

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Leipzig.
(Direktor: Geh.-Rat v. Strümpell.)

Ueber die klinisch-biologische Bewertung atypischer Zustands- und Fieberbilder bei Infektionskrankheiten.

Von H. Oeller.

I.

Die Bedeutung des individuellen Resistenzgrades für den Krankheitsausfall.

Im Anschluß an Robert Kochs Entdeckungen wurde das praktisch plötzlich angreifbare Problem der Infektionskrankheiten vielfach von zu eng gefaßten ätiologischen Gesichtspunkten betrachtet. Für viele Forscher war mit dem Erregernachweis auch das Wesen der Erkrankung geklärt: die in den Organismus eindringenden und heranwachsenden Mikroorganismen stören zum Teil unter lokaler Schädigung wichtiger Organe, zum Teil unter spezifischer Giftwirkung den Gesamtorganismus, der also allein schon durch das Heranwachsen der körperfremden Eindringlinge krank wird. Für eine kleine besondere Gruppe von Krankheiten mag diese Form der Erklärung auch heute noch größtenteils zutreffen, doch schon verhältnismäßig frühzeitig stellte sich umgekehrt heraus, daß für die überwiegende Mehrzahl der Infektionskrankheiten diese rein bakteriologische Fassung unzureichend war. Unter dem Einfluß der Entdeckungen auf bakteriologischem Gebiete klärten sich zwar in rascher Folge die pathologisch-anatomischen Befunde, und auch der Kliniker konnte eine strenge Abhängigkeit der Erscheinungen vom pathologisch-anatomischen Zustandsbilde feststellen, im Laufe der Zeit ergaben sich aber doch widersprechende Beobachtungen. Die schon von Koch späterhin besonders betonten Ergebnisse, nach denen man die für eine bestimmte Erkrankung spezifischen Erreger mitunter ohne Krankheitserscheinungen auch in den Ex- und Sekreten normaler, völlig gesunder Menschen finden konnte, führten immer

mehr zu der Vorstellung, daß einerseits die Anwesenheit pathogener Keime allein noch nicht die Krankheit bedingt, daß aber andererseits nach Erfüllung der krankheitsauslösenden Voraussetzungen für das klinische und pathologisch-anatomische Zustandsbild nicht allein der Infekt ausschlaggebend sein kann.

Eine individuelle Komponente drängte sich auf Grund der zunehmenden Erfahrung ganz von selbst auf, die unter voller Würdigung der Virulenzschwankung für das symptomlose Ueberwinden des stattgehabten Infekts oder für den Grad der ausbrechenden Krankheit die individuelle Resistenzfähigkeit des menschlichen Organismus mehr und mehr in Rechnung setzte.

Bei einer Reihe von Infektionskrankheiten, speziell beim Typhus, entwickelte sich daraus allmählich eine mehr bakteriologisch-biologische Fassung des Problems, die die krankheitsauslösende Ursache zweifellos im Infekt sah, der verschiedene Krankheitsausfall aber war in der individuell verschiedenen Fähigkeit, sich der Krankheitserreger zu erwehren, begründet. Aus diesen Vorstellungen ergab sich dann weiter, wie nahe verwandt die drei Begriffe: Immunität — Krankheit — Disposition sind. Sie führen aber auf das Gebiet der Ueberempfindlichkeitslehre, auf das an dieser Stelle nicht eingegangen werden soll (cf. Liebermann).

Allmählich hat diese mehr biologische Fassung, für das Typhusgebiet besonders klar von Wolff-Eisner und von Jürgens vertreten, mehr und mehr Eingang gefunden, und heute gebrauchen wir, wengleich jeder von etwas anderen Gesichtspunkten aus, für den Ablauf einer Infektionskrankheit den treffenden Vergleich des zwischen zwei Mächtegruppen längere Zeit unentschieden hin- und herwogenden Kampfes, bis endlich die eine oder die andere Partei unterliegt. Die experimentelle Immunitätsforschung lieferte uns zu diesen Fragen zum mindesten gesicherte Anhaltspunkte, die, für die Klinik verwertbar, zum Beweis von der Richtigkeit der Vorstellungen führen mußten. Aus den zielbewußt durchgeführten Untersuchungen der Pfeifferschen Schule geht, wie namentlich Wolff-Eisner und Friedberger betonen, eindeutig hervor, daß nicht die beim Infekt eingedrungenen und sich vermehrenden Bakterien als solche die Krankheit auslösen, sondern daß Krankheitserscheinungen erst dann auftreten, wenn mit Hilfe der menschlichen Angriffs- und Verteidigungsmittel der Kampf mit den Bakterien beginnt. Bei diesem Kampf geht, wie wir annehmen möchten, eigenes Körperweiß zugrunde, das giftig wirken kann, es gehen auch Bakterien zugrunde. Diese parenterale Bakterienvernichtung haben wir uns als einen fermentativen Prozeß vorzustellen, bei dem aus dem primär relativ ungiftigen Bakterieneiweiß giftig wirkende, ungiftige und wieder giftig wirkende Spaltprodukte entstehen (Schittenhelm und Weichert), bis endlich die Stufe erreicht ist, die im parenteralen Haushalt nicht mehr als „artfremd“ wirkt. Sie wird daher reaktionslos hingenommen und sogar zum Aufbau des körpereigenen Eiweißes verwandt.

