

**DIE
GRIPPE-PANDEMIE
VON 1918**

VON

W. LEVINTHAL, M. H. KUCZYNSKI UND E. WOLFF

SONDERABDRUCK AUS
ERGEBNISSE DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE UND PATHOLOGISCHENANATOMIE
DES MENSCHEN UND DER TIERE VON O. LUBARSCH UND R. OSTERTAG
XIX. JAHRGANG. II. ABTEILUNG



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH
1921

EPIDEMIOLOGIE, ÄTIOLOGIE, PATHOMORPHOLOGIE UND PATHO- GENESE DER GRIPPE

VON

DR. W. LEVINTHAL, DR. M. H. KUCZYNSKI UND
DR. E. WOLFF IN BERLIN

SONDERABDRUCK AUS
ERGEBNISSE DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE UND PATHOLOGISCHEN ANATOMIE
DES MENSCHEN UND DER TIERE VON O. LUBARSCH UND R. OSTERTAG
XIX. JAHRGANG. II. ABTEILUNG



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH 1921

Nachdruck verboten.

**Das Recht der Übersetzung in alle Sprachen, auch ins Russische und Ungarische,
vorbehalten.**

**ISBN 978-3-662-33364-8 ISBN 978-3-662-33760-8 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-33760-8**

Vorwort.

In Übereinstimmung mit den Herren Herausgebern der „Ergebnisse der allgemeinen Pathologie“ haben wir unsere Aufsätze über die Epidemiologie, Bakteriologie und Pathologie der Influenza vereinigt und als Sonderabdruck dem Buchhandel übergeben, weil wir glauben, dass eine zusammenfassende Behandlung dieses Gegenstandes einem Bedürfnis ärztlicher Kreise entgegenkommt, die heute nur zum geringen Teil imstande sind, die grösseren Handbücher zu studieren. Die Pandemie von 1918 und das in ihrem Verlaufe gewonnene Tatsachenmaterial bildet die Grundlage unserer Darstellung, und wir haben, soweit es uns möglich war, dabei auch den Beobachtungen in anderen Ländern Rechnung getragen. Der Anschluss an die Erfahrungen früherer Zeit, erleichtert durch die meisterlichen Darstellungen von Biermer sowie von Leichtenstern-Sticker, wurde dort, wo es uns notwendig erschien, hergestellt.

Im bakteriologischen Teil wird der Versuch gemacht, das ätiologische Problem von der epidemiologischen Seite her anzugreifen, dialektisch aus den Ablaufsformen der Seuche und den Beobachtungen im Pandemie-Intervall die Eigenschaften eines hypothetischen Grippevirus abzuleiten, mit dem das bakteriologische Tatsachenmaterial in Beziehung gebracht wird. Diese vergleichende Betrachtung führt auf den Pfeifferschen Bazillus als ätiologisches Moment der Influenza.

Den gleichen Standpunkt nimmt auch der pathologische Teil der Arbeit ein, sucht ihn weiter zu begründen und von ihm aus Pathomorphologie zu betreiben, d. h. die formalen Änderungen nicht lediglich zu beschreiben und zu klassifizieren, sondern eine Erklärung ihrer Form und eine Erkenntnis ihrer Bildungsgesetze zu geben. Diesem Streben nach einer pathogenetischen Darstellung musste der Wunsch, das Material zu erschöpfen, untergeordnet werden; vielleicht nicht immer so weitgehend, als uns selbst lieb wäre. „Der Steinhaufen wird nicht dadurch zum Gebäude, dass er alle Jahre um so und so viel höher wird“ (E. Haeckel 1866). Jedenfalls haben wir uns bemüht, das Verständnis des kranken Menschen zum Ziel unserer Betrachtung zu machen.

Berlin, im Februar 1921.

Die Verfasser.

Inhalt.

	Seite
I. Teil: Epidemiologie und Bakteriologie von Walter Levinthal . . .	1
Literatur	2
Einleitung	19
Epidemiologie	21
Der Pfeiffersche Influenzabazillus	29
Züchtung	30
Morphologie und Biologie	38
Befunde von Influenzabazillen bei der Epidemie von 1918—1920	44
Verteilung der Influenzabazillen im Körper. Infektion und Intoxikation	53
Befunde von Influenzabazillen bei Nicht-Influenzkranken. Die ätiologische Bedeutung des Influenzabazillus	67
Immunität und Immunitätsreaktionen	72
Filtrierbares Virus; Tierexperimente	84
Statistik	93
Schlussbetrachtung	96
II. Teil: Pathomorphologie und Pathogenese von Max H. Kuczynski und Erich K. Wolff	101
Einleitung. — Darlegung der Betrachtungsweise	103
Frühepidemische Fälle. — Epidemische Fälle	108
Pathogene Potenzen des Influenzabazillus	112
Nase und Nasennebenhöhlen	114
Mund und Rachen. — Tonsillen	118
Ohren	123
Obere Luftwege	125
Kehlkopf	126
Trachea. — Grosse Bronchien	132
Lymphadenitische Veränderungen im Bereich der oberen Luftwege	139
Mittlere und feinere Bronchien	142
Bronchiektasien	143
Miliare Bronchopneumonie	145
Bronchiolitis	146
Wirkung des Influenzabazillus in den Bronchiolen	148
Folgezustände. — Bronchiolitis obliterans. — Chronische Influenza	151
Ödematös-hämorrhagische Infiltration der Alveolen	157
„Primäre“ und „sekundäre“ Veränderungen	158
Entwicklung der pneumonischen Prozesse	163
Bedeutung der Mischinfektion	164
Früh- und Spätneumonien	165
Pneumonia dissecans	167
Lobärpneumonien	169
Beteiligung der Gefässe am pneumonischen Prozess	171

	Seite
Bakteriämische Zustände. — Sog. chirurgische Komplikationen	173
Karnifikation des Lungengewebes	179
Pathogenese der Lungenveränderungen	179
Spezifität der Lungenveränderungen	195
Mediastinum	201
Pleura	202
Kreislaufapparat	207
Gefäße. — Thrombosen	211
Herz. — Herzmuskel, Endokard, Perikard	217
Magen, Darm	224
Besonderheiten der Grippe im Kindesalter	229
Peritoneum	231
Milz	232
Leber	233
Nieren	235
Ausscheidungsnephritis	235
Glomerulonephritis	236
Nebennieren	243
Männlicher Geschlechtsapparat	244
Weiblicher Geschlechtsapparat	244
Muskulatur	244
Haut	247
Blutbild	249
Knochen und Knochenmark	250
Augen	252
Nervensystem	254
Neuritis und Neuralgie. — Bedeutung der Resistenzverhältnisse	256
Meningitis	258
Enzephale Affektion	261
Purpura cerebri	262
Apoplexie	269
Encephalitis lethargica	270
Myelitis	278
Influenzapsychosen	279
Beziehungen der Grippe zu anderen Krankheiten	280
Tuberkulose. — Typhus. — Malaria. — Diphtherie. — Scharlach. — Keuchhusten. — Erysipel. — Lues. — Diabetes. — Nierenkrankheiten.	281
Grippe und Schwangerschaft	294
Wandel des Krankheitsbildes der Influenza im Laufe der epidemischen Ausbreitungen	295
Schlussbetrachtung	299
Literatur	300

Erster Teil.

**Epidemiologie und
Bakteriologie der Influenza-
pandemie von 1918.**

Von

Walter Levinthal, Berlin.

Literaturverzeichnis.

Die Namen der Autoren sind alphabetisch angeordnet; die beigefügten Zahlen (*Kursiv*) verweisen auf die fortlaufend nummerierten Stellen der Erwähnung im Text.

- Aitoff, Marguerite (Archangel), Quelques observations sur l'étiologie de la maladie espagnole. C. R. Soc. Biolog. 1918. Bd. 81. S. 974. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 166 und Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1920. Bd. 70. S. 377. 197, 232.
- Alexander, Alfred (Berlin), Zur Klinik der epidemischen Grippe (Spanische Krankheit). Med. Klin. 1918. Nr. 42. 131.
- Amelung, W. (Frankfurt a. M.), Grippe und Lungentuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 46. 391.
- v. Angerer (München), Ein filtrierbarer Erreger der Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 46. 447.
- Derselbe, Zur Ätiologie der Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 47. S. 1334. 447 a.
- Derselbe, Diskuss. Ärztlicher Verein München, 6. November 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 46. S. 1305. 447.
- Antoine et Orticoni, A., Note sur une épidémie de grippe. Bull. Acad. méd. Paris 1918. Bd. 80. Ref. Bull. Pasteur 1918. Bd. 16. S. 605. 214.
- Arneth (Münster i. W.), Über Influenza im Felde. Deutsch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 21. 34.
- Derselbe, Beobachtungen bei kruppöser Pneumonie im Felde; Influenzapneumonien. Zeitschr. f. klin. Mediz. 1916. Bd. 82. S. 27.
- Auerbach, Max (Köln), Über den Befund von Influenzabazillen in Tonsillen und Larynx. Zeitschr. f. Hyg. 1904. Bd. 47. S. 259. 19, 359.
- Baar, Viktor (österreich. Südwestfront), Die Influenzaepidemie im Februar 1916. Wien. med. Wochenschr. 1917. S. 298. Ref. Hyg. Rundsch. 1918. Jahrg. 28. S. 373. 37.
- Baerthlein, K. und Thoma, E. (Würzburg), Über Bakteriotherapie (Vakzinetherapie) bei Grippe-Lungenentzündungen. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 20.
- Bahrtdt (Leipzig), Influenzatodesfälle in der Schweiz. Vortrag Medizinische Gesellschaft zu Leipzig, 6. Mai 1919. Med. Klin. 1919. Nr. 24. S. 600. 482.
- Becher, E. (Giessen), Zur Klinik der Influenza von 1918. Med. Klin. 1918. Nr. 41. 105.

- Beck, M. (Berlin), Über die Influenza-Pneumonie. Charité-Annalen 1892. Jahrg. 17. S. 857.
- Derselbe, Influenza. Lubarsch-Ostertag, I. Abteil. 1896. Jahrg. 1. S. 742.
- Derselbe, Influenza. Kolle-Wassermann, I. Aufl. 1903. Bd. III. S. 359. 41.
- Berblinger, W. (Kiel), Komplikationen bei Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 52.
- Derselbe und Emmerich (Kiel), Zur pathologischen Anatomie der Grippe. Vortrag Medizinische Gesellschaft Kiel, 28. November 1918. Med. Klin. 1918. Nr. 52. S. 1280. 150.
- v. Bergmann, G. (Marburg), Die spanische Krankheit ist Influenza vera. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 34. 164, 263.
- Derselbe, Klinisches zur Influenzaepidemie. Vortrag Ärztlicher Verein Marburg, 27. November und 18. Dezember 1918. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 5. S. 140.
- Bernhardt, Georg (Stettin), Zur Ätiologie der Grippe von 1918. Med. Klin. 1918. Nr. 28. 154, 235.
- Bezançon, J. et de Jong, Israels, Caractères bactériologiques des crachats au cours de l'épidémie actuelle dite de grippe. Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris 1905. Ref Bull. Pasteur 1905. Bd. 3. S. 372. 5.
- Bieling, R. (Höchst a. M.), Immunisierungsversuche mit Influenzabazillen. Zeitschr. f. Immun.-Forsch. Orig. 1920. Bd. 29. S. 475. 406.
- Derselbe und Joseph, K., Immunisierungsversuche mit Influenzabazillen. Zeitschr. f. Immun.-Forsch. Orig. 1920. Bd. 29. S. 228. 402, 406b, 424.
- Dieselben, Zur spezifischen Bekämpfung der Grippe. Med. Klin. 1919. Nr. 43. 406a.
- Bieling, R. und Weichbrodt, R., Serologische Untersuchungen bei Grippe und Enzephalitis epidemica. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 43. 336, 418, 423.
- Binder, A. und Prell, Heinrich (Stuttgart), Studien zur Ätiologie der Influenza. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 50 u. 52. 145, 449.
- Bingel (Braunschweig), Über Encephalitis epidemica. Vortrag Ärztlicher Kreisverein Braunschweig, 17. April 1920. Med. Klin. 1920. Nr. 21. S. 565. 329.
- Bittorf, Diskuss. Medizinische Gesellschaft zu Leipzig, 23. Juli 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 44. S. 1227. 11.
- Blake, Francis G. and Cecil, Russel L. (Washington), The production of an acute respiratory disease in monkeys by inoculation with Bacillus influenzae. Journ. of Amer. med. assoc. 1920. S. 170. Ref. Bull. Pasteur 1920. Bd. 18. S. 416. 471.
- Dieselben, Studies on experimental pneumonia. IX. Production in monkeys of an acute respiratory disease resembling influenza by inoculation with Bacillus influenzae. Journ. of exp. med. 1920. Bd. 32. S. 691. 471.
- Dieselben, s. Cecil.
- Bochalli (Heilstätte Lostau bei Magdeburg), Grippe und Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 12. 220, 386.
- Böhm, Aug. (Wien), Diskuss. Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde Wien, 24. Oktober 1918. Med. Klin. 1918. Nr. 48. S. 1197.
- Bonhoff, Heinrich (Marburg), Diskuss. Ärztlicher Verein Marburg, 27. November und 18. Dezember 1918. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 6. S. 168. 165.
- Bordet, Jules et Gengou, O. (Brüssel), Le microbe de la coqueluche. Ann. Pasteur 1906. Bd. 20. S. 731. 81.
- Borst, Max (München), Diskuss. Ärztlicher Verein München, 6. November 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 46. S. 1305.
- Derselbe, Pathologisch-anatomische Beobachtungen zur „spanischen Grippe“ 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 48. 219a.
- Bossert, Otto und Leichtentritt, Bruno (Breslau), Chronische Lungenerkrankungen bei Kindern infolge Influenza. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 7. 395a.
- Bradford, John Rose, Bashford, E. F., Wilson, J. A., Brit. med. Journ. 1919. S. 599. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 696 und Zit. bei Fildes and Mac Intosh (s. dort!). 458

- Brasch, W. (München-Schwabing), Über die influenzaartige Epidemie im Juli 1918. (Vortrag Ärztlicher Verein München, 9. Juli 1918.) Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 30. 108a, 194.
- Braxton Hicks, J. A. and Gray, Elizabeth (Kent, England), An investigation of cases of influenza occurring in the Woolwich district during September, October, November 1918. Lancet 1919. S. 419. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1920. Bd. 70. S. 377. 212b.
- Budapester Universität, Der bakteriologische Charakter der „Spanischen Krankheit“. (Telegr.) Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 31. S. 863. 108, 275.
- Burckhardt, Jean Louis (Basel), Untersuchungen über die Ätiologie der Influenza. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1919. Nr. 23. Ref. Med. Klin. 1919. Nr. 37. S. 985. 180.
- Burger, H. (Gent, Belgien), Myositis nach Influenza. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 7. 422.
- Busse, Otto (Zürich), Zur pathologischen Anatomie der Grippe. Münch. med. Wochenschrift 1919. Nr. 5. 394.
- Cantani jun., Arnold (Neapel), Immunisierungsversuche gegen Influenza. Zeitschr. f. Hyg. 1903. Bd. 42. S. 505. 363, 403.
- Carpano, M. (Rom), Sulla ricerca sulla morfologia e sull'azione patogena de Bacillo di Pfeiffer nella dominante epidemia influenzale in Roma. Ann. d' Igiene 1919. Bd. 29. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 395. 73, 195, 230.
- Cecil, Russel L. and Blake, Francis G. (Washington), Studies on experimental pneumonia. X. Pathology of experimental influenza and of Bacillus influenzae pneumonia in monkeys. Journ. of exp. med. 1920. Bd. 32. S. 719. 471a.
- Chievitz, Ingeborg and Meyer, Adolph H. (Kopenhagen), Eine Methode zur Frühdiagnose des Keuchhustens (Die Hustenaussaatmethode). Münch. med. Wochenschrift 1918. Nr. 27. 69.
- Dieselben, Recherches sur la coqueluche. Ann. Pasteur 1916. Bd. 30. S. 503. 69.
- Citron, Julius (Berlin), Das klinische Bild der spanischen Grippe. (Vortrag Berliner medizinische Gesellschaft, 17. Juli 1918.) Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 33. 132.
- Derselbe, Die Tonsillen als Eingangspforte für Infektionen. Deutsch. med. Wochenschrift 1920. Nr. 13. 377.
- Clemens (Freiburg i. Br.), Die diesjährige Influenzaepidemie in Freiburg i. Br. Münch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 27. 3, 18, 26.
- Clerici, A., Sulla batteriologia dell' influenza. Terapia 1919. Nr. 31. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1919. Bd. 68. S. 434. 195 b.
- Courmont, Paul, Durand, P. et Dufourt, P., Les microbes d'association dans la grippe. C. R. Soc. Biolog. 1918. Bd. 81. S. 950. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 165 und Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1920. Bd. 70. S. 378. 216, 243.
- Creischer, A. (Volksheilstätte Rosbach a. d. Sieg), Grippe und Lungentuberkulose. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 12. 390.
- Crofton, W. M., Cause, prevention and treatment of influenza. Brit. med. Journ. 1919. S. 240. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1920. Bd. 70. S. 376. 212, 416 b, 431a.
- Croix-Rouge (Revue internationale de la—), La Pandémie grippale de 1918—1919. Bull. internat. des soc. de la Croix-Rouge 1920. Jahrg. 2. Nr. 21. S. 1031. 9b, 485a.
- Cruveilhier, Louis, Action du sérum antipneumococcique au cours de la pneumonie et dans les complications de la grippe. Annal. Pasteur 1919. Bd. 33. S. 448. 343.
- Da Cunha, A. M., de Magahaes, O. und da Fonseca, O., Estudos experimentaes sobre a influenza pandemica. Mem. do Institut. Oswaldo Cruz 1918. Bd. 10. S. 174 und S. 103 (Franz. Übersetz.). Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 698. 438b.
- Curschmann, H. (Leipzig), Pneumokokkeninfluenza. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 8. 489.

- Davis, David J. (Chicago), Hemophilic bacilli — their morphology and relation to respiratory pigments. Journ. of infect. dis. 1907. Bd. 4. S. 73. 61.
- Delius, W. und Kolle, W. (Berlin), Untersuchungen über Influenzaimmunität. Zeitschrift f. Hyg. 1897. Bd. 24. S. 327. 74, 401.
- Deusch, Gustav (Rostock), Grippe und Lungentuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 17. 387.
- Deussing, R. (Hamburg-Barmbeck), Über die Bedeutung sekundärer Infektionen für die Erkrankungen der Lunge und Pleura während der Influenzaepidemie 1918. Med. Klin. 1918. Nr. 39. 123.
- Derselbe, Influenza bei Diphtherie und Scharlach. Med. Klin. 1919. Nr. 10. 400.
- Dietrich, A. (Westfront), Pathologisch-anatomische Beobachtungen über Influenza im Felde. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 34. 117, 224, 236, 298.
- Dörbeck, Franz, Die Influenzapandemie des Jahres 1918 (auf Grund von mehr als 300 Veröffentlichungen und eigenen Beobachtungen). Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 26 u. 27.
- Doerr, R. (Wien), Diskuss. Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde Wien, 28. November 1918. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 36. S. 907. 156.
- Dujarric de la Rivière, R., La grippe, est-elle une maladie à virus filtrant? C. R. Acad. Sciences 1918. Bd. 167. S. 606. Ref. Bull. Pasteur 1918. Bd. 16. S. 745. 440.
- Derselbe, Recherches bactériologiques sur l'urine des grippés. C. R. Soc. Biol. 1918. Bd. 81. S. 824. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 169. 217.
- Duval, Charles W. and Harris, Will. H. (New Orleans), The role of the Pfeiffer bacillus in the recent epidemic of influenza. Journ. of infect. dis. 1919. Bd. 25. S. 384. Ref. Bull. Pasteur 1920. Bd. 18. S. 170. 202 a.
- Economio, C. (Wien), Encephalitis lethargica. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 19. 322.
- Derselbe, Grippe-Enzephalitis und Encephalitis lethargica. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 15.
- Derselbe, Ein Fall von chronischer, schubweise verlaufender Encephalitis lethargica (Bemerkungen zur Frage Grippe-Enzephalitis und Encephalitis lethargica. (Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 46.
- Derselbe, Die Encephalitis lethargica-Epidemie 1920 (Hyperkinetisch-myelitische Form). Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 16 u. 17.
- Edelmann, Adolf (Wien), Ein Beitrag zur Diagnose der gastrointestinalen Influenza. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 36. 301.
- Eichhorst, Über den Charakter der gegenwärtigen Grippeepidemie. Schweizerisch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 15. Ref. Med. Klin. 1920. Nr. 22. S. 586. 329 a.
- Elias, Herbert (Wien), Diskuss. Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde Wien, 28. November 1918. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 36. S. 907. 158.
- Embsen (Hamburg), Grippeerfahrungen an der Westfront. Vortrag Ärztlicher Verein Hamburg, 21. Januar 1919. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 16. S. 447. 233.
- Engel, Alexander (Budapest), Die Komplementbindungsreaktion bei der spanischen Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 23. 428 a.
- Englische Influenza-Kommission: s. Influenza committee.
- Englische Untersuchungs-Kommission: s. Medical research committee.
- Erlendsson, Vald. (Frederikshavn), Influenzaepidemien paa Island. Ugeskrift for Läger 1919. S. 683. Ref. Hygien. Rundsch. 1920. Jahrg. 30. S. 426. 484.
- Eyre, J. W. H., and Lowe, E. C. (England), Report upon the autumn influenza epidemic (1918) as it affected the N. Z. E. F. in the united Kingdom. Lancet 1919. S. 553. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 822 und Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1920. Bd. 70. S. 383. 208, 431.
- Falco, Ruiz y und Tapia, M. (Spanien), Contribucion al emocimento de la bacteriologia y especificidad del bacilo de Pfeiffer en la grippe. Bolet. de Inst. nac. de Higiene de Alfonso XIII. 1918. Bd. 14. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 163. 193, 274, 425.

- Federschmidt (Nürnberg), Nürnbergs Grippeepidemie in statistischer Hinsicht. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 13. 383, 475.
- Fejes, Ludwig (Budapest), Die Ätiologie der Influenza. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 24. 445.
- Ferry, N.-S., and Houghton, E.-M., (Park-Davis), Some suggestive experiments with Bacillus influenzae; its toxin and antitoxin. Journ. of Immunol. 1919. Bd. 4. S. 233. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 702. 467.
- Fichtner (Leipzig), Einige Bemerkungen über Influenza und Agglutination bei Influenza-kranken. Deutsch. militärärztl. Zeitschr. 1906. Jahrg. 35. S. 337. 365.
- Fildes, Paul (England), A new medium for the growth of B. influenzae. Brit. Journ. of exper. Pathol. 1920. Bd. 1. S. 129. Ref. Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. III. S. 302. 55 a.
- Fildes, Baker and Thompson (England), Lancet 1918. Zit. bei Fildes and Mac Intosh (s. dort). 211.
- Fildes, Paul and Mac Intosh, James (England), The aetiology of influenza. Brit. Journ. of exper. Pathol. 1920. Bd. 1. S. 119 u. 159. Ref. Ber. üb. d. ges. Physiol. 1920. Bd. III. S. 548. 207, 444, 464, 468.
- Fischer, A. W. (Halle a. S.), Warum sterben an der Grippemischinfektion gerade die kräftigsten Individuen? Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 46.
- Derselbe, Pathologische Anatomie der epidemischen Grippe. Vortrag Verein der Ärzte Halle, 31. Juli 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 46. S. 1303. 113, 287.
- Fischer, Bernh. (Frankfurt a. M.), Demonstrationen zur Influenzaepidemie 1918. Vortrag Ärztlicher Verein Frankfurt a. M., 2. September 1918. Med. Klin. 1918. Nr. 39. S. 975. 141.
- Fleischmann (Berlin), Über die spanische Krankheit. (Vortrag Kriegsärztlicher Abend Berlin, 23. Juli 1918.) Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1918. Bd. 15. S. 425. 380.
- Fleming, A., On some simply prepared culture media for B. influenzae with a note regarding the agglutination reaction of sera from patients suffering from influenza to this bacillus. Lancet 1919. Jan. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1920. Bd. 70. S. 381. 62 a, 416 a.
- Flexner, Simon (New York), Influenzal Meningitis and its serum treatment. Journ. of Americ. med. assoc. 1911. II. Bd. 57. Nr. 1. S. 16. 405 a.
- Florschütz (Gotha), Die Grippeepidemie von 1918 in der Statistik der Lebensversicherung. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 34. 369.
- Fränkel, Ernst (Heidelberg), Bakteriologische Befunde bei Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 51. 115, 238, 245, 285, 286, 290, 312.
- Derselbe, Schmidt's Jahrbücher der ges. Mediz. 1918. Bd. 328. S. 187. 115.
- Fraenkel, Eugen (Hamburg-Eppendorf), Über Erkrankungen der Nasennebenhöhlen bei Influenza. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 4. 59, 67 b, 248.
- Derselbe, Diskuss. Ärztlicher Verein Hamburg, 7. Januar 1919. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 14. S. 391. 120.
- Frey, Egon (Oberitalien), Studien zur Epidemiologie der Influenza 1918. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 52. 234, 378.
- Friedberger, E. (Greifswald), Zur gegenwärtigen Pandemie von influenzaähnlicher Erkrankung. Vortrag Medizinischer Verein Greifswald, 5. Juli 1918. Med. Klin. 1918. Nr. 37. S. 922. 167.
- Derselbe und Konitzer, P. (Greifswald), Zur Ätiologie der derzeitigen Influenza-Pandemie. Med. Klin. 1919. Nr. 5. 168, 437.
- Friedemann, Ulrich (Berlin), Der bakteriologische Charakter der „Spanischen Krankheit“. (Telegr.) Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 28. S. 776. 101.
- Fromme (Düsseldorf), Zur Influenzaepidemie. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 51. 58, 72, 90, 94, 135, 261, 414.
- Fürst, Th. (Deutsche San.-Miss. Bulgarien), Über die Agglutination von Influenza-bazillen durch Krankenserum zur Differentialdiagnose. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 3. 417.

- Gay, F. P. and Harris, D. H., Serum reactions in influenza. Journ. of. inf. dis. 1919. Bd. 25. S. 414. Ref. Bull. Pasteur 1920. Bd. 18. S. 171. 116d.
- Ghon, A. (Prag), Diskuss. Verein Deutscher Ärzte in Prag, 8. Oktober 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 3. S. 71. 160.
- Derselbe und v. Preyss, W. (Wien), Studien zur Biologie des Influenzabazillus. Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. 1902. Bd. 32. S. 90. 54c, 66.
- Gibson, H. Graeme, Bowman, F. B. and Connor, J. I. (Abbeville, Frankreich), A filtrable virus as the cause of the early stage of the present epidemic of influenza. Brit. med. journ. 1918. S. 645. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 162. 446.
- Dieselben, The etiology of influenza. A filtrable virus as the cause, with some notes on the culture of the virus by Noguchi's method. Brit. med. journ. 1919. S. 341. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 394. 446a.
- Gins, H. A. (Berlin), Über die Ausbreitungswege der Spanischen Krankheit. Vortrag Kriegsrätlicher Abend Berlin, 23. Juli 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918 Nr. 31. S. 860. 12, 188.
- Glaessner, Karl (Italien. Front), Beobachtungen bei der Grippepneumonie. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 8. 376.
- Goedel (Graz), Zur pathologischen Anatomie der Grippe 1918. Vortrag Verein der Ärzte in Steiermark, 20. Februar 1920. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 16. S. 470. 189.
- Goldschmid (Frankfurt a. M.), Anatomische Befunde bei der Influenzaepidemie im Sommer 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 40. 142.
- Gotschlich, E. (Giessen), Über Werden und Vergehen von Infektionskrankheiten. (Vortrag, 29. Mai 1918.) Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 22. 44.
- Derselbe, Der bakteriologische Charakter der „Spanischen Krankheit“. (Telegr.) Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 30. S. 831. 104.
- Gottstein, A. (Berlin-Charlottenburg), Zur Grippeepidemie. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 41. 384.
- Grabisch, A. (Kiel), Zur Frage, warum an der Grippeinfektion gerade die kräftigsten Individuen sterben. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 9.
- Graetz, Fr. (Hamburg-Barmbeck), Ätiologie der Influenza von 1918. Vortrag Ärztlicher Verein Hamburg, 10. Dezember 1918. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 7. S. 199. 124.
- Derselbe, Bakteriologisch-ätiologische Studien bei der Influenzaepidemie von 1918. Zeitschr. f. Hyg. 1919. Bd. 88. S. 434. 311.
- Grasmann, K. (Westfront), Über die Grippeepidemie an der Front in den Sommermonaten 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 51. 477.
- Grassberger, Roland (Wien), Beiträge zur Bakteriologie der Influenza. Zeitschr. f. Hyg. 1897. Bd. 25. S. 453. 54.
- Derselbe, Zur Frage der Scheinfädenbildung in Influenzazulturen. Zentralbl. f. Bakter. I. 1898. Bd. 23. S. 353. 53, 66b, 75.
- Grau, H. (Honnef-Rheinland), Beobachtungen zur Influenzafrage. Münch. med. Wochenschrift 1918. Nr. 49. 36.
- Gröger, Victor (Teschen-Schlesien), Erfahrungen und Beobachtungen bei der Grippe 1918. Med. Klin. 1919. Nr. 30. 96, 175, 305, 309.
- v. Gruber, Max (München), Der bakteriologische Charakter der „Spanischen Krankheit“. (Telegr.) Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 28. S. 775. 100.
- Gruber, G. B. und Schädel, A. (Mainz), Zur pathologischen Anatomie und zur Bakteriologie der influenzaartigen Epidemie im Juli 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 33. 32, 143.
- Guggenheim, Robert (Heilstätte Barmelweid-Aargau), Über Influenza bei Tuberkulösen. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 1920. Bd. 44. S. 237. 392.
- Guth, Ernst (Kladno-Böhmen), Beobachtung bei 1300 Fällen epidemischer Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 6. 15.
- Häberlin (Zürich), Brief aus Zürich. Med. Klin. 1918. Nr. 36. S. 897. 479.

- Hall, H. E. (Kopenhagen), Bidrag til Spørgsmaalet om Immunitet efter Influenza. Ugeskrift f. Læger 1920. S. 317 und 433. Ref. Hyg. Rundsch. 1920. Jahrg. 30. S. 725. 370.
- Hannemann, Ernst (Greifswald), Anatomische Befunde bei Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 9. 485 b.
- Hansen, C. A. (Nysted auf Laaland), Jagtagelser fra Influenzapandemien 1918. Ugeskrift f. Læger 1919. S. 551. Ref. Hyg. Rundsch. 1920. Jahrg. 30. S. 425. 97, 483.
- Hart, Carl (Berlin-Schöneberg), Die pathologische Anatomie und Bakteriologie der Influenzaepidemie 1918. Sammelreferat. Med. Klin. 1918. Nr. 40 u. 41.
- Hayek, Hermann (Heilstätte Mentelberg b. Innsbruck), Studie zur Influenzaepidemie und ihrer Beziehung zum Verlauf der Tuberkulose. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 8. 389.
- Herzog, Georg (Leipzig), Zur Bakteriologie der Influenza. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 5. 138, 253.
- Hesse, Walter (Halle a. S.), Die sogenannte „Spanische Krankheit“. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 30. 112.
- Hildebrandt, Wilh. (Gent-Belgien), Influenza-Myositis. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 45. Feldärztl. Beilage. 421.
- Derselbe (Freiburg i. Br.), Influenza-Myositis als Hauptidee von Influenzarezidiven. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 20.
- Derselbe, Blutuntersuchungen bei Influenza. Vortrag Freiburger Medizinische Gesellschaft, 22. Juli 1919. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 40. S. 1120. 38 a.
- Derselbe, Über chronische Grippe (Influenza). Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 35. 9.
- Hirschbruch (Metz), Über die ansteckende Lungenentzündung (Spanische Krankheit). Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 34. 171.
- v. Hoesslin, Heinrich (Germersheim), Bemerkungen zum bakteriologischen und klinischen Charakter der diesjährigen Grippe-Epidemie. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 41. 10, 147, 284, 291.
- Hoffmann, A. und Keuper, E. (Düsseldorf), Zur Influenzaepidemie. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 4. 372.
- Hohlweg, H. (Duisburg), Zur Pathologie und Therapie der Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 5.
- Hoppe-Seyler, G. (Kiel), Zum Krankheitsbild und zur Behandlung der Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 3. 368.
- Horst, M. D. en Doorenbos, W. (Leyden), Ondezoek naar de aanwezigheid van het Bacterium influenzae Pfeiffer bij lijders aan Spaansche Griep. Tijdschr. Vergelijk. Geneesk., Gesondh. en Paras. en Infectieziekten. Ref. Bull. Pasteur 1920. Bd. 18. S. 169. 213 b, 416 c.
- Hübschmann, Paul (Leipzig), Über Influenza-Bronchiolitis und Influenza-Meningitis. Vortrag Medizinische Gesellschaft Leipzig, 7. Juli 1914. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 31. S. 1763. 31.
- Derselbe, Über Influenza. Nach Untersuchungen an der Leiche. Münch. med. Wochenschrift 1915. Nr. 32. 80.
- Derselbe, Über die derzeitige Influenza und ihre Komplikation. Münch. med. Wochenschrift 1918. Nr. 44. 23, 137, 342.
- Hundeshagen, Karl (Strassburg-Els.), Zur Züchtung des Influenzabazillus. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 43. 30, 65.
- Huntoon, F. M. and Hannum, S. (Glenolden, Pennsylv.), The role of bazillus influenzae in clinical influenza. Journ. of Immunol. 1919. S. 167. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 701. 469.
- Hunziker, H., und Jenny, O. H. (Basel), Die Influenzaepidemie in Basel vom Juni 1918 bis Juni 1919. Statist. Jahresübers. üb. d. Bevölkerungsbewegung im Kanton Basel-Stadt 1918. 8. Jahrg. Basel, Frehner 1920. 476.

- Influenza committee of the advisory board to the D.G.M.S. France.
A report on the influenza epidemic in the british armies in France 1918. Brit. med. Journ. 1918. S. 505. Ref. Bull. Pasteur 1918. Bd. 16. S. 744. 206, 257, 318, 416.
- Jacobsohn (Bukarest), Septicémie expérimentale par le coccobacille de Pfeiffer. C. R. Soc. Biologie 1901. S. 553. 231 a.
- Jaffé, Hermann R. (Wien), Zur pathologischen Anatomie der Influenza. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 45. 157.
- Jaffé, Rudolf (Frankfurt a. M.), Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Encephalitis lethargica, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Stellung zur Grippe-Enzephalitis. Med. Klin. 1920. Nr. 39. 323.
- Jaksch-Wartenhorst, R. (Prag), Über Encephalitis epidemica. Vortrag 32. Kongress für innere Medizin in Dresden, 21. April 1920. Med. Klin. 1920. Nr. 21. S. 563. 338.
- Derselbe, Über Grippe und Encephalitis. Med. Klin. 1920. Nr. 23. 371, 481.
- Jehle, L., Über die Rolle der Influenza als Mischinfektion bei den exanthematischen Erkrankungen und das Vorkommen von Influenzabazillen im Blut. Zeitschr. f. Heilkunde 1901. Bd. 2. H. 5. Ref. Baumgartens Jahresber. 1901. Jahrg. 17. S. 200. (206). 358.
- Jochmann, Georg (Berlin), Influenza. Lubarsch-Ostertag I. Abt. 1909. Jahrg. 13. S. 107. 355.
- Derselbe und Krause, Paul (Hamburg-Eppendorf), Zur Ätiologie des Keuchhustens. Zeitschr. f. Hyg. 1901. Bd. 36. S. 193. 356.
- Derselbe und Moltrecht (Hamburg-Eppendorf), 20 Fälle von Bronchopneumonie bei Keuchhustenkindern, hervorgerufen durch ein influenzaähnliches Stäbchen: Bacillus pertussis Eppendorf. Beiträge zur Ätiologie des Keuchhustens. Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. 1903. Bd. 34. S. 15. 356 a.
- Jordan, Edwin O. (Chicago), Observations on the bacteriology of influenza, Journ. of infect. dis. 1919. Bd. 26. S. 28. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 700. 200.
- Derselbe, Journ. of Amer. med. assoc. 1919. Bd. 72. S. 1542. Zit. bei Rivers (s. dort!). 86 a.
- Kahler, Hermann (österreich. Südwestfront), Erfahrungen über die „Spanische Krankheit“ (Influenza). Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 41. 187.
- Kayser-Petersen, J. E. (Warna, Bulgarien), Zur Epidemiologie der Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 25. 480 a.
- Derselbe (Frankfurt a. M.), Über Enzephalomyelitis bei Grippe. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 27. 326.
- Kieffer, Otto (Mannheim), Tuberkulose und Grippe. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. 1920. Bd. 43. S. 204. 385.
- Kikuchi (Japan), Über die experimentelle Virulenzsteigerung des Influenzabazillus. Nippon-Eiseigakkwai-Zasshi Bd. 3. H. 1. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1909. Bd. 43. S. 292. 466.
- Kimmerle (Feldlaz. des Westens), Einige Beobachtungen bei der Grippe. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Imm.-Forsch. 1918. Bd. 6. S. 323. 40 a.
- Kirchner, M. (Hannover), Bakteriologische Untersuchungen über Influenza. Zeitschr. f. Hyg. 1890. Bd. 9. S. 528. 49.
- Kisskalt (Kiel), Zur Ätiologie der Grippe. Vortrag Medizinische Gesellschaft Kiel, 28. November 1918. Med. Klin. 1918. Bd. 52. S. 1280. 149.
- Kitasato, S. (Berlin), Über den Influenza-Bacillus und sein Kulturverfahren. (Vortrag Gesellschaft der Charité-Ärzte Berlin, 7. Januar 1892.) Deutsch. med. Wochenschr. 1892. Nr. 2. 47, 68.
- Klemperer, Paul (Feldlaborator. Nr. 53 der österreich. 10. Armee), Diphtheritische Entzündung der Luftwege, hervorgerufen durch Influenzabazillen. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 34. 181, 252, 267.
- Klieneberger, C. (Zittau i. Sa.), Die Klinik der Influenza. Vortrag Ärztlicher Bezirksverein Zittau i. Sa., 12. Dezember 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 2. S. 47. 166.

- Knöpfelmacher, W. (Wien), Diskuss. Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde Wien, 24. Oktober 1918. Med. Klin. 1918. Nr. 49. S. 1221. 381.
- Koenig, Die Grippeepidemie im Regierungsbezirk Arnberg (Herbst 1918). Veröffentlichungen aus dem Gebiete der Medizinalverwaltung 1920. Bd. 10. H. 6. S. 445. 397, 472.
- Koepchen, Alex (Bonn), Symptomatologie der influenzaähnlichen, sogenannten Spanischen Krankheit. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 34.
- Derselbe, Über die sog. „Spanische Krankheit“, insbesondere ihre Ätiologie und Komplikationen von seiten des Respirationstraktus. Zentralbl. f. inn. Med. 1918. Nr. 46. S. 737.
- Kolle, W. (Frankfurt a. M.), Der bakteriologische Charakter der „Spanischen Krankheit“. (Telegr.) Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 29. S. 808. 102.
- Kolmer, John A., Trist, Mary E. and Yagle, Elizabeth, Serum studies on the etiology of influenza. Journ. of infect. dis. 1919. Bd. 24. S. 583. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 700. 426.
- Koopmann, H. (Hamburg-Barmbeck), Die pathologische Anatomie der Influenza 1918/19. Virchow's Archiv 1920. B. 228. S. 319.
- Korach, S. (Hamburg), Zur Pathologie der Influenza 1918/19 im Vergleich mit der Epidemie 1889/90. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 10. 375.
- Korbsch, R. (im Felde), Weitere Befunde von Influenzabazillen bei der diesjährigen Grippeepidemie. Med. Klin. 1918. Nr. 44. 163, 283, 413.
- Derselbe, Zur Bakteriologie der Influenzaepidemie. Med. Klin. 1919. Nr. 3. 163a, 250, 413.
- Kossel, H. (Heidelberg), Bemerkungen und Demonstrationen zur gegenwärtigen Influenzaepidemie. Vortrag Naturhistorisch-medizinischer Verein Heidelberg, 16. Juli 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 32. S. 890. 42, 114.
- Kraus, R. y Kantor, L. (Buenos Aires), Estudios sobre la epidemia de influenza (1918). Revist. d. Institut. bacteriol. d. Departim. nacion. de Hygiene 1919. Bd. 2. S. 59. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1920. Bd. 70. S. 373. 197a, 275a.
- Kristensen (Kopenhagen), Über das Vorkommen von Pfeifferschen Bazillen bei Influenza. Hospitalstidende 1919. Nr. 26 u. 27. Ref. Med. Klin. 1919. Nr. 33. S. 829. 196.
- Kronberger, Hans (Heilstätte Davos). Zur Hämatologie und Bakteriologie der Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 9. 456.
- Kroner, Karl, Über influenzaähnliche Erkrankungen. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 27.
- Kruse, W. (Bonn), Zur Ätiologie und Diagnose der Influenza. Deutsch. med. Wochenschrift 1894. Nr. 24. 7.
- Derselbe (Leipzig), Die Erreger von Husten und Schnupfen. Münch. med. Wochenschrift 1914. Nr. 28. 6, 433a.
- Derselbe, Diskuss. Medizinische Gesellschaft Leipzig, 7. Juli 1914. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 31. S. 1764. 7a, 433.
- Derselbe, Diskuss. Medizinische Gesellschaft Leipzig, 23. Juli 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 44. S. 1228. 135a, 436.
- Derselbe, Diskuss. VIII. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Jena, 9. September 1920. Erscheint Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. 99a.
- Lampe, R. (Dresden), Über die „Spanische Grippe“. Med. Klin. 1918. Nr. 35. 140.
- Latapie, A. (Inst. Pasteur), Contribution à l'étude du bacille de Pfeiffer. C. R. Soc. Biologie 1918. Bd. 71. Ref. Bull. Pasteur 1918. Bd. 16. S. 745. 91, 404.
- Leichtentritt, Bruno (Breslau), Bakteriologische Befunde bei der Influenzaepidemie. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 51. 79, 169, 259, 277, 288, 294, 408.
- Derselbe, Diskuss. Medizinische Sektion der schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur zu Breslau, 29. November 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 6. S. 141. 169a, 251.

- Leishman, William B., The results of protective inoculation against influenza. Lancet 1920. Bd. 198. S. 366 und Brit. med. Journ. 1920. S. 214. Ref. Bull. Pasteur 1920. Bd. 18. S. 459. 430a.
- Leitner, Philipp (Isonzo-Armee), Über die Ätiologie, Symptomatologie und Therapie der pandemischen Influenza (Spanische Grippe). Wien. klin. Wochenschr. 1918 Nr. 43. 188.
- Lemierre, Raymond (Paris), Bull. de l'Acad. de méd. Paris 1918. Bd. 80. S. 317. Zit. bei K. F. Meyer (s. dort!). 15a.
- Lemke, Die Grippeepidemie des Jahres 1918 im Regierungsbezirk Oppeln. Veröffentlichungen aus dem Gebiete der Medizinalverwaltung 1920. Bd. 10. H. 6. S. 463. 398, 473.
- Leschke, Erich (Berlin), Untersuchungen zur Ätiologie der Grippe (Vortrag Berliner medizinische Gesellschaft, 27. November 1918). Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 1. 448.
- Levinthal, Walter (Gent, Belgien), Bakteriologische und serologische Influenzastudien. Zeitschr. f. Hyg. 1918. Bd. 86. S. 1. 38, 51, 54d, 56, 77, 84, 366, 420.
- Derselbe, Neue bakteriologische und serologische Untersuchungsmethoden bei Influenza. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 30. 56a.
- Derselbe (Berlin), Diskuss. Berliner Mikrobiologische Gesellschaft, 7. Juni 1920. Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 2. S. 38. 117a, 273.
- Derselbe, Diskuss. VIII. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Jena 9. September 1920. Erscheint Zentralbl. f. Bakt. I. Orig. 72a.
- Derselbe, Noch unveröffentlichte Untersuchungen. Erscheint Zeitschr. f. Hyg. 240, 289, 337a, 349, 427, 432a.
- Lister, F. S. (Johannisburg, Transvaal), The bacteriology of epidemic influenza on the Witwatersrand. Public. of the South African Inst. for Med. Res. 1919. Nr. 12. Ref. Bull. Pasteur 1920. Bd. 18. S. 168. 213a.
- Derselbe and Taylor, E. (Südafrika), Experimental investigations of epidemic influenza at Durban. Public. of the South African Inst. for Med. Res. 1919. Nr. 12. Ref. Bull. Pasteur 1920. Bd. 18. S. 168. 441, 461.
- Löwenfeld, Wolfgang (Ostgalizien), Pathologisch-anatomische und bakteriologische Befunde bei spanischer Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 48. 185, 255, 270.
- Loewenhardt, Felix E. R. (Breslau), Bakteriologische Befunde bei Influenza. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 29. 170, 276, 320, 348.
- Derselbe, Zur Ätiologie der Influenza. Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. 1920. Bd. 85. S. 81. 480b.
- Loewenthal, Waldemar (Berlin), Bakteriologische Untersuchungen bei der diesjährigen Grippeepidemie. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 49. 56c, 70, 128, 415.
- Derselbe, (Bern), Bakteriologischer Befund bei Encephalitis lethargica. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 11. 337.
- Lubarsch, O. (Berlin), Die anatomischen Befunde von 14 tödlich verlaufenen Fällen von Grippe. Vortrag Berliner medizinische Gesellschaft, 17. Juli 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 32. S. 768. 116, 225.
- Mager, Wilhelm (Brünn), Über Grippé. (Vortrag Ärztlicher Verein Brünn, 9. Dez. 1918). Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 4. 191, 221, 271.
- Mahlo, (Hamburg), Diskuss. Ärztlicher Verein Hamburg, 7. Januar 1919. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 14. S. 391. 122.
- Mandelbaum, M. (München-Schwabing), Epidemiologische und bakteriologische Untersuchungen über die pandemische Influenza. (Vortrag Ärztlicher Verein München, 9. Juli 1918). Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 30. 109.
- Derselbe, Über pandemische Influenza. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1920. Oktoberheft. S. 7. 222, 487.
- Manteufel, P. (Berlin-Dahlem), Bakteriologischer Befund bei der Leichenuntersuchung eines Falles von Encephalitis lethargica. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 39. 335.

- Marchand, F. mit Herzog, Georg (Leipzig), Über die pathologisch-anatomischen Befunde bei der diesjährigen Influenzaepidemie. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 5. 393.
- Marcus, Henry (Stockholm), Die Influenzaepidemie und das Nervensystem. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 48. 328.
- Martin, Zit. bei Fildes and Mac Intosh (s. dort!). 210.
- Materna, A. und Penecke, R. (Troppau), Zur Ätiologie der Grippe 1918. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 46. 190, 256.
- Matthews, Zit. bei Fildes and Mac Intosh (s. dort!). 209.
- Medalia, (Amerika), Bost. med. and surg. Journ. 1919. Zit. bei Fildes and Mac Intosh (s. dort!). 201.
- Medical Research Committee (Abbeville, Frankreich), Studies of influenza in hospitals of the British armies in France 1918. Spec. report ser. Nr. 36. 1919. Ref. Bull. Pasteur 1919. Nr. 17. S. 696. 204, 272, 280.
- ~~Mellon, Ralph R., The cycles of the bacteria and their possible relation to patho-
logy. Amer. journ. of the med. scienc. 1920. Bd. 159. S. 874. Ref. Ber. üb. d. ges.
Physiol. 1920. Bd. III. S. 298. 452b.~~
- Messerschmidt, Th. (Hannover), Das Vorkommen der Pfeifferschen Influenza-
bazillen und ihre färberischen Eigenschaften. Deutsch. med. Wochenschr. 1920.
Nr. 37. 83, 347.
- Derselbe, Hundeshagen, K. und Scheer, K. (Strassburg, Els.), Untersuchungen
über die Influenzaepidemie 1918. Zeitschr. f. Hyg. 1919. Bd. 88. S. 552. 56b, 64,
85, 134, 292, 304, 313.
- Meunier, H. (Südwest-Frankreich), Microbiologie de la grippe. Bull. Acad. Méd. 1919.
S. 51. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 167. 218.
- Meyer, Fritz (Berlin), Die Behandlung der Grippepneumonie. Deutsch. med.
Wochenschr. 1919. Nr. 7. 130.
- Derselbe, Diskuss. Berliner medizinische Gesellschaft, 10. März 1920. Berl. klin.
Wochenschr. 1920. Nr. 14. S. 329. 8.
- Meyer, K. F. (Kalifornien), A review of our knowledge concerning the etiology of
influenza. The California State Journ. of medic. 1919. Bd. 17. S. 216. 379.
- Meyer, Oskar und Bernhardt, Georg (Stettin), Zur Pathologie der Grippe von
1918. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 33. 152.
- Michaelis, Leonor, Diskuss. Berliner medizinische Gesellschaft, 30. Oktober 1918.
Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 47. S. 1133. 129.
- Micheli, F. e Satta, G. (Turin), Sull' attuale epidemia. Arch. p. le scienze med. 1918.
Bd. 42. Nr. 1—2. Ref. Zentralbl. f. Bakt. I. Refer. 1920. Bd. 69. S. 305. 195a, 438a.
- Miloslavich, Eduard (Belgrad), Zur pathologischen Anatomie der akuten Influenza.
Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. Bd. 22. H. 3. 183, 239, 246, 299, 307, 317.
- Mitterstiller, Sepp (Innsbruck), Chirurgische Erkrankungen nach Grippe. (Vortrag
Wissenschaftliche Ärzte-Gesellschaft zu Innsbruck, 27. Juni 1919). Wien. klin.
Wochenschr. 1919. Nr. 47. 303, 306a.
- Möller, V. Fr. (Kopenhagen), Immunitet efter Influenza. Ugeskrift f. Læger 1920.
S. 356. Ref. Hyg. Rundsch. 1920. Jahrg. 30. S. 724. 370a.
- Möllers, Bernhard (Berlin), Was hat uns die letzte Grippeepidemie gelehrt? Berl.
klin. Wochenschr. 1919. Nr. 46.
- Moreschi, C. (Sassari), Sulla filtrabilità del virus influenzale. Policlinico (Sez. med.).
1919. 438.
- Müller, Eduard (Marburg), Zur Klinik der Influenza. Bericht über Eigenbeobachtungen
bei der diesjährigen Herbstepidemie in Marburg und Umgebung. Vortrag Ärztlicher
Verein Marburg, 27. Nov. 1918. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 5. S. 141. 233a.
- Muir, R. and Wilson, C. H. (Glasgow), Observation on influenza and its compli-
cations. Brit. med. Journ. 1919. S. 3. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1920. Bd. 70.
S. 375. 212c.

