der Submucosa ausgedehnte Blutungen. Die Muscularis mucosae ist meist noch gut erhalten, aber durch Leukocyten- und Histiocytenansammlung aufgelockert. Diese zellige Infiltration bildet die untere Grenze gegen den Schorf. In der Submucosa nimmt die Vermehrung von Leukocyten und Histiocyten zu, aber niemals wird sie im weiteren Verlauf so stark, daß man von eitriger phlegmonöser Durchsetzung sprechen kann. Man findet nun Fibrinfäden überall in den durch das Ödem erweiterten Gewebsspalten. Bei einzelnen Fällen treten sie deutlicher hervor, bei anderen fehlen sie geradezu (vgl. auch *Löhlein*). Die Ganglienzellen zeigen in der Nähe der Muscularis mucosae schlechtgefärbten Kern und vakuoliges

Protoplasma. In diesem Stadium des Entzündungsprozesses liegen die Ruhrbacillen in den tiefsten Schichten des Schorfes in der Nähe der zelligen Infiltration in großer Menge, während in den oberen Schichten sich schon massenhaft andere Bakterien finden (Fall 270 und 143). Eine Ausnahme macht der Fall 264, wo ein schrankenloses Wuchern der Mischinfektion bis weit in das gesunde Gewebe hinein stattgefunden hat, bei dem sich auch in den Venen der Submucosa Stäbchen (*Bact. coli*?) fanden. Bakteriologisch waren keine Ruhrbacillen mehr nachgewiesen und ist er deshalb zur Beurteilung für den Sitz der Ruhrbacillen nicht heranzuziehen. In einzelnen Darmabschnitten war in diesem Stadium eine Nekrose der obersten Schleimhautschichten ohne Fibrin. Auffallend war, daß die *Muscularis mucosae* dem fortschreitenden Prozeß einen gewissen stärkeren Widerstand bietet, daß in deren Höhe auch die Bildung der cellulären Reaktion des Gewebes, die flächenhaften Blutungen stattfinden, sobald die Schleimhautoberfläche vollkommen abgestorben war. Aber hier fand sich auch kein gleichmäßiges Fortschreiten der Entzündung, sondern zwischen den einzelnen Geschwürsflächen sind noch Reste gut erhaltener Schleimhaut vorhanden, die stark hyperämisch sind und deren Drüsenschläuche vollkommen intakt sind und stark sezernierendes Epithel, Mitosen der Epithelzellen und erweiterte Lumina zeigen. Die erhaltenen Schleimhautinseln grenzen sich zum Teil scharf gegen die verschorften Bezirke ab. Das Wesentliche dieses Stadiums ist, daß in diesen Fällen fließende Übergänge von croupöser und verschorrender Entzündung zu finden sind, daß eine Ansiedlung von Mischinfektion auf den der Verschorfung anheimfallenden Randpartien der Schleimhaut sich finden, daß in der Submucosa nahe den Gewebsveränderungen die Blutungen unter der *Muscularis mucosae* vorhanden sind und weiter entfernt Fibrinmaschen in der Submucosa liegen.

Bei der nächsten Gruppe von Fällen (13—16 Tage, F. 275, F. 245, F. 267, F. 186) fanden sich bakteriologisch in der Darmwand teilweise keine Ruhrbacillen mehr (F. 186, F. 245, F. 267); dagegen wies die Agglutination darauf hin, daß eine Infektion mit Ruhrbacillen vorgelegen hat. Auch makroskopisch entsprach das Bild der Darmveränderung durchaus dem Bilde einer schweren Ruhr. Das Interesse dieser Fälle liegt hauptsächlich darin, ob hier, wo die Ruhrbacillen aus dem Dickdarm geschwunden waren und nur die Mischinfektion in den ursprünglich durch Ruhrbacillen gesetzten Schorfen und Geschwüren weiterwirkt, ein grundsätzlich anderes Verhalten des Gewebes auftreten würde, wie bisher in den Fällen gefunden war, wo die Darmwand unter der unmittelbaren Wirkung der Ruhrbacillen stand. Das Übergreifen des Prozesses von der Mucosa auf die Submucosa kann zunächst im Bereiche der Lücken der *Muscularis mucosae* an der Stelle der Noduli erfolgen. Ich fand

auch vereinzelte Lymphknötchen, die in der Nähe des Schorfes noch lymphatisches Gewebe ohne Vereiterung aufwiesen. Die Verschorfung geht nun ungleichmäßig tief in die Submucosa hinein, teils bis auf die Muscularis, sogar bis auf die äußere Schicht derselben (F. 186); dazwischen finden sich einzelne Stellen, in denen sogar noch die Schleimhaut erhalten ist, die aber mannigfache Schädigungen — Kernzerfall, Infiltration mit Leukocyten und Histiocyten und Blutungen — aufweisen kann (F. 245, F. 186, F. 275). Obwohl sich unter diesen Fällen bakteriologisch sichergestellte Fälle fanden, so war es mir doch nicht möglich, in diesem die Ruhrbacillen als solche der Mischinfektion gegenüber deutlich abzugrenzen, denn diese war jetzt von der Oberfläche aus bis an den Leukocytenwall hineingewuchert.