In dieser Endotoxintheorie Pfeiffers sind die Voraussetzungen enthalten, die hinreichen, um zu mancher Erklärung von dem Wesen einer Infektionskrankheit zu kommen: Nicht der Lebensprozeß der Bakterien als solcher macht den menschlichen Organismus krank, sondern die während des Kampfes der beiden Mächtegruppen zugrundegehenden beiderseitigen Teilnehmer, Bakterien und Körperzellen, verursachen die Störungen des physiologischen Betriebes. Aus den zerfallenden Bakterien entstehen körperfremde, giftig wirkende, daher krankmachende Spaltprodukte. Die Stärke dieses Kampfes wird einerseits von der Wachstumsenergie der Bakterien (Virulenz) bestimmt, andererseits von der Fähigkeit des menschlichen Organismus, den Eindringlingen Schutzmaßnahmen gegenüberzustellen, die die Bakterienwachstumsenergie einzudämmen (leichte Erkrankungen) bzw. gänzlich herabzusetzen (Immunität) vermögen. Da wir uns aber die parenterale Bakteriolyse als einen fermentativen Vorgang vorzustellen haben, so ist es auch verständlich, daß in hohem Grade quantitativ-qualitative Verhältnisse für den Endeffekt ausschlaggebend sind, und zwar ausschlaggebend nicht nur für den Augenblickserfolg der Bakterienabtötung, sondern auch für die Art des beim Bakterienzerfall jeweils entstehenden Giftes. An Stelle weiterer Ausführungen dazu zwei extreme Beispiele, ähnlich wie sie auch Friedberger und Mita schon bei ihren Fieberstudien gebrauchten:

1. Einem rasch im Organismus sich vermehrenden Bakterienstamm stehen nur schwache Abwehrkräfte gegenüber, die auch nur ganz allmählich unter dem autoimmunisatorisch wirkenden Reiz des Infekts steigerungsfähig sind. In diesem Falle muß sich der geringe Krankheitsschutz auf eine große und größer werdende Bakterienmacht verteilen, daher ist, rein quantitativ beurteilt, die Abtötung der Keime geringer, anderseits bleibt infolge der Schwäche des Abwehrapparates die Bakterieneiweißspaltung bei hoch molekularen, noch relativ spezifisch gebauten und daher relativ spezifisch giftig wirkenden Spaltstufen stehen. Somit kommt es zu subakuten und subchronischen protrahierten Krankheitsbildern, die relativ spezifische Zustandsbilder zeigen.

2. Demgegenüber ein zweiter Fall: Einem gleich virulenten Bakterienstamm würde ein mit sehr zahlreichen, sehr energisch wirkenden Schutzkräften ausgestatteter Organismus gegenüberstehen. Wir können dann unter den normalen Bedingungen einer Spontaninfektion absoluten Krankheitsschutz (Immunität) erwarten, wollen aber als spezielles Beispiel einen Fall annehmen, bei dem es den Bakterien trotz hohen Allgemeinschutzes möglich ist, in besonderen Schutzorten

sich zu siedeln und von hier immer wieder auf dem Blut- oder Lymphwege in den allgemeinen Kreislauf zu gelangen. Beim Kontakt der Bakterien mit den örtlichen oder humoralen Schutzkräften entstehen nun energische Reaktionen, die Bakterien werden fast vollzählig rasch abgetötet, und die dabei aus ihrem Eiweiß entstehenden Gifte werden rasch über die hochmolekularen spezifischen Stufen zu tieferen, vielleicht auch noch giftig, aber andersartig wirkenden unspezifischen Eiweißbausteinen hinweggeführt. Das Resultat ist ein akuter Vergiftungs- und Fieberzustand, dem besondere krankheitsspezifische Eigenschaften fehlen können.

Zwischen diesen Extremen liegen schon rein theoretisch alle möglichen Uebergänge. Die Verschiedenartigkeit der Krankheitserscheinungsformen wird uns weit mehr als bisher verständlich, wenn wir mehr berücksichtigen, daß mit den individuell besonders gesteigerten „bakteriolytischen“ Fähigkeiten auch der Giftbildungs- und Entgiftungsmechanismus der Bakterien ein anderer geworden ist. Gerade mit diesem Problem hat sich die experimentelle Immunitätsforschung in den letzten Jahren besonders beschäftigt.

An einem großen beobachteten Typhusmaterial können wir einige klinische Beiträge geben, die entschieden für die Berechtigung und für die Richtigkeit der mehr energetischen Fassung des Problems „Typhus“ sprechen. Unter Verwertung der Erfahrung beim Typhusschutzgeimpften gewinnt vielleicht schon Bekanntes in kurzer zusammenfassender Darstellung von neuen Gesichtspunkten aus erneutes Interesse.

Betrachtet man vorerst die Erscheinungsformen des Typhus beim Ungeimpften nach großen allgemeinen Richtlinien, dann findet man eine überraschende Abhängigkeit des Krankheitscharakters vom Lebensalter.

Die an sich selten erkrankenden Säuglinge erledigen den Typhusinfekt gewöhnlich als ziemlich leichte akute Erkrankung, die hauptsächlich mit enteritischen Erscheinungen einhergeht und die in wenigen Tagen erledigt sein kann. Die kleinen Kinder können schon schwerere Formen zeigen, doch überwiegen in dieser Altersstufe die leichten und leichtesten Typen, bei denen Zustandsbild, Befund und Fieberkurve — nach der sogenannten klassischen Form beurteilt — oft bis zur Unkenntlichkeit entstellt sind. Auch der bakteriologisch-serologische Beweis gelingt im ganzen wesentlich seltener als bei der typischen Form der Erwachsenen, mitunter wird an Stelle von Leukopenie, ohne daß eine Komplikation vorläge, Leukozytose beobachtet. Vielfach erledigen gerade kleinere Kinder den Typhus spielend und im Sinne des Wortes „ambulatorisch“, und oft genug kann die Diagnose bei völligem Fehlen subjektiver Klagen erst auf Grund geringfügiger Temperaturerhebungen gestellt werden, die, wenn andere Verdachtsmomente vorliegen (Erkrankung der Eltern), erst durch genaue Messungen entdeckt werden. Wir haben gerade in den letzten Jahren wiederholt Typhusfälle bei kleineren Kindern beobachtet, die subfebril (zum Teil mit längeren afebrilen Perioden) verliefen. Diese Fälle stehen oft an der Grenze der klinischen Erkennbarkeit und sind dann nur im Rahmen der Familien-erkrankung sicher zu erfassen.