- Munro, W. T., Some bacteriological findings in epidemic influenza. Brit med. Journ. 1919. S. 338. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1920. Bd. 70. S. 376. 212 a.
- Nager, F. R. (Zürich), Influenzatabtheit. Vortrag XXII. Versammlung der Deutschen otologischen Gesellschaft. Stuttgart, 9. und 10. Mai 1913. Deutsch. med. Wochenschrift 1913. Nr. 26. S. 1288. 321.
- Negrette, J. V. (Buenos Aires), Investigaciones del bacilo de Pfeiffer en el aire. Revist. d. Instit. bacteriol. d. Departim. nacion. de Higiene 1919. Bd. 2. S. 86. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1920. Bd. 70, S. 374. 72 b, 98 a, 197 b.
- Netter, Arnold (Paris), L'encéphalite léthargique épidémique. Bull. de l'Acad. de méd. 1918 (Mai). S. 337. Réf. Off. internat. d'hyg. publ. 1918. Bd. 10. S. 830. 332 a.
- Neuburger (Berlin), Zum Krankheitsbild der Influenza. Deutsch. militärärztl. Zeitschrift 1903. Jahrg. 32. S. 228. 27 a.
- Neufeld, F. (Berlin), Zur Frage des Influenzaerregers. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 35. 17, 43, 345.
- ~~Derselbe und Papanarku, F. (Berlin), Zur Bakteriologie der diesjährigen influenza Epidemie. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 43. 126, 258.~~
- Dieselben, Zur Ätiologie und Epidemiologie der Grippe. (Vortrag Berliner medizinische Gesellschaft, 30. Oktober 1918). Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 1. 55, 98, 237, 212, 241, 293, 352, 411.
- Newsholm, A. (London), Discussion of influenza (mit zahlreichen Diskussionsrednern). Proc. of the Royal soc. of medic. 1919. Bd. 12. S. 1. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1920. Bd. 69. S. 311 12. 213.
- Nicolle, Charles et Lebailly, Charles (Tunis), Recherches expérimentales sur la grippe. Annal. Pasteur 1919. Bd. 33. S. 395. 443.
- Niemann, (Säuglingsheim Berlin-Halensee), Grippe und Keuchhusten. (Vortrag Berliner medizinische Gesellschaft, 4. Juni 1919). Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 33.
- Derselbe und Foth, Käthe (Berlin-Halensee), Epidemische Grippe im Säuglingsalter. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 27. 395.
- Oberndorfer (München-Schwabing), Über die pathologische Anatomie der influenzaartigen Epidemie im Juli 1918. (Vortrag Ärztlicher Verein München, 9. Juli 1918). Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 30. 108 b, 219 b.
- Odaira (Breslau), Beiträge zur Kenntnis der hämoglobinophilen Bazillen, mit besonderer Berücksichtigung des Bordetschen Bazillus. Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. 1911. Bd. 61. S. 289. 360.
- Oeller, Hans (Leipzig), Kritische Studien zum Influenza-Problem. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 44. 22, 340, 432.
- Derselbe, Zur Ätiologie der Influenza. Med. Klin. 1918. Nr. 44. 136, 265, 279, 296, 300, 319, 334, 341, 399.
- Olitzky and Gates, Journ. of Amer. med. assoc. 1920. Nr. 22. Ref. Med. Klin. 1920. Nr. 33. S. 862. 457.
- Olsen, Otto (Hamburg), Zur Bakteriologie der Influenza. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 9. 21, 119, 254, 454.
- Derselbe, Diskuss. Ärztlicher Verein Hamburg, 7. Januar 1919. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 14. S. 390. 119.
- Derselbe (Freiburg i. Br.), Untersuchungen über den Pfeifferschen Influenzabazillus während der Grippepandemie 1918—1920. Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. 1920. Bd. 84. S. 497 u. Bd. 85. S. 12. 60, 62, 88.
- Onorato, Raffaele (Genua), Der Widerstand des Influenzabazillus gegen physische und chemische Mittel. Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. 1902. Bd. 31. S. 704. 92.
- Orticoni, A. et Barbié (Paris), De la fréquence du bacille de Pfeiffer chez les malades atteints de grippe. Bull. soc. méd. hôp. de Paris 1918. S. 959. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 164. 215, 281, 297, 310.
- Paltauf, Rich., Über das Vorkommen von Influenza bei Flecktyphus. Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 10. 33.

- Paschen, E. (Hamburg), Diskuss. Ärztlicher Verein Hamburg, 21. Juni 1919. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 16. S. 447. 453.
- Patterson, Little and Williams, Mitgeteilt durch das Medic. Res. Committee (s. dort!). 205.
- Peiper, Otto, Bericht über die Grippe-Epidemie in Preussen im Jahre 1918/19. Ver-öffentlich. aus d. Gebiete d. Medizinalverwaltung 1920. Bd. 10. S. 417. 223.
- Pelz (Königsberg i. Pr.), Truppenärztliche Beobachtungen über die sogenannte spanische Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 40. 480.
- Perez, G. (Rom), Die Influenza in chirurgischer Beziehung. Experimenteller Beitrag zur Ätiologie und pathologischen Anatomie der Influenza. Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. 1901. Bd. 59. S. 1, 1902. Bd. 63. S. 460 u. Bd. 64. S. 1 u. 1903. Bd. 66. S. 1. 306 b.
- Pfeiffer, Hermann (Graz), vgl. Klemperer, Paul. 181, 267.
- Pfeiffer, Richard (Berlin), Vorläufige Mitteilungen über die Erreger der Influenza. Deutsch. med. Wochenschr. 1892. Nr. 2. 45.
- Derselbe, Diskuss. Gesellschaft der Charité-Ärzte, 19. Mai 1892. Berl. klin. Wochen-schrift 1892. Nr. 45. S. 1144. 46.
- Derselbe, Die Ätiologie der Influenza. Zeitschr. f. Hyg. 1893. Bd. 13. S. 357. 1, 48, 49 a, 68 a, 76, 89, 91 a, 351.
- Derselbe (Breslau), Der bakteriologische Charakter der „Spanischen Krankheit“. (Telegr.) Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 28. S. 775. 103.
- Derselbe, Zur Ätiologie der diesjährigen Influenzaepidemie. Vortrag Medizinische Sektion der schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur zu Breslau, 8. No-vember 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 5. S. 118. 168 a, 295, 315.
- Derselbe, Referat auf der VIII. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Jena, 9. September 1920. Erscheint Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. 347 a.
- Derselbe und Beck, M. (Berlin), Weitere Mitteilungen über den Erreger der In-fluenza. (Vortrag Gesellschaft der Charité-Ärzte, 19. Mai 1892). Deutsch. med. Wochenschr. 1892. Nr. 21. 46.
- Pöppelmann (Coesfeld, Westfalen), Zur Ätiologie der Grippe. Deutsch. med. Wochen-schrift 1919. Nr. 14. 455, 478.
- Prausnitz, Carl (Breslau), Diskuss. VIII. Tagung der freien Vereinigung für Mikro-biologie in Jena, 9. September 1920. Erscheint Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. 451.
- Prein, F. (Schwerin), Zur Influenza-Pandemie 1918. Zeitschr. f. Hyg. 1920. Bd. 90. S. 65. 173, 373, 474.
- Prell, Heinrich (Tübingen), Zur Ätiologie der Influenza. Vortrag Medizinisch-Natur-wissenschaftlicher Verein Tübingen, 31. März 1919. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 38. S. 1100. 449 a.
- Derselbe, Zur Ätiologie der pandemischen Grippe. Zeitschr. f. Hyg. 1920. Bd. 90. S. 127. 450.
- Pringsheim, E. G., Über die gegenseitige Schädigung und Förderung von Bakterien. Zentralbl. f. Bakter. II. 1920. Bd. 51. S. 72. 54 b.
- Pritchett, Ida W. and Stillman, G. (New York), The occurrence of Bacillus in-fluenzae in throats and saline. Journ. of exper. medic. 1919. Bd. 29. S. 259. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 397. 86 d, 97 a, 203.
- Prym, Paul (Bug-Armee), Erkrankungen der Nasennebenhöhlen und des Mittelohres bei Influenza. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 32. 186, 249.
- Derselbe (Bonn), Zur pathologischen Anatomie der Influenza von 1918. (Vortrag Niederrheinische Gesellschaft für Natur- und Heilkunde, 12. Mai 1919). Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 39 u. 40. 219 c.
- Rappin et Soubrane, Microbiologie de la grippe. C. R. Soc. Biolog. 1918. Bd. 81. S. 818. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1920. Bd. 70. S. 374. 217 a.
- Reiche, A. (Branschweig), Zur Klinik der epidemischen Grippe im Säuglingsalter. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 3. 396.

- Reiche, F. (Hamburg-Barmbeck), Beiträge zur Influenzaepidemie 1918/1919. Med. Klin. 1920. Nr. 44 u. 45.
- Derselbe, Der Influenzaausbruch 1920. Med. klin. 1920. Nr. 48.
- Reinhart, A. (Kiel), Über Encephalitis non purulenta (lethargica). Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 19. 330.
- Rénon, L. et Mignot, R. (Paris), Remarques pathogéniques, cliniques et thérapeutiques sur l'épidémie de grippe actuelle. Avec remarques de Netter, A. et de Martin, L. Bull. soc. méd. hôp. de Paris 1918. S. 894. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 164. 219.
- Rhein, Marcel, Sur la production d'indol par le bacille de Pfeiffer. C. R. Soc. Biolog. 1919. Bd. 82. S. 138. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 491. 86.
- Rickmann, (Sanat. St. Blasien), Grippe und Lungentuberkulose. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 2. 391a.
- Rimpau, (München), Diskuss. Ärztlicher Verein München, 9. Juli 1918. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 8. S. 225. 110.
- Rivers, T. M., The biological classification of influenza bacilli. Bull. of Johns Hopkins hosp. 1920. Bd. 31. S. 50. Ref. Ber. üb. d. ges. Physiol. 1920. Bd. III. S. 301. 86b.
- Roffo, A. H. (Buenos Aires), Anatomia Patologica de la influenza (1918). Revist. d. Instit. bacteriol. d. Departim. nacion. de Higiene 1919. Bd. 2. Nr. 1.
- Rolly, Fr. (Leipzig), Über Influenza. Jahreskurs. f. ärztl. Fortbild. 1918. Oktoberheft. 391c.
- Roos, C. (Glenolden, Pennsylv.), Notes on the bacteriology and on the selective action of Bacillus influenzae Pfeiffer. Journ. of Immunol. 1919. Bd. 4. S. 189. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 701. 198.
- Rose, Carl Wienand, Die Influenzaepidemie in einem Festungslazarett im Juni/Juli 1918. (Vortrag Ärzteverein, 27. Juli 1918). Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 44. 148, 306.
- Rose, F. G. (engl. Guayana, Süd-Amerika), The influenza epidemic in British Guiana. Lancet 1919. S. 421. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1920. Bd. 70. S. 376. 202b.
- Rosenau, Journ. Amer. med. assoc. 1919. Bd. 73. Zit. bei Fildes and Mc. Intosh (s. dort!) 462.
- Rosenbaum, S. (Breslau), Über die Infektiosität der Grippepneumonie. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 7. 233b.
- Rosenfeld, (Breslau), Diskuss. Medizinische Sektion der schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur zu Breslau, 29. November 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 6. S. 141. 388.
- Rotes Kreuz, s. Croix-Rouge.
- Ruhemann, J. (Berlin), Beziehungen des Sonnenscheins zu der Saison-Epidemie des Winters 1904/1905. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 11. 93.
- Derselbe, Epikrise zur Influenza 1918. Med. Klin. 1919. Nr. 33. 367.
- Runge, (Kiel), Vortrag Medizinische Gesellschaft Kiel, 6. März 1919. Med. Klin. 1919. Nr. 14. S. 347. 332.
- Saathoff (München), Influenzasepsis und experimentelle Influenzabazillenseptikämie. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 45. 229.
- Sacquépée, E. (Rennes), Évolution bactériologique d'une épidémie de grippe. Arch. d. méd. expérim. et d'anat. pathol. (Charcot) 1901. Bd. 13. S. 562. 4, 27.
- Sahli, H. (Bern), Über die Influenza. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1919. Nr. 1. Ref. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 13. S. 347. 16, 176, 231, 486.
- Derselbe, Über die Influenza II. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1919. Nr. 7. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 17. S. 398. 429.
- de Salazar, Manuel Martin (Madrid), La grippe en espagne. Off. internat. d'hyg. publ. 1918. Bd. 10. S. 887. 9a, 194a.
- Scheer, Kurt (Freiburg), Zur Serodiagnostik der Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 3. 428.

- Scheidemandel (Nürnberg), Über Grippe. Vortrag Ärztlicher Verein Nürnberg, 20. Februar 1919. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 31. S. 886. 172.
- Scheller, R. (Königsberg i. Pr.), Über die Verbreitung des Influenzabazillus. Eine epidemiologische Studie. Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. 1909. Bd. 50. S. 503. 28, 354.
- Derselbe (Breslau), Die Gruppe der hämoglobinophilen Bakterien. — Influenza. Kolle-Wassermann II. Aufl. 1913. Bd. V. S. 1257. 78.
- Schemensky, W. (Kriegslazarett in Livland), Die Grippeepidemie, klinische Beobachtungen und therapeutische Erfahrungen. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 24. 277 a.
- Schiemann, O. (Koblenz), Zur Influenzadiagnose. Med. Klin. 1918. Nr. 39. 144, 262, 412.
- Schiffner, O. und Spengler, G. (Wien), Zur Klinik und Therapie der diesjährigen Grippeepidemie. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 41. 159
- Schlesinger, Hermann (Wien), Die jetzt in Wien herrschende Nervengrippe (Enzephalitis, Polyneuritis und andere Formen). Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 17. 327.
- Schmidt, Ladislav, Klinische, ätiologische und epidemiologische Beobachtungen über die sog. „Spanische Krankheit“. Wien. med. Wochenschr. 1918. S. 1450. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1919, Bd. 68. S. 406. 192 a, 253 a.
- Schmidt, P. (Halle a. S.), Zur Ätiologie von Schnupfen und Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 43. 434, 493.
- Schmidt (Prag), Grippepneumonien. Vortrag Verein deutscher Ärzte zu Prag, 30. Okt. 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 3. S. 71. 161.
- Schmieden (Halle a. S.), Über die chirurgischen Erscheinungsformen der Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 9. 226.
- Schmorl, G. (Dresden), Pathologisch-anatomische Beobachtungen bei der jetzt herrschenden Influenzaepidemie. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 34. 139, 325.
- Schöppler, Hermann (München), Pathologisch-anatomische und bakteriologische Befunde bei dem sog. Morbus Ibericus (1918). Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 32. 111.
- Scholz, H. (im Felde), Über Influenza. Med. Klin. 1916. Nr. 41. 35.
- Schorer, (New York), New York med. Journ. 1919. Zit. bei Fildes and Mc. Intosh (s. dort!). 202.
- Schottmüller (Hamburg-Eppendorf), Diskuss. Ärztlicher Verein Hamburg, 7. Januar 1919. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 14. S. 391. 125.
- Derselbe, Zur Ätiologie der Influenza. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 29. 50, 361.
- Schröder, (Schömberg), Internat. Zentralbl. f. d. ges. Tuberkulose-Forsch. 1919. Nr. 1. Zit. bei Guggenheim (s. dort!). 392 a.
- Schürmann, W. (Halle a. S.), Der bakteriologische Charakter der „Spanischen Krankheit“. (Telegr.) Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 30. S. 832. 106.
- Schwenkenbecher, (Frankfurt a. M.), Beobachtungen bei der Influenzaepidemie 1918. Vortrag Ärztlicher Verein Frankfurt a. M., 2. September 1918. Med. Klin. 1918. Nr. 39. S. 975. 13.
- Schwermann, (Alpirsbach, Württemberg), Ein Beitrag zur Pathologie der „Spanischen Krankheit“. Med. Klin. 1918. Nr. 42. 146, 241.
- de Seixas Palma, J. (Lugano), Eine elektive Färbungsmethode für Influenzabazillen (Grippe und Tuberkulose). Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. 1919. Bd. 83. S. 507. 82, 452.
- Seligmann, E. (Berlin), Diskuss. Berliner medizinische Gesellschaft, 30. Oktober 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 47. S. 1134. 127.
- Derselbe und Wolff, Georg (Berlin), Influenzabazillen und Influenza. (Vortrag Berliner Mikrobiologische Gesellschaft, 7. Juni 1920). Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 29. 63, 71, 99, 344, 350, 409.

- Selter, H. (Königsberg i. Pr.), Zur Ätiologie der Influenza. Deutsch. med. Wochenschrift 1918. Nr. 34. 162, 435.
- Derselbe, Diskuss. Verein für wissenschaftliche Heilkunde Königsberg i. Pr., 4. Dezember 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 3. S. 69. 435.
- v. Seydel (München), Diskuss. Ärztlicher Verein München, 6. November 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 46. S. 1305. 14.
- Siemerling, E. (Kiel), Über eine Enzephalitisepidemie. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 22. 331.
- Silbermann, (Nagyvárad), Zur Ätiologie der spanischen Krankheit. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 45. 314.
- Simmonds, M. (Hamburg), Zur Pathologie der diesjährigen Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 32. 118.
- Derselbe, Diskuss. Ärztlicher Verein Hamburg, 7. Januar 1919. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 14. S. 390. 118.
- Sobernheim, G. (Bern), Über Influenza. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1919. S. 1225. Ref. Hyg. Rundsch. 1920. Jahrg. 30. S. 557. 177.
- Derselbe und Novaković, G. (Bern), Beitrag zur Bakteriologie der Influenza. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 49. 178, 266, 410.
- Spear, B. E., The periodicity of influenza. Lancet 1920. Bd. 198. S. 589. Ref. Bull. Pasteur 1920. Bd. 18. S. 415. 495.
- Stachelin, Einige Bemerkungen über die Influenzaepidemie. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1918. Nr. 32. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1918. Bd. 39. S. 1088. 179, 278.
- Stallybrass, C. O., The periodicity of influenza. Lancet 1920. Bd. 198. S. 372. Ref. Bull. Pasteur 1920. Bd. 18. S. 415. 494.
- Stein, Benno (Zagreb, Kroatien), Darmerscheinungen und Uriebefunde bei Influenza. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 34. 40.
- Derselbe und Weissmann, Karl (Zagreb), Über Bakterienbefunde und deren Bedeutung bei der jetzt herrschenden Influenzaepidemie (Spanisches Fieber). Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 36. 182.
- Stephan, Richard (Leipzig), Über einen neuen Infektionserreger bei epidemischer Influenza. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 8. (Feldbeilage). 490.
- Sternberg, Carl (Südtirol und Brünn), Diskuss. Ärztlicher Verein Brünn, 9. Dezember 1918. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 4. S. 104. 184, 192, 268.
- Stillmann, Ernest G. and Bourn, Janet M. (New York), Biological study of the hemophilic bacilli. Journ. of exp. med. 1920. Bd. 32. S. 665. 86 c.
- Stolte, (Breslau), Diskuss. Medizinische Sektion der schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur zu Breslau, 29. November 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 6. S. 142. 302, 382.
- v. Stümpell, A. (Leipzig), Über Influenza. (Vortrag Medizinische Gesellschaft Leipzig, 13. Juli 1918). Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 40. 226 b.
- Süsswein, Julius (Wien), Die Influenza bei Masern. Wien. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 47. 357.
- Taute, M., Ärztliches aus dem Kriege in Ostafrika 1914—1918. Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hyg. 1919. Bd. 23. S. 523. 491.
- Tedesko, Fritz (Wien), Bericht über die Influenzauntersuchungen an der Prosektur des k. k. Kaiser Franz-Joseph-Spitals in den letzten 11 Jahren (1896—1906). Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. 1907. Bd. 43. S. 322, 432 u. 548. 20, 353, 459.
- Thalhimer, William (New York), A new hemaglobin agar medium for the cultivation of Bac. influenzae. Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. 1914. Bd. 74. S. 189. 67.
- Thalman (Dresden), Zur Immunität bei Influenza. Arch. f. Hyg. 1913. Bd. 80. S. 142. 21, 29.
- Times (Der medizinische Mitarbeiter der Londoner-), Sechs Millionen Todesopfer der Grippe. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1919. Jahrg. 16. S. 87. 485, 492.

- Tocunaga, H. (Jamaguti, Japan), Über die Biologie der Influenzabazillen. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 49. 67 a.
- Treupel und Kayser-Petersen (Frankfurt a. M.), Einige Erfahrungen über Grippepneumonien. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 24. 374.
- Uhlenhuth, (Strassburg, Els.), Der bakteriologische Charakter der „Spanischen Krankheit“. (Telegr.) Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 28. S. 776. 107.
- Derselbe, Zur Bakteriologie der Influenza 1918. (Diskuss. Unterelsässischer Ärzteverein, 27. Juli 1918). Med. Klin. 1918. Nr. 32. 57, 67c, 133, 260, 282, 346, 407.
- Ungermann, E. (Berlin-Dahlem), Eine einfache Methode zur Gewinnung von Dauerkulturen empfindlicher Bakterienarten und zur Erhaltung der Virulenz tierpathogener Keime. Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamt 1919. Bd. 51. S. 180. 87.
- Vagedes (Berlin), Untersuchungen über Auftreten spezifischer Agglutination im Blutserum von Influenzakranken und Rekonvaleszenten. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1903. Jahrg. 32. S. 236. 364.
- Vakzinationen gegen Influenza in England und Amerika. Ref. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 40. S. 1127. 430.
- Versé (Leipzig), Diskuss. Medizinische Gesellschaft Leipzig, 23. Juli 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 44. S. 1228.
- Vogel, C. C. C. (Nordjütland), Immunitet efter Influenza. Ugeskrift f. Læger 1920. S. 434. Ref. Hyg. Rundsch. 1920. Jahrg. 30. S. 725. 9c, 379a.
- Voges, O. (Danzig), Beobachtungen und Untersuchungen über Influenza und den Erreger dieser Erkrankung. Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 38. 52, 66a.
- Wachter (Frankfurt a. M.), Mitteilungen über die im Heiliggeist-Spital beobachteten Fälle von spanischer Grippe. Vortrag Ärztlicher Verein Frankfurt a. M., 2. Sept. 1918. Med. Klin. 1918. Nr. 39. S. 975.
- Wade, H. W. and Manalaing, C. (Manila), Fungous developmental growth forms of Bacillus influenzae. Journ. of exper. med. 1920. Bd. 31. H. 1. Ref. Bull. Pasteur 1920. Bd. 18. S. 501. 452a.
- Wätjen (Freiburg i. Br.), Pathologische Anatomie und Histologie der Grippe. Vortrag Freiburger medizinische Gesellschaft, 17. Dezember 1918. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 11. S. 310. 174.
- Wagner (Kiel), Zur Epidemiologie und Bakteriologie der Grippe. Vortrag Medizinische Gesellschaft Kiel, 28. November 1918. Med. Klin. 1918. Nr. 52. S. 1280. 151.
- Wahl, H. R., White, George B. and Lyall, H. W., Some experiments on the transmission of influenza. Journ. of infect. dis. 1919. Bd. 25. S. 419. Ref. Bull. Pasteur 1920. Bd. 18. S. 169. 442, 463.
- Wakelin Barratt, I. O. (Italien), Notes on cases of influenza in a base hospital in Italy. Brit. med. Journ. 1919. S. 705. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1920. Bd. 70. S. 375. 195c.
- Wassermann, A. (Berlin), Über differentielle Diagnostik von entzündlichen Lungenaffektionen. Deutsch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 47. 362.
- Derselbe, Einige Beiträge zur Pathologie der Influenza. Deutsch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 28. 2, 25, 339.
- Wegelin (Bern), Pathologisch-anatomische Beobachtungen bei der Grippeepidemie 1918. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1919. Nr. 3. Ref. Hyg. Rundsch. 1920. Jahrg. 30. S. 456. 228, 392b.
- Weinberg, M. (Haidar Pascha, Türkei), Die Grippeepidemie von Oktober bis Dezember. 1918 in der Türkei. Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hyg. 1919. Bd. 23. Beih. 4. (Arbeiten a. d. deutsch. Ortslaz. Haidar Pascha) S. 186 (452).
- Wiese, O. (Deutsche Südostfront), Zum zeitlichen und örtlichen Auftreten der Grippeepidemie von 1918. Med. Klin. 1919. Nr. 41. 39.
- Derselbe (Heilstätte Landeshut, Schles.), Lungentuberkulose und Grippe („Spanische Krankheit 1918“). Zeitschr. f. Tuberkulose 1919. Bd. 30. S. 321. 391b.

- Wiesner, Richard R. (Wien), Zur Ätiologie der Grippe. Mitt. d. deutsch-österreich. Staatsamtes f. Volksgesundh. 1918. S. 10. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1919. Bd. 68. S. 423. 231c.
- Derselbe, Streptococcus pleomorphus und die sogenannte Spanische Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 41. 324, 333.
- Derselbe, Die Grippeepidemie. Vortrag Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde Wien, 24. Oktober 1918. Med. Klin. 1918. Nr. 48. S. 1196. 153, 155, 247, 269.
- Derselbe, Diskuss. Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde Wien, 28. November 1918. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 36. S. 907. 155.
- Derselbe, Zur Pathogenese der Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 25. 227.
- Wilson, J. A., s. Bradford! Und Lancet 1919. 458.
- Wilson, W. J. and Steer, P. (Frankreich), Bacteriological and pathological observations on influenza as seen in France during 1918. Brit. med. Journ. 1919. S. 634. Ref. Zentralbl. f. Bakter. I. Refer. 1920. Bd. 70. S. 376. 226a.
- Winslow, C.-E.-A. and Rogers, J. F. (Connecticut), Statistics of the 1918 epidemic of influenza in Connecticut. Journ. of infect. dis. 1920. Bd. 26. S. 185. Ref. Bull. Pasteur 1920. Bd. 18. S. 415.
- Wolbach, Burton (Boston), Comments on the pathology and bacteriology of fatal influenza cases, as observed at Camp Devens, Mass. Bull. Johns Hopkins hosp. 1919. Bd. 30. Nr. 338. 199.
- Wolf, J. E. (Zürich), Beiträge zur Biologie des Pfeifferschen Influenzabazillus. Mischkulturen-Mischinfektion. Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. 1920. Bd. 84. S. 241. 54a, 180a, 230a, 231b.
- Wollstein, Martha (New York), Serum treatment of influenzal meningitis. Journ. of exp. med. 1911. Bd. 14. S. 73. 316, 405.
- Dieselbe, An immunological study of Bacillus influenzae. Journ. of exp. med. 1915. Bd. 22. S. 445. 465.
- Dieselbe, Der Pfeiffersche Bazillus bei der Influenza. Journ. of exp. med. Baltimore 1919. Bd. 30. Nr. 6. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 27. S. 791. 419, 424a.
- Wynn, W. H., Protective inoculation against influenza. Brit. med. Journ. 1920. S. 254. Ref. Bull. Pasteur 1920. Bd. 18. S. 459. 430b.
- Yamanouchi, T., Sakakami, K. and Jwashima, S. (Japan), The infectivity agent in influenza; an experimental research. Lancet 1919. Bd. 196. S. 971. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 607. 439, 460.
- Dieselben, Étude sur la grippe épidémique de 1918—1919. C. R. Acad. Sciences 1919. Bd. 168. S. 1346. Ref. Bull. Pasteur 1919. Bd. 17. S. 608. 439, 460.
- Yanagisawa (Japan), Kitasato Arch. 1919. Zit. bei Fildes and M. Intosh (s. dort!) 470.
- Zander, E. (Stockholm), Einfluss der Schule bei der Verbreitung der Influenza. Hygiea 1919. Nr. 9. Ref. med. Klin. 1919. Nr. 25. S. 621. 95.
- Zeissler, Johannes (Hamburg), Diskuss. Ärztlicher Verein Hamburg, 21. Januar 1919. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 16. S. 446. 121, 264, 308.

Die grosse Influenzapandemie von 1889 brachte kurz vor ihrem Erlöschen der wissenschaftlichen Welt die Entdeckung des Influenzabazillus. Als in den Jahren 1892 und 1893 in dem engeren Kreise der Forscher um Altmeister Koch Richard Pfeiffer (1) das merkwürdige, feine, hämoglobinophile Stäbchen als Erreger der Grippe beschrieb und die Frage nach der „Ätiologie der Influenza“ beantwortete, schien der Schleier von einer der rätselhaftesten Infektionskrankheiten gerissen. Die Erfolglosigkeit der gesamten ätiologischen

Forschung bis dahin erklärte sich zwanglos aus der Kleinheit und schlechten Färbbarkeit des Pfeifferschen Stäbchens einerseits, dem obligaten Bedürfnis nach bluthaltigen Nährböden andererseits. Und in der Tat, von allen Seiten kamen zahlreicher von Jahr zu Jahr die Stimmen, die Pfeiffers Entdeckung bestätigten, ergänzten, ausbauten. Um die Wende des Jahrhunderts herrschte unbestritten die Lehre Pfeiffers vom Influenzabazillus als Erreger der pandemischen und endemischen Influenza, der Influenza vera. Doch bald meldeten sich die ersten Zweifel. Berichteten 1900 Wassermann (2) in Berlin und Clemens (3) in Freiburg schon von dem immer schwieriger werdenden Nachweis der Grippestäbchen bei neueren Epidemien, so sind Saquépée (4) 1901 und Bezançon und de Jong (5) 1904 die ersten gewesen, die kurzerhand die ätiologische Bedeutung des Coccobacillus Pfeifferi für die Influenza leugnen, ihm nur die Rolle eines Mischinfektionskeimes, eines Begleitbaktters zugestehen und das Virus der Grippe für noch unbekannt erklären. In Deutschland ist es dann vor allen W. Kruse (6) und seine Schule, die als Gegner der Pfeifferschen Lehre die ursächliche Bedeutung des Influenzabazillus bestreiten und den Erreger der Influenza in der Gruppe des ultravisiblen Virus suchen. Kruse (7), der noch im Jahre 1894 bei einer kleinen Bonner Nachepidemie den Influenzabazillus in 100% seiner Fälle nachweisen konnte und sich unbedingt für die Pfeiffersche Lehre aussprach, rechnete nunmehr die Grippe wie den Schnupfen zu den „Aphanozoen“-Infektionen, ohne damit dem Influenzabazillus jede pathogene Bedeutung abzusprechen. Noch 1914 erwartete er eine Lösung des Problems von einer neuen grossen Epidemie; er sagte: „Eine endgültige Aufklärung der Frage wäre natürlich nur möglich, wenn wir eine neue pandemische Ausbreitung der Influenza erlebten“ (7a).

Ungeahnt schnell hat sich die Erwartung Kruses erfüllt. Ein paar Kriegsjahre später, und zu den Völkergeisseln Krieg, Hungersnot und Wirtschaftszerrüttung gesellte sich eine fürchterliche Durchseuchung der ganzen Erde in einem neuen Ausbruch pandemischer Influenza. Vier grosse Wellen dieser Weltinfektion sind vorübergebrandet, eine Legion von Untersuchern, Klinikern und Bakteriologen, hat sich in Forschung und Kritik den Problemen der Krankheit hingegeben; und horchen wir nun auf die Stimmen über die Kernfrage, die Ätiologie der Influenza, so tönt es uns aus dem einen Lager entgegen: „Die Grippe ist eine Infektion mit einem unbekanntem Erreger“ [der Kliniker Fritz Meyer (8), Berlin], während ein Anhänger der andern Partei erklärt: „Die ursächliche Bedeutung des Pfeifferschen Influenzabazillus steht für mich auch für die spanische Grippe fest“ [der Kliniker W. Hildebrandt (9), Freiburg]. Und wie in Deutschland, so scheiden sich die Geister auch in den übrigen Ländern. In den Widerstreit der

Meinungen, die oft mit grosser Leidenschaftlichkeit vorgetragen werden, klingt abwägend das Wort Pfeiffers auf der diesjährigen Mikrobiologen-Tagung in Jena¹⁾, der abgeklärt und weise mit feinem Humor spricht: „So scheint mir bisher nichts gegen den Influenzabazillus als Erreger der Pandemie zu zeugen. Irre ich mich, nun, auf die Dauer kann man doch nichts gegen die Wahrheit ausrichten. Wir Älteren aber wollen uns freuen, dass auch unsern Nachfolgern noch etwas zu erforschen übrig bleibt.“

Epidemiologie.

Anfang Juni 1918 tauchten in den deutschen Tageszeitungen und medizinischen Fachblättern erste Meldungen über eine sehr starke, vorerst rätselhafte Epidemie in Spanien auf, die in einzelnen Städten Hunderttausende ergriffen haben sollte. Man vermutete bald, dass es sich um Influenza handelte. Wie aus dem Bericht des spanischen Sanitätsinspektors de Salazar (9a) hervorgeht, war die Seuche plötzlich in der zweiten Hälfte des Mai zuerst in Madrid aufgetreten und von da aus bald in sämtliche Provinzen vorgedrungen, folgend den Hauptverkehrswegen des Handels, und besonders heftig alle Plätze grösserer Menschenansammlungen wie Kasernen, Theater, öffentliche Ämter, Fabriken, ergreifend. Der Krankheitsverlauf war anfangs ausgesprochen gutartig und nahm erst allmählich mit pulmonalen Erscheinungen ernsteren Charakter an; der Höhepunkt wurde am 31. Mai erreicht. Einen Monat später hält die Krankheit ihren Einzug in Deutschland, wo sie in Nord und Süd bald gewaltige Ausdehnung erlangt; kurz darauf folgen gleiche Nachrichten aus England, Frankreich, Holland, Italien, der Schweiz, den skandinavischen Ländern usw. Im August wird das Auftreten der Krankheit auf Sumatra gemeldet. Erst am 20. Oktober tritt sie auf Island auf.

Bei dem Mangel einer vollständigen Übersicht über die ausländische Literatur, der zur Zeit in Deutschland die wissenschaftliche Forschung noch lähmt, lässt sich kein exaktes Bild des Seuchenzuges gewinnen. Doch scheint die Pandemie erst im Hochsommer nach Amerika übergriffen und im November ihren Einzug in Japan gehalten zu haben, während Afrika gleichzeitig mit Europa von der Seuche befallen worden war. Die lange bekannte Tatsache, dass Influenzaepidemien in Richtung und Schnelligkeit ihrer Ausbreitung von den Verkehrsstrassen und -mitteln der Länder jeweilig abhängig sind, liess sich auch diesmal wieder an vielen Stellen der Erde beobachten. Wie es in England die Hafenstädte waren, die dem unheilvollen Gaste den ersten Tribut zu zahlen hatten,

¹⁾ Der Bericht über die VIII. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie in Jena ist unterdessen im Zentralbl. f. Bakt. I. Orig. 1921. Bd. 85. Heft 6/7, Beiheft, erschienen.

so konnte besonders in den afrikanischen Kolonien der Zug der Krankheit von den Häfen aus, die Eisenbahnstrassen und Flusswege entlang ins Hinterland hinein beobachtet und von jeder Station die Ausbreitung zuerst den Hauptstrassen, dann den Fusspfaden folgend bis in das Herz der Wälder verfolgt werden, was aus einem Sammelbericht der internationalen Revue des Roten Kreuzes (9b) hervorgeht. Und jedesmal entsprach die Geschwindigkeit des Seuchenzuges den Verkehrsmitteln der befallenen Bezirke, hier im Tempo von Eisenbahn und Automobil vorstossend, dort der gemächliche Weggeselle der Fussgänger und Karawanen. Verkehrsarme oder leicht isolierbare und Absperrungsmassnahmen zugängliche Orte wie Inseln hielten unter Umständen monatelang den gefürchteten Eindringling von ihren Grenzen fern, bis ein unglücklicher Zufall etwa in den Wall der Schutzmassregeln Bresche legte. So konnte Madagaskar (ebenfalls 9b) vor der Infektion bewahrt werden, bis im April 1919 ein scheinbar seuchefreies Schiff den Keim der Krankheit in Diego Suarez im Norden und unmittelbar darauf in Tamatawe im Süden niederlegte; von diesen beiden Polen aus wanderte die Seuche ins Innere der Insel und gab in der zentralen Provinz, wo beide Züge aufeinanderstiessen, der Krankheit den Charakter besonderer Schwere.

Noch länger, nämlich bis zum Frühjahr 1920, konnte z. B. die kleine nordjütländische Insel Agerö im Limfjord die Epidemie fernhalten, während die benachbarte grosse Insel Mors schon 1918/19 fast 5000 Krankheitsfälle aufwies [Vogel (9c)].

Die Pandemie von 1918 zeigte in Deutschland und den übrigen europäischen Ländern den für Influenzaepidemien charakteristischen Verlauf in verschiedenen Wellen oder Hauptschüben mit verhältnismässig grippefreien Intervallen, eine Erscheinung, die uns auch von den älteren bekannten Epidemien her geläufig ist. Die Sommermonate 1918, Juni bis August, brachten die erste Welle mit einer ausserordentlich grossen Morbidität; der Verlauf kann als relativ leicht bezeichnet werden, obwohl von Anfang an nicht unerhebliche lokale Unterschiede in Erscheinung traten. So dürfte die Mortalität z. B. in Süddeutschland und in der Schweiz erheblich höher gewesen sein, als in Norddeutschland und Belgien. Doch überwogen zweifellos im allgemeinen die unkomplizierten Formen mit günstigem Ausgang. Von Grund auf änderte sich das Bild bei dem zweiten Schub im Oktober—November desselben Jahres; die gefürchtete Grippepneumonie als Mischinfektion entfaltete ihre entsetzliche Wirkung, die Todesfälle häuften sich von Tag zu Tag; es ist die Zeit, in der die Leichenwagen im Trabe die Strassen durchfuhren und in der Bevölkerung die Legende von der „Lungenpest“ entstand, ein packender Ausdruck für das Entsetzen über jene foudroyanten, in

wenigen Tagen, ja in Stunden unter Lungenödem und Zyanose zu Tode führenden Fälle von Pneumonie. Das Frühjahr 1919 führte die dritte Welle herauf, die bis in die ersten Sommermonate hinein dauerte und erst im Hochsommer allmählich abebbte. In dieser Periode der Pandemie, deren Grenzen nach oben und unten unscharf sind, ist der Charakter der Seuche weniger klar ausgesprochen, leichte und schwere Fälle laufen nebeneinander her; es ist kaum zu verkennen, dass gerade in dieser Epoche gar manches in die Rubrik Influenza gestellt worden ist, was in Wahrheit nur eine Erkältungskrankheit einerseits, eine genuine Pneumonie andererseits gewesen sein mag. Der Herbst und die ersten Wintermonate blieben dann verhältnismässig grippefrei, bis im Januar 1920, und nun wieder ganz plötzlich, die vierte Welle mit hoher Morbidität, aber relativ benignem Verlauf einsetzte. Mitte März brach dieser Seuchenschub ebenso plötzlich ab, wie er begonnen, um einem neuen Intervalle zu weichen. Wenn nicht alle Zeichen täuschen, steht im Augenblick, in dem diese Zeilen geschrieben werden (September—Oktober 1920), das Wetterleuchten eines fünften Ausbruchs am Horizont¹⁾.

Überblickt man die Geschichte dieser drei Pandemiejahre, so ist mit Ausnahme des Ausbruchsjahres 1918 eine Abhängigkeit der Teil-epidemien von Jahreszeit und Wetter unverkennbar. In beiden Jahren 1919 und 1920 fallen die Hauptschübe in die Übergangsmonate von Winter zu Sommer — es sei an den ausserordentlich milden, vorfrühlingshaften Charakter der ersten Monate des Jahres 1920 erinnert —, während die warme Jahreszeit und der Hochwinter von seuchenhafter Ausbreitung der Krankheit im wesentlichen verschont bleiben. Eine Ausnahme scheint also auf den ersten Blick nur das Jahr 1918, das Ausbruchsjahr der Pandemie selbst, zu machen. Blickt man aber näher zu, so wächst aus spärlichen und zerstreuten Angaben ein anderes Bild empor. Schon Monate vor Ausbruch der eigentlichen Pandemie haben v. Hoesslin (10), Bittorf (11) u. a. gehäufte Fälle von Influenza beobachtet; Gins (12), Berlin, betont, dass die Epidemie nicht von Spanien ihren Ausgang genommen habe, da schon im April die Seuche bei den Truppen der Westfront verbreitet war; auch Schwenkenbecher (13), Frankfurt a. M., weist auf das gehäufte Auftreten von Grippe an der Front und in der Heimat schon im Frühjahr hin; besonders sorgfältige Angaben macht der Generalstabsarzt v. Seydel (14) über die Verhältnisse in der bayerischen Armee; hier begann die Epidemie bereits im April mit

¹⁾ In der Tat ist die Vorhersage eingetroffen. Durch die trockene und früh hochwinterliche Witterung des Spätherbstes unterdrückt und gleichsam nur unter der Oberfläche wühlend brach die neue Welle dieser Tage, um Weihnachten, beim Eintritt der mildereren und feuchten Periode mit grosser Heftigkeit und, wie es scheint, unter Vorwiegen zerebraler und gastro-intestinaler Formen herein.

200 Fällen bei einem Ersatzbataillon in Unterfranken. Auch in Böhmen hat Guth (15), Kladno, in Paris Lemierre (15a) die Seuche in der Zeit von Anfang April bis Mitte Mai beobachtet. Dem entsprechen meine eigenen Eindrücke an der belgischen Front, wo Ende April blitzartig in einem geschlossenen Rekrutendepot der flandrischen Etappe eine Endemie mit zahlreichen Erkrankungen ausbrach, die von dem beratenden Hygieniker und inneren Mediziner, Riemer und Stintzing, alsbald als Influenza erkannt und bakteriologisch bestätigt wurde.

Diese Tatsachen erscheinen mir ausserordentlich bemerkenswert. Also zwei Monate vor den ersten spanischen Meldungen sitzt die Krankheit mitten in unseren eigenen Armeen. Ruft man sich jene Monate der letzten deutschen Offensive und allgemeinen, hochgesteigerten kriegerischen Aktion ins Gedächtnis zurück, erinnert man sich an die innere geistige Blockade durch Zensur und Presselüge in allen kriegführenden Staaten, so wird die Verschleierung der Seuchenkurve in den Zeiten ihres ersten Beginnes verständlich. Wie von mehreren Seiten schon bemerkt [z. B. Sahli (16)], ist Spanien offenbar gar nicht der Ort des ersten Ausbruchs, sondern nur die Stelle, an der der Mantel behördlicher Zensur zum ersten Male zerriss. Nicht von dort aus als „spanische Grippe“ hat die Pandemie ihren Zug über Europa angetreten, vielmehr stand sie in Mitteleuropa, im Brennpunkte der kriegerischen Aktionen zu Wintersende auf. „In dem Elend der Schützengräben ist wohl das Teufelsei ausgebrütet worden“, sagt Sahli. So löst sich ungewollt der scheinbare Widerspruch: auch diesmal der Ausbruch der Epidemie in den Übergangsmonaten des Vorfrühlings; und wenn später der Hochsommer nicht, wie in den folgenden Jahren, der Ausbreitung der Krankheit sofort ein Ziel setzte, so ist auch diese Erscheinung weder unerklärlich noch ohne Gegenstück; die ausserordentlich hohe Virulenz des in direkter Passage von Mensch zu Mensch hochgezüchteten Virus, die durch Überanstrengung und Unterernährung herabgesetzte Widerstandsfähigkeit der Menschen, die kalte und regenreiche Sommerperiode jenes Jahres, all diese Momente sind geeignet, den Seuchenverlauf im ersten Pandemiejahre zu erklären. Als Gegenstück sei auf die grosse Ruhrepidemie des Jahres 1917 hingewiesen, die aus ähnlichen Gründen mit dem Sommer keineswegs ihren Abschluss fand und den ganzen folgenden Winter über andauerte. Genau betrachtet dürfte es richtiger sein, diese beiden Wellen des Jahres 1918 als einen einheitlichen Seuchenschub aufzufassen, in den nur der Hochsommer eine kurze Unterbrechung hineinsetzte.

Lässt sich so der Verlauf der Pandemie selbst und ihrer einzelnen Schübe genau verfolgen, so entsteht nun die grundlegende Frage: Ist die Seuche 1918 schlagartig von einer bestimmten Stelle der Erde aus

über die Menschheit hereingebrochen, oder ist sie im Lande selbst allmählich aus kleineren Epidemien herausgewachsen? Es ist von allem Anfang an klar, dass mit dieser Frage an den Kern des Influenza-problems gerührt wird; von hier aus und nur von hier aus sollte die Frage der Aetiologie betrachtet und in Angriff genommen werden. Theoretische Erwägungen seien vorausgestellt, und es muss schon an dieser Stelle nachdrücklichst auf die Gedankengänge Neufelds (17) hingewiesen werden, der am schärfsten die auch von anderer Seite schon geäußerten Ideen in seiner letzten Publikation herausgearbeitet hat.

Die Influenza unterscheidet sich von einigen anderen Seuchen wie Pest und Cholera in fundamentaler Weise. Wir kennen für sie nirgends auf der Erde einen umschriebenen endemischen Herd. Nach den einhelligen Ansichten aller Autoren, die sich über diesen Punkt geäußert haben, ist das Influenzavirus nicht imstande, ausserhalb des Menschen längere Zeit am Leben zu bleiben; es gibt keine Tierart, die als sein Träger in Frage käme. Wo also wäre die Brücke zu suchen, die von Epidemie zu Epidemie die Verbindung über die seuchefreie Zeit bilden müsste? Und weiter: für das Erlöschen von Epidemien wie Cholera, Typhus, Pest und Ruhr sind die Gründe einleuchtend; unsere sorgfältigen hygienischen Massnahmen einerseits, die starke Abhängigkeit von der Jahreszeit mit regelmässigem alljährlichem Anstieg im Sommer (z. B. bei Ruhr) andererseits, in neuerer Zeit auch die Erhöhung des persönlichen Schutzes durch künstliche Immunisierung (bei Typhus und Cholera), all diese Momente sind eine feste Basis unseres Verständnisses für die Ablaufgesetze der genannten Krankheiten. Für Influenza kommen all diese Gründe nicht oder nur in geringem Masse in Frage; zwar ist auch hier, wie wir in Übereinstimmung mit älteren Autoren gesehen haben [vgl. vor allem Clemens (18), der für die Pandemie von 1889/90 und die folgenden Epidemien bis 1900 interessante Saisontabellen gibt; ferner Auerbach (19), Tedesko (20), Thalmann (21) u. a.], die Einwirkung meteorologischer Einflüsse mit im Spiele, eine Beziehung, der die Krankheit ihren Namen („Influenza di freddo“, 1743) verdankt; doch kann von einer regelmässigen, alljährlich wiederkehrenden Neuausbreitung in bestimmten Jahreszeiten gar keine Rede sein. So bleibt als wichtigstes epidemieregelndes Prinzip das Verhältnis von Infektionstüchtigkeit des Virus zur Infektionsempfänglichkeit des Menschen übrig. In der Tat sind von verschiedenen Seiten [Oeller (22), Hübschmann (23), Olsen (24)] seit langem diese beiden Punkte, Virulenz und Immunität, in den Mittelpunkt der Diskussion gestellt worden. Die Annahme einer langdauernden Immunität nach Überstehen von Influenza wird freilich von zahlreichen Forschern abgelehnt. Es wird im Zusammenhang auf diese Dinge zurückzukommen sein. Doch

dürfte immerhin die Durchseuchung ganzer Erdteile in pandemischen Zeiten, vielleicht auch eine gewisse Auslese der von Natur widerstandsfähigeren Teile der Bevölkerung und die Ausmerzung der Untüchtigen nicht ohne Bedeutung im Kampfe gegen das Virus sein.

Als wichtigste Hypothese bleibt also die Annahme hochgradig wechselnder Virulenz des Influenzaerregers übrig. Dem Verständnis dieser Vorgänge kann, wie Neufeld überzeugend bemerkt, nicht dadurch gedient werden, dass man irgendwo auf der Erde einen endemischen Herd von Influenza etabliert; denn an diesem müssten ganz die gleichen Schwierigkeiten bestehen, und dafür, dass von hier aus nur zu gewissen Zeiten pandemische Ausbreitung des Virus stattfände, könnten kaum andere Gründe gefunden werden als die genannten, also plötzlich einsetzende ungeheure Steigerung der Virulenz bei herabgesetzter Widerstandsfähigkeit der Infektionsempfänger.'

Als einziger Weg der Infektion kommt für Influenza die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch in Frage. Die Annahme der Persistenz des Erregers ausserhalb des Menschen an einzelnen oder vielen Stellen der Erde ist abzulehnen. Das zeitweise Auftreten von Pandemien in grösseren Abständen kann nur auf plötzlicher Virulenzsteigerung beruhen. So ergibt sich zwingend der Schluss, dass das Influenzavirus auch in seuchefreier Zeit allenthalben gebunden an den Menschen vorhanden sein muss. Und sollte es hier jahrzehntelang existieren können, ohne jedwede krankmachende Wirkung zu entfalten? Müsste es nicht vielmehr in den Zeiten zwischen den grossen Weltepidemien immer wieder hier und da in kleineren Erkrankungsschüben, sporadischen oder endemischen Fällen, in Erscheinung treten?

Und in der Tat, das theoretisch abgeleitete Postulat sporadischer oder gehäufte Fälle von Influenza in den Jahrzehnten zwischen den grossen Epidemien findet seine Stütze in den empirisch feststellbaren Tatsachen. Nicht nur in den ersten Jahren nach der Pandemie von 1889 bis 1892 finden wir in der Literatur aller Länder Nachzüglerepidemien geschildert. Auch später werden an den verschiedensten Stellen immer wieder in grösseren und kleineren Abständen lokale Ausbrüche von Influenza beobachtet. Die grösste Ausdehnung fast pandemischen Charakters erlangte die Epidemie von 1900 [Wassermann (25), Berlin, Clemens (26), Freiburg, Saquépée (27), Frankreich]. Neuburger (27a), Berlin, sah 1903 in der Berliner Garnison echte Influenza und zitiert eine Verfügung des Generalkommandos Gardekorps vom 15. Januar dieses Jahres: „Grippe in Berlin endemisch herrschend.“ Scheller (28) beobachtete 1905/06 eine Epidemie in Königsberg, Thalmann (29) 1910 eine starke Ausbreitung von Influenza in der Dresdener Garnison. Von besonderer Bedeutung sind nun all die Beobachtungen, die eine direkte

Überleitung zur neuen Weltseuche von 1918 bilden. Obwohl sich hier die Abschneidung von der ausländischen Literatur besonders fühlbar macht, lässt sich doch bereits ein ganz stattliches Material über Vorläuferepidemien zusammentragen. Hundeshagen (30) hat 1914 nach längerer Zeit zum ersten Male wieder in Strassburg Influenzafälle gesehen; Hübschmann (31) beschreibt 1914 und Januar bis März 1915 in Leipzig gehäuftes Auftreten von Influenza und prophezeit bereits damals den Ausbruch einer neuen Pandemie; Gg. Gruber u. Schädel (32), Mainz, sind im Winter und Frühling 1914/15 Epidemien in Deutschland begegnet; aus dem gleichen Winter berichtet Paltauf (33) das Vorkommen von influenzaartigen Bronchitiden als Komplikation von Fleckfieber aus einem österreichischen Gefangenlager und weist auf entsprechende Fälle in Wien, Beobachtungen von Landsteiner, hin. Arneith (34), Münster i. W., hat bei den Truppen an der polnischen Grenze in den Frühjahrsmonaten 1915 Häufungen von Grippefällen studiert; er sagt: „Ohne Zweifel beanspruchen die Erkrankungen von Influenza in diesem Feldzuge eine zunehmende Bedeutung“. Scholz (35), Königsberg, fasst seine Erfahrungen bei der Armees aus den Monaten April bis Juni 1915 und November 1915 bis Juni 1916 (besonders im Dezember 1915) in die Worte zusammen: „Die Influenza gehört unzweifelhaft zu den gehäuft auftretenden Kriegskrankheiten.“ Auch aus den folgenden Wintern 1915/16 und 1916/17 liegen Beobachtungen von Influenzaepidemien an den verschiedensten Orten vor: Grau (36) sah im Oktober/November 1915 im Rheinlande auffällige Vermehrung influenzaartiger Katarrhe, die im Januar und Februar 1916 einen besonders grippeähnlichen Charakter annahmen und im Spätherbst 1916 und Januar 1917 zum zweiten Male epidemisch anstiegen. Im Februar 1916 hat Baar (37) eine Influenzaepidemie an der Südwestgrenze der österreichischen Kampflinie beobachtet. Ich selbst (38) habe als Assistent Riemers Gelegenheit gehabt, die Influenza in typischen Endemien der flandrischen Etappe im Frühling 1916 und im Herbst und Winter 1916/17 bakteriologisch zu studieren, Fälle, über deren klinischen Verlauf Hildebrandt-Freiburg (38a) berichtet hat. In dem gleichen Winter 1916/17 hat Wiese (39) an der deutschen Südostfront eine Grippeepidemie und Stein (40) in Zagreb (Kroatien) zahlreiche Influenzafälle besonders vom gastro-intestinalen Typus beobachtet. Aus dem Frühjahr 1917 berichtet Kimmerle (40a) in einem Feldlazarett des Westens gehäuftes Auftreten von Influenza bei allen möglichen Truppenteilen und betont, dass die Grippe seit den grossen Epidemien von 1889/90 und 1900 nie gänzlich geschwunden und immer wieder in kleineren Endemien hie und da in Erscheinung getreten sei. Einen besonders interessanten Hinweis verdanke ich persönlicher Mitteilung

des Professors Roffo von der medizinischen Fakultät in Buenos Aires: im September 1916, also gegen Ende des südamerikanischen Winters, brach in der argentinischen Hauptstadt eine heftige Influenzaepidemie aus, deren Ursprung auf Einschleppung durch ein europäisches (spanisches) Schiff zurückgeführt wurde, die sich von Buenos Aires aus rapide über das ganze Land verbreitete und erst in den folgenden Monaten, also im Beginne des Sommers, zum Stillstande kam. Im selben Jahre, im Mai 1916, sah Beck, der mir diese bisher unveröffentlichte Beobachtung in liebenswürdiger Weise zur Verfügung stellt, im Süden von Deutsch-Ostafrika unter den schwarzen Trägern zum ersten Male Influenza, mit hoher Morbidität, eine Epidemie, die kurze Zeit darauf im Sommer erlosch.