Am Ende der 3. Woche (F. 289, F. 152, F. 259) finden sich schon in Reinigung begriffene Geschwüre, auf deren Grund nur ein schmaler Rest des Schorfes noch zu finden ist. Diese Geschwüre reichen wiederum verschieden tief, teils nur auf die Muscularis mucosae, teils bis in die Submucosa, ja bis an die äußere Schicht der Muscularis. Der Geschwürrand hängt über, soweit er von noch erhaltener Schleimhaut gebildet wird. Diese Schleimhauutränder zeigen ausgedehnte Blutungen in dem Interstitium, oder der Rand des Geschwüres geht in einen nekrotischen, noch nicht abgestoßenen Belag über. Jetzt finden sich auch schon Plasmazellen und eine Vermehrung von Fibroblasten. Die Histiocyten sind sehr zahlreich in dem erhaltenen Gewebe, vollgepfropft mit aufgenommenen Gewebetrümmern, vor allem mit roten Blutkörperchen. In betreff der Bacillenbefunde gilt dasselbe, was ich schon oben bei den vorhergehenden Fällen erwähnte. Das Vorhandensein oder das Fehlen eines Leukocytenwalles am unteren Rande der Nekrose scheint nicht nur von der Schnelligkeit abzuhängen, mit der die Nekrose nach der Tiefe fortschreitet, sondern vermutlich vom Allgemeinzustand des Organismus; dagegen sieht man immer eine Blutung am unteren Rand der Nekrose. Diese Unterschiede hängen auch nicht von der Art des Erregers (*Shiga-Kruse-* und *Y-Bacillen*) oder davon ab, wie tief im Gewebe die Ruhrbacillen oder die Mischinfektion sich finden (vgl. F. 143, F. 264, F. 245, F. 267, F. 270, F. 152). Bei der Abstoßung des Schorfes ist auch der Zellwall meist mit abgestoßen. Dieser Zellwall am unteren Rande des Schorfes besteht nicht ausschließlich oder oft nicht einmal vorwiegend aus gelapptkernigen Leukocyten, sondern man findet Kerntrümmer aller Art, deren Herkunft oft nicht mehr festzustellen ist. Nicht selten finden sich unter dieser Trümmerzone aber nur wenige Leukocyten und statt dessen vorwiegend Histiocyten.

Am Ende der 4. Woche zeigt die Darmwand ein mannigfaltiges Bild. Die Geschwüre greifen bis auf die Serosa über (F. 266, F. 277), der Grund ist meist gereinigt. In der Tiefe des Geschwüres ist die Serosa

von Blutungen durchsetzt. Die Drüenschläuche der noch erhaltenen Schleimhaut sind erweitert, zeigen Schleimhautsekretion und Mitosen der Epithelzellen. Das Interstitium ist von Blutungen durchsetzt. In dem noch erhaltenen Teil der Submucosa sind die Fibroblasten vermehrt und es finden sich dort sehr zahlreiche Histiocyten und Plasmazellen. Auch in diesen Fällen ist die leukocytaire Reaktion nicht immer gleichmäßig, bei dem einen Fall mehr hervortretend (F. 277 und F. 285), bei dem anderen (F. 266) weniger deutlich. Auch in diesen Fällen läßt sich eine einheitliche Gruppe von Stäbchen nicht mehr nachweisen.