Bei größeren Kindern findet man ebenfalls noch häufig diese leichten und leichtesten Formen, doch überwiegt schon gegen das Pubertätsalter der Uebergang zur klassischen Form: schwerere Zustandsbilder im Sinne des Status typhosus, typischere Temperaturkurven mit ausgebildeter Continua, auch der Roseolennachweis, Bakteriämie, Leukopenie usw. sind hier weit häufiger im positiven Sinne zu erwarten.

Auf die klassische Form des Typhus, die man bei Erwachsenen am häufigsten beobachtet, braucht hier nicht eingegangen zu werden. Hervorgehoben sei, daß wir in diesen Fällen die Bakterien im Krankheitsbeginn in über 90% aus dem Blute gezüchtet haben, während beim Kindertyphus doch schon eine erhebliche Erschwerung des Nachweises aus dem Blute zutage tritt.

Einen gewissen Abschluß dieser Beobachtungsreihe bilden endlich die protrahierten, „milderer“ Formen des Typhus der alten Leute, dessen relativ schlechte Prognose nach unserer letzten Statistik vielleicht weniger durch die typhöse Erkrankung als solche, als vielmehr durch die häufigen Komplikationen (Pneumonie) bedingt ist.

Noch deutlicher wird die Abhängigkeit der Krankheitsform vom Lebensalter, wenn man die verschiedenen Erscheinungsformen des Typhus bei einer gleichzeitig erkrankten größeren Familie überblickt: der Säugling nicht erkrankt (immun?), obwohl er noch bis vor kurzem von der schwerkranken Mutter gestillt wurde, die kleineren Kinder leicht krank, bei den größeren Kindern abgekürzte Verhältnisse mit schwereren Krankheitsbildern, voll ausgeprägte, zum Teil schwere Formen bei den Erwachsenen.

Diese Beobachtungen bei Erkrankungen ganzer Familien sind gerade deshalb so interessant und in klinisch-biologischer Beziehung so lehrreich, weil wir hier bei der oft erweisbaren Infektion von Individuum zu Individuum als krankheitsauslösende Ursache den gleichen, gleich virulenten Stamm annehmen müssen. Wir haben dann in gewissem Sinne ein uns von der Natur gezeigtes Experiment vor uns: wie verhalten sich die einzelnen Menschenalter bei der Infektion mit dem gleichen Ausgangsmaterial? Dabei müssen wir dann allerdings die nie zu übersehende Lokalisationsfrage unberücksichtigt lassen, die vielleicht auch weit mehr, als bisher angenommen, von individuellen biologischen Verhältnissen abhängig ist.

Bei einem Versuch, die gestellte Frage zu beantworten, sind wir dann in der günstigen Lage, die Beobachtungen an nahe ver-

wandten Individuen machen zu können, bei denen wir, wie schon die alten Kliniker (Griesinger, Wunderlich) lehrten, im Krankheitsverlauf Verwandtschafts- und Gruppenreaktionen in bezug auf Verlaufsähnlichkeit, Fieberähnlichkeit usw. erwarten können. Sehen wir bei gleichem Infekt dennoch so verschiedenartige Bilder, wie uns die vielfältige, fast regelmäßige Beobachtung bei Familienendemieen zeigt, dann werden wir immer und immer wieder darauf hingewiesen, daß für den Grad der ausbrechenden Erkrankung die individuelle Resistenzfähigkeit des einzelnen Organismus ausschlaggebend ist. Nach diesen Beobachtungen kommen auch wir, ähnlich wie schon Jürgens, zu der Vorstellung, daß die Virulenz eines Bakterienstammes, die sich aus der Wachstumsenergie und der Stärke (endo-)toxischer Fernwirkungen zusammensetzt, hauptsächlich bestimmt wird von der Fähigkeit des Makroorganismus, den Eindringlingen bakterienfeindliche und energisch erweißspaltende Schutzstoffe entgegenzustellen. Auf die Frage der Wirkungsstätte dieser „Antikörper“ soll hier nicht eingegangen werden, wir müssen aber auf Grund klinischer und bakteriologischer Beobachtungen sicher weit mehr als bisher neben den humoralen Krankheitschutz auch einen lustigenen, je nach Organ verschiedenen Schutz annehmen.