Es ist also festzustellen, dass die Epidemie von 1918 nicht schlagartig ausgehend von einem einzigen Punkte der Erde über Europa hereinbrach, sondern allmählich im Laufe mehrerer Jahre autochthon in Europa Wurzeln schlug, aus denen beim Ausgang des Winters 1918 allumfassend die Seuche emporwuchs. Die Brücke zu ihr von der letzten Pandemie von 1889 bilden mehrere kleinere und grössere Seuchenzüge in den beiden Jahrzehnten um die Jahrhundertswende.

Es entsteht nun sofort die Frage: wo steckt denn das Virus in den Zwischenzeiten zwischen den einzelnen Epidemien und Pandemien? Im Lande muss es offenbar sein, an den Menschen als Träger ist es gebunden. Wir werden die Antwort auf diese Frage in späteren Kapiteln finden.

Dass das Virus der Influenza zwar dauernd im Lande vorhanden ist und allenthalben in sporadischen Krankheitsfällen und gelegentlichen endemischen Verdichtungen in Erscheinung tritt, aber nur zu gewissen Zeiten zu grösseren Epidemien Anlass gibt, diese Eigenart teilt die Influenza mit zahlreichen anderen Infektionskrankheiten; schon Beck (41) hat zum Vergleiche die endemische Maul- und Klauenseuche herangezogen, die auch nur alle 5—6 Jahre etwa grössere epidemische Ausbreitung erlangt. Kossel (42), Heidelberg, weist auf analoge Erscheinungen bei Masern hin; Heubner schildert in seinem bekannten Lehrbuch der Kinderkrankheiten die charakteristischen Verschiedenheiten in der Ausdehnung und Heftigkeit von Scharlachepidemien; Neufeld (43) exemplifiziert mit Schweinerotlauf und Hühnercholera, deren Erreger ebenfalls weitverbreitet und dauernd vorhanden, doch nur von Zeit zu Zeit zu ausgesprochenen Seuchen Anlass geben.

In seinen geistvollen, von hoher wissenschaftlicher Warte aus geführten Gedankengängen „Über Werden und Vergehen von Infektionskrankheiten“ hat Gotschlich (44) kurz vor dem Ausbruch der Pandemie im Mai 1918 dargelegt: „Ähnliche Schwankungen der Ansteckungs-

fähigkeit sind von der Genickstarre und vor allem von der Influenza bekannt, die nach jahrzehntelangen seuchenfreien Perioden plötzlich wieder zu epidemischer, ja zu pandemischer Ausbreitung über die ganze Erde gelangt. Bei der Beschaffenheit der Erreger dieser letztgenannten Infektionskrankheiten, die — an eine streng parasitische Lebensweise angepasst — ausserhalb des menschlichen Körpers überhaupt nicht zu wachsen vermögen, bleibt als einzige Möglichkeit der Erklärung nur die Annahme übrig, dass diese Mikroben in der seuchenfreien Zeit als harmlose Epiphyten auf den Schleimhäuten der oberen Atemwege schmarotzen und dann gelegentlich eine sprunghafte spontane Erhöhung ihrer Virulenz erfahren.“ —

So hat sich uns also aus theoretischen Erwägungen, aus empirischen Beobachtungen und den Vergleichen mit anderen menschlichen und tierischen seuchenhaften Infektionskrankheiten folgendes epidemiologisches Bild ergeben: 1. Die Influenza ist eine endemische Infektionskrankheit, deren Erreger von Zeit zu Zeit in hochgesteigerter Virulenz pandemisch oder epidemisch grosse Teile der Bevölkerung krankmachend befällt. 2. Die Durchseuchung weiter Bezirke und die Abschwächung des Virus in den mehrfachen Wellen der grossen Seuchenexplosionen schränkt allmählich die intensive und extensive Gewalt der Krankheit ein, die alsdann jahrzehntelang nur in sporadischen Fällen und lokalen Gruppenerkrankungen in Erscheinung tritt. 3. In den völlig grippefreien Zeiten muss das Virus schwach virulent oder gar zu völlig saprophytischem Dasein mitigiert irgendwo an den Menschen gebunden persistieren.

Der Pfeiffersche Influenzabazillus.

Die Entdeckung des Influenzabazillus gelang bekanntlich nach vielen vergeblichen Untersuchungen zahlreicher Forscher Pfeiffer (45) in Verbindung mit Beck (46) und Kitasato (47) erst im Jahre 1892 zu Ausgang der grossen Pandemie. Ein Jahr darauf konnte Pfeiffer (48) in seiner grundlegenden Arbeit die Forschungen mit der Darstellung eines spezifischen Nährbodens zum Abschluss bringen. Man hat verschiedentlich aus dieser Tatsache den Schluss ziehen wollen, dass der Influenzabazillus in den ersten Jahren der Epidemie gefehlt habe und erst im Laufe der Seuche als sekundärer Keim hinzugetreten sei. Schlüsse dieser Art sind aus zwei Gründen unhaltbar: Pfeiffer selbst betont, dass er bereits zu Beginn der Epidemie in Ausstrichpräparaten von Grippeputum die feinen Stäbchen gesehen hat. Diese Tatsache

ist von grösster Bedeutung. Die wichtige Stelle aus Pfeiffers Arbeit sei wörtlich zitiert: „Immerhin hatte ich selbst im Frühjahr 1890 bei Durchsicht mikroskopischer Präparate von Influenzasputum, die mir durch M. Kirchner zugesandt worden waren, gewisse Anhaltspunkte gewonnen, die meinen Untersuchungen sofort eine bestimmte Richtung gaben. In den betreffenden Präparaten waren nämlich nach Auffärbung mit Karbolfuchsin sehr feine Stäbchen in enormen Mengen sichtbar geworden, wie ich sie früher im Auswurf niemals gesehen hatte. Unwillkürlich wurde man zu der Annahme gedrängt, dass ein so merkwürdiger Befund kein zufälliger sein könne, sondern dass diese Stäbchen mit der Entstehung der Influenza in irgendwelcher Beziehung stehen müssten. Ich machte daher von geeigneten Stellen dieser Präparate photographische Aufnahmen und übersandte sie M. Kirchner, der auch eines dieser Mikrophotogramme als Beigabe zu seiner Arbeit (49) über Influenza veröffentlichte.“ Ich habe im Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ erst kürzlich wieder einen Teil der Pfeifferschen Originalphotogramme gesehen und sie mit ganz entsprechenden Präparaten aus der Sammlung Neufelds vom Jahre 1918 und ihren von Zettnow hergestellten mustergültigen Photographien vergleichen können.

Dem oben angeführten Einwand ist aber noch aus einem zweiten Grunde entgegenzutreten: mikroskopische Befunde, wie die geschilderten, gehören zweifellos zu den Seltenheiten. Ich habe in zahlreichen Parallelreihen Gelegenheit gehabt, Ausstrichpräparat und Kultur desselben Sputums miteinander zu vergleichen; selbst in Fällen, in denen auf der spezifischen Platte Reinkulturen von Influenzokolonien zur Entwicklung kommen, gelingt es oft nur mit grosser Mühe, im Präparat die Stäbchen überhaupt, geschweige in grösseren Mengen aufzufinden. Dazu kommt, dass die zu untersuchenden Sputen nur in frischen Fällen und an ausgesuchten Stellen eine einheitliche Flora aufweisen werden: katarrhalische Prozesse der Luftwege führen in so kurzer Zeit zur Ansiedelung der mannigfaltigsten sekundären und saprophytischen Keime, dass selbst der geübteste Untersucher nicht wagen wird, die Durchsicht eines Präparates allein zur Grundlage einer Diagnose zu machen. Die bakteriologische Diagnose Influenzabazillen kann also nur Resultat kulturellen Nachweises sein.

Züchtung der Influenzabazillen.

Die Züchtung des Pfeifferschen Stäbchens gehört auch heute noch zu den subtilsten Aufgaben bakteriologischer Technik. Der Influenzabazillus bildet mit wenigen anderen Mikroorganismen die Gruppe der hämoglobinophilen Bakterien, d. h. sein Wachstum ist obligat an die

Gegenwart von Blutfarbstoff gebunden. Pfeiffer (49a) ist bekanntlich so vorgegangen, dass er Schrägagarröhrchen mit sterilem Blut von Menschen oder späterhin besonders von Tauben bestrich und hierauf das Ausgangsmaterial resp. Reinkulturen von Influenzabazillen aussäte. Er und seine Schule hält auch heute noch im wesentlichen an dieser Methode fest. Die Überlegenheit des Taubenblutes für dies Blutaufstrichverfahren beruht offenbar auf der schon 1897 von Delezenne beschriebenen, später von Bordet studierten Eigenschaft des Vogelblutes, besonders lange ungeronnen zu bleiben. Die meisten Untersucher haben es schon bald nach Pfeiffers Entdeckung vorgezogen, das Blut mit dem verflüssigten, auf 50—60° abgekühlten Agar zu mischen und in Petrischalen auszugießen. Die Verwendung dieser Blutagarplatte konnte bis vor kurzem als die gebräuchlichste Züchtungsmethode bezeichnet werden. Und wirklich muss betont werden, dass dieser Nährboden in der Hand des Kundigen Vortreffliches zu leisten vermag; wie Schottmüller (50) durchaus zutreffend schildert, gestattet die Blutplatte schon bei makroskopischer Durchsicht eine vorzügliche Differenzierung der hämolysierenden Streptokokken und Staphylokokken, der grünlich wachsenden Pneumokokken und der zarten Tautröpfchenkolonien von Influenzabazillen. Doch muss man wissen, dass die Blutplatte erst nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank, bei Zimmertemperatur oder auf Eis, nicht aber unmittelbar nach ihrer Herstellung mit frisch entnommenem Blut verwandt werden darf, „da auf ihr das Wachstum der Bakterien, besonders der empfindlichen Influenzastäbchen oft vollständig gehemmt bleibt. Vielleicht handelt es sich hierbei um eine Wirkung des frischen Komplexes im Blut; jedenfalls wird die Nichtbeobachtung dieser einfachen Massregel zu Fehlresultaten führen müssen oder auch manchen Untersucher geführt haben“ [Levinthal (51)]. Wahrscheinlicher ist es mir heute, dass bei dem auffälligen Phänomen der Wachstumshemmung auf frischem Blutagar, das meines Wissens in der Pandemie-Literatur nur einmal erwähnt wird (Hassel), obwohl es sich jederzeit mit Reinkulturen von Influenzabazillen demonstrieren lässt, weniger allgemein hemmende Stoffe des Blutes eine Rolle spielen, als dass es sich um ungenügende Nährbedingungen für die hämoglobinophilen Stäbchen handelt; der Blutfarbstoff ist noch nicht in genügender Weise in den Agar diffundiert, er steckt, den Bakterien unerreichbar, in den Blutkörperchen eingeschlossen.

So ist wohl auch die Überlegenheit des Blutagars zu erklären, der nach dem Vorgang von Voges (52) und Grassberger (53) durch Mischung von Blut und 100° heissem Agar in der Petrischale hergestellt wird.

Und auf die gleichen Faktoren, Auflösung der Erythrozyten und Diffusion des Blutfarbstoffes in den Agar, ist vielleicht auch die seit langem bekannte, besonders sorgfältig von Grassberger (54) studierte Erscheinung des sogenannten Riesenwachstums der Influenzokolonien in Symbiose mit anderen Bakterien, vor allem hämolysierenden Staphylokokken und Streptokokken, zurückzuführen, ein Vorgang, der von mehreren Autoren zur Erreichung eines üppigeren Influenzawachstums benutzt worden ist. Doch dürfte mit dieser Auffassung das interessante Phänomen, das neuerdings wieder von Wolf (54a), Zürich, und von Pringsheim (54b) bei M. Neisser zum Gegenstand ausführlicher Untersuchung gemacht worden ist, nicht restlos erklärt sei, und allerneueste Forschungen (Tocunaga, s. unten) in Verbindung mit den grundlegenden Arbeiten von Grassberger, Ghon und v. Preyss (54c) u. a., die ich früher (54d) ausführlich besprochen habe, lassen daran denken, dass eine direkte Einwirkung des Bakterieneiweisses bei diesem „satellitisme cultural“ (Meunier) eine wichtige Rolle spielt.

Die wachstumsfördernde Auflösung der roten Blutkörperchen hat schon in den neunziger Jahren ein Forscher (vielleicht Voges) durch Gefrieren und Auftauen herbeigeführt, worauf Neufeld und Papanarku (55) neuerdings hingewiesen haben. Dasselbe kann durch Zusatz von Saponin erzielt werden oder durch Mischung von Agar mit 2–5% pepsinabgebauten Blutes [Fildes (55a)]. Einzelheiten über die zahlreichen Modifikationen des Blutagars mögen in den einschlägigen Kapiteln des Kolle-Wassermann, Aufl. I und II bei Beck und Scheller nachgelesen werden.

All diese Versuche dürften überholt sein, nachdem es mir in den Jahren 1916–1917 gelungen ist, einen neuen Influenzaagar darzustellen (56 und 56a). Unter Berücksichtigung meiner eigenen und anderer Erfahrungen in den letzten Jahren ist der sogenannte Levinthal-Agar folgendermassen herzustellen, wobei nachdrücklichst darauf hingewiesen werden muss, dass die sorgfältigste Beobachtung jeder einzelnen Vorschrift Vorbedingung für die Güte des Nährbodens ist: 2–2¹/₂%iger Nähragar, verflüssigt und auf etwa 70° abgekühlt, wird im Kolben mit Blut versetzt und gut gemischt. Man verwendet entweder frisches oder defibriertes Blut von Tieren oder Menschen; seit Jahren benutze ich fast ausschliesslich defibriertes Pferdeblut, frisch in steriler Venenpunktion entnommen oder einige Zeit auf Eis aufbewahrt. Die Menge des Blutzusatzes zum Agar darf in gewissen Grenzen schwanken; ich empfehle einen Zusatz von 5%. Werden von diesem Blutagar-gemisch nur kleinere Mengen, 100 bis 200 ccm, angesetzt, so kann der Kolben sofort auf dem Drahtnetz über der Flamme erhitzt werden, wobei der Blutagar eine immer dunklere Braunfärbung annimmt,

bis er zu sieden und in den Kolbenhals aufzusteigen beginnt. Schnellstes Absetzen von der Flamme und sofortiges einmaliges Wiederholen des Aufkochens unter Umschütteln. Hierbei ballt sich Serum und Hämoglobin in groben, braunschwarzen Gerinnseln zusammen. Sollen grössere Mengen von Agar, 1—2 Liter, hergestellt werden, so ist das Verfahren der Erhitzung über der Flamme nicht angängig, vielmehr muss der Kolben im Dampftopf gekocht werden. Diese Prozedur darf unter keinen Umständen die Dauer von 5—10 Minuten, je nach der Menge des Agars, überschreiten. Der erhitzte Blutagar wird nun durch Wattefilter auf Glastrichtern, die vorher sorgfältig im Heissluftschrank sterilisiert worden, unter aseptischen Kautelen filtriert. Da diese Filtration bei grösseren Mengen einige Zeit in Anspruch nimmt, lässt man sie im 60° Schrank vor sich gehen. Der völlig klare und durchsichtige Agar wird ohne weiteres in hochgefüllte Agarröhrchen verteilt; seine Alkaleszenz ist zu kontrollieren, leichteste Bläuung von Lackmuspapier (Merck) wird verlangt. Die hochgefüllten und erstarrten Agarröhrchen werden bei Zimmertemperatur aufbewahrt; bei Bedarf stellt man sie zur Verflüssigung 1 bis höchstens 2 Minuten lang in ein bereits vorher kochendes Wasserbad und giesst sie entweder sofort heiss zu Schrägröhrchen oder nach Abkühlung auf 50° in Petrischalen aus. Die erstarrten Schrägröhrchen kommen zwecks Bildung reichlichen Presswassers 24 Stunden in den Brutschrank.

Auf diesem Nährboden kommt der Influenzabazillus in dichtem Rasen oder üppigen, ganz farblosen Kolonien zur Entwicklung, die das winzige „Tautröpfchen“ der gebräuchlichen Blutplatte um das Vielfache an Grösse und Bakterienmasse übertreffen. Dem Untersucher wird es nach einiger Übung mit grosser Sicherheit möglich sein, auf diesem Agar die typischen Influenzokolonien schon makroskopisch zu diagnostizieren; eine Verwechselung kann nur mit ähnlich, aber etwas opaker wachsenden Meningokokken gelegentlich unterlaufen. Als Blutspender für den Influenzaagar eignen sich alle Tiere gleich gut. Die von Messerschmidt, Hundeshagen und Scheer (56b) mitgeteilte Beobachtung über Versagen des Hammelbluts, die ich bestätigen kann, beruht nach meiner Ansicht nur darauf, dass offenbar Wassermanntiere mit stark herabgesetztem Hämoglobingehalt zur Verwendung kamen. Andere Untersucher, z. B. Loewenthal (56c), bereiten ihren Levinthalagar vorzugsweise mit Hammelblut.

Die von zahlreichen Autoren, so von Uhlenhuth (57), Fromme (58), Eugen Fraenkel (59), bestätigte Überlegenheit des geschilderten Influenzaagars beruht nicht nur allein darauf, dass aus der Menge der verschiedensten Bakterienarten die üppigen Influenzokolonien leicht herausgefunden werden können, sondern vor allem in den quantitativen

Verhältnissen: da die Influenzabazillen etwa die gleiche Koloniengrösse wie Staphylokokken erreichen, Streptokokken und Pneumokokken jedoch dasselbe bescheidene Wachstum wie auf Blutplatten aufweisen, so würde aus einem Bakteriengemisch, das die Grippestäbchen nur in geringer Menge enthält, die Wachstumschance auch dieser spärlichen Keime eine ungleich höhere sein, als auf den alten Nährböden, auf denen sie von der Begleitflora verdrängt würden. Es darf nicht verschwiegen werden, dass von mehreren Seiten über gelegentliches Versagen des Influenzaagars berichtet wird; Prausnitz-Breslau, Messerschmidt-Hannover, Kuczynski-Berlin haben mir persönlich Klagen dieser Art geäußert; Olsen (60), Hamburg, hat jüngst darauf aufmerksam gemacht; ich selbst habe ein paar Male ähnliches erlebt. Nach meinen Beobachtungen handelt es sich, wie auch Olsen schon erkannt hat, in solchen Fällen immer um eine zu lange dauernde Erhitzung, vor der ich bereits in meiner ersten Publikation ausdrücklich gewarnt habe, und für die Pringsheim (l. c.) die treffende Bezeichnung „überkocht“ geprägt hat.

Fragt man, auf welchen physikalischen oder chemischen Gründen die Überlegenheit des Influenzaagars gegenüber der so viel mehr Blut enthaltenden Mischplatte beruht, so kann die einzige Erklärung darin liegen, dass das Hämoglobin in dem gekochten Blutagargemisch den Bakterien in einer leichter assimilierbaren Form zur Verfügung steht. Die oben geschilderten Erfahrungen mit modifizierten Blutnährböden legen die Vermutung nahe, dass beim Kochen des Blutes im Agar eine optimale kolloidale Lösung des Hämoglobins, vielleicht von derselben Dispersionsgrösse wie die des Agars entsteht. Wir wissen seit den Untersuchungen von Davis (61) aus dem Jahre 1907, dass für das Wachstum von Influenzabazillen noch eine Hämoglobinverdünnung von 1:60000—180000 genügt, dass ferner langdauerndes Erhitzen das Hämoglobin als Nährsubstrat für hämoglobinophile Stäbchen unbrauchbar macht, kurz dauernde Erhitzung auf 100° aber nicht völlig zerstörend wirkt. In der Tat lässt sich die Gegenwart von Blutfarbstoff in meinem Influenzaagar durch die Benzidinprobe nachweisen.

An diese Benzidinprobe und die entsprechende Guajakreaktion knüpft Olsen (62) ganz neuerdings einen Erklärungsversuch; seine systematischen Studien über die Rolle des Blutes und seiner Bestandteile für die Erscheinung der Bakterien-Hämoglobinophilie führten ihn zu der Annahme, dass die katalytische sauerstoffaktivierende Funktion des Hämoglobins von entscheidender Bedeutung sei. Da auch Hämoglobin, nach den Vorschriften des Levinthalnährbodens im Agar gekocht, optimales Wachstum bewirkt, Blut oder Hämoglobin dagegen allein gekocht und dann zu Agar hinzugesetzt, nur dürftiges Wachstum ermöglicht, wie schon Pfeiffer festgestellt, so wäre nach Olsen „daran

zu denken, ob nicht beim Kochen und der Koagulation des Hämoglobins entstehende Hämatin-Globin-Agarkomplexe für den Influenzabazillen besonders günstige Oberflächenwirkungen zu entfalten imstande wären“.

In England, wo sich bei den modernen Influenzaforschern die durch Abbau des Blutes mit Pepsin (s. o.) oder Trypsin modifizierten Nährböden besonderer Beliebtheit erfreuen, hat Anfang 1919, wohl ohne Kenntnis von den deutschen Publikationen, Fleming (62a) über das starke Wachstum der Influenzabazillen auf gekochtem Blutagar berichtet.

Völlig analog der Herstellungsweise des Influenzaagars wird eine Influenza-Bouillon bereitet, für die nach der Filtration eine Sterilisation durch einmaliges ganz kurzes Aufkochen unerlässlich ist. Ich habe, wie Neufeld gelegentlich in einer Sitzung der Berliner Mikrobiologischen Gesellschaft mitgeteilt hat, diese Influenzabouillon seit langem in Verwendung; ihre Eigenschaften rühmen auch Seligmann und Wolff (63), Berlin; veröffentlicht haben sie zuerst Messerschmidt, Hundeshagen und Scheer (64). Nebenbei sei mitgeteilt, dass diese „Levinthal-Bouillon“ einen ausgezeichneten Nährboden für Meningokokken und Gonokokken ohne jeden Zusatz von Aszites darstellt. Die Influenzabazillen wachsen in ihr als üppiger Bodensatz und lassen die überstehende Flüssigkeit vollkommen klar; nur sehr hochgefüllte Reagenzgläser (10 cm) zeigen nach etwa 20 Stunden abgesehen von dem Bodensatz ein Oberflächenhäutchen, das später ebenfalls zu Boden sinkt, ein Ausdruck für das hohe Sauerstoffbedürfnis der Mikroben. Auf interessante morphologische Eigentümlichkeiten der Bazillen in diesem Kahmhäutchen wird später hinzuweisen sein.

Nach der Veröffentlichung meines Influenzaagars hat Hundeshagen (65), Strassburg, einen oder richtiger zwei neue Nährböden mitgeteilt. Der erste, den er selbst bald wieder verlassen hat, besteht aus einem Gemisch von Agar und alkalisiertem Blut, erinnert also in gewisser Beziehung an den im Jahre 1902 von Ghon und v. Preyss (66) mitgeteilten Alkaliblutagar. Da der Hundeshagen-Nährboden sich bei einigen Forschern besonderer Beliebtheit erfreut, so sei die genaue Vorschrift mitgeteilt. Hundeshagen schreibt: „Defibriertes Kaninchen- oder Menschenblut, das ich mir stets im Eisschrank vorrätig hielt, wird mit der gleichen Menge Brunnenwassers vermischt, welchem etwa 20% Normalnatronlauge zugesetzt ist; Mischung natürlich erst nach Sterilisation dieses alkalischen Wassers. Im Laufe etwa einer Stunde erfolgt Auflösung der roten Blutkörperchen; bei Verwendung ganz frischen Blutes erfordert die Lösung zuweilen auch etwas längere Zeit. Von der entstandenen alkalischen Blutlösung werden etwa 10% dem verflüssigten und auf etwa 50° abgekühlten, nicht neutralisierten Agar zugesetzt. Nach gründlicher Mischung des Agars und der Blutlösung wird der

Nährboden in Petrischalen ausgegossen oder auf Schrägröhrchen verteilt. Im Eisschrank aufbewahrt bleibt dieser Nährboden wochenlang brauchbar. Das Wachstum der Influenzabazillen auf ihm ist überraschend üppig.“ Der Alkalizusatz zum Wasser kann zwischen 10—30% Normalnatronlauge schwanken. Der Kulturrasen ist vollkommen durchsichtig; ähnliches Wachstum zeigen Meningokokken.

Im Jahre 1915 erfuhr Hundeshagen zufällig von einem „amerikanischen“ Nährboden: Agar von 96° wird mit etwas Hammelblut versetzt und ausgegossen. Es ist dem Autor offenbar entgangen, dass dieser Nährboden, also Blut mit heissem Agar gemischt, bereits 1894 von Voges (66a) angegeben und später genau entsprechend der „amerikanischen“ Vorschrift von Grassberger (66b) benutzt worden ist. Hundeshagen, der seit 1915 den sogenannten amerikanischen Nährboden ausschliesslich benutzt, hat ihn modifiziert, indem er ihn nach Zusatz von 5% Blut im Wasserbad aufkocht und ihn ohne Filtration mit den braunschwarzen Blutgerinnseln ausgiesst. Er zieht diesen Nährboden dem filtrierten Levinthal-Agar vor, da nach seiner Erfahrung auf ihm Influenzazulturen nur alle acht Tage weitergeimpft zu werden brauchen. Ich darf darauf hinweisen, dass ich auf meinem Agar zahlreiche Influenzastämme monatelang durch wöchentlich einmaliges Überimpfen fortgeführt habe.

Die Versuche, mit Hämoglobin allein zur Herstellung eines guten Influenzanährbodens zu gelangen, hat Thalhimer (67), New York, 1914 neu und mit Erfolg aufgenommen. Während der Versuch mit kristallisiertem Hämoglobin misslang, war die Verwendung von amorphem, gepulvertem Hämoglobin der Firma Merck oder Eimer and Amend von Erfolg gekrönt. Eine Lösung von etwa 10 g in 100 ccm destillierten Wassers wird zur Sterilisation durch eine Reichel-Porzellankerze filtriert und verflüssigtem Agar in einer Menge zugesetzt, die dem Gemisch dieselbe Farbintensität gibt, wie sie gewöhnlicher Blutagar aufweist. Schrägröhrchen dieses Hämoglobinagars zeigen üppiges Wachstum von Influenzabazillen nach 24 Stunden; sie sind etwa alle acht Tage weiter zu impfen.

Eine bemerkenswerte, vielleicht ungewöhnlich bedeutungsvolle Mitteilung über die Wachstumsbedingungen der Influenzabazillen kommt letzthin aus Japan. Offenbar ohne Kenntnis der neueren europäischen Influenzaliteratur hat Tocunaga (67a) das Problem neu in Angriff genommen. Das praktische Resultat, ein „Elektivnährboden“, der die Aufschliessung des Blutfarbstoffes durch Alkali und die fördernde Wirkung der Erhitzung durch Mischung mit 90° heissem Agar miteinander kombiniert, ist heute gewiss nicht mehr von besonderem Reiz; um so überraschender sind die Untersuchungsergebnisse des japanischen

Forschern in theoretischer Hinsicht. Während nach der Ansicht Pfeiffers und aller übrigen Untersucher das für die hämoglobinophilen Bakterien notwendige Nährsubstrat des Blutes in der eisenhaltigen Komponente zu suchen ist, wäre nach Tocunaga nicht das Hämatin, sondern gerade der eisenfreie Eiweisskörper, das Globin, der entscheidende Anteil im Hämoglobin. Ob die chemische Methodik des Untersuchers einer Nachprüfung standhält, oder ob auch im isolierten Globin minimale Beimengungen von chemisch kaum noch nachweisbarem Hämatin die Bedingung für das üppige Influenzawachstum abgeben, muss die Zukunft lehren.

Die Züchtung von Influenzabazillen ist in viel höherem Grade als bei anderen Bakterien eine Frage der Technik, wie auch Uhlenhuth und Neufeld des öfteren betont haben. Die Widersprüche in den Influenzabefunden der zahlreichen Autoren sind schlechterdings kaum anders zu erklären, was schon Eugen Fraenkel (67b) vermutet hat. Eine deutliche Sprache spricht die Mitteilung Uhlenhuths (67c), dass selbst so geübte Bakteriologen wie Fromme und Hassel Influenzabazillen erst von dem Augenblick an und mit einem Schlage nachweisen konnten, wo Uhlenhuth sie auf den Levinthal-Agar hingewiesen hat. Es muss in Zukunft für die Untersuchung auf Influenzabazillen die Verwendung eines der geschilderten neuen Spezialnährböden mit der gleichen Selbstverständlichkeit gefordert werden, mit der die Benutzung von Drigalski- oder Endoplaten seit langem zum eisernen Bestande der Typhus-Diagnose gehört.

Mit der Benutzung eines vollwertigen, bei jeder neuen Bereitung durch Beimpfung mit Teststämmen vorher auf seine Güte zu prüfenden Nährbodens ist das technische Problem noch nicht erschöpft. Auswahl und Vorbehandlung des Untersuchungsmaterials können von entscheidender Bedeutung sein. Wer bei Sektionen den eitrigen Inhalt der feineren Bronchialäste zu untersuchen hat, wird oft ohne weiteres Material mit der Platinöse entnehmen und zur Aussaat bringen dürfen. Lungenpresssaft, Trachealschleim können ebenso zur kulturellen Untersuchung verwandt werden. Sputum aber, das mit dem bakterienreichen Schleim des Rachens und mit Speichel mehr oder weniger vermengt ist, muss durch die bekannte Waschmethode mit Bouillon oder Kochsalzlösung, die von Kitasato (68) als Vorschrift Kochs zuerst angegeben und von Pfeiffer (68a) als unerlässlich bezeichnet wurde, gleichsam aufgeschlossen werden. Es hat sich mir besonders bewährt, nach der Abspülung in Kochsalzlösung die Eiterflocke noch in einer trockenen Schale auszubreiten, von allem Schleim zu befreien und so bis zum innersten Kern, reinem Lungenauswurf, vorzudringen. Erst eine sorgfältig ausgewählte, so vorbehandelte eitrige Flocke, der Kern eines Sputumballens,

wird mit der Öse in gleichmässigen Strichen auf der Platte verstrichen.

Neben der Aussaat von Sputum hat sich neuerdings die von Chievitz und Meyer (69), Kopenhagen, 1916 für die Keuchstendidiagnose empfohlene Methode der Hustenplatte Bürgerrecht erworben; Waldemar Loewenthal (70), Berlin, Seligmann und Wolff (71) haben sie mit Erfolg verwandt, Fromme (72) rühmt ihre Überlegenheit; ich (72 a) selbst konnte zeigen, dass die Verwendung von Sputumaussaat und Hustenplatte nebeneinander die positive Ausbeute um ca. 30% erhöht. Negrette (72 b), Buenos Aires, hat die Methode zum Nachweis der Influenzabazillen in der Atmungsluft von Influenzakranken und der Luft in den Krankensälen benutzt.

Zu dem Hilfsmittel der Anreicherung im Tierkörper hat Carpano (73) Zuflucht genommen; er behandelte sein Untersuchungsmaterial durch 24stündige Bebrütung in Blutbouillon vor und injizierte 4 ccm der Kulturröhrchen Kaninchen von 1 kg Gewicht in die Pleurahöhle. Nach dem Tode der Tiere am 1. oder 2. Tage kam das Pleuraexudat auf Blutplatten zur Aussaat und ergab neben Streptokokken in vielen Fällen Influenzabazillen.

Morphologie und Biologie des Influenzabazillus.

Der Influenzabazillus galt von jeher als Musterbeispiel eines pleomorphen Bakters. Während Ausstriche von Sputum meist die feinen, kurzen, häufig zu zweit, diplokokkenartig gelagerten Formen zeigen, finden sich nach den Angaben fast aller älteren Autoren in Reinkulturen bald längere, bald kürzere, bald schlankere, bald etwas plumpere Exemplare. In 3 bis 4 Tage alten Reinkulturen hat schon Pfeiffer das Auftreten ganz langer Scheinfäden beschrieben und als die ersten Zeichen beginnender Involution gedeutet. Auch Delius und Kolle (74) sahen das Auftreten der Scheinfäden in Blutbouillon, wenn der Nährboden ungeeignet war. Systematisch hat sich dann später Grassberger (75) mit der Frage der Scheinfädenbildung in Influenzakulturen und dem Einfluss der Nährbodenzusammensetzung auf die Formveränderung der Influenzabazillen beschäftigt. Meine eigenen jahrelangen Beobachtungen haben mir gezeigt, dass die stete Verwendung des Influenzaagars das Bild von Reinkulturen viel gleichförmiger gestaltet. In den üppigen Kolonien auf optimalen Nährböden finden sich fast ausnahmslos die feinen, kokkenähnlichen Kurzstäbchen. Gewiss zeigen manche Stämme etwas langgestrecktere Formen, der Bazillencharakter erscheint deutlicher ausgeprägt; nach Scheinfäden aber und den plumpen, gequollenen, manchmal geradezu grotesk gestalteten Involutionsformen wird man vergeblich fahnden.

Es ist bekannt, dass schon Pfeiffer (76) bald nach der Entdeckung des Influenzabazillus in einigen Fällen durch das Kulturverfahren Stämme nachweisen konnte, die in so hohem Grade und so konstant gröberen Gesamthabitus und Scheinfäden aufwiesen, dass er sie als Pseudoinfluenzabazillen von den echten Grippestäbchen abtrennte. Spätere Untersucher haben dann übereinstimmend nachweisen können, dass es sich auch bei diesen extrem veränderten Formen um nichts anderes als echte Influenzabazillen handelt, die durch die Wirkung ungenügender Lebensbedingungen zur Pseudof orm degenerieren, eine Ansicht, der sich später Pfeiffer selbst angeschlossen hat. Immerhin ist daran festzuhalten, dass die Neigung, in Degenerationsformen zu wachsen, einzelnen Stämmen in den ersten Generationen stärker eignet als anderen, offenbar eine Folge der schon „im lebenden Organismus in weiten Grenzen wechselnden Lebensbedingungen“ (Levinthal). Doch gelingt es regelmässig, durch Fortzüchtung auf gutem Influenzaagar diese Stämme allmählich in echte Influenzabazillen zurückzuverwandeln. Serologisch konnte ich (77) im kreuzweisen Immunisierungsversuch die Identität beider Formen erweisen.

In den Ausstrichen von Influenzaauswurf sind die Pfeifferschen Stäbchen im Anfangsstadium des bronchitischen Prozesses hauptsächlich extrazellulär in kleineren und grösseren Nestern, manchmal in ausgedehnten Fischzügen angeordnet; in ganz reinen Fällen können alle Gesichtsfelder mit dichten Haufen übersät sein. In späteren Stadien erscheint ein mehr oder weniger grosser Teil der Bazillen in Leukozyten gelagert.

Der Influenzabazillus besitzt keine Geisseln, ist daher unbeweglich; er bildet weder im lebenden Organismus noch in Kulturen Kapseln und zeigt niemals Dauerformen. Er ist streng aerob. Die Gramfärbung wird nicht angenommen; die Darstellung gelingt am besten mit verdünnter Fuchsinfärbung (1:10), der man bei der Färbung von Sputumausstrichen zur Auflösung des Muzins nach dem Vorgang Schellers (78) eine Vorbehandlung mit 1%iger Essigsäure oder nach der Vorschrift Pfeiffers und Leichtentritts (79) eine Nachbehandlung mit $\frac{1}{2}$ %iger Essigsäure verbinden kann; da der Influenzabazillus zu den Bakterien gehört, die den Farbstoff nur schwer annehmen, muss die Farblösung längere Zeit, 1 bis 2 Minuten, einwirken. Ich ziehe es vor, Reinkulturen nach Gram mit verlängerter Fuchsinnachfärbung (20 Sekunden) darzustellen, weil nach meinen Erfahrungen, die ich bei Hübschmann (80) bestätigt finde, bei dieser Methode die Stäbchen besser färbbar werden. In Frankreich erfreut sich besonderer Beliebtheit das von Bordet und Gengou (81) für die Färbung der Keuchhustenbazillen angegebene Karboltoluidinblau, das Influenzabazillen im Gegensatz zu

den verwandten Bordet bazillen, die violett erscheinen, schwach blaugingiert.

Eine merkwürdige Beobachtung will de Seixas Palma (82), Lugano, gemacht haben; er beschreibt eine Elektivfärbung, die auf einer Säurefestigkeit der Influenzabazillen gegen Anilinchlorhydrat beruhe. Lufttrockene, alkoholfixierte Präparate werden in Karbolfuchsinlösung 1:10 kräftig (10 Minuten lang) gefärbt und nach Wasserspülung der Einwirkung von 5%iger Anilinchlorhydratlösung 15—30 Minuten lang ausgesetzt. Nach abermaliger Wasserspülung wird mit Methylenblau, 1:10 verdünnt, 1 Minute nachgefärbt. Dann sollen Influenzabazillen rot gefärbt auf blauem Grunde und unter Blaufärbung aller anderen Bakterien mit Ausnahme der Tuberkelbazillen erscheinen. Messerschmidt (83), dem allerdings Anilinchlorhydrat nicht zur Verfügung stand, konnte Säurefestigkeit der Influenzabazillen nicht bestätigen; auch mir ist bisher bei genauester Befolgung der Färbevorschrift de Seixas Palmas die Darstellung einer Säurefestigkeit bei Reinkulturen nicht gelungen. Vorerst dürfte der seltsamen Mitteilung gegenüber Skepsis geboten sein.

Eine interessante morphologische Beobachtung lässt sich an dem bereits oben geschilderten Oberflächenhäutchen in hochgefüllten Bouillonröhrchen machen; hier tritt die schon von Pfeiffer beobachtete Neigung, den Farbstoff an den Polen stärker anzunehmen, in so hohem Grade in die Erscheinung, dass das Bild der Pestbazillen oder Pasteurellaformen entsteht.

Nicht sehr viel ist von chemischen Leistungen des Influenzabazillus bekannt. Das Zuckervergärungsvermögen wurde auf Influenzaagarplatten geprüft, denen nach Analogie der Lingelsheimschen Aszitesplatte 10% Lackmuslösung mit 1% der zu prüfenden Zuckerart zugesetzt war. Geprüft wurde Dextrose, Lävulose, Laktose, Mannit und Maltose. „Nur auf der Traubenzuckerplatte scheint eine leichte Säurebildung an minimaler Rötung erkennbar, während die anderen Zuckerarten absolut nicht angegriffen werden“ [Levinthal (84)]. Messerschmidt, Hundeshagen und Scheer (85) fanden ebenfalls Säurebildung aus Traubenzucker, keinerlei Rötung bei Milchzucker, Rohrzucker und Mannit, während sich auf Maltose und Dextrin die einzelnen Stämme verschieden verhielten, einige blau, andere rot wuchsen.

M. Rhein (86), Frankreich, hat die Bildung von Indol durch den Bazillus Pfeifferi festgestellt, wenn Levinthal-Agar oder Kulturen mit Riesenwachstum durch Ammenbakterien verwandt wurden, während der Nachweis auf gewöhnlichem Blutagar nicht gelingt: eine beimpfte Petrischale wird so über eine zweite Schale mit sterilem destilliertem Wasser gestellt, dass ein abgeschlossener Raum entsteht, in dem das entweichende Indol vom Wasser absorbiert wird. Im Wasser wird dann mit den

üblichen Proben das Indol nachgewiesen. Die Reaktion gelingt nur bei üppigem Bakterienwachstum; die Kulturen haben Fliedergeruch. Diese auch von den Amerikanern [als erstem Jordan (86 a)] schon festgestellte Bildung von Indol ist nach Rivers (86 b) ein Merkmal, das nur einem Teil von Influenzastämmen eignet und als Instrument einer biologischen Klassifikation verwandt werden kann. Auch die Bildung von Nitrit wird von dem amerikanischen Autor beschrieben; von indolnegativen Stämmen sollen endlich einige Amylase produzieren. Einen ähnlichen Versuch der Klassifikation machen Stillman und Bourn (86 c), die ihre interessante Untersuchung auf 148 Stämme ausgedehnt haben. Unter diesen befanden sich erstens 119 typische Pfeifferstämmen, die bei Influenzakranken und -rekoneszenten, ferner bei Lobärpneumonien und endlich bei Gesunden vom Winter 1918/19 bis Februar 1920 isoliert worden, und zweitens 29 Stämme eines morphologisch fast völlig mit dem Influenzabazillus übereinstimmenden, hämoglobinophilen Stäbchens, gezüchtet aus der normalen Mundhöhle während des Winters 1919/20, das zum ersten Male von Pritchett und Stillman (86 d) beschrieben und als Bazillus X bezeichnet worden war. Dieser Bazillus X unterscheidet sich vom echten Pfeifferschen Influenzabazillus durch seine Fähigkeit der Hämolyse. Untersucht hat der New Yorker Forscher und seine Mitarbeiterin die Fähigkeit der Zuckervergärung an fast allen Mouo- und Polysacchariden, Indol- und Nitritbildung und die Produktion von Gas in Blutagarstichkulturen mit Zusatz von 1% Traubenzucker. Ihre Resultate, die die folgende Tabelle zusammenfasst, werden zu einer biologischen Einteilung auf Grund der Indolbildung, der Gasproduktion und der Sacharosevergärung benutzt.

In Prozenten.

	Gesamt	Hämolyse	Zuckervergärung								Indolbildung	Nitritbildung	Gasbildung
			Dextrose	Galaktose	Lävulose	Maltose	Sacharose	Dextrin	Mannit	Laktose			
Pfeiffers I. B.	119	0	97	90	73	26	25	23	0	0	53	93	13
Baz. X.	29	100	100	10	31	82	79	51	0	0	10	100	13

Die biologischen Eigenschaften des Influenzabazillus sind schon in den ersten Jahren nach seiner Entdeckung Gegenstand erschöpfender Untersuchungen gewesen, so dass den längst bekannten Tatsachen kaum etwas Neues hinzuzufügen ist. Das Wachstumsoptimum liegt bei 37°; die Wachstumsgrenzen sind nach den Untersuchungen von Beck nach unten 26—27°, nach oben ca. 43°. Die Lebensdauer im Leitungswasser

ist nach Pfeiffer nur eine beschränkte; nach 24 Stunden sind fast alle, nach 32 Stunden alle Stäbchen abgestorben. Auf festen Nährböden muss bei Verwendung von Blutmischagar alle 3—4 Tage weitergeimpft werden, auf Levinthal- oder Hundeshagen-Röhrchen genügt wöchentlich einmalige Überimpfung, wenn die Röhrchen dauernd im Brutschrank gehalten werden und genügend Presswasser aufweisen. Hält man dagegen die Röhrchen nach 24stündiger Bebrütung dauernd im Eisschrank, so sind die Kulturen noch nach 14 Tagen und länger weiter züchtbar. Die gleiche Überlegenheit der Aufbewahrung in der Kälte zeigt sich bei flüssigen Kulturen, besonders in Levinthal-Bouillon: bei dauerndem Aufenthalt im Brutschrank bleiben die Kulturen 14 Tage, im Eisschrank oder bei Zimmertemperatur, vor Licht geschützt, 3 Wochen am Leben.

Bekanntlich hat Ungermann (87) vor einiger Zeit eine neue Methode von Dauerkulturen angegeben; Kaninchenserum wird in Präzipitationsröhrchen bei 60° eine halbe Stunde lang inaktiviert und sofort mit flüssigem Paraffin überschichtet. Beimpfung mittels Kapillare durch die Paraffinschicht hindurch. Es lag nahe, auch die Konservierung von Influenzabazillen auf diese Weise zu versuchen. Während ich mit der Ungermann-Methode nur zu unbefriedigenden Resultaten (1 Monat) gelangte, hat Olsen (88) einen vollen Erfolg zu erzielen gewusst: Er konnte die Stäbchen 2 Monate lang am Leben erhalten, aber „nur, wenn das Serum wenigstens Spuren von Blut oder Hämoglobin enthielt“.

Sehr gering ist die Resistenz der Influenzabazillen gegen Eintrocknen, wie schon Pfeiffer (89) 1892 festgestellt hat. Neuerdings hat Frome (90), Düsseldorf, die Ergebnisse Pfeiffers nachgeprüft und gezeigt, dass Influenzabazillen selbst im Sputum eine vollständige Eintrocknung von nur 5 Stunden nicht überleben. Latapie (91) hat 1918 von auffällig langer Lebensdauer der Influenzabazillen berichtet, wenn er Reinkulturen Tieren subkutan einspritzte; noch nach 4 Monaten will er die Bazillen aus den Abszessen (?) herausgezüchtet haben. Im Kollodiumsäckchen in die Bauchhöhle des Meerschweinchens versenkt, sollen die Stäbchen sogar 22 Monate lang am Leben zu halten sein.

Von besonderer Empfindlichkeit zeigen sich Influenzabazillen gegen Sonnenlicht, dem sie nach Onorato (92), Genua, in 3—4 Stunden langer Einwirkung zum Opfer fallen. Diese Erscheinung hat Ruhemann (93) zu seiner originellen Theorie von den Beziehungen zwischen endemischer Influenza und Sonnenscheindauer für die verschiedenen Jahre geführt. Die Resultate der fleissigen Arbeit Onoratos sind interessant genug, um in ihren wichtigsten Punkten etwas ausführlicher mitgeteilt zu werden. Der italienische Forscher hat die Einwirkung physikalischer und chemischer Mittel geprüft: er fand, dass Influenzabazillen die Austrocknung im Vakuum $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde lang nicht überdauern, bei 37°

genügt 1½ Stunden, bei 20° erst 2½ Stunden lange Austrocknung zur Abtötung. Einfluss der Temperatur: während Influenzabazillen im strömenden Wasserdampf nach 5—60 Sekunden abgetötet werden, verlangt eine Temperatur von 62° schon Einwirkung von 2 Minuten, 58—60° 10 Minuten, 55° 20 Minuten, 45° 25—30 Minuten. Kältetemperaturen von — 15° werden 2½ Stunden lang, von — 20° 1½ Stunden lang nicht vertragen. Von chemischen Mitteln hat Onorato eine grosse Anzahl geprüft, von denen wenigstens einige der wichtigsten zitiert sein mögen: Borsäure 3% tötet nach 2 Minuten, Karbol 1%, salpetersaure Silberlösung 1‰, Sublimat 0,5‰ töten nach 5 Sekunden; sofortiger Tod tritt ein in Karbolsäure 2%, Lysol 1%, Sublimat 0,5‰ bei Gegenwart von Salzsäure 0,5‰, gewöhnlichem Alkohol.

Neuerdings hat Fromme (94) 1%iges Karbol und 1%iges Kresotinkresol untersucht und Abtötung nach 1 Minute festgestellt, während sich die Influenzabazillen gegen 3%iges Wasserstoffsperoxyd als auffällig resistent erwiesen. Man wird die letztere Beobachtung bei prophylaktischen Massnahmen im Auge behalten müssen.

Fasst man die geschilderten Tatsachen in ihrer epidemiologischen Bedeutung kurz zusammen, so kann das nicht besser geschehen als mit den drei inhaltreichen Sätzen aus Pfeiffers (94a) grundlegender Arbeit: „1. Eine Entwicklung der Influenzabazillen ausserhalb des menschlichen Körpers im Boden oder im Wasser ist nicht möglich. 2. Die Verbreitung der Influenza durch getrocknetes und verstäubtes Sputum kann nur in sehr beschränktem Grade stattfinden. 3. Die Kontagion ist in der Regel an die frischen, noch feuchten Sekrete der Nasen- oder Bronchialschleimhaut Influenzakrankter geknüpft.“

Dem entsprechen klinische Erfahrungen bei der herrschenden Pandemie: es leuchtet ein, dass die Infektionsgefahr erst mit der Ausbildung der Katarrhe in den Luftwegen akut wird und die Übertragbarkeit am ersten Tage der Erkrankung nur gering sein dürfte, was Zander (95), Stockholm, aus seinen Untersuchungen über den unwesentlichen Einfluss der Schule bei der Verbreitung der Influenza an 24 Schulabteilungen gefolgert hat, und was die klinischen Erfahrungen Grögers (96) über das Wachsen der Infektiosität bei zunehmender Expektoration ohne Rücksicht auf Anstieg des Fiebers bestätigen. Und wenn andererseits Hansen (97) auf der Insel Laaland unter übersichtlichen Verhältnissen festgestellt hat, dass auch klinisch Genesene noch nach einigen Wochen die Übertragung der Krankheit vermitteln können, so findet auch diese Beobachtung ihr Gegenstück in der bekannten Tatsache, dass die Pfeifferschen Stäbchen manchmal noch wochenlang nach einer Influenza in den Bronchialsekreten nachweisbar sind; so gelang auch neuerdings den Amerikanern Pritchett und Stillman (97a) bei In-

fluenzarekonvaleszenten der Nachweis der Stäbchen noch nach 3 Monaten, im Mittel nach 6 Wochen, in fast 50% der untersuchten Fälle.

Wie Neufeld und Papamarku (98) u. a. ausgeführt haben, und was z. B. Negrette (98a) durch systematische Untersuchung der Atmungsluft von Kranken mittels Hustenplatten nachgewiesen hat, ist auch für die Verbreitung der Influenza der fast ausschliesslich in Frage kommende Weg der Ansteckung die Flüggesche Tröpfcheninfektion; ihr müssen prophylaktische Massnahmen in erster Linie Rechnung tragen.

Befunde von Influenzabazillen bei der Epidemie von 1918—1920.

Wie wir am Eingang unserer Besprechung gesehen haben, besteht in der wissenschaftlichen Welt über die ätiologische Bedeutung des Pfeifferschen Influenzabazillus keine Übereinstimmung. Nun haben neuerdings Seligmann und Wolff (99), die aus Bekennern der Pfeifferschen Lehre zu ihren Gegnern geworden sind, nicht die Verhältnisse bei den Influenzafällen der grossen Pandemie selbst, sondern gerade die Befunde bei Nichtinfluenzakranken ihren Gedankengängen zugrunde gelegt. Auch Kruse (99a) weist gelegentlich auf die Beziehung der Influenzabazillen zu anderen Krankheitsprozessen hin. Uns wird diese Frage noch eingehend beschäftigen. Aber das muss von allem Anfang an klar gestellt werden: historisch hat sich die Scheidung der Geister ganz anders vollzogen; Anhänger wie Gegner der Lehre bauten ihre Anschauung ursprünglich auf das Fundament der eigenen Forschungsergebnisse bei der Pandemie. Wer vom Beginn an mehr oder weniger regelmässig Influenzabazillen nachweisen konnte, brachte sich und seine Ergebnisse bekennerfreudig zu der Fahne der Breslauer Schule; wer vergeblich auf das launische Grippestäbchen gefahndet hatte — und in den ersten Wochen schien manchmal hier die Mehrheit zu sein —, schwenkte in das Lager der Gegner ab. Später erst und ganz allmählich haben sich hüben und drüben die Waffen des Kampfes bereichert, verfeinert; all die theoretischen Erwägungen, die Tierexperimente, die Filtrationsversuche, die serologischen Studien werden weiter unten Gegenstand unserer Erörterung sein. Hier sei historisch zuerst ein allgemeiner Überblick über die Grundlage der ganzen Frage gegeben. Wie stellen sich heute dem Rückblick die tatsächlichen Befunde von Influenzabazillen im Verlaufe der Pandemie und an den zahllosen Orten der Weltforschung dar?

Der Rundfrage einer Fachzeitschrift unmittelbar nach dem Einzug der Seuche in Deutschland antworteten aus allen Himmelsrichtungen

kurze Telegramme; schon sie brachten im kleinen ein Spiegelbild der späteren Gegnerschaft. Aus München meldete v. Gruber (100), aus Berlin U. Friedemann (101), aus Frankfurt a. M. Kolle (102): Influenzabazillen nicht gefunden, Vorsichtig auf weitere Nachprüfung tröstend berichtete Pfeiffer (103) aus Breslau, dass unter den ersten Fällen (in Waldenburg) die grosse Mehrzahl positiven Befund ergeben hatte, der Nachweis späterhin aber auf Schwierigkeiten stiess; Gotschlich (104) aus Giessen, den Becher (105) später ergänzte, Schürmann (106) aus Halle gaben bekannt, dass ihnen der Nachweis der Grippestäbchen gelungen. Uhlenhuth (107), Strassburg, stellte sich von vornherein entschieden auf den Boden der Pfeifferschen Lehre, die Universität in Budapest (108) aber triumphierte: In über 200 Fällen Influenzabazillen gefunden.

