I. Weiteres über Influenza.

Vorläufige Mittheilung von Prof. E. Klebs.

Im Anschluss an meine Mittheilung über Blutbefunde bei Influenza (Centralblatt für Bacteriologie 1890, No. 5) will ich aus den weiter fortgesetzten Untersuchungen einiges über die anatomischen Veränderungen mittheilen, deren Entstehung meiner Ansicht nach vielfach unrichtig aufgefasst wird. Die Frage der Organismen und der Art der Infection muss ich späteren Mittheilungen vorbehalten, da dieselbe erst zu einem möglichst definitiven Abschluss gebracht, werden soll und ihre Entscheidung keine actuelle Bedeutung besitzt. Ich will nur bemerken den Behauptungen von Kollmann gegenüber, dass ich meine Angaben auch in späteren Fälle durchaus bestätigt fand und namentlich auch durch eine ganze Reihe negativer Befunde bei anderen Processen für Influenza als wesentlich bestätigen konnte. Zu ergänzen sind dieselben nur dahin, dass erstlich in späteren Fällen viel mehr Ruheformen im Blut und in Gerinnseln gefunden wurden, welche durch Quervertheilung Doppelkörner und tetracoccenartige Bildungen darstellen. Dieselben finden sich meist in den später noch zu besprechenden Gerinnselbildungen eingeschlossen.

Auf den üblichen festen Nährsubstraten scheinen diese Organismen nur schwierig zu wachsen, und erhielt man deshalb gewöhnlich negative Resultate bei Culturen mit Blut. Dagegen wachsen sie leicht in Fleischpeptonbouillon und ähneln in dieser ganz auffallend den Fränkel'schen Pneumoniecoccen. Wahrscheinlich sind manche der Befunde des letzteren Organismus auf Verwechslungen mit unseren Influenzaorganismen zu beziehen, welche aus der Bouilloncultivierung sich leichter auf feste Nährmedien übertragen lassen und auf Agarplatten den Fränkel'schen Kokken ähnliche kleine, getrennt bleibende, weissgraue Herde bilden. Die in diesen Culturen meist ovalen Körperchen sind oft zu zweien vereinigt und bilden kurze Ketten bis zu vierein. Von den Fränkel'schen Kokken unterscheiden sie sich aber durch ihre lebhafteste Beweglichkeit. Uebertragungen auf Hunde wirken fiebererregend; doch ist das Fieber kurzdauernd, und traten bis jetzt noch nicht die weiterhin zu erwähnenden pathologisch-anatomischen Veränderungen auf, welche für den Influenzaprozess als die allein typischen bezeichnet werden müssen. Diese Versuche der Synthese des Processes werden weiter fortgesetzt.

Was nun das eigentliche Wesen des Krankheitsprocesses betrifft, so muss ich mich auf die Seite derjenigen stellen, welche die Vorgänge in der Blutbahn als die bedeutsamste Theilerscheinung desselben auffassen. Als wichtige Belege für diese Anschauung sind die sich mehrenden Beobachtungen schwerer thrombotischer Zustände aufzufassen, welche in vielen Fällen geradezu das Krankheitsbild beherrschen; es lässt sich aber auch zeigen, dass die scheinbar primären katarrhalischen und entzündlichen Erscheinungen, welche nach der Meinung Vieler das eigentliche Wesen des Processes darstellen, nichts anderes sind, als Folgezustände von Gefässverschlüssen in Capillargebieten, welche, indem sie die Ernährung der Theile herabsetzen, entweder zur Gangrän führen oder der Ansiedelung pathogener Organismen einen geeigneten Boden schaffen. Schon die innerhalb des acuten Krankheitsstadiums auftretenden, mit geringer Secretion verbundenen hyperämischen Zustände der Schleimhäute, die höchstens als trockene Katarrhe, eine *contradictio in adjecto*, bezeichnet werden können, deuten auf diese Vorgänge erschwerte Blutcirculation hin, welche sich schon frühzeitig ausbildet; die gleiche Deutung drängt sich, natürlich weniger deutlich, weil es sich um ein nicht direkt zu beobachtendes Organ handelt, bei den Erkrankungen des Respirationsapparates auf. Hier verdient der atypische Verlauf, die oft schleichende Entstehung schwerster, selbst eitriger und gangränöser Formen Beachtung, worauf bei der Besprechung der pathologisch-anatomischen Lungenveränderungen eingegangen werden soll. Ebenso interessant scheinen mir die Augenaffectationen zu sein, welche die scheinbar verschiedenartigsten Zustände nebeneinander zeigen, Conjunctivitiden, von Keratitiden sowohl serpiginöse Formen, wie centrale Nekrosen ohne Gefässentwicklung (Delacroix), daneben Abscessbildungen in der Tiefe der Augenlider, endlich die merkwürdigsten Lähmungszustände der inneren Augenmuskeln, die bald nur die Iris, bald auch den Ciliarmuskel betreffen und dann als Accommodationsstörung sich darstellen. Auch Amblyopieen und Lähmungen der äusseren Augenmuskeln fehlen nicht, letztere vielleicht centralen Ursprungs. Noch wichtiger erscheinen die deutlicher als primäre Gehirnstörungen zu deutenden Psychosen, von denen Kräpelin in der Nummer 11 dieser Wochenschrift überaus interessante Mittheilungen veröffentlicht hat. Ganz besonders in diesen letzteren Fällen bleibt nur die Wahl zwischen toxischen Einflüssen und circulatorischen Störungen innerhalb des Organs übrig; indem aber die ersteren kaum in Betracht kommen gegenüber dem Krankheitsverlauf und anatomischen Befunde, wie er sich gewöhnlich herausstellt, bleibt nur die zweite

Möglichkeit übrig, welche freilich nur durch die sorgfältigste histologische Untersuchung geeigneter Fälle festgestellt werden kann. Gerade um hierzu anzufordern, bevor es zu spät, habe ich mich entschlossen, schon jetzt diese Mittheilung zu publiciren. Ich verzichte dabei selbstverständlich auf die Wiedergabe von Sectionsprotocollen, um nur das wesentlichste in Kürze mittheilen zu können.

Zunächst sei in Ergänzung meiner früheren Mittheilung über Blutbefunde bei Influenza hervorgehoben, dass mit der Abnahme der beweglichen, wahrscheinlich immer geisseltragenden Formen in demselben, welche sich in günstigeren Fällen innerhalb 4–5 Tagen vollzieht, und mit dem zunehmenden Auftreten intraglobulärer Formen zusammenfällt, Körnermassen im Blute auftreten, welche nur als Abkömmlinge der weissen und rothen Blutkörperchen aufgefasst werden können und aus der Zerstörung derselben hervorgehen. Es sind dies theils weiche, feinkörnige Massen, welche stellenweise noch verblasste, nicht mehr färbbare Kerne von Leukocyten enthalten, theils aber auch reichliche Mengen von grossen, meist etwas zackigen Blutplättchen, die sich in der Ehrlich'schen Methylenblaulösung intensiv färben und nicht etwa mit Mikroorganismen verwechselt werden dürfen. Neben wohl erhaltenen rothen Blutkörperchen finden sich in diesem Stadium zahlreiche entfärbte, die theilweise Mikroorganismen enthalten. Alle Stadien der Entfärbung, welche mit Kleinerwerden des Körperchens einhergeht, sind hier zu beobachten. Oft ist es möglich, diese Art der Entfärbung genau zu verfolgen, indem der Inhalt der rothen Blutkörperchen in Gestalt feinsten Fädchens an ihrer Oberfläche heraustritt. Ein solches Blutkörperchen sieht dann aus, als wäre es mit feinen Geisseln besetzt, welche oft bedeutende Länge erreichen und dann leicht durch die Strömungen des flüssigen Mediums, in dem sie sich befinden, hin und her bewegt werden, so dass der Eindruck selbstständiger Schwingungen entsteht. Eine gewisse Analogie mit den von Laveran bei manchen Malariaformen beobachteten Bildungen ist nicht zu leugnen; doch möchte ich annehmen, dass eher die letzteren einen analogen Ursprung haben, als dass die Influenzaformen eine parasitische Bedeutung besitzen.

Ans jenen weichen Körnerhaufen, welche noch vergrößert werden durch das Zusammenschmelzen mehrerer derselben und den Einschluss von entfärbten rothen Blutkörperchen, bilden sich mehr gleichmässige und immer homogener werdende Thrombusmassen, in denen nur noch einzelne, meist missgestaltete Kerne von Leukocyten, Hüllen rother Blutkörperchen, sodann wahrscheinlich aus der Substanz von Leukocyten hervorgegangene grössere Fetttropfen zu erkennen sind. Die Blutplättchen sind in diesen Bildungen gänzlich geschwunden, wahrscheinlich aufgelöst und mit den Körnermassen verschmolzen. Sehr häufig, aber nicht immer, enthalten diese Thrombusmassen jene oben erwähnten sarcine- oder tetracoccen-artigen Bildungen. In dem Tode entgegengehenden Fällen konnten dieselben, wie ich aus einem Falle weiss, den ich den Herren Prof. Goll und Dr. Snchanek verdanke, so reichlich vorhanden sein, dass das Anfliessen des Blutes ans Stichen in die Haut erheblich erschwert war. Hier hatten diese Massen schon ein nahezu homogenes glänzendes Aussehen angenommen.

Es liegt auf der Hand, dass aus diesem Entwicklungsgange der Blutveränderung ein grosser Theil der oben erwähnten mannichfaltigen, bald rein functionellen, bald zur Nekrose oder zur Entzündung führenden Störungen eine ungezwungene Deutung erhält. Doch war es weiterhin wünschenswerth, wenigstens an einem Organe diesen Zusammenhang nachweisen zu können, und boten hierfür die Lungen die beste Aussicht dar, wie auch der Erfolg bestätigte. Schon bei der makroskopischen Betrachtung der Lungenaffectionen bei Influenza, wie sie bei Gelegenheit der pathologisch-anatomischen Demonstrationen zur Besprechung gelangten, zeigte sich, dass in manchen Fällen allerdings das Bild der Hepatisation nur wenig von dem gewöhnlichen einer lobären oder lobulären Pneumonie abwich. Nur fiel auch hier der geringe Grad körniger Beschaffenheit der Schnittfläche auf, sowie die schon in den ersten Anfängen mehr granne Beschaffenheit der Infiltrationen. Sie ähnelten daher mehr den senilen Formen der Pneumonie, obwohl es sich theilweise um ganz kräftige, jüngere Leute handelte, und die übrige Lunge reichlich hyperämisiert war. Auch schienen manchmal die hepatisirten Stellen, obwohl sie meist ganz scharf umschrieben waren, nicht ganz gleichmässig verdichtet, indem kleinere freie Lücken vorhanden waren. Noch deutlicher trat diese spongiöse Beschaffenheit hepatisirter Stellen an dem meist in Sublimat fixirten Präparate hervor.

Sehr dünne, kaum 5 Mikren dicke Schnitte der in Sublimat fixirten, in Paraffin eingebetteten kleineren Lungenherde ergaben bei Färbung mit Hämatoxylin, Eosin und Orange (Meister-Lucins) ebenso überraschende wie deutliche Bilder, welche durch die Photographie vorzüglich fixirt werden konnten. Die erwähnte Färbung empfiehlt sich namentlich durch die intensive orange Tinction der rothen Blutkörperchen, so lange dieselben ihren Inhalt unverändert erhalten haben. Die Bilder sind so scharf, dass ich hier

zum ersten Male wirklich die Ruptur und das Anstreten rother Blutkörperchen aus dem Gefässlumen habe beobachten können, welche so manchmal angeführte Behauptung dem Kenner früherer Präparationsmethoden nur ein Lächeln abgewinnen konnte.

Wie vermuthet, zeigte sich nun in diesen Präparaten als wesentlichster Befund eine ausgedehnte Capillarthrombose, welche zunächst aus einzelnen, neben einander liegenden Stücken körniger oder feinstreifiger Massen bestand, oder homogene Ausfüllungen grösserer Strecken derselben darstellte. So konnten stellenweise die dichtmaschigen Netze derselben in den Alveolenwandungen gänzlich erfüllt, wie injicirt angetroffen werden. Die thrombotischen Massen färben sich sowohl mit Eosin, wie mit Hämatoxylin, wenn letzteres etwas stärker einwirkt (die Färbungen werden auf dem Objectträger kontrollirt, um diese Nuancen sicher hervorzubringen). Orangefärbung dagegen nehmen sie nicht an, zum Zeichen, dass die gefärbten Bestandtheile der rothen Blutkörperchen nicht mehr in ihnen vorhanden sind. Die den Thromben benachbarten Gefässe sind oft prall gefüllt mit rothen Blutkörperchen, die noch theilweise ihre Färbung behalten haben, theilweise aber schon entfärbt sind. Zwischen den einzelnen Thrombusmassen können rothe Blutkörperchen von unveränderter Beschaffenheit noch vorhanden sein. Dieselben müssen sich noch lange zwischen den weichen, schon stellenweise festsitzenden Massen vorbeischieben können.

In dem Inhalt der Alveolen fällt zunächst, auch in ganz frischen Fällen, die fast vollständige Abwesenheit der Epithelien auf, welche nur stellenweise, meist ganz vereinzelt, als grössere runde, oft pigmenthaltige Zellen mitten in dem übrigen Alveoleninhalt angetroffen werden. Den beständigsten Alveoleninhalt bilden Faserstoffmassen von äusserst lockerer Beschaffenheit. Die feinen Fasern bilden im allgemeinen auffallend weitmaschige Netze, welche sich gegen die Alveolenwand etwas dichter zusammenschliessen und hier in eine dünne zusammenhängende Lage übergehen. Die Maschenräume enthalten oftmals, wahrscheinlich in ganz frühen Stadien, nur helle Flüssigkeit, Oedem, und erst etwas später treten Leukocyten mit fragmentirten Kernen dazu, die in den ersten Anfängen des Processes noch gänzlich fehlen. Dagegen zeigen sich in diesen häufiger rothe Blutkörperchen in dem Alveoleninhalt, meist in grösseren, dicht zusammengepackten Massen, aber oft von einer zarten Faserstoffschicht eingehüllt und im Centrum der Alveole gleichsam eingekapselt. Die frische, unveränderte Beschaffenheit dieser Extravasate tritt an der lebhaften Orangefärbung deutlich hervor. Wo reichliche emigrierte Leukocyten vorhanden sind, fehlen auch rothe Blutkörperchen oftmals nicht, doch sind sie meist vereinzelt und dann entfärbt.

Es ergibt sich hieraus auf das bestimmteste die primäre Bedeutung der Capillarthrombose, über deren Entstehung nur einiges hinzugefügt werden mag. Die weichen Körnermassen, aus denen diese mit dem Blut circulirenden Massen bestehen, bedingen es, dass nur in denjenigen Theilen des Gefässsystems, in denen ganz besondere Bedingungen der Capillarcirculation bestehen, solche Thrombusbildungen zur Verschlussung ganzer Capillargebiete führen können. In den meisten Fällen werden die weichen Massen, auch wenn sie sich innerhalb einer Capillare festsetzen, durch die hierdurch herbeigeführte Verstärkung der vis a tergo, der Blutstauung und der dadurch bedingten Uebertragung eines höheren Druckes von den Arterienenden auf die Capillaren wieder entfernt, durch das Capillarsystem hindurchgepresst werden; gerade wie wir dies bei den Stasen in der Froschschwimmhaut sehen können, wird auch hier ein zeitlicher Wechsel zwischen Stagnation und Circulation eintreten, die in besonders leicht verletzbaren Organen, so namentlich in den nervösen Centren zu, wenn auch vorübergehenden, functionellen Störungen führen kann. Ich bedauere es sehr lebhaft, dass für die Lösung dieser Frage kein Material aufbewahrt wurde; vielleicht sind andere Beobachter in günstigerer Lage.

Dass nun gerade in den Lungen diese Capillarthrombose so ausgebreitet sich entwickeln konnte, ist vollkommen verständlich, wenn man berücksichtigt, dass für das Anhaften der weichen Körnermassen hier der auf die Capillaren während der Inspiration ausgeübte Zug von aussen, der negative Druck in den Alveolen in Betracht kommt, sowie ihre dadurch bewirkte Schlingelung und Hervorbnachtung an der Alveolarwand, wie wir sie in höchstem Grade bei der Lungeninduration sich entwickeln sehen. Ein ferneres begünstigendes Moment bilden die dichten Maschen des Capillarnetzes, welche eine leichtere Ablenkung des hinter dem Thrombus zu grösserer Druckhöhe anwachsenden Blutstromes gestatten. Erst sehr allmählich und auch seltener bilden sich umfänglichere, netzartige Capillarthrombosen aus. Doch genügt schon die locale Verlegung der Capillaren, um Exsudation und Extravasation hervorzubringen. Hat dieser Process aber an einer Stelle, meist an der Oberfläche der unteren Lappen begonnen, dann besitzt er allerdings die Fähigkeit, sich weiter auszubreiten, namentlich wenn gleichzeitig noch pathogene Mikroorganismen sich an solchen, durch die Capillarthrombose geschädigten Stellen ansiedeln.

Um nicht zu breit zu werden, will ich nur noch einen Befund anführen, welcher in dieses Gebiet hineingehört. Bei einem Kinde, das der Influenza erlag, fanden sich bei der durch Dr. Lubarsch ausgeführten poliklinischen Section Ulcerationen der Peyer'schen Plaques, welche einen Augenblick den Verdacht aufkommen liessen, dass es sich um einen Typhus gehandelt haben möge. Allein schon die Vertheilung und Beschaffenheit derselben stimmte nicht mit dieser Annahme, welche auch wegen der fehlenden Milzschwellung nicht wohl zulässig erschien. Die Ulcerationen betrafen namentlich die höher gelegenen Platten und liessen diejenigen an der Ileocöcalklappe frei. Auch fehlte denselben jede Spur von Randinfiltration; die Ränder erschienen scharf abgeschnitten, nicht überhängend, der Grund leicht höckrig, wie sich bei der mikroskopischen Untersuchung herausstellte, durch die theilweise Erhaltung der Follikel. Es handelte sich vielmehr um eine ganz einfache Nekrose, welche, wie namentlich in der Nachbarschaft zu beobachten war, von der Oberfläche ausgeht, hier mit Epithelabstossung und mangelnder Färbbarkeit der Kerne in den Zotten beginnt und auf die Verlegung der Capillaren durch thrombotische Massen, ganz ähnlich, wie in der Lunge, zurückzuführen ist. An den Geschwüren selbst war davon nichts mehr zu sehen, da auch an dieser Stelle sich die Capillarthromben nicht auf die grösseren Gefässe fortsetzen, oder nur stellenweise in den grösseren Venen wandständige Körnerthromben vorkommen, neben denen oft ausgedehnte Stase rother Blutkörperchen mit Einschluss von mehr oder weniger Leukocyten vorhanden ist. Sehr bedeutend entwickelt fanden sich ähnliche wandständige venöse Thromben in den weiten Gefässen der Riechschleimhaut, von der ich Präparate Herrn Dr. Suchanek verdanke; ein in einem Falle vorhandenes frisches Decubitalgeschwür auf einem Processus vocalis des Stimmbandes wurde in ganz analoger Weise durch Capillarthromben hervorgerufen. Durch diese Verhältnisse werden auch die oft erst sehr spät eintretenden Thrombosierungen grösserer Venen verständlich, welche im schlimmsten Falle selbst zu Gangrän der Extremitäten führen können.

Ich will hiermit diese schon zu lang gewordene Mittheilung schliessen und erlaube mir die Hoffnung auszusprechen, dass die klinischen Beobachter von diesem Gesichtspunkte aus eine Erklärung für das so variable Bild der Influenza gewinnen werden, einer Krankheit, die so schwere Enttäuschungen hervorgebracht hat und, soweit ich dies zu beurtheilen imstande bin, mit einfachen Katarrhen auch keinen Schimmer der Uebereinstimmung darbietet. Vielleicht bringt uns die räthselhafte italienische Nona weitere Aufklärungen. Es ist wohl begreiflich, dass bei ausgedehnter Capillarthrombose im Gehirn derartige Schlafzustände eintreten können, wie sie in den Zeitungen bisher nur zu kurz geschildert wurden. Ich empfehle den Collegen, welche in der Lage sind, diese Zustände am Leichentisch zu untersuchen, die Fixation mit Sublimat und die oben erwähnten Färbungen. Auch chronische Störungen des Nervensystems als Folge dieser Influenzathrombosen lassen sich voraussehen.