Noch wesentlich erweitert wird endlich unsere Kenntnis von dem Wesen der typhösen Erkrankungen durch die zahlreichen Beobachtungen bei den erkrankten Schutzgeimpften. Es ist hier nicht der Ort, auf die Frage einzugehen, ob durch die Schutzimpfungen eine tatsächliche Immunität des später sich Infizierenden erzielt werden kann, anerkennen müssen wir heute jedenfalls, daß der Krankheitsverlauf des Typhus unter dem Einfluß der Wirkung der spezifischen Schutzimpfung mitunter außerordentlich mild geworden ist und daß das Krankheitsbild Veränderungen zeigt, die wir beim Ungeimpften in gleicher Weise wenigstens nie zu sehen bekamen. Gerade diese klinischen Erfahrungstatsachen weisen darauf hin, daß der Geimpfte weit besser ausgerüstet dem späteren Infekt gegenübersteht als der Ungeimpfte, und wir müssen deshalb schon rein klinisch eine erhöhte Abwehrfähigkeit, unter bestimmten Bedingungen auch eine erhöhte Abwehrbereitschaft gegenüber der Infektion nach den Schutzimpfungen annehmen. Ob die allgemein beobachtete Krankheitsabschwächung bzw. die relative Immunität mit dem im Serum der Schutzgeimpften vermehrt nachgewiesenen „Antikörpern“ (Agglutininen, Bakteriolysemen) in Zusammenhang gebracht werden darf, sei dahingestellt. Jedenfalls mochten wir diese biologisch gesteigerten Fähigkeiten des Geimpften vorerst nicht mit naheliegenden Bezeichnungen aus der Immunitätslehre belegen, sondern für sie lediglich die klinische Erfahrungstatsache der „Umstimmung“ oder der „erhöhten Abwehrbereitschaft und -fähigkeit“ maßgebend sein lassen.

Und betrachtet man von diesen Gesichtspunkten aus den Typhus bei Schutzgeimpften, also bei Personen, die einen sofort verfügbaren, weit besseren Krankheitschutz besitzen als die Ungeimpften, so ergibt gerade der Vergleich dieser beiden Kategorien von Typhusverlaufsarten untereinander die große Abhängigkeit vom individuellen Resistenzgrade.

Auf die wohl allgemein bekannten, namentlich von Goldscheider und Kroner beschriebenen abgekürzten Verhältnisse beim Typhus der Geimpften braucht kaum eingegangen zu werden, doch sei darauf hingewiesen, daß schon diese klinisch, bakteriologisch und serologisch meist noch relativ leicht erkennbaren Formen unseres Erachtens direkt auf die Abhängigkeit des entstehenden Krankheitsbildes vom jeweiligen biologischen Zustand des Makroorganismus hinweisen. Man beobachtet hier akutere Zustandsbilder, akuterer Beginn, eventuell mit Schüttelfrost, rascheren Fieberablauf mit schlecht ausgeprägter Kontinua, tiefe Fieberremissionen und Intermissionen, selteneren Roseolennachweis und dazu bei oft uncharakteristischen Leukozytenverhältnissen eine relative Erschwerung des bakteriologischen und serologischen Beweises. Wenngleich schon bei dieser Gruppe von typhösen Erkrankungen Schutzgeimpfter Abweichungen vom klassischen Bild gesehen werden, so stellen sie aber praktisch schließlich doch nur Beobachtungen dar, wie wir sie — wenn auch nicht in so markanter Form — auch beim Ungeimpften, namentlich dem Typhus Jugendlicher, in ähnlicher Weise wiederfinden.

Ein weit größeres Interesse beanspruchen die Atypien im strengeren Sinne des Wortes, also all die zahlreichen Fälle, für die der gesamte klinische Beweis nach Fieberkurve, Zustandsbild und bakteriologisch-serologischem Befund sehr erschwert ist. Es gelingt bei ihnen nur in relativ wenigen Fällen, den ätiologischen Beweis absolut sicher zu erbringen, und Einzelfälle können oft nur durch den klinischen Identitätsbeweis oder im Gesamtrahmen der Epidemie richtig gedeutet werden. Aber gerade sie sind für eine exaktere biologische Fassung des Typhusproblems — allem Anschein nach aber auch über dieses spezielle Problem hinaus — von größtem Werte. Denn ebenso sicher, wie heute feststeht, daß der Typhus beim Schutzgeimpften unter relativ atypischen Erscheinungen im Sinne Goldscheiders und Kroners als noch relativ leicht ätiologisch erfassbare Krankheit verlaufen kann, ebenso sicher ist heute, daß wir den Begriff „Typhus“ namentlich beim Schutzgeimpften noch viel weiter stecken müssen als bisher. Unter dem Einfluß des Impfschutzes entsteht sehr häufig eine völlige Änderung des Krankheitsbildes, das auf den ersten Blick wenigstens in nichts mehr an den Typhus erinnert und das, was besonders wichtig ist, auch klinisch nur mehr sehr schwer als Typhus erwiesen werden kann.

Es entstehen dann Krankheitsbilder, die ganz akut einsetzen können mit malariaähnlichen Erscheinungen oder den Symptomen eines schweren Influenzaanfalles, die selten akut beendet werden. Sie gehen häufiger in ein subakutes oder subchronisches Stadium über. Während dieser Zeit wird das Bild von einem rheumatisch-neuralgischen Symptomenkomplex beherrscht, der verschieden starke und verschieden lokalisierte Muskel- (Nacken, Rücken), Glieder- und Knochenschmerzen (Rippenschmerzen, Schenkeinschmerzen, cf. auch Stephan, Queckenstedt), Parästhesien aufweist.

Die Temperaturbewegung¹⁾ dieses subchronischen Stadiums zeigt unter Vorkommen fließender Übergänge im wesentlichen 2 Typen: einen periodisch undulierenden und einen periodisch paroxysmalen Typ. Ein klinischer Unterschied zwischen diesen beiden Formen besteht nur insofern, als die fast dauernd vorhandenen Muskel-, Knochen- und Gelenkschmerzen, Parästhesien sich während der Fieberparoxysmen „aufallsweise“ verschlimmern, während sie bei dem periodisch undulierenden Typ mehr dauernd, an Stärke allerdings auch meist deutlich abhängig von der Fieberbewegung, vorhanden sind. Da die Art des Fiebers dieser beiden Typen von einem 4—6-, meist 5-tägigen Turnus abhängig ist, so entstehen Kurvenbilder, die man praktisch von den variierenden Kurven des sogenannten Fünftagefiebers kaum mehr trennen kann. Ueberdies stimmt das Zustandsbild und der klinische Befund dieser atypischen, erwiesenen Typhen Schutzgeimpfter mit dem des Fünftagefiebers zum Teil völlig überein, sodaß wir uns schon früher für die außerordentlich nahe Verwandtschaft zwischen beiden Erkrankungen entschieden haben. Die naheliegende Identitätsfrage haben wir mangels letzter absoluter Beweise offen gelassen.

Sicher ist heute jedenfalls, daß der Typhus der Schutzgeimpften in einer periodisch undulierenden und periodisch paroxysmalen Form verlaufen kann (cf. auch F. Meyer). Zum richtigen Verständnis der Bedeutung dieser Tatsachen müssen wir in Kürze auf den klinischen, bakteriologisch-serologischen Befund dieser Atypien eingehen.

Vorerst erscheint wichtig, daß das subjektiv schwere Krankheitsgefühl mit dem objektiven, meist leichten Krankheitsindruck und dem mitunter negativen klinischen Befund in der Regel nicht übereinstimmt. Relativ oft findet man die schmerzenden Knochen klopfempfindlich, in etwa 60% ist die derbe Milz etwas, mitunter wie bei Malaria stark vergrößert, Roseolen, Meteorismus fehlen fast immer, sehr häufig haben wir aber zum mindesten eine Andeutung von Typhusungefunden. Das hochrote Gesicht, die feuchte Haut und die Beschleunigung des kräftigen Pulses stehen zu der sonst bei Typhus gewohnten Blässe und Pulsverlangsamung in Widerspruch. Die Diazoreaktion ist meist negativ, die Leukozytenwerte sind uncharakteristisch, jedenfalls haben wir eine ausgesprochene Leukopenie bei diesen völlig atypischen Fällen selten gefunden. Dagegen ergibt sich sehr häufig eine geringe Leukozytose, die auch stärkere Grade erreichen kann (ca. 10—15000 und darüber). Auch wenn eine enteritische Komponente diese Fälle begleitet, sind Typhusbazillen aus dem Stuhl ausnehmend nur ausnahmsweise zu züchten, der Urin erwies sich in allen unseren Fällen als steril. Wichtig ist endlich, daß man gerade bei diesen nach Zustandsbild, klinischem Befund und Fieberkurve völlig atypischen Fällen nur sehr selten (etwa in 8—10%) Typhusbazillen aus dem Blute nachweisen kann, wichtig ist aber weiter die Tatsache, daß bei einer Reihe derartiger Fälle der einwandfreie Typhusbeweis aus dem Blute doch gelingt.

Gerade diese Beobachtung gewinnt gegenüber der sehr leichten Nachweisbarkeit der Bakteriämie bei den klassischen Fällen (über 90%) besondere Bedeutung, namentlich da sie uns direkt darauf hinweist, daß der Schutzgeimpfte Organismus die Entstehung der Bakteriämie zwar wahrscheinlich nicht verhindern kann, daß er aber in der Lage ist, die Bakterien in der Blutbahn prompt abzutöten und so die Folgen der Bakteriämie, die Metastasen, zu verhindern oder zu beschränken.

Überblickt man dann dieses große Material im Gesamtrahmen des Typhusproblems, so sehen wir, wie aus der leicht erkennbaren und leicht erweisbaren klassischen Form des Ungeimpften mit ihren relativ krankheitsspezifischen subjektiven und objektiven Erscheinungen unter bestimmten Voraussetzungen beim Geimpften — also unter dem Einfluß eines experimentell erzeugten hochwertigeren Krankheitschutzes — ein schwer erkennbares, schwer erweisbares, nach Zustandsbild und Kurvenform (für Typhus wenigstens) unspezifisches Krankheitsbild entsteht.

So schließen diese unspezifischen, „influenza“artigen Typhen der Schutzgeimpften die große Kette der typhösen Krankheitsverlaufsarten: von den leichtesten Formen der Kinder mit den angedeutet vorhandenen Erscheinungen im Sinne der toxischen Reizung (Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Leukozytose) kommen wir über zahlreiche Übergänge hinweg zu dem voll ausgeprägten Insuffizienz-zustand der Erwachsenen, dem klassischen Typhus mit seinen Erscheinungen im Sinne der lähmenden Giftwirkung (Status typhosus, Leukopenie), denen sich auf der anderen Seite all die mehr oder weniger ausgesprochenen Atypien unter dem Einfluß der Schutzimpfungen anschließen. Auf diese Weise gelangen wir dann end-

¹⁾ Zur Frage der Temperaturbewegung bei den Atypien des Typhus verweisen wir auf unsere ausführliche Darstellung „Der Typhusverlauf“ usw. Jena 1920.

lich zu unspezifisch gewordenen Zustandsbildern, bei denen uns die durchgreifende Aenderung des allgemeinen Krankheitsbildes und Befundes unseres Erachtens direkt darauf hinweist, daß nicht eine lähmende, sondern eine reizende Giftkomponente im Spiele ist (Reiztyp).

Wenn auch die Krankheitsdauer dieser subchronisch verlaufenden Atypien im ganzen kaum kürzer ist als die bei der klassischen Form der Ungeimpften, so sehen wir doch, daß bei diesen Fällen dem Fortschreiten und der weiteren Verbreitung des Prozesses von vornherein Einhalt geboten ist. Der Organismus hat die Beschränkung und die Abwehr relativ in der Hand, wenn er auch nicht in der Lage ist, die wahrscheinlich in Schutzorten gesiedelten Keime akut und restlos zu vernichten. Den Insuffizienzformen der ungeimpften Erwachsenen möchten wir daher diese atypischen Formen bei Schutzgeimpften, zum Teil auch die atypischen leichtesten Formen der Kinder als Suffizienzformen gegenüberstellen.

Da wir, wie auch F. Meyer, wiederholt afebril verlaufende, ätiologisch erweisbare Typhusfälle Geimpfter gesehen haben, so dürfen wir wohl die berechtigte Frage aufwerfen, ob mit den bisher skizzierten Formen die Erscheinungsarten des Typhus, namentlich bei den Schutzgeimpften, erschöpft sind. Wir sind der festen Ueberzeugung, daß über diese Formen hinaus bis zur absoluten Immunität hin noch Typhusinfektionen mit sich anschließenden leichtesten, unspezifischen Krankheitserscheinungen vorkommen, die ohne wesentliche, unerkant bleibende Temperatursteigerung verlaufen und bei denen der bakteriologische Beweis aus dem Blute höchstens einmal durch Zufall oder vielleicht durch Provokationsmethoden (nach F. Meyer) gelingen könnte.

Bei keiner Infektionskrankheit wird die Abhängigkeit des Krankheitsbildes vom Resistenzgrade des einzelnen Individuums klarer als beim Typhus. Die Erfahrung bei den Schutzgeimpften läßt gerade hier deutlich erkennen, wie unter (experimentell) gesteigerter Resistenz die Abwehr einer später folgenden homologen Infektion in etwas anderen, ungewöhnlichen Bahnen verläuft. Inwieweit wir in diesen klinischen Beobachtungen Analogien zu den experimentell erzeugten anaphylaktischen Zuständen beim eiweißimmunisierten Tier sehen dürfen, muß die weitere Erfahrung und Bearbeitung lehren. Nur zu einer Frage wollen wir dieses Gebiet kurz streifen: wenn wir sehen, wie unter veränderten biologischen Verhältnissen (Schutzimpfungen, jugendliches Alter) aus einer sonst wohl charakterisierten, leicht erweisbaren Erkrankung ein nach allen Richtungen hin unspezifisches, auch bakteriologisch schwer erfaßbares Krankheitsbild entsteht, so müssen wir an die Ergebnisse der Anaphylaxielehre denken, die im Sinne Friedbergers zeigen, daß unter dem Einfluß einer hochwertigen Immunisierung bei der Abwehr der verschiedensten spezifischen Infekte in letzter Linie aus dem zugrundeliegenden Bakterieneiweißmaterial immer wieder ein relativ gleichartiges, ziemlich tief gespaltenes Giftgemisch entsteht, das zur Auslösung besonders spezifischer Erscheinungen nicht mehr befähigt ist. Von diesen Gesichtspunkten aus würden wir es auch verstehen lernen, wie sehr das entstehende Krankheitsbild abhängig ist von der Wertigkeit des dem Organismus verfügbaren Abwehrapparates: spärliche und minderwertige Schutzkräfte können die Weiterverbreitung des Typhusinfekts und die Folgen der von den Mesenterialdrüsen ausgehenden Bakteriämie (Roseolen, Darmulzera) nicht genügend hindern. Diese schon klinisch nachweisbare Insuffizienz der Bakterienvernichtung trifft anscheinend auch für den Giftbildungsmechanismus zu insofern, als die Entgiftung des körpereigenen Bakterieneiweißmaterials nicht genügend durchgeführt werden kann: sie bleibt auf relativ hochwertigen, biologisch noch relativ spezifischen Stufen stehen, die spezifische Krankheitsbilder auslösen. Wir sehen dann klinisch ein Krankheitsbild, bei dem alles mehr oder weniger deutlich auf Erscheinungen im Sinne der Hemmung eingestellt ist.

Dagegen vermag ein funktionell hochwertiger, reichlicher Abwehrapparat die aus den Siedelungsherden und Schutzorten heraus immer wieder entstehende Bakteriämie und mithin auch ihre Folgen in weitem Maße zu beschränken, vielleicht sogar ganz zu verhindern, sodaß es schließlich nur mehr einzelnen, in die Organe noch lebensfähig abgelagerten Keimen gelingen kann, in besonderen Schutzorganen (Drüsen, Knochenmark, cf. auch Stephans Beobachtungen beim Paratyphus) weiter zu wachsen. In solchen Fällen erscheint die Krankheit dann trotz relativ langer Dauer mitunter lokal beschränkt infolge relativer Ueberlegenheit des menschlichen Organismus. Hand in Hand mit der überlegenen humoralen und örtlichen Bakterienvernichtung geht aber ein energischeres Eiweißspaltungsvermögen, sodaß die Entstehung spezifisch wirkender, noch hochmolekularer Giftstufen nur eine ganz flüchtige Erscheinung ist. Infolge der gewährleisteten tiefen Spaltung entstehen nur noch relativ tief abgebaute Spaltprodukte, die nicht mehr zur Auslösung eines spezifischen Krankheitsbildes hinreichen und mehr die „influenza“-ähnlichen Allgemeinerscheinungen der sehr schwer ätiologisch faßbaren „fieberhaften Erkrankung“ bedingen (cf. auch Goldscheider).

Somit vertieft gerade die objektive klinische Beobachtung des Krankheitsverlaufes und Befundes die schon früher angebaute biologische, energetische Fassung des Typhusproblems, die noch mehr als bisher das Wechselspiel der beiden Machtgruppen: Makroorganismus und Mikroorganismus in Rechnung setzt.

Diese Fassung gilt aber anscheinend nicht nur für die Typhus-, Paratyphus- und Kolifektionen, sie scheint auch für die Influenzaerkrankung zuzutreffen, soweit man hier ohne sichere Kenntnis des Erregers urteilen kann. Ähnlich wie beim Typhus beobachteten wir

bei der großen letzten Epidemie die verschiedensten Erscheinungsformen der Erkrankung. Zu einem Vergleich in vorliegendem Sinne können natürlich nur solche Fälle aneinandergerichtet werden, die unkompliziert blieben: So sahen wir Fälle, bei denen der einzelne Influenzaanfall von einer nur kurz dauernden (1–2-tägigen), relativ hohen Fieberbewegung begleitet war, nach Anstieg und Abfall paroxysmalen Charakter zeigte. Bemerkenswerterweise dabei während des Fiebers stark beschleunigter Puls und normale, eher etwas erhöhte Leukozytenwerte. Das Zustandsbild ist bei diesen Fällen subjektiv ziemlich schwer, objektiv relativ leicht, der Befund, abgesehen von den „katarrhalischen“ (toxischen?) Schleimhauterscheinungen, ziemlich gering. Man kann den größten Teil nach der von v. Strümpell gegebenen Einteilung in die Gruppe der neuralgisch-rheumatischen Influenzaformen zusammenfassen, die eventuell noch von gastroenteritischen Erscheinungen begleitet sein können. Wir haben also auch bei dieser Form der Influenza das Bild der toxischen Reizerscheinungen, und der gutartige kurze Krankheitsverlauf weist auf die überlegene Krankheitsabwehr (Suffizienzformen) hin.

Diesen Fällen stehen andere gegenüber, die von vornherein schwer verlaufen: Länger sich hinziehendes, hohes, meist kontinuierliches Fieber mit Pulsverlangsamung (siehe dazu auch Romberg in Merzings Lehrbuch der inneren Medizin, Jena 1905), dazu ausgesprochene Leukopenie (Knochenmarkslähmung). Das Zustandsbild bietet auch hier rheumatisch-neuralgische Erscheinungen, im Vordergrund stehen aber der Kopfschmerz, Apathie, Delirien und allgemeines schweres Krankheitsgefühl. Der Zustand erinnert mitunter oder gleicht sehr häufig dem Status typhosus, und die ausgedehnte Literatur über die typhöse Form der Influenza beweist, daß derartige Krankheitsbilder relativ häufig zur Beobachtung kommen. Nach dem v. Strümpellschen Schema entsprechen diese Fälle der zerebralen Form der Influenza, bei denen nach unserer Auffassung alles auf eine hemmendwirkende Giftkomponente hinweist und bei denen der längere, schwerere Krankheitsverlauf die ursprüngliche Minderwertigkeit (Insuffizienzformen) des menschlichen Abwehrapparates zeigt.

Diese Beobachtungen bei Influenza sind für uns im Rahmen der strengeren biologischen Betrachtungsweise des Problems der Infektionskrankheiten, namentlich in ihrer Gegenüberstellung zum Typhus, außerordentlich wertvoll. Denn wir begegnen ja beim Typhus im wesentlichen denselben Formen, die v. Strümpell für die Influenza aufstellte: Die schwereren Formen des klassischen Typhus sind ein Analogon zu den „zerebralen“ Formen der Influenza, und über eine unendliche Fülle von Zwischenstufen hinweg kommen wir beim Kindertyphus, noch mehr aber bei manchen Arten der Typhen Schutzgeimpfter zu rheumatisch-neuralgischen Formen. Auch die gastroenteritische Form des Typhus, die beim Ungeimpften selten ist, kommt unter dem Einfluß der Schutzimpfungen in einer reinen Form oder kombiniert mit rheumatisch-neuralgischen Erscheinungen nicht allzu selten zur Beobachtung. Auf die große pathogenetische Bedeutung dieser Gastroenteritis typhosa beim Schutzgeimpften haben wir namentlich zur Frage der Bewertung der Gastroenteritis paratyphosa schon an anderer Stelle hingewiesen.

Endlich sei in diesem Zusammenhang noch auf einige einschlägige Beobachtungen bei Streptokokken-Allgemeininfektionen hingewiesen, die sich ebenfalls im Sinne der vertretenen Auffassung diskutieren lassen. Auch hier steht im Vordergrund des Interesses die biologische Fragestellung: Warum entsteht bei dem einen Individuum — annähernd gleiche Lokalisationsverhältnisse und gleiche Bedingungen für die Bakterieneinschwemmung in die Bluthahn natürlich vorausgesetzt — sofort das Bild der schweren Sepsis, während andere Individuen den erwiesenen quantitativ schweren Allgemeininfekt in kurzer Zeit, ja innerhalb weniger Stunden restlos überwinden? Ein genaueres Eingehen auf diese Verhältnisse wäre nur im Rahmen einer Stellungnahme des Klinikers zu den Begriffen „Sepsis“ und „Bakteriämie“ möglich, was später an anderer Stelle geschehen soll. Hier interessiert vorerst das Zustandsbild der kurzdauernden Bakteriämien — oder wie wir sagen möchten: der gutartigen Septikämien (Suffizienzformen) — die im Anschluß an Anginen, Furunkulosen, Abortausräumungen usw. entstehen und rasch ohne Metastasen vorübergehen. Ein besonders typischer Fall unserer Beobachtungsreihe vermittelt den Zusammenhang mit den Beobachtungen bei Typhus und Influenza:

Ein kräftiger, junger Mann wird außerhalb der Influenzaepidemie der Klinik als Influenza überwiesen. Bei der Aufnahme typischer Influenzazustand (Kopf-, Muskel-, Nackenschmerzen) mit den bekannten Schleimhautveränderungen, sodaß auch wir die Diagnose Influenza durchaus für gerechtfertigt gehalten hätten, wäre nicht ein kleiner, aber deutlicher Milztumor und eine Furunkulose geringen Grades in der Glutäalgegend nachweisbar gewesen. Die noch am Aufnahmeabend vorgenommene Blutuntersuchung (Körpertemperatur 40,1) ergab am nächsten Vormittag die Anwesenheit von reichlich hämolytischen Streptokokken im Blut, während die nach diesem Ergebnis sofort angelegte 2. Blutkultur am nächsten Morgen (Körpertemperatur 38,9) bei gleicher Aussaatmenge nur noch wenige gleiche Keime zeigte. Die weitere, 24 Stunden später angefertigte 3. Blutkultur (Körpertemperatur 38,1) blieb steril. Die Krankheit soll akut mit Schüttelfrost eingesetzt haben, Krankenhausaufnahme am Abend des 2. Krankheitstages mit 40° Körpertemperatur, Fieber innerhalb von 3 weiteren Tagen langsam lytisch abfallend.

Derartige kurzdauernde Bakteriämien sind jedem Kliniker und Bakteriologen hinreichend bekannt, und es soll auch hier nicht auf die umstrittene Frage ihrer nosologischen Stellung eingegangen werden. In unserem Zusammenhang scheint wesentlich die Art der Reaktion des Makroorganismus auf die wahrscheinlich einmalige, kurzdauernde Ueberschwemmung der Blutbahn mit Mikroorganismen, also das Zustandsbild sowie Art und Grad der dieser Katastrophe folgenden Erkrankung. Sicher ist jedenfalls, daß auch wir ohne Blutkultur — der differentialdiagnostisch wesentliche Nachweis des Milztumors soll hier unberücksichtigt bleiben — den Fall nach dem für Influenza absolut typischen Zustandsbild nicht hätten ätiologisch genau bestimmen können.

Ohne auf differentialdiagnostische Ueberlegungen eingehen zu wollen, zeigen uns auch derartige Beobachtungen, daß aus einer spezifischen Infektion mit Streptokokken durch besondere individuelle Verhältnisse des Makroorganismus — im zitierten Falle vielleicht durch die ca. 3 Wochen bestehende Streptokokken-Furunkulose autoimmunisatorisch beeinflußt — ein unspezifisches, „influenza“artiges Zustandsbild entsteht. Also auch hier: Rasche Abwehr des Infekts unter Auftreten toxischer, sensibler Reizerscheinungen allgemeiner, unbestimmter Art.

Zweifellos ergibt die genaue klinische Beobachtung noch eine Reihe diagnostisch wichtiger Anhaltspunkte trotz aller Atypien, der Grundton bei diesen (durch eine erhöhte Widerstandskraft des Infizierten) gutartigen Fällen ist immer wieder derselbe: Toxische Reizerscheinungen der verschiedensten Organe und Systeme bei relativer bis absoluter Erschwerung des bakteriologischen Beweises.

Ihnen stehen die typischen, „klassischen“ Fälle gegenüber, bei denen uns das noch relativ markante Zustandsbild (meist im Sinne der Hemmung) auf die Wirkung noch relativ spezifisch gebauter Bakterienleibesgifte hinweist, bei denen aber auch als Folge der Unterlegenheit und Minderwertigkeit des menschlichen Abwehrapparates die Allgemeininfektion und die metastatische bakterielle Organinfektion für den klinischen Nachweis wesentlich erleichtert erscheint. Wir dürfen bei all diesen Betrachtungen nie die Bedeutung der absoluten Bakterienvirulenz außerachtlassen, doch mahnt uns gerade die einheitliche klinische Bewertung der variablen Zustandsbilder bei Infektionskrankheiten vor ihrer Ueberschätzung. Beschränken wir uns auf einige Infektionskrankheiten im engeren Sinne, dann sehen wir, daß für den Endeffekt einer Infektion ausschlaggebend ist die individuell verschiedene Fähigkeit, die Wachstumsenergie der Krankheitskeime in den Organen zu beschränken, die Keime selbst in den Organen und in der Blutbahn abzutöten und die bei ihrem Zerfall entstehenden Leibesgifte schnell in unspezifische, ungiftige Komponenten überzuführen. Wir nähern uns mit dieser Fassung dem Anaphylaxie- bzw. Allergieproblem (Friedberger bzw. v. Pirquet). Zweifellos dürfen wir die Verhältnisse vom eiweißimmunierten, überempfindlich gemachten Tier nicht ohne weiteres auf die spontanen Infektionskrankheiten übertragen, doch zeigt uns gerade die Klinik weitgehende verwandtschaftliche Zusammenhänge zwischen den beiden Problemen: Unter besonders gutem Krankheitschutz beschleunigte und verstärkte Abwehrreaktionen, mit dem Endeffekt unspezifischer akuter Zustandsbilder im Sinne der toxischen Reizung; bei schlechtem oder autoimmunisatorisch erst zu schaffendem Krankheitschutz protrahiertere Verhältnisse mit den klinischen Erscheinungen der Insuffizienz des Makroorganismus: Schwerer, typischerer Vergiftungszustand und erleichterte Erweisbarkeit der Allgemeininfektion.