Dann folgte in aller Herren — oder zeitgemässer in aller Völker — Länder die Hochflut der Influenzaliteratur. Am 9. Juli 1918, etwas vorzeitig, sprachen sich die Münchner auf einem Abend des ärztlichen Vereins über die Krankheit aus; nach klinischen und pathologischen Darstellungen durch Brasch (108a) und Oberndorfer (108b) gab Mandelbaum (109) das bakteriologische Ergebnis; er hatte am Lebenden und in Sektionen den gesuchten Influenzabazillus ausnahmslos vermisst. Ihm schloss sich sein Landsmann Rimpau (110) und späterhin Schoeppler (111) an. W. Hesse (112) in Halle hatte nur Streptokokken angetroffen, auch Fischer (113) daselbst Influenzabazillen nur ganz selten nachweisen können, und wir notieren schon hier, dass mehrere Untersucher am selben Ort (Schürmann und Hesse) zu entgegengesetzten Ergebnissen gelangt waren. Wenige Tage nach der Sitzung der Münchener gab Kossel (114) im Heidelberger medizinischen Verein seine positiven Befunde bekannt und wies auf die Tiefe des Bronchialbaumes als geeignetsten Fundort hin. Ernst Fränkel (115) hat in derselben Stadt mit seinen Untersuchungen anfangs weniger Glück gehabt und erst im Herbst positive Ergebnisse am Lebenden und an der Leiche erhoben. Die Berliner folgten mit ihrer Influenzadiskussion vom Juli; hier konnte Lubarsch (116) einen positiven Fall demonstrieren und an histologischen Präparaten einer Grippelunge den Sitz der Bazillen in den ödematös durchtränkten Randpartien um den pneumonischen Herd herum darzeigen. In seiner grundlegenden Arbeit an der Westfront klärte Dietrich (117) gleichzeitig die Entwicklung des ganzen Prozesses in den Atmungsorganen auf; mit den reichen positiven Ergebnissen seiner Fälle, die er M. Neisser und seinem Laboratorium verdankte, bekannte er sich als einer der ersten entschieden und überzeugend zu der ätiologischen Rolle der Pfeiffer-Stäbchen. In Flandern hatten Riemer und ich (117a) (im Zusammenhang noch unveröffentlicht) gleich beim

Beginn der Seuche, die explosionsartig in einem Rekrutendepot ausbrach, in $\frac{2}{3}$ der untersuchten Sputa am ersten Tage schon die Influenzabazillen gezüchtet; der Verlauf der ganzen ersten Epidemiewelle brachte uns dann von Anfang Mai bis Ende August 348 Sputa zur Diagnose, und obwohl hier zahlreiche Fälle, die nur differentialdiagnostisch in Betracht kamen und sich weiterhin als Paratyphen, Tuberkulosen usw. entpuppten, mit inbegriffen sind, ergab die Untersuchung eine Ausbeute von 35%. In geschlossenen Gruppen mit klinisch sicherer Grippe stellte sich der Prozentsatz auf 59–69.

In Hamburg wies Simmonds (118) kurz auf die häufigen Influenzabazillenfunde von Jakobsthal und Olsen hin. Olsen (119) hat später seine Untersuchungen mit ihrer hohen Ausbeute positiver Ergebnisse (75%) ausführlich mitgeteilt. Auch Eugen Fraenkel (120) blieb der Lehre Pfeiffers treu, nachdem er allein in den Nebenhöhlen der Nase die spezifischen Stäbchen zu 50% gefunden. Während auch Zeissler (121) und Mahlo (122) ausserordentliche Erfolge (letzterer 74%+) zu berichten wussten, kamen Deussing (123) mit Graetz (124), ferner Schottmüller (125) mit ihren negativen Resultaten zu einem radikal ablehnenden Standpunkt. Wir sehen wieder in ein und derselben Stadt bei gleichzeitiger Tätigkeit die denkbar grösste Unstimmigkeit in den Forschungsergebnissen verschiedener Untersucher.

Breiter und breiter floss nun allmählich der Strom der Publikationen. Mit positiven Befunden traten immer zahlreichere Forscher hinzu und legten ihre Befunde für die Pfeifferschen Anschauungen in die Wagchale: in Berlin meldeten zahlreiche positive Befunde Neufeld und Papamarku (126), Seligmann (127) und Loewenthal (128), Leonor Michaelis (129), während Fritz Meyer (130), Alexander (131) nur selten und J. Citron (132) niemals Influenzabazillen fanden. Also auch hier der Widerspruch in den Ergebnissen verschiedener Untersucher: Friedemann, Citron niemals, Lubarsch, Fritz Meyer, Alexander selten, Neufeld, Loewenthal, Michaelis reichlich.

Seine erste kurze Mitteilung positiver Resultate hat Uhlenhuth (133) selbst und seine Schule [Messerschmidt, Hundeshagen und Scheer (134)] später ergänzt. Fromme (135) in Düsseldorf gehörte ebenfalls zu den ersten, die Erfolge aufzuweisen hatten. In Leipzig, wo Kruse (135a) die Opposition gegen den Pfeifferschen Bazillus temperamentvoll führt, traten Oeller (136), Hübschmann (137), später Herzog (138) mit positiven immer steigenden Prozentzahlen für den Influenzabazillus in die Schranken. Schmorl (139) wie auch Lampe (140) in Dresden hatten dagegen nur negative Ergebnisse. In Frankfurt a. M. teilten B. Fischer (141) und der Anatom Goldschmid (142) die ausnahmslos negativen Untersuchungen Brauns mit, während

Gg. B. Gruber und Schädel (143) in Mainz spärliche und O. Schiemann (144) in Koblenz gute positive Befunde erheben konnten. In Stuttgart gaben sich Binder und Prell (145) zielbewusst dem Ausbau ihrer Lehre vom Änigmoplasma hin, ohne sich mit der Suche nach dem Influenzabazillus abzulenken, während Schwermann (146) im württembergischen Schwarzwald in reinen Fällen von Influenza die Grippestäbchen fast regelmässig im Sputum antraf und sie selbst bei seinen Abortivfällen zu 60% im Nasenschleim nachweisen konnte. Auch v. Hoesslin (147) in Germersheim veröffentlichte schon früh die häufigen, oft reihenweise in frischen Fällen gelungenen Befunde, die Weigl-Landau für ihn erhoben. Unter den ersten Bearbeitern ist auch Rose (148) zu nennen, der besonders oft schon im Juni und Juli im Sputum die Grippestäbchen in Reinkultur (zu 15%) fand.

Weniger Erfolg hatten die Kieler zu verzeichnen; wie Kisskalt (149) den Influenzabazillus nur selten antraf und das Virus der Grippe für unbekannt erklärte, so suchten ihn auch Berblinger und Emmerich (150), Wagner (151) vergeblich; statt dessen trafen sie häufig — bis zu 67% — den *Diplostreptococcus epidemicus* Bernhardt, den Meyer und Gg. Bernhardt (152) in 100% ihrer Stettiner Fälle bei völligem Fehlen der Influenzabazillen gefunden und als erste beschrieben hatten. Dieser *Diplostreptokokkus*, nach Kisskalt und R. Wiesner (153), Wien, identisch mit Wiesners *Streptococcus pleomorphus*, ist nach Bernhardt (154) der wichtigste Begleitkeim der Pandemie, der am regelmässigsten zu der wohl durch ein invisibles Virus bedingten Erkrankung hinzutrate.

R. Wiesner (155) selbst hält dagegen an der Erregernatur des Influenzabazillus, den er fast zu 50% im Sputum, an der Leiche jedoch oft nur in den Nebenhöhlen der Nase finden konnte, fest. Auch Doerr (156) wies ihn mit Kirschner in 70% der untersuchten Fälle nach, während Hermann Jaffé (157) ihm in einer Reihe von Fällen bei Sektionen, Elias (158) dagegen niemals begegnete und Schiffner und Spengler (159) sogar im Frühjahr 1920 noch vergeblich nach ihm fahndeten. Also auch hier in Wien dieselbe Unstimmigkeit, die uns nun schon in mehreren Städten begegnete, und die wir ebenfalls in Prag feststellen können, wo Ghon (160) bei 84 Sektionsuntersuchungen fast 50%, Schmidt (161) dagegen an 116 Leichen nur 16% positiver Befunde erhob.

Während Selter (162) in Königsberg fast nur negative Befunde hatte und in den Bahnen Kruses den Nachweis eines filtrierbaren Virus, eines Aphanozoons, zu führen suchte, fand Korbsch (163) schon bei der ersten Welle im Felde den Influenzabazillus zu 34,2% und später (163a) im Herbst zu 71—100%; auch v. Bergmann (164)

in Marburg hat auf Grund der positiven Untersuchungen Bonhoffs (von 10 Sputa 9+) schon frühzeitig die „spanische Krankheit“ als Influenza vera bezeichnet. Bonhoff (165) selbst hat dann im ärztlichen Verein zu Marburg später ausführlicher und über grössere Reihen berichtet; während ihm seine Untersuchung von Auswurf doch immerhin eine Ausbeute von 38% lieferte, fand er bei Sektionen die Stäbchen merkwürdigerweise nur zu 20% in den Lungen, ein Widerspruch, der sich auf Grund der Darlegungen von Dietrich und Lubarsch über die Verdrängung durch die Begleitflora bei letalen Fällen und nach den Erfahrungen Herzogs über die entscheidende Bedeutung frühzeitiger Untersuchung auf dem Sektionstisch ungezwungen löst.

Mit Klieneberger (166), der an seiner alten Gegnerschaft gegen die Pfeiffersche Lehre festhält, ohne neue Untersuchungen mitzuteilen, hat nun auch Friedberger (167), einer der ältesten Pfeifferschüler, an der Hand seiner negativen Forschungen nach dem Influenzabazillus gemeinsam mit Konitzer (168) die Lehre von der ätiologischen Bedeutung des Influenzabazillus aufgegeben und, da auch seine Versuche mit filtriertem Grippeexkret in 35 Fällen an 26 Menschen zu völlig negativen Resultaten geführt, sich zu der etwas mystischen Anschauung bekannt, „dass als primäres Agens überhaupt kein Mikroorganismus in Frage kommt, sondern eine Noxe noch unbekannter Natur, die im Körper die Bereitschaft für das — wenn man so will — sekundäre Eindringen der Mikroorganismen bedingt“.

Und Pfeiffer (168a) selbst? An der Hand des Meisters haben Leichtentritt (169 und 169a) und später Loewenhardt (170) in ausgedehnten Untersuchungen am Grippekranken und Gesunden der Erforschung des Problems gedient. Zusammenfassend kann man sagen: ihre Ergebnisse haben das Gebäude der alten Pfeifferschen Lehre fest gestützt. Mit 51,6—76% im Sputum, mit 57—100% bei Sektionen in mehrfachen Reihen bei überzeugenden Kontrolluntersuchungen an Gesunden und Kranken mit andern Affektionen des Respirationstraktus konnten sie von allem Anfang der Epidemie an ein reiches Material zusammentragen. Auch ältere Schüler Pfeiffers, wie Scheller, haben in Briefen an ihren Lehrer schon frühzeitig ihre bestätigenden Ergebnisse mitgeteilt, denen sich ebenfalls brieflich Czaplewski-Köln und Max Neisser anschlossen (s. bei Leichtentritt).

Während Hirschbruch (171) in Metz, Scheidemandel (172) in Nürnberg, Prein (173) in Schwerin nur sehr selten Influenzabazillen fanden, hat Wätjen (174) in Freiburg i. B. auch im Schnittpräparat der Bronchialwand die Stäbchen nachgewiesen und Gröger (175) in Teschen (Schlesien) berichtet, dass Karell für ihn in allen untersuchten Fällen positive Ergebnisse hatte.

Und wie in Deutschland, so im Ausland! Wie Sahli (176) in Bern auf den regelmässigen Befunden von Influenzabazillen bei der Pandemie seine Lehre vom „komplexen Virus“ aufbaute, wird uns noch später genauer beschäftigen. Sobernheim (177) hat in mehreren Publikationen, z. T. gemeinsam mit Novaković (178), zur Frage des Influenzabazillus Stellung genommen und sich auf Grund seiner positiven Ergebnisse (bis 66%) für die ätiologische Rolle der Bazillen ausgesprochen. Auch Staehelin (179) war einer der ersten, der den Nachweis der Stäbchen mitteilte, während ihnen Burckhardt (180), Basel, wegen der Inkonstanz des Befundes die ursächliche Bedeutung absprach. In Zürich hatte J. E. Wolf (180a) positiven Sputumbefund in 80%.

Wie in Wien, so haben auch in anderen Teilen Österreichs und in fast allen Gebieten der österreichischen Armeen zahlreiche Untersucher positive Befunde erhoben. Besonders im Gebiete der 10. Armee, die hygienisch dem Grazer Professor Hermann Pfeiffer unterstand, gehörte der Influenzabazillus in allen Laboratorien zu den regelmässigsten Befunden der Grippeuntersucher, wie Paul Klemperer (181) ausführlicher für seinen Bereich schildert. Aus Kroatien berichteten Stein und Weismann (182), aus Belgrad Miloslavich (183) häufige positive Ergebnisse; in Tirol hat Sternberg (184) in sehr zahlreichen Fällen, in Ostgalizien Löwenfeld (185) im Sputum zu 71%, bei Sektionen zu 80% Influenzabazillen nachgewiesen. Eine geringere Ausbeute hatten Prym (186), Bonn, bei der Bugarmee, Kahler (187) mit 25% an der Südwestfront und Leitner (188) mit 23% bei der Isonzoarmee. Leitner lehnte auf Grund seiner Untersuchungen den Influenzabazillus ab und sah den Erreger der Epidemie in einem gramnegativen Diplokokkus. Auch Goedel (189), Steiermark, fand Influenzabazillen nur selten. Um so entschiedener sprachen sich Materna und Penecke (190) in Troppau (österr. Schlesien) auf Grund ihrer 74% positiver Befunde an der Leiche für die Pfeiffersche Lehre aus. An ihr hielten auch die Brüner fest, vor allem Mager (191), für den Schmiedl bei 83 Sputumuntersuchungen den Influenzabazillus in 30%, davon in der grossen Mehrzahl fast rein, nachwies. Bei 18 Sektionen hatte Sternberg (192) eine Ausbeute von 55,6%. Als ein entschiedener Anhänger Pfeiffers bekannte sich auch frühzeitig Ladislav Schmidt (192a), der in über 60 Fällen im Bronchialsekret regelmässig Influenzabazillen nachweisen konnte. Persönlichen und brieflichen Berichten verdanke ich die Befunde von Möllers in Rumänien, der allerdings erst bei Verwendung meines damals vom deutschen Sanitätschef durch Merkblatt propagierten Nährbodens zu 80% positive Resultate gewann, und von Dienes in Budapest, der mit demselben Nährboden zu gleichen Erfolgen (80%) gelangte.

Und schliesslich möge aus den andern Ländern mit einigen Stichproben gezeigt werden, dass überall das Pfeiffersche Stäbchen mehr oder weniger häufig anzutreffen war.

In Spanien haben R. y Falco und Tapia (193) den Nachweis im Sputum zu 75% geführt, während die Madrider Ärzte Coca und Zapata [nach Brasch (194)] weniger glücklich gewesen zu sein scheinen. In seiner ausgezeichneten und knappen Zusammenfassung berichtete 1918 der Generalinspekteur des öffentlichen Gesundheitsdienstes in Madrid de Salazar (194a) von den Influenzabazillenbefunden in der grossen Mehrzahl der spanischen Fälle, die offenbar infolge Verbesserung der Untersuchungstechnik allmählich immer regelmässiger geworden seien.

Aus Italien sind mir die fast konstanten Befunde von Carpano (195) bekannt geworden, den wir schon durch seine interessante Anreicherungsverfahren kennen gelernt haben. Ein ähnlich ungewöhnliches Mittel des Nachweises wandte Moreschi an, der mich liebenswürdigerweise zu dieser Mitteilung ermächtigt, indem er am Kranken direkte Lungenpunktionen vornahm. Besonders in der Anfangsperiode der Epidemie erhoben positive Sputumbefunde Micheli und Satta (195a), bei Sektionen im Lungensaft und in den bronchopneumonischen Herden zu mehr als 50%. Auch Clerici (195b) fand ziemlich oft Influenzabazillen, der Engländer Wakelin Barratt (195c) zu 56%.

In Kopenhagen wies Kristensen (196) die Stäbchen zu 35% im Sputum nach.

In Archangel fand Marguerite Aitoff (197) bei den amerikanischen Truppen Influenzabazillen in der grossen Mehrzahl ihrer Grippefälle im Nasenschleim und im Sputum.

In Argentinien haben R. Kraus und Kantor (197a), Negrette (197b), ferner Roffo und viele andere, wie mir Roffo persönlich mitteilte, allenthalben mit Erfolg im Sinne Pfeiffers dem Erreger nachgespürt.

In den Vereinigten Staaten fand Roos (198) (Pennsylvanien) die Pfeifferschen Mikroorganismen in allen klinischen Fällen von Influenza; Wolbach (199), Boston, stellte sie im Camp Devens, Mass., bei 28 Sektionen 23 mal (= 82%) in den Lungen fest, davon 14 mal in Reinkultur; Jordan (200) führte den Nachweis der Stäbchen, die unter allen Bakterien die häufigsten seien, zu 64%, Medalia (201) bei 2279 Fällen zu 76,8%, Schorer (202) bei 260 Fällen zu 93,8%. In New Orleans setzten sich Duval und Harris (202a) für die ätiologische Bedeutung der Pfeifferschen Bazillen ein, in Britisch Guayana wies F. G. Rose (202b) zumeist die spezifischen Stäbchen nach. In New York beobachteten Pritchett und Stillman (203) am Hospital des Rockefeller Institutes die Parallelität zwischen Influenzabazillen und der

Seuchenkurve; ihre Befunde bei unkomplizierter Grippe betragen 83%, bei Influenza mit Bronchopneumonie 93%, bei Rekonvaleszenten noch 46%, während sich beim gesunden Pflegepersonal, also immerhin in engster Umgebung der Kranken, 42% Bazillenträger fanden. Eine ähnlich auffällige Häufung von Influenzabazillen bei Gesunden in der amerikanischen Armee (27%) stellte Siler auf französischem Boden fest, wie die englische Medizinal-Untersuchungskommission (204) in Abbeville in ihrem ausführlichen Report berichtet. Nach diesem Bericht fand sich der Influenzabazillus bei den Grippekranken konstant [Tytler, Janes und Dobbin, ferner Patterson, Little und Williams (205), besonders bei Sektionen], selten aber im Blut, wo er häufiger nur im Moment des Todes erschien (Peters).

Auch der Report der englischen Influenzakkommission (206) war schon im ersten Epidemiejahr zu dem Resultat gekommen, dass der Influenzabazillus der Erreger der Seuche ist. Auf englischem Boden selbst war die Ausbeute positiver Influenzabazillenbefunde eine nahezu maximale, wie aus der Zusammenstellung bei Fildes und Mac Intosh (207) hervorgeht, wo auf die Benutzung der modernen modifizierten Blutnährböden entscheidender Wert gelegt wird. Eyre und Lowe (208) hatten unter 14 Fällen 12 positive, Mac Intosh unter 12 Fällen 8; Matthews (209) glückte der Nachweis in 12 Fällen ausnahmslos, Martin (210) zu 76%; Fildes, Baker und Thompson (211) fanden die Stäbchen in 15 Fällen 12 mal und überdies in fast allen Sektionen; auch bei den Sektionen von Mac Intosh erschien der Bazillus in 94%, und zwar um so reiner, je tiefer man in die erkrankten Luftwege hinabging. Die Fülle der englischen Influenza-Publikationen, die neuerdings wenigstens im Referat in Deutschland bekannt werden, lässt England geradezu als das Land erscheinen, in dem sich die Lehre Pfeiffers am entschiedensten durchgesetzt hat. Crofton (212) stützt seine Ansicht mit dem häufigen Nachweis der Influenzabazillen bei der Pandemie, während vorher ein positiver Befund zu den Seltenheiten gehörte. Munro (212a) schliesst aus seinen 80% positiver Resultate auf das regelmässige Vorkommen der Bazillen in allen Frühfällen. Braxton Hicks und Elizabeth Gray (212b) fanden die Stäbchen in der Grafschaft Kent zu 75% im Sputum, zu 80% im Nasenrachenraum. Noch glücklicher waren Muir und C. H. Wilson (212c) in Glasgow, die in allen schweren Influenzafällen, oft zu enormen Mengen, Influenzabazillen nachwiesen. Zu einer imposanten Kundgebung für Pfeiffer gestaltete sich endlich eine Sitzung der Royal Society of Medicine, in der zwar der Referent Newsholm (213) die Frage nach der Ätiologie der Influenza noch für unentschieden erklärte, eine lange Reihe von Diskussionsrednern jedoch ihr Votum mehr oder weniger

unbedingt für den deutschen Gelehrten abgab; mit einem grossen Material, das besonders im Anfang zahlreiche Befunde von Influenzabazillen ergab, trat Goadby in die Schranken, dem Thayer, Little, Eyre, Hopkins, Spilsbury u. a. sekundierten. Im Pleuraexsudat hatte Hallows zu 50% die Stäbchen gefunden, während hier Bassett-Smith nur hämolytische Streptokokken, im Sputum dagegen häufig die spezifischen Bazillen nachwies. Malloch konnte fast ausnahmslos bei Sektionen aus den Lungen, einigemal auch aus Herzblut Influenzabazillen züchten, und ebenso bekannte sich Lynch zu der ätiologischen Bedeutung der Pfeiffer-Stäbchen, während für die Komplikationen die Mischinfektion mit Kokken verantwortlich zu machen wäre.

In Südafrika hat F. S. Lister (213a) die heftig in den Minen von Transvaal wütende Epidemie studiert und seine konstanten Befunde von Influenzabazillen am Lebenden und an der Leiche (zu 94,6% in den Lungen) zur Grundlage seiner Anschauung von der Erregernatur des Mikroben gemacht. Seine experimentellen Studien, im Verein mit Taylor, werden uns später noch beschäftigen.

Aus Holland haben die Leydener Forscher Horst und Doorenbos (213b) ihre häufigen Befunde im Sputum und Nasenrachensekret mitgeteilt.

In Frankreich haben Antoine und Orticoni (214) und Orticoni und Barbié (215) insgesamt zu 58% den Nachweis der Pfeifferschen Stäbchen geführt; Blutkulturen hatten bei ihnen ungewöhnlich oft positives Ergebnis bei komplizierten, offenbar schweren Fällen (61%). Dagegen fanden Courmont, Durand und Dufourt (216) im strömenden Blut Influenzabazillen nie, nur einmal kurz nach dem Tode wurde der Einbruch in die Blutbahn festgestellt. Der Rachen der Kranken erwies sich bei ihnen in 50% als Sitz der Mikroben, und auch in den Lungen konnte er durch Punktion am Lebenden in 2 von 9 Fällen, auf dem Sektionstische aber oft gewonnen werden. Seine regelmässige Züchtung aus Grippeurin (16 Fälle) durch Dujarric de la Rivière (217) bedarf wohl der Nachprüfung. In der Mehrzahl ihrer Fälle glückte der Nachweis ferner schon 1918 den Untersuchern Rappin und Soubrane (217a). Den oft ausgesprochenen Gedanken, dass der Influenzabazillus zu Beginn der Epidemie gefehlt habe und erst im Verlaufe der Seuche hinzugetreten sei, widerlegt entsprechend den ausdrücklichen Hinweisen von Leonor Michaelis, Uhlenhuth, mir u. a. auch die Angabe Meuniers (218), der im Südwesten Frankreichs besonders oft im Mai seinen Nachweis führen konnte und dann durch seine Untersuchungen im Hochsommer gerade seine primäre Anwesenheit und erst spätere Verdrängung durch die Begleitflora der Komplikationen feststellte. Dass auch hier in Frankreich an einzelnen Stellen

die Untersucher des gleichen Krankenmaterials zu entgegengesetzten Resultaten gelangten, zeigt die Pariser Publikation von Rénon und Mignot (219) mit Anmerkungen von Netter und von Martin; während die ersteren ausnahmslos negative Ergebnisse hatten, fand Martin den Influenzabazillus häufig, Netter sogar fast immer, ein Widerspruch, den auch letzterer mit der Technik des Untersuchers erklärt.

So geht aus den zahlreichen Beispielen dieser Art in Berlin, Hamburg, Wien, Prag, Heidelberg, Paris überzeugend hervor, dass der Befund von Influenzabazillen keine lokale Eigentümlichkeit darstellt, wie man zur Erklärung der divergierenden Forschungsergebnisse angenommen hat. Meine persönlichen Eindrücke bestätigten bereits im Frühsommer 1918 die Abhängigkeit vom Laboratorium; als wir schon in zahlreichen Fällen zu positiven Ergebnissen gelangt waren und damit in unserm Genter Arbeitsbereich (Riemer) die legendarisch umspinnene „spanische Krankheit“ als echte Influenza entlarvt hatten, wurde im nahen Deynze auf Grund ausnahmslos negativer Befunde noch die Identität der neuen Seuche mit der Pandemie von 1889/92 bezweifelt, bis Verbesserung der Technik, Verwendung meines Influenzabährbodens auch hier zur Klärung führte.

Verteilung der Influenzabazillen im Körper. Infektion und Intoxikation.

Wie in der Lehre vom Typhus das Problem: direkte Darminfektion oder hämatogene Infektion eine Rolle gespielt hat und neuerdings wohl meist im Sinne der letzteren beantwortet wird, so ist auch bei der Influenza die Frage zur Diskussion gestellt worden, ob es sich um ein direktes Eindringen des Virus in den Respirationstraktus [z. B. Borst (219a)] oder um eine Infektion auf dem Blutwege durch die Eintrittspforte der Tonsillen handele [z. B. Oberndorfer (219b)]. Es leuchtet ein, dass diese Frage nur im Zusammenhang mit einer Entscheidung über den Erreger der Grippe endgültig beantwortet werden kann. Doch scheinen pathologisch-anatomische und klinische Beobachtungen ganz entschieden im Sinne der lokalen Infektion der Luftwege zu sprechen. In einer grossen Zahl der Fälle wird eine erhebliche Beteiligung der Mandeln an dem Krankheitsprozess vermisst [Prym (219c)]; werden doch nach den Angaben zahlreicher Pathologen die Krankheitserscheinungen in vielen Fällen erst unterhalb des Kehlkopfes deutlich; und auch da, wo Rachen und Nase erheblich beteiligt sind, stehen von Anfang an die heftigsten katarrhalischen Erscheinungen so sehr im Vordergrund des Bildes, dass die Annahme einer Infektion auf hämatogenem Wege allzu gekünstelt erscheint. Im Einklang mit dieser Auf-

fassung steht die von vielen Seiten betonte kurze Inkubation von wenigen Tagen, ja Stunden, wie sie sich am besten in geschlossenen Anstalten, Lungenheilstätten und Irrenhäusern, beobachten lässt: Bochalli (220) hat in der Heilstätte Lostau-Magdeburg schon am Abend den Ausbruch der Grippe feststellen können, wenn die Infektion am Mittag desselben Tages erfolgt war; auch Mager (221), Brünn, setzt für die Inkubation nur eine Zeit von 1 bis höchstens 2 Tagen an. Mandelbaum (222), München, konnte bei Lazarettinsassen, die sich bei einem Ausgang infizierten, die kurze Inkubationszeit von 1–2 Tagen feststellen. Er zitiert ein überzeugendes Beispiel von Dieudonné: in einem von der Epidemie noch völlig unberührten Städtchen halfen Gymnasiasten auf dem Bahnhof beim Ausladen von Soldaten; nach 24 Stunden lag ein grosser Teil von ihnen auf dem Krankenlager. Der zusammenfassende amtliche Bericht für Preussen von Peiper (223) nennt ebenfalls 1–2, höchstens 3–4 Tage.

Nun geht aus allen Mitteilungen über die Befunde von Influenzabazillen hervor, dass diese Bakterien in allererster Linie im Respirationstraktus, im schleimig-eitrigen Belag der Trachea, dem Bronchialsekret, den Eiterpföpfen in den feinsten Bronchiolen und Lungenalveolen gefunden werden, während die Züchtung aus Blut entweder gar nicht oder nur in vereinzelt Fällen, meist erst kurze Zeit vor dem Tode oder auf dem Sektionstische gelingt. Es muss betont werden, dass solchen Blutbefunden post mortem nur bedingte Beweiskraft innewohnt, da niemals mit Sicherheit ein postmortaler Einbruch in die Blutbahn auszuschliessen sein wird. Andererseits ist es seit langem bekannt, dass sich aus dem rein katarrhalischen Typ der Influenza in ungünstigen Fällen Bakteriämien entwickeln können. Hier werden dann natürlich die Bakterien nicht nur im Blut, sondern auch in der Milz und in andern innern Organen erscheinen können.

Wie aus dem Material der pathologischen Anatomen hervorgeht, ist es also in erster Linie der Respirationstraktus und sein Sekret, die die Influenzabazillen enthalten, und zwar in der Regel um so reichlicher und reiner, je tiefer man in den Bronchialbaum hinabsteigt. Während die ödematös durchtränkten Partien der Lunge und anschliessenden Bronchiolen, so weit sie nicht pneumonisch infiltriert sind, die Grippestäbchen oft ohne jede Beimengung in Reinkultur enthalten — auf die schönen und überzeugenden Darstellungen von Dietrich (224) und die Präparate von Lubarsch (225) sei auch an dieser Stelle noch einmal hingewiesen —, überwuchern in den Bezirken der bronchopneumonischen Infiltration die Begleitbakterien, d. h. eben die jeweiligen Erreger des komplizierenden Entzündungsprozesses. Doch ist es mir auch an diesen

Stellen bei allen Sektionen gelungen, die Influenzabazillen kulturell nachzuweisen.

Dietrich hat die Entwicklung des Krankheitsprozesses in den Lungen plastisch zum Ausdruck gebracht, indem er die Pfeifferschen Stäbchen die Pioniere nennt, die den Angriff in das Gewebe vortragen und den Boden für die Ansiedlung der Begleitflora bereiten, die dann ihrerseits mit dem schweren Geschütz ihrer Gifte den Organismus krank macht und zu Fall bringt. Mit einem anderen Bilde bezeichnet Schmieden (226), Halle, den Influenzabazillus als das Vehikel, mittels dessen die übrige Begleitflora in den Körper eindringt. W. J. Wilson und Steer (226a) vergleichen die Rolle der Influenzabazillen mit der Wirkung der Kampfgase, die mit hämorrhagischer Tracheitis und Bronchitis die Voraussetzungen für den Angriff der sekundär infizierenden Kokken schaffen oder, mit Strümpell (226b) zu reden, den „Tummelplatz für das Bakteriengesindel“ herrichten. Ganz ähnlich, aber sinnreicher und originell hat sich R. Wiesner (227) eine Vorstellung über die Pathogenese dieses Prozesses, also des Eindringens der Begleitflora auf dem Boden der Grippeinfektion, gebildet; er betrachtet die Influenza als eine infektiöse Erkrankung mit schweren Intoxikationserscheinungen, deren anatomisches Substrat auf eine katarrhalische Entzündung der Respirationsschleimhäute beschränkt ist, „wobei der Schwerpunkt auf die Intoxikation zu verlegen ist“. Und diese Intoxikation konzentrierte sich nun im Kerngebiet des Vagus und Akzessorius, wo sie schwere Schädigungen der Parenchymzellen und damit Innervationsstörungen setzt, die in der Erschlaffung der Lungengefäße und Hyperämisierung des Gewebes zum Ausdruck kommen. Erst diese nervös bedingte Lungenschädigung wird dann die Grundlage der verhängnisvollen Mischinfektion. All diesen Anschauungen gemeinsam ist die Wertung des Influenzabazillus als primären Schädling des befallenen Organismus, der so, also nur indirekt, Schrittmacher der Sekundärkeime wird.

Über diese anatomisch-physiologischen Vorstellungen hinaus geht Wegelin (228), Bern, der in einer rasch einsetzenden Virulenzsteigerung der Begleitbakterien durch den Influenzabazillus den eigentlichen Grund der Komplikation sieht. Es wird schwer zu entscheiden sein, auf welchem dieser beiden Momente, der anatomisch-physiologischen Gewebsschädigung durch die vorinfizierenden Influenzabazillen oder einer biologischen Einwirkung der Grippestäbchen direkt auf den Begleitkeim und dessen Virulenzhöhung, der Akzent beim Zustandekommen der Mischinfektion liegt. Es scheint mir, dass das proteusartig bunte Bild der Influenza Raum für beide Auffassungen bietet. Wie für das Entstehen einer kruppösen Pneumonie durch die in den oberen Luftwegen

schmarotzenden Pneumokokken schon ein mechanischer Insult, eine Erkältung, eine Flüssigkeitsaspiration, also das Setzen eines *locus minoris resistentiae* im Lungengewebe genügt, so dürfte oft genug für die Lungenentzündung bei Grippe die direkte oder indirekte Vorarbeit der Influenzabazillen im Respirationstraktus die einzige Bedingung sein. Andererseits werden die Bilder der foudroyanten, rasch zum Tode führenden Grippepneumonie, die ich kurz als galoppierende Influenza zusammenfassen möchte, mit ihrem hämorrhagischen Zerfall, den Abszedierungen und Empyemen, dem abundanten Ödem, in dem die Kranken gleichsam innerlich ertrinken, und den Symptomen der allgemeinen Vergiftung, die der Obduzent als Gefäßschädigung mit Blutungen, Myokarditis, Milzschwellung, Nebennierenschädigung, beginnende Glomerulonephritis usw. protokolliert, nur mit der Annahme ungeheurer Virulenzhöhung im Sinne Wegelins erklärt werden können.

Wenn Dietrich und Schmieden, sowie Wiesner u. a. die Entfaltung der Begleitflora mit der Verbesserung ihrer Lebensbedingungen auf dem Boden einer durch die Influenzabazillen gesetzten lokalen Gewebeschädigung, Wegelin mit einer direkten Steigerung ihrer Virulenz durch den Influenzabazillus erklären, so ist beiden Anschauungen gemeinsam die Beschränkung auf die entscheidende Bedeutung der Sekundärkeime, denen die Hauptrolle für das Zustandekommen komplizierter Grippe zugeschrieben wird, während den Influenzabazillen nur vorbereitende Wirkung zukommt. Dass aber andererseits auch die Wirkungsweise des Influenzabazillus durch die Mischbakterien beeinflusst werden kann, bleibt unberücksichtigt. Diese wechselseitige Beziehung hat in ihrer Bedeutung für das Entstehen der Komplikationen, insbesondere der Influenzabakteriämie, schon Saathoff (229) 1907 im Anschluss an einen Fall von Influenzasepsis und in Ausdeutung seiner sinnreichen Tierversuche, die Carpano (230), ferner J. E. Wolff (230a) neuerdings bestätigt haben, erfasst, freilich vorerst auch nur im mechanisch-anatomischen Sinne. Er sagte: „Ebenso wie andere Bakterien dem Bazillus den Eintritt in das Blut erleichtern, unter Umständen — wie z. B. bei den Tierinfektionen — erst möglich machen, so bereitet dieser andern Mikroorganismen günstige Existenzbedingungen, ein Gegenseitigkeitsverhältnis, das mit den klinischen Beobachtungen bei Influenza, insbesondere bei der Bronchopneumonie, aufs beste im Einklang steht.“

Und auch hier, in bezug auf diese Wechselbeziehung, ist der Schritt von der anatomischen zur biologischen Auffassung getan worden. Es ist Sahli (231), der diesen Gedanken zum Ausgangspunkt seiner Lehre vom „komplexen Virus“ der Influenza gemacht hat. Wenn man auch mit dem ausgezeichneten Schweizer Gelehrten nicht so weit gehen will, in dem Chor der „obligat zusammengesetzten Krank-

heitsgifte“ das Virus der Pandemie selbst zu sehen und einen einheitlichen Erreger damit überflüssig zu machen, so muss der Gedanke von der wechselweisen Steigerung der für Grippe spezifischen Virulenz und Kontagiosität der Influenzabazillen einerseits, der Kokken aller Art andererseits als eine wichtige Bereicherung, Vertiefung unseres Verständnisses anerkannt werden. Zum mindesten für die Analyse der komplizierten Influenza wird der Begriff der „synergetischen Symbiose“ (v. Pro w a z e k) unentbehrlich bleiben. Und er erscheint des weiteren geeignet, das Verständnis der oben erwähnten Tierversuche zu fördern. All diese Versuche gehen auf die grundlegende Feststellung von Jacobsohn (231a) aus dem Jahre 1901 zurück, der als erster gezeigt hat, dass bei Kaninchen und Mäusen nur dann eine echte Infektion mit Bakteriämie durch den Influenzabazillus gesetzt werden kann, wenn er gleichzeitig mit lebenden oder abgetöteten Streptokokken von minimaler Pathogenität injiziert wird. Man könnte daran denken, die pathogene Wirkung eines solchen Gemisches für sich allein nicht pathogener Keime im Tierversuch als einfache Summation zweier subtoxischer Komponenten aufzufassen; dabei würde man übersehen, dass es zu einer echten Influenzabazillen-Infektion, einer kulturell nachweisbaren Sepsis kommt; und der Gedanke Wolfs (231b), diese Steigerung der Pathogenität des Influenzabazillus im Tierkörper durch Mischinfektion im Sinne der synergetischen Symbiose in Parallele zu der erhöhten Wachstumsenergie der Stäbchen in Mischkulturen zu setzen, stützt die geschilderte Anschauung Sahlis. Dass eine solche Auffassung von der Bedeutung und Wirkung des Influenzabazillus noch nichts über seine ätiologische Rolle für die Grippe überhaupt aussagt, darf nicht übersehen werden.

Ein interessantes und wichtiges Problem für das Verständnis der komplizierten Influenza ist nun die Frage nach der Herkunft der Mischinfektionskeime. Handelt es sich bei diesen Bakterien, also vor allen den gefürchteten Streptokokken, den Pneumokokken usw., um die normalen Epiphyten der Schleimhäute, die der Eintritt der Grippeinfektion bereits im Organismus des Erkrankten vorfindet und erst weiterhin aktiviert (endogene Sekundärinfektion)? [z. B. Wiesner (231c)]. Oder werden auch die Erreger der Komplikation jeweilig gemeinsam mit dem Grippevirus übertragen, wie es Sahli und mit ihm andere Forscher, z. B. Marguerite Aitoff (232) annehmen (exogene Sekundärinfektion)? Es gibt in der Literatur der Pandemie Beobachtungen, die die letztgenannte Anschauung recht plausibel erscheinen lassen. So wurde schon im Felde die Feststellung gemacht, dass die Krankheit häufig im Bezirke ein und derselben Abteilung auffällige Gleichartigkeit zeigte; hier verliefen alle Fälle gutartig, dort wieder traten überall die gleichen Komplikationen

schwereren oder leichteren Charakters hinzu. Die „Bezeichnung: „Kameradschaftsgrippe“ [Embsden (233), Hamburg] ist Ausdruck dieser Erscheinung, die kaum anders als mit der Annahme gleichzeitiger Übertragung der „synergetischen Symbionten“ verständlich wird. Die gleiche Erklärung gibt Eduard Müller (233a) für die im Herbst 1918 in der Umgebung Marburgs von ihm beobachtete Verschiedenartigkeit der Epidemie, ihre herdweise Gut- oder Bösartigkeit in einzelnen Dörfern, Häusern, Familien. Und mit der Exaktheit eines Experimentes konnte Rosenbaum (233b) zeigen, dass die Häufung von Grippepneumonien in bestimmten Räumen seiner Krankenhausstation nach Desinfektion dieser „Pneumoniezimmer“ mit einem Schläge verschwand. Eindringlicher noch im Sinne dieser Anschauungen spricht die erschütternde Darstellung Freys (234), der im besetzten Gebiete Oberitaliens die Konzentration der letalen Komplikationen immer in bestimmten Häusern, „Sterbenestern“, beobachtete. Allerdings weist die Schilderung Freys darauf hin, dass die Übertragung eines besonders aktiven und deletären Sekundärkeims nicht immer gleichzeitig mit der Grippeinfektion, sondern auch im Verlaufe der Krankheit späterhin noch möglich sein muss. Nur so sind seine Beobachtungen über den katastrophalen Einfluss des Transportes in ein bestimmtes Spital, ein „Sterbehaus“, zu deuten.

Auch theoretische Erwägungen machen diese Gleichzeitigkeit der Übertragung von Grippevirus und Begleitkeim wahrscheinlich. Wie Bernhardt (235) die leichte Übertragbarkeit seines Diplostreptokokkus mittels Tröpfcheninfektion durch den Versuch mit Hustenplatten nachgewiesen hat, so muss auch für andere Begleitkeime diese Art der Weiterverbreitung möglich sein. Andererseits kann die Regelmässigkeit dieses Infektionsmodus keineswegs als bewiesen gelten; und oft genug wird der Schmarotzer des eigenen Respirationstraktus für den Grippekranken der verhängnisvolle Unhold werden.

Wird in der pathologischen Anatomie der Influenza fast niemals heftige Mitbeteiligung der Bronchialdrüsen mit entzündlicher Schwellung vermisst, bezieht auch die Klinik den häufig so charakteristischen Reizhusten auf die Entzündung der Bifurkationsdrüse, die auf die Luftröhre drückt, so kann es nicht wundernehmen, dass die bakteriologische Ausbeute hier fast immer eine reiche und dem Lungenbefunde parallele ist. Dietrich (236) hat als erster ausdrücklich auf die geschwellenen Bronchialdrüsen als Prädilektionsstellen der Influenzabazillen hingewiesen und Bilder beschrieben, die genauestens der Anordnung in Nestern und Fischzügen typischer Sputumausstriche entsprechen. Den Nachweis der Grippestäbchen an dieser Stelle beschreiben ferner Neufeld und Papamarku (237), Ernst Fränkel (238), Miloslavich (239); auch

mir (240) ist in fast 86% der untersuchten Fälle die Züchtung von Influenzabazillen aus Bronchialdrüsen gelungen, meist vergesellschaftet mit den Mischinfektionserregern der Lungenaffektion, Streptokokken oder Pneumokokken, einmal aber auch in Reinkultur.

Da die Influenzainfektion auf Einatmung virushaltiger Luft beruht, andererseits der Auswurf des Erkrankten ununterbrochen bei jedem Hustenstoss in Mund und Nase zerstäubt wird, so wird es in vielen Fällen gleichzeitig mit der Infektion oder sekundär zu einer Mitbeteiligung der Schleimhaut und der Organe in Mund- und Nasenhöhle kommen. Diese Mitbeteiligung kommt klinisch durch katarrhalische Entzündung, Rötung und Schwellung, zum Ausdruck. Das bakteriologische Gegenstück ist der vielfach erhobene Befund von Influenzabazillen im Nasensekret [z. B. Schwermann (241) in 60% seiner sogenannten Abortivfälle], in Rachenabstrichen und auf den Tonsillen [Neufeld und Papamarku (242) am Lebenden, ebenso Courmont, Durand und Dufourt (243) zu fast 50%; ferner Neufeld und Papamarku (244), Ernst Fränkel (245), Miloslavich (246) an der Leiche], in den Nebenhöhlen der Nase [R. Wiesner (247) häufig, Eugen Fraenkel (248) in 50%, Prym (249) einige Male], hier oft in Reinkultur und dann lange Zeit nachweisbar.

Mit diesen Befunden dürfte im wesentlichen der Kreis der direkt infizierten Organe des Körpers geschlossen sein; der Vergleich von Untersuchungsergebnissen am Lebenden und an der Leiche berechtigt zu dem Schluss, dass der Pfeiffersche Influenzabazillus theoretisch gesprochen in den Lungen und Luftwegen zu 100% gefunden werden kann; eine kleine Reihe von Obduktionen (zehn) hat mich auch von der praktischen Erfüllbarkeit dieser Forderung überzeugt. Auch Korbsch (250) hat die Grippestäbchen bei seinen Sektionen im Trachealschleim zu 100% gefunden, desgleichen Leichtentritt (251) in klinisch und anatomisch sicheren Fällen, in Luftröhre und Lunge, hier meist in Reinkultur. Paul Klemperer (252) traf sie im Bronchialeiter von Anfang an und weist auf entsprechende Befunde in allen Laboratorien der 10. österreichischen Armee (Präses Hermann Pfeiffer) hin. Herzog (253), Leipzig, konnte in der Trachea ausnahmslos die Grippestäbchen nachweisen, wenn frühzeitig untersucht wurde, während der Prozentsatz bei Spätsektionen auf 46 sank. Ladislav Schmidt (253a) züchtete sie aus dem Bronchialsekret in über 60 Fällen regelmässig. Olsen (254) bei Simmonds in Hamburg, Löwenfeld (255) in Ostgalizien, Materna und Penecke (256) in Troppau fanden Influenzabazillen im Bronchialbaum und den Lungen zu 74—80%; die Influenzakkommission (257) der englischen Armee in Frankreich

sah in ihren regelmässigen Lungenbefunden eine wichtige Stütze der Pfeifferschen Lehre.

Der Nachweis von Influenzabazillen im Sputum beim Lebenden wird der idealen Grenze von 100% nur mehr oder weniger nahekommen und im höchsten Grade von Entnahmebedingung, Untersuchungstermin und Züchtungsmethodik abhängig sein; der Untersuchung sorgfältig ausgewählter Sputumteile, die möglichst umgehend nach dem Auswerfen verarbeitet werden müssen, ist in allen Fällen die Verwendung von Hustenplatten zu verbinden. In der Tat gelang es zahlreichen Untersuchern in Nord und Süd, in Ost und West vom Anfang der Epidemie an Influenzabazillen zu einem mehr oder weniger hohen Prozentsatz im Auswurf festzustellen; herausgegriffen seien: Neufeld und Pappmarku (258) in Berlin, Pfeiffer-Leichtenritt (259) in Breslau, Uhlenhuth (260) in Strassburg, Fromme (261) in Düsseldorf, Schiemann (262) in Koblenz, v. Bergmann (Bonhoff) (263) in Marburg, Zeissler (264) in Hamburg, Oeller (265) in Leipzig, Sobernheim und Novaković (266) in Bern, Hermann Pfeiffer in der 10. österreichischen Armee [mitgeteilt bei Klemperer (267)], Sternberg (268) in Tirol, R. Wiesner (269) in Wien, Löwenfeld (270) in Ostgalizien, Mager (271) in Brünn, die Medizinal-Untersuchungskommission der Engländer in Frankreich (272), Riemer und Levinthal (273) in Flandern, Falco (274) in Spanien, die Universität in Budapest (275), R. Kraus (275a) in Argentinien, ferner zahlreiche Forscher in Frankreich, England, Amerika usw., wie wir gesehen haben.

In noch höherem Grade ist bei Rachenabstrichen die Schnelligkeit der Untersuchung Vorbedingung des Erfolges. Pfeiffer hat auf der Mikrobiologischen Tagung in Jena ausserordentlich lehrreiche Versuche von Loewenhardt (276) mitgeteilt: wurden Tonsillenabstriche direkt am Krankenbette ausgestrichen, so gelang der Nachweis der Influenzabazillen zu 90%; bei der Verarbeitung zugesandten Materials derselben Form im Laboratorium nur vier Stunden nach der Entnahme sank die Ausbeute auf 30% und war nach 24 Stunden in allen Fällen negativ. Freilich steht der Auswurf mit seinem hohen Schleimgehalt und seiner grossen Feuchtigkeitsmenge unter günstigeren Bedingungen als der leicht eintrocknende Wattetupfer eines Abstrichröhrchens; doch sei an die ungünstige Einwirkung des Sonnenlichtes erinnert.

Verfolgt man nun weiter die Verteilung der Bazillen in den übrigen Organen des Körpers, so sinkt die Kurve positiver Befunde mit einem Schlage steil herab. Der Nachweis von Influenzabazillen im strömenden Blut wird immer zu den Seltenheiten gehören. Die ausnahmslos negativen Befunde Pfeiffers aus dem Jahre 1892 bestätigt

für 1918 Leichtentritt (277). In einigen Fällen gelang die Blutkultur, meist vergesellschaftet mit Begleitkeimen, ganz vereinzelt aber auch rein, dem Frankfurter Schemensky (277a) in Livland. Stähelin (278), Schweiz, konnte Influenzabazillen einmal aus dem Blute eines Erkrankten einen Tag vor dem Tode züchten; Oeller (279), Leipzig, in einem Fall von eitriger Influenza-Meningitis drei Tage vor dem Tode; die Medizinaluntersuchungskommission englischer Ärzte in Frankreich (280) (Peters) selten im Leben, ziemlich oft nur im Moment des Todes; Orticoni und Barbié (281) auffällig oft in komplizierten Fällen. Während Uhlenhuth (282) und seine Schule sie niemals im Blute *intra vitam* nachgewiesen haben, während Korbsch (283) in 30 Fällen das Blut stets steril fand, sind die Befunde von Influenzabazillen im Herzblut auf dem Obduktionstische, wie sie unter den ersten v. Hoesslin (284), Ernst Fränkel (285) u. a. mitgeteilt haben, zwar häufiger, aber natürlich für die Pathogenese ohne jede Beweiskraft. Der schon von Pfeiffer angenommene, in seltenen Fällen eintretende Einbruch von Influenzabazillen in die Blutbahn dürfte oft genug nur eine agonale oder gar postmortale Erscheinung sein, im übrigen ausnahmslos der Ausdruck einer Komplikation von übelster Vorbedeutung. Die Fälle von sekundärer Meningitis gehören hierher.

Dass im Anschluss an eine solche Bakteriämie die Bazillen auch in anderen inneren Organen erscheinen, kann nicht auffällig sein. So sind in der Tat Influenzabazillen gar nicht so selten in der Milz [Ernst Fränkel (286), Fischer (287), Halle, selten, Leichtentritt (288) mit 41,7%, Levinthal (289) mit 50%], in der Leber [Ernst Fränkel (290), v. Hoesslin (291), Messerschmidt, Hundeshagen und Scheer (292)], in der Niere [Ernst Fränkel, ferner Messerschmidt, Hundeshagen und Scheer], im Gehirn und subarachnoideal [Neufeld und Papamarku (293), Leichtentritt (294) zu 18%, Levinthal von 3 Fällen 2mal], in der Ventrikelflüssigkeit [Neufeld und Papamarku, R. Pfeiffer (295)] und im Lumbalpunktat [Oeller (296), Orticoni und Barbié (297)] gefunden worden. Eine ganz besondere Rarität stellt der Befund von Dietrich (298) dar, der in einem Fall von rezidivierender Endokarditis die Grippestäbchen in den erkrankten Aortenklappen nachweisen konnte, und ein entsprechender Fall von Miloslavich (299) mit den Bazillen in den frischen, warzigen Auflagerungen der Mitralklappe. Der Befund von Influenzabazillen in den Bläschen eines Zungen- und Lippenherpes bei dem gleich noch zu erwähnenden Meningitisfall von Oeller (300), der kulturelle Nachweis im Stuhl [2 Fälle von Edelmann (301), Wien] und in der Darmschleimhaut [Stolte-Leichtentritt (302)], die Züchtung des Influenzabazillus aus einer Kropfzyste [durch v. Werdt für Mitterstiller (303), Inns-

bruck] und sein Nachweis in einem wegen Panophthalmie nach Grippe eukleierten Bulbus durch Messerschmidt, Hundeshagen und Scheer (304) seien als Kuriositäten der Vollständigkeit halber zitiert.

Nun finden sich in der bakteriologischen Influenzaliteratur der letzten Pandemiejahre ein paar Angaben, die auf ein altes Problem helles Licht werfen; Gröger (305) berichtet den Nachweis von Influenzabazillen in Reinkultur einmal aus einem perityphlitischen Abszess und einmal aus einem Netzabszess im Epigastrium; Rose (306) teilt den Befund der Grippestäbchen im Kiefereiter mit und Mitterstiller (306a) 2 Fälle von Osteomyelitis des Radius durch Influenzabazillen. In diesen Fällen erweist sich also der Influenzabazillus als ein echter Eitererreger, und wir erinnern uns, dass es auch gerade im Sputum die eitrigen Partien sind, die den Mikroben am regelmässigsten und reinsten zu enthalten pflegen. Auf diese pyogene Eigenschaft des Pfeifferschen Mikroorganismus hat als erster Perez (306b) aufmerksam gemacht, der 1901 in der chirurgischen Klinik von Durante in Rom mit interessanten Tierexperimenten seine Ansicht gestützt hat. Er konnte fast in allen Organsystemen des Kaninchens durch mechanischen oder chemischen Insult einen *locus minoris resistentiae* setzen und hier, auch durch Injektion der Bazillen an weit entfernter Stelle, die Bakterien zur Ansiedlung, zur Erzeugung von Eiterungen mit allgemeiner Kachexie der Tiere bringen. Er kam zu dem Resultat: „Der Bazillus Pfeiffer behält unter den eitererregenden Mikroorganismen eine der hervorragendsten Stellen.“ Auf seine viel zu wenig bekannte, wahrhaft stupende Arbeit, die mit einer bewunderungswürdigen Gründlichkeit auch die ganze klinische Influenzaliteratur jener Jahre verwertet und aufrollt, kann nicht entschieden genug hingewiesen werden.

Schliesslich verdienen noch zwei Komplikationen besondere bakteriologische Besprechung. Die Influenzapneumonie führt bekanntlich in gar nicht so seltenen Fällen zu Pleuritis und Empyem. Es fragt sich nun, ob diese Komplikation in allen Fällen die Folge einer Streptokokken- oder Pneumokokken-Mischinfektion darstellt, wie in der Tat diese Bakterien ausserordentlich häufig im Exsudat nachweisbar sind, oder ob auch der Influenzabazillus als Erreger der Pleuramiterkrankung in Frage kommt. Positive Influenzabazillenbefunde an dieser Stelle gehören zu den Seltenheiten, werden aber immerhin in der Literatur notiert [z. B. Miloslavich (307) in Reinkultur, ferner Zeissler (308), Hamburg, mehrere Male, Gröger (309), Teschen, wiederholt, Ortoni und Barbié (310) 12mal, Graetz (311), Hamburg, 3mal, Ernst Fränkel (312), Messerschmidt, Hundeshagen und Scheer (313), Silbermann (314) und Richard Pfeiffer selbst (315)].

Und zweitens sei die Mitbeteiligung des Zentralnervensystems in bakteriologischer Hinsicht kurz besprochen. Dass sich auf dem Boden einer Influenzabakteriämie meningitische Prozesse entwickeln können, wurde bereits erwähnt. Die Influenzameningitis ist eine eitrige Hirnhautentzündung von übelster Prognose. Martha Wollstein (316) aus dem Rockefeller-Institut hat in ihrer ausgezeichneten Arbeit aus dem Jahre 1911 ihre klinischen und experimentellen Erfahrungen mitgeteilt, aus denen hervorgeht, dass alle Fälle von Influenzameningitis mit Bakteriämie verbunden sind und ihre Entstehung besonders hochvirulenten Influenzabazillen verdanken. Neuerdings hat Miloslavich (317) in einem von 4 Fällen Influenzabazillen als Erreger nachgewiesen, die englische Influenza-Kommission (318) des öfteren; Oeller (319) hat 1918 einen Fall durch Reinkultur der Grippestäbchen im eitrigem Lumbalpunktat und im Blut aufgeklärt; sein Fall war kompliziert durch eine Otitis media, die die Bazillen ebenfalls rein enthielt. Otitis media als Grippekomplikation mit positivem Influenzabazillenbefund [Loewenhardt (320) 2mal von 3 Fällen] ist auch früher schon [z. B. Nager (321), Zürich] beschrieben worden; ihre Entstehung durch Fortleitung von einer Rachenaffektion her ist begreiflich.

Ausser der Influenzameningitis scheint nun auch eine Rolle bei der Influenza die Enzephalitis zu spielen, deren Pathogenese M. Kuczynski und Erich Wolff im pathologischen Teil auseinandersetzen werden. Hier sei nur die Frage gestreift, ob sich eine Encephalitis grippalis von der durch Economo (322), Wien, im Jahre 1917 beschriebenen Encephalitis lethargica abtrennen lässt. Während Economo und mit ihm ein Teil der Autoren in der Lethargica ein streng umschriebenes Krankheitsbild sui generis erblicken mit Neuronophagie und mit kleinzelligen perivaskulären Infiltraten nur in der grauen Substanz besonders am Boden des dritten und vierten Ventrikels sowie des Aquaeductus Sylvii und die durch flohstich- bis stecknadelkopfgrosse Blutungen charakterisierte Grippalis von der Lethargica unterscheiden, sehen andere Autoren in beiden Krankheiten verschiedene Grade und Formen ein und desselben Prozesses mit allen Übergängen. In diesem Sinne hat sich neuerdings Rudolf Jaffé (323), Frankfurt a. M., ausgesprochen und als einheitlichen Namen die Bezeichnung *Encephalitis infectiosa* vorgeschlagen. R. Wiesner (324) gibt in einer seiner neueren Darstellungen ein pathologisches Bild seiner Fälle, das ebenso wie die von ihm herangezogenen Schilderungen von Schmorl (325), Dresden, die unitaristische Theorie Jaffés zu stützen scheint. Und in dieser einheitlich aufgefassten Enzephalitis sieht heute die Mehrzahl der Forscher, wie die Zusammenstellung bei Kayser-Petersen (326) zeigt, die zerebrale Form der Influenza, eine „Nervengrippe“ [Schlesinger (327), Wien].

Eine Stütze erfährt diese Anschauung durch epidemiologische Erfahrungen: Marcus (328), Stockholm, hat von der besonders heftigen Influenzaepidemie des Jahres 1918 in Schweden die häufigen zerebralen Erscheinungen, darunter Enzephalitisfälle mit Blutungen hervorgehoben. In Braunschweig hat Bingel (329), in der Schweiz Eichhorst (329a) den Zusammenhang der Encephalitis epidemica mit der Grippeepidemie verfolgt. Auch in Kiel brachten bereits die ersten Wellen der Pandemie eine ausgesprochene Enzephalitisepidemie [Reinhart (330), Siemerling (331)], und Runge (332), Kiel, konnte schlagend darauf hinweisen, dass nicht nur die Fälle Economos aus dem Winter 1916/17, sondern auch die älteren Epidemien der europäischen Schlafkrankheit, so die oberitalienische Nona des Jahres 1890 und die „Tübinger Krankheit“ von 1712 Teilerscheinungen allgemeiner und gleichzeitiger Influenzaepidemien darstellten. Derselbe Hinweis findet sich bei A. Netter (332a), Paris, der schon für die Zeit vom Februar bis Mai 1918 71 Lethargikafälle in Frankreich und England zusammenstellen konnte.

Uns interessiert das Problem nach der bakteriologischen Seite hin: handelt es sich überhaupt um eine durch direkte Einwirkung von Bakterien an Ort und Stelle erzeugte Infektion oder ist die Hirnentzündung der Ausdruck einer Fernwirkung im Sinne der Intoxikation? Die Frage ist heute noch unentschieden; ein positiver Befund von Influenzabazillen in den krankhaft veränderten Partien des Gehirnes selbst ist meines Wissens noch von keiner Seite beschrieben worden. Statt dessen hat R. Wiesner (333) bei den Lethargika-Fällen Economos seinen Streptococcus polymorphus nachgewiesen. Es dürfte heute kaum mehr zweifelhaft sein, dass dieser Mikroorganismus lediglich ein Begleitbakter darstellt, ohne dass es sich entscheiden liesse, wie weit seine Rolle bei der Entstehung enzephalitischer Prozesse geht. Interessant ist jedenfalls, dass sowohl Oeller (334) schon 1918 in einem Falle von Influenza-Enzephalitis, der überlebte, die Influenzabazillen im Lumbalpunktat nachgewiesen hat, als auch neuerdings Manteufel (335) einen auch mikroskopisch als echte Lethargica nach Economo erwiesenen Fall durch den Nachweis der Influenzabazillen in Reinkultur (Trachea) als Influenza entlarvt hat; Blut, Milz und sämtliche untersuchten Teile des Gehirns blieben steril. Bieling und Weichbrodt (336) fanden in einem Fall die Bazillen reichlich im Lungenblut. Influenzabazillen in der Milz hat Loewenthal (337) in Bern in einem Fall von „europäischer Schlafkrankheit“ gefunden. Ich (337a) selbst konnte letzthin in dem einzigen Fall von Encephalitis lethargica, der mir bisher zur Verfügung stand, nicht nur in Lunge und Bronchialdrüse, sondern auch subarachnoideal auf der Konvexität des Gehirnes, und hier ohne Beimengung

anderer pathogener Keime lediglich in Gemeinschaft mit einem *Staphylococcus citreus*, die Influenzabazillen kulturell nachweisen. Ganz neuerdings haben Bieling und Weichbrodt, wie wir sehen werden, auch serologische Untersuchungen am Kranken in den Dienst der Aufklärung unserer Frage nach der Beziehung von Encephalitis epidemica zur Influenza gestellt und im Widal ein Instrument gefunden, mit dem die Zusammengehörigkeit beider Infektionen zu erweisen ist.

Nach alledem lässt sich die enge Beziehung der Enzephalitis zu der Influenza kaum verkennen, und mancherlei spricht für eine Auffassung der Erkrankung als zerebrale Form der Intoxikation [Jaksch-Wartenhorst (338), Prag].

Eine Schilderung der Streptokokken- oder Pneumokokken-Befunde in den Organen erübrigt sich im einzelnen; die Verteilung dieser Begleitbakterien im Körper folgt den allgemeinen Gesetzen der Bakteriämie und bietet bei Influenza keine bemerkenswerten Besonderheiten.

Die Besprechung des Enzephalitisproblems hat uns zu einer Frage geführt, die eine wichtige Rolle in der Influenzadiskussion spielt, der Frage von Infektion und Intoxikation. Im Jahre 1900, bei der damals herrschenden Influenzaepidemie, hat Wassermann (339) bei der Beobachtung seiner Berliner Fälle ein deutliches Überwiegen von Intoxikationselementen gegenüber von solchen der eigentlichen Infektion festgestellt und diese Beobachtung gedeutet als Ausdruck einer geringen Immunität (alle seine Fälle hatten 10 Jahre vorher Influenza gehabt), die nicht ausreicht, die Infektion völlig zu verhüten, aber die Erreger rasch abtötet und dadurch zu heftigen Intoxikationserscheinungen führt, analog dem Pfeifferschen Versuch bei Cholera, wenn das Immuns Serum kurz nach der Vibrioneninjektion gegeben wird. In einer geistvollen Studie hat Oeller (340) den Versuch gemacht, von den gleichen Vorstellungen ausgehend, das buntscheckige Bild der Influenza analytisch zu klären: er unterscheidet zwei Gruppen von Grippeformen: die erste, in der er den Haupttypus sieht, entsteht als akuter, kurz dauernder, fieberhafter Anfall mit einem Überwiegen von Vergiftungserscheinungen, wenn das Virus der Influenza im Organismus des Erkrankten auf die genügende Menge von Abwehrkräften trifft; die Grippeerreger, die in die Gruppe der Endotoxinbakterien gehören, gelangen zum Zerfall und überschwemmen mit ihren Giftstoffen den Organismus. Die zweite Gruppe, der Abwehrkräfte gegen das Grippevirus vollständig fehlen, bietet dem eindringenden Infektionskeim keinerlei Widerstand; der Erreger siedelt sich in den Luftwegen ungestört an und führt zu den subakut verlaufenden Infektionsprozessen mit den charakteristischen lokalen Symptomen der katarrhalischen Entzündung. Es ist nun von vornherein klar, dass bei der ersten Gruppe der Nachweis des spezifischen

Erregers schwierig sein muss; seine Anwesenheit in den Luftwegen ist nur im Beginn der Erkrankung zu erwarten. Ganz anders werden die subakut verlaufenden Infektionsprozesse der zweiten Gruppe das Virus unter Umständen lange Zeit in den katarrhalischen Sekreten beherbergen müssen. Und dieser Erwartung entsprechen genauestens Oellers (341) bakteriologische Resultate für den Influenzabazillus, der bei der Gruppe „Infektion“ zu 27%, oft lange Zeit und fast rein nachweisbar war, während er bei der Gruppe „Toxikose“ nur in 8% und in spärlichen Mengen erschien und rasch wieder aus dem Sputum verschwand.

Die Gelegenheit, die Abwehrkräfte gegen den Grippeinfekt und damit eine relative Immunität zu erwerben, ist nach Hübschmann (342), der ähnlichen Anschauungen Ausdruck gibt, in den vordemischen Zeiten durch die sporadischen und endemischen Influenzafälle gegeben. Oeller selbst sieht die Gelegenheit zur Entwicklung der erworbenen Immunität in einer Mischinfektion bei den Kinderkrankheiten, die uns weiter unten noch ausführlich beschäftigen werden.

Wie dem auch im einzelnen sein möge, eins stellt sich uns auf das prägnanteste dar: die klinische und pathologische Analyse der Influenzafälle führt zwingend zu einer Annahme, in der wir einem alten Bekannten aus unserer epidemiologischen Betrachtung begegnen, der Forderung, dass auch im Pandemieintervall eine Quelle echter, wenn auch abgeschwächter Influenzainfektion dauernd endemisch vorhanden sein muss. Auch die von allen Seiten übereinstimmend beobachtete Tatsache, dass es gerade die jüngsten und kräftigsten unter den Erkrankten sind, die an ihrer Infektion zugrunde gehen, ja, dass überhaupt das mittlere Lebensalter den stärksten Anteil in der Morbiditätskurve aufweist, gewinnt in diesem Lichte, wie wir noch sehen werden, neues Verständnis. Die Hypothese einer von der letzten Pandemie her nachwirkenden, also langdauernden Immunität, gegen die, so oft sie auch ausgesprochen sein mag, doch allzu schwerwiegende Bedenken bestehen, wird so gänzlich überflüssig.

Nun gehören freilich die geschilderten hoch akuten Fälle zu den Seltenheiten. Nicht die Infektion mit dem Grippevirus selbst ist es, auf deren Rechnung die Mehrzahl der Todesfälle zu setzen ist. Vielmehr sind es die Mischinfektionen mit den Kokken, die unter dem Bilde ausgedehnter Bronchopneumonien oder septischer Allgemeinerkrankungen den letalen Ausgang herbeiführen nach dem Wort von Cruveilhier (343): „Si la grippe condamne, la surinfection exécute.“

Befunde von Influenzabazillen bei Nicht-Influenzakranken.

Die ätiologische Bedeutung des Influenzabazillus.

Überblickt man die ganze Fülle des Materials, das in den vorhergehenden Kapiteln beigebracht wurde, so kommt man mit Seligmann und Wolff (344) zu dem Resultat: „Das regelmässige Vorkommen von Influenzabazillen bei Influenzakranken steht ausser Zweifel.“ Alle Schlussfolgerungen gegen eine ätiologische Rolle der Pfeifferschen Stäbchen, die von einigen Autoren aus ihren eigenen oder den Arbeiten anderer mit negativen Untersuchungsergebnissen abgeleitet worden sind, dürfen ohne weiteres als unbegründet abgelehnt werden. Wie auf vielen Gebieten biologischer Forschung gilt auch hier der Spruch, dass ein positiver Befund mehr beweist, als viele negative. Freilich auch darin muss den beiden genannten Autoren zugestimmt werden: der mehr oder weniger regelmässige Nachweis eines Bakters bei einer Infektionskrankheit genügt noch nicht zum Beweise seiner ätiologischen Bedeutung. Vielmehr entsteht nun erst die Aufgabe, die Spezifität eines solchen Mikroorganismus dadurch darzutun, dass sein regelmässiger Nachweis auf die in Frage stehende Infektionskrankheit beschränkt bleibt und sonst weder bei Gesunden noch bei anderen Krankheiten in der gleichen Weise geführt werden kann. Freilich ganz so einfach liegen die Dinge nicht. Die Erregernatur eines Mikroorganismus kann bei einer ganzen Reihe von Krankheiten als unbezweifelbar bezeichnet werden; obwohl sein Vorkommen als harmloses Begleitbakter oder als Saprophyt gar nicht so selten ist. Es wird niemandem einfallen, an der spezifischen Rolle des Tuberkelbazillus zu zweifeln, weil er auch in der Mundhöhle Gesunder gefunden wird; Pneumokokken und Streptokokken gehören zu den regelmässigen Bewohnern des Nasenrachenraumes und sind doch die sicheren Erreger wohl charakterisierter Prozesse. Das von Uhlenhuth u. a. beschriebene Vorkommen von Paratyphus B-Bazillen bei Gesunden erschüttert nicht die pathogene Bedeutung dieser Bakterien; Schweinerotlauf- und Hühnercholeraabazillen scheinen, wie Neufeld (345) ausgeführt hat, zu den weitest verbreiteten Saprophyten zu gehören, und doch sind sie gleichzeitig spezifische Erreger seuchenhafter Infektionskrankheiten.

Wie liegen nun die Verhältnisse bei den Influenzabazillen? Die Mitteilungen über Untersuchungen bei Gesunden und Nichtinfluenzakranken während der herrschenden Pandemie sind bisher nur spärliche. So hat Uhlenhuth (346) bereits 1918 in den Rachenabstrichen von 100 Gesunden nicht ein einziges Mal die Pfeifferschen Stäbchen nachweisen können. In der fast seuchefreien Zeit vom Oktober 1919 bis Januar 1920 hat Messerschmidt (347) in Hannover eine grosse

Reihe von Untersuchungen angestellt und gezeigt, 1. dass sich Influenzabazillen im Leitungs- und Flusswasser, im Luftstaub von Tierställen und Laboratorien, im Speichel und Köt von Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen niemals nachweisen lassen; 2. grosse Reihen von Diphtherien und Plaut-Vinzentischen Anginen, Abszesseiter, venerischen Ulzera und gonorrhöischen Urethralsekreten waren ausnahmslos negativ; 3. die Sputa chronischer Bronchitiker wiesen niemals Influenzabazillen auf; 4. dagegen hatten in dem Sekret von Patienten mit chronischer Prostatitis unter 37 Fällen zwei einen spärlichen Befund von Influenzabazillen, und 5. befanden sich unter 98 Schwindstüchtigen 14 Träger von Influenzabazillen. Pfeiffer (347 a) selbst hat in Jena die Ergebnisse von Untersuchungen mitgeteilt, die Loewenhardt angestellt hat; von 61 Gesunden wiesen nur die Rachenabstriche von zwei Personen die Grippestäbchen auf, und beide erkrankten am nächsten Tage an typischer Influenza. Von 40 Masernfällen der letzten Zeit, also des grippefreien Sommers 1920, enthielten nur drei die Pfeifferschen Stäbchen, während eine kleine Reihe von Keuchhustenkindern samt und sonders negativ war. Loewenhardt (348) hat diese Angaben in seiner letzthin erschienenen Publikation mit bemerkenswerten Einzelheiten ergänzt: in einer Zeit, in der er die Influenzabazillen bei Grippekranken von 160 Sputen in 76,25% und von 125 Rachenabstrichen in 52% nachweisen konnte, fand er sie bei Tuberkulösen von 179 Sputen nur in 10,62% und bei sonstigen Erkrankungen der Atmungsorgane von 218 Sputen in 3,67% und von 39 Rachenabstrichen nur dreimal. Die amerikanischen Befunde bei Gesunden fanden bereits oben Erwähnung.

Ganz interessant sind meine (349) eigenen Ergebnisse bei Masern und Keuchhusten aus den Jahren 1919 und 1920 in Berlin. In den verschiedenen Monaten dieser Jahre, die zwei Wellen der Pandemie vorüberwogen sahen, die eine im Frühjahr bis Sommer 1919, die andere Januar bis Mitte März 1920, kamen je 17 Fälle von Masern und Keuchhusten zur Untersuchung, deren Influenzabazillenbefunde sich folgendermassen auf die Jahreszeiten verteilen:

	Masern		Keuchhusten	
	Gesamt	davon I.-B. +	Gesamt	davon I.-B. +
Januar—Mai 1919	3	3 = 100%	0	—
Juni—Juli 1919	6	2 = 33,3%	0	—
August 1919	0	—	3	3 = 100%
Oktober—Dezember 1919	8	3 = 37,5%	9	1 = 11,1%
Ende März—April 1920 .	0	—	5	1 = 20%

Wenn diese Reihen auch nur klein sind, so geht doch aus ihnen hervor, dass 1. von einem regelmässigen Vorkommen der Influenza-

bazillen bei Masern und Keuchhusten gar keine Rede sein kann, und dass 2. gerade die fast grippefreie Zeit im Herbst 1919 vor dem Ausbruch der Januar-Epidemie relativ geringe Prozentzahlen (37,5 für Masern, 11,1 für Keuchhusten) aufweist.

Seligmann und Wolff (350) haben im relativ grippefreien Sommer 1919, also immerhin „im Streukegel der grossen Epidemie“, folgende Resultate erhoben:

Erkrankungsart	Gesamt	I.-B. +	in Prozenten
Influenza	94	30	31,9 %
Tuberkulose und Tuberkulose-Verdacht . .	62	12	19,3 %
Diphtherie	21	2	9,5 %
Scharlach	31	0	0,0
Masern	57	22	38,6 %
Keuchhusten	44	20	45,5 %
Gesunde	16	0	0,0

Diese Zahlen bestätigen einerseits die völlig negativen Befunde Uhlenhuths, Messerschmidts und Loewenhardts bei Gesunden und zeigen andererseits eine relative Häufigkeit bei den Kinderkrankheiten, die durch bronchitische Erscheinungen typisch kompliziert sind, und bei Tuberkulösen. Also ist es offenbar nur die erkrankte Schleimhaut, die den Influenzabazillen die Ansiedelung als Saprophyten gestattet. Der auffällig geringe Prozentsatz von 31,9 in der Rubrik „Influenza“, der mit der oben zitierten Ansicht der Autoren selbst über das regelmässige Vorkommen von Influenzabazillen bei Grippekranken in offenbarem Widerspruch steht, lässt an Pfeiffers (351) Warnung denken: „Es ist gar nicht ausgeschlossen, dass in den letzten Epidemien manches mit der Grippe zusammengeworfen wurde, was damit nur entfernte Ähnlichkeit im klinischen Verlaufe hatte.“

Neufeld und Papamarku (352) untersuchten 25 Tonsillenabstriche von Gesunden; sie fanden nur in zwei Fällen (von denen der eine unmittelbar neben einem an typischer Grippe Erkrankten arbeitete) spärliche Influenzabazillen.

Viel instruktiver noch sind Untersuchungsreihen, die sich über längere Zeiträume, über Jahre und Jahrzehnte erstrecken, und von denen zwei der wichtigsten in extenso mitgeteilt seien. Tedesco (353) hat sämtliche positiven Influenzabefunde an der Wiener Prosektur seines Lehrers Kretz aus den Jahren 1896 bis Mitte 1906 zusammengestellt und folgende Werte ermittelt:

Gesamtzahl 1. Januar 1896 bis Ende Juli 1906: 1479.

Jahr	Lebende	Sektionen	Gesamt
1896	8	3	11
1897	41	30	71
1898	103	24	127
1899	148	90	238
1900	143	66	209
1901	169	11	180
1902	152	63	215
1903	73	29	102
1904	6	—	6
1905	20	8	28
1906	45	5	50 (in 7 Monaten)

Diese Zahlen zeigen 1. die in ausserordentlich weiten Grenzen schwankenden Ergebnisse verschiedener Jahre und 2. die deutliche Steigerung der Werte um die Pandemiezeit der Jahrhundertswende herum.

Eine noch überzeugendere Sprache spricht die viel zitierte Arbeit Schellers (354) aus Königsberg, wo im Winter 1906/07 nach unbezweifelbaren, von Pfeiffer neuerdings in Jena bekräftigten Angaben der Ärzte eine deutliche Influenzaepidemie herrschte. Diese Ergebnisse sind interessant genug, um ausführlich referiert zu werden:

	Erkrankungsart	Gesamt	I. B. + (in Prozenten)
Winter 1906/07	Influenza-Sputa	56	89% (mehr als die Hälfte rein)
	„ Lungen	4	100% (rein)
	Fälschlich Tbc.-Sputa	8	100% (Tbc. —)
	Tbc.-Sputa	29	34%
	Gesunde (Rachenmandel)	109	23%
	(davon in Anamnese Influenza)	20	75%
	(„ „ „ keine Influenza)	89	11%
Winter 1907/08	Influenza-Sputa	20	20%
	Tbc.-Sputa	105	9,5%
	Gesunde (Rachenmandel)	113	13%
	(davon in Anamnese Influenza)	15	47%
	(„ „ „ keine Influenza)	98	8%
Sommer 1908 (Epidemie erloschen)	Grippe-Sputa	10	0
	Tbc.-Sputa	90	3,3%
	Gesunde (Rachenmandel)	65	1,5% (= 1 mal)
Winter 1908/09	Grippe-Sputa	24	0
	Tbc.-Sputa	90	0
	Gesunde (Rachenmandel)	95	0

Scheller zeigt, wie mit dem Erlöschen der Epidemie die positiven Befunde bei Gesunden und Tuberkulösen sich mehr und mehr vermindern und einige Zeit nach dem Abklingen der Seuchenwelle den Nullpunkt erreichen.

Mit der Besprechung der Arbeiten von Tedesco und Scheller wurde auf älteres Material zurückgegriffen. Eine Anführung der zahlreichen Studien über das Vorkommen von Influenzabazillen bei Nichtinfluenzkranken aus den Jahren vor 1918 erübrigt sich. Es sei auf Becks und Schellers Besprechungen in den beiden Auflagen des Kolle-Wassermann und vor allem auf Jochmanns (355) Referat im 13. Jahrgang 1909 unseres Sammelwerkes verwiesen. Nur das eine sei zusammengefasst hervorgehoben: Im Jahre 1900, also zur Zeit einer pandemischen Influenzawelle, fanden Jochmann und Krause (356), etwas später Jochmann und Moltrecht (356a), in der Mehrzahl von Keuchhustenfällen ihren *Bacillus pertussis* Eppendorf, d. h. offenbar das Pfeiffersche Stäbchen; im Jahre 1901 stellte Süsswein (357) in fast 50% bei Masern Influenzabazillen fest; im selben Jahre fand Jehle (358) bei Sektionen von Masern, Windpocken und Keuchhusten in fast 100%, bei Scharlach in ca. 45% Influenzabazillen. In den Jahren 1902 und 1903 beschrieb Auerbach (359) von mehr als 700 Fällen auf den Tonsillen von Diphtherie- und Scharlachkranken Influenzabazillen in 5,4%. Dagegen im Jahre 1912 traf Odaira (360) in Breslau im Pfeifferschen Laboratorium die Influenzabazillen bei 42 Keuchhustenfällen nur noch 4 mal.

Zusammenfassend kann man also sagen: Von einer Ubiquität des Influenzabazillus, wie sie Neisser einmal ausgesprochen hat und Schottmüller (361) neuerdings wieder behauptet, kann gar keine Rede sein. Influenzabazillen-Befunde beim Gesunden selbst in epidemischen Zeiten gehören zu den Seltenheiten. In der unbelebten Umwelt und beim Tiere werden sie vollends ausnahmslos vermisst. Andererseits sind sie häufiger als Bewohner der akut entzündlich veränderten Schleimhäute bei Masern- und Keuchhustenkindern und manchmal jahrelang im chronisch erkrankten Respirationstraktus von Tuberkulösen und Bronchiektatikern anzutreffen. Und zwar zeigt es sich, dass dieser Nebenbefund am häufigsten in den Jahren während und nach Influenzaepidemien erhoben, im Epidemieintervall jedoch seltener und seltener wird.

Der Satz Wassermanns (362) aus dem Jahre 1893: „Wo Influenzabazillen, da ist Influenza“ hat gewiss keine Gültigkeit mehr. Aber gerade die Summe der Erfahrungen während der neuen Pandemie und die Nachprüfung der Pfeifferschen Entdeckung in allen Ländern berechtigt uns, Wassermanns These heute umzukehren und zu sagen: „Wo Influenza, da Influenzabazillen!“

So kann unsere derzeitige Kenntnis vom Vorkommen der Pfeifferschen Stäbchen in folgende Sätze zusammengefasst werden: 1. Der Influenzabazillus ist nicht ubiquitär; ausserhalb des Menschen vermag er nicht zu existieren. 2. Der Influenzabazillus ist mehr oder weniger regelmässig bei Influenza vera am Sitz der Erkrankung zu finden. 3. Der Influenzabazillus wird als Nebenbefund in einem Teil von Masern- und Keuchhustenfällen, bei chronischen Tuberkulosen und in Bronchiektasien nachgewiesen, häufiger zu Epidemiezeiten, seltener im Epidemieintervall.

Kann aus diesen Thesen die ätiologische Bedeutung der Pfeifferschen Stäbchen für die epidemische Influenza abgeleitet werden? Man erinnere sich an die in epidemiologischer Betrachtung abgeleiteten Gesetze für die Wirkungsweise und den Charakter des hypothetischen Grippevirus. In der Tat, alle dort geforderten Bedingungen sind durch den Influenzabazillus, und soweit wir heute sehen, nur durch ihn erfüllt. Theoretische Erwägungen haben uns also zu Vorstellungen über die Natur des Grippevirus geführt, die sich mit unseren empirischen Erfahrungen und Kenntnissen von dem Pfeifferschen Bazillus in völliger Kongruenz decken.

So darf gesagt werden: nach unserem heutigen Wissen muss der Influenzabazillus als ätiologisches Moment, als Erreger der Influenza vera angesehen werden.

Immunität und Immunitätsreaktionen.

Die soeben zum Ausdruck gebrachte Lehre findet, wie wir am Eingang unserer Besprechung gehört haben, nicht die Zustimmung aller Forscher. Über einen Punkt freilich herrscht Übereinstimmung: der Befund von Influenzabazillen beim Grippekranken wird auch von den Leugnern seiner ätiologischen Rolle nicht als eine harmlose Begleiterscheinung bewertet; seine pathogene Natur steht ausser Zweifel. Auch wer ihm den Charakter des Grippevirus selbst abspricht, wird in ihm immer noch den Erreger einer Mischinfektion von ernster Bedeutung sehen. Die Kette der Beweise für seine ätiologische Bedeutung zu schliessen, bleiben zwei Wege übrig: der erste, die dritte der ursprünglichen Forderungen Kochs, ist die Erzeugung des typischen Krankheitsbildes beim Tier durch Infektion mit Reinkulturen. Dieser Weg, den schon der Entdecker im Anfang seiner Forschung beschritten, hat bisher noch nicht zu einhelligen Resultaten geführt; doch dürfte auf diesem Gebiete der experimentellen Influenza das letzte Wort noch nicht gesprochen sein. Der zweite, modernere Weg besteht in der Aufdeckung der Wechselbeziehungen zwischen Infektionskeim und Infektions-

empfänger, im Nachweis spezifischer Reaktionen gegen den Erreger im Organismus der Influenzakranken.

Versuche des Nachweises von Antikörpern sind in der älteren Literatur ausserordentlich spärlich gesät. Mit Ausnahme von Cantani jun. (363), der ganz nebenher in drei Fällen das Serum von Influenzakranken auf Agglutinine geprüft hat, hat Vagedes (364) in einer kleinen Reihe systematisch den Widal untersucht und ist immerhin zu ermutigenden Resultaten gelangt, während Fichtner (365), Leipzig, mit ähnlichen Versuchen an der Tücke des Materials, der Spontanagglutination seiner dürftigen Aufschwemmungen, scheiterte. Ich selbst (366) bin neuerdings der erste gewesen, der den Versuch gemacht hat, den Widal als vollwertiges Hilfsmittel in den Dienst der Influenzadiagnose zu stellen; die serologische Influenzadiagnose war für mich das Hauptproblem, das mich bei der Herstellung meines Influenzaagars als einer notwendigen Voraussetzung für einwandfreie Methodik geleitet hat. Ehe auf die Resultate meiner Untersuchungen und auf die Ergebnisse anderer im Zusammenhange eingegangen werden kann, muss die Grundfrage aufgeworfen werden, ob in der Klinik und Epidemiologie der Influenza die Voraussetzung für Immunitätsreaktionen gegeben ist. Gibt es überhaupt bei Influenza Immunität? Nur wenn diese Frage bejaht werden kann, ist dem Auftreten von Antikörpern nosologische Bedeutung beizumessen.

Man hat versucht, in der Tatsache, dass es gerade die jüngeren Menschen in den zwei Jahrzehnten von 20 bis 40 Jahren sind, die in der neuen Pandemie von der Krankheit ergriffen und gefällt wurden, den Mangel einer Immunität von der letzten grossen Pandemie her zu erkennen, die bei den älteren, damals durchseuchten Individuen ihre schützende Wirkung noch heute entfalte. Mit Recht wird neuerdings mehr und mehr dieser Annahme eines Jahrzehnte wirkenden Schutzes widersprochen. Sie scheint mir auch vollständig überflüssig; die Influenza in ihrer leichteren sporadischen und endemischen Form ist, wie wir gesehen haben, in den letzten Jahrzehnten nach der grossen Pandemie von 1889 ein so häufiger Gast in unseren Breiten gewesen, dass genügende Gelegenheit der Infektion allenthalben bestand. Und es ist durchaus einleuchtend, dass gerade bei den älteren Personen diese häufige Gelegenheit der Infektion mit der „Saisongrippe“ in wiederholter Erkrankung jenen individuellen Schutz setzt, der sich im Verlaufe der neuen Pandemie in einer hohen Widerstandsfähigkeit gegen das Virus äusserte. Nicht also, weil alle jene älteren Individuen zu einem bestimmten Zeitpunkt um 1890 eine Grippe durchgemacht haben und nun nach 30 Jahren noch eine Immunität als Schutzmantel besitzen, ging diesmal die Infektion an ihnen vorüber, sondern weil sie im ganzen

Verlaufe ihres Lebens allmählich in wiederholter Berührung mit dem Grippevirus einen Immunitätsschutz erworben haben.

Übrigens sei darauf hingewiesen, dass diese Disposition des mittleren Lebensalters für die Grippeinfektion keine Besonderheit der diesmaligen Pandemie darstellt. Wie Ruhemann (367) erinnert, war dieselbe Erscheinung schon eine Eigentümlichkeit der Pandemie von 1889. Der Vergleich einer bayerischen Statistik jener Zeit und der Hoppe-Seylerschen (368) Zusammenstellung für Kiel 1918 zeigt die Übereinstimmung. Allerdings kommt Florschütz (369) auf Grund der Zahlen der Gothaer Lebensversicherungsgesellschaft gerade zu dem entgegengesetzten Resultat.

Dass in der Tat das einmalige Überstehen einer Grippe nicht immer genügt, auch nur kurz dauernde Immunität zu erzeugen, beweisen Untersuchungen, wie sie systematisch Hall (370) in Kopenhagen angestellt hat; er stellte an 529 Kranken eines Hospitals fest, dass Reinfektionen schon nach Jahresfrist vorkommen können und zwar sowohl als leichteste Erkrankungsformen (8,1%), wie auch als tödliche Komplikationen (8,6%). Immerhin schliesst er aus diesen Beobachtungen und den ganz vereinzelt Wiedererkrankungen beim Personal auf einen recht bedeutenden Grad von Immunität. Zu dem gleichen Resultat kam Möller (370a) Kopenhagen, der 1920 unter 310 Hospitalkranken 10,9% Wiedererkrankte beobachtete und im einzelnen zeigen konnte, dass all diese 34 Fälle 1918 (13) oder 1919 (21) leicht von der Krankheit ergriffen waren und nur ein Fall an seiner Reinfektion zugrunde ging. Auch Jaksch (371) in Prag fand unter 150 Influenzkranken mit 21 eine Wiedererkrankung von 14%. Hoffmann und Keuper (372), Düsseldorf, sahen bei der zweiten Welle unter 471 Kranken nur zwei, die bei der ersten Welle schon von der Grippe ergriffen waren, unter 187 Erkrankten des Anstaltspersonals dagegen keinen einzigen. Prein (373), Schwerin, hat die Beobachtung gemacht, dass während der zweiten Welle die schon von der ersten Befallenen mit vereinzelt Ausnahmen verschont blieben. Treupel und Kayser-Petersen (374) in Frankfurt a. M. stellten unter 178 Grippekranken des Jahres 1920 nur 33, also 18,5%, fest, die in den Vorjahren schon Influenza gehabt haben wollten, und beobachteten selbst nur einen Fall von Wiedererkrankung; sie bekennen sich zu einer gewissen Immunität. Dasselbe schliessen Korach (375), Hamburg, Glaessner (376) aus entsprechenden Feststellungen, und Citron (377), Berlin, spricht sich neuerdings noch entschiedener als schon anfänglich in diesem Sinne aus mit den Worten: „Die echte Grippe zeichnet sich gerade dadurch aus, dass sie eine typische Immunität hinterlässt, so dass Wiederholungen entschieden zu den Ausnahmen gehören.“ Auch Frey (378) fand in Oberitalien selbst

nach einer leichteren Grippe einige Monate später die Genesenen geschützt gegen eine neue Infektion. Eine hübsche Illustration dieser Immunität bilden die Feststellungen von Lemierre, Raymond, an einem Pariser Artillerieregiment, die K. F. Meyer (379), Kalifornien, zitiert: es erkrankten an Grippe:

	Abteilung I	II	III
April 1918	3	20	100
August 1918	114	59	3

Und ganz entsprechend konnte Vogel (379a) in Nordjütland auf den beiden Limfjordinseln Mors und Agerö aus den Morbiditätskurven der Jahre 1918/19 und 1920 den immunisatorischen Schutz der Erst-erkrankung herauslesen; es erkrankten

1918/19 auf der grossen Insel Mors 4800 Personen,
die kleine Insel Agerö blieb frei.

1920 wurde Agerö mit 60 Fällen ergriffen,
das viel grössere Mors hatte dagegen diesmal nur 40 Fälle.

Beweisen all diese Beobachtungen auch, dass von einer absoluten Immunität wie z. B. bei Scharlach keine Rede sein kann, so sprechen sie doch in einer grossen Zahl von Fällen für die Ausbildung einer relativen, einige Zeit wirkenden Immunität, zu der auch die alten Kliniker wie Leichtenstern und Bäuml er u. a. sich bekannt haben.

Nun findet diese Feststellung einer relativen Immunität gegen Influenza ein merkwürdiges Gegenstück in der Beobachtung, dass gerade Kinder und die chronisch Tuberkulösen des vorgeschrittenen Stadiums in auffälliger Weise von der epidemischen Grippe frei blieben. Was die Influenza bei Kindern betrifft, hat als einer der ersten schon zu Beginn der Pandemie Fleischmann (380) auf diese Beobachtung hingewiesen, die im Einklang mit den Erfahrungen von 1892 stünde, wo in der Henochschen Klinik nicht ein einziger Fall vorgekommen sei; auch Knöpfelmacher (381), Wien, sah Grippe selten bei Säuglingen und nur etwas häufiger bei Kindern im Spielalter; ebenso sagt Stolte (382), Breslau: „Je jünger das Kind, um so seltener erkrankte es, um so leichter war der Verlauf.“ Federschmidt (383) fand unter dem Material des Nürnberger städtischen statistischen Amtes nur wenig Kinder; Gottstein (384) betont ausdrücklich ihr völliges Verschontbleiben.

Und ganz ähnliche Schilderungen liegen für die chronische Tuberkulose vor; Kieffer (385) kam im Spital für Lungenkranke in Mannheim zu dem Schluss, dass Tuberkulöse weitgehend vor Influenza geschützt seien, und zwar sowohl was die Morbidität, wie die Schwere des Verlaufes und die Letalität betrifft; dieselbe Ansicht spricht Bochalli (386)

aus und Deusch (387), Rostock, schliesst sich ausdrücklich der Ansicht Bochallis an. Rosenfeld (388), Breslau, hatte auf einer Lungenabteilung nur einen einzigen, und zwar leichten Fall von Influenza. Hayek (389), Innsbruck, sah in einer Lungenheilstätte während der ersten Pandemiewelle nur 31% seiner Patienten an Grippe erkranken, während vom Pflegepersonal fast alle ergriffen wurden; die zweite Welle verschonte die Anstalt so gut wie gänzlich. Creischer (390) hatte in seiner Heilstätte sogar nur 15% Grippeerkrankungen unter den 200 Patienten und wieder meist harmlosen Verlaufes in einer Zeit, da die Seuche unter dem Anstaltspersonal und in der Umgegend heftig wütete. Dass nicht die frühzeitige Schonung und Bettruhe der Erkrankten den leichten Verlauf bedingt, wie er u. a. vermutet, beweisen die Beobachtungen Amelungs (391), der auf seinen Lungenstationen nur leichte Formen der Grippe zu behandeln hatte, während auf anderen Stationen, z. B. der Nervenkranken, gleichzeitig bei derselben Art der Behandlung schwerer Verlauf beobachtet wurde. Auch dieser Autor spricht von einer relativen Immunität besonders der vorgeschritteneren Tuberkulose. Rickmann (391a) fand im Sanatorium St. Blasien eine fast doppelt so hohe Influenzamorbidität des gesunden Anstaltspersonals als der Tuberkulosepatienten; von beiden Gruppen erkrankten je 40, und zwar einerseits von 90 Angestellten (= 44,4%) und andererseits von 173 Kranken (= 23,1%). O. Wiese (391b) beobachtete bei der ersten Welle unter 190 Patientinnen nur 3 leichte Fälle von Grippe trotz grosser Infektionsmöglichkeit; im Herbst erkrankten von 250 Tuberkulösen 52, und zwar alle leicht, ohne ernste Komplikationen, ohne einen einzigen Todesfall. Er zitiert Rolly (391c), Leipzig, der trotz dreimaliger Einschleppung durch irrtümlich als Tuberkulose diagnostizierte Grippefälle keinen einzigen Lungenpatienten erkranken sah. In einer sorgfältigen Untersuchungsreihe hat Guggenheim (392) in einer Heilstätte des Aargaus statistische Feststellungen gemacht und gefunden, dass die Tuberkulösen des sogenannten dritten Stadiums (nach Gerhardt-Turban) in einem wesentlich geringeren Prozentsatze an der heftig in die abgeschlossene Heilstätte hereinbrechenden Epidemie erkrankten als die leichten Tuberkulösen und das gesunde Anstaltspersonal; seine Zahlen sind 48,6% für die schweren Tuberkulösen und 72,3—73,3% für die Leichterkrankten und Gesunden; auch war der Verlauf bei den Schwertuberkulösen auffällig leicht; auch dieser Autor kommt zu der Annahme einer gewissen Immunität vorgeschrittenerer Tuberkulose gegen die Influenza und beruft sich auf die gleiche Ansicht von Autoren wie Rolly, Schröder-Schömberg (392a) und Wegelin (392b), welcher letzterer unter seinem Sektionsmaterial nur 11,8% Tuberkulöse sah. Marchand (393), Leipzig, fand unter 222 Grippesektionen nur 16mal eine Kombination mit Tuberkulose,

und Busse (394), Zürich, der unter 382 Grippeleichen nur 16 mit tuberkulösen Veränderungen, darunter einer ganzen Anzahl alter, völlig ausgeheilte Narben fand, kommt zu dem Schluss: „Sehr gering sind unter den Grippeleichen solche mit älterer oder frischer Tuberkulose vertreten.“

Ziehen wir das Fazit: Kinder einerseits und Tuberkulöse, besonders solche mit Kavernen und in vorgeschrittenen Erkrankungsstadien andererseits, ferner die älteren Individuen oberhalb des 4. Jahrzehntes zeigen in auffälligem Masse eine gewisse Immunität gegen die Grippeinfektion, quantitativ und qualitativ, in Morbidität und Schwere des Verlaufes. Und nun erinnern wir uns, dass es gerade die Kinderkrankheiten und Tuberkulosen waren, die sich am häufigsten als Nester und chronische Depots von Influenzabazillen erwiesen. Diese auffällige Parallelität findet ihre einfachste Erklärung in der Annahme, dass die Mischinfektion mit Influenzabazillen bei gewissen Krankheiten zu einer relativen Immunität gegen die epidemische Influenza führt. Man könnte einwenden, dass es sich bei den chronischen Infektionsprozessen der Atmungsorgane wie Tuberkulose um eine aspezifische Resistenzerhöhung des Organismus gegen eine andere Lungeninfektion handelt, wie sie z. B. auch in der Tatsache zum Ausdruck kommt, dass Tuberkulöse selten an Lungenentzündungen erkranken. Dem widerspricht die Erfahrung, dass Tuberkulöse eben nicht allgemein, sondern nur zu einem gewissen Prozentsatz sich als grippegeschützt erwiesen, dieser Schutz also nicht direkt von dem tuberkulösen Prozess abhängig erscheint. Man könnte den Kindern eine natürliche Immunität gegen Influenza zuschreiben. Dem widersprechen die Arbeiten von Niemann und Foth (395), Halensee, Bossert und Leichtentritt (395a), Breslau, und Reiche (396), Braunschweig, die in Säuglingsheimen heftige und schwer verlaufende Influenzaexplosionen geschildert haben; dem widersprechen die statistischen Medizinalberichte von Koenig (397) für den Regierungsbezirk Arnsberg und von Lemke (398) für den Regierungsbezirk Oppeln mit ihren hohen Werten für Morbidität und Letalität der Grippe im Säuglingsalter. Die Ansicht aber von dem relativen Grippe-schutz des Kindesalters infolge gewisser Kinderkrankheiten wie Masern und Keuchhusten, die auch Oeller (399), wie wir sahen, als die Gelegenheit des Immunitätserwerbes gegen Influenza anspricht, erfährt eine Stütze in der interessanten Feststellung von Deussing (400), dass auf seiner Masernabteilung überhaupt keine deutliche Influenza ausbrach, während die Seuche gleichzeitig auf der Diphtheriestation und unter den Scharlachkindern heftig grassierte.

Es lässt sich also zusammenfassen: für eine natürliche Immunität gegen Influenza liegt nirgends das geringste Anzeichen vor; um so deutlicher zeigt sich eine relative, einige Zeit dauernde Immunität nach Überstehen

von Grippe, ferner bei Kindern, Tuberkulösen besonders vorgeschrittenen Stadiums und im höheren Lebensalter. Und alle diese Beobachtungen im Zusammenhang deuten auf den Influenzabazillus als Erzeuger des Infektionsschutzes und stellen so ein neues Beweisstück für seine Erregernatur dar.

Die Lehre aber von der ätiologischen Bedeutung der Pfeifferschen Mikroorganismen würde sich zu lückenloser Beweiskette schliessen, wenn die klinisch-epidemiologischen Erfahrungen ihre Krönung in einem experimentell-serologischen Tatsachenmaterial fänden. Wie steht es damit?

Bekanntlich sind Delius und Kolle (401) in ihrer Arbeit von 1897 die ersten gewesen, die die Frage der aktiven und passiven Immunität im Tierversuch studiert haben; ihre Versuche, die sich freilich auf die Prüfung immunisatorischer Antikörper durch den Pfeifferschen Versuch beschränkten, haben auf der ganzen Linie zu negativen Resultaten geführt. Doch kann mit Recht auf Grund unserer heutigen Kenntnisse auf das ungenügende in der Methodik dieser Versuche in mehreren Punkten hingewiesen werden. Wie Bieling und Joseph (402) mit Recht sagen, macht die geringe Tierpathogenität der Influenzabazillen von vornherein den Pfeifferschen Versuch wenig aussichtsreich. Dazu wissen wir ferner heute, dass die Herstellung stärker wirkender Immunsera viel intensivere Vorbehandlung der Tiere und sorgfältige Auswahl der Antigene verlangt. So konnte schon Cantani jun. (403) am Hunde mit enormen Dosen ein Serum gewinnen, das einen guten immunisatorischen Effekt im Pfeifferschen Versuch aufwies. Und neuerdings gewann Latapie (404) durch 11 Monate lange Vorbehandlung einer Ziege ein spezifisches Serum, dessen Heilwirkung im Meerschweinchenversuch nachweisbar war. Über diese Versuche, die mehr oder weniger die Merkmale von Zufallstreffern tragen, führte Martha Wollstein (405) schon 1911 die Erforschung unseres Problems hinaus. Sie war die erste, die die prinzipielle Bedeutung der Antigenauswahl erkannte und als Mittel der Auslese geeigneter Stämme die Prüfung der Virulenz am Kaninchen und Affen anwandte. Wenn sich ihre Untersuchungen auch in erster Linie mit der Pathologie und Therapie der Influenza-Meningitis beschäftigten, die in der Regel durch besonders hochvirulente Stämme hervorgerufen wird, so liess sich doch dartun, dass auch bei typischer Influenzabronchitis, wenn auch viel seltener, Stämme von der gleichen hohen Kaninchenvirulenz zu finden waren, wie sich andererseits auch unter den Meningitisstämmen avirulente befanden. Schon diese Tatsache entkräftet den Einwand, der gegen die Anführung der Wollsteinschen Resultate in unserem Zusammenhange gemacht werden könnte, nämlich dass es sich bei den

Stämmen der amerikanischen Meningitisfälle nicht um echte Influenzabazillen, sondern um eine andere Art hämoglobinophiler Stäbchen handle, ein Einwand, gegen den freilich schon allein die Autorität Simon Flexners (405a) spricht. 18 Monate lange Vorbehandlung einer Ziege mit solchen kaninchenpathogenen Influenzabazillen liess ein Serum gewinnen, dessen Heilwirkung, geprüft an Affen statt im ungenügenden Pfeifferschen Versuch, schlagend bewiesen werden konnte.

Auf eine exakte wissenschaftliche Grundlage hat aber erst neuerdings Bieling (406) das ganze Problem gestellt; er erkannte, dass sich zwei Haupttypen von Influenzabazillen unterscheiden lassen, monovalente und polyvalente Stämme, und dass daher die Vorbedingung aller serologischen Influenzastudien die Auswahl und Benutzung polyvalenter Stämme ist. Und nun konnten Bieling und Joseph (406a und b) den Nachweis agglutinierender, präzipitierender, komplementbindender und bakteriotroper Antikörper in überzeugender Weise führen und überdies unter Ausschaltung des ungeeigneten Tierversuches bakterizide Immunstoffe im Reagenzglasversuche nachweisen, wie ich es bereits vorgeschlagen hatte. Es liegt auf der Hand, welch ungeheurer Fortschritt in der ätiologischen Forschung gewonnen wäre, wenn es gelänge, die hochbedeutenden Bielingschen Feststellungen der serologischen Untersuchung von Influenzakranken und -rekonvaleszenten dienstbar zu machen. Die Arbeiten Bielings in dieser Richtung, deren aussichtsreichen Verlauf der Autor bereits kurz auf der Jenenser Tagung der Mikrobiologen erwähnte, sind unterdessen, wie wir gleich sehen werden, zu einem gewissen Abschluss gebracht worden.

Bisher ist die Beziehung von Influenzabazillen und Patientenserum in grösserem Massstabe nur nach der Seite der Agglutinationsreaktion, d. h. im Sinne des Widal, Gegenstand der Forschung gewesen. Die Widersprüche in den Ergebnissen der einzelnen Autoren sind uns heute auf der Grundlage der Bielingschen Forschung ohne weiteres erklärlich: die serologische Untersuchung steht und fällt mit der Auswahl geeigneter Influenzastämme. Die Vorgeschichte dieser Untersuchungsmethode bis zu meinen eigenen positiven Ergebnissen in der vorpandemischen Zeit ist bereits weiter oben an uns vorübergezogen. Seit dem Ausbruch der Pandemie ist die Prüfung des Influenzawidals von zahlreichen Autoren mitgeteilt worden. Während die einen, z. B. Uhlenhuth (407) und seine Schule, Pfeiffer und Leichtentritt (408), Seligmann und Wolff (409) zu keinen eindeutigen Resultaten gelangten, konnten Sobernheim und Novaković (410), Neufeld und Papamarku (411), Schiemann (412), Korbsch (413) u. a. über Erfolge berichten. Zu völlig eindeutigen Resultaten kam Fromme (414), der im Gegensatz zu den ausnahmslos negativen Kontrollen oft hohe

Widaltiter bei Influenzakranken feststellte und schon einen positiven Ausfall in der Verdünnung 1:50 als beweisend für Influenza anspricht. Auch die sorgfältigen Untersuchungen von Waldemar Loewenthal (415), Berlin, mit zahlreichen Kontrollreihen sprechen nach seiner Ansicht für die spezifische Bedeutung des Widals. Die Influenza-Kommission der englischen Armeen (416) in Frankreich hebt das Auftreten von Agglutininen im Serum 4—10 Tage nach dem Fieberabfall hervor und sieht in diesem Phänomen ein wichtiges Beweisstück für die ätiologische Bedeutung des Influenzabazillus. Einen positiven Widal bei allen Influenzakranken fand ferner Fleming (416a), Crofton (416b) in England; Horst und Doorenbos (416c) in Leyden sahen die Reaktion, die vor der Epidemie immer negativ gewesen war, regelmässig bei Influenzakranken erscheinen. Keinen Erfolg bei der Verwendung der üblichen Temperatur von 37° hatten Gay und Harris (416d); hielten sie aber die Röhrchen 3—6 Stunden bei 55°, so konnten sie in 80% der Grippefälle Reaktionen bis 1:80, bei Gesunden nur negativen Ausfall feststellen. Wie eine Vorahnung der Bielingschen Forschungen mutet uns heute die interessante Mitteilung von Th. Fürst (417) an, der im Sommer 1918 mit drei verschiedenen Stämmen serologische Untersuchungen an Influenzakranken vorgenommen hat: von seinen Stämmen war der eine aus einem Influenzafall vom Autor selbst gezüchtet, der zweite stammte aus dem Reichsgesundheitsamte, der dritte von Heim bezogene, wie Fürst vermutet, wahrscheinlich aus dem Laboratorium von Levinthal. Während nun der erste Stamm nur unbedeutende Agglutination im Widal zeigte, der Stamm des Reichsgesundheitsamtes immer völlig negativ reagierte, ergab der dritte Stamm in allen Fällen echter Influenza Agglutination in der Serumverdünnung von mindestens 1:40—50, ein paarmal bis 1:400 bei immer negativen Kontrollen mit den Seren anderer Infektionskrankheiten, ein schlagender Beweis für die entscheidende Bedeutung der Auswahl geeigneter Stämme für die Prüfung des Widals.

Und nun haben Bieling und Weichbrodt (418) letzthin ihre Ergebnisse mitgeteilt, die sie mit geeignetem Antigen, also polyvalenten Stämmen, an Kranken resp. Rekonvaleszenten und Gesunden gewinnen konnten. Sie arbeiteten mit frisch bereiteten, formolisierten, abgetöteten Mischaufschwemmungen von drei ausgesuchten Stämmen und fanden Agglutinationswerte bis 1:320 je nach dem Stadium der Erkrankung. Während der Widal in der 1. Woche meist negativ oder gering blieb, stieg er in der 2. und 3. Woche zum Maximalwert an, um später nach der 5. Woche bald schneller bald langsamer wieder abzusinken. Die Untersuchungen an grippefreien Geisteskranken blieben negativ oder zeigten ganz geringe Agglutinationen bis höchstens 1:20 schwach; nur

in einem Fall betrug der Titer 1:160; hier enthüllte die Nachprüfung der Krankengeschichte eine mehrtägige fieberhafte Erkrankung drei Wochen vorher, also eine anfangs übersehene Grippe. Dieser allmähliche Anstieg, der sich auch an ein und demselben Patienten in wiederholter Untersuchung verfolgen liess, steht im Einklang mit dem Ablauf des Widals bei vakzinieren, wie an einer Kurve demonstriert wird; 14 Tage nach der 1. subkutanen Impfung von 0,2 ccm einer Vakzine, die 1000 Millionen Keime in 1 ccm enthält, also 8 Tage nach der 2. Impfung mit 1,0 ccm traten Widalwerte von 1:400 und 1:800 auf. Die spezifische Bedeutung des Widals für Influenza und die Gesetzmässigkeit seines Ablaufes kommen in folgender Zusammenfassung überzeugend heraus:

Eine Agglutination stärker als 1:20 zeigten

Gesunde	0	} der geprüften Fälle.
Kranke nach der 1. Woche	etwa die Hälfte	
„ „ „ 2. „	$\frac{2}{3}$	
„ „ „ 3. „	$\frac{9}{10}$	

Diese sorgfältigen und überzeugenden Untersuchungen werden voll bestätigt durch Martha Wollstein (419), die in einer neuen, erst jetzt in Deutschland bekannt gewordenen Arbeit während der Pandemie das konstante Auftreten von Agglutininen gegen den Pfeifferbazillus im Serum Influenzakeranker am Ende der 1. Woche, das Ansteigen in der 2. Woche und das Abklingen nach 2—4 Monaten beschreibt. Nun hat Wollstein ganz recht, wenn sie im Influenzawidal nicht den vollgültigen Beweis für die ätiologische Bedeutung des Grippestäbchens, sondern nur den Ausdruck seiner pathogenen Rolle im Organismus der mit ihm Infizierten anerkennt. Sie scheint aber zu übersehen, worauf ich (420) in meiner ersten Publikation gerade den Hauptakzent in der Einschätzung des Influenzawidals gelegt hatte, wenn ich sagte: „Also auch dann, wenn der kulturelle Nachweis der Influenzastäbchen im Sputum misslingen sollte oder bei den arthritischen, kardialen und intestinalen Formen der Erkrankung von vornherein geringere Aussicht hat, bleibt der Widal als Diagnostikum von ausschlaggebendem Wert.“ Nur Bieling hat diese Aufgabe der serologischen Untersuchung in ihrer ganzen Tragweite erkannt und benutzt. Ganz ähnlich, wie W. Hildebrandt (421) und Burger (422) ihre interessanten Fälle von Influenza-Myositis schon 1916 und 1917 durch die serologische Prüfung in unserem Genter Laboratorium des beratenden Hygienikers Riemer entlarven konnten, haben Bieling und Weichbrodt (423) den Widal der ätiologischen Erforschung des Enzephalitisproblems dienstbar gemacht und gezeigt, dass auch hier fast ausnahmslos in der 2. bis 7. Woche ein Agglutinationstiter von 1:40 bis 1:320 mit Influenzabazillen auftritt, während alle Sera in der 1. Woche negativ reagieren.

Gegenüber diesen wichtigen Erfolgen mit dem Instrument des Influenzawidals ist der Nachweis komplementbindender Antikörper im Serum von Patienten bisher kaum über ein Anfangsstadium hinaus gekommen. Bieling und Joseph (424) hatten gezeigt, dass die Vorbehandlung von Pferden zu einwandfreien Ergebnissen führt, und dass „die Komplementbindung mit fortschreitender Immunisierung unter Verwendung spezifischer Antigene von Null auf ganz erhebliche Werte steigt“. Da diese Reaktion aber erst langsam und nach langer Vorbehandlung in brauchbarer Masse auftritt, muss ihre Verwendbarkeit am Krankenbett von vornherein recht beschränkt erscheinen, was Bieling und Weichbrodt in ihren Untersuchungen bestätigt finden. Demgegenüber hat Martha Wollstein (424 a) gefunden, dass auch die Komplementbindung übereinstimmend mit der Agglutination konstant im Serum der Influenzakranken erscheint. Auch Falco (425), Spanien, hat Komplementbindung fast immer festgestellt; Kolmer, Mary Trist und Elizabeth Yagle (426) in der Hälfte ihrer untersuchten Fälle bei negativen Kontrollen (Gesunde). Ich (427) selbst darf aus bisher unveröffentlichten Untersuchungen hervorheben, dass mit geeigneten Antigenen eine weitgehende Parallelität von spezifischer Agglutination und Komplementbindung in Influenzaseren nachgewiesen werden konnte, der Bindungsversuch sogar sich in einzelnen Fällen als ein noch feinfühleres Instrument als der Widal erwies.

Der Versuch, den der Uhlenhuthschüler Scheer (428) im weiteren Verlauf seiner Grippestudien unternahm, Komplementbindungsvermögen unter Verwendung eines Herzextraktes von Grippeleichen als Antigen nachzuweisen, ist bisher nur durch Engel (428 a), Budapest, bestätigt worden, der in einer kleinen Reihe diese „spanische Reaktion“ zu 60 % positiv fand.

So darf schon heute das vorliegende Material serologischer Forschungen als ein wichtiges Glied in der Kette der Beweise für die ätiologische Bedeutung der Pfeifferstäbchen angesprochen werden, eine Ansicht, die eine Stütze in den praktischen Versuchen mit einer Influenza-Vakzine für Therapie und Prophylaxe findet. Solche Versuche berichtet Sahli (429) aus der Schweiz, und neuerdings dringen aus England und Amerika Mitteilungen über umfangreiche Vakzinationen (430) mit Mischvakzinen zu uns. So wurden in 24 englischen Garnisonen über 15000 Soldaten prophylaktisch geimpft; von diesen erkrankten nur 26 mit 2 Todesfällen, während die Ungeimpften 2059 Influenzaerkrankungen mit 583 Komplikationen und 98 Todesfällen stellten. Nach Leishman (430 a) und Wynn (430 b) erkrankten von 15 624 Geimpften nur 14 ‰, von 43 520 Ungeimpften dagegen 47,3 ‰. Eyre und Lowe (431) berichten über Impfungen mit einer Mischvakzine

an Neuseeländer Truppen in Grossbritannien; sie vakzinierten 16000 Mann in zweimaliger Impfung, 5700 blieben ungeimpft oder nur unvollständig behandelt. Die Prozentzahlen der Erkrankungen verhielten sich Geimpfte zu Ungeimpften wie 1:3, die Werte für die Todesfälle sogar wie 1:9. Mit einer reinen Influenzabazillen-Vakzine, wie sie auch Sahli verwandte, hat Crofton (431a) prophylaktische und therapeutische Versuche mit gutem Erfolge angestellt.

Es leuchtet ein, dass die Anwendung serologischer Untersuchungsmethoden geeignet ist, auch das Problem der Influenzaimmunität nach seiner quantitativen Seite hin experimenteller Forschung zugänglich zu machen. Ist auch das Auftreten spezifischer Agglutinine im Krankenserum bei Infektionskrankheiten kein direkter Ausdruck einer erworbenen Immunität, so sehen wir doch mit Recht im Widal ein Phänomen, das der Entstehung immunisatorischer Antikörper in einem gewissen Grade parallel geht. Wir sind auf Grund klinischer und epidemiologischer Beobachtungen, wie oben gezeigt wurde, zu der Ansicht gelangt, dass ein einziger kurz dauernder Influenzaanfall in der Regel nicht zur Immunisierung des Erkrankten genügt, sondern dass erst eine länger dauernde oder chronische oder wiederholte Infektion zum Erwerb einer deutlichen Immunität führt. Lässt sich das Gegenstück für diese allgemeinen Beobachtungen in den Gesetzen des Influenzawidals finden? Wie schon Oeller (432) von theoretischen Erwägungen her die Vermutung aussprach, dass bei der ganz akuten Influenzaform das Auftreten von Agglutininen schwer zu erwarten ist, habe ich (432a) in grossen Untersuchungsreihen im Felde den Eindruck gewonnen, dass das Auftreten und die Intensität des Widals in gesetzmässiger Weise von Dauer und Heftigkeit der Erkrankung abhängig ist. Ich habe sein allmähliches Entstehen und Ansteigen in einzelnen darauf untersuchten Fällen im Lauf des Krankheitsprozesses gesehen und wieder in anderen, ganz akut verlaufenden, schnell überwundenen Krankheitsfällen unmittelbar nach der Entfieberung und einige Wochen später das Auftreten einer nennenswerten Reaktion vermisst.

So lassen sich die geschilderten Ergebnisse nach zwei Richtungen hin für das Influenzaproblem zusammenfassen: 1. Die epidemiologischen und bakteriologischen Beweise für die ätiologische Bedeutung der Influenzabazillen werden durch das serologische Tatsachenmaterial ergänzt und gestützt. 2. Bei wiederholter oder länger dauernder Infektion mit dem Influenzabazillus trägt der Organismus des Erkrankten aus seinem Kampfe mit dem Mikroben einen mehr oder weniger hohen Widal-titer und eine spezifische Immunität gegen Influenza davon.

Filtrierbares Virus. Tierexperimente.

Als zu Beginn des Jahrhunderts und in den folgenden Jahren die ersten Zweifel an der ätiologischen Bedeutung des Pfeifferschen Influenzabazillus bei französischen und amerikanischen Forschern auftauchten, begnügten sich die Skeptiker mit der einfachen Feststellung: Ignoramus. Später lehrte uns der Ausbau unserer mikrobiologischen Technik neue Methoden des Nachweises von Krankheitserregern kennen und erschloss uns Neuland mit der experimentellen Entdeckung, dass es Infektionskrankheiten, z. B. die Schweinepest gibt, die auf Versuchstiere zu übertragen auch dann noch gelingt, wenn das virushaltige Krankenmaterial durch feinporige Tonkerzen filtriert ist. Die Physik lehrt, dass Körper, die solche Kerzen passieren, unterhalb der Sichtbarkeitsgrenze stehen müssen; und so entstand die neue Wissenschaft vom invisiblen oder filtrierbaren Virus. Die erstere Bezeichnung ist cum grano salis zu nehmen; die Fortschritte auf dem Gebiete der Kolloidchemie erschliessen uns immer mehr die „Welt der vernachlässigten Dimensionen“ (Wo. Ostwald) und bringen Gebilde zur optischen Darstellung, denen noch die Schullehre vom Tage vorher ihren Platz im Bereich eines ewig unzugänglichen Ultramikrokosmos angewiesen. Die Ausnutzung des Phänomens der Strahlenbeugung im Dunkelfeldmikroskop hat die chinesische Mauer um das Reich der kleinsten Teilchen eingestossen, und so schliesst heute das Merkmal der Filtrierbarkeit die optische Darstellbarkeit eines Gebildes nicht mehr aus. Der Begriff des „invisiblen“ Körpers ist obsolet geworden; auch wir dürfen nur noch vom filtrierbaren Virus reden.

Jede neue Welt übt magische Anziehungskraft aus. Wissenschaft ist geistiger Imperialismus. Die moderne Lehre vom filtrierbaren Virus fasziniert den rastlos expansiven Geist des Forschers; sie zog die Untersucher des Fleckfiebers in ihren Bann; nun lockt sie verheissungsvoll die Bearbeiter des Grippeproblems, denen die alte Pfeiffersche Lehre keine Befriedigung gab. Schon geraume Zeit vor der jüngsten Pandemie hat Kruse (433) die Vermutung ausgesprochen, dass die Influenza wie der Schnupfen auf einem filtrierbaren Virus beruhe, das er „Aphanozoon“ nennt. Seine Versuche mit Schnupfenfiltraten (433 a) schienen die Hypothese zu stützen. Doch stossen neue Forschungen den experimentellen Grundpfeiler des Gebäudes um. Schmidt (434), Halle, hat gezeigt, dass zwar die Versuche mit Schnupfenfiltraten in 11—13% beim Menschen zur Infektion führen; der Prozentsatz bei Kontrollreihen mit steriler Kochsalzlösung betrug aber bei gleicher Versuchsanordnung 18—20. Es gibt also einen suggestiven nervösen Schnupfen, und so sind die Feststellungen Schmidts geeignet, uns vor Kritiklosigkeit

gegenüber entsprechenden Versuchen bei Grippe zu warnen. Schmidt selbst hat seine Untersuchungen auch auf die Influenza ausgedehnt. Tonsillenabstriche, Nasen- und Bronchialsekret wurden filtriert und tropfenweise in den Konjunktivalsack und die Nasenhöhle geimpft; an 50 Impfungen im Frühjahr 1919 gelang die Infektion in 5 Fällen, an 34 Versuchspersonen im Frühjahr 1920 4mal; unter diesen 9 = 10—12% positiver Resultate sind aber nur fünf Grippeerkrankungen, während vier Patienten das Bild des Schnupfens darboten. Und das mitten in der Hochflut zweier Epidemiewellen! Dazu ergab später die sorgfältige kulturelle Prüfung der Filtrate, dass Streptokokken vom Viridanstyp die Kerzen zu passieren vermochten. 22 Versuche mit solchen streptokokkenhaltigen Filtraten erzeugten einmal Schnupfen und nur zweimal schwere Grippe, während 19 Personen völlig gesund blieben. So kommt der Autor selbst zu dem Schluss, dass seine Versuche keine Stütze für ein ultramikroskopisches Virus bilden.

Diese jüngste Arbeit musste als warnendes Exempel vorausgenommen werden. Was aus vorhergegangenen Versuchsreihen von anderen als positiver Ausfall mitgeteilt worden ist, hält einer Kritik kaum stand. Selter (435) beschrieb schon 1918 einen Versuch an sich und einer Mitarbeiterin mit Filtrat von Rachenabstrich und Gurgelwasser, eine halbe Stunde versprayed und inhaliert, der bei ihm selbst am nächsten Tage zu einem kurzen Schnupfen von einigen Stunden, bei der Dame zu etwas erheblicheren Beschwerden mit einer Temperatursteigerung bis 37,6° führte. Die geschilderten Symptome lassen jede Beweiskraft für eine gelungene Grippeübertragung vermissen. Und so kann es nicht überraschen, dass andere Untersucher zu restlos negativen Ergebnissen gelangt sind. Kruse (436) selbst hatte in einem Versuch mit filtrierter Nasenspülflüssigkeit an Zuhörern kompletten Misserfolg; Friedberger und Konitzer (437) in einer Reihe von 35 Versuchen an 26 Personen mit verstäubten Berkefeldfiltraten von Influenzasputum und -lungensaft restlos negative Resultate. Zu einem gleicherweise ablehnenden Standpunkte gelangte Moreschi (438), Sassari, mit ausnahmslos negativen Ergebnissen folgender Versuche: Grippeblut filtriert und unfiltriert, Grippeauswurf filtriert wurde Versuchspersonen subkutan, intravenös, intramuskulär, konjunktival, intranasal oder in die Mundhöhle verimpft; kein Impfling erkrankte. Mit Berkefeldfiltraten von Grippeblut hatten am Menschen im Sommer und Herbst 1918 den gleichen Misserfolg Micheli und Satta (438a), und auch da Cunha und seine Mitarbeiter (438b) konnten weder am Menschen noch beim Tier mit Sputumfiltraten Influenza hervorrufen.

Nun stehen diesen negativen Untersuchungen einige Mitteilungen mit positiven Ergebnissen gegenüber. Die bemerkenswerteste ist die

Arbeit dreier Japaner Yamanouchi, Sakakami und Iwashima (439), die in London und Paris publiziert haben; ihre Versuche wurden mitten in der Epidemiezeit vom 1. Dezember 1918 bis Ende März 1919 an Ärzten und Krankenschwestern angestellt; die Erkrankungen bestanden zum Teil in leichten Fiebersteigerungen bis 37,5°, zum Teil bis 39°, Kopfschmerz, Brustschmerzen, etwas Husten und Rückenweh. Doch geht aus den Referaten, die mir zugänglich waren, nicht hervor, in welchen Fällen die Symptome erheblicher waren, und wann nur uncharakteristisch. Die Autoren arbeiteten mit filtriertem Blut, mit filtriertem und unfiltriertem Grippe Sputum, das sie ihren Versuchspersonen in Nase und Rachen einimpften oder subkutan injizierten (Blut). Von den 10 Blutversuchen führten alle, von den 24 Sputumverimpfungen (je 12 filtriert und unfiltriert) 18 zur Erkrankung, während nur sechs Personen, die alle Influenza gehabt haben sollen, gesund blieben.

Diese Mitteilung ist bis heute ein Unikum in der Influenzaliteratur geblieben. Sie steht so sehr in Widerspruch mit allen anderen Untersuchern, dass höchste Skepsis geboten erscheint. Auch der eine Selbstversuch von Dujarric de la Rivière (440), der nach subkutaner Impfung filtrierten Grippeblutes drei Tage später an „typischer Grippe“ erkrankte, ist gewiss nicht geeignet, die seltsamen Ergebnisse der Japaner zu stützen. Vor allem muss darauf hingewiesen werden, dass leichte Temperaturerhöhungen, Kopfschmerz und unbestimmte Symptome der Art noch keine genügende Grundlage für die Diagnose einer gelungenen Grippeinfektion darstellen. Infektion bedingt Infektiosität; ist jemals der experimentell „Grippeinfizierte“ Überträger echter Influenza auf eine Person seiner Umgebung mit typischer Inkubationszeit von 1—3 Tagen geworden, wie es der spontan Erkrankte in zahllosen Fällen ist?

Die negativen Resultate der deutschen Forscher werden nun bestätigt durch Lister und Taylor (441), die bei Mensch und Affe Sputa und Nasenwaschwasser filtriert völlig unwirksam fanden, während unfiltriertes Nasenwasser zwei Menschen infizierte. Gleichfalls ergebnislos blieben die Versuche von Wahl, White und Lyall (442) mit filtrierten Lungenextrakten.

Das Zitat von Lister und Taylor führt uns zu den Untersuchungen, die am Menschen und am Affen angestellt worden sind. Da hat den ersten Platz die Arbeit von Charles Nicolle und Lebailly (443), die richtunggebend für alle Nachuntersucher geworden ist, obwohl sie nur eine recht dürftige Reihe mit zwei sogenannten Erfolgen beim Menschen reproduziert. Nach Vorversuchen, die das Meerschweinchen als refraktär erwiesen, wurde je zweimal Grippe Sputum unfiltriert Affen subkonjunktival und nasal gegeben; beide Tiere erkrankten am 6. (!)

Tage mit Fieber ohne Bronchitis. Dieselben Sputa wurden filtriert Menschen injiziert, das erste subkutan und intravenös je einer Person, das zweite nur subkutan. Die beiden subkutan Gespritzten erkrankten am 6. Tage an „leichter Grippe“, der intravenös Gespritzte blieb gesund. Auch bei noch zweimaliger Wiederholung der intravenösen Applikation filtrierter Grippeputa beim Menschen erwies sich diese Form der Einverleibung als unwirksam. Unfiltriertes defibriertes Grippeblut war für den Menschen bei intravenöser Impfung nicht infektiös. Auch die subkutane Impfung vom Blut des ersten krank gewordenen Affen auf einen Menschen führte zu keinem Erfolge. Also nur zweimal nach subkutaner Injektion filtrierten Grippeputums erkrankten Menschen am 6. Tage mit leichten Fiebererscheinungen, die doch lediglich die Anwesenheit toxischer Substanzen beweisen, gewiss ein schwaches Fundament für die Lehre vom filtrierbaren Virus.

Ausschliesslich mit Affen experimentiert haben Fildes und Mac Intosh (444), England, Fejes (445), Budapest, und Gibson, Bowman und Connor (446), England. Die Versuche der ersteren mit filtriertem Nasenspülwasser, Rachenwaschwasser und Lungensaft bei subkonjunktivaler Injektion blieben alle negativ bis auf 1 Tier, das nach 10 Tagen an Nasenlaufen mit Fieber erkrankte und nach 34 Tagen an einer nicht grippösen Spontanerkrankung, einer frischen Septikämie mit miliaren Abszessen einging. Fejes sah 4 Affen bei subkutaner Injektion von Grippeputumfiltrat am 5. bis 6. Tage erkranken und nach 9 bis 22 Tagen mit einem hämorrhagischen, nicht im entferntesten an Grippe erinnernden Sektionsbefund zugrunde gehen; nach einstündiger Erhitzung auf 65° erwiesen sich die Filtrate als apathogen. Gibson und seine Mitarbeiter erzeugten bei zwei Affen durch subkonjunktivale und nasale Einverleibung leichte bis schwerere Erkrankungen mit einer Inkubation von 6 Tagen. Später (446a) gelang ihnen die Krankheitserzeugung mit filtriertem und unfiltriertem Sputum durch hohe Dosen auch beim Meerschweinchen und Kaninchen, während Blut nur unsichere Resultate ergab. Sie wollen durch fortgesetzte Kaninchenpassagen mit Lungensmaterial der eingegangenen Tiere eine erhebliche Virulenzsteigerung erzielt haben, und schliesslich züchteten sie aus der Niere der Tiere, aus filtriertem Lungensaft und Sputum mit der Noguchimethode ein winziges kokkenähnliches Gebilde.

Und diese Angabe führt uns zu der deutschen Forschung zurück. Schon 1918 war v. Angerer (447), München, mit der Angabe hervorgetreten, dass ihm aus Blut von Ratten, die er mit Grippeputum injiziert hatte, in flüssigen Kulturen die Züchtung eines winzigen, gramnegativen Gebildes gelungen sei, das Filterkerzen passiere. Auch aus filtriertem Herzblut und Lungensaft von Grippeleichen gelang die Kultur,

nicht aber aus Sputum. In diesen Körperchen glaubte er den „filtrierbaren Erreger der Grippe“ kultiviert zu haben, war aber selbst vorsichtig genug, späterhin sich mit der zurückhaltenderen Bezeichnung eines „filtrierbaren Mikroorganismus“ zu begnügen (447 a). Kurz darauf publizierte Leschke (448), Berlin, einen ähnlichen Befund; Bebrütung von Sputum, Gurgelwasser und Lungensaft nach Filtration unverdünnt und in Aszitesbouillon habe zu einer feinen Trübung geführt, bestehend aus winzigen, gramnegativen Körperchen, deren Fortzuchtung nicht gelang. Dagegen sei einmal durch Einatmung der verstäubten Kulturflüssigkeit die Infektion dreier Menschen (im September 1918!!) mit typischen Grippeerscheinungen und einer Inkubation von $\frac{1}{2}$ bis 1 Tag zustande gekommen. Die Schilderung der Symptome spricht durchaus für echte Influenza, die Erzeugung der Krankheit durch die künstliche Infektion bleibt zu beweisen. Leschke nennt sein Gebilde „Microzoon influenzae“. Nur mikroskopische und kulturelle Angaben ohne Infektionsversuche machten Binder und Prell (449) über ähnliche Befunde. Prell (449a) stellte die Körperchen, die wechselnde Korngrösse zeigen, $0,3$ — $0,6 \mu$ gross sind, meist froschlauchartig zu Komplexen vereint auftreten, im Dunkelfeld lebhaftere Molekularbewegung besitzen, zu den Chlamydozoen und gab ihnen den Namen „Aenigmoplasma influenzae“. In einer grossen Arbeit widmete Prell (450) seinen Grippekörperchen eine ausführliche Besprechung, um in einer Anmerkung bei der Korrektur alle Schlussfolgerungen aus seinen Befunden zurückzuziehen und der Annahme, dass es sich um umgeformte, atypisch gestaltete Influenzabazillen handle, zunehmende Berechtigung zuzuerkennen. In der Tat hat Prausnitz (451) auf der Mikrobiologischen Tagung in Jena mitgeteilt, dass es ihm auf Anregung von Pfeiffer gelungen sei, nach Injektion von Influenzabazillen in die Bauchhöhle des Meerschweinchens durch Punktion die sogenannten Grippekörperchen wiederzugewinnen. Auch de Seixas Palma (452) will durch seine Untersuchungen das filtrierbare Virus als Influenzabazillen in Granulaform identifiziert haben, und Wade und Manalasing (452a) stellten in Bouillonkulturen von Influenzabazillen Fäden mit kleinsten, konidienartigen Körnchen fest, in denen auch sie das filtrierbare Virus erblickten. Ähnliche Befunde und Beobachtungen an vielen Bakterienarten macht Mellon (452b) zur Grundlage einer Theorie von der Bakterienentwicklung in Lebenszyklen, die in gesetzmässiger Beziehung zur Pathogenität stehen sollen. So sei sogar bei generalisierter Streptotrichose im Blut eine filtrierbare Form nachweisbar, die auf künstlichen Nährböden zuerst als Diplokokken und erst in späteren Generationen in der ursprünglichen Fadenform wachse.

Wenn auch die Möglichkeit nicht bestritten werden kann, dass sich Influenzabazillen im Organismus der Erkrankten und von Tieren

zu winzigen Körnchen umwandeln und so Tonkerzen zu passieren vermögen, scheint mir doch Vorsicht mit der geschilderten Deutung geboten. Bemerkenswerterweise hat Paschen (453) darauf hingewiesen, dass die gleichen Gebilde auch im Normalblut nachweisbar sind, und Olsen (454) hat gezeigt, dass ihre sogenannte Kultivierung auch aus Normalblut sogar nach vorheriger Inaktivierung gelingt. So erscheint es nicht unwahrscheinlich, dass die Grippekörperchen verkannte Hämatokonien sind; hoffentlich werden sie in der Forschung der nächsten Jahre nicht dasselbe Unheil anrichten, das die Verwechslung von Hämatotrachien und Spirochäten in den Jahren der Einstellung vieler Forscher auf Spirochätosen angerichtet hat. Verdächtig in dieser Hinsicht ist die Beobachtung Pöppelmanns (455), dass die Körperchen in den Kernen der Leukozyten gelagert seien, und zu denken gibt Kronbergers (456) Hinweis auf die Züchtbarkeit von Erythrozytengranula in Bouillon. So scheinen auch Olitzky und Gates (457) einem Trugschluss zum Opfer gefallen zu sein mit ihrer Versuchsanordnung, bei der sie ausgehend von Nasopharyngealsekret unkomplizierter, ganz frischer Grippefälle Kaninchen infiziert, durch 15 Tierpassagen mit Abkürzung der Inkubation eine Fortführung ihrer „spezifischen Substanz“ erzielt und endlich aus Lungengewebe der infizierten Tiere und in filtriertem Nasopharyngealwaschwasser winzige gramnegative Körperchen gefunden haben wollten. Rose Bradford, Bashford und Wilson (458) schliesslich, die sich nicht mit der Züchtung eines filtrierbaren Grippevirus begnügten, sondern auch gleichzeitig den Erreger von Nephritis, Enzephalitis und Wut mit der gleichen Noguchimethode entdeckt haben wollten, scheinen heute selbst nicht mehr an ihren Schlüssen festzuhalten, wie aus der zitierten Arbeit von Fildes und Mac Intosh hervorgeht.

So zerfliesst alles, was bisher zum Nachweis eines filtrierbaren Grippeerregers unternommen und publiziert worden ist, unter den Händen. Und wir begeben uns auf den solideren Boden der Pfeifferschen Lehre zurück mit der Frage, ob die Beweisführung für die ätiologische Bedeutung der Influenzabazillen sich experimenteller Forschung völlig unzugänglich gezeigt hat.

Es ist bekannt, dass sich in grippefreier Zeit, also unter reinen Bedingungen, der Pathologe Kretz einmal durch Zerbrechen einer Reinkultur mit typischer Influenza infiziert hat, was Tedesko (459) mitgeteilt. Aber ein einzelner Fall dieser Art ist schliesslich doch ohne rechte Überzeugungskraft. Besteht eine ursächliche Beziehung zwischen der Infektion mit der zerbrochenen Reinkultur und der Erkrankung, so muss es gelingen, in bewusster Versuchsanordnung die Infektionsfähigkeit des Influenzabazillus am Menschen in grossen Reihen zu erweisen. Ich muss gestehen, dass mir für solche Experimente der Mut fehlt. Die

Forscher, die in der Überzeugung, im Filtrat den Erreger der Influenza zu haben, sich zu Versuchen am Menschen bereit finden liessen, sollten eher das Wagnis zu unternehmen geneigt sein. In der Tat haben sich kühne Männer gefunden; und siehe da, sie kamen ausnahmslos zu negativen Ergebnissen. Abgesehen von dem Japaner Yamanouchi (460) und seinen Mitarbeitern, die an 14 Versuchspersonen mit Infektion des Rachens und der Nase erfolglos blieben, haben Lister und Taylor (461), Rosenau (462), Wahl, White und Lyall (463) mit Influenzabazillen Infektionsversuche am Menschen ohne Resultat gemacht. Das Ergebnis scheint auf den ersten Blick entscheidend gegen die Lehre Pfeiffers zu sprechen.

Nun haben aber Fildes und Mac Intosh (464) darauf hingewiesen, dass Versuche mit Bazillen von festen Nährböden ohne Beweiskraft sind. Das ist keine Besonderheit der Influenzabazillen; wir erinnern uns an die jedem Bakteriologen geläufigen Erscheinungen des Virulenzschwundes bei Streptokokken, selbst bei Pneumokokken so empfänglichen Tieren gegenüber, wie es die Maus ist, wenn man die Bakterien auch nur einige Male über Platten schickt, während in der Bouillonkultur und in getrockneten Organen (nach Neufeld) die volle Virulenz bis zu Verdünnungen von 1:1 Milliarde monatelang erhalten bleiben kann. Die experimentelle Influenzaforschung wird sich also, wie das Engländer und Amerikaner bereits getan haben, auf das Arbeiten mit flüssigen Kulturen einstellen müssen, was heute nach der Darstellung einer vollwertigen Influenzabouillon keinen technischen Schwierigkeiten mehr begegnet.

Die tierexperimentelle Erforschung der Pfeifferstäbchen auf dieser Grundlage kann nun nach zwei Richtungen orientiert werden: einmal könnte sie sich auf den Nachweis verschieden starker Virulenzgrade der einzelnen Stämme einstellen, also z. B. der Frage nach der pathogenen Identität oder Verschiedenheit der bei epidemischer Influenza, sporadischer Grippe, bei Keuchbusten und Masern, in alten tuberkulösen Kavernen gefundenen Bazillen nachgehen. Einen Anfang auf diesem Gebiet stellen die Untersuchungen Martha Wollsteins (465) und ihre Einteilung der Influenzabazillen in kaninchenpathogene und avirulente Gruppen dar. Ein Teil dieses Problems wäre das Studium über eine Veränderung der Virulenz auf den Schleimhäuten der Infizierten oder künstliche Umwandlung der pathogenen Kraft in vitro und im Tiere nach der Seite der Abschwächung oder Hochzüchtung. Die Bedeutung solcher Untersuchungen für die Epidemiologie liegt auf der Hand. Auch hier kann an ältere Forschungen angeknüpft werden; erinnert sei an die Arbeit Kikuchis (466) von 1909, dem es gelang, durch direkte Weiterimpfung der Peritonealflüssigkeit von Meerschweinchen zu Meer-

schweinechen eine erhebliche Steigerung der Virulenz von Influenzabazillen zu erzielen. Neuerdings haben Ferry und Houghton (467) bei ihrem Studium des Influenzatoxins durch Passagen eine Virulenz-erhöhung auf das vierfache gewonnen.

Die andere Aufgabe der experimentellen Forschung wäre auf neuer technischer Grundlage das alte Problem der Erzeugung typischer Influenzaveränderungen am Tier, die dritte der klassischen Forderungen Kochs. Und hier scheint es nun, als sollte das Jahr 1920 einen Wendepunkt in der bisher recht sterilen Tierexperimentalbiologie der Influenza bilden. Zwei Arbeiten, eine englische und eine amerikanische sind es, die unter Verwendung von Bouillonkulturen oder tierischen Exsudaten einen entscheidenden Fortschritt bringen konnten. Fildes und Mac Intosh (468) haben mit Kaninchen und Meerschweinchen gearbeitet; im Kulturfiltrat wurde ein Toxin nachgewiesen, das die Tiere unter Erzeugung von typischen Bronchopneumonien mit Desquamation und geringer Leukozytenexsudation in einigen Stunden bis zwei Tagen tötete. Die Infiltration der Bronchialwände und des peribronchialen Gewebes mit kleinen Hämorrhagien, Ödem und Blutungen der Nebennieren, parenchymatöse Degeneration der Nieren „erschieden für den Bacillus influenzae charakteristisch und wurden durch Injektion von Kulturfiltraten der Streptokokken oder Pneumokokken nicht erreicht“. Bedeutungsvoll ist der Hinweis der Autoren auf eine Arbeit von Huntoon und Hannum (469), ferner auf Yanagisawa (470), nach denen infolge der Behandlung mit Influenzabazillentoxin spontane Streptokokken- und Pneumokokkenpneumonien auftraten.

Wahrhaft epochemachend scheinen aber schliesslich die Publikationen von Blake und Cecil (471) in Washington zu sein, die an grossen Reihen von Affen ihre Versuche angestellt haben. Sie benutzten für diese Experimente einen einzigen Stamm, der sämtliche Merkmale eines echten Pfeifferbazillus zeigte. Er bildete Indol, war etwa 6 Wochen über feste Nährböden gegangen und erwies sich für die weisse Maus bei intraperitonealer Injektion als völlig avirulent. Zur Steigerung der Virulenz injizierten sie grosse Mengen von Bouillonaufschwemmungen Mäusen in die Bauchhöhle und züchteten 6—8 Stunden nach der Injektion die Bazillen aus dem Peritoneum zur nächsten Passage. An eine fortlaufende Passage durch 11 Mäuse schlossen die in beneidenswerter Weise mit Tiermaterial versehenen Forscher eine entsprechende Reihe von 13 Affen, um schliesslich eine so hohe Virulenz zu erreichen, dass 0,1 ccm einer 16stündigen Bouillonkultur oder vom Peritonealexsudat des letzten Affen eine Maus in 48 Stunden, 1,0 ccm sogar in 5 Stunden tötete und der Hauptversuch nun mit relativ kleinen Dosen angesetzt werden konnte. Zu diesem Hauptversuch, der in zwei Serien angestellt

wurde, kamen ausnahmslos frisch aus dem Tier gezüchtete Generationen oder gar die Peritonealexsudate direkt zur Verwendung, da schon eine fünfmalige Fortzucht in künstlichen Nährböden zu komplettem Virulenzschwund führte. In dieser Feststellung liegt die Erklärung für die Misserfolge der oben zitierten Autoren.

Die erste Serie von 12 Affen erhielt das Infektionsmaterial in Mengen von 0,5—2,0 ccm in die Nase oder in Nase und Mund geträufelt oder gewischt. Ausnahmslos begann der Anfall nach 3—5 Stunden mit extremer Prostration, Stupor, Lichtscheu, Nasenreiben, Niesen. Nach 24 Stunden trat schleimiger, später schleimig-eitriger Ausfluss aus der Nase, nach 24—48 Stunden bei Übergreifen der Krankheit auf die tieferen Luftwege Husten dazu. Die Erkrankung dauerte 3—5 Tage und war von wechselndem, nicht sehr hohem Fieber und meist von Leukopenie, entsprechend also der unkomplizierten Influenza beim Menschen, begleitet. Bei 5 Affen komplizierte sich der Verlauf durch eine einseitige oder doppelseitige eitrige Entzündung der Highmorshöhle; bei 3 Tieren trat am dritten resp. am vierten Tage eine Bronchiolitis und Bronchopneumonie auf. Spontan fiel kein Tier der Erkrankung zum Opfer; die Tiere wurden in verschiedenen Stadien getötet und genau obduziert. Die Bazillen konnten nur in relativ frühen Stadien aus den Sekreten am Lebenden oder auf dem Sektionsbrett wiedergezüchtet werden, bei den Pneumonien stellenweise als Reinkultur aus den Lungen, an anderen Stellen mit Streptokokken oder anderen Epiphyten der oberen Luftwege vergesellschaftet. Ein Kontrolltier, das nur die Toxine nach Abzentrifugieren einer Blutbouillon von den Bazillen erhalten hatte, blieb gesund.

In einer zweiten Serie wurden massive Dosen (4—5 ccm) oder kleinere Mengen (1,0 ccm) 10 Affen intratracheal injiziert. Bis auf einen Affen, der gesund blieb, erkrankten sämtliche Tiere an Tracheobronchitis mit Husten und Beschleunigung der Atmung, zu der sich in 7 Fällen eine typische Bronchopneumonie, einmal eine Perikarditis mit Septikämie gesellte. Auf der Höhe der Erkrankung oder nach Gesundung 2—8 Tage nach der Injektion wurden die Tiere getötet; die Bazillen konnten nur bei voll ausgebildeten Erscheinungen in Lungen und Bronchien, ausnahmslos rein, wieder gewonnen werden, verschwanden also bei Heilung schnell aus dem Körper. Blutkulturen waren bis auf den Perikarditisfall stets negativ. Das mikroskopisch-anatomische Bild, das Cecil und Blake in einer letzten Arbeit (471a) ausführlich reproduzieren, entspricht mit ausgedehnten Hämorrhagien, Emphysem, Ödem und peribronchialer zelliger Infiltration genau der pathologischen Anatomie der menschlichen Influenza, wie Kuczynski und Wolff zeigen werden.

Mit Recht, wenn auch mit aller Reserve, schliessen die Autoren aus ihren glücklichen Versuchen, die mit der kurzen Inkubation von wenigen Stunden, mit den klinischen Symptomen und der ganzen Entwicklung der Erkrankung und ihrer Komplikationen, mit der Dauer und den anatomischen Befunden genauestens das Bild der menschlichen Influenza nachbilden, auf die ätiologische Bedeutung des Pfeifferschen Bazillus. Sie weisen darauf hin, dass die erste Reihe ihrer Versuche, also die Gruppe der direkten Schleimhautinfektion von Nase und Rachen, verglichen mit den Arbeiten derselben beiden Forscher über die experimentelle Affenpneumonie durch Pneumokokken und Streptokokken, für das ätiologische Influenzaproblem zwei wichtige Grundlagen liefert: 1. Der Influenzabazillus kann auf der normalen Schleimhaut der oberen Luftwege ohne vorhergegangene Schädigung eine akute Infektion setzen, was Pneumokokken oder Streptokokken trotz ihrer viel höheren Virulenz für sich allein nicht vermögen; 2. diese Infektion kann zu einer eitrigen Sinusitis führen oder tiefer in die Luftwege hinabsteigen, dort Tracheobronchitis, Bronchiolitis, Bronchopneumonie mit hämorrhagischem Lungenödem und ferner Sekundärinfektionen durch die normalen Saprophyten der Schleimhaut im Respirationstraktus erzeugen, wieder im Gegensatz zu Streptokokken und Pneumokokken.

Die einzige Lücke in der bedeutungsvollen Arbeit der amerikanischen Forscher scheint mir die Unterlassung von Spontaninfektionsversuchen zu sein; gelänge es auch noch darzutun, dass sich unbehandelte Tiere, die mit infizierten zusammen in Käfigen gehalten werden müssten, spontan an den Patienten ansteckten, dann wäre für die ätiologische Erforschung des Influenzaproblems die Kette der Beweise im Sinne der Pfeifferschen Lehre schier lückenlos geschlossen.

Statistik.

Musste in den vorhergehenden Kapiteln das ätiologische Problem der Influenza, das immer noch im Mittelpunkte der wissenschaftlichen Debatten steht, den breitesten Raum einnehmen, so sei der Abschluss dieser Betrachtung zu epidemiologischen Fragen und zu einigen prinzipiellen Erörterungen zurückgebogen. Das zahlenmässig erfassbare Material kann zur Zeit, vor dem letzten Ausklang der Pandemie, noch nicht abgeschlossen sein. Zudem werden statistische Feststellungen über die Beteiligung der Bevölkerung an einer Seuche wie der Influenza, für die kein gesetzlicher Meldezwang besteht, nicht überschätzt werden dürfen. Ob nun die Zahlen von statistischen Ämtern, von Krankenkassen, Versicherungsgesellschaften oder von Standesämtern zugrunde gelegt werden, immer wird nur ein Teil der Erkrankten auf diese Weise erfassbar sein, immer werden nur Vergleichswerte gewonnen werden können. Wenn

Koenig (472) für den Regierungsbezirk Arnberg auf Grund von Angaben der Krankenkassen eine Morbidität von 17,6% und eine Letalität von 2,28% bis zum Herbst 1918 errechnet, wenn Lemke (473) für den Regierungsbezirk Oppeln die Listen der Krankenkassen und Standesämter auswertet und bei den ersteren zu einer Morbidität von 17,0%, einer Letalität von 3,5% und einer Mortalität von 0,6%, bei den letzteren zu einer Mortalität von 0,75% kommt, wenn Prein (474) in Schwerin für die Garnison und die Zivilbevölkerung ähnliche Prozentsätze ermittelt, so widersprechen diese geringen Morbiditätswerte so offensichtlich unsern allgemeinen Eindrücken, dass von vornherein ein Fehler in der Methodik solcher Statistiken angenommen werden darf. Dasselbe gilt von den statistischen Ämtern, wie aus der Zusammenstellung von Federschmidt (475) für Nürnberg mit einer Morbidität von nur 6,7% im Jahre 1918 hervorgeht. Auch die Jahresübersicht für den Kanton Basel-Stadt von Hunziker und Jenny (476) gibt mit einer Morbidität von 26%, einer Letalität von 2,1% und einer Mortalität von 0,55% für die Zeit von Juni 1918 bis Juni 1919 keine Vorstellung von dem heftigen und schweren Verlauf der Seuche in der Schweiz. Nun könnte man einwenden, dass die subjektiven Eindrücke gewiss ein noch unbrauchbareres Kriterium für eine Seuchenbewegung darstellen. Wenn wir aber sehen, wie die Beobachtungen in leicht übersichtbaren abgeschlossenen Gruppen zu ganz anderen Zahlen führen, finden wir doch eine Bestätigung unserer Zweifel an der Richtigkeit allgemeiner Statistik. So hat Grasmann (477) als Truppenarzt einer Minenwerferkompagnie an der Westfront schon bei der ersten Seuchenwelle $\frac{2}{3}$ aller Leute erkranken sehen, so fand Pöppelmann (478) unter seinen Verwundeten in einem Lazarett Westfalens $\frac{8}{10}$ der Belegung ergriffen, und Häberlin (479), Zürich, teilte mit, dass bei einzelnen Schweizer Truppenteilen $\frac{3}{4}$ der Mannschaften auf das Krankenlager geworfen wurden. So wie hier zahlenmässig die Morbiditätskurve zum Ausdruck kommt, steht die Pandemie tatsächlich in der Vorstellung der Zeitgenossen da.

Auch die truppenärztlichen Beobachtungen von Pelz (480) dürfen Anspruch auf Genauigkeit machen: Pelz hat die Abhängigkeit der Grippeinfektiosität von der Art der Unterbringung festgestellt: während die eng untergebrachten Mannschaften zu einem grossen Prozentsatz erkrankten, war die Beteiligung der lockerer einquartierten Bagage relativ geringer, am geringsten aber der Anteil der in Einzelquartieren liegenden Offiziere. Die gleiche Beobachtung machte Kayser-Petersen (480a) in der bulgarischen Hafenstadt Warna.

Keine Gesamtstatistik wird also mit ihren absoluten Werten ein Bild der wirklichen Verhältnisse zu geben imstande sein. Damit wird ihr Wert als Mittel des Vergleiches von Land zu Land, von Epidemie

zu Epidemie nicht berührt. So gibt z. B. die von Loewenhardt (480b) beigebrachte Kurve der Breslauer Allgemeinen Ortskrankenkasse, die mit ihrem Maximalwert für die Morbidität im Herbst 1918 von 7% offenbar nicht annähernd die wirkliche Beteiligung der Bevölkerung widerspiegelt, einen guten Überblick über die Schwankungen der verschiedenen Wellen von 1918—1920. Dasselbe gilt in noch höherem Masse von Letalitätsstatistiken in Krankenhäusern; auch hier sind nur relative Feststellungen mit einer gewissen Exaktheit zu gewinnen. So hat z. B. Jaksch (481), Prag, seine Zahlen für die Todesfälle der Influenzaepidemien um 1890 und der Seuchenwellen von 1918 zusammengestellt und gefunden:

	1889/90	Winter 1891	1892	1893	1894	1918
Letalität:	13%	15,4%	5,2%	38,4%	23,6%	42,2%

Auch die Statistiken von Lebensversicherungsgesellschaften sind nur unter ganz bestimmten Umständen geeignet, brauchbare Resultate zu bieten; so konnte Bahrddt (482) die hohe Mortalität in der Schweiz aus den Angaben der Lebensversicherungen ablesen, wenn er sah, wie einer Mortalität der Nichtschweizer Versicherten von 1,45% eine solche der Schweizer Versicherten von 6,7% für den gleichen Zeitraum gegenüberstand.

Einen interessanten Vergleich ergeben die Schilderungen von Hansen (483), Nystedt, für die dänische Ostseeinsel Laaland und von Erlendsson (484), Frederikshavn, für Island; während der erstere vom 13. Oktober 1918, dem Tag der ersten Einschleppung, bis Ende Januar 1919 30% der Bevölkerung erkrankten sah, griff die Seuche auf Island sofort nach ihrem ersten Beginn am 20. Oktober in kurzer Zeit erschreckend um sich und packte von den 14000 Einwohnern nicht weniger als 11—12000, also 80—86% der Bevölkerung.

Über die Gesamtzahl der Todesopfer einen Überblick zu gewinnen, ist die Zeit gewiss noch nicht gekommen. So möge denn mit allem Vorbehalt nur eine Angabe hier Platz finden, die der medizinische Mitarbeiter der Londoner Times (485) bereits Anfang 1919 für die letzten 12 Wochen gemacht hat: Er nannte die Summe von 6 Millionen Toten, von denen allein 3 Millionen, also die Hälfte der Weltopfer, auf Indien gefallen seien. Neuere Schätzungen sprechen gar von 20 Millionen Weltopfern der Grippe, ohne freilich auf Zuverlässigkeit allzugrossen Anspruch machen zu können. Immerhin dürfte der wirkliche Wert dieses grausigen Totenopfers der Menschheit kaum wesentlich hinter dieser Zahl zurückbleiben; Ostasien allein scheint dabei weit mehr als $\frac{3}{4}$ aller Todesfälle zu stellen, wie aus dem schon eingangs zitierten

Berichte des Roten Kreuzes (485a) hervorgeht; danach ergaben die Meldungen mehrerer Länder bis 1919/20 folgende Zahlen (abgerundet):

Vereinigte Staaten	450 000
Spanien	140 000
England	151 000
Schottland	18 000
Holland	36 000
Ostasien	15 Millionen,
davon Japan nur	250 000, dagegen
Britisch Indien allein	6 Millionen.

Schlussbetrachtung.

Die Frage nach dem Erreger der Influenza hat für das auf den vorhergehenden Seiten beigebrachte Tatsachenmaterial das Knochengerüst abgegeben. Nun darf uns diese Einstellung auf das ätiologische Problem der Pandemie nicht darüber hinwegtäuschen, dass hier nur ein Eckpfeiler des ganzen Gebäudes angepackt ist; die Ätiologie einer Krankheit und vollends einer Seuche ist nur ein Glied in jener Gesamtheit von Faktoren, die wir als Ursache bezeichnen. Mit Recht zitiert Hannemann (485b) das Wort Pettenkofers von der Epidemie als einer Gleichung mit zwei Unbekannten, von denen nur eine den Erreger, die andere aber die Voraussetzung für das Zustandekommen epidemischer Ausbreitung darstellt. Erst die Aufklärung beider Faktoren ist geeignet, die Frage nach der Ursache einer Seuche zu klären.

Das Problem des Ursachenbegriffes wird neuerdings auffällig häufig gerade in den Kreisen der biologischen Forschung diskutiert; es erneut aufzurollen, ist hier gewiss nicht der Ort. So wie aber im allgemeinen die Beschäftigung wissenschaftlicher Mediziner mit diesen erkenntnistheoretischen Grundbegriffen eine natürliche und gesunde Reaktion gegen die Einseitigkeit der Fragestellung in der bakteriologischen Ära darstellt, muss auf dem besonderen Gebiete der Influenza der Anschluss an eine umfassendere Betrachtungsweise um so mehr versucht werden, als hier die Problematik unserer ätiologischen Kenntnisse und ein jahrelanger leidenschaftlicher Kampf um die Pfeiffersche Lehre zu einer Art von Überwertigkeitsvorstellung geführt hat. Nehmen wir einmal an, dass uns in absehbarer Zeit die Forschung das Virus der Grippe so unzweifelbar kennen lehrte, wie es für Typhus und Tuberkulose seit langem gelungen. Wird dann für unser Verständnis einer Influenzapandemie Erschöpfendes geleistet sein? Gewiss nicht. Denn philologische Hinweise dürfen uns nicht darüber täuschen, dass der Begriff der „Ätiologie“ trotz seiner sprachlichen Wurzel keineswegs identisch mit dem

Begriff der „Ursache“ ist (*αἰτία* = Ursache). „Ätiologie“ ist in der lebendigen Entwicklung der wissenschaftlichen Sprache ein terminus technicus von eng umschriebener Geltung geworden; er bezeichnet in dem Bedingungenkomplex einer Krankheit ausschliesslich den Faktor, den man den spezifischen oder mit Roux den Determinationsfaktor nennt. Ursache aber ist eine Gesamtheit, aus der naturnotwendig und vollständig die Wirkung hervorgeht.

Es sei im Vorübergehen darauf aufmerksam gemacht, dass der Begriff der Ursache eigentlich zwei ganz verschiedene Dinge umfasst und so zu der gleichen Verwirrung und begrifflichen Anarchie geführt hat, wie wir ihr heut noch bei dem verwandten Problem vom Raum begegnen. Wie der Begriff des Raumes im Sinne Kants nicht mit dem wahrnehmbaren räumlichen Gebilde, das Forschungsobjekt der Physik ist, verwechselt werden darf, bezeichnet der Begriff Ursache eigentlich nur jene dem Kausalitätsbedürfnis des denkenden Geistes eigene Strukturform, die uns zwingt, alles Geschehen kausal zu verknüpfen. Als solche kann also die Ursache nie Gegenstand der Forschung sein, weil sie unerfahrbar ist; sie ist die Voraussetzung dafür, das Geschehen erfahrbar wird. Andererseits nennt der unkorrekte Sprachgebrauch auch das wahrnehmbare, messbare Ereignis, aus dem ein anderes Ereignis hervorgeht, die Ursache des letzteren, genau so anarchisch, wie die Bezeichnung eines Würfelinhaltes als Raum. Hier hat die Sprache mit der Entwicklung des Denkens nicht Schritt gehalten und hängt als Bleigewicht am leichtbeschwingten Gedanken; Form und Inhalt decken sich nicht mehr.

So ist also Ursache in erster Linie ein erkenntnistheoretischer Begriff, und es erscheint mir ein Verdienst moderner Konditionalisten, die Bezeichnung Ursache aus der praktischen Wissenschaft und ihrem Sprachschatz zu eliminieren. Nur in der Adjektivform „ursächlich“ dürfte der Begriff ebenso erlaubt, weil unentbehrlich bleiben, wie die Bezeichnung „räumlich“ für die Objekte sinnlicher Wahrnehmung.

Das Wort von der „Ursache“ einer Krankheit, einer Seuche, einer Pandemie sagt also nur die erkenntnistheoretische Tatsache aus, dass ein pathologischer Prozess ebenso fest gefügt, kausal bedingt im Weltgeschehen steht, wie jeder Vorgang in dem Augenblick, wo er Gegenstand des Denkens wird. Aus praktisch-wissenschaftlicher Forschung schaltet dieser Begriff aus und weicht der Frage nach den Bedingungen oder Faktoren einer Erscheinung (H. E. Herings Bezeichnung „Koeffizient“ ist abzulehnen, weil der längst eingeführte Name „Faktor“ dasselbe sagt). Die ätiologische Influenzaforschung beschäftigt sich nur mit einer Seite des Problems, der Frage nach der spezifischen Bedingung oder dem Determinationsfaktor. Es bleibt die Frage, aus welchen

Gründen der Eintritt des Grippevirus in den Menschen in bestimmten Zeiten zu einer Seuche Anlass gibt. Letztes Ziel aller Wissenschaft, auch der Biologie ist es, ursächliche Momente und bewirktes Ereignis in einen zahlenmässig, mathematisch fassbaren Zusammenhang so zu bringen, dass das zweite Ereignis aus dem ersten restlos ableitbar wird. Von diesem Ziel ist heute die Biologie noch weit entfernt; sie steht gleichsam noch in ihrer vornewtonschen Epoche. Auf ihrem Wege zu diesem Ziel liegt einstweilen die Zusammentragung all der Bausteine, aus denen der Baumeister der Zukunft das Gebäude errichten wird.

Für das Problem der Influenza war ein Quader die Forschung nach dem körperlichen Gebilde, das das Virus der Grippe darstellt. Der zweite Schritt müsste es sein, die Bedingungen für die spezifische Virulenz dieses Erregers zu gewissen Zeiten zu entschleiern. Und diese Frage ist untrennbar verbunden mit der Frage nach der zeitlich wechselnden Empfänglichkeit der Menschen für das Virus. Denn Virulenz ist keine starre Eigenschaft eines pathogenen Mikroorganismus, sondern Ausdruck einer Wechselbeziehung, die also abhängig ist vom Mikroben wie vom Infektionsempfänger. Das Problem der Immunität und Immunitätsschwankung liegt auf diesem Wege. Wir haben von diesen Teilfragen des Virulenz- und Immunitätskomplexes einiges bereits gehört. Man hat für diese Faktoren die Wirkungen des Weltkrieges mit in Rechnung zu setzen gesucht. Sahli (486) hat die Unterernährung, auch in neutralen Ländern, die Fülle der körperlichen und seelischen Insulte verantwortlich gemacht. Doch dürfte es sich hier sicher nur um Hilfsbedingungen (Substitutionsbedingungen nach Hansemann) handeln.

Man könnte, wie mir scheint, bei der Berücksichtigung des Krieges noch von einer anderen Seite an das Problem herangehen. Es ist betont worden [z. B. Mandelbaum (487), Gins (488)], dass alle früheren Influenzapandemien von aussereuropäischen Ländern ihren Ausgang genommen haben. Unklar blieb immer nur, wie es kommt, dass die Ausgangspunkte der Seuche für die verschiedenen Pandemien verschiedene waren; die Schwierigkeit wird erhöht dadurch, dass wir nirgends auf der Erde einen umschriebenen Grippeherd kennen. Nun ist uns im Laufe unserer Betrachtung klar geworden, dass die Influenza in Europa in der leichteren Form der Saisongrippe dauernd heimisch ist. Alle Versuche prinzipieller Unterscheidung zwischen pandemischer Influenza und endemischer Grippe sind unhaltbar, was schon allein die gelegentlichen Eruptionen ausgedehnterer Epidemien im Pandemieintervall beweisen, womit nichts gegen die Annahme grippeähnlicher Erkrankungen gesagt ist, die eben nichts mit echter Influenza zu tun haben [z. B. die Pneumokokkenseuche in Leipzig 1907/08, Cursch-

mann (489); die Diplokokkenendemie in Leipzig von 1917, Stephan (490) u. ähnl.]. Nun berichten mir erfahrene Tropenärzte übereinstimmend, dass sie unter der einheimischen Bevölkerung niemals influenzaartige Erkrankungen beobachtet haben; ich darf mich auf F. K. Kleine, Claus Schilling, Taute berufen. Und schliesslich fällt mir auf, dass alle Schilderungen über die Pandemie von 1918/20 in Tropenländern dahin übereinstimmen, dass hier die Wirkung der Seuche geradezu verheerend gewesen sei: „Es war ein grosses Sterben,“ sagt Taute (491); „Durch die Eingeborenenländer fegte die Plage wie ein Feuer“, sagt der medizinische Mitarbeiter der Times (492). Derselbe Gewährsmann berichtet, dass auf Samoa 80% der braunen Bevölkerung der Seuche zum Schlachtopfer gefallen seien, dass eine grosse Zahl von Indianern in Amerika ihr Leben eingebüsst habe, dass Neuseeland heftig befallen war; das entsetzliche Wüten der Pandemie in Indien wurde schon oben erwähnt. Das legt mir den Gedanken nahe, dass wir die Hochzüchtung des Virus dem Umstande zuzuschreiben haben, dass die schwarzen und braunen Hilfsvölker der Entente auf europäischem Boden mit dem hier endemischen Virus in Berührung gekommen und mit ihrer unverminderten Empfänglichkeit der Nährboden für die hochvirulente Form des Erregers geworden seien. Wir hätten hier also ein Gegenstück für das bekannte epidemische Bild der Masern auf den Faröer Inseln. Die Herkunft der älteren Influenzapandemien aus fernen Ländern würde dann ein Trugschluss sein. In Wahrheit wäre die Krankheit von Europa aus jedesmal erst in diese völlig grippefreien Gegenden eingeschleppt worden, um als fürchterliches Gastgeschenk von dort zurückzukommen. Im Pandemieintervall müsste die Krankheit in diesen Bezirken mit tropischem oder kontinentalem Klima (wie z. B. Bucharä, dem Ausgangsland von 1889) wieder völlig verschwinden, im Gegensatz zu ihrer dauernden Beheimatung in gemässigten Zonen. Dieser Gedanke erscheint mir wesentlich plausibler als die Annahme eines mythischen Influenzaherdes in Nirgendland.

Erst neuerdings finde ich zum ersten Male in der Literatur eine Andeutung ähnlicher Anschauungen bei Schmidt (493), Halle, wenn er sagt: „Vielleicht, dass die Passage über pigmentierte, an europäisches Klima noch wenig angepasste Rassen eine besondere Virulenzsteigerung hervorbringt.“

Nun darf aber nicht übersehen werden, dass auch mit der Annahme dieses Zusammenhanges das Rätsel noch nicht völlig gelöst ist. In dem periodischen Wechsel von Pandemie und Intervall kommt eine Gesetzmässigkeit zum Ausdruck, die noch tiefer liegende Gründe als die genannten Faktoren haben muss. Hier treten nun gewiss noch jene Momente hinzu, die wir als immunisatorische Um-

stimmung der Menschen nach Pandemien kennen gelernt haben. Aber es will mir scheinen, dass auch das noch nicht genügt, die Schwierigkeiten restlos zu lösen. Ich habe die Vorstellung, dass all diese zwar wesentlichen, aber unspezifischen Bedingungen (Realisationsfaktoren nach Roux) nur äussere Momente sind, die eine innere Gesetzmässigkeit entscheidend modifizieren, regeln, aber nicht bedingen. Im wesentlichen müssen die Ablaufgesetze seuchenhaft auftretender Krankheiten auf eine dem Virus eigentümliche biologische Konstante zurückführbar sein, genau wie den durch exogene Faktoren wie Luftwiderstand, Stoss usw. modifizierten Ablaufgesetzen des freien Falls die Konstante der Schwerkraft, des Massenanziehungsgesetzes zugrunde liegt. Vorstellungen dieser Art, wie sie bisher nur in allerbescheidensten Anfängen bei Stallybrass (494) und Spear (495) in den Versuchen, die Periodizität der Influenza in zahlenmässig fixierbaren Zyklen zu erkennen, vorliegen, wären ein Teil des Gesamtproblems von der kausalen Gesetzmässigkeit alles Weltgeschehens.

Erst mit der mathematisch formulierbaren Erkenntnis der Gesetzmässigkeit auch biologischer Vorgänge wird die Lehre vom Leben, die Lehre der Mikroorganismen, der Krankheitserreger eine Wissenschaft im Sinne Newtons und Kants geworden sein.

Abgeschlossen am 10. Januar 1921.

Zweiter Teil.

Die Pathomorphologie und Pathogenese der Grippe.

Von

Max H. Kuczynski und Erich K. Wolff.

Betrachtet man die influenzakranken Menschen als Gegebenheit — den Influenzakranken schlechthin —, so kann man die Wandlung, die vom gesunden Typus zu diesem Ergebnis mehr oder minder tiefgreifender durch das Influenzavirus bedingter Störung führt, sowohl an den Veränderungen der normalen Leistungen, also **klinisch** als auch **anatomisch** hinsichtlich der morphologischen Störungen studieren. Das Ziel beider Betrachtungsweisen ist notwendig festzustellen, welches Bei- und Nacheinander von Veränderungen für die Krankheit (richtiger würde man eigentlich sagen: den Kranken) so kennzeichnend ist, dass man daraus das Wesen des vorliegenden Prozesses als Influenza mit hinreichender Sicherheit ableiten könnte. Es dürfte in wirksamer Weise ergänzt werden durch **ätiologisch** gerichtete Untersuchungen, wobei es für unsere Zwecke besonders darauf ankäme, auch am gestorbenen Menschen durch mikroskopische Untersuchung in ihrer parasitären Eigenart und pathogenen Rolle anerkannte Gebilde zu den auffallenden Veränderungen des Organismus in regelmässige und einleuchtende Beziehung zu bringen, so wie dies etwa bei der Tuberkulose oder der kruppösen Pneumonie der Fall ist. Überblicken wir in dieser Hinsicht die Summe von Erfahrungen, die während der Influenzaepidemie von 1918—1920 gesammelt werden konnten, so ist die Forschung auf keinem der drei Gebiete zu wirklich endgültigen Ergebnissen gelangt, die für alle zukünftige Forschung als massgebend zu gelten hätten. Die grosse Verbreiterung des Tatsachenmaterials, die zugleich auch zum mindesten in einigen Punkten eine Vertiefung unserer Kenntnisse gebracht hat, gestattet es jedoch wenigstens, das Gesamtbild in etwas grösserem Massstabe als bisher zu entwerfen und dadurch seine Feinheiten wie seine Unklarheiten besser hervortreten zu lassen. Dies betrifft auch die **spezielle Pathologie** der Krankheit, die wir demgemäss in steter enger

Beziehung zu den epidemiologisch-ätiologischen sowie klinischen Gesichtspunkten, d. h. unter Hervorhebung der uns pathogenetisch bedeutungsvoll erscheinenden Befunde darstellen möchten. In diesem Sinne kann es also nicht unsere Aufgabe sein, alle Einzelheiten, über die berichtet ist, wiederzugeben, ohne dass dies Vorgehen Werturteile ausdrücken soll.

Levinthal hat in seinem ätiologischen Referat, mit dessen Ergebnissen unsere eigenen Erfahrungen sehr weitgehend übereinstimmen, den Seuchengang sowie seine bakteriologische Erforschung eingehend dargestellt. Aber die Schwierigkeit der bakteriologischen Beweisführung im einzelnen, die zu dem bekannten Widerstreit der Meinungen geführt hat, geht aus seiner Darstellung hervor. Vor allem ist für uns zweifellos der Nachweis des Influenzabazillus in bestimmten krankhaften Produkten dadurch in pathogenetischer Hinsicht entwertet, dass es ja feststeht, dass es zahlreiche Bazillenträger gibt, und dass die Annahme zumindest nahe liegt, dass die verschiedenen „Influenza“-Stämme hinsichtlich Infektiosität und Toxizität ausserordentlich variieren. Diese letzte Vorstellung erhält eine exakte Grundlage durch gewisse noch später zu besprechende Versuche von Fildes und Mac Intosh (1). So wertvoll daher auch der Nachweis des „Influenzabazillus“ im Einzelfalle sein mag, so bringt dies doch namentlich im Bereich der Luftwege keineswegs immer ätiologisch die Entscheidung, sondern die Untersuchung muss zuweilen auf feinere Einzelheiten geführt werden, wie z. B. genaueste Topographie des Influenza-Bazillus innerhalb der erkrankten Gebiete, um in dieser Hinsicht zu gesicherteren Vorstellungen zu gelangen. Dies gilt natürlich nicht für die Mehrzahl der Fälle im Rahmen eines Seuchenganges — hier möchten wir uns der positiven Bewertung des Bakteriennachweises, wie ihn Levinthal so ausführlich begründet hat, voll anschliessen, — aber es bleiben Fälle in genügender Anzahl innerhalb der Epidemie aus manigfachen Gründen zweifelhaft, und in ihren Ausläufern, sowie in der eigentlichen nachepidemischen Zeit wächst ihre Zahl um ein beträchtliches. Wir sind damit bereits auf die klinische Betrachtungsweise gekommen. Die verschiedensten Internisten machen darauf aufmerksam, dass man einerseits zur Zeit einer Epidemie geneigt ist, fast alle vorkommenden katarrhalischen und unbestimmten leichteren Erkrankungen als „Influenza“ zu bezeichnen, während man andererseits ausserhalb der Zeit einer Epidemie die vereinzelt auftretenden „influenza-ähnlichen Fälle“ nicht sicher von den gewöhnlichen akuten fieberhaften Bronchitiden und dergleichen unterscheiden kann [Strümpell (2)].

Viele der zur Zeit bestehenden Unklarheiten beruhen zweifellos auf technisch ungenügend und daher irreführenden bakteriologisch durchgeführten Untersuchungen [vgl. Uhlenhuth (3)]. Wenn manche in

kleineren Epidemien auftretende katarrhalisch pneumonische Erkrankungen der Vorkriegszeit und der ersten Kriegsjahre z. B. als Pneumokokkeninfektion aufgefasst worden sind [z. B. Lenz (4)], so wird es sicherlich in Zukunft erforderlich sein, stets auch auf hämoglobinophile Bakterien zu fahnden. Jedenfalls ergibt sich daraus die Schwierigkeit, vielleicht Unmöglichkeit, unabhängig vom Bakteriennachweis die Influenzadiagnose auf nur klinische (nicht etwa epidemiologische) Momente zu gründen.

Hinsichtlich der anatomischen Befunde schliesslich stehen wir vor ganz ähnlichen Tatsachen. So könnte es scheinen, als ob unser Wissensgefüge über die Influenza recht locker wäre und nur durch den Kitt eines nicht einmal allgemein anerkannten oder doch nicht in jedem Falle bindende Schlüsse ermöglichenden Bakteriennachweises notdürftig zusammengehalten würde. Dieser Anschauung möchten wir jedoch von vornherein entgegentreten. Es geht nicht an, durch einseitige Einstellung des Interesses lediglich die Schwierigkeiten hervorzukehren. Man sollte sie zwar nie ausser acht lassen, um sie schliesslich doch einmal zu überwinden, jetzt aber muss es vorzüglich unsere Aufgabe sein, unter sorgfältiger Beobachtung sowohl der klinisch-physiologischen, wie der kulturell-bakteriologischen Forschung die pathologische Morphologie des influenzakranken Menschen darzustellen, soweit unsere bisherigen Kenntnisse dieser Aufgabe gewachsen sind. Das überreiche anatomische Material der letztjährigen Seuchengänge ist nach zwei Richtungen hin von grossem bleibendem Wert. Es gewährt uns eine sehr ins Einzelne gehende Kenntnis der formalen Störungen im influenzakranken Körper. Die Verhältnisse des Krieges bedingten, dass die krankhaften Prozesse in den verschiedensten Stadien zur Untersuchung gelangten, da die Grippe ja auch die Verwundeten nicht verschonte, und Grippekranken wiederum plötzlich durch die Kriegsmittel getötet wurden. Daneben war in der ganzen Welt die Letalität an Influenza und ihren Komplikationen eine recht beträchtliche. Jacquet (5) gibt für Bourges z. B. bei 816 Grippekranken, die vom 1. August bis 31. Oktober 1918 die dortigen Hospitäler aufsuchten, 161 Todesfälle, d. h. eine Letalität von 19% an. Ähnlich berichten Edgerly, Manson, Dwinell und Caw (6) über eine Mortalität von 26,6%, die hier wie in der ganzen Welt den pneumonischen Komplikationen zuzuschreiben ist. Einer der schlimmsten Berichte vielleicht stammt von Macklin (7) und betrifft die Lappen, deren ungefähr 50% der Krankheit erlagen. Edelmann (8) hob die Malignität der ersten Seuchengänge dieser Epidemie gegenüber derjenigen von 1889—1890 kürzlich hervor. So bieten diese Zeiten ein anatomisches Material von seltener Grossartigkeit, und es gestattet die Tatsache bestimmter stets wiederkehrender Zustands-

bilder die Herausschälung bestimmter als typisch für die Influenza zu bezeichnender Veränderungen. „Dieses Mal haben wir schnell gelernt, die anatomische Diagnose der Influenza ohne Kenntnis des Erregers und des klinischen Bildes fast immer mit Bestimmtheit zu stellen. Wenigstens kann ich auf Grund der 320 im Genfer Pathologischen Institut (vom 11. Juli bis 31. Dezember 1918) ausgeführten Grippe-Sektionen nicht umhin, das Gesamtbild fast von monotoner Einheit und Einfachheit zu finden“ [(Askana z y (9)]. Gleichzeitig bemerken wir aber bei genauerem Zusehen, dass die scheinbar öde Gleichförmigkeit sich in eine Fülle teils mehr, teils weniger ausgesprochener Abweichungen von den eben angedeuteten Idealtypen auflöst. Es ist eine heute leider nicht befriedigend zu lösende Aufgabe, diese Varianten pathogenetisch zu begründen, d. h. ihre Beziehungen zur Individualgeschichte, der sogenannten dispositionellen Grundlage des Organismus, sowie zu Besonderheiten der bakteriellen Invasion in Beziehung zu setzen.

Bleiben wir bei dem Umstand der Mortalität, so kann nach unseren eigenen Beobachtungen kein Zweifel bestehen, dass dieselbe bereits im Jahre 1919 erheblich nachgelassen hat. Gleichzeitig hat sich auch das anatomische Bild in noch später zu kennzeichnender Weise verschoben, wenn uns auch ein exakter Vergleich dadurch erschwert wird, dass unsere persönlichen Beobachtungen 1918 ausschliesslich Feldsoldaten betrafen, während sich die von 1919 auf Berliner klinisches Material erstreckten. Es ist jedenfalls wohl kein Zufall, dass Edgerly, Manson, Dwinel und Caw (10) für ein amerikanisches Lager, Jaquet (11) für Bourges und Peiper (12) für Preussen die höchste Mortalität für den Oktober 1918 angaben. Besonders für das Jahr 1920 müssen wir für unseren eigenen Beobachtungskreis betonen, dass die Mortalität an Influenza in gar keinem Verhältnis zur Morbidität gesunken ist. Dies hängt unseres Erachtens innigst zusammen mit einer Änderung im klinischen Krankheitsbild, die sich besonders durch geringe und flüchtige Akuität der Krankheitssymptome sowie das Hervortreten milderer aber chronischer Verlaufsformen, mit Vorliebe verbunden mit nervösen Störungen im weitesten Sinne, kennzeichnet. Manche Verschiedenheiten zwischen zwei auf einander folgenden Seuchengängen, wie z. B. die von Symmers, Dinnerstein und Frost (13) für ein New-Yorker Krankenhaus gegebenen, auf die wir bei der Besprechung der Lungenkomplika-tionen noch ausführlich zurückkommen, beruhen wohl vorwiegend auf Verschiedenheit der bakteriellen Sekundärinfektionen, aber für den einschneidenden Unterschied zwischen der Influenza von 1918 und der von Ende 1920 möchten wir doch auf Grund unserer eigenen Beobachtungen in erster Linie die Änderung des Krankheitsbildes bei reinfizierten, unvollkommen immunisierten Individuen verantwortlich machen.

Auch diesmal war, wie dies Leichtenstern für die vorige wie auch für die früheren Epidemien ausführte, die Morbidität ungeheuer. Mit den meisten Ärzten möchten wir sie auf 50 und mehr Prozent schätzen. Dies entspricht auch den Ergebnissen der deutschen Sammelersforschung von 1892. Wenn dem gegenüber statistische Verarbeitungen wie die von Peiper (14) zu einer wesentlich niedrigeren Verhältniszahl (17,6%) gelangen, so braucht zur Kritik nur auf die Ausführungen Leichtensterns (15) verwiesen zu werden, dem das gleiche Phänomen auffiel. „Die eben angeführte, auffallend geringe Morbidität einzelner Krankenkassen usw. hat unzweifelhaft ihren Grund darin, dass die Leichterkrankten, welche ihre Arbeit fortsetzten oder nur wenige Tage unterbrachen, von der Statistik ausgeschlossen blieben“. (p. 62.) Eine kleine Reihe nach jeder Richtung hin sichergestellter Beobachtungen haben uns selbst mit Sicherheit gezeigt, dass bei dem gleichen Individuum selbst nach schwerster anfänglicher Erkrankung bereits nach 9 Monaten Frischerkrankungen, aber von deutlich geänderten Typus auftreten können. Jordan und Sharp (16) zeigten ganz entsprechend, dass 12—15 Monate nach einer vorausgegangenen Influenzaerkrankung keine ausgesprochene Immunität mehr besteht.

Gesamtzahl	Anzahl mit genauer Vorgeschichte	Zahl der 1920 an Influenza Erkrankten	Prozentzahl der Januar 1920 Befallenen
Zahl der 1918/19 Influenzakeranken	1502	297	19,8
Ohne Influenzavorgeschichte	4875	872	17,9

(Aus Medical Science II 5. 1919; p. 482).

Ziehen wir aus diesen Verhältnissen die notwendigen Schlüsse, so ergibt sich zunächst der ausserordentlich geringe Wert jeglicher statistischen Zusammenfassung, die nicht dem Seuchengange, den ätiologischen Besonderheiten der behandelten Fälle, den Stadien der durchlaufenen Krankheit und schliesslich noch darüber hinaus ihrer Individualgeschichte Rechnung trägt. Hinsichtlich der letzteren sind auch, abgesehen von einer besonderen Organdisposition, welche schon frühzeitig Dietrich (17) und Borst (18) u. a. auffiel, besonders für unser mitteleuropäisches Gebiet stets die mannigfachen Schädigungen des Kriegsdienstes, die pyodermische Schädigung des Hautorgans, die ausserordentliche Verbreitung typhöser Erkrankungen, von Malaria und von Ruhr im Auge zu behalten. Immerhin ergeben die vorliegenden Zahlen auch anderer Länder und Erdteile, dass die in der Mortalitätskurve sich spiegelnde Bösartigkeit, welche bei weitem diejenige der letzten Pandemie übertrifft, nicht auf den besonders ungünstigen Bedingungen Mitteleuropas beruht, sondern dem Seuchengang als solchen eignet.

Weiterhin hat aber auch die Schilderung der pathologisch-anatomischen Veränderungen alle diese Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Ein grosser Teil scheinbar widerspruchsvoller Einzelangaben erklärt sich unseres Erachtens ohne weiteres aus der Parallelisierung frischster Erkrankungen und mannigfach komplizierter Spätstadien.

Eine sehr wesentliche Förderung unserer Kenntnisse über die Influenza bedeuten die Arbeiten von Hübschmann (19). Er konnte nämlich bereits im Frühjahr 1914 in 2 Fällen von Lungenerkrankungen, bzw. Meningitis, die gleichzeitig anatomisch untersucht wurden, den Influenza-Bazillus als Erreger nachweisen. Damals traten bereits in Leipzig influenzaähnliche Erkrankungen auf, später mehrten sich sogar derartige Beobachtungen noch, und im Winter und Frühjahr 1915 führten systematische Untersuchungen an Leichenmaterial zu dem Nachweis, dass Influenzabazillen sich im Bronchialinhalt von Bronchitiden „in einer sehr grossen Anzahl von Fällen“ fanden. Levinthal hat diese vor- oder richtiger frühepidemischen Fälle ausführlich behandelt. Diese Beobachtungen machen es äusserst wahrscheinlich, dass auch diesmal wie bei den früheren Epidemien die Krankheit erst allmählich jene erschreckende Bösartigkeit erwarb, die besonders in den Wintermonaten 1918 zu Tage trat. Für uns ist besonders wichtig, dass sich diese Fälle nicht unwesentlich von der überwiegenden Mehrheit derjenigen des Höhepunktes der Epidemie unterscheiden. Hübschmann kennzeichnet sie selbst einmal kurz als „schwerste eitrige Bronchitis und Bronchiolitis mit Lungenblähung, mit Erweiterung der kleinen Bronchien und hier und da mit azinösen Pneumonien“. So betrifft eine seiner Beobachtungen ein 18jähriges Individuum, das aufs schwerste durch einen Pemphigus geschädigt, binnen 8 Tagen seiner Influenza erlag. „Die Sektion ergibt eine sehr schwere eitrige Bronchitis, ferner miliare pneumonische Infiltrationsherde in grosser Anzahl neben gewöhnlichen Lobulärpneumonien. Als alleinige Erreger dieser Prozesse müssen die mikroskopisch und kulturell nachgewiesenen Influenzabazillen betrachtet werden; die spärlichen anderen Bakterienbefunde kommen nicht in Betracht.“ Ein anderer Fall kam nach ungefähr 14 tägiger schwerer Krankheit zur Sektion, die wiederum eine sehr schwere Bronchitis und Bronchiolitis, sowie kleinste, an die Bronchiolen sich anschliessende pneumonische Herde ergab. „Bakteriologisch wird aus dem Bronchialeiter der Influenzabazillus nicht nur mikroskopisch, sondern auch kulturell festgestellt, daneben nur vereinzelte Diplokokken. Mikroskopisch finden wir dichte, zellige Durchsetzung der ganzen Bronchialwand, in den kleinsten Bronchien und Bronchiolen besonders stark. In den periphersten Abschnitten ist das Exsudat zellärmer und zum guten Teil durch eine dickmaschige geronnene Masse ersetzt. An die Bronchiolen

schliessen sich kleine, anscheinend den Infundibula oder Teilen derselben entsprechende pneumonische Herde an, in denen neben anderen Erscheinungen auch die Zeichen einer beginnenden Organisation zu erkennen sind. Der Influenzabazillus lässt sich auch in den mikroskopischen Schnitten in grossen Mengen, besonders innerhalb der Bronchiolen, aber auch in den infiltrierenden Alveolen auffinden; nur spärliche Kokken sind ihm beigemischt. Wir können ihn also ohne Zwang als den alleinigen Erreger der schweren Lungenerkrankung bezeichnen.“ Dieser Fall leitete dann zu weiteren über, die bei länger hingezogenem Verlauf eine von Hübschmann zuerst auf Influenzainfektion zurückgeführte Erkrankung oder vielleicht sinngemässer Defektheilung, nämlich eine Bronchiolitis obliterans zeigen.

Wir wollen hier noch nicht eingehender die anatomischen Veränderungen dieser Fälle behandeln. Sie erhalten, wie gesagt, ihre eigene Bedeutung durch die Zuordnung bestimmter anatomischer Veränderungen zum Influenzabazillus, der durch die zahlenmässige Dichte an den akut erkrankten Stellen sowie das Zurücktreten anderer Mikroorganismen seine pathogenetische Bedeutsamkeit erweist. Demgegenüber ist die überwiegende Mehrzahl der Grippefälle der Hauptepidemie durch mannigfache, aus natürlichen Gründen oft gruppenweis gleiche Mischinfektionen gekennzeichnet. In dieser Hinsicht ist eine Beobachtung Mac Callums (20) von erläuterndem Wert. Er sah nämlich, dass Masernkranke, welche hämolytische Streptokokken im Rachen führten, Mitkranke aufs äusserste gefährdeten, indem die Infektion mit diesen Keimen zu schweren pneumonischen Komplikationen führte. Eine Isolierung erwies sich daher als prophylaktisch erfolgreich. Immerhin konnte der eine von uns zu Beginn der Hauptepidemie im Herbst 1918 (als Assistent von Prof. Dietrich, der dies Material freundlichst überliess) sowohl ganz akute wie auch mehr subakute Formen reiner Influenza beobachten, die durchaus zu den Fällen von Hübschmann stimmen.

Der frischeste Fall dieser Art (1192/18) litt an einer ausgedehnten Granatverletzung des linken Beines, die im Anschluss an eine Aneurysma-Exstirpation eine Aboetzung im Knie erforderte. Danach entstand plötzlich hohes Fieber und am folgenden Spätnachmittag verschied der Patient. Die Sektion ergab blasse, geblähte Lungen ohne Verdichtungen, in der Luftröhre wie im ganzen Bronchialbaum dünnflüssigen Eiter, darin zahlreichste, in Gruppen liegende Influenzabazillen, die auch gezüchtet werden konnten. Pneumokokken traten zurück. Die geschwollenen Bronchialdrüsen zeigten zellerfüllte Lymphsinus mit grossen Endothelien, Lymphozyten und Leukozyten, im lymphatischen Gewebe bestanden grössere Blutungen, in den Sinus fanden sich Schwärme von Influenzabazillen, z. T. auch innerhalb von Zellen.

Dieser seltene Fall einer gewissermassen künstlich vor ihrem natürlichen Ende abgebrochenen Influenzaerkrankung findet sein Gegenstück in einer einmal beobachteten subakuten reinen Influenzabronchitis. Hier erkrankte ein 26jähriger Soldat am 19. 7. 18 typisch an Grippe. Eine Woche später zeigte sich stark eitriger Auswurf, der bis zu

seinem Tode am 2. 8. dauernd bestehen blieb. Auf der Lunge liessen sich zeitweilig unbedeutende örtlich wechselnde Dämpfungen nachweisen, sonst nur der Befund eines diffusen Bronchialkatarrhs. In den letzten Tagen machten sich deutliche Zeichen von Kreislaufschwäche geltend, die Temperatur war dauernd fieberhaft, erreichte zum Teil hohe Grade. Ganz zuletzt bewegte sie sich um 38°. Bei der Sektion waren die Lungen stark gebläht, die Pleura glatt; das Gewebe fühlte sich daunenweich an. Die vorderen Lungenränder waren abgestumpft mit deutlich hervortretenden Bläschen. Nur in den hinteren Lungenteilen bestand mässiges Ödem. Die Luftröhren waren sehr weit und bis in die feinsten Äste mit Eiter ausgefüllt. Die tracheale Schleimhaut war etwa unter dem Kehlkopf beginnend bis zur Gabelung der Bronchien tiefrot. Ausser feintropfiger Verfettung der Herzmuskulatur fand sich sonst keine Organveränderung. Nur der Blutreichtum von Leber, Milz und Hirn ist erwähnenswert.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte eine eitrige Bronchitis und Bronchiolitis aller Abschnitte mit kleinen Entzündungsherden in ihrer unmittelbaren Umgebung; hier waren auch einige Riesenzellen zu sehen. In Alveolen fanden sich vereinzelt Blutungen und in den Bronchiolen allenthalben reichlich Influenzabazillen intrazellulär, nur vereinzelt Kokken.

Fälle, wie die soeben beschriebenen, sind deshalb von so hoher Bedeutung, weil im allgemeinen solche ohne schwerere Lungenbeteiligung zur Genesung kommen. Wir möchten jedenfalls darauf hinweisen, dass sie bei der pandemischen Ausbreitung der Grippe wahrscheinlich nicht so selten sind, wie ihre Beteiligung am Sektionsmaterial. Wir verweisen auch auf die besonders im Anfange des Seuchenganges mehrfach beschriebenen Lokalepidemien gutartigen Charakters [Schlesinger (21), Pelz (22), Hill (23)]. Hill fand z. B. auf der englischen Flotte im Frühjahr 1918 unter 10313 Fällen 42 oder 0,4% mit Pneumonien, dabei eine Sterblichkeit von 0,3%. Im Herbst dagegen entwickelten von 5381 Kranken 375 oder 6,8% Pneumonien. Hill glaubt annehmen zu dürfen, dass die erste Epidemie nur durch den Influenzabazillus hervorgerufen worden sei, die zweite aber durch ihn und Strepto-Pneumokokken.

Eine weitere Beobachtung, die sich an den letzten von uns beschriebenen Fall unmittelbar anschliesst, führt uns wieder einen Schritt vorwärts.

Hier handelte es sich um einen 23jährigen, sehr kräftigen Soldaten, der plötzlich mit hohem Fieber, Leibscherzen, Husten und auch allgemeinen Gliederschmerzen erkrankte. Die Zunge war sehr stark belegt, die Gaumenbögen, die Mandeln und die hintere Rachenwand gerötet. Die Temperatur hielt sich dauernd um 40°. Die Lungen ergeben allenthalben vollen Schall, sowie Vesikuläratmen neben reichlich zähem Giemen. Der Patient wurde in weiterer Folge zyanotisch und starb am 9. Tage der Krankheit unter zunehmender Kreislaufschwäche.

Anatomischer Befund (gekrürzt): Eingetrockneter Herpes labialis. Tiefstand der Leber, unterer Rand in der rechten Brustwarzenlinie 6 cm unter dem Rippenbogen, in der Mittellinie 10 cm unter dem Schwertfortsatz. Zwerchfellstand rechts am unteren Rand der 6. Rippe, links 7. Rippe. — Am Kehlkopf eine fibrinös bedeckte kleine Stelle. Auf der Kehlkopfschleimhaut eitriger Belag. Strichförmiges Geschwür der linken Stimmlippe mit gleichfalls fibrinösem Belag. Luftröhrenschleimhaut blass, mit Eiter bedeckt. Lymphdrüsen der Bifurkation zu einem grossen Paket geschwollen. Die stark geblähten Lungen fallen bei der Eröffnung des Brustkorbs zusammen. Beide zeigen auf dem Querschnitt keine mit blossem Auge erkennbare Verdichtungen. Die Bronchien

sind stark geweitet und bis in die kleinsten Verästelungen hinein leicht aufzuschneiden. Ihre Schleimhaut ist blass. Der Bronchialbaum ist in allen Abschnitten mit Eiter erfüllt. Milz (Gewicht 335 g) von mittlerer Konsistenz, starker Blutfüllung und deutlich hervortretenden Knötchen. Kultur: Lunge: Influenzabazillus positiv. — Mikroskopisch ergeben Abstriche verschiedener kleiner Bronchien sehr zahlreiche in Gruppen liegende typische Influenzabazillen bei fast völligem Fehlen von Kokken. Kehldeckel mit Stimmlippengeschwür wiesen vorwiegend sehr zahlreiche Pneumokokken auf. Histologisch bestand eine eitrig-eitrige Ausfüllung aller Bronchien, deren Epithel vielfach abgestossen war. Die ganze Wand war von Leukozyten durchsetzt, es fanden sich aber auch bereits Plasmazellen. Die angrenzenden Alveolen waren mit abgestossenen Epithelien und Leukozyten angefüllt, vereinzelt auch (peripher) mit Erythrozyten. Einzelne Alveolengruppen zeigten Ödem mit zelligen Beimengungen, andere Blähung. Die Influenzabazillen fanden sich in Häufchen, z. T. in Leukozyten eingeschlossen, reichlich in kleinen Bronchien, vereinzelt auch in angeschopten Alveolen. Diplokokken treten zurück, ohne ganz zu fehlen. In den hinteren Lungenabschnitten war die hämorrhagische Anfüllung der Alveolen und die Anschoppung deutlicher, namentlich im Umkreise eitrig einschmelzender Bronchialwandungen. Hier fanden sich reichlichst Staphylokokken neben Influenzabazillen.

Bei diesem ziemlich rasch und unkompliziert zum Tode führenden Influenzafall deckte also die nähere Untersuchung bereits jenes Eingreifen pathogener Kokken auf, welches die epidemischen Fälle im allgemeinen kennzeichnet. Huntoon und Hannum (24) zeigten in entsprechenden Tierversuchen, dass infolge der Behandlung mit Influenzabazillen-Toxin spontane Strepto- und Pneumokokken-Pneumonien auftreten. Ganz ähnlich schliesst auch Janagisawa (25) aus Versuchen an weissen Mäusen, dass bei der menschlichen Pneumonie zuerst der Influenza-Bazillus die Luftwege befällt und dann die Pathogenität allfällig eindringender Kokken erheblich steigert. Dietrich (26) hat in treffender Weise von der Pioniertätigkeit des Influenza-Bazillus gesprochen. Es ist hier noch nicht der Ort, diesen Vorgang in alle Einzelheiten zu verfolgen. Es fehlt auch noch zu sehr an geeigneten Unterlagen. Immerhin möchten wir zur Erläuterung der Wirkungsmöglichkeit des Influenza-Bazillus in der Richtung jener Prozesse, welche die letzte Pandemie auszeichnen, auf die Experimente von Mac Intosh (27) hinweisen. Er fand die Filtrate flüssiger Influenzabazillus-Kulturen in Mengen von 5 oder 6 ccm, zuweilen auch darunter, für Kaninchen hochtoxisch. Der Tod folgte der Injektion unmittelbar oder am nächsten Tage nach längerem Kollaps. Die Tiere wiesen subkutane Hämorrhagien und Lungenveränderungen auf, welche der Autor als charakteristisch bezeichnet. Beim Meerschweinchen betrug die durchschnittliche tödliche Dosis bei intravenöser Zufuhr 2—3, bei manchen Kulturen auch nur 0,5 ccm und weniger. Der deutlichste Befund bot sich dar, wenn der Tod 4—5 Stunden nach der Injektion eintrat. Unmittelbar nach ihr kam es zum Kollaps, Zusammenkauern des Tieres und Sträubung des Felles, dann senkt sich die Temperatur, schaumiger Schleim geht aus der Nase ab, es gibt etwas diarrhoischen Stuhl. Schon

jetzt sind die Organveränderungen intensiv, noch ausgesprochener 24 oder 48 Stunden nach der Einspritzung. Sie gleichen denen des Kaninchens, nur dass sie sie an Stärke noch übertreffen. Die Lungen sind gebläht, fallen nicht zusammen und zeigen oberflächlich eingesunkene, rote, neben emphysematösen Partien. Zuweilen sieht man deutlich hämorrhagische Abschnitte, die sich auf einen ganzen Lungenlappen ausdehnen können. Beim Einschneiden fließt blutig gefärbter schleimiger Schaum ab. Mikroskopisch handelt es sich um typische Bronchopneumonien mit Desquamation und geringer Leukozytenexsudation. Die Bronchialwände und das peribronchiale Gewebe sind infiltriert und zeigen ebenso wie einige Bronchiolen Blutungen; ausserdem weisen die Nebennieren Ödem und Blutungen auf, die Nieren Parenchymdegeneration bis zur Epithelnekrose. Wenn auch die Einführung des Toxins mit relativ grossen Mengen different wirkender Medien in den Kreislauf es zunächst nicht ermöglicht, die beobachteten Veränderungen lediglich dem Influenzabazillus-Toxin zuzuschreiben, so wurden sie auch nicht durch entsprechende Kulturfiltrate von Strepto- oder Pneumokokken erreicht. Man müsste also aus diesen Versuchen immerhin folgern, dass in dieser Versuchsanordnung dem Influenzabazillus eine toxische Wirkung zukommt, die, abgesehen von einer schweren Kreislaufschädigung, neben einer allgemeinen Neigung zu Blutungen in der Lunge, zu herdweise auftretenden Entzündungen z. T. hämorrhagischen Charakters führt. Immerhin wird es um so nötiger sein, diesen Experimenten nachzugehen, als sie gewisse Probleme pathogenetischer Art klären könnten. Darauf werden wir bei der Frage der Entstehung der Lungenherde beim Menschen sowie anlässlich der Hirnpurpura zu sprechen kommen müssen. Es liegt natürlich sehr nahe, durch die beschriebenen perakuten Wirkungen massiver Toxindosen beim Tier gewisse allgemeine Züge der menschlichen Erkrankung zu erläutern, welche ebenso sehr klinisches wie pathologisch anatomisches Interesse besitzen. Dies ist zunächst die hochtoxische Allgemeinwirkung mit daraus hervorgehender Kreislaufstörung, die im Zusammenhang mit der Gefässpathologie zu besprechen ist. Sie muss auch den Pathologen oft genug ernsthaft beschäftigen, wenn er vor die undankbare Aufgabe gestellt ist, aus dem nur anatomisch zugänglichen Substrat auf die Todesursache Schlüsse zu ziehen.

Da uns aber die Vorstellung von den pathogenen Potenzen des Influenzabazillus als Leitmotiv für die Darstellung der gesamten pathologischen, durch ihn hervorgerufenen Phänomene dienen kann, so sei von den zahlreichen, mehr oder minder eingehenden Äusserungen klinischer Forscher hier bereits neben die Mac Intoshschen Versuche die Angabe von Lichtwitz (28) gesetzt, der zufolge die bei Grippe

wirksamen Toxine als Kapillargifte anzusprechen sind. Er schliesst dies aus dem sehr häufig beobachteten Kapillarpuls bei Grippe, welcher sich in 33% bei Kranken mit Pneumonie und in 20% bei solchen ohne klinisch nachweisbare Lungenherde, also nicht in notwendiger Verknüpfung mit diesen, fand. In engem Zusammenhang hiermit stehen wohl die beim Tier wie beim Menschen so häufig und weit verbreitet nachweisbaren Blutungen. In der klinischen Literatur finden sich auch diesmal nicht wenige Beobachtungen über gehäuftes Nasenbluten [z. B. Alexander (29), Glas (30), Réthi (31)], obwohl auch hierin die einzelnen Beobachter nicht Gleiches melden. Niemann und Foth (32) berichten über einen hartnäckigen, blutig-serösen Schnupfen bei Säuglingen, der den Verdacht der Nasendiphtherie wachrief. Es wurden jedoch bei diesen epidemiologisch einwandfreien Fällen keine Diphtheriebazillen gefunden. Aber es kann auch an den verschiedensten anderen Stellen zu bald schwächeren, bald stärkeren Blutungen kommen. Korach (33) hat darauf hingewiesen, dass bei dieser Epidemie das Auftreten von Blutungen viel häufiger und in viel grösserem Umfang zu verzeichnen ist, als bei dem Seuchengang von 1889/90. Von pathologischer Seite ist in weitestem Umfang auf das Vorkommen von Hämorrhagien hingewiesen worden. So sah Wiesner (34) häufig Blutungen im Unterhautfettgewebe, linsen- bis handtellergrösse Fettgewebsblutungen, Petechien in serösen Schleimhäuten und auch hämorrhagische Ergüsse der Körperhöhlen. Dazu gesellen sich dann noch gleichwertige Prozesse, die bei den Organen abgehandelt werden. Lesné (35) betont, dass Nasenbluten und Metrorrhagie so häufig zu Beginn der Krankheit getroffen würden, dass sie symptomatologisch verwertbar wären. Er führt diese Blutungen auf die vasodilatatorische Wirkung der Influenzabazillustoxine zurück. Dafür jedenfalls, dass Blutdrucksenkung und Blutextravasate pathogenetisch zusammenhängen, sprechen auch Beobachtungen von Korach, betreffend „foudroyante Blutungen (Nasen-, Lungen-, Magen-, Darm-, Gebärmutter), welche unter hyperpyretischen Temperaturen suffokatorisch mit einer rapiden Blutdrucksenkung innerhalb weniger Stunden den Tod herbeiführten.“ Auch Glaus und Fritzsche (36) betonen, dass die meisten Fälle ihres Materials durch Hämorrhagien gekennzeichnet waren, so dass diesen auch nach ihrer Meinung eine für die Diagnose-Influenza geradezu pathognomische Bedeutung zukäme. Sie berichten über eine perakut innerhalb 12 Stunden zum Tode führende Erkrankung bei einem 25jährigen gesunden Mädchen, wo sie in der Lunge ausser multiplen, lobulären Hämorrhagien überhaupt keinen pathologischen Befund erheben konnten. Über wesentlich gleiche Beobachtungen ist noch von verschiedenen Autoren [Oberndorfer (37), Strassmann (38),

Koopmann (39)] berichtet worden. Koopmann schliesst daraus, dass sich die Krankheit in den Lungen durch multiple hämorrhagische, lobuläre Prozesse einleitet.

Somit haben wir zwei hervorstechende pathogene Eigenschaften des Influenzabazillus kennen gelernt, die sich nicht nur aus der Beobachtung der natürlich gegebenen Ablaufsformen der Krankheit abstrahieren lassen, sondern sich auch experimentell darstellen lassen, wobei der Nachweis gelang, dass sie nicht an die lebenden Bakterien gebunden sind, sondern durch deren Stoffwechsel, durch den Zerfall ihrer Leibessubstanz, in die flüssigen Nährmedien übergehen. Daraus lässt sich eine gewisse Fern- oder Stoffwechselwirkung der Influenzabazillen im Wirtskörper ableiten, die, wie wir sehen werden, sowohl klinisch als pathologisch-anatomisch als gut begründet erscheint, wenn auch der Infektionsverlauf den Influenzabazillus ziemlich weit im Körper herumführen kann, wie schon Levinthal ausgeführt hat.

Wir gehen nunmehr an die systematische Besprechung der pathologischen Anatomie der Influenza, wobei wir uns der Anschaulichkeit halber an den Weg halten müssen, den sie symptomatisch zumeist an Kranken durchläuft.

In den ersten Seuchengängen dieser Epidemie wurde das klinische Bild praktisch fast ausschliesslich beherrscht von dem deszendierenden Katarrh der Luftwege. Bindehautkatarrh und Schnupfen brauchen dabei, wie die Erfahrungen des Jahres 1918 gelehrt haben, gar nicht immer deutlich hervorzutreten. Immerhin erwähnen Hoffmann und Keuper (40), dass an der Düsseldorfer Klinik Konjunktivitis und katarrhalische Erscheinungen der Mundhöhle selten fehlten. Sie berichten ohne nähere Angaben über einen Fall von Konjunktivalblutungen. Hierfür dürfte allerdings, wie der naheliegende Vergleich des Keuchhustens lehrt, auch der Krampfhusten bei Influenza in Verbindung mit der Blutungsneigung verantwortlich zu machen sein; wir selbst hatten zweimal die gleiche Beobachtung an der Leiche machen können. v. Bergmann (41) verweist darauf, dass in Frankreich das Wort für Keuchhusten — *coqueluche* — ursprünglich für die Hustenanfälle einer Influenzaepidemie angewandt wurde. Er berichtet über eine Patientin, „die versichert, es wäre doch kein Keuchhusten im Dorfe, und dabei hat sie Hustenanfälle mit Erstickungszuständen und Brechen, wie die Erwachsene selten in dieser Intensität bei Pertussis erlebt.“ Prein (42) betont, dass klinisch in dieser Epidemie Koryza nicht sonderlich hervortrat. Gerber (43), der in seinem Beobachtungskreis die später noch ausführlich zu behandelnden fibrinösen Entzündungen häufig zu Gesicht bekam, beschreibt eine *Rhinitis fibrinosa grippalis*, die besonders bei Kindern häufig und schwer zu sein schien. Wenn also im ganzen

eine Rhinitis nicht sehr ausgesprochen ist, kann dennoch dadurch, dass die Entzündung der Schleimhaut weiter auf die Nebenhöhlen übergreift, eine pathologisch-anatomisch feststellbare Erkrankung derselben gesetzt werden, die insofern für Influenza charakteristisch genannt werden kann, als sie einen überaus häufigen Befund darstellt. Gerber kommt die komplikatorische Beteiligung der Nebenhöhlen der Nase in gleicher Frequenz wie bei der Grippe bei keiner anderen Infektionskrankheit zur Beobachtung. „Unter 210 Fällen von Stirnhöhlenkomplikationen mit sicherer Angabe der Ätiologie fand sich notiert: „Schnupfen“ in 91 Fällen, „Influenza“ in 61 Fällen, alle übrigen akuten und chronischen Infektionskrankheiten zusammen nur in 58 Fällen. Die Grippe überwiegt also — vom Schnupfen abgesehen — mit 29% alle übrigen Krankheiten zusammengenommen, und ihr Prozentsatz wird noch grösser sein, da wahrscheinlich sehr oft der angegebene „Schnupfen“ ein Influenzaschnupfen gewesen ist. Jeder Influenzaepidemie folgt eine erhebliche Steigerung namentlich der Stirn- und Kieferhöhlenentzündung und Eiterungen auf dem Fusse. Wer die Ätiologie der Nebenhöhlenerkrankungen festzustellen sucht, wird finden, dass die Influenza sie geradezu beherrscht. Wenn Gerber darauf hinweist, dass nicht selten alle charakteristischen Symptome bei bestehender Eiterung fehlen, so versteht man ohne weiteres, dass die Sektion noch mehr Fälle aufzudecken vermag, als im Leben diagnostiziert worden sind. Vor allen Dingen geht dies aus den sehr eingehenden Untersuchungen von E. Fraenkel (44) hervor, welcher die Kenntnisse von diesen Dingen durch seine Untersuchungen aus dem Jahre 1896 begründet hat. Von 60 genau untersuchten Influenzafällen erwiesen sich jetzt nur 16 in bezug auf die Nebenhöhlen als intakt. In anderen Worten: in rund 75% der untersuchten Grippefälle bestand eine Erkrankung der Nasennebenhöhle. In erster Linie war stets die Keilbeinhöhle erkrankt, 12mal für sich, 15mal mit einer oder beiden Highmorshöhlen zusammen und 8mal unter Mitbeteiligung der Stirn- und Highmorshöhlen. 8mal waren diese isoliert erkrankt, die Stirnhöhle dagegen nur einmal. Gegenüber Dietrich (45), der bei frischen Fällen (gemeint sind die akut, d. h. die nach kürzester Zeit zu Tode kommenden) eine Erkrankung der Nebenhöhlen vermisste, fand sie Fraenkel bereits bei solchen, die innerhalb der ersten 5 Tage verstarben. Es handelt sich nach Fraenkel und exsudative Vorgänge, vorwiegend hämorrhagischer Natur. Neben frisch blutigen Ergüssen gelangen solche von gelbbrauner oder rostfarbener Beschaffenheit zur Beobachtung, die eine vorausgegangene blutige Beimengung erschliessen lassen. Fast ebenso oft wie die hämorrhagischen fanden sich rein eitrig-eitrige Ergüsse, viel seltener seröse. Nur vereinzelt bestand in den Nebenhöhlen schleimiger Inhalt. Es können jedoch Flüssigkeitsansammlungen in den erkrankten Neben-

höhlen völlig fehlen. Der Schleimhautüberzug zeigt dann ein wechselnd starkes Ödem, das in einigen Fällen Fraenkels als schwappend bezeichnet werden konnte. „Es ist entweder rein glasig-sulzig oder von hämorrhagischem Charakter, und zwar beobachtet man entweder kleinfleckige Extravasate, von denen der Überzug geradezu übersät sein kann, oder es handelt sich um eine mehr diffus-hämorrhagische Durchsetzung, so dass man von einem mehr oder weniger hämorrhagischen Ödem sprechen kann.“

Diesen Schleimhautveränderungen entsprechen auch die geschilderten Exsudate. Von 35 erkrankten Keilbeinhöhlen zeigten 13 in verschiedenen Graden das geschilderte Schleimhautödem. In den Kieferhöhlen dagegen überwogen durchaus die Ergüsse, während die Stirnhöhlenauskleidung in 5 unter 9 Erkrankungen bald fleckige, bald diffus-hämorrhagische Infiltration aufwies. Fraenkel wies in 22 Fällen den Influenzabazillus nach, darunter 5mal in Reinkultur, sonst vergesellschaftet mit pyogenen Kokken, in selteneren Fällen ausserdem mit Friedländerbazillen, einmal mit *Proteus vulgaris*. Mit Recht weist Fraenkel darauf hin, dass die 5 Fälle seiner Influenzainfektion die Bedeutung des Influenzabazillus für die vorliegenden Veränderungen überzeugend dartun. Von drei in diesem Sinne erkrankten Keilbeinhöhlen zeigten zwei bemerkenswerterweise ein hämorrhagisches, resp. schwappend-glasiges Ödem der Auskleidung. Bei der 3. schien diese vollkommen unversehrt. Entsprechend waren die Ergüsse einmal blutig, einmal eitrig und einmal lag ein rein schleimiger Belag vor. In gleicher Weise bestand in der einen rein mit Influenzabazillen infizierten Stirnhöhle eine eitrig-hämorrhagische Entzündung, in der anderen ein rein eitriges Erguss bei unverändertem Überzug.

Blake und Cecil (45a) beobachteten bei der experimentellen Influenzainfektion, die bei Affen durch Einträufung von Influenzabazillen in die Nasen- und Mundschleimhaut erzeugt wurde, in 5 von 12 Fällen eine Entzündung der Nasennebenhöhlen. Sie enthielten eitriges Exsudat, die Schleimhaut war hyperämisch und ödematös. Influenzabazillen fanden sich 2mal in Reinkultur, 3mal in überwiegender Menge.

Es ergibt sich hieraus, dass der Influenzabazillus in den mit Schleimhaut ausgekleideten Höhlen, wie die Nasenhöhlen sie darstellen, sowohl rein hämorrhagische als auch reineitriges Exsudate erzeugen kann, eine Erfahrung, die wir von der Ansiedlung dieses Bazillus auch in anderen Geweben her kennen, und die, wie für den Influenzabazillus, auch für eine ganze Reihe anderer Bakterienarten gilt“ (Eugen Fraenkel). Gerade in dieser Beziehung haben die systematisch betriebenen bakteriologischen Untersuchungen den erwünschten Aufschluss gebracht, denn sie haben uns darüber belehrt,

dass ein und derselbe Mikroorganismus bald zur Bildung eines serösen, bald eines serös-eitrigen, bald endlich eines rein eitrigen Ergusses führen kann, ohne dass uns die Bedingungen, warum das eine oder andere Ereignis eintritt, auch nur annähernd bekannt wären [Fraenkel (46) 1896, p. 85]. Wir begegnen hier zum ersten Male einer rein pyogenen Wirkung des Influenzabazillus bzw. einer Eiterung als Folge reiner Influenzabazilleninfektion. Wir müssen in diesem Zusammenhange der Untersuchungen von Perez (47) aus den Jahren 1901—1903 gedenken, die in umfassender Weise, auf reichste klinisch-pathologisch-anatomische Kasuistik gestützt, auch die mannigfach verschiedene entzündungserregende Wirkung des Influenzabazillus hervorgehoben haben. Perez begründet in zahlreichen Experimenten, dass der Influenzabazillus eine einfach-katarrhalische oder seröse, sowie eine eitrige, nach seiner Meinung jedoch niemals eine fibrinöse Entzündung hervorrufen kann. Jedenfalls gelang es Perez wohl zuerst, durch Injektion lebender Influenzabakterienkulturen unter gleichzeitiger Anwendung gewebsschädigender Mittel den Nachweis ihrer eitererregenden Wirksamkeit zu führen, und damit „die mehr oder weniger auf schwankender Basis stehenden Annahmen von Bakteriensymbiosen, oder von einfach zufälligem Zusammentreffen verschiedener Erkrankungen, durch ein einheitliches ätiologisches Moment zu ersetzen“. Schon dieser Autor schält in treffender Weise die 3 charakteristischen Merkmale der Influenzabazillenerkrankung heraus, die wir nunmehr unsererseits hervorgehoben haben: ihren toxischen, phlogistischen und hämorrhagischen Charakter.

Wenn die von Perez angewandte Methodik, durch Gewebsalteration am Ort der gewünschten Bakterienwirkung Fallen zu schaffen für anderswo gesetzte Depotinjektionen, auch Verhältnisse bewirkt, die nicht ohne weiteres und für alle Einzelfälle den Bedingungen und Abläufen der „normalen“ Infektion zu vergleichen sind, — jedenfalls ergeben diese wichtigen Untersuchungen uns für die Beurteilung des Seuchenmaterials den Hinweis auf die Bedeutung, die jedem locus minoris resistentiae für den Ablauf der Influenzainfektion zukommt. Besonders bei den kardialen und zerebralen Alterationen müssen wir hierauf zurückkommen. Hier, und vielleicht nur hier, lässt sich der Dispositionsbegriff klar umschreiben.

Die Untersuchungen Fraenkels sind an sehr grossem Material von Prym (48) erweitert worden. In 71 von 92 untersuchten Keilbeinhöhlen fanden sich Veränderungen von leichter Rötung bis zu völliger Vereiterung. Prym fand also in völliger Übereinstimmung mit den Fraenkelschen Angaben Nebenhöhlenerkrankungen besonders der Keil-

beinhöhle in rund 77% seiner Grippefälle. Auch er stellte vorwiegend exsudative Vorgänge fest. Es überwog jedoch eine eitrige, bzw. schleimig-eitrige Absonderung. Von seinen (4) Fällen, die einen positiven Influenzabazillenbefund ergaben, zeigten drei schleimig-eitrigen, 1 Fall nur wässrig-bräunlichen Inhalt. Wieder fanden sich schon in den ersten Krankheitstagen sehr deutliche Veränderungen, beginnende Eiterung bereits am 4. Tage. In Übereinstimmung mit den Angaben Fraenkels fand Prym zuweilen aber auch die Keilbeinhöhlen am 17. bis 18. Krankheitstag normal.

Auch die Mundhöhle und der Rachen sind nach den Angaben klinischer Forscher nicht selten von vornherein beteiligt. Wir begegnen sehr häufig den Schilderungen, die Zunge sei belegt [Hoffmann und Keuper [49]]. Nach Alexander (50) zeigen sich an ihr vom 3. Tage an in 82% der Fälle an der Spitze und an den Rändern des vorderen Drittels reichlich kleine rote Pünktchen, also geschwellte hyperämische Papillae fungiformes. Am Zungenrunde sind die Follikel häufig geschwollen, jedoch ist namentlich dieser Befund bei der erfahrungsgemäss grossen Schwierigkeit objektiver Einschätzung der Veränderungen dieser physiologisch so schwankenden Organe auf dem Sektionstisch nur schwer voll zu bewerten. Da also einerseits, wie Lubarsch seit langem betont, die lymphatischen Gebilde des Digestionstraktus physiologisch zyklischen Schwankungen, d. h. An- und Abschwellungen, unterworfen sind, und da weiter Hyperämie und akute zellige Hyperplasien der Lymphknoten im Bereiche der infizierten Schleimhäute von verschiedenen Untersuchern [Marchand (51), Wegelin (52) u. a.] betont worden sind, so haben sich die Mehrzahl der Pathologen der Anschauung Oberndorfers (53) von der Häufigkeit des Status thymico-lymphaticus bei Grippe nicht angeschlossen. Auch Henke (54) weist soeben auf die Notwendigkeit hin, schärfer sog. lymphatische Zustandsbilder gegen einfach entzündliche Prozesse abzugrenzen. Ganz ähnlich wie Lubarsch kommt Loewenthal (55) auf Grund von Feldbeobachtungen zu dem Schlusse, dass der „Status thymico-lymphaticus nur als Ausdruck des Todes aus voller Gesundheit heraus“ aufzufassen sei. Das entspricht auch ganz den Erfahrungen, die wir an der Dietrichschen Prosektur sammeln konnten¹⁾.

¹⁾ Es ist von besonderem Interesse hinsichtlich der Schwierigkeit, vielleicht Unmöglichkeit, aus den von Oberndorfer angewandten Gesichtspunkten einen Status lymphaticus zu konstruieren, auf eine entsprechende Ausführung v. Neussers (56) zu verweisen. „Die Diagnose des Status lymphaticus ist selbst in solchen Fällen, welche der anatomischen Definition Paltauf's vollkommen entsprechen, für den Kliniker immer noch ausserordentlich schwierig, denn die Vergrösserung der Tonsillen kann auch durch andere Prozesse bedingt sein, ebenso die der Zungenfollikel, deren

In einem hohen Prozentsatz (70%) seines Obduktionsmaterials fand Miloslavich (57) neben der regionären Lymphdrüenschwellung Hyperämie und entzündliche Reaktion der **Tonsillen**. Wie auch Hoffmann und Keuper (58) und andere sah er eitrige Entzündungen und Abszessbildung (siehe auch Versé (59), Prein (60). Auf den Tonsillen gelang ihm auch der Nachweis des Influenzabazillus. Die Affektion der Tonsillen, welche in typischer Form [Steinthal (61)] durch kleine gelbe Pfröpfchen auf gerötetem Grunde gekennzeichnet ist und sich von den gewöhnlichen Formen der Angina unterscheiden soll — andere Forscher geben dies nicht zu —, überdauert nach Miloslavich zuweilen die anderen entzündlichen Erscheinungen. Wieder in Übereinstimmung mit nicht wenigen klinischen Angaben (u. a. Réthi (62)) fand dann der gleiche Autor am Entzündungsprozess neben dem gesamten Waldeyer'schen Rachenring die Pharynxschleimhaut (in 52% der Fälle) beteiligt [so auch Lubarsch (63), Erdheim (64) u. a.]. Er beschreibt Schwellung und Ödem von Uvula und Epiglottis, Rötung, Trübung und Ekchymosierung der Gaumenbögen. Dementsprechend sah Alexander (65) überaus häufig am Lebenden neben einer starken livid-roten Verfärbung und Schwellung der Uvula und der Gaumenbögen eine kirschrote Färbung des weichen Gaumens. In diesem Bereich kam es zu punktförmigen Erhöhungen, welche sich zu kleinen Petechien entwickelten. Dieses Erythem, lose verbunden mit frieselartigen Eruptionen am Gaumen wird auch von Citron (66) erwähnt. Nach ihm haben Montfort und Fortineau bereits 1908 dieses Phänomen gesehen und in den Bläschen Influenzabazillen nachgewiesen.

Wir selbst sahen zuweilen tiefe Rötung der Pharyngealschleimhaut, die am Anfange des Ösophagus, in Kehlkopfhöhe, in scharfer linienhafter Begrenzung aufhörte. Meyer und Bernhardt (67) beschreiben eine umschriebene phlegmonöse Entzündung im retropharyngealen Gewebe, „ohne dass bei der Atrophie die Schleimhaut des Rachens stärkere entzündliche Veränderungen aufwies“.

richtige Beurteilung auf der sukkulenten Schleimhaut des Lebenden schwieriger ist als an der Leiche“. — „In gleicher Weise ist die Beurteilung der Hyperplasie der bronchialen, noch mehr aber der mediastinalen und mesenterialen Drüsen, so leicht sie für den Anatomen ist, für den Kliniker fast unmöglich“. — „Die Hyperplasie der dem Arzt zugänglichen Drüsen, wie z. B. der Hals-, Achsel- und Inguinaldrüsen ist zwar ein wichtiger Befund, aber auch dieser lässt eine verschiedene Deutung zu. Deshalb ist der Arzt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle darauf angewiesen, sein Augenmerk auf die den Status lymphaticus in der Regel begleitenden (!) Befunde zu richten. Letztere beziehen sich aber hauptsächlich auf die Hypoplasie des Gefäßsystems und der Genitalien, sowie auf die Häufigkeit des Status lymphaticus bei bestimmten Krankheiten, wie z. B. Morbus Addisoni und Morbus Basedowi“.

(v. Neussers ausgewählte Kapitel der klinischen Symptomatologie und Diagnostik. 4. Heft. Zur Diagnose des Status thymico-lymphaticus. Wien 1911. p. 201).

Auch Prein (67a) beschreibt entzündliche Schwellung der Gaumenmandeln, die dreimal Abszesse aufwiesen. Die Zunge der Fälle war häufig schmutzig belegt, auch borkig und rissig. In diesen zuletzt genannten Veränderungen werden wir in erster Linie, ganz ähnlich wie beim Typhösen, unspezifische Äusserungen schwerer Krankheit überhaupt bei nicht ausreichender Pflege, erblicken. Am Pharynx sah Prein fast durchweg dunkelblaurote Verfärbung, welche sich am Arcus pharyngopalatinus unter der Zungenwurzel ziemlich scharf abgrenzte. Er führt später noch zu erwähnende Ödeme der aryepiglottischen Falten und des Vestibulum laryngis auf eitrige Entzündungen besonders der Tonsillen zurück. Borst (68), Goldschmid (69) und Prym (70) beschreiben als ganz vereinzelte Befunde eine pseudomembranöse Pharyngitis. In ganz seltenen Fällen kann sich diese Veränderung auch eine Strecke weit auf den Ösophagus fortsetzen. Miloslavich und Prym fanden auch zuweilen Veränderungen am Zäpfchen (Rötung und Ödem). Als anscheinend sehr seltene Veränderung teilt F. Reiche (71) (in 4 Fällen bei 669 klinisch verfolgten Patienten) ovale, bohngrosse Gaumenbögenulzerationen mit, „wie sie für Typhus (Curschman, Duguet, E. Fraenkel, Schäfer) charakteristisch sind — Trouilleur sah sie hier in 18%, Blum in 20% seiner Fälle — und vereinzelt bei Tuberkulosen gefunden wurden“. Schliesslich beschreibt Gerber (72) einen Krankheitsfall, der in lehrreicher Weise zeigt, wie hoch herauf die fibrinösen Entzündungen bei Grippe reichen können, welche Gerber vom laryngologischen Standpunkt aus als besonders kennzeichnend für die Grippeepidemie von 1918 ansieht. „Ein junges Mädchen von 18 Jahren, das vor 5 Tagen mit Frost und hohem Fieber, Müdigkeit und Abgespanntheit erkrankte, bekam dann so starke Halsschmerzen, dass es schliesslich nichts Festes essen konnte. Die Besichtigung der Mundrachenhöhle zeigte eine starke Injektion des Segels, besonders des Zäpfchens und über dessen Wurzel, schräg nach rechts gestellt, eine gelbliche, ovale, scharfrandige Auflagerung von 1 : 1½ cm Durchmesser von mehr aphtösem als diphtherischem Aussehen. Die laryngoskopische Untersuchung ergab eine starke Injektion der gesamten Kehlkopfschleimhaut. Auf dem rechten Zungenbande nach der Epiglottis zu wiederum eine fibrinöse Auflagerung genau derselben Art wie die des Segels, eine dritte subglottisch an der vorderen Trachealwand.“

Versé (72a) beobachtete Anfang 1920 kurz aufeinanderfolgend 5 Fälle schwerer nekrotisierender Entzündung von Tonsillen, Pharynx und Larynx. Primär schienen in allen Fällen die Mandeln erkrankt, auch in 3 Fällen, welche ausgezeichnet waren durch „imposante Veränderungen des Pharynx und des Larynx, welche in dieser Grossartig-

keit wohl kaum je beobachtet worden sind.“ Mikroskopisch fanden sich in den Lakunen der Tonsillen kleine Nekrosen, von denen aus die Streptokokken in das lymphatische Gewebe der Umgebung ausgewandert waren. Die eitrige Reaktion war auffallend gering. Dem Vordringen der Keime schienen keine Schranken zu entstehen, so dass man den Eindruck einer hochgradigen Resistenzminderung des Gewebes erhielt.“ Offenbar setzt die initiale Influenzaerkrankung die Reaktionsfähigkeit des Organismus in weitem Masse herab und öffnet dadurch der sekundären Mischinfektion Tür und Tor. Der vorangehende Grippeinfekt bildet den Anlass für die plötzlich auftretende Häufung dieser Fälle von schwerster nekrotisierender Angina mit ihren Folgeerscheinungen, was um so mehr überrascht, als diese Komplikation bei der ungleich heftigeren Epidemie im Winter 1918/19 ganz vermisst wurde.

Die Nekrosen des Pharynx zeigten in ihrer ausgeprägtesten Form eine eigenartige landkartenartige Ausbreitung, „die durchaus an die landkartenartig begrenzten, infarktartigen Nekrosen der Lunge und Pleura bei den Streptokokkenmischinfektionen, welche in der Epidemie von 1918/19 so sehr in den Vordergrund getreten sind, erinnerten.“ Mikroskopisch zeigten sich Mukosa, Submukosa und innere Muskelschichten von Streptokokken durchsetzt, so dass nach Gramfärbung schon bei schwacher Vergrößerung das Gewebe blau erschien. Eitrige Infiltration zeigte sich nur in den Randabschnitten. In den Venen fand sich eine Thrombose.

Dieser Beschreibung und Wertung pathologischer Veränderungen im Gebiet der Schleimhaut der Mundhöhle steht anscheinend die Erfahrung und Anschauung anderer Pathologen gegenüber. Dietrich (73) sah weder an den Tonsillen noch am lymphatischen Rachenring eine Reaktion, Goldschmid (74) unter 85 Fällen nur einmal Hyperplasie der Mandeln, ähnlich Prym (75). Wegelin (76) deutet die oft beobachtete dunkle Rötung von Mandeln, Gaumen und Rachenwand als Stauungserscheinungen, da sie besonders deutlich sei, wenn auch das Gesicht Zyanose zeigt. Wir möchten ihm auf Grund unserer eigenen Beobachtung, wenigstens für manche Fälle, insofern beipflichten, als wir uns häufig davon überzeugen konnten, dass sogar sichere Enantheme an der Leiche verschwinden und andererseits die meisten Autoren in ihrer Schilderung keine Rücksicht darauf nehmen, mit welchen anderen Veränderungen besonders von seiten der Lungen diese Rachenbefunde einhergehen. Allerdings wäre diese Rücksicht insofern von geringerem Belang, als ja sowohl der toxische Vasomotorentod wie auch der Erstickungstod des Pneumonikers unter Zyanose zum Tode führen. Es erschwert eben die Sachlage sehr, dass ganz eindeutige Veränderungen der Mundhöhle an der Leiche oft wenig deutlich sind, während Folge-

erscheinungen der agonalen Störungen unter Umständen für spezifische Ausdrucksformen der Krankheit gelten können. Trotz alledem möchten wir die positiven Befunde nicht a limine abweisen, sondern nur eine gewisse Vorsicht in der Beurteilung walten lassen, zumal, wenn wir sehen, dass manche Autoren [Oberndorfer (77), Brasch (78)] die (makroskopisch festgestellten) Tonsillenveränderung als Eintrittspforten des Virus, gewissermassen als Primäraffekt ansehen.

Soweit geht auch Miloslavich (79) keinesfalls, obwohl er die konstantesten Befunde erhebt. Flusser (80), der diesen Verhältnissen besondere Aufmerksamkeit zugewandt hat, konnte weder am Lebenden noch an der Leiche entzündliche Veränderungen des lymphatischen Rachenrings häufiger als sonst beobachten. So lehnen er, Goldschmid (81), Borst (82) u. a. die Hypothese von den lymphatischen Apparaten der Mundhöhle als Eintrittspforte des Virus ab. Sie widerspricht auch unseres Erachtens allem, was wir über den Gang der Infektion im Körper kennen. Aber wir möchten auch hier durchaus davor warnen, in den entgegengesetzten Fehler zu verfallen. An der entzündlichen Affektion dieses Gebietes kann gar nicht gezweifelt werden, da wir ganz ähnlich wie wir bei der Nase geschildert haben, sehen, dass die Entzündung vom Rachen durch die Ohrtrompete in das Mittelohr kriecht. Wir halten also fest: es kommt im Verlauf der Influenza ihrer aerogenen Entstehung gemäss zu einer mehr oder minder ausgesprochenen entzündlichen Reaktion im Gebiete der Mundhöhle. Sie spielt aber klinisch eine grössere Rolle als pathologisch-anatomisch; denn sowohl die makroskopischen wie die mikroskopischen Veränderungen sind oft wenig ausgesprochen und ihrem Charakter nach mehrdeutig, zumal da schon normalerweise an der Schleimhaut dieser Gebiete wie am lymphatischen Rachenring Prozesse ablaufen, deren mikroskopische Fixierung zu Verwechslungen mit den Bildern echt entzündlicher Vorgänge bei nicht sehr grosser Erfahrung Veranlassung geben kann.

Wie nicht wenige andere schwere Infektionskrankheiten kann auch die Influenza teils durch Störungen der nervösen Reizgebung, teils durch Verlegung der Nasenatmung und hachelnde Mundinspiration zur Austrocknung der Mundhöhle führen. Dadurch können wiederum sekundäre Störungen ausgelöst werden, die in ihren stärksten Graden z. B. als Entzündungen und Abszessbildungen der Speicheldrüsen, besonders als Parotitis erscheinen. Geringfügige Alterationen sind zweifellos viel häufiger, als wir im allgemeinen wissen. Immerhin ist auch hier bei der Beurteilung mikroskopischer Präparate im Auge zu behalten, dass lymphoide Infiltrate in den Speicheldrüsen einen so häufigen

Befund ausmachen, dass man aus ihnen nicht etwa auf eine Entzündung des Parenchyms schliessen darf:

Prym (83) untersuchte in 88 Fällen das **Ohr** und fand 28mal Veränderungen vor, darunter 26mal akute von leichter Rötung der Schleimhaut und des Trommelfells bis zur Vereiterung. „15mal war die Erkrankung einseitig, 11mal doppelseitig; 19mal fand sich Eiter, davon 5mal auch in den Warzenzellen; 4mal seröses Exsudat, davon einmal ausschliesslich in den Warzenzellen; 3mal eine Rötung oder Injektion der Schleimhaut, beziehungsweise des Trommelfells. Hämorrhagisches Exsudat wurde nicht beobachtet.“ Im wesentlichen entsprechen diese Befunde im Mittelohr denen der Keilbeinhöhle. Ätiologisch konnte am Prymschen Material nichts Sicheres ausgemacht werden. Unzweifelhaft ist J. Fischer (84) im Recht, wenn er eine hämatogene Infektion des Mittelohrs ablehnt und als Regel eine per continuitatem erfolgende vom infizierten Rachenraum annimmt. Er schliesst auf Grund klinischer Untersuchungen auf eine Beteiligung des Gehörorgans am grippösen Prozess in über 60% der Fälle. Besonders in den Jahren 1918—19 gelangten schwere Erkrankungsformen zur Beobachtung, die sich nach Prognose und Verlauf ungünstiger gestalteten als die genuine Otitis. Die Eiterung war in der Regel intensiver, und es bestand häufiger Neigung zu Komplikationen in Form schwerer Knochenkrankungen, die innerhalb ganz kurzer Zeit auftraten. So ging es einem Patienten nach dreiwöchiger fieberhafter, mit grosser Schwäche verbundener Grippe mit vorwiegender Beteiligung des Respirationstraktus. Der sonst stets ohrgesunde Patient zeigte eine mit stürmischen Labyrinth-symptomen einhergehende linksseitige Mittelohrentzündung, wobei auch die in der Epidemie von 1889 als typisch für Influenza erkannte Myringitis bullosa nicht fehlte. Nach 7 Tagen erfolgte der Tod unter den Erscheinungen eitriger Meningitis. Von 67 eitrigem Mittelohrentzündungen bestand bei 14 eine Warzenfortsatzbeteiligung. Der Nachweis des Influenzabazillus gelang Fischer nicht. Er schreibt jedoch die Schwere der Erkrankung, vielleicht mit Recht, dem Grippevirus (das er allerdings in einem invisiblen Erreger sieht) zu. Stenger (85) trennt in sehr einleuchtender Weise eine akute Mittelohrerkrankung, die unmittelbar mit der Grippe oder doch sofort nach Ablauf der Allgemeinerscheinungen einsetzt, von einer sekundären Komplikations-erkrankung, welche sich längere Zeit (bis zu 3 Wochen) nach der Grippe einstellt, richtiger: aus einer sehr geringfügigen anfänglichen Krankheit entwickelt. Diese sekundäre Otitis wird auf Infektionen der Nasennebenhöhlen mit Pneumokokken, Streptokokken, Pseudodiphtheriebazillen zurückgeführt. Die primäre Otitis tritt sehr heftig mit Mastoid-schmerzen in die Erscheinung, ist aber trotzdem meist gutartig. „Man

hat den Eindruck, dass es sich um eine akute Schleimhauterkrankung der Gesamtmittelohrräume handelt, die trotz der lebhaften Krankheits-symptome gutartigen Charakters ist.“

Die bereits erwähnte Myringitis bullosa, die schon Politzer (86) in seinem Lehrbuch hervorhebt, ist wohl als entscheidend dafür anzusehen, dass hier Veränderungen vorliegen, die dem Influenza-Bazillus und nicht irgendwelchen banalen Eitererregern zuzuschreiben sind. Sie ist häufig gesehen worden (Schmuckert (87), Hirsch (88), Herzog (89) u. a.). Sie tritt nach Schwabach (90), der sie 1890 beschrieb, teils in Form vielfacher, stecknadel- bis erbsgrosser Ekchymosen, teils als hämorrhagische Blasen auf. Hirsch sah häufig neben ihr eine hämorrhagische Otitis externa und media, wobei das Exsudat der Paukenhöhle durch reichen Fibringehalt ausgezeichnet war. So ergänzen sich biop-tische und anatomische Befunde.

Es bliebe nur noch die Möglichkeit, die Entzündung des Trommelfells als Folgezustand einer Toxinämie oder aber als hämatogen entstandene Metastase aufzufassen. Gegen die erste Annahme spricht unzweifelhaft bereits die Statistik der Erkrankung. Wäre sie weiterhin nur eine besondere Form septisch-petechialer Blutung, so müsste man sie wohl auch bei unzweifelhaften Sepsisfällen, die ja gerade in letzter Zeit recht häufig aufgetreten sind, ab und an finden. Bestünde die Myringitis für sich, so müsste man wohl, wie dies Körner (91) in seinem Lehrbuch andeutet, eine Infektion auf dem Blutwege annehmen. Tatsächlich zeigen aber die Befunde von Fraenkel (92), dass in den schleimhautbekleideten Nebenhöhlen die Erkrankung ohne Erzeugung eines Ergusses ablaufen, sich lediglich auf die Auskleidung beschränken kann, eine Auffassung, die wir auch bei Stenger (93) aus klinischen Erwägungen vertreten fanden. Wenn also ein klinisch wahrnehmbares Extravasat in der Paukenhöhle, wie es Patrzeck (94) 1890 zuerst schilderte, bei Myringitis bullosa fehlt, so ist daraus kein Schluss auf die isolierte Erkrankung des Trommelfells gestattet. Wir selbst fanden übrigens, wie dies auch Fischer schildert, klinisch nicht erkannte, schleimig fadenziehende Ergüsse des Mittelohrs, die steril waren. Andere Autoren, Krassnig (95), Herzog (96), sahen in dieser Epidemie seltener derartige Komplikationen von Seiten des Gehörorgans, dagegen werden von allen Seiten Fälle von hochgradiger Schwerhörigkeit bei vollkommen negativem Trommelfellbefund berichtet. Nach Fischer setzte die Mehrzahl der Fälle (er sah 44) nach Ablauf der Grippe binnen 2—5 Tagen ein. Nur in 6 Fällen treten die Symptome bereits auf der Höhe des Fiebers auf, sie können aber auch erst viel später bemerkt werden. Dann können sowohl der Vestibularis wie der Cochlearis, aber auch beide befallen sein. Diese prognostisch meist günstigen Erkran-

kungen werden auf eine toxische Neuritis des achten Hirnnerven bezogen. Diejenigen Fälle, welche als Folgezustände einer Meningoenzephalitis aufzufassen sind, scheiden hier natürlich aus.

Es liegt somit unzweifelhaft am nächsten, die Myringitis, was sie auch oft genug ist, als eine Teilerscheinung einer lokalen Infektion des Ohres mit dem Influenza-Bazillus aufzufassen. Wenn es uns darauf ankam, sie gewissermassen als einen Beweis für das Bestehen einer Entzündung im Nasenrachenraum hinzustellen, so ist es beinahe selbstverständlich, dass in dieser Richtung vor allem die so überaus häufig berichtete Mischinfektion mit pyogenen Kokken usw. anzuführen ist. Für diese gilt ja, allgemein anerkannt, dass sie durch die Tube vom Rachen aus in die Paukenhöhle einwandern. Es ist vielleicht von Interesse, hier die Angabe Körners anzufügen, wonach sich in den Hippokratischen Schriften die Erwähnung einer sicher als Influenza zu deutenden Epidemie in Perinth findet, bei welcher Ohreiterungen als häufige Komplikationen bezeichnet werden. Natürlich kann auch in manchen Fällen eine hämatogene Infektion auf dem Boden einer vorhandenen lokalen Alteration aus irgendwelcher Ursache [Perez (97)] zustande kommen.

Für das Verständnis steriler Ergüsse im Ohrraum, wie für zahlreiche ähnliche Verhältnisse der noch weiterhin zu behandelnden Alterationen anderer Organe müssen wir des wohl zuerst von Wassermann bei der Pandemie von 1889 hervorgehobenen Umstandes eingedenk sein, dass der Influenzabazillus ganz plötzlich aus den Absonderungen verschwinden kann. Dabei handelt es sich nicht, wie in manchen anderen Fällen, im wesentlichen um Abtransport und Verlagerung in Lymphknoten usw., sondern um echten Zerfall, so dass an die Stelle einer Besserung des Allgemeinzustandes im Gegenteil toxische Symptome treten. Hier ist unseres Erachtens in sachlich einwandfreier Weise ein für die Pathogenese der Grippe sehr wichtiges Phänomen aufgedeckt, das mit unzutreffender Benennung und Begründung und ohne Kenntnis der älteren Literatur von A. W. Fischer in seinem viel genannten Aufsatz: „Warum sterben an der Grippemischinfektion gerade die kräftigsten Individuen?“ berührt worden ist. Wir kommen hierauf noch ausführlicher zu sprechen; einstweilen genügt uns die Feststellung der von Wassermann hervorgehobenen Tatsache zum Verständnis weiterhin zu behandelnder Befunde.

Wenn wir uns nunmehr den Veränderungen der **oberen Luftwege** im engeren Sinne zuwenden, so verdienen diese unsere besondere Aufmerksamkeit, weil sie, besonders in den ersten Seuchengängen der Epidemie sowohl klinisch wie anatomisch die Szene beherrschen. Wir können nicht umhin, hier dem Vorgange Stickers (98) zu folgen und

der weiteren Besprechung einige sehr treffende Ausführungen Leichtensterns voran zu schicken, mit denen auch Sticker seine Ausführungen über die katarrhalische Form der Grippe einleitet. „Es handelt sich bei der Influenza keinesfalls immer oder auch nur regelmässig um einen etwa vom Nasenrachenraum aus allmählich nach unten fortkriechenden Katarrh der Respirationsschleimhaut. Jeder Abschnitt derselben kann für sich allein primär erkranken, ohne dass andere Abschnitte mit ergriffen würden. Häufig ist es ein isolierter Nasenrachenkatarrh. Wir beobachten aber auch Fälle, wo ganz allein der Larynx mehr oder minder schwer erkrankte. Die Fälle, wo die Trachea und Hauptbronchien allein oder vorzugsweise ergriffen sind, zeigen mitunter dem Keuchbusten analoge Krampfhustenanfälle. Aber auch die Bronchien, Bronchiolen und Alveolen können primär und ausschliesslich erkranken. Es gibt insbesondere auch eine ganz akute primäre Influenzapneumonie, d. h. eine Influenza, welche sofort mit den Zeichen einer Pneumonie einsetzt.“ Ein Vergleich der Schilderungen von dieser Seuche mit unseren jetzigen Erfahrungen zeigt, dass diese Ausführungen Leichtensterns durchaus Gültigkeit haben. Gerade hier könnte nur eine anamnestisch und analysierend in alle Einzelheiten gehende Forschung in Verbindung mit sehr sorgfältigen bakteriologischen Untersuchungen das scheinbar Zufällige im Krankheitsverlauf und in der wechselnden Gewebsschädigung aufdecken. Daran fehlt es jedoch nicht nur, sondern wenn wir von einer noch nicht zur Ruhe gekommenen Diskussion über die gleiche Frage hinsichtlich der nervösen Komplikation absehen, so ist die Frage (wie eingangs bereits angedeutet wurde) nur selten gestellt und bisher unseres Wissens nicht in befriedigender Weise erledigt worden.

Wir erwähnten bereits, dass Prein (99) in 10% der von ihm untersuchten Fälle eine ödematöse Schwellung der aryepiglottischen Falten und der Mucosa des Vestibulum laryngis antraf. Auch Berblinger (100) macht etwa die gleiche Angabe. Nur einmal sah Prein ein ausgeprägtes Glottisödem, dessen Folgen dann als eigentliche Todesursache angesehen werden konnten. Gerade die Beteiligung des **Kehlkopfs** am Krankheitsprozess ist aber im allgemeinen eine schwankende, und es ist bisher nicht möglich, ihre Gesetze ausfindig zu machen. So war, um nur einige Beispiele herauszugreifen, unter den ersten Influenzafällen, die Dietrich (101) seiner Veröffentlichung zugrunde legte, nicht viel Pathologisches im Larynx zu finden. Auch Hart (102) und Benda (103) ging es ganz ähnlich. Aber schon die weiteren Erfahrungen, die an dem Materiale der Dietrichschen Armeeprosekur gesammelt werden konnten, deckten bereits sehr bald eine weitgehende Übereinstimmung mit den positiven Befunden anderer Autoren

auf. Von einigen, z. B. Borst (104) wird stärkste Hyperämie der Kehlkopfschleimhaut betont. Wegelin (105) beschreibt aber auch Fälle mit relativ blasser Kehlkopfschleimhaut, in der punkt- oder fleckförmige Blutungen ganz besonders an der Innenfläche des Kehldeckels sitzen. Hier trafen sie auch Glaus und Fritzsche (106) zuweilen perifollikulär um geschwellte submuköse Lymphknoten gelagert. Laryngeale Kongestion und Blutextravasate können auch, wie mehrere Beobachtungen von Busse (107) zeigen, zum Auswurf blutiger, hellroter Sputa führen, ohne dass Erkrankungen der Lunge vorzuliegen brauchen. Wir finden bei Leichtenstern (108) eine gleichsinnige Angabe Leydens aus der vorigen Epidemie. Auch an der Leiche sahen wir nicht selten die von Réthi (109), Herzog (110) u. a. klinisch beschriebenen weissen Flecken an den Stimmbändern. Hier scheint es sich um einen bereits sekundären Vorgang zu handeln, welcher einer primären Kongestion folgt. Wir finden die Schleimhaut ödematös durchtränkt und das geschichtete Epithel aufgelockert nicht selten mit deutlichen Fibrineinlagerungen und schwankenden Graden zelliger Exsudation. So leiten diese entzündlich ödematösen Zustände zu ulzerösen Prozessen über, wie sie von zahlreichen Pathologen in verschiedener Ausdehnung beobachtet worden sind [Borst (111), Goldschmid (112), Marchand und Herzog (113), Wegelin]. Auf Grund unserer eigenen Befunde können wir sagen, dass diese entzündlich ulzerösen Prozesse bereits frühzeitig, d. h. am 3. oder 4. Tage schwerer Krankheit beobachtet werden können. Dabei handelt es sich um bald ganz oberflächliche, strichförmige, bald tiefergreifende Geschwüre mit teils speckig eitrigem, teils fibrinösem Belag. Hier zeigt die bakterioskopische Untersuchung vorwiegend Pneumo-, Strepto- und Staphylokokken; daneben treten unzweifelhaft die Influenzabazillen, die wir aber mehrfach noch nachweisen konnten, an Zahl zurück. Mag es nun zu sichtlichen Ulzerationen kommen oder bleibt die Schleimhaut wenigstens bei makroskopischer Betrachtung erhalten, so kann doch von hier aus die von den Klinikern gefürchtete „submuköse Laryngitis“, d. h. eine mehr oder minder umgrenzte phlegmonöse Kehlkopfschleimhautentzündung, Platz greifen [Herzog (114)]. Andererseits kommt es, wie Beobachtungen von Bernhardt und Meyer (115), Goldschmid (115a), Simmonds (116), Wegelin (117) zeigen, zu perichondritischen ein- oder beidseitigen Prozessen. Marchand hat darauf hingewiesen, dass diese Geschwürsbildungen mit ihren Komplikationen ausserordentlich denen beim Typhus gleichen. Am häufigsten erstreckt sich bei der Influenza dieser Prozess auf einen oder beide Aryknorpel. Wir beobachteten aber auch strichförmige Ulzerationen im ventralen Abschnitt der Stimmlippen, ebenso wie ganz gleichartige Prozesse an der Epiglottis. Glas (118) sah 5 Fälle, von denen 4 wiederum den

Giesbecken-, einer den Ringbeckenknorpel betraf, Brüggemann (119) 2 Fälle extralaryngealer Perichondritis des Schildknorpels, bei einem dritten Fall — nur diesem lag eine wirklich schwere Grippe zugrunde — handelte es sich um eine ausgesprochen chronische Perichondritis des Schildknorpels mit intralaryngealem Abszess und ausgedehnter Nekrose. Im vierten lag eine chronische Perichondritis des Ringknorpels vor. Dieser Fall, wie die ersten, waren klinisch als leichte Grippe zu bezeichnen. Berblinger (120) fand in 2 Fällen, die er beobachtete, Staphylokokken im Eiter. Einer dieser Fälle entwickelte die Komplikation erst nach dem Ablauf einer klinisch nicht ganz sicheren Grippe-erkrankung. Dies ist pathogenetisch ohne weiteres verständlich und kann dem Pathologen unter Umständen einen wichtigen Fingerzeig darbieten. Beim Typhus ist ja in der Regel die komplikatorische Beteiligung des Kehlkopfs kein Symptom der allerersten Krankheitszeit, sondern fällt in der Regel erst in die 2. und 3. Woche. Hier ist ja viel die Frage diskutiert worden, ob diese Geschwüre durch den Typhusbazillus hervorgerufen würden oder ob sie als Dekubitalgeschwüre durch lokale Schädigung und Infektion infolge des schweren Allgemeinzustandes aufzufassen wären. Jochmann (121) betont allerdings, dass er auch im Prodromalstadium des Typhus heftige Laryngitis mit Aphonie gesehen habe. Primär erscheint somit beim Typhus wie bei der Influenza durch die Entzündung der Schleimhaut die Unterlage für das Eingreifen komplizierender Mischinfektionen gegeben zu sein. Nur entwickelt sich die grippöse Laryngitis häufiger, und die durch sie verursachte Schädigung ist in diesen Fällen vielleicht noch intensiver als in der Regel beim Typhus. Im Falle der Influenza begegnen wir schon an dieser Stelle dem immer wiederkehrenden Umstande, dass der Influenzabazillus dort, wo er die natürlichen Grenzhäute affiziert, sich stets an die Oberfläche hält und nicht die Tendenz hat, durch Wachstum in die Tiefe vorzudringen. Er bildet auch unter solchen Bedingungen, um es noch einmal zu wiederholen, den Pionier für die zahlreichen Kokken, Pneumobazillen und Verwandte, die erst durch seine Vermittlung in das Milieu interne seines Wirtes überhaupt eindringen können. Eine hämatogene metastatische Entstehung dieser perichondritischen Affektionen, welche Brüggemann (122) zur Erwägung stellt, möchten wir für recht unwahrscheinlich halten, wenn sie auch natürlich nicht ganz auszuschliessen ist. Die nähere Kenntnis der Schleimhautveränderungen wird unseren Standpunkt verdeutlichen.

Schon im Kehlkopf setzen zuweilen jene Entzündungsformen, die man als pseudomembranöse zusammenfasst, ein, obwohl sie ihre Hauptverbreitung erst in tieferen Teilen der Trachea und des Bronchialbaumes finden. Diese schwereren Grade der Entzündung führen seltener beim

Erwachsenen, häufig genug jedoch beim Kinde, zu kruppartigen Zuständen. Kollaterales, entzündliches Ödem, phlegmonöse Entzündung und diphtheroide Schleimhauterkrankung vereinigen sich in wechselndem Umfang, dieses Symptom hervorzurufen. Besonders Coray (123) hat darüber reichliche Erfahrungen sammeln können [siehe auch Stettner (124), Hirsch (125), Meyer (126)]. In der Winterepidemie des Jahres 1918 wurden insgesamt 18 Fälle schwerer Kehlkopfstenose in die Züricher Kinderklinik eingeliefert. 9 mussten operiert werden, 7 starben, „woraus zur Genüge erhellt, wie ernst die Prognose dieser Affektionen sowohl dem gewöhnlichen ‚Pseudokrupp‘, als auch dem ‚echten‘, diphtheritischen, gegenüberzustellen ist“. Er beobachtete:

I. Reinen Influenzakraupp (Laryngotracheitis, z. T. mit Bronchitis). Dazu gehören 10 Fälle, die alle geheilt sind. 8 davon wurden ohne chirurgischen Eingriff behandelt, einer musste intubiert, einer intubiert und tracheotomiert werden.

II. Influenzakraupp mit Pneumonie, 6 Fälle, 5 davon sind gestorben, einer geheilt. Zweimal wurde die Intubation vorgenommen, zweimal intubiert und tracheotomiert.

III. Influenza mit diphtheritischem Krupp (Sekundärinfektion), 2 Fälle, beide intubiert, beide gestorben.

Wir begegnen den noch später zu behandelnden Erfahrungen, dass die mehr zusammenhängenden, derben Membranen für eine Diphtherie sprechen. In der Regel geht der Influenzakraupp mit starker Rötung und Schwellung der Kehlkopfschleimhaut, meist mit massigem eitrigem Sekret, seltener mit pseudomembranösen Auflagerungen einher. Auch I. C. und C. Regan (127) fanden den Influenzakraupp am häufigsten bei Kindern zwischen 3 und 10 Jahren. Die kulturelle Untersuchung an der Leiche ergab am häufigsten Staphylokokken, dann Influenzabazillen und Pneumokokken. Der Krupp trat am 2.—10. Tage der Grippe auf. Der Schleimhautbefund entsprach im wesentlichen der Schilderung Corays, wobei ihre tiefrote und trockene Beschaffenheit besonders betont wird. Auch Busse (128), Herzog (129) u. a. haben ähnliche Beobachtungen berichtet. F. Reiche fand in Hamburg bei klinischen Untersuchungen mit Hilfe des Kehlkopfspiegels bei mehreren stark heiseren Patienten „pseudomembranöse Alterationen im Larynx, die sich von den echt-diphtheritischen durch ihre graue bis bräunliche Färbung unterschieden; zu einer Larynxstenose kam es nie“.

Also auch in diesem Punkte gehen die Befunde der einzelnen Beobachter auseinander, ergänzen sich aber in wertvoller Weise; denn die mannigfachen Varianten der pathologisch - morphologischen Ausdrucksformen des grippösen Prozesses können — und das ist gerade höchst

charakteristisch für die Krankheit — für einander eintreten und nebeneinander auftreten, wobei neben der Krankheitsbereitschaft des Organismus vermutlich der wechselnden Toxizität des Influenzabazillus als Primärerregers und der zumeist, aber wohl nicht immer exogenen und gruppenweis ungleichwertigen Mischinfektion eine in grossen Zügen erkennbare, im einzelnen noch nicht fassbare Bedeutung zukommt.

Hannemann (131) hat in bemerkenswerten Ausführungen darauf hingewiesen, dass als Regel bei der echten Diphtherie sich die Löfflerschen Bazillen auf den Tonsillen am weichen Gaumen und der Uvula ansiedeln, während ihr Übergang auf die Schleimhäute der grossen Luftwege selten ist; für die „Grippediphtherie“ gilt umgekehrt das Verhalten. Hannemann fand nun in 3 Fällen typische schwere pseudomembranöse Grippeveränderungen des Larynx und der Trachea, in der Mundhöhle zahlreiche Diphtheriebazillen, aber ohne dass es im Nasenrachenraum irgendwie zu Ansiedlungen gekommen wäre. Wenn auch die Angaben nicht lückenlos sind, scheint uns der hier gegebene Gesichtspunkt wertvoll und einige Angaben der Literatur zu widerlegen, wonach sogar ein positiver Diphtheriebazillenbefund der Nase (ohne Prüfung auf Toxizität) die klinische Einreihung zahlreicher Grippefälle in Frage zu stellen geeignet wäre.

Verschiedentlich [Payne (132)] ist davor gewarnt worden, Influenza und Diphtherie zu verwechseln. Immerhin ergeben sich schon aus dem Gesagten für den Pathologen die nötigen Anhaltspunkte zur Differentialdiagnose. Diese kann natürlich sehr schwer werden, wo — in seltenen Fällen — die diphtheritische Entzündung der Trachea gegen die Regel bis zum Kehlkopfengang hinaufreicht.

Von hohem pathogenetischem Interesse ist die von Coray hervor gehobene Erfahrung, dass die Schleimhautentzündung bei Influenza eine erhöhte Disposition für „Diphtherie“ schafft. Diese fände auf der schwer geschädigten Schleimhaut beste Ansiedlungsbedingungen, um sich zu einer deletären Form zu entwickeln und Klotz (133) hat aus klinischen Beobachtungen heraus eine starke Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Gesamtorganismus des Grippekranken gegenüber der Diphtherie gefolgert. Dabei lag in seinen Fällen die Grippe meist 2 Monate zurück! Hierauf kommen wir noch später zurück.

Die Tatsache einer gar nicht seltenen peripheren Neuritis der Nn. laryngeus inferior und superior [Moritz Schmidt (134), Réthi (135)] soll hier nur als solche kurz Erwähnung finden. Wenn wir an die Akustikuserkrankung erinnern, wenn wir die mehrfach berichtete Gaumensegellähmung [Finder (136), Kiekhövel (137), Lévy du Pau

(138), Réthi u. a.] hier anführen, so gäben diese Fälle peripherer Neuritis, weil sie bei weitem die häufigsten Komplikationen dieser Art darstellen, uns einen Hinweis darauf, dass die Lokalerkrankung mit dem giftbildenden Influenzabazillus zunächst und am häufigsten zu einer lokalen Schädigung des neuromuskulären Apparates führt. Es ist ja sicher kein Zufall, dass auch bei der Diphtherie die bei weitem am häufigsten auftretende neuritische Schädigung das Gaumensegel betrifft, dann Akkommodation und Stimmbandmuskulatur. Alle weiteren Schädigungen des neuromuskulären Apparates bei Diphtherie sind prozentual genommen seltener und in der Regel von geringerer Schwere. Jochmann (139) zitiert in diesem Sinne die Erkenntnis, die bereits Trousseau gewonnen hatte, der zufolge die Lähmung in der Regel in dem Bezirk beginnt, der zuerst von der Diphtherie befallen wurde. Sehr überzeugend sind in dieser Hinsicht Beobachtungen einseitiger Gaumensegellähmungen nach einseitiger und gleichseitiger Angina diphtherica (Aubertin und Babonneix zitiert bei Jochmann). Ganz ähnlich soll nach Osler (140) auch beim Typhus eine neuritische Lähmung von Kehlkopfmuskeln häufiger sein, als man anzunehmen pflegt. Wir sehen daher, dass bei diesen drei Krankheiten die akute Entzündung des Kehlkopfs eine unmittelbare Schädigung auf die dazugehörigen Nerven ausübt. Es wird uns das Verständnis mancher besonderen Fälle erleichtern, wenn wir mit der Möglichkeit einer Summierung, vielleicht sogar einer „Potenzierung“ toxischer Wirkungen rechnen, so wie sie für die Interferenz gewisser Pharmaca durch Bürgi (141) begründet ist, gibt es doch hier Beispiele für eine verstärkende Wirkung eines zweiten Giftes, nachdem das erste bereits aus der Zirkulation verschwunden ist [Storm van Leeuwen (142)]. Wir möchten daher an dieser Stelle bereits darauf hinweisen, dass sich für die Grippe aus den kurz gestreiften Beobachtungen von Klotz [siehe auch Deussing (143)] eine für unsere ganzen pathogenetischen Auffassungen sehr wichtige Folgerung ergibt, wenn ihnen Allgemeingültigkeit zukommt. Sei es, dass die Schädigung lokaler neuromuskulärer Apparate infolge einer lokalen Schleimhautinfektion mit dem Influenzabazillus durch unspezifische Gewebsschädigung — was sich im grossen und ganzen als sehr unwahrscheinlich herausstellen wird — oder durch Toxinbeladung erfolgt, wir müssten damit rechnen, dass der so geschaffene pathologische Zustand, die geänderte Reaktionsnorm, ganz wie bei der Diphtherie, noch nach Wochen, selbst nach Monaten, bestehen bleibt.

Aus unseren früheren Betrachtungen ging also hervor, dass der Kehlkopf, insbesondere seine obere Hälfte [vgl. Benda (144), Dietrich (145), auch Hart (146), Miloslavich (147)] relativ unbeteiligt am Entzündungsprozess sein kann. Wir führten bereits ein Beispiel

an, aus dem hervorging, dass am Kehlkopf fibrinös entzündliche Prozesse einsetzen können. Lubarsch (148) dagegen fand gewöhnlich den Kehlideckel frei und erst im Kehlkopf die entzündlichen Veränderungen einsetzend, die sich dann abwärts unter Umständen bis in die feinsten Bronchien erstrecken. Mit den Veränderungen der **grossen Luftwege** bei Influenza hat sich am eingehendsten Askanazy (149) beschäftigt. Mit Recht weist er darauf hin, dass wir sie häufig mit blutig-schaumiger Flüssigkeit, dem Produkt des terminalen Ödems angefüllt sehen. Oft genug rinnt sie ja aus Mund und Nase der Leiche geradezu hervor. Allerdings sahen wir selbst doch etwas häufiger als anscheinend Askanazy auch sehr reichliche Ansammlungen dünnflüssigen Eiters, wie wir auch bei der Beschreibung der Kehlkopferkrankungen als Befund anderer Autoren hervorgehoben haben [z. B. Coray (150)]. Askanazy unterscheidet nun 5 anatomische Typen der Influenzainfektion der Luftwege, die z. T. wenigstens auch einen Gradmesser der Schwere der Erkrankung darstellen. Er nennt 1. die einfache Kongestion, 2. den einfachen Katarrh der Luftwege, 3. den mit Pflasterepithelbildung einhergehenden Katarrh, 4. die nekrotisierende (diphtheroide) Entzündung der Luftwege, 5. die kruppöse Entzündung.

Die einfache Kongestion spricht Askanazy als eine Teilerscheinung der allgemeinen oder in den Luftwegen besonders ausgesprochenen Hyperämie vasomotorischen Ursprungs an. Wir müssen hier wohl auch besonders an die vasoparalytische Wirkung des Influenzabazillus-Toxins denken. Die Abgrenzung der reinen Kongestion gegen die Entzündungen ist deshalb nicht leicht, weil, wie Askanazy mit Recht hervorhebt, geringe zellige Infiltrationen in diesem Gebiet noch keinen entzündlichen Prozess beweisen. Vor allem erscheint der Umstand wichtig, „dass die leukozytäre Reaktion im Respirationsapparat der Grippekranken oft verspätet oder gehemmt erscheint.“ Häufig sahen wir persönlich in diesem Stadium Schleimhautblutungen. Der einfache Katarrh fand sich 31 mal unter 90 Fällen. Er ist sehr viel häufiger in den kleineren Ästen als in den grossen Luftwegen. Die im allgemeinen geringe leukozytäre Reaktion kann beim Fehlen nekrotisierender Prozesse ganz zurücktreten. Lymphozytäre Ansammlungