Influenza bei Tuberkulösen. Typisches und atypisches Fieber.

Von

N. Lunde (Kristiania, Norwegen).

(Mitteilung aus dem Lyster Sanatorium.)

Mit 4 Tafeln im Text.

(Eingegangen am 9. 5. 1921.)

In den ersten feuchten und nebeligen Tagen des Oktober trat nach Ankunft von 7 neuen Patienten — wie bei einer Explosion — eine Influenzaepidemie auf, die von 128 Patienten 68 ergriff. Von den 63 Beamten und sonstigen Angestellten (die Familien der verheirateten Beamten mit gerechnet) wurden 34 von der Krankheit ergriffen. Von 8 Patienten, die die Krankheit angeblich im Juli-August hatten, erkrankte keiner. Von den 34 ergriffenen Angestellten und Beamten, sowie auch Patienten mit beginnender Lungentuberkulose, starb keiner. Von den Patienten mit vorgeschrittener Lungentuberkulose starben 13 — davon 6, deren eine Lunge außer Funktion gesetzt war, 5 andere leidend an vorgeschrittener und 2 an weit vorgeschrittener Lungentuberkulose. Die Todesursache war in allen Fällen Pneumonie. In den meisten Fällen von Pneumonie mit tödlichem Ausgang war die Krankheit von der des öfteren erwähnten zyanotisch-lividen Gesichtsfarbe, Bewußtlosigkeit, schnarchendem Atmen, begleitet; in ein paar Fällen von mehr oder weniger ausgeprägt maniakalischen Anfällen. Von den 68 Fällen trat Pneumonie in 30 (oder 31) auf; Blut im Sputum bei ca. $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ der Ergriffenen, Schnupfen, teilweise mit Epistaxis, bei ca. $\frac{1}{4}$; leichtere Pharyngo-Tonsillitis bei ungefähr der Hälfte. Relative Bradykardie wurde sehr allgemein beobachtet. In einem Fall ausgeprägte dysenterische Form mit größeren Darmblutungen. Von Nachkrankheiten 3 leichtere Pleuritisfälle; ein Empyem mit gleichseitig doppelzeitiger Pneumonie. Die Temperaturkurven für die Beamten und Angestellten stimmten ziemlich überein mit den Kurven der leichter erkrankten Patienten im 1. Stadium. Auch bei den Patienten, die die Krankheit überstanden, nahm diese einen mehr protrahierten, bösartigen Verlauf bei Patienten mit vorgeschrittener Tuberkulose — bei denen denn auch sehr allgemein nach Verlauf der Influenza ein Fortschreiten und Sichausbreiten der tuberkulösen Prozesse wahrgenommen werden konnte. Um in bester Weise Erkältungen vorzubeugen, empfahl man während der Epidemie sowohl den

Patienten als auch den Beamten und sonstigen Angestellten, unmittelbar ehe sie das Bett aufsuchten, etwas Heißes zu trinken; warme Milch oder Tee, oder

Tafel AI. Influenzaepidemie — Lyster Sanatorium September—November 1918.

auch erhielten sie entweder 10—15 Tropfen Aeth. sp. camph., oder einen Kinderlöffel Sp. v. gall. Die eine der Familien, bestehend aus 5 Mitgliedern, die 10—15 Kampfertropfen abwechselnd mit einem heißen Trunk brauchten, blieben von

der Epidemie verschont. Ebenso eine andere Familie von 6 Mitgliedern, wo die oben genannten Mittel abwechselnd angewendet wurden.

Tafel A II. Influenzaepidemie — Lyster Sanatorium. September—November 1918.

Was die Behandlung betrifft, so hatte wir ein paarmal Nutzen von Dampfinhalation bei lästigem Husten. In einem der Fälle hustete der Patient während

der Behandlung eine Pseudomembran von den Bronchien aus. Die Summe der Erfahrungen mit Hinblick auf die Alkoholtherapie bei den hier behandelten Fällen ist die: konnte die Dose nicht gleich im Anfang der Temperatursteigerung verabreicht werden, so war dieselbe ohne Einfluß auf den Krankheitsverlauf.

Tafel A III. Influenzaepidemie — Lyster Sanatorium. September—November 1918.

Als sicher darf wohl angenommen werden, das die Injektion von großen Dosen Ol. camphor. bei Lungenkomplikationen kaum durch andere Mittel ersetzt werden kann. In einem der Fälle wurde Herzkollaps eine zeitlang durch große Dosen Koffein, aufgelöst in Sp. vin. gall., verhütet. Bei einem der Pneumothoraxpatienten mit schwerer septikämischer Pneumonie wurden 700 ccm

aus der Luftblase gesaugt. Keine andere nachweisliche Wirkung als vorübergehende Besserung der Herzarbeit und Aufhellen des Sensoriums.

Bei Pneumonie bei Patienten mit weiter vorgeschrittener Lungentuberkulose kann man kaum je komplizierendes Aufflackern der Tuberkulose ausschließen. In einzelnen Fällen wurde wahrgenommen, daß ein Aufflackern des vorhandenen tuberkulösen Prozesses stattfand, ohne daß Pneumonie auftrat.

Im folgenden werden nur die 50 Fälle behandelt, von welchen eine vollständige Temperaturkurve vorliegt. Man wird in den untenstehenden Tafeln A I—III mit Temperaturkurven eine chronologische, graphische Übersicht über den Verlauf der Epidemie finden.

Bei Betrachtung der 50 Fieberkurven wird sehr bald das Vorhandensein von 2 höchst verschiedenen Typen die Aufmerksamkeit erregen. Eine stenische Form (sehr häufig eine steile stenische Form ¹⁾); eine andere astenische Form, ganz verschieden von dem ersten Typ.²⁾ (Die Ausdrücke steil stenisch, stenisch und astenisch werden im folgenden als Ausdruck der verschiedenen Variationen der Fieberkurven benutzt.)

Die gesammelte Anzahl der ersten Gruppe beträgt 36.

Eine Kurve von atypischem — mehr oder weniger asthenischem und schleichendem Charakter erhält man in den Fällen, wo der aufwärts steigende Zweig der Kurve abgebrochen ist durch einige mehr oder weniger tiefgehende Kerben. (Die Kurve erinnert sehr an die von Prof. Laache dargestellte Temperatursteigerung bei progredierender katarrhalischer Pneumonie. Sie zeigt zunehmende Infektion, aggravierende Krankheit.) Man findet einen äußerst bösartigen Verlauf bei allen Fällen mit Fieberkurven diesen Typs, auch bei den, die nicht letal enden. — Zusammen 14 Fälle.

In der ersten Gruppe tritt Pneumonie in 14 von 36 Fällen auf, in der anderen Gruppe praktisch genommen in allen (13 Pneumonien, eine Darmblutung).

Sterblichkeit aller Fälle in Gruppe I	8,3 %
„ unter den Pneumoniefällen	21,6 %
„ aller Fälle in Gruppe II	64,3 %
„ unter den Pneumoniefällen	69,2 %

Sterblichkeit in den einzelnen Stadien (entsprechend der Anzahl der Ergriffenen pro Stadium): I. Stadium: 0%, II.: 17,8%, III.: 77,8%.

Von 13 ergriffenen Pneumothoraxpatienten starben 5 = 38,5%.

Die zwei ausgeprägt verschiedenen Typen der Fieberkurven bei der hier verlaufenen Influenzaepidemie erinnern in ihrem Charakter bedeutend an 2 Kurven, die nach den Daten in einer Abhandlung von Gottschlich (Kolle und Wassermann, Handb. d. Mikroorg. 1) aufgestellt sind. Diese Kurven zeigen das Wachstum der Choleravibrionen auf Agar: 1. Bei optimaler Temperatur 37°. 2. Bei einer Temperatur von 22°. Nimmt man eine Zeitreduktion vor = 1:2,4, so kann man die erwähnten Kurven fast als abgeglichene Fieberkurven bezeichnen — von den zwei Haupttypen bei Influenza.

¹⁾ Entsprechend der typischen Influenzakerve. (Aaser, Infektionskrankheiten. Lehrb. der inneren Med. 1.)

²⁾ Der letztere möglicherweise entsprechend den von L. Mayer in der Wien. klin. Wochenschr. erwähnten toxisch pneumonischen Fällen.

Der Vergleich muß notwendigerweise etwas gewagt erscheinen. Es können sich immer Zweifel erheben, ob auf die Anzahl der Erreger annähernd aus den Temperaturveränderungen geschlossen werden darf, die auf Grund komplizierter biologischer Verhältnisse durch Einwirkung auf das Wärmecentrum bei einem lebenden Organismus hervorgerufen werden. Die Ähnlichkeit ist in Wirklichkeit so groß, wie man sie gewöhnlich findet zwischen einer berechneten und einer abgeglichenen Kurve. Der Umstand, daß die Ähnlichkeit bei beiden in Betracht kommenden Kurven vorhanden ist, muß den Gedanken auf verwandte ursächliche Momente hinlenken — bei dem relativem Parallelismus im Ablauf der Prozesse ¹⁾.

Die ganz ausgezogenen Kurven mit den Zahlen oben und zur Linken (Taf. B) zeigen den Fieberverlauf bei Influenza. II bei der typischen, stenischen Form mit günstigem Verlauf. I und III bei der schleichenden astenischen, atypischen Form mit bösartigem Verlauf.

Die punktierten Kurven mit den Zahlen unten und zur Rechten zeigen das Wachstum der Cholera-vibrionen auf Agar. II bei optimaler Temperatur. I und III bei 22°.

Tafel B.

Es erscheint an und für sich als auffallendes bemerkenswertes Phänomen, daß das Wachstumsmaximum der Cholera-vibrionen nicht bei optimaler Temperatur erreicht wird, trotz der ungeheuren Beschleunigung des Wachstums in den ersten 12 Stunden. Hingegen zeigt sich, daß die anfänglich übermäßig günstigen Wachstumsbedingungen hochgradig dazu beitragen, sowohl das Wachstum als auch die Lebensfähigkeit der Bakterien zu unterbinden und zu begrenzen. Im gleichen Zeitpunkt, da die Vibrionen bei 22° ein beträchtlich höheres Wachstumsmaximum erreichen, ist die Kultur bei 37° nahezu steril — während die Vibrionen in der anderen Kultur ihre Lebensfähigkeit längere Zeit über bewahren. Man darf hieraus schließen, daß Momente — in diesem Fall die niedrigere Temperatur — die in gewisser Weise das Wachstum hemmen ohne es ganz zum Stillstand zu bringen, auf die Dauer zu einer Erhöhung des Gesamtwachstums und Steigerung der Lebensfähigkeit beitragen können ²⁾.

Diese Verhältnisse leiten den Gedanken auf die Möglichkeit hin, daß der menschliche Organismus durch die ständig von neuem auftretenden Attacken

¹⁾ Vgl. später Zitat nach Thomsen, Kristensen und Thorborg.

²⁾ Es könnte verlockend erscheinen, mit der Betrachtung fortzufahren, daß, während die Pathogenität bei einer Anzahl der anderen Erreger vielleicht nur eine erworbene Eigenschaft ist — ein fakultativer Parasit wie der der Cholera seine *Conditio sine qua non* selbst gestellt hat und dem Organismus eine Lebensmöglichkeit nur bei einer Temperatur — seiner optimalen Temperatur — eingeräumt hat.

der früher pestartigen Krankheiten Masern, Scharlach, Influenza usw. — dadurch, daß nur die Bestgeeigneten sie überstehen — mit dem speziellen Schutzmechanismus gegen das bestimmte Virus ausgestattet worden sind, nämlich mit der Fähigkeit, sich möglichst rasch auf die optimale Temperatur der Erreger einstellen zu können, dadurch ein kleines, möglichst rasch schwindendes Wachstumsmaximum hervorzurufen und als Folge davon eine rasch eintretende Sterilisation des Organismus. Daneben kann auch an die Möglichkeit gedacht werden, daß der Organismus während der Temperatursteigerung das Temperaturoptimum passiert unter Bildung eines kleinen Wachstumsmaximums — und danach durch weitere Temperatursteigerung ein weiteres Wachstum hindert und die Lebensfähigkeit der Erreger vermindert, sowohl durch die Temperaturerhöhung als auch die durch sie beförderte Bildung von bakteriziden Stoffen — Oponinen, Agglutinin, Ambozeptor, Komplement¹⁾. Bei dieser Selbstverteidigung des Organismus würde eine relativ geringe Menge rasch absterbender Erreger nur als ein kräftiges Stimulans auf den immunisatorischen Prozeß wirken. Auch diese Möglichkeit liegt nicht fern, daß bei dem raschen Wachstum der Erreger sich im Organismus ihre Stoffwechselprodukte anhäufen die — wie z. B. bei einem Saprophyten, dem Gärpilz — ebenso giftig auf die Erreger selbst wirken wie auf den Organismus.

Kann die Bildung eines langsam eintretenden großen Wachstumsmaximums nicht verhindert werden durch die Bildung eines rasch entstehenden kleinen, wird man Grund haben zu der Annahme, daß die Bösartigkeit sowohl der Infektion als auch der Intoxikation quantitativ wie qualitativ steigen wird — während gleichzeitig der Organismus der Möglichkeit beraubt wird, der hochgradig gestiegenen Gefahr mit frischen Kräften zu begegnen. Während des langsam zunehmenden Wachstums wird auch die Ausscheidung der Bakterienstoffwechselprodukte durch den Organismus relativ bedeutend rascher vor sich gehen, und infolgedessen wird der Organismus bei einem Sterilisationsprozeß diese vielleicht nicht unwesentliche Stütze entbehren. Bei dem Massenabsterben der Bakterien während des Wachstumsmaximums und nach demselben wird der Organismus mit Proteinen und heterogenen Eiweißstoffen überschwemmt werden — mitsamt den etwa darin enthaltenen Endotoxinen — und oftmals einem Komplex tödlicher, vernichtender Einwirkungen erliegen.

Entsprechend der Möglichkeit, daß die Influenza von einem bei einem (etwas warmblütigeren) Tiere obligaten Parasiten stammt²⁾, werden bei jedem Patienten mit stenischen, typisch verlaufendem Fieber 3 Arten Virus entstehen:

1. Ein teilweise äußerst virulentes und bösartiges Kontagium gleich zu Beginn der Temperatursteigerung (36,7—38°).
2. Ein weniger virulentes und weniger bösartiges Kontagium, je mehr das Fieber sich dem Gipfel nähert (38°—39°).
3. Ein wenig virulentes, abgeschwächtes Kontagium auf dem Höhepunkt des Fiebers (39°—40,5°) — wie auch bei Rekonvaleszenten nach einer typischen

¹⁾ Prof. Königer: Über Fieberbehandlung. (Zeitschr. f. Tuberkul. 30, 68—69.) Die günstigste Temperatur vermutlich zwischen 38°—40°. (Königer s. Referat über verschiedene Forscher.)

²⁾ Eine Hypothese, auf deren Begründung hier nicht eingegangen werden kann. Eine ausführliche Übersetzung der Originalarbeit befindet sich bei der Red. d. Tuberkul. Beiträge und steht auf Wunsch gern zur Verfügung.

leicht verlaufenen Influenza. Ganz anders stellt sich das Verhältnis bei einer asthenischen, atypischen schleichenden Form. Hier erhalten die Erreger durch eine große Anzahl von Generationen Gelegenheit, sich dem Nährboden anzupassen, sich zu humanisieren und dabei einen hohen Grad von Virulenz und Lebensfähigkeit zu erlangen. Da die niedrigere Temperatur länger anhält, wird die Virulenz und Bösartigkeit gewissermaßen kumulieren und die Gefahr für die Umgebung protrahiert werden. Auch wird bei höherer Temperatur die Virulenz und Bösartigkeit des Virus — auf Grund der Anpassung — vermutlich weniger abnehmen als wie im ersten Falle. Nach günstigem Verlauf der Krankheit werden die Erreger mehrere Bedingungen finden zum Weiterleben im Organismus. Man wird von wirklichen Bazillenträgern reden können, die während eines Rezidivs zu einem weit späteren Zeitpunkt geschwächte Individuen mit einem Kontagium von nicht geringer Virulenz und Bösartigkeit anstecken können. (Verstreute bösartige Spätfälle, kleine Endemien tödlich verlaufender Pneumonien. Weiter bösartige Nachkrankheiten bei den Bazillenträgern selbst. Hier trat bei 3 Patienten mehrere Monate nach dem Ablauf der Krankheit akute Nephritis auf, in einem Fall von fast hämorrhagischem Typ, in einem anderen mit Anurie 36 Stunden lang. Sie verliefen günstig unter Anwendung von täglichen, langdauernden, heißen Bädern.)

Nimmt man an, daß die Mikroben eine gewisse Mindestzahl von Passagen durchmachen müssen (etwa 16), um sich dem neuen Milieu mit den veränderten Ernährungs- und Wachstumsbedingungen anzupassen, muß es auch als sehr wahrscheinlich betrachtet werden, daß, sobald die Anpassung bis zu einem gewissen Grade erreicht ist, die Virulenz durch zahlreiche Passagen auf dem neuen Nährboden außerordentlich rasch wächst — gerade auf Grund der anfänglich rein katarrhalischen Natur der Krankheit und ihrer ungeheuren Infektiosität im Anschluß an das Inkubationsstadium, während die erkrankten Personen sich unter dem Publikum aufhalten in der Meinung, an einer leichten Erkältung zu leiden. Je länger die Inkubationszeit und eine darauffolgende subfebrile Periode dauert, desto günstiger werden die Wachstumsbedingungen für die humanisierte Form der Bazillen — und desto größer die Gefahr für den Kranken selbst wie für seine Umgebung. Bei dem gewöhnlichen steilen stenischen Temperaturanstieg werden sich hingegen die Wachstumsbedingungen augenblicklich ändern. Der z. B. für 37,1° angepaßte, humanisierte, außerordentlich virulente Typ wird — je rascher die Temperatur ansteigt — sich desto rascher zurückbilden und degenerieren, während die Temperatur sich wieder den ursprünglichen Wert nähert. Anstatt eines äußerst virulenten und bösartigen Krankheitsstoffes — der während einer kurzen Inkubations- und subfebrilen Periode nur in bescheidenem Umfang zunimmt — bekommt man eine steigende Anzahl von Generationen, die sich vom menschlichen Typus entfernen und mit ständig abnehmender und schwindender Virulenz und Bösartigkeit sich dem Urtypus nähern.

Alles in allem liegt wohl die Annahme nicht fern, daß der steile Anstieg, die Krisis, das Stadium der steilen Kurven, eine pseudokrisisähnliche Lysis — in den verschiedenen Krankheiten — mindestens teilweise als ein vom Organismus erworbener Schutzmechanismus aufgefaßt werden, um den Parasiten „abzuschütteln“, den Nährboden ungeeignet zu machen. Betrachtungen dieser

Art müssen jederzeit zu einer gewissen Vorsicht ermahnen und genauem Abwägen der Indikation bei Anwendung von antipyretischen Mitteln (Königer).

Die durch Temperatursteigerung bewirkte Zunahme der bakterientötenden Kraft des Organismus wird außerordentlich dazu beitragen, die Lebensfähigkeit und Virulenz der Erreger herabzusetzen. Während wie vorerwähnt ein Patient bei $37,5^{\circ}$ ein sehr gefährliches Virus hervorbringt — kann vielleicht derselbe Patient 1–2 Tage später bei einer Temperatur von $39,5^{\circ}$ fast ungefährlich für seine Umgebung sein — oder auf jeden Fall beim Überleben teilweise abgeschwächter Erreger von den ersten Generationen nur zu ganz leichten abortiven Fällen Veranlassung geben.

Hier liegt vielleicht die Ursache zu dem oft besprochenen Verhalten, daß einzelne Personen besonders einer bösartigen Form der Krankheit ausgesetzt sind. Das sind gerade die, die am meisten der Ansteckung durch anscheinend gesunde Menschen im Inkubationsstadium ausgesetzt sind.

Die Ansteckung liegt in der Luft — in einem Umkreis von mehreren Metern Radius um eine hustende Person im Anschluß an das Inkubationsstadium — unter der Voraussetzung, daß der Betreffende mit einem durch mehrere vorangehende Passagen genügend humanisierten Virus infiziert ist; ebenso unter Voraussetzung des „jungfräulichen Bodens“. Fehlt eine dieser Voraussetzungen, so hält die Regel nicht Stich.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen die schleichenden, lange subfebrilen Fälle, wo der humanisierte Erreger die besten Bedingungen findet zur Hervorbringung zahlreicher aufeinanderfolgender Generationen von äußerster Virulenz und Lebensfähigkeit. Hier werden ungeheure Massen der virulentesten und lebensfähigsten Typen aufgehäuft, und bei den spät auftretenden hohen Temperaturen wird der Organismus überschwemmt mit den Proteinkörpern und Endotoxinen der abgetöteten Bakterien. Mit schließlichem Anstieg auf über 40° stirbt der Patient unter der nachfolgenden Lysis — mehr an der Septikämie mit ihren Folgezuständen als an der begleitenden Pneumonie.

Kasus III und IV, die mit anderen in derselben Stube lagen, starben beide an dieser unheimlichen torpiden Form (die komplizierende Tuberkulose muß natürlich auch in Betracht gezogen werden, zumal sie ein genügende Phagozytose und Unschädlichmachung der abgetöteten Erreger mitsamt der in ihnen enthaltenen tödlich wirkenden Stoffe verhindert)¹⁾. Die Krankheit begann bei beiden am gleichen Tage. Sie waren beide von Fall I am ersten Krankheitstage angesteckt worden. I (typisch verlaufender Fall, ohne Komplikationen) lag an der entgegengesetzten Wand des Zimmers; die Menge des übertragenen Kontagiums kann bei der ständigen Lüftung nur sehr gering gewesen sein.

Wo hingegen die Infektionsdosis — und, was wohl wichtiger ist: die Reaktionsfähigkeit des Organismus, hinreicht, um eine sofort eintretende typische stenische Temperaturreaktion hervorzurufen, wird die Bildung von Abwehrstoffen günstige Bedingungen finden. Durchgehend wird man sagen können, daß die Dauer des Anfangsstadiums der Krankheit in direktem Verhältnis steht sowohl zur Höhe und Dauer des Gipfelstadiums wie zur Dauer des absteigenden Stadiums.

¹⁾ Gram, Mikrobiologie. Lexer (Allgemeine Chirurgie) hält u. a. für eine nicht unwichtige Aufgabe der Phagozyten die der „Leichenträger“ wodurch ein Teil der heterogenen Stoffe unschädlich gemacht werden.)

Der Organismus muß Gelegenheit finden, den rettenden Mechanismus in Bewegung zu setzen ¹⁾. So würde man bei sehr kräftigen, widerstandsfähigen Personen unter den gegebenen Verhältnissen (z. B. bei einem Virus von großem Aggresingehalt) eine schleichende, letal verlaufende Form nach ganz minimaler Infektion bekommen. (Man bekommt hier — *mutatis mutandis* — eine Parallele zu den glücklicherweise nicht häufigen Fällen von schleichender, bösartig verlaufender beginnender Tuberkulose, die ohne sich durch irgend ein Mittel aufhalten zu lassen, zum Tode führt.)

Erwähnt soll auch werden, daß ein Teil der Patienten, welche die Krankheit durchmachten, längere Zeit über ab und zu über Schmerzen teils rheumatischen, teils — wie es scheint — rein nervösen Charakters klagte.

Bei Erwägung der Fieberursachen bei der Influenza sind es besonders zwei Momente, die sich der Betrachtung darbieten.

Zweifellos müssen die beim Absterben der Erreger in zeitweilig relativ nicht unbedeutenden Mengen resorbierten Stoffe, die entstanden sind durch mehr oder weniger fortgeschrittene Spaltung und Zerstörung von Proteinstoffen und ganz artfremdem Eiweiß mitsamt dem etwa darin enthaltenen endotoxinartigen Elementen, häufig schwere Vergiftungs- und septikämische Erscheinungen verursachen.

Die Annahme gesetzt, daß das Fieber eine Wirkung des Endotoxins ist, würde (unter Voraussetzung gleicher Reaktionseignung) der Schluß Gültigkeit gewinnen, daß die Temperaturkurve jeder Zeit vor allem ein Maßstab für die Wirksamkeit der vorausgehenden Bakteriolyse ist — danach auch, indirekt, für die Menge des zu ihrer Verfügung stehenden Materials, Anzahl der Erreger (rasches oder langsames Wachstum). Mit anderen Worten: Die Annahme, daß das Endotoxin unter den Ursachen der Fieberwirkung an erster Stelle steht, läßt die Temperaturkurve wesentlich als Resultante zweier Komponenten erscheinen: der Bakteriolyse und des Wachstums der Erreger. Starkes Wachstum + starke Bakteriolyse gibt eine steile, stenische Kurve. Starkes Wachstum + geringe Bakteriolyse (oder umgekehrt) wird auch eine stenische Temperatursteigerung geben können; geringes Wachstum + geringe Bakteriolyse gibt eine astenische, schleichende, torpide Fiebersteigerung. Hier wird selbstverständlich die verzögerte, mangelhafte Bakteriolyse die Hauptrolle spielen. Sie muß auf zwei Faktoren beruhen: größere oder geringere Widerstandskraft (Aggresingehalt?) seitens der Erreger; größere oder geringere Reaktionsfähigkeit seitens des Organismus. Aber auch ein verzögertes Wachstum mit steigender Zunahme des Aggresingehaltes wird unter Umständen zur Verzögerung der Bakteriolyse beitragen und der darauf beruhenden rettenden stenischen Temperatursteigerung.

I. Temperatursteigerung:

Starke Bakteriolyse — starkes Wachstum = steile, stenische Kurve (1)

} (2)

Geringe Bakteriolyse — geringes Wachstum = astenische Kurve (1)

¹⁾ Einem von den Ärzten des Sanatoriums hustete ein Patient, dessen Hals er pinselte, ins Gesicht. Steile, stenische Temperatursteigerung bereits am folgenden Tag, gutartiger Verlauf. Vgl. dagegen das bei III und IV angeführte.

II. Bakteriolyse:

Starke Reaktionsfähigkeit	— geringer Aggresingehalt	= starke B. l.	(1)
	= mittelstarke B. l.	} (2)
		= mittelstarke B. l.	
Geringe Reaktionsfähigkeit	— großer Aggresingehalt	= schwache B. l.	(1)

Hier im Sanatorium, wo über die Hälfte der ergriffenen Patienten durch die komplizierende Krankheit erheblich geschwächt war, die Bedingungen also sehr ungünstig lagen sowohl für die Bakteriolyse als auch bezüglich der Eignung des Nährbodens — können von den 50 berichteten Fällen 11 unter der Gruppe der steilen, stenischen Kurven angeführt werden, 25 unter der der stenischen, 14 unter der der astenischen Kurven, d. h. die Gruppierung fällt hinsichtlich der vorhandenen Verhältnisse, genau mit dem oben aufgestellten Schema zusammen. Bei den 34 erkrankten Dienern und Beamten mit normalem Kräfte- und Allgemeinzustand findet sich hingegen fast ausnahmslos der steile stenische Anstieg; Mortalität 0. Bei den Patienten: kein Todesfall bei den 11 mit steiler, stenischer Kurve, 4 Todesfälle unter den 25 mit stenischer Kurve, 9 unter den 14 mit asthenischer Kurve. (Mortalität jeweils: 0%, 11,8%, 64,3%.)

Selbst in geringer Menge abgetötete Erreger, die gleich zu Anfang der Phagozytose zur Verfügung stehen, können die Bakteriolyse einleiten, die — einmal begonnen — rasch die Menge der abgetöteten Erreger vermehren und die für die rettende stenische Fiebersteigerung notwendige Dose Endotoxin schaffen wird. Hierdurch wird der Organismus imstande sein unter Erhaltung des relativ besten Allgemeinzustandes, ehe das absolute Wachstumsmaximum der Erregers erreicht ist, also unter den geringstmöglichen Vergiftungserscheinungen, die erforderliche Sterilisatio magna ins Werk zu setzen. Unter der genannten Voraussetzung wird man wohl zu einem sehr frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf von verschiedenen leicht bakteriziden Mitteln Nutzen erwarten dürfen.

Besonders auffallend wird der Zusammenhang, wenn es sich, wie bei weit fortgeschrittener Tuberkulose, um einen Organismus handelt, der lange Zeit hindurch in ständigem Kampf gegen ein anderes Virus seine bakteriolytischen Fähigkeiten verbraucht hat — und dessen Wärmezentrum vielleicht gleichermaßen seine Fähigkeit zu einer prompten Reaktion eingebüßt hat, gerade auf Grund einer gewissen abstumpfenden Wirkung des ständig vorhandenen Reizes — des Endotoxins der Tuberkelbazillen. Und hier wird der Gedanke auf einen anderen fiebererregenden Faktor hingewiesen, der im großen und ganzen vielleicht eine nicht unwesentliche Rolle spielen dürfte.

Eine ganze Anzahl, teilweise hervorragender Ärzte ist der Ansicht, daß man durch Kausaltherapie den Verlauf der Krankheit wenig oder gar nicht beeinflussen könne. Es liegen zu viele und wichtige Aussagen über diesen Standpunkt vor, als daß man mit der stillschweigenden Betrachtung daran vorübergehen könne, daß die betreffenden Ärzte in der Regel nur zu spät Gelegenheit gefunden hätten, die Behandlung einzuleiten.

Für denjenigen, der der Kausaltherapie nur eine untergeordnete Bedeutung zuschreibt, wird die Annahme natürlich erscheinen, daß die Influenzabazillen (der Gedanke liegt ja nahe, wo es sich um ein pandemisches Virus handelt)

mit kräftigen Schutzmitteln (Aggresin, Ektoplasma oder beidem) ausgestattet seien, die eine frühzeitige Phagozytose oder Bakteriolyse hindern. In diesem Fall wird man gezwungen, die wesentlichen fiebererzeugenden Eigenschaften im Anfangsstadium als an einen vom Erreger ausgeschiedenen Stoff verknüpft zu denken; wenn man will als ein Pyretotoxin. Da dessen Menge vermutlich mit der Anzahl der lebenden Erreger annähernd übereinstimmt, wird man — unter Voraussetzung gleicher Bereitschaft zur Fieberreaktion bei allen — in der (abgeglichenen) Temperaturkurve jederzeit einen direkten Maßstab haben für die relative Zahl lebender Erreger im Organismus — nur etwas verschoben entsprechend der Inkubationszeit des Pyretotoxins. Das Wachstum würde in der abgeglichenen Kurve sozusagen graphisch dargestellt. Hier wird die stenische oder astenische Kurve im wesentlichen der Ausdruck sein für ein rasches oder langsames Wachstum (mehr oder minder günstigen Nährboden). Nebenbei wird es auch notwendig sein, die Fähigkeit des Organismus zur prompten Fieberreaktion bei Einwirkung des Pyretotoxins in Betracht zu ziehen. Ersetzt man in dem unter „Endotoxin“ aufgestellten Schema „Bakteriolyse“ durch „Eignung zur Temperaturreaktion“ und setzt statt „Wachstum“ seine Bedingungen, seinen Nährboden, wird sich das Verhalten schematisch¹⁾ folgendermaßen darstellen:

Starke term. Reaktionsfähigkeit	— günstiger Nährboden	= steil, stenisch
	= stenisch
		= stenisch
Geringe term. Reaktionsfähigkeit	— ungünstig. Nährboden	= astenisch.

Da hier vorausgesetzt ist, daß die Phagozytose und Bakteriolyse in dem wichtigen Anfangsstadium eine geringe oder gar keine Rolle spielt, muß notwendigerweise angenommen werden, daß diese durch andere im wesentlichen gleichwertige Faktoren von bakterizider Wirkung ersetzt wird. Bei dem steilen stenischen Temperaturanstieg mit starkem Bakterienwachstum müssen deren eigene Stoffwechselprodukte, darunter das Pyretotoxin sich bis zu einem gewissen Grade anhäufen und eine abschwächende Wirkung auf die Erreger selbst ausüben. Bei gleichzeitiger kräftiger Fieberreaktion werden sich anfangs neue Generationen in rascher Aufeinanderfolge entwickeln, die Erreger werden sich mehr und mehr dem Urtyp nähern und abgeschwächt werden, indem sie die erworbenen Schutzmittel des humanisierten Typs verlieren und der durch den raschen Temperaturanstieg stark vermehrten Phagozytose und Bakteriolyse leicht zum Opfer fallen. Unter Voraussetzung steiler, stenischer, termischer Reaktion und normaler Kräfte und Widerstandsfähigkeit beim Patienten wird unter diesen Verhältnissen das Endotoxin im wesentlichen durch Phagozytose unschädlich gemacht, und die Sterilisatio magna des Organismus kommt zum befriedigenden Abschluß. Ein etwas protrahiertes Wachstum bei niedrigerer Temperatur muß einen ungünstigen Verlauf nehmen: 1. wegen der größeren Anzahl sehr virulenter Generationen, 2. weil die eigenen Stoffwechselprodukte der Erreger relativ rascher ausgeschieden werden, wodurch die spezifische termische Wirkung des Pyretotoxins: die rasche Hervorbringung der rettenden

¹⁾ Den faktischen Verhältnissen ganz parallel.

stenischen Fieberreaktion bedeutend abgeschwächt wird, und außerdem die giftige Wirkung der Stoffwechselprodukte auf die Erreger selbst vermindert oder aufgehoben wird, 3. wird bei dem langsam auftretenden aber sehr bedeutenden Wachstumsmaximum die Aussicht auf eine Sterilisatio magna bedeutend vermindert. Die Resistenz und Lebensfähigkeit der Erreger nimmt zu. Das infolge des späten Wachstumsmaximums eintretende Absterben einer größeren Anzahl von Erregern wird endlich die Bedingungen für eine vermehrte Bakteriolyse schaffen — aber nur um den Organismus mit Endotoxinen von außerordentlicher Giftigkeit zu überschwemmen.

Bei Erwägung der Fieberursachen bei Influenza bekommt man ein verhältnismäßig klares Bild des Fieverlaufes, ob man nun dem Endotoxin im wesentlichen die fiebererzeugenden Eigenschaften zuschreibt oder einem vom Erreger selbst produzierten Pyretotoxin. Der äußerst virulente Charakter des Kontagiums (der sich in Pandemien äußert) spricht für einen starken Schutzmechanismus auf seiten des Erregers, der eine zeitlang die bakterizide Wirksamkeit des Organismus in Schranken hält. Die gewöhnlich 48 Stunden nach der Infektion auftretende steile stenische Fiebersteigerung scheint auf ein Toxin mit der gleichen Inkubationszeit hinzudeuten. Eine Kausaltherapie erscheint von geringer oder gar keiner Bedeutung im Vergleich zu einer kräftigen termischen Reaktion von seiten des Organismus selbst. All dies kann vielleicht in der Richtung auf ein Pyretotoxin als Fieberursache gedeutet werden, jedenfalls in den normalen leicht verlaufenen Fällen¹⁾. Man kann wohl auch in den astenisch verlaufenden Fällen den Fieverlauf auf entsprechende Weise erklären. Doch liegt hier auch eine andere Möglichkeit verborgen: Bei Individuen, deren Reaktionsfähigkeit stark herabgesetzt ist, könnte man daran denken, daß ihnen die Fähigkeit auf Pyretotoxin zu reagieren abgeht, oder daß dieses bei vermindertem Bakterienwachstum so langsam ausgeschieden wird, daß die Dosen, die zur ausgesprochenen termischen Reaktion erforderlich sind, nicht zustandekommen; erst beim Absterben etwas größerer Mengen von Erregern kommt das Endotoxin als termisches Agens zur Wirkung. Und nun erfolgt bei der spät auftretenden, starken termischen Reaktion und der damit verbundenen starken Vermehrung der Bakteriolyse — ein Massenabsterben der Erreger zu deren Entfernung und Unschädlichmachung die phagozytäre Wirksamkeit oft nicht ausreicht. Patient stirbt unter dem Bilde der Septikämie.

Unter diesem Gesichtspunkt läßt sich die Influenza, scheint es geradezu, in folgendezwei — man möchte sagen grundverschiedene Krankheitsformen einteilen: 1. eine leichte katarrhalische Erkrankung mit steiler stenischer Fiebersteigerung hervorgerufen durch ein Pyretotoxin — während für die pyretogene Wirkung des Endotoxins in der Temperaturkurve kaum ein Ausdruck gefunden wird, da es durch eine wirksame Phagozytose ganz oder größtenteils unschädlich gemacht wird. 2. Eine septikämische, fast pestartige Krankheit wesentlich bei Individuen auftretend, deren Reaktionskraft nach jeder Richtung daniederliegt, deren Organismus auf Pyretotoxin wenig oder gar nicht reagiert — sei es auf Grund langsamen Bakterienwachstums, geringer Sekretion von Pyretotoxin oder seiner relativ raschen Ausscheidung aus dem Organismus. Während die

¹⁾ — im Initialstadium.

Phagozytose des Organismus daniederliegt, wird er bei der spät eintretenden — durch das Endotoxin bewirkten — starken termischen Reaktion oftmals zugrunde gehen an den tödlichen Resorptionswirkungen der verschiedenartigen Spaltungsprodukte der abgestorbenen Bakterienmassen.

Es scheint von ungeheurer Bedeutung, den Patienten möglichst rasch und vollkommen zur Ruhe zu bringen.

Man erinnere sich der Bedeutung warmes Getränke, heiße Milch, Kaffee oder Tee mit Zucker, frische Luft, warme trockene Packungen — nicht zum Zweck der Schwitzkur, sondern um dem Organismus die eigene termische Reaktion zu erleichtern. Die Behandlung sollte im ganzen leicht palliativ, schonend sein unter Vermeidung jeglicher Übertreibung. Es scheint, als ob der Organismus bei „normal“ verlaufender Influenza selbst am besten für die Sterilisatio magna sorgt, wenn er sich durch eine kräftige Anfangsreaktion das notwendige kleine Quantum stark abgeschwächter Erreger geschaffen hat.

Zum Schluß möchte ich ein Zitat anführen, das sich in gewisser Weise mit den oben entwickelten Gesichtspunkten deckt, daß Momente, die bis zu einem gewissen Grade das rasche Bakterienwachstum hemmen, eine Vermehrung ihrer Virulenz und Lebensfähigkeit bewirken: „Bei Tierpassagen setzt sich das Virus einem Organismus gegenüber in Verteidigungszustand, woraus folgt, daß das Virus sich anpaßt, d. h. seine Aggressivität in entsprechendem Maße mobilisiert. Im Reagenzglase, wo ihm kein Widerstand entgegentritt, wo es sich nur darum handelt, ihm für Wachstum und Bildung möglichst günstige Bedingungen darzubieten, bleibt die Aggressivitätssteigerung aus, weil die auslösende Ursache fehlt.“ (Th., K. & Th.)

Die bakteriziden Reaktionen des Organismus setzen vermutlich etwas früher ein, als sie mittels der Fieberreaktion an der Temperaturkurve festgestellt werden können. Setzt man die Inkubationszeit der Krankheit gleich der des Pyretotoxins, so erhält man die Temperaturkurven im Stad. increm. als den mittels des Pyretotoxins sich selbst registrierenden Ausdruck des Bakterienwachstums („Anzahl der Lebenden“) im Inkubationsstadiums (auch nach demselben, bis die Resorptionswirkungen des Endotoxins beginnen sich geltend zu machen). Vorläufig scheint folgende Betrachtung zu recht zu bestehen:

In typischen Fällen (s. Pl. B, Typ. a) ist das Wachstumsmaximum der Erreger erreicht, wenn die Reaktion des Organismus einsetzt. Ihre Lebensfähigkeit — Produktion von Pyretotoxin — hört erst mit erreichtem Temperaturmaximum auf — und die geringe Temperaturerhöhung am 4.—6. Tag kann auf der Resorption geringer Endotoxinmengen beruhen die durch Phagozytose noch nicht ganz unschädlich gemacht sind. In atypischen Fällen (Typ b I und III) ist die Reaktion des Organismus bedeutend geringer; entsprechend dem Initialmaximum bei Typ a tritt am 2. Tag nur ein geringes Temperaturmaximum auf, das die Lebensfähigkeit der Erreger nicht unterbindet — ebensowenig wie deren Wachstumszunahme durch die Reaktion des Organismus am Schluß des Inkubationsstadiums zum Stillstand gebracht wird. Am 3.—4. Tag beginnen die Endotoxinwirkungen anscheinend sich geltend zu machen und kumulieren am 5. Tag

zusammen mit den Pyretotoxinwirkungen zu einem Temperaturmaximum von 40° und darüber.

Betrachtet man die Fieberkurven der akuten Exantheme, so wird man auf verschiedene Parallelen mit den 2 Influenzakurven treffen.

Literatur.

1. Aaser, Infektionssygdomme (Nord. laerebok i intern medicin.
2. Laache, Varmeregulering og feber.
3. Gram, Mikrobiologie.
4. Gottschlich, Allgemeine Morphologie und Biologie der pathologischen Mikroorganismen. Kolle und Wassermann, Handb. d. Mikroorg.
5. Königer, Über Fieberbehandlung. Zeitschr. f. Tuberkul. 30.
6. Ehrlich und Morgenroth, Wirkung und Entstehung der aktiven Stoffe im Serum usw. — nach der Seitenkettentheorie. Kolle und Wassermann, Handb. d. Mikroorg.
7. Predöhl, Die Geschichte der Tuberkulose. Brauer, Schröder und Blumenfeld, Handb. d. Tuberkul.
8. Metschnikoff, Die Lehre von den Phagozyten usw. Kolle und Wassermann, Handb. d. Mikroorg.
9. Lexer, Allgemeine Chirurgie.
10. Oppenheimer, Die Bakteriengifte. Kolle und Wassermann, Handb. d. Mikroorg.
11. Turban und Baer, Opsonischer Index und Tuberkulose.
12. Dieselben, Praktische Bedeutung des opsonischen Index.
13. Hahn, Natürliche Immunität. Kolle und Wassermann, Handb. d. Mikroorg.
14. Oluf Thomsen, Martin Kristensen og Fr. Thorborg, Unders. over Influentaens aarsaksforhold.

Außerdem Übersichten v. Hansson und Schönfelder.

Pathologisch-anatomische Demonstration von Prof. Harbitz (Sektionsbefund bei Influenza).