Veränderungen im Ileum. Ein Übergreifen der Entzündung auf das untere Ileum ist sehr häufig (*Lewin* wies es in 34%, *Galambos* in gut der Hälfte seiner untersuchten Fälle nach). Schon in den ganz frischen Fällen von 1–2 Tagen Dauer, bei denen makroskopisch der Dünndarm normal aussah, fand ich mikroskopisch eine Hyperämie, Blutungen und Ödem der Zotten, die dadurch kolbig aufgetrieben erschienen. Das Oberflächenepithel fehlt meist, ist aber zum Teil noch zwischen den Zotten erhalten. Bakteriologisch war der Dünndarm frei von Bakterien und auch im Schnitt wurden keine Ruhrbacillen gefunden, trotzdem schon Veränderungen nachweisbar waren. Die Follikel sind unversehrt. Das Auffälligste im weiteren Verlauf ist, daß die Verschorfung ganz gesetzmäßig auf der Höhe der Falten beginnt und oft auf die Faltenhöhe beschränkt bleibt. Also auch im Dünndarm sind die ersten Veränderungen Hyperämie, Ödem und Blutungen in die einzelnen kleinen Zotten. Eine frühzeitige Vereiterung der Lymphfollikel im Dünndarm habe ich nicht nachweisen können, sondern die Schädigung geht gleichmäßig in die Tiefe und ergreift die Follikel, wenn sie in dem Bereich eines Geschwüres liegen. In einzelnen Fällen waren die croupösen Stadien besser zu sehen als im Dickdarm. Es folgt dann das Stadium der verschorfenden Entzündung. Das Verhalten der Bacillen war hier das gleiche wie bei den Dickdarmbefunden. Bei Fällen, bei denen sie nur im Ileum bakteriologisch noch nachgewiesen waren, waren auch hier die kleinen plumpen Stäbchen gut zu unterscheiden von den von der Oberfläche des Schorfes hineinwuchernden Mischinfektionen. Späterhin konnten sie nicht mehr von der Mischinfektion als Ruhrbacillen abgegrenzt werden. In den weit vorgeschrittenen Fällen war der Schorf zum Teil schon abgestoßen.

Zum Schluß möchte ich auf die Veränderungen einzelner Gewebelemente eingehen. Teilweise findet man in unmittelbar unter dem Schorf gelegenen Drüsenresten noch reichlich Mitosen. Ein Befund, der die Regenerationsfähigkeit dieser erhaltenen Epithelreste deutlich zeigt (vgl. *Beitzke*). In den Epithelinseln mitten zwischen dem Schorf zeigt die starke Schleimabsonderung, daß auch diese Epithelien noch

funktionsfähig sind. In den verschorften Teilen sind die kollagenen, vor allem die elastischen Fasern erhalten; daraus kann man hier die Struktur der Schleimhaut noch erkennen. Manchmal sind auch gallig gefärbter Kot und noch Reste von Blutungen vorhanden. In der Nähe des Schorfes sind einzelne kleine Arterien manchmal noch intakt und zeigen so anschaulich die Gefahr der Darmblutung beim Tiefergreifen der Verschorfung. In den Venen und Arterien, die der Nekrose anheimfallen, sind die elastischen Fasern auseinandergedrängt. In den erhaltenen Gewebsteilen findet man in den Adventitiascheiden Histiocyten, Leukocyten und Mitosen von Adventitiazellen. Die Kerne der Endothelzellen sind groß und rund, zeigen gute Kernzeichnung und einzelne Mitosen. Besonders wichtig erscheint mir, auf das Verhalten des *Meissnerschen* und *Auerbachschen* Plexus zu achten, was bisher meines Wissens nicht geschehen ist. Zur Untersuchung der Ganglienzellen dienten besonders die Kresylviolettpräparate. Es fanden sich im Anfangsstadium Schädigungen der Ganglienzellen des *Meissnerschen* Plexus, also schlechte Färbbarkeit, Vakuolenbildung, Wucherung der Kapselzellen und schließlich vollständige Nekrose. Die vollständige Nekrose fand sich nur dann, wenn die Schorfbildung bis nahe an die Ganglienzellen vorgedrungen war, während deutliche Schädigungen schon in den weiter entfernt liegenden Ganglienzellen gefunden wurden. Wenn die Verschorfung und die Geschwürsbildung bis an den Rand der Muscularis vorgedrungen war, dann zeigten auch die Ganglienzellen des *Auerbachschen* Plexus zwischen den Muskelschichten schon deutliche Schädigungen. Vielleicht hängen die ausgesprochenen Motilitätsstörungen des Darmes mit diesem Befallensein zusammen. Dieser Untergang von nervösen Elementen würde auch in den Fällen, die zur Heilung kommen, einen bleibenden Schaden darstellen und vielleicht manche dauernde Bewegungsstörungen des Darmes verständlich machen. Es wäre recht wichtig, in Fällen abgeheilter Ruhr auf den Zustand der Ganglien zu achten. Einen Unterschied in der Reaktion der verschiedenen Darmschichten gegenüber der Toxinwirkung sehen wir nicht deutlich hervortreten; die Muscularis zeigt im Anfangsstadium ein nicht so ausgesprochenes Ödem infolge ihrer größeren Festigkeit; bei der Annäherung der Nekrose finden sich dieselben Blutungen wie in den anderen Schichten. Plasmazellen treten etwa Ende der dritten Woche vermehrt auf, desgleichen auch Fibroblasten. Außerdem finden sich auch zahlreiche Mastzellen bei den älteren Fällen. Die eosinophilen Zellen sind wechselnd, wie auch *Löhlein* angibt. Im Dünndarm zeigen die Gefäße dieselben Veränderungen und auch die Ganglienzellen waren in der Nähe der histologischen Veränderungen der Nekrobiose verfallen.

Die schweren Veränderungen werden im allgemeinen nur den *Shiga-Kruse-Bacillen* zugesprochen, während die Erkrankungen durch gift-

arme Bacillen nicht so erheblich sein sollen und die Kranken an interkurrenten Krankheiten zugrunde gehen (*Adelheim*). Meine Befunde kann ich nicht mit dieser Anschauung in Einklang bringen. Der frischeste *Y*-Ruhrfall (F. 270, 7 Tage alt) zeigte schon so schwere Veränderungen im Darm und wies eine Agglutination *Y* 1 : 400, *Shiga-Kruse* 1 : 50 auf, so daß eine Mischinfektion mit *Shiga-Kruse* ausgeschaltet werden kann. *Adelheim* will die *Y*-Ruhr auch nicht als eine durch einen giftarmen Stamm verursachte Ruhr aufgefaßt wissen, betont aber doch einen Gradunterschied gegenüber der *Shiga-Kruse*-Ruhr im pathologisch-anatomischen Bilde. Fall 152 wies klinisch schon eine Agglutination *Y* 1 : 200, *Shiga-Kruse* negativ auf. Leider fehlt mir in den Fällen 152 und 143 die Agglutination des Leichenserums, so daß mir meine Befunde noch nicht beweiskräftig erscheinen. Der Tod an interkurrenter Erkrankung (Bronchopneumonie) ist nur im Fall 143 anzunehmen. In betreff des Falles 245 (*Flexner*) weist *Gross* schon in seiner Arbeit darauf hin, daß hier eine Mischinfektion von *Shiga-Kruse* und *Flexner* vermutlich vorliegt, bei dem die *Shiga-Kruse*-Infektion vorangegangen ist und die *Shiga-Kruse*-Bacillen die schweren Darmveränderungen verursacht haben und später von *Flexner*-Bacillen überwuchert sind. Zum Schlusse der Betrachtung über die Darmveränderungen möchte ich auf einen Grippefall (F. 183), der nach 4 Tagen Durchfall starb und pathologisch-anatomisch schwere Darmveränderungen aufwies, hinweisen. Die bakteriologische Untersuchung ergab trotz der kurzen Krankheitsdauer keine Ruhrbacillen. Makroskopisch fand sich im Dickdarm ein teils zusammenhängender, teils nur in Inseln auftretender Belag, der sich leicht abstreichen läßt. Wo der Belag fehlt, liegen die stark geröteten tieferen Schichten der Mucosa und Submucosa zutage. Mikroskopisch entsprach das Bild teils einer hämorrhagischen, teils einer croupösen und verschorfenden Entzündung. Unter dem Belag war an einzelnen Stellen das Epithel noch erhalten; auf diesem lagen zwischen Membran und Epithel kleine plumpe Stäbchen. Die Follikel sind vereitert, enthalten keine Bacillen; die Submucosa zeigt ein starkes Ödem. Makroskopisch und mikroskopisch unterscheidet sich das Bild nicht grundsätzlich von den Befunden bei der frischen Ruhr. Dieser Fall würde sich sehr gut in die Lücke zwischen die ganz frischen Fälle (Krankheitsdauer 1—2 Tage) und die nächstälteren Fälle (7—11 Tage Krankheitsdauer) einfügen. Die anatomische Untersuchung erlaubt kein Urteil darüber, ob es sich hier in der Tat um einen Ruhrfall gehandelt hat, bei dem die bakteriologische Untersuchung versagte oder ob diese Darmveränderungen auch durch andere Ursachen hervorgerufen werden können. Der Fall beweist in Übereinstimmung mit anderen Autoren, daß in frischen beginnenden Fällen auf Grund des anatomischen Befundes allein die Diagnose Ruhr nicht gestellt werden kann.

Über die pathologisch-histologischen Veränderungen in den Mesenteriallymphknoten ist bisher wenig bekannt. *Löhlein* fand nur das Bild reichlicher Blutkörperchenablagerung ohne nennenswerte entzündliche Erscheinungen. Im Zusammenhang mit der eingangs aufgestellten Frage, ob der Entzündungsvorgang in der Darmwand tatsächlich die weitereindringende Infektion zu verhüten imstande ist, war das Verhalten der mesenterialen Lymphknoten von besonderer Wichtigkeit, zumal da das makroskopische Bild keinen klaren Aufschluß gab. Manchmal waren sie deutlich vergrößert geschwollen, gelegentlich aber von normaler Größe. Bakteriologisch fand sich in den Lymphknoten in den ganz frischen Fällen keine Bacillen. Späterhin wurden meist nur *Bact. coli* gefunden. Zur histologischen Untersuchung stand mir in 9 Fällen Material zur Verfügung, von denen 3 Fälle (F. 230, F. 275, F. 267) bakteriologisch sterile Lymphknoten aufwiesen, in 4 Fällen *Bact. coli* vorhanden waren (F. 143, F. 152, F. 256, F. 277), bei Fall 245 aus dem Lymphknoten *Flexner*-Bacillen gezüchtet waren und in Fall 251 Verunreinigung der Platte vorlag. Es bestand eine Hyperämie, Ödem, eine starke Erweiterung der Sinus, das lymphatische Gewebe ist stark geschwunden, nur einzelne Keimzentren mit Mitosen nachweisbar, andere Noduli wiesen in ihrem Zentrum wohl Kerntrümmer auf, darum Mitosen von Zellen; ob Lymphocyten oder Reticulumzellen ließ sich nicht entscheiden. In dem Sinus fand sich eine sehr starke Gewebsreaktion des Reticulums schon in den frischesten Fällen, zahlreiche Mitosen von Reticulum- und Endothelzellen, große Zellen mit wabigem Protoplasma, außerdem auch Zellen mit hellen, blasigen, chromatinarmen Kernen und deutlichen Kernkörperchen. Außerdem rote Blutkörperchen und vereinzelte Leukocyten. In den späteren Fällen tritt die Phagocytose durch die Histiocyten mehr in den Vordergrund; die Histiocyten sind beladen mit Einschlußkörperchen, deren Herkunft sich nicht mehr entscheiden läßt. Zahlreiche Zelltrümmer sind in dem Sinus vorhanden. Die Zellen mit dem blasigen chromatinarmen Kern und guten Kernkörperchen fanden sich auch vermehrt, außerdem sind Plasmazellen vorhanden.

Wir sehen also, das Bild des sogenannten Sinuskatarrh, reichliche Bildung von Phagocyten, die in starker Tätigkeit getroffen werden und dann auch Entartungserscheinungen aufweisen. Es läßt sich nicht immer entscheiden, ob die Phagocyten alle an Ort und Stelle entstanden sind, worauf die Mitosen hinweisen, und dann aus dem Darm eingeschwemmte Gewebstrümmer aufgenommen haben, oder ob nicht auch schon Histiocyten aus der Darmwand miteingeschwemmt wurden. Jedenfalls finden wir eine lebhafte Verarbeitung von allerlei wohl sicher aus dem Darm kommenden Gewebstrümmern; besonders deutlich und leicht zu erkennen ist wieder die Phagocytose roter Blutkörperchen. Nach der Auf-

fassung von *Hellmann*, nach dem die helleren Zentren der Lymphknoten nicht Keimzentren im Sinne *Flemmings* darstellen, sondern Ausdruck der Abwehrreaktion sind, hätten wir diese Noduli hier besonders häufig und regelmäßig finden müssen; sie waren aber eher spärlich. Die Bildung von Histiocyten und die Phagocytose spielte sich in den stark erweiterten Lymphsinus ab; Bacillen konnte ich im Schnitt nie nachweisen, Leukocyten waren nie sehr zahlreich, ausgesprochene Nekrosen, wie sie ja bei Typhus in dem Lymphknoten nicht selten sind, fehlten immer. In manchen Lymphknoten fanden sich nun aber Zellen, die sich dem bisher geschilderten Bilde nicht einfügen lassen; in den Sinus, außer den beschriebenen Elementen, große Zellen mit hellem, rundem, zartem Kern, sehr deutlichen Kernkörperchen und ziemlich großem basophilem Zelleib. Das sind Gebilde, die ganz das Aussehen von Myeloblasten und teilweise Myelocyten darbieten, daneben recht häufig große vielkernige Zellen vom Aussehen der Knochenmarksriesenzellen. Wir finden manchmal offenbar Bilder, die dem entsprechen, was als myeloide Umwandlung der Lymphknoten beschrieben wird. Bei der schweren Anämie, die in späteren Stadien der Ruhr regelmäßig beobachtet wird, wäre der Befund verständlich; leider fehlt mir Material vom Knochenmark und der Milz, um entscheiden zu können, ob es sich in diesen Fällen nur um eine örtliche Reaktion oder um eine ausgebreitete Blutneubildung handelte.

Ebenso wie die Untersuchung der mesenterialen Lymphknoten Aufschluß darüber geben sollte, was auf dem Lymphwege aus der Darmwand weitergeschleppt wird, sollte in der Leber danach gesucht werden, ob nicht eine Verschleppung von Bakterien oder Gewebstrümmern auf dem Blutwege oder eine Resorption von Toxin irgendwie dort nachweisbar wäre. Man konnte erwarten, daß der schwere und ausgedehnte Zerstörungsvorgang im Quellgebiet der Pfortader auch zu regelmäßig auftretenden Leberschädigungen führte. Abgesehen von den allgemeinen Erscheinungen, die durch die lange Krankheitsdauer bedingt sein konnten (Verfettungen, Pigmenteinlagerungen in der Leberzelle bei marantischen Individuen), war es mir vor allem darum zu tun, irgendwelche für Ruhr spezifische Veränderungen nachzuweisen. In keinem meiner Fälle war mir dieses möglich. Schon in den frischesten Fällen (F. 230 und 240) fand ich in den Pfortaderästen Histiocyten mit wabigem Protoplasma vereinzelt liegen. Eine Veränderung der *Kupfferschen* Sternzellen habe ich nicht gefunden. Je länger die Krankheitsdauer war, um so mehr nehmen die Histiocyten an Menge zu, und man findet diese dann auch mit phagocytierten Zellresten. Auch in einzelnen Capillaren sind diese dann nachzuweisen. Außerdem erscheinen in den älteren Fällen Leukocyten in den Lebercapillaren und in den Pfortaderästen vermehrt. Diese Leukocyten zeigen im Zerfall begriffene pykno-

tische Kerne. Sowohl diese Leukocyten wie auch die mit Gewebetrümmern beladenen Histiocyten sind offenbar von der Darmwand eingeschleppt. Das ist zu schließen aus ihrer Lage in den Pfortaderästen, aus den Entartungserscheinungen und der Phagocytose, für die in der Leber keinerlei Anlaß vorhanden war. Man konnte also erwarten, daß ebenso wie Zellen auch Bakterien mit dem Pfortaderstrom eingeschleppt wurden. Es gelang mir aber nicht regelmäßig oder auch nur in der Mehrzahl der Fälle Bacillen in der Leber zu finden. Nur in zwei Fällen (F. 266 und F. 285), wo auch in der Darmwand ein schrankenloses Wuchern von Stäbchen bis in das gesunde Gewebe hinein stattfand und auch eine Durchsetzung der Serosa mit Stäbchen vorhanden war, hatte die bakteriologische Untersuchung der Leber nur *Bact. coli* ergeben. Bakteriologisch waren freilich aus der Leber auch in anderen von mir untersuchten Fällen *Bact. coli* nachgewiesen, die aber im histologischen Schnitt nicht zu finden waren. Eine Einschwemmung von Ruhrbacillen konnte auch durch die bakteriologische Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Immerhin konnte auch die Coliinfektion zu schweren Leberschädigungen führen; ich fand aber nur eine Ablagerung von feinem Pigment in den Leberzellen entsprechend der meist auch makroskopisch erkannten schweren braunen Atrophie, und außerdem fand sich in den Leberzellen eine vermehrte Ablagerung von Gallenfarbstoff. *Aschoff* hat darauf aufmerksam gemacht, daß bei Ruhr die Galle eine dicke, zähe Beschaffenheit und deutliche dunkle Farbe zeigt. Es würden meine histologischen Befunde in der Leber den Befunden *Aschoffs* entsprechen. Aber nicht allein durch die erhöhte Gallenfarbstoffbildung, sondern auch durch die starke Wasserentziehung ist diese Beschaffenheit der Galle zu erklären. Wir sehen in der Leber also wohl vermehrte Verarbeitung von Blutfarbstoff, aber keine Reaktion auf Bakterieneinschwemmung, so daß wir den Befund von *Bact. coli* wohl auch als agonale Einschwemmung auffassen müssen. Myeloide Umwandlung wie in manchen Lymphknoten wurde nicht gefunden.

Eine Beziehung zwischen dem Ruhrvirus und einer echten Nephritis soll nicht bestehen (vgl. auch *Löhlein*). Unter meinem Material fand sich meist auch die Niere zur histologischen Untersuchung. In den Schnitten ließen sich keine für Ruhr spezifischen Veränderungen nachweisen. In den Fällen, wo bakteriologisch *Bact. coli* aus dem Nierengewebe gezüchtet war, waren auch im Schnitt einzelne kleine Stäbchen in vereinzelten Glomerulis nachzuweisen. In 4 Fällen (F. 275, F. 289, F. 277, F. 183) fand sich eine frische Glomerulonephritis im ersten Anfangsstadium. Sehr wahrscheinlich handelt es sich hier aber nicht um eine unmittelbare Wirkung der Ruhrerreger, sondern um ein Zusammenreffen der Glomerulonephritis.

Wenn wir zum Schluß versuchen, auf die eingangs gestellten Fragen auf Grund der vorliegenden Untersuchung eine Antwort zu finden, so läßt sich zusammenfassend sagen:

Die Ruhrbacillen dringen offenbar vom Lumen aus in die Darmschleimhaut ein. Die erste nachweisbare anatomische Veränderung besteht in einer flächenhaften zunächst hämorrhagischen Entzündung der Schleimhaut, die von einer Vereiterung zahlreicher Lymphknötchen in der Wand des Dickdarms begleitet ist. Auffallend ist von Anfang an neben der Hyperämie und den Blutungen das starke Ödem der Mucosa und Submucosa. Die Bacillen liegen anfangs in den obersten Schleimhautschichten, später kommt es zu einer croupösen und dann verschorrenden Entzündung der Darmwand. Beim Tiefergreifen dieses Vorganges geht den schweren Veränderungen immer das Ödem und die hämorrhagische Entzündung voraus, gleichmäßig durch alle Schichten der Darmwand hindurch. In diesem Stadium finden sich die Ruhrbacillen meist an der unteren Grenze des Schorfes, während eine reichliche Mischinfektionsflora sich zunächst in den oberen Teilen des Schorfes ansiedelt. Im späteren Stadium verschwinden die Ruhrbacillen, und die verschiedenen Bakterien der Mischinfektion können ausnahmsweise auch unterhalb des Schorfes in der lebenden Darmwand und gelegentlich im Lumen kleiner Venen gefunden werden. Ein grundsätzlicher Unterschied in dem histologischen Befund findet sich nicht in Fällen von *Shiga-Kruse-* oder *Y-Ruhr*.

Eine Reinigung der Geschwüre fand sich nur in den Darmabschnitten, die keine Ruhrbacillen mehr enthielten. Es können aber gleichzeitig in höhergelegenen Darmabschnitten noch Ruhrbacillen und frische verschorrende Entzündung gefunden werden.

Die Untersuchung der mesenterialen Lymphknoten und der Leber zeigt, daß sowohl auf dem Lymphwege wie auf dem Blutwege Gewebs-Trümmer und Wanderzellen aus der Darmwand eingeschleppt werden können, dagegen fand sich keine Verschleppung von Ruhrbacillen, und auch bei den Befunden von *Bact. coli* im mesenterialen Lymphknoten und in der Leber scheint es sich um eine agonale Einschwemmung zu handeln.

Durch die Vorgänge in der Darmwand wird also offenbar eine weitere Verbreitung der Infektionserreger von da aus in wirksamer Weise verhindert. Ob das entzündliche Ödem oder die ganzen Vorgänge der verschorrenden Entzündung dabei eine entscheidende Rolle spielen, läßt sich bis jetzt nicht entscheiden*).

*) Von einer Veröffentlichung der einzelnen Protokolle und der Mikrophotographien mußte wegen der hohen Druckkosten Abstand genommen werden.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Gross für die Überlassung des Materials und Anregung zur Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

- Adelheim, Über Ruhrbegriff. Brauers Beitr. f. Infektionskrankh. **7**, 194. Vgl. Lit. ebenda. — Albrecht, Enteritis- follicularis- suppurativa-Ätiologie. Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 27, S. 991. — Aschoff, Lehrbuch der Pathologie 1921. S. 879, 883. — Bamberger, Handb. d. spez. Pathol. u. Ther. **6**, H. 1, S. 356. 1864. — Beitzke, Über Heilungsvorgänge bei Ruhr. Beiträge, 2. allg. Path. u. path. Anat. **64**. 1918. — Beneke, Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1277. — Barber, Beiträge zur pathologischen Anatomie und Histologie der Ruhr. Diss. Heidelberg 1919. — Busse, Obduktionsprotokoll. Berlin 1919. — Czaplewsky, Über Ruhr. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 43, S. 1347. — Dopter, Les Dysentériés. Paris 1909. — Dorendorf und Kolle, Klinische und bakteriologische Beobachtungen über Ruhr. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 19. — Dörr, Das Dysenterietoxin. Jena 1907. — Engel, Bacillus proteus und Ruhr. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 45, S. 1460. — Ehrmann, Aussprache über Ruhr. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 49, S. 1550. — Ernst, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **235**. 1921. — Friedberger und Pfeiffer, Lehrbuch der Mikrobiologie 1919. — Friedmann, Bakteriologie der Ruhr. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 49, S. 1524. — Gräff, Pathologisch-anatomische Beiträge zur Pathogenese des Typhus abdominalis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **125**. 1918. — Göppert, Ergebn. d. inn. Med. **15**, 180. — Gross, W., Untersuchungen über Bacillenruhr. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 24, S. 644. — Gross, W., Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 577. — Galambos, Kriegsepidemiologische Erfahrungen. Alfred Hölder, Wien 1917. — Hellmann, Studien über das lymphatische Gewebe. Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **68**, H. 3. 1921. — Hart, Pathologisch-anatomische Beobachtungen bei Ruhr. Med. Klinik 1918, Nr. 23, S. 488. — v. Hansemann, Über die Bedeutung der anatomischen Diagnose bei Ruhr. Berl. klin. Wochenschr. 1916, N. 44, S. 1185. — Hoppe-Seiler, Dysenterie und Amöben. Dtsch. Klinik **2**. — Hotz, Pathologie der Darmbewegungen., Habil.-Schr. Würzburg 1909. — Heinrichsdorf, Bemerkungen über Ruhr. Med. Klinik 1917, Nr. 9, S. 242. — Heubner, Ruhr. Ziemssens Handb. d. spez. Pathol. u. Ther. Vgl. Lit. ebenda. — Jochmann, Ruhr. Handb. d. inn. Med. Mohr-Stachelin 1919. — Jochmann, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. — von Jatsch, Über einen Fall von Dysenterie unbekannter Ätiologie. Zentralbl. f. inn. Med. Nr. 5. — Jaffé, Med. Klinik **37**, S. 904. 1918. — Kaufmann, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. — Kelsch, Arch. de physiol. **4**, **5**, **6**. 1873. — Kolle-Hetsch, Experimentelle Bakteriologie der Infektionskrankheiten 1911. — Kölliker, Gewebslehre. Bd. III. 1902. — Kultschinsky, Zur Frage über den Bau des Darmkanals. Arch. f. mikroskop. Anat. **49**. 1897. — Langer, Antagonistischer Index bei Colibacillen. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, N. 42. S. 1317. — Löhlein, Handb. d. ärztl. Erfahrungen im Weltkr. Pathogenese der Ruhr 1921, cf. lit. ebenda. Über Ruhr. Med. Klinik 1917, S. 153, 478, 500, 557, 579, 709, 813, 1111, 1314; 1918, S. 59, 136, 694, 735, 1088; Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 33, S. 784; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**, 86. — Leschke, Ruhrähnliche Fälle. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 49. — Lentz, Über Ruhr. Handbuch von Kolle u. Wassermann. Vgl. Lit. ebenda. — Matthes, Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 1213. Kongreß Warschau. — Myslowisz, Med. Klinik 1916. Nr. 26. — Nothnagels Spezielle Pathologie und Therapie. V. Bd. 1. Hälfte. Vgl. Lit. ebenda. — Nowiki, Ruhrbacillen außerhalb des Darmes. Berl. klin. Wochenschr.

1917, Nr. 52, S. 1237. — *Orth*, Lehrbuch der Pathologie S. 794. — *Orth*, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 29, S. 681. — *Orth*, Enteritis pseudomembranacea. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 31. — *Olitzky* und *Kligler*, Studies of the Rockefeller Institute. Bd. 36. — Pasteur Institute **13**. 1903. — *Pauly*, Pathogenität des Proteus. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 12. — *Paneth*, Über sezernierende Zellen des Drüsenepithels. Arch. f. mikroskop. Anat. **31**. 1881. — *Posse*, Beitrag zu pathologisch-anatomischen Veränderungen bei gleichzeitiger Infektion mit Ruhr und Paratyphus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **237**, H. 3. — *Pick*, Demonstr. in d. Berl. Ges. f. pathol. Anat. u. vgl. Anat. 17. XI. 1921. — *Raubitschek*, Die bacilläre Ruhr. Ergänzt. d. allg. Pathol. **16**, 88 (*Lubarsch-Ostertag*). Vgl. Lit. ebenda. — *Rokitansky*, Lehrbuch 1864. — *Schaffer*, Lehrbuch der Histologie 1922. — *Schaffer*, Beiträge zur Histologie menschlicher Organe. Sitzungsber. d. math.-naturw. Ver. Wien 1891. — *Sobotta*, Atlas und Grundriß der Histologie. — *Stöhr*, Lehrbuch der Histologie. — *Sochaczewski*, Lymphknötchen des Darmes. Diss. Jena 1907. — *Schmaus-Herzheimer*, Lehrbuch der pathologischen Anatomie 1919. — *Torinus*, Über folliculäre Ruhr. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **231**. 1921. — *Toldt*, Lehrbuch der Gewebelehre. — *Ullmann*, Über die sagoähnlichen Klümpchen im Ruhrstuhl. Med. Klinik 1917, Nr. 47, S. 1230. — *Virchow*, Charité-Annalen **2**, 707. — *Virchow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **52**, 73. — *Vogt*, Monographie über Ruhr. Gießen 1856; zitiert nach *Löhlein*. — *v. Wiesner*, Kokkenenteritis. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 47, S. 1278. — *Westenhöffer*, Die noduläre Ruhr. Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 47, S. 1119. — *Zimmermann*, Beiträge zur Kenntnis einiger Drüsen und Epithelien. Arch. f. mikroskop. Anat. **52**. 1898. — Nachtrag: *Brauer* und *Theiss*, Die bacilläre Ruhr. Fischer, Jena 1922. — *Lorentz*, Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I., Orig., **69**, 113.
