

Zur Morphologie und Pathogenese der menschlichen Bazillenruhr

Bericht über drei Autopsien

P. Rácz *, K. Tenner, K. Lennert und B. Serény

Pathologisches Institut der Universität Kiel (Direktor: Prof. Dr. K. Lennert)
und Staatliches Institut für Hygiene in Budapest/Ungarn (Direktor: Prof. Dr. T. Bakács)

Eingegangen am 25. Juli 1972

Morphology and Pathogenesis of Bacillary Dysentery in Man Results of Three Autopsies

Summary. Autopsies were performed on 3 patients 30 min after they had died of bacillary dysentery (*Shigella flexneri* 4a). The results of detailed histological examinations of the intestinal tract were compared with the experimental data from recent years. *Shigella* organisms were found in several epithelial cells at the tips of the colonic folds, where they multiplied in the cytoplasm. From these cells the bacteria infected adjacent epithelial cells, so that foci of infected cells were formed. The cells originally infected were at the centers of these foci, and their cytoplasms therefore contained the most bacteria. This eventually led to the death of these cells, causing superficial ulceration with less markedly infected epithelial cells at the edges. Continued spreading from cell to cell also enabled the bacteria to reach the epithelium of the crypt gland.

Polymorphonuclear leukocytes appeared near the infected epithelial cells. These leukocytes then phagocytized the bacteria freed by the disintegrating epithelial cells. Some of the leukocytes were destroyed and the resulting toxic products led to necrotizing inflammation. Infiltration of plasma cells into the lamina propria suggests that humoral immune mechanisms also play a role in human bacillary dysentery.

Our studies and those with animals show that the most important factor in the pathogenesis of bacillary dysentery is bacterial invasion of the epithelial cells, where the shigellas multiply, and not a circulatory disturbance caused by endotoxin.

Einleitung

Hinsichtlich der Pathogenese der menschlichen Ruhr ist heute die Auffassung von Letterer (1944) weithin akzeptiert, wonach „der Primärschaden nicht am Epithel, sondern am Gefäßsystem angreift, zumindest aber und ohne allen Zweifel dort zuerst sichtbar wird“ (Letterer und Seybold, 1949). Dagegen sah Letterer in den Frühveränderungen der menschlichen Erkrankung keine Bakterien in den Darmepithelien. Dies steht im Widerspruch zu Lorentzen (1923), der bei 2 von 16 Ruhrfällen histologisch auch intraepithelial gelegene Shigellen nachweisen konnte. Die von Letterer vertretene Auffassung, daß die Läsionen der menschlichen Ruhr nicht durch unmittelbare Wirkung der Bakterien entstehen sollen, wurde bereits durch experimentelle Untersuchungen von Bingel (1944) an der Harnblase, vor allem aber durch Untersuchungen an der Cornea in Frage gestellt. Serény (1955, 1957) konnte am Meerschweinchenauge eine Ceratoconjunctivitis allein durch Zugabe von pathogenen Shigellen erzeugen. Der hierbei an der gefäßlosen Cornea erzeugten Entzündung geht eine Einwanderung der Shigellen

* Stipendiat der Alexander v. Humboldt-Stiftung.

in die Hornhautepithelien voraus, wie histologische Untersuchungen von Piéchaud und Szturm-Rubinsten (1958), Rácz (1960, 1962, 1963), Rácz und Tenner (1963) gezeigt haben. Die Erreger vermehren sich hier und führen zu einem Untergang der Epithelien. Die freigesetzten Bakterien und die nicht in die Epithelien eingedrungenen Bakterien werden von neutrophilen Leukocyten phagacytiert. Diese gehen schließlich auch zugrunde, wobei sich der Entzündungsprozeß ausdehnt.

Die Experimente führen uns zu der Frage, ob nicht auch bei der menschlichen Ruhr das Eindringen der Shigellen in die Epithelien der Darmschleimhaut das erste und führende Phänomen sein könnte, welches alle weiteren Erscheinungen der dysenterischen Entzündung nach sich zieht. Zur Klärung dieser Frage boten sich Autopsien an, die früh, d.h. bereits 30 min nach dem Tode, an 3 Dysenteriekranken vorgenommen worden waren.

Material und Methoden

In Tabelle 1 sind die wesentlichen klinischen, bakteriologischen und pathologisch-anatomischen Befunde zusammengestellt.

Histologische Proben aus verschiedenen Teilen des Dünnd- und Dickdarmes wurden in 10% igem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Befundung erfolgte an 5 µ dicken Schnitten, die mit Hämatoxylin-Eosin, Thionin, Toluidinblau oder Giemsa gefärbt waren. Außerdem führten wir die Fibrinfärbung nach Weigert und die Naphthol-AS-D-Chloracetat-Esterase-Reaktion (Leder, 1964) durch. Stuhlproben und kleine Teile der Darmwand wurden bakteriologisch untersucht. Bei allen 3 Fällen wurde *Shigella flexneri* 4a gezüchtet.

Befunde

Makro- und mikroskopisch zeigte der Dünndarm keine Veränderungen. Die Schleimhaut des Dickdarms war jedoch bei Fall 1 und Fall 2 bis zum Anus geschwollen, gerötet und ödematos aufgetrieben. Bei allen 3 Fällen fanden sich insbesondere auf der Höhe der Schleimhautfalten kleine kleieartige, gelegentlich flockig-eitrige Beläge und kleinste Blutungen. Distalwärts nahmen die Verände-

Tabelle 1

Fälle	Alter (Jahre), Geschlecht	Krankheits- dauer (Tage)	Diagnose	
			klinisch	pathologisch
1	92 ♀	2	Bakterielle Ruhr Herzinsuffizienz. Absolute Arrhythmie	Katarrhalische Dysenterie. Allgemeine Arteriosklerose
2	75 ♀	10	Bakterielle Ruhr. Herzinsuffizienz. Bronchopneumonie links	Katarrhalische Dys- enterie. Hypertrophie der linken und rechten Herzkammer. Seniles Emphysem. Lungenödem
3	62 ♀	14	Bakterielle Ruhr. Hypertonie. Alter Hirninfarkt	Katarrhalische Dys- enterie. Allgemeine Ar- teriosklerose, konfluierende Bronchopneumonie rechts. Cholelithiasis

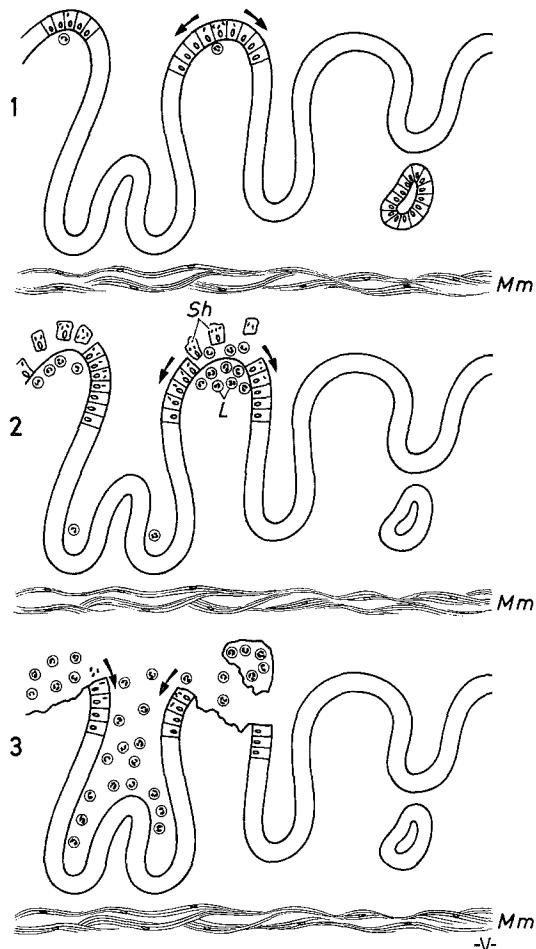


Abb. 1. Schematische Darstellung der Geschwürsbildung und der Shigellen-Wirtszellen-Beziehung bei bacillärer Ruhr. 1. Die frühesten Veränderungen auf der Kuppe der Falten: In oberflächennahen Epithelzellen finden sich einige Shigellen. Von hier breitet sich die Infektion von Epithelzelle zu Epithelzelle aus. Unter den infizierten Epithelzellen sieht man wenige polymorphkernige Leukozyten. 2. Erosionsbildung: Die zentralen, stark infizierten Epithelzellen desquamieren oder zerfallen. Am Rand der so entstandenen Erosionen finden sich weniger infizierte Epithelzellen. Die stärkste leukozytäre Infiltration der Lamina propria ist im Bereich der Erosion zu finden. 3. Geschwürsbildung: Die von Epithelzellen freiwerdenden Shigellen werden von polymorphkernigen Leukozyten phagocytiert, die zum Teil zugrunde gehen. Unter Einfluß der freiwerdenden gewebstoxischen Substanzen wird hier die Lamina propria zerstört. Die nekrotischen Gewebsanteile werden abgestoßen und führen zur Ausbildung von großen Oberflächendefekten (*L* polymorphkernige Leukozyten, *Mm* Muscularis mucosae, *Sh* Shigellen)

rungen zu; hier waren gelegentlich die kleieartigen Beläge großflächiger. Wir sahen jedoch keine Ulcerationen oder Schorf bildungen.

Die histologischen Veränderungen waren bei den 3 untersuchten Fällen sehr ähnlich und sollen deshalb zusammen behandelt werden. Die Entzündung des Dickdarms war herdförmig, d.h. zwischen den erkrankten Darmteilen fanden sich

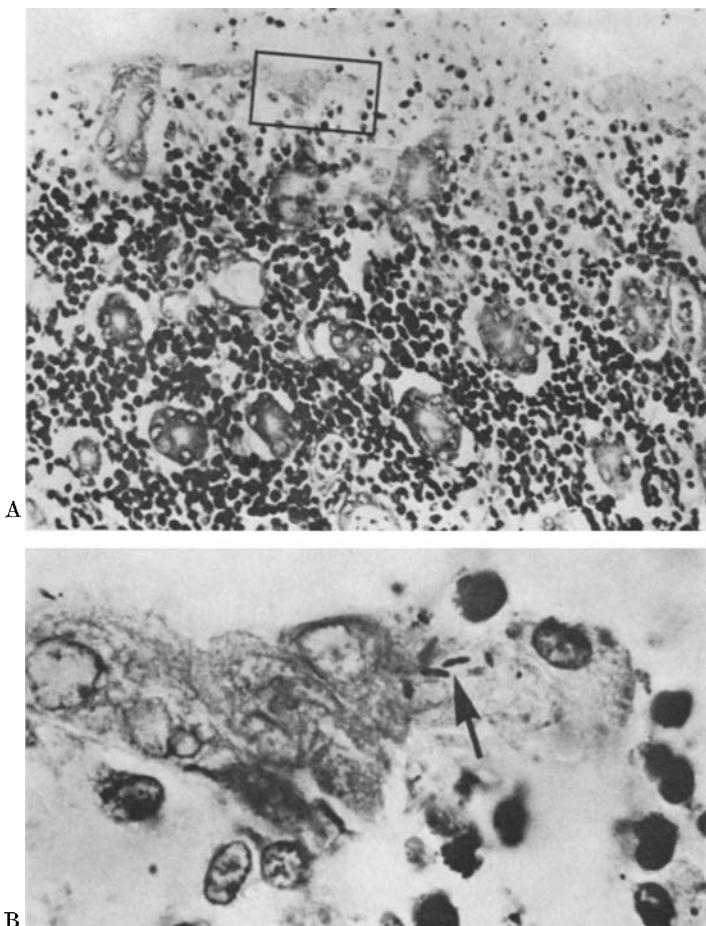


Abb. 2A u. B. Erosion im Dickdarm. A An der Oberfläche ist eine Auflagerung von abgestoßenen Epithelzellen und polymorphkernigen Leukocyten zu erkennen (Fall 2). Thionin-Färbung. 220fach. B Ausschnitt von A. Am Rand der Erosion sind Shigellen (Pfeil) im Cytoplasma der Epithelzellen sichtbar. 1350fach

noch restliche Bezirke, in denen weder an den Epithelzellen noch an der Lamina propria Veränderungen nachgewiesen werden konnten. Der Grad der Veränderungen der einzelnen Herde war unterschiedlich und nahm analwärts zu. Die geringsten Erscheinungen fanden sich regelmäßig auf der Kuppe der Falten. Hier sahen wir nur einige, lumenwärts gelegene Epithelien, die 1—2 Shigellen enthielten (Abb. 1, 1.). Die Kern- und Cytoplasmastruktur dieser Zellen war gut erhalten. In der unmittelbar benachbarten Lamina propria kamen regelmäßig einige polymorphe Granulozyten vor.

Anderenorts war die Zahl der befallenen Epithelien und die Zahl der intraepithelialen Bakterien größer. Die im Zentrum der befallenen Zellgruppen gelegenen Epithelzellen enthielten regelmäßig mehr Shigellen in ihrem Cytoplasma als die-

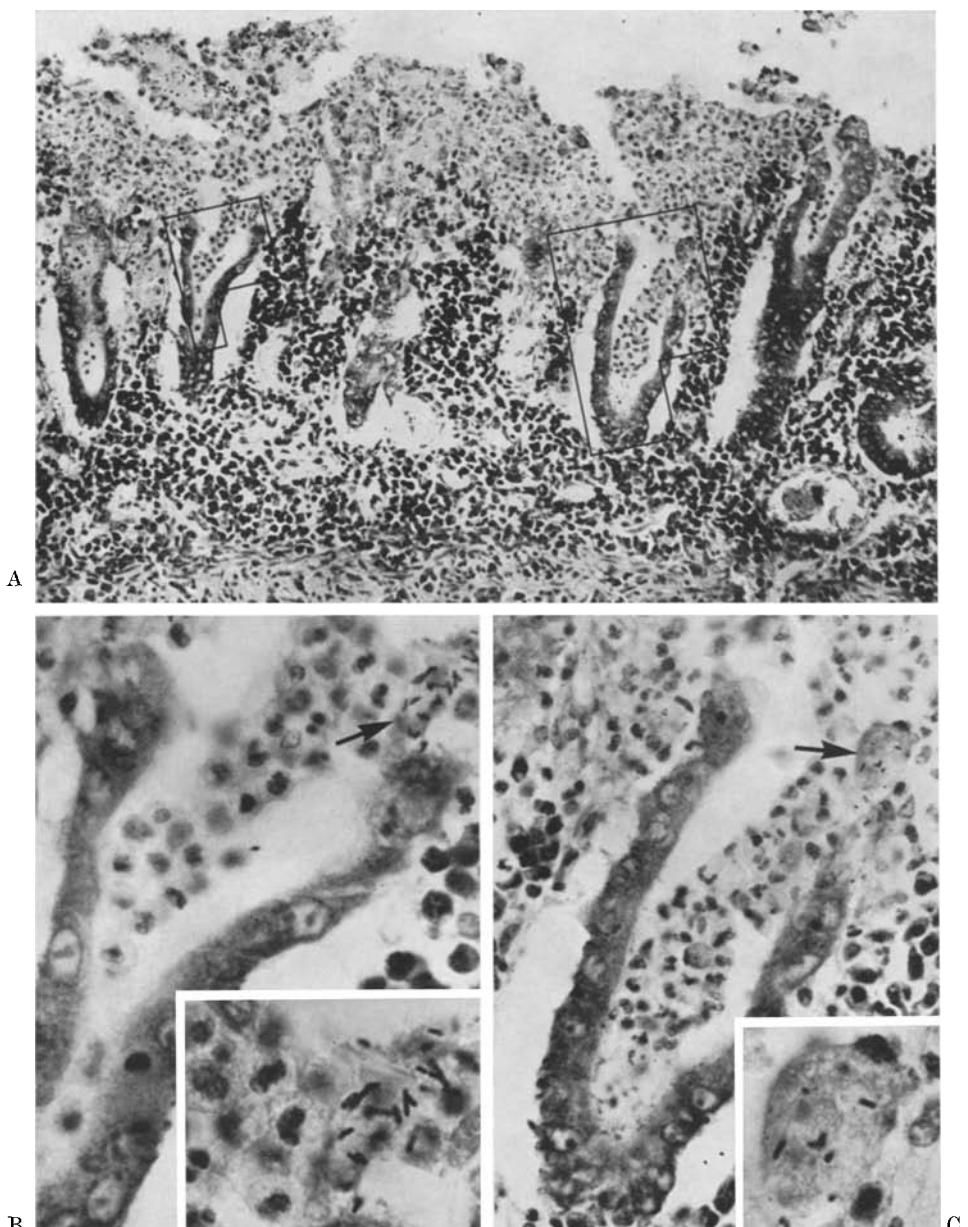


Abb. 3. A Frische nekrotisierte Entzündung der Dickdarmschleimhaut mit Zerstörung der oberflächlichen Mucosa-Anteile (Fall 2). Thionin-Färbung, 220fach. B Ausschnitt aus A links. Freiliegende Shigellen nach Zerfall der infizierten Kryptenepithelzellen (Pfeil). Einsatzbild: Die freiliegenden Shigellen bei stärkerer Vergrößerung. 1350fach. C Ausschnitt von A rechts. Die Shigellen (Pfeil) sind in den oberflächennahen Epithelzellen der Krypten zu finden. Einsatzbild: Kryptenepithelzelle mit Shigellen im Cytoplasma. 1350fach (Abb. 3A—C verkleinert auf $\frac{3}{4}$)

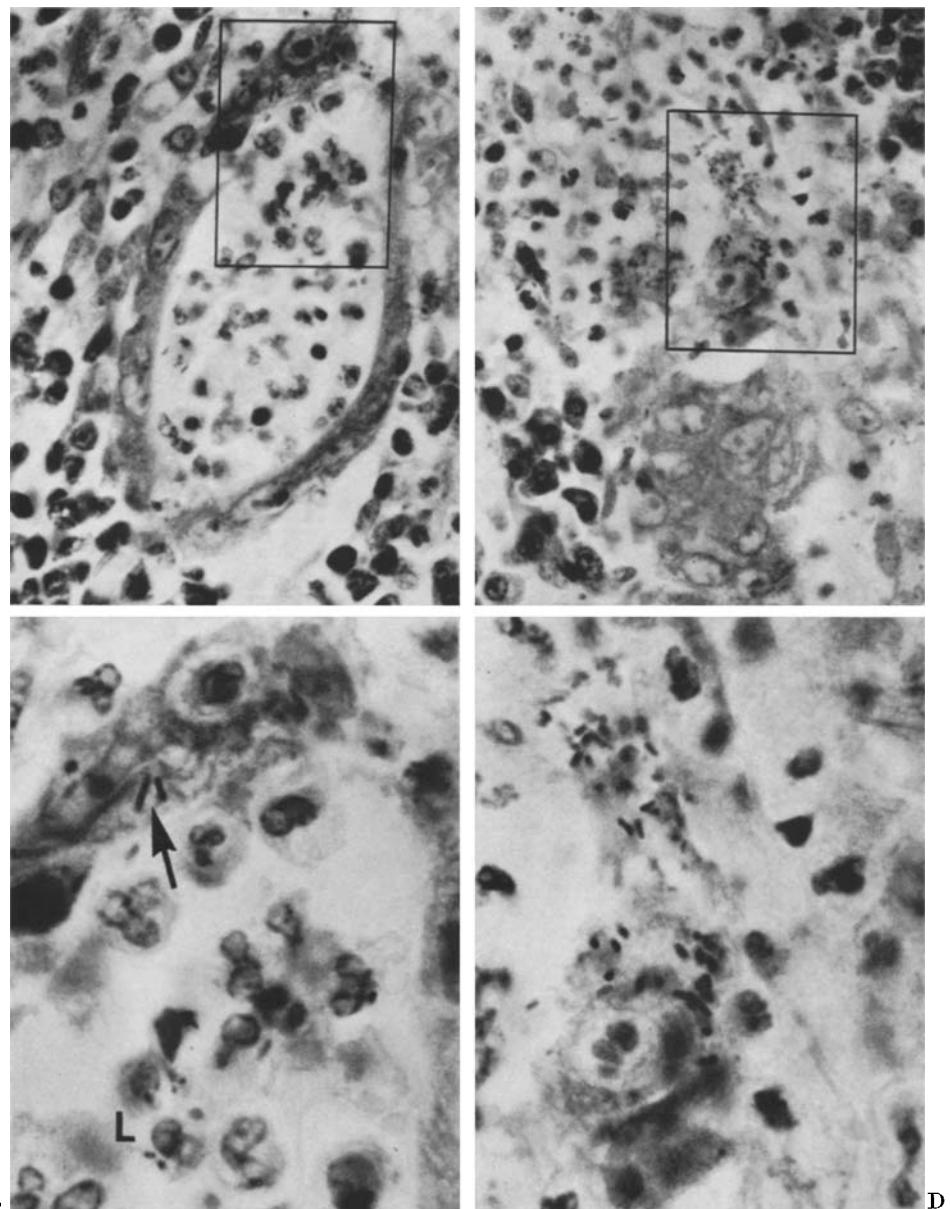


Abb. 4. A Sog. Kryptenabsceß. Die Epithelzellen sind abgeflacht (Fall 3). Thionin-Färbung, 600fach. B Ausschnitt aus A. Shigellen sind im Cytoplasma der Epithelzelle (Pfeil) und in polymorphkernigen Leukocyten (L) zu erkennen. 1350fach. C Zugrunde gegangene Epithelzellen einer Krypten. Starke leukocytäre und plasmacelluläre Infiltration (Fall 3). Thionin-Färbung, 600fach. D Ausschnitt aus C. Zahlreiche Shigellen in der Lamina propria. 1350fach

jenigen der Peripherie. In der Lamina propria war hier eine stärkere granuläre Infiltration und zusätzlich eine plasmocytäre Infiltration sichtbar.

Weiterhin fanden sich Schleimhautbezirke mit ausgedehnten Erosionen (Abb. 2A und B), in deren Bereich der oberflächliche Teil der Epithelien nekrotisch war, während die Epithelien der tieferen Kryptenanteile noch erhalten waren (Abb. 2A und B). An der Oberfläche bestanden pilzförmige Auflagerungen von fibrinarmem Exsudat mit abgestoßenen bakterienhaltigen nekrotischen Epithelien, polymorphkernigen Leukocyten und Makrophagen. Die angrenzende Lamina propria war ödematos und von polymorphkernigen Leukocyten und Plasmazellen durchsetzt. Die polymorphkernigen Leukocyten des ganzen Entzündungsfeldes einschließlich des „Schorfes“ enthielten reichlich Shigellen. Auch die Epithelien am Rande der Erosionen ließen regelmäßig Shigellen (Abb. 2B) nachweisen. Shigella-haltige oberflächennahe Epithelien waren vielfach auseinandergerückt. Der dazwischen liegende Spaltraum enthielt einige neutrophile Granulocyten. So entstanden intraepitheliale „Mikroabscesse“.

An anderen Stellen reichte die nekrotisierte Entzündung etwas weiter in die Tiefe. Die Submucosa zeigte hier eine ausgeprägte Hyperämie, war stärker ödematos und mit polymorphkernigen Leukocyten, Monocyten sowie Plasmazellen infiltriert (Abb. 3A). Shigellen waren in den oberflächennahen Epithelzellen der Krypten (Abb. 3C), frei im Gewebe (aus zugrunde gegangenen Epithelien ?), sowie phagocytiert in polymorphkernigen Leukocyten zu finden. Schließlich kamen sog. Kryptenabscesse vor. Diese sind Krypten, welche erweitert und mit massenhaft neutrophilen Granulocyten und desquamierten Epithelien angefüllt sind und von abgeplatteten Epithelzellen begrenzt werden. Im Cytoplasma der erhaltenen und desquamierten Epithelien sowie der Granulocyten fanden sich reichlich Shigellen (Abb. 4A und B). Die Lamina propria war stark ödematos und mit Granulocyten und Plasmazellen infiltriert. Gelegentlich waren auch sämtliche Epithelzellen der Krypten zugrunde gegangen (Abb. 4C und D). Hier fanden sich reichlich freiliegende Shigellen und viele phagocytierende und zum Teil untergehende polymorphkernige Leukocyten. Hier und da enthielt die Lamina propria in der Nähe der zugrunde gegangenen Epithelzellen auch Monocyten mit Shigellen.

Es bestand weiterhin eine starke plasmacelluläre Infiltration der Lamina propria, wodurch die nekrotisierten Gewebsanteile demarkiert erschienen. Auch in regionären Lymphknoten war eine ausgeprägte plasmocytäre Reaktion mit reichlich reifen Plasmazellen und etlichen Plasmoblasten zu beobachten.

Diskussion

Anhand der Ergebnisse scheint es bestätigt zu sein, daß die Shigellen auch beim Menschen als intracelluläre Parasiten angesprochen werden können. Es ist eben diese Eigenschaft der Bakterien, die unserer Meinung nach am Anfang der Pathogenese der bakteriellen Ruhr steht und eine führende Rolle hat.

Die intracellulär vorkommenden Bakterien wurden zuerst von Suter (1956) in einer Gruppe zusammengefaßt, wobei er von einem fakultativ intracellulären Parasitismus spricht. Diese Bakterien sind dadurch gekennzeichnet, daß sie in das Cytoplasma der Makrophagen eindringen und sich dort vermehren. Am Anfang der Infektion ist die Wirtszelle nicht imstande, die parasitären Keime

zu töten. Aufgrund späterer Untersuchungen (Rácz, Tenner und Szivessy, 1970; Tenner, Rácz und Mérö, 1972; Rácz, Tenner und Mérö, 1972) wurde es klar, daß als Wirtszellen auch Epithelzellen dienen können, da intracelluläre Parasiten, wie z. B. Salmonellen oder *Listeria monocytogenes*, in der ersten Phase der Infektion in die Epithelzellen eindringen und sich vermehren. In den späteren Stadien der Krankheit liegt der Schwerpunkt der Multiplikation bei Salmonellen und Listerien in den Makrophagen, die Shigellen bleiben jedoch in den Epithelzellen und sind nur ausnahmsweise in Makrophagen zu finden.

Das intracelluläre Vorkommen der Shigellen hat schon Lorentzen (1923) bemerkt. Er sah Ruhrbacillen in den oberflächlichen Epithelien und in Epithelzellen einzelner in die Noduli lymphatici eintauchender Drüsenschläuche der erkrankten Darmabschnitte. Welche Bedeutung die intraepithelial liegenden Bakterien für die Pathogenese der Ruhr und die lokalen entzündlichen Reaktionen haben, konnte Lorentzen nicht beurteilen, aber er vermutete, daß die Ruhrbacillen vom Lumen her in die Darmschleimhaut eindringen.

Bezüglich dieser Fragestellung waren einige Folgerungen aus der Untersuchung der Cystitis shigellosa zu ziehen (Bingel, 1944). Bingel nahm an, daß die virulenten Shigellen imstande sind, in die Epithelien oder in die Intercellulärräume der Epithelschicht bzw. in die angrenzenden Schichten der Submucosa einzudringen und dort nach ihrem Zerfall durch ihre Endotoxine eine nekrotisierende Wirkung auf die Epithelien auszuüben. Er betonte ferner, daß alte Laboratoriumsstämme diese Fähigkeit verlieren. Letterer und Seybold (1944) wiederholten den Versuch von Bingel und betonten, daß sie „nie das Eindringen von Bakterien in das Epithel oder die Oberflächenschichten finden konnten“. Bingels Feststellungen wurden später durch histologische Untersuchungen der Ceratoconjunctivitis shigellosa bestätigt. Im Cytoplasma von desquamierten Epithelzellen des Conjunctivalexuds hatte bereits Serény (1957) Shigellen gefunden. Die intracellulären Shigellen waren auch bei histologischen Untersuchungen in Epithelzellen der Cornea und Conjunctiva zu beobachten (Piéchaud *et al.*, 1958; Rácz *et al.*, 1960; Rácz, 1962, 1963). Rédei (1957) fand im Selbstversuch, daß eine Ruhr beim Menschen nur durch diejenigen *Shigella*-Stämme verursacht wird, die beim Meerschweinchenauge pathogen und in der Lage sind, in die Epithelzellen der Cornea und Conjunctiva des Meerschweinchens einzudringen, sich dort zu vermehren und dadurch eine Ceratoconjunctivitis zu verursachen (Rácz, 1962, 1963; Rácz und Tenner, 1963). Die Auffassung, daß diese Eigenschaft von menschenpathogenen Shigellen eine führende Rolle in der Pathogenese der Ruhr spielt, wird auch dadurch gestützt, daß mit apathogenen Shigellen oder mit hitzegetöteten virulenten Stämmen sowie apathogenem Shigellen-Endotoxin keine Ceratoconjunctivitis zu erzeugen ist (Serény, 1957; Rácz, 1962, 1963; Rácz und Tenner, 1963). Auch ist eine Ceratoconjunctivitis nicht zu verhindern, wenn die virulenten Keime aus dem Conjunctivalsack 1 min nach dem Einträufeln ausgespült wurden (Serény, 1957).

Nach der Erstbeschreibung der Ceratoconjunctivitis shigellosa wurden weitere Modellkrankheiten gefunden, bei denen die histologischen Untersuchungen ebenfalls die Bedeutung des intraepithelialen Parasitismus der Shigellen zeigten (LaBrec und Formal, 1961; Voino-Yasenetsky und Voino-Yasenetskaya, 1962). Die gleichen Resultate wurden bei der histologischen Untersuchung der Cystitis

shigellosa erwähnt (Levenbuk und Andreeva, 1963, 1964; Szturm-Rubinsten und Piéchaud, 1963; Tenner, Rácz und Serény, 1972).

Außer den menschlichen Infektionen sind auch bei Affen spontane Erkrankungen mit bacillärer Ruhr beschrieben worden. Die histologische Untersuchung des Darmtraktes von an Ruhr erkrankten Affen (Voino-Yasenetsky, 1963, 1964, 1966; Ogawa *et al.*, 1964) sowie bei experimentell hervorgerufener Affendysenterie (Ogawa *et al.*, 1964; Formal *et al.*, 1966; Ogawa, 1966, 1970; Takeuchi *et al.*, 1968) zeigten die Bedeutung des intracellulären Parasitismus der Shigellen.

Alle experimentellen Befunde sprechen dafür, daß der intracelluläre Parasitismus der Shigellen bei der Ruhr von Bedeutung ist. Es bleibt noch die Frage, ob die Shigellen nicht in vorgeschädigte Epithelzellen eindringen. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen (Wessel und Rácz, 1967; Takeuchi, 1968; Ogawa, 1970; Tenner, Rácz und Serény, 1970) ergeben, daß die sich intracellulär vermehrenden Shigellen nur eine geringe toxische Wirkung auf das Cytoplasma der Wirtszellen ausüben. Die Epithelien gehen erst dann zugrunde, wenn sie in ihrem Cytoplasma extrem viele Shigellen enthalten.

Unser vorliegendes Untersuchungsgut spricht dafür, daß der intracelluläre Parasitismus der Shigellen auch bei der menschlichen Ruhr die gleiche Rolle spielt, wie es bei den Tierversuchen bewiesen wurde: Die Krankheit beginnt mit dem Eindringen der Shigellen in die Epithelzelle, wo sie sich vermehren. Um die bakterienhaltigen Epithelzellen erscheinen früh polymorphe Leukocyten (s. auch Voino-Yasenetsky, 1963, 1964, 1965; Formal *et al.*, 1966; Ogawa, 1970). Die nach dem Zerfall der Epithelzellen freigesetzten Shigellen werden von Granulocyten phagocytiert, oder sie infizieren benachbarte Epithelzellen und führen so zu einer Ausbreitung der Infektion. Bei dem Zerfall von Granulocyten werden toxische Substanzen frei, die zusammen mit dem Endotoxin zum bekannten Bild der Ruhr führen. Die verschiedenen Intensitätsgrade der Darmläsionen sind bei unseren Sektionsfällen evtl. dadurch zu erklären, daß eine fortwährende Reinfektion aus dem Darmlumen stattfindet.

Wenn wir entscheiden wollen, ob die Wirkung des Ruhrgiftes an der terminalen Strombahn oder der intracellulären Parasitismus der Shigellen für die Pathogenese der Ruhr verantwortlich sind, würden wir den intracellulären Parasitismus für viel wahrscheinlicher halten und zwar aus folgenden Gründen:

1. Die elektronenmikroskopischen Befunde haben bewiesen, daß die Epithelzellen, die nur einige Shigellen in ihrem Cytoplasma enthalten, keine Zeichen einer toxischen Schädigung aufweisen. Dies trifft nicht nur für den Darm, die Harnblase oder die Conjunctiva zu, sondern auch für die Cornea, die keine Gefäße besitzt. Die granulocytäre Infiltration des subepithelialen Gewebes ist herdförmig und findet sich immer dort, wo Epithelzellen infiziert sind. Hier entwickeln sich immer die Geschwüre, an deren Rändern shigellenhaltige Epithelzellen liegen.

2. Die apathogenen *Shigella*-Stämme, die mit den pathogenen Stämmen morphologisch, biochemisch und bezüglich der Mäusetoxizität übereinstimmen, aber in die Epithelzellen nicht eindringen, verursachen keine Cystitis (Bingel, 1944) und keine Ceratoconjunctivitis beim Meerschweinchen (Rácz, 1962, 1963), selbst dann nicht, wenn sie zusammen mit Endotoxin appliziert werden.

3. Die Entstehung der Ceratoconjunctivitis shigellosa ist nicht zu verhindern, wenn der Conjunctivalsack 1 min nach der Bakterien-Inokulation sorgfältig aus-

gespült wird (Serény, 1957). Für die Erzeugung der Entzündung sind allein die Shigellen verantwortlich, die bereits innerhalb 1 min in die Epithelzellen eingedrungen waren. Von einer wesentlichen Endotoxinwirkung kann zu diesem Zeitpunkt keine Rede sein.

Literatur

- Bingel, K. F.: Eine tierexperimentelle Methode zum Studium der Infektion mit gramnegativen Darmbakterien, insbesondere der Ruhr. *Z. Hyg. Infekt.-Kr.* **125**, 110—122 (1944).
- Bingel, K. F.: Prophylaxe der Ruhr im Tierexperiment. *Z. Hyg. Infekt.-Kr.* **125**, 574—609 (1944).
- Bingel, K. F.: Tierexperimentelle Beiträge zur Pathogenese der Ruhr. *Z. Hyg. Infekt.-Kr.* **125**, 610—650 (1944).
- Formal, S. B., Kent, T. H., Austin, S., LaBree, E. H.: Fluorescent antibody and histologic study of vaccinated and control monkeys with *Shigella flexneri*. *J. Bact.* **91**, 2368—2376 (1966).
- LaBrec, E. H., Formal, S. B.: Experimental shigella infections. IV. Fluorescent antibody studies of an infection in guinea pigs. *J. Bact.* **87**, 562—572 (1961).
- Leder, L.-D.: Über die selektive fermentcytochemische Darstellung von neutrophilen myeloischen Zellen und Gewebsmastzellen im Paraffinschnitt. *Klin. Wschr.* **42**, 553 (1964).
- Letterer, E.: Beiträge zur Pathogenese der Bacillenruhr. *Virchows Arch. path. Anat.* **312**, 673—725 (1944).
- Letterer, E., Seybold, G.: Untersuchungen mit dem Bingelschen Harnblasenversuch über den Angriffspunkt der Ruhr- und Diphtheriegiftstoffe am Gewebe. *Z. Hyg. Infect.-Kr.* **129**, 466—487 (1949).
- Levenbuk, I. S., Andreeva, Z. M.: *Vest. Akad. med. Nauk.* **2**, 70 (1962).
- Lorentzen, W.: Beitrag zur Pathogenese der Bacillenruhr. *Virchows Arch. path. Anat.* **240**, 184—202 (1923).
- Ogawa, H.: Experimental approach in studies on pathogenesis of bacillary dysentery with special references to the invasion of bacilli into intestinal mucosa. *Acta path. jap.* **20**(3), 261—277 (1970).
- Ogawa, H., Nakamura, A., Nakaya, R.: Immunity to experimental keratoconjunctivitis shigellosa in guinea pigs. *Jap. J. med. Sci. Biol.* **19**, 209—214 (1966).
- Ogawa, H., Nakamura, A., Nakaya, R.: Cinemicrographic study of tissue cell cultures infected with *Shigella flexneri*. *Jap. J. med. Sci. Biol.* **21**, 259—273 (1968).
- Ogawa, H., Takahashi, R., Honjo, S., Takasaka, M., Fujiwara, T., Ando, K., Nakagawa, M., Muto, T., Imaizumi, K.: Shigellosis in cynomolgus monkeys (*Macaca irus*). III. Histopathological studies on natural and experimental shigellosis. *Jap. J. med. Sci. Biol.* **17**, 321—332 (1964).
- Piéchaud, M., Szturm-Rubinsten, S., Piéchaud, D.: Evolution histologique de la kératoconjunctivite à bactilles dysentériques du cobaye. *Ann. Inst. Pasteur* **94**, 298—309 (1958).
- Rácz, P.: The experimental pathology of bacillary dysentery. Proceedings of the Annual Meeting of Hungarian Pathologists and Anatomists. Budapest, 1962. In: *Acta morph. Acad. Sci. hung.*, Suppl. XII. 1—5 (1963).
- Rácz, P.: Morfologia i patogeneza eksperimentalnogo sigelloznego keratokonjunktivita. Habilitationsarbeit. Budapest-Leningrad, 1963.
- Rácz, P., Serény, B., Oláh, I.: Kisérleti shigellosisok pathomorphologiája, különös tekintettel a keratoconjunctivitis shigellosára. Budapest: László Kórház Évkönyve 1960.
- Rácz, P., Tenner, K.: Die Bedeutung des intrazellulären Wachstums der pathogenen Mikroorganismen bei der Keratoconjunctivitis shigellosa und listeriosa. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **47**, 403—406 (1963).
- Rácz, P., Tenner, K., Mérő, E.: Experimentelle Cystitis listeriosa. I. Lichtmikroskopische Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung der fakultativ intrazellulären Parasiteneigenschaft der *Listeria monocytogenes*. *Virchows Arch. Abt. B* **8**, 96—105 (1971).

- Rácz, P., Tenner, K., Mérö, E.: Experimental listeria enteritis. I. An electron microscopic study of the epithelial phase in experimental Listeria infection. *Lab. Invest.* **26**, No 6 (1972).
- Rácz, P., Tenner, K., Szivessy, K.: Electron microscopic studies in experimental keratoconjunctivitis listeriosa. I. Penetration of *Listeria monocytogenes* into corneal epithelial cells. *Acta microbiol. Acad. Sci. hung.* **17**, 221—236 (1970).
- Rédei, B.: Vortrag am Kongreß d. Ung. Mikrobiol. Ges. Budapest 1957.
- Serény, B.: Keratoconjunctivitis shigellosa. *Acta microbiol. Acad. Sci. hung.* **2**, 293—297 (1955).
- Serény, B.: Experimental keratoconjunctivitis shigellosa. *Acta microbiol. Acad. Sci. hung.* **4**, 367—376 (1957).
- Suter, E.: Interaction between phagocytes and pathogenic microorganisms. *Bact. Rev.* **20**, 94—132 (1956).
- Szturm-Rubinsten, S., Piéchaud, D.: Observation sur la localisation de *S. flexneri* 3 dans les cellules épithéliales de la vessie du cobaye lors d'une cystite expérimentale. *Ann. Inst. Pasteur* **105**, 785—792 (1963).
- Takeuchi, A., Formal, S. B., Sprinz, H.: Experimental acute colitis in the rhesus monkey following peroral infection with *Shigella flexneri*. An electron microscope study. *Amer. J. Path.* **52**, 503—529 (1968).
- Tenner, K., Rácz, P., Serény, B.: Comparative electron-microscopic study of dysenteric and listerialloous keratoconjunctivitis. *Arch. Path. (Moscow)* **11**, 12—16 (1970) [Russisch].
- Tenner, K., Rácz, P., Serény, B.: The importance of intracellular parasitism of *Shigella* in cystitis shigellosa. *Acta microbiol. Acad. Sci. hung.* 1972 (in press).
- Voino-Yasenetsky, M. V.: Localization of dysentery bacilli in the intestine. *J. Microbiol.* **11**, 56—61 (1963) [Russisch].
- Voino-Yasenetsky, M. V.: The nature of intestinal affection in dysentery. *Arch. Path. (Moscow)* **28**, 3—15 (1966).
- Voino-Yasenetsky, M. V., Khavkin, T. N.: A study of intraepithelial localization of dysentery causative agents with the aid of fluorescent antibodies. *J. Microbiology* **4**, 98—100 (1964) [Russisch].
- Voino-Yasenetsky, M. V., Voino-Yasenetskaya, M. K.: Experimental pneumonia caused by bacteria of the *Shigella* group. *Acta morph. Acad. Sci. hung.* **11**, 439—454 (1962).
- Wessel, W., Rácz, P.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Cornea bei experimenteller Shigellen-Keratitis. *Virchows Arch. path. Anat.* **342**, 109—128 (1967).

Prof. Dr. K. Lennert
Pathologisches Institut der Universität
D-2300 Kiel, Hospitalstr. 42
Bundesrepublik Deutschland