

(Aus dem Medizinal-Untersuchungsamt am Hygiene-Institut der Universität Greifswald [Direktor: Prof. Dr. med. et phil. *E. G. Dresel*.])

Die Bedeutung des Tierversuches als Diagnostikum für die Bangbacilleninfektion beim Menschen.

Von

Dr. Harald Lotze,
Assistent am Untersuchungsamt.

Mit 7 Abbildungen und 8 Kurven im Text.

(Eingegangen am 13. Juli 1932.)

Die klinische Erscheinung der menschlichen Bangbacilleninfektion kann — in typischen Fällen — so charakteristisch sein, daß eine Diagnose auch ohne serologischen oder bakteriologischen Befund möglich ist (*Curschmann*).

Berücksichtigt man aber, daß typische Krankheitsfälle (Schulfälle) wie bei vielen Erkrankungen, so auch beim Morbus Bang durchaus nicht die Regel zu sein brauchen, und bedenkt man ferner, daß beispielsweise *Lotze* und *Wichels* bei Untersuchungen an einem größeren Krankenmaterial in 18% aller Fälle ein mehr oder minder ausgesprochenes Agglutinationsvermögen des Serums für Bangbacillen nachweisen konnten, ohne daß dabei — mit Ausnahme von 5 Fällen — klinisch Anhaltspunkte für eine bestehende oder durchgemachte Infektion vorlagen, so werden die möglichen Schwierigkeiten einer klinischen oder serologischen Diagnose und der Wunsch nach einem zuverlässigen diagnostischen Hilfsmittel zur Klärung zweifelhafter Fälle verständlich.

Ein derartiges, hinreichend sicheres Diagnostikum besitzen wir im Tierversuch, und zwar im Impfversuch an Meerschweinchen.

Ein Teil der in den letzten Jahren erschienenen Veröffentlichungen über die Bangbacilleninfektion behandelt den Tierversuch garnicht oder streift ihn nur kurz (z. B. *Habs*, *Spengler*, *Weigmann*), ein anderer Teil beschränkt sich dabei auf die Wiedergabe histo-pathologischer Mikrophotogramme (*Jaffé*, *Löffler* und *Albertini*) oder bringt ein bildliches — nicht photographisches — Material der makroskopisch sichtbaren Veränderungen an den Organen (*Klimmer* und *Haupt*), das an Naturtreue natürlich immer hinter einer photographischen Wiedergabe zurückbleibt. Wir glaubten deshalb einem ausgesprochenen Bedürfnis Rechnung

zu tragen und eine Lücke auszufüllen, wenn wir eine kurze, zusammenfassende Darstellung des Tierversuches mit seinen klinischen Erscheinungen und gleichzeitig einige farbige photographische Aufnahmen der makroskopischen, pathologischen Organveränderungen brächten.

Einige allgemeine Bemerkungen zum Tierversuch seien vorausgeschickt: Zweckmäßigerweise wählt man für den Versuch nur ausgewachsene, kräftige Meerschweinchen, und zwar für jeden zu untersuchenden Fall mindestens 2 Tiere verschiedenen Geschlechtes; das ist beachtenswert, weil unter anderem die Lokalisation des Krankheitsvorganges im Bereich des Geschlechtsapparates und die daraus entstehenden Veränderungen typisch für die Bangerkrankung sind. Auch die Verwendung trächtiger Weibchen, und zwar solcher, die im Anfang ihrer Trächtigkeit stehen, ist insofern als berechtigt und ratsam anzusehen, als das prompt eintretende Verwerfen — bei Vorliegen einer echten Bangbacilleninfektion — als unterscheidendes Kennzeichen bei der Beurteilung des Tierversuches von Bedeutung sein kann.

Wichtig ist ferner, daß alle Tiere vor Eintritt in den Versuch einer Herzpunction unterzogen werden und daß das dabei gewonnene Blut bzw. Serum auf sein agglutinatorisches Verhalten gegenüber Bangbacillen geprüft wird. Eine derartige Vorsichtsmaßnahme schützt vor Fehlergebnissen bzw. vor falscher Beurteilung eines leichten Agglutinations-titers, wie er nach unseren Erfahrungen auch normalerweise auftreten kann.

Das Verimpfen des Materials auf die Tiere wird — wenn irgend möglich — am besten unmittelbar am Krankenbett vorgenommen, und zwar wird in zweckentsprechender Weise das Material von dem Patienten während des Fieberanstiegs bzw. vor der Höhe des Fiebers gewonnen und körperwarm eingespritzt. Wir bevorzugen die Einspritzung unter die Haut, weil sie für jede Art von Material geeignet ist und keine primäre Reizung bedingt, wie sie beispielsweise bei Einspritzung in die Bauchhöhle auftreten kann. Daß alle Manipulationen unter Wahrung der aseptischen Maßnahmen erfolgen müssen, sei nur beiläufig erwähnt.

Der einfachste Weg zu einer baldigen Diagnosestellung bei den so infizierten Tieren ist die Entnahme von Blut durch Herzanstich.

Wenn es gelingt die Tiere fest zu fixieren, ist ein derartiger Anstich leicht ausführbar und völlig ungefährlich, selbst wenn man diesen Eingriff bei demselben Tiere längere Zeit täglich wiederholt. Wir sind von der Verwendung von Kanülen mit abgeschliffener Spitze (sog. Herzpunktionskanülen) wieder abgekommen, seitdem wir festgestellt haben, daß — im Gegensatz zu etwaigen komplizierenden Momenten bei Verwendung von Kanülen mit abgeschliffener Spitze — bei Verwendung spitzer Kanülen Zerreißungen so gut wie gar nicht vorkommen, und daß das Herz nicht — wie nur allzuoft bei Gebrauch der Herzpunktionskanülen — vor der eindringenden spitzen Kanüle zurückweicht.

Bei Tieren, die mit Material von klinisch schwereren Erkrankungsfällen infiziert worden waren, konnten wir bereits 3 Tage nach der Infektion unter die Haut ein beträchtliches Agglutinationsvermögen des Serums für Bangbacillen feststellen, während in dem Serum der Versuchstiere, denen Material von klinisch leichteren Fällen verimpft worden war, vom 5. Tage nach der Infektion an Agglutinationsvermögen für Bangbacillen nachweisbar war. Die jeweilige Höhe des Agglutinationstitors ist natürlich individuellen Schwankungen unterworfen und geht bis zu einem gewissen Grade parallel der Serum-Titerhöhe bei dem Kranken, mit dessen Material das betreffende Tier geimpft worden war.

Wiederholt man bei demselben Tier die Herzpunktion in ein- oder mehrtägigem Zwischenraum, und gibt man die bei der agglutinatorischen Auswertung des Serums gegenüber Bangbacillen erhaltenen Titerwerte graphisch wieder, so würde man eine Kurve erhalten, die einen raschen steilen Anstieg — mit einem Gipfel meistens in der 5. oder 6. Woche — und einen ganz allmählichen Abfall zeigt. Bei den Tieren, die an der Infektion nicht zugrunde gehen, können Agglutinine noch monatelang nach überstandener Krankheit nachweisbar sein. Eine Komplementbindungsreaktion erübrigt sich, da nach unseren Erfahrungen die agglutinatorische Auswertung ein genügend sicheres und einwandfreies Merkmal darstellt; zudem sind auch im Serum komplementbindende Antikörper nicht früher als Agglutinine nachweisbar, so daß die — in ihrer Ausführung umständlichere — Komplementbindungsreaktion nicht einmal den Vorteil einer schnelleren Diagnosestellung bietet. Ein positiver Ausfall der Agglutination mindestens bis zur Verdünnung von 1 : 100 und darüber ist bei den Versuchstieren als spezifisch und dementsprechend als beweisend für das Vorliegen einer Bangbacilleninfektion anzusehen.

Mit dieser serologischen Prüfung, die eine ausgesprochene Schnelldiagnose erlaubt, sind aber die Möglichkeiten des Tierversuches nicht erschöpft.

Ein ganz besonders wichtiges diagnostisches Merkmal stellen die makroskopisch sichtbaren pathologisch-anatomischen Veränderungen dar.

Zunächst einmal kann es bereits in der ersten Woche nach der Infektion im Bereich der Einspritzungsstelle zur Bildung eines Abscesses kommen, der entweder zähflüssigen Eiter oder aber eine trockene, bröckelige Masse enthält. Im Verlauf einer tiefgreifenden Nekrotisierung erfolgt dann eine Abstoßung der befallenen Gewebe (Abb. 1)¹. Diese Absceßbildung, die ganz unabhängig von der Wahrung der aseptischen Vorsichtsmaßregeln auftritt und die wir bisher bei allen Fällen, in denen Tieren Material von Kranken mit echter Bangbacilleninfektion verimpft

¹ Auf eine Wiedergabe der Buntphotographien in Vielfarbendruck mußte leider im Hinblick auf die hohen Kosten einer derartigen Reproduktion verzichtet werden; Interessenten stehen aber die Originalplatten auf Anfordern jederzeit zur Ansicht zur Verfügung.

worden war, beobachten konnten, ist ein wichtiges Krankheitskennzeichen.

Dieser erste Bauchdeckenabsceß bildet oft nur den Auftakt für eine mehrfache Absceßbildung, die zum Teil wochenlang anhält und schwere

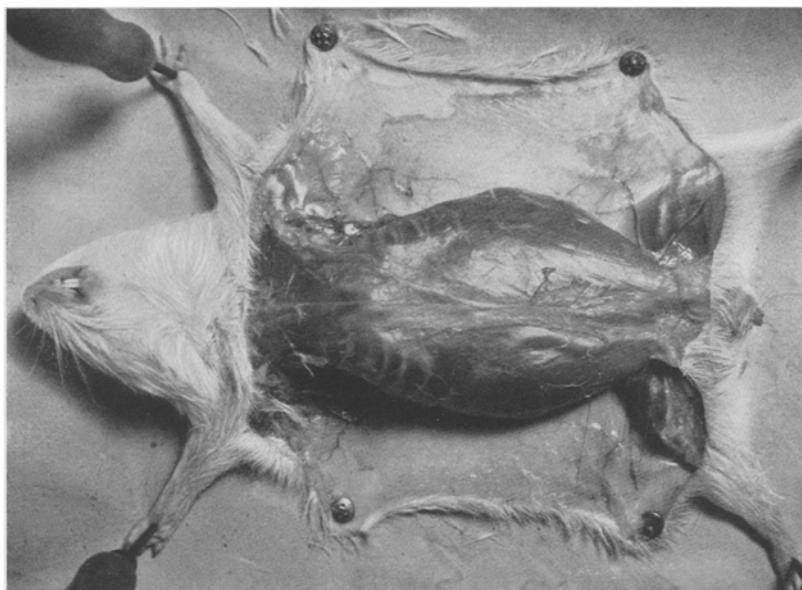


Abb. 2.



Abb. 1.

Verunstaltungen besonders am Knochensystem auslöst. Wir konnten unter anderem eine Absceßbildung, die von der Wirbelsäule ausging und zum Rücken selbst durchbrach, sowie eine schwere Abscedierung im Bereich der Augenhöhle beobachten; hier handelte es sich allerdings um

besonders schwere Fälle, die innerhalb von 3 Wochen zum Tode führten.

Im Anschluß an diese ersten Veränderungen, die schon von der



Abb. 4.

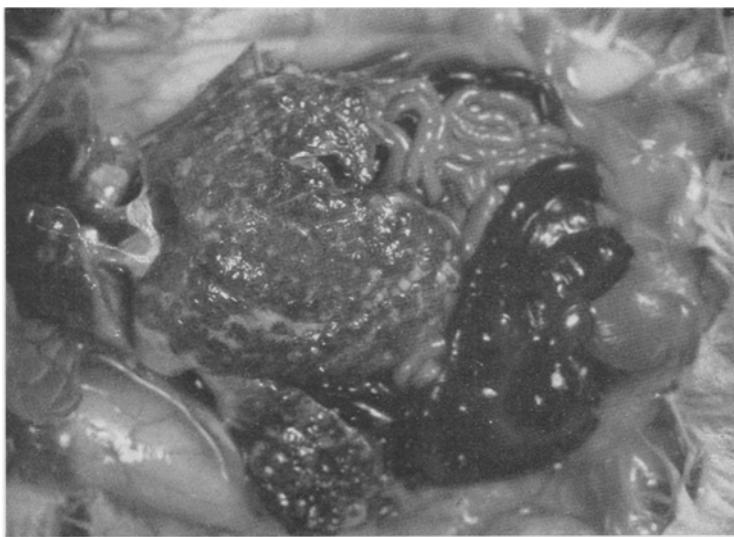


Abb. 3.

1.—3. Woche an auftreten können, kommt es sodann ungefähr von der 3. Woche ab zu Veränderungen der Organe. Diese Zeit ist kritisch, da jetzt in foudroyanten Fällen der Tod oder in einfachen Fällen — nach einem gewissen Höchstmaß der organpathologischen Veränderungen

ungefähr in der 5.—7. Woche — eine allmähliche Rückbildung sämtlicher Krankheitserscheinungen — spätestens von der 10. Woche an — erfolgen



Abb. 6.

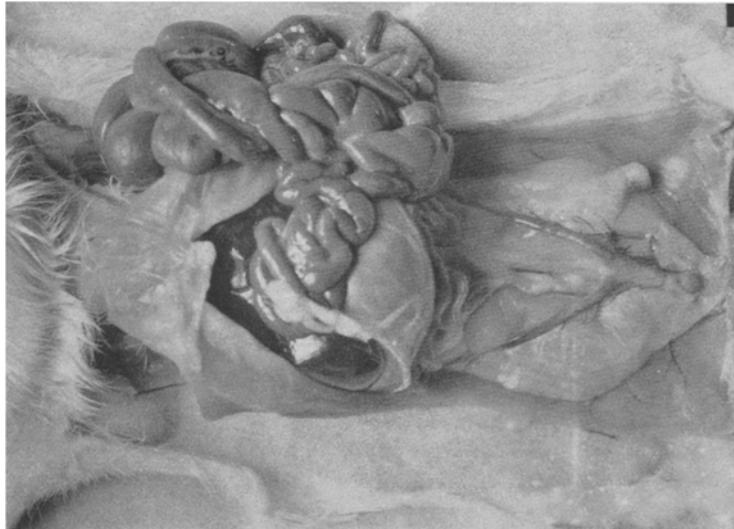


Abb. 5.

kann. Ein ungefähr in der 5. Woche nach der Infektion getötetes Tier zeigt etwa folgenden Befund:

Nach Eröffnung der Bauchdecken sehen wir zunächst stark geschwollene Inguinallymphknoten und gleichzeitig eine starke Füllung

der benachbarten Gefäße (Abb. 2). Diese Lymphknoten sind kleinerbsen- bis haselnußgroß und sind fast ausnahmslos in der Mitte erweicht bzw. zu einer rahmigeitrigen oder zu einer trockenen grau-weißen Masse eingeschmolzen.

Bei Öffnung des — meistens auch entzündlich veränderten und verdickten — Bauchfells fällt eine mehr oder minder ausgesprochene

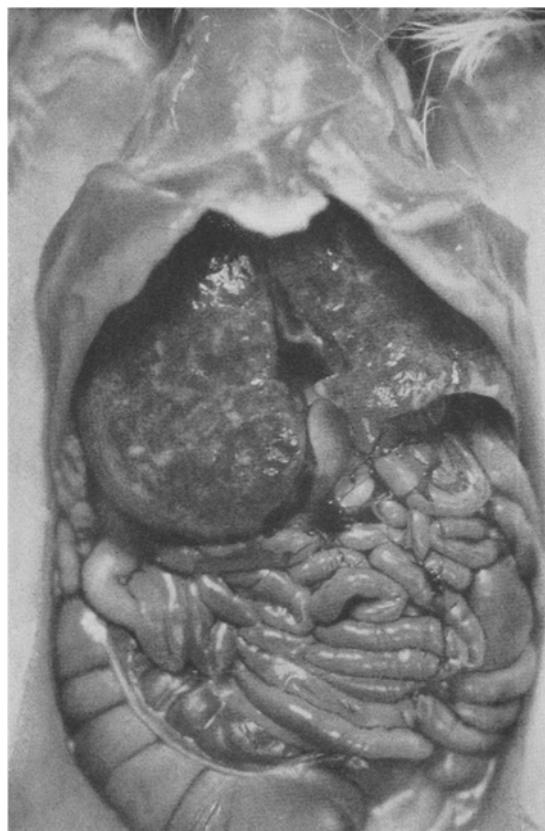


Abb. 7.

entzündliche Veränderung im Bereich des Netzes (Abb. 3) und des Verdauungstractus und der Blase auf (Abb. 4).

Schieben wir die Därme beiseite, so sehen wir auch Entzündungsvorgänge im Verlauf der Geschlechtsteile (Abb. 5). Besonders der Hoden kann mehrfache abgekapselte Eiterungen und weitgehende Einschmelzungen aufweisen.

Von den Bauchhöhlenorganen zeigen die auffallendsten Veränderungen die Leber und die Milz. Abgesehen von einer nur bei der Milz ausge-

Diagnostikum für die Bangbacilleninfektion beim Menschen.

prägten hochgradigen Schwellung — bereits in der 3. Woche ist eine deutliche Schwellung nachweisbar, die allmählich zunimmt und auf der Höhe der Erkrankung (5.—7. Woche) eine Volumenzunahme der Milz auf das 2—30fache des ursprünglichen Umfanges bedingen kann — zeigen beide Organe ein fleckiges oder gesprenkeltes Aussehen, das durch grauweiße — graugelbe Knötchen (bis zu Senfkorngröße) hervorgerufen wird, die miliaren Tuberkeln außerordentlich ähnlich sind. Die Oberfläche der Organe, und zwar besonders der Milz, wird durch diese Knötchen höckerig oder warzig; die Milz ist zudem noch bläulich verfärbt (Abb. 6 und 7).

Dieselben makroskopischen Veränderungen wie Leber und Milz zeigen die Lungen, die mit grauweiß- bzw. graublau-opaleszierenden Knötchen übersät sind und dadurch dem Bilde der Lungen bei Impftuberkulose ähneln.

Die Tatsache, daß im Impfversuch die *Bangsche Krankheit* ähnliche pathologisch-anatomische Veränderungen wie die Tuberkulose hervorzurufen vermag, weist schon darauf hin, daß man in solchen Fällen, wo klinisch die Unterscheidung zwischen Tuberkulose und *Morbus Bang* zu stellen ist, allein auf Grund des makroskopischen Sektionsbefundes die Diagnose nicht zu sichern vermag. Hier würde eben das gleichzeitige Zusammentreffen der oben beschriebenen Organveränderungen mit einem positiven Agglutinationsvermögen des Meerschweinchenserums für Bangbacillen die Diagnose erhärten können.

Noch eine weitere Möglichkeit, die Diagnose in Verbindung mit dem pathologisch-anatomischen Befund zu sichern, bietet der Tierversuch; diese durchaus zuverlässige Methode, die unseres Wissens bisher von keiner anderen Seite Erwähnung gefunden hat, sei nachfolgend noch kurz erörtert.

Die *Bangsche Krankheit* zeichnet sich bekanntlich in typischen Fällen durch ein eigenartiges undulierendes Fieber aus, wie es die Abb. 8¹ in charakteristischer Weise für einen Fall menschlicher Bangbacilleninfektion

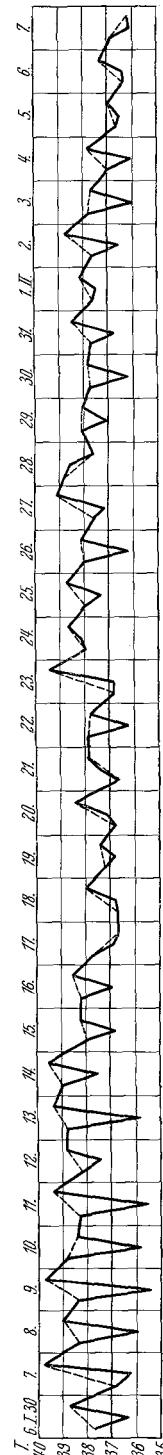


Abb. 8. W. S. (M. K. G.).

¹ Herrn Privatdozent Dr. *Wichels*, Oberarzt der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Greifswald, sei auch an dieser Stelle noch einmal für freundliche Überlassung der Kurven gedankt.

zeigt, während die Abb. 9 desselben Falles das Bild eines atypischen Fieberverlaufes während eines zweiten, klinisch sonst charakteristisch manifestierten Schubes zeigt.

Da anzunehmen war, daß auch Tiere, die an echter Bangbacilleninfektion erkrankt sind, bezüglich ihrer Temperaturen ähnlich wie

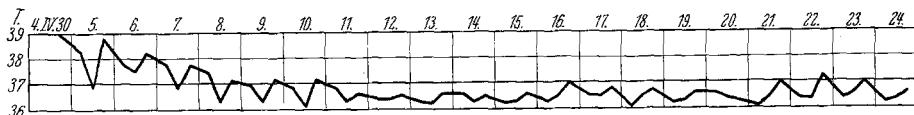


Abb. 9. W. S. (M. K. G.).

Menschen reagieren, habe ich bei infizierten Meerschweinchen derartige Messungen vorgenommen und die dabei erhaltenen Werte in Kurven wiedergegeben.

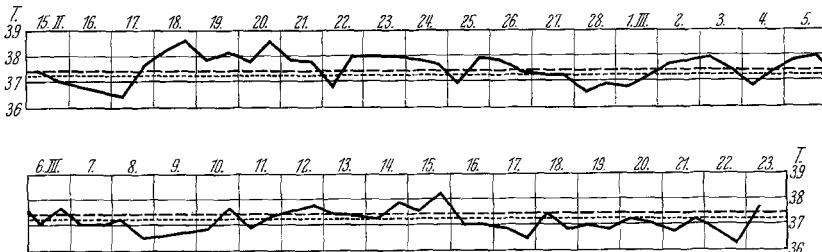


Abb. 10. Kontrolle ♀, 300 g.

Ganz allgemein sei noch vorausgeschickt, daß man auf folgende Punkte achten muß, wenn man einwandfreie Messungen erzielen will:

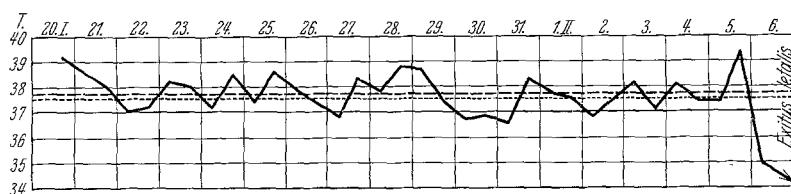


Abb. 11. Tier II, ♂, 415 g (Urin).

1. Alle Tiere müssen fortlaufend von derselben Person gemessen werden.
2. Alle Messungen haben täglich zu derselben Zeit zu erfolgen (beispielsweise morgens 1 Stunde vor der ersten Fütterung, d. h. um 7 Uhr, und abends 6 Stunden nach der zweiten Fütterung, d. h. um 7 Uhr).
3. Alle Messungen müssen mit demselben Thermometer in derselben Haltung (beispielsweise in Rückenlage der Tiere) vorgenommen werden.

Werte, die man beim Messen bei Beachtung dieser Maßnahmen erhält, sind genügend sicher, um für vergleichende Untersuchungen Verwendung zu finden.

Zur Orientierung zeige ich in Abb. 10 die Temperaturwerte eines normalen, nicht infizierten Meerschweinchens; dabei veranschaulicht hier und auf allen folgenden Kurven die (.....) Linie den Durchschnittswert der Morgentemperatur und die (— — —) Linie den der Abendtemperatur.

Die Abb. 11—15 bringen Temperaturwerte von Tieren, die an Morbus Bang erkrankt waren und eingingen. Hier fällt sofort ins Auge, daß die (.....) und (— — —) Linie — im Vergleich zu Abb. 10 — beträchtlich höher liegt und daß wir Temperaturzacken zu verzeichnen haben, die den in Abb. 8 gezeigten ähnlich sind. Diese Ähnlichkeit wird noch auffallender, wenn wir in Abb. 8 die mittäglichen Temperaturmessungen vernachlässigen — aus naheliegenden äußeren Gründen konnten wir bei den Meerschweinchens Mittagsmessungen auch nicht durchführen — und nur die die Morgen- und Abendwerte verbindende gestrichelte Linie gelten lassen.

Eine eingehendere Zergliederung der Temperaturmessungen erfaßt folgende Werte, die später noch in einer tabellarischen Übersicht vergleichsweise zusammengestellt sind:

1. Temperaturdurchschnittswert (aus der Summe aller Temperaturwerte ermittelt).
2. Durchschnittswert der morgendlichen Temperaturmessungen (aus der Summe aller Morgentemperaturmessungen ermittelt).
3. Durchschnittswert der abendlichen Temperaturmessungen (aus der Summe aller Abendtemperaturmessungen ermittelt).
4. Durchschnittliche Differenz zwischen Morgen- und Abendtemperatur (aus 2 und 3 ermittelt).
5. Niedrigste überhaupt ermittelte Temperatur.
6. Höchste überhaupt ermittelte Temperatur.
7. Größte (aus 5 und 6 resultierende) *Gesamt-Schwankung*.
8. Niedrigste überhaupt ermittelte Morgentemperatur.
9. Höchste überhaupt ermittelte Morgentemperatur.
10. Größte (aus 8 und 9 resultierende) Differenz der Morgen-temperatur.

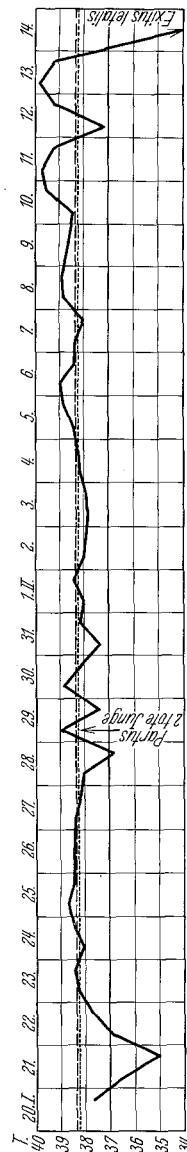


Abb. 12. Tier III, ♀, 565 g (Blut).

11. Höchste überhaupt ermittelte Abendtemperatur.
12. Niedrigste überhaupt ermittelte Abendtemperatur.
13. Größte (aus 11 und 12 resultierende) Differenz der Abendtemperatur.
14. Größte überhaupt ermittelte *Tages-Schwankung*.

Vergleichen wir nun die in der Tabelle aufgeführten einzelnen Werte für das Vergleichstier mit denen für die infizierten Tiere, so treten, abgesehen von dem oben schon erwähnten Höhenunterschiede der Morgen- und Abendtemperaturkurve bei dem normalen und den kranken Tieren,

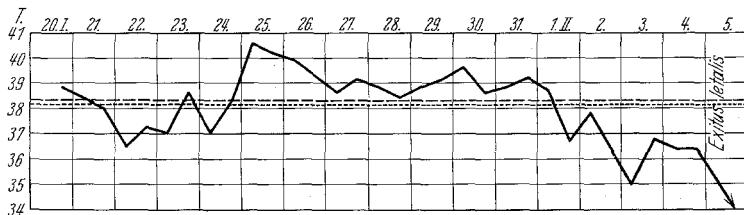


Abb. 13. Tier IV, ♀, 510 g (Urin).

Unterschiede bei den Werten für die größte Differenz der Morgen-temperaturen, die größte Differenz der Abendtemperaturen, die größte Gesamtschwankung und die größte Tagesschwankung hervor.

Tabellarische Übersicht der Temperaturanalysen.

	Werte in °C													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Kontrolle .	37,3	37,2	37,4	0,2	36,2	38,6	2,4	36,4	38,2	1,8	38,6	36,2	2,4	1,4
Tier II . .	37,7	37,5	37,7	0,2	36,5	39,4	2,9	36,5	38,2	1,7	39,4	36,8	2,6	2,0
Tier III . .	38,3	38,2	38,3	0,1	35,0	39,8	4,8	36,9	39,8	2,9	39,5	35,0	4,5	2,0
Tier IV . .	38,2	38,1	38,3	0,2	35,0	40,6	5,6	35,0	40,6	5,6	40,2	36,4	3,8	1,8
Tier 163 . .	38,1	37,9	38,3	0,4	36,2	39,9	3,7	36,5	39,9	3,4	39,4	36,2	3,2	2,2
Tier 278 . .	37,7	37,5	37,9	0,4	36,2	39,5	3,3	36,2	39,0	2,8	39,5	36,6	2,9	2,6

Anmerkung: Kontrolle Kurve 3, Tier 2 Kurve 4, Tier 3 Kurve 5, Tier 4 Kurve 6, Tier 163 Kurve 7, Tier 278 Kurve 8.

Abgesehen davon, daß sich die Differentialdiagnose beispielsweise zwischen Tuberkulose und Morbus Bang auf Grund der Temperaturmessungen schon dadurch von selbst erledigt, daß wir bei Tuberkulose meistens erst 4 Wochen nach der Impfung Temperaturerhöhungen beobachten können, während sie bei Morbus Bang gleich im Anschluß an die Impfung aufzutreten pflegen, ist auch der Kurvenverlauf, wie ihn in besonders eindrucksvoller Weise — im Sinne eines Febris undulans — die Kurven 7 und 8 zeigen, sowie die Temperaturanalyse speziell im Hinblick auf die Werte 2, 3, 7, 10, 13 und 14 so abweichend von dem Bilde, das wir bei anderen Infektionskrankheiten, zu deren diagnostischer Sicherstellung

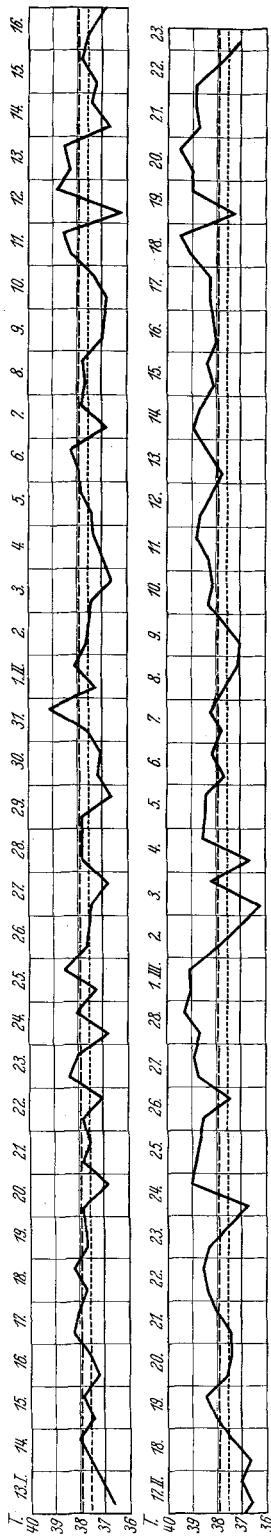


Abb. 14. Tier 163, ♀, 200 g.

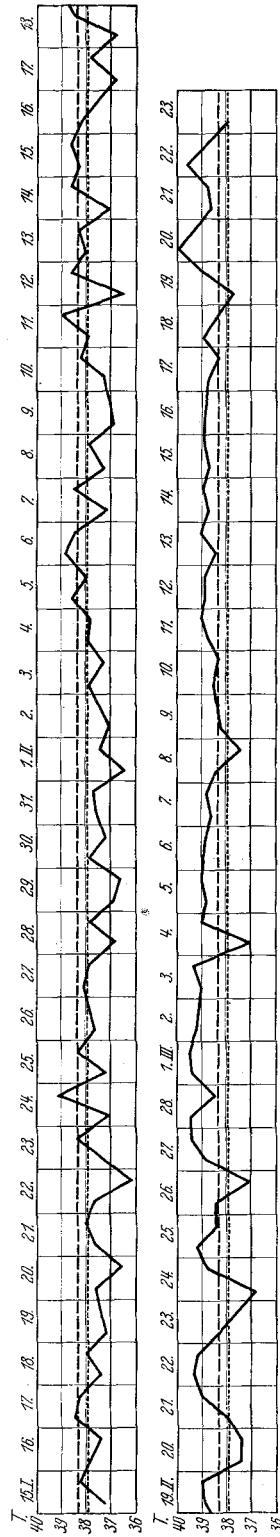


Abb. 15. Tier 278, ♂, 255 g.

das Meerschweinchen als Impftier Verwendung findet, zu sehen gewohnt sind, daß wir darin ein ausgesprochenes Charakteristikum der *Bangschen* Krankheit und damit ein differentialdiagnostisches Merkmal für sie erblicken dürfen.

Zusammenfassung.

In allen Fällen, in denen klinisch ein Verdacht auf Morbus Bang besteht oder in denen überhaupt differentialdiagnostisch Morbus Bang in Frage kommt, sollte der Meerschweinchenimpfversuch zur Entscheidung herangezogen werden.

Der Tierversuch in seiner einfachsten Form ermöglicht:

1. eine Schnelldiagnose (3—5—7 Tage nach der Impfung) durch *serologische* Untersuchung;
2. eine Diagnose (etwa 5 Wochen nach der Impfung) durch die makroskopisch sichtbaren *Organveränderungen* und
3. eine Diagnose (spätestens 4 Wochen nach der Impfung) durch *Temperaturmessungen* und deren kurvenmäßige und analytische Auswertung.

Miteinander vereinigt sind diese 3 Verfahren geeignet, unter Verzicht beispielsweise auf die umständlichere Komplementbindungsreaktion und auf die zeitraubende histologische Organuntersuchung — in verhältnismäßig kurzer Zeit eine sichere Diagnose auf Morbus Bang zu ermöglichen.

Schrifttum.

Curschmann: Med. Klin. 1929, Nr 11, 417. — *Habs*: Z. klin. Med. 108, H. 4, 445 (1928); Arch. f. Hyg. 102, 315 (1929). — *Jaffé*: Virchows Arch. 1922, 238/239. — *Klimmer u. Haupt*: Virchows Arch. 1923, 242/243. — *Löffler u. Albertini*: Krkh.forsch. 8, H. 1 (1930). — *Lotze u. Wichels*: Z. klin. Med. 114, H. 1/2, 205 (1930). — *Spengler*: Die *Bangsche* Krankheit beim Menschen. Wien und Leipzig: Urban & Schwarzenberg 1929. — *Weigmann*: Arch. f. Hyg. 102, H. 2, 77 (1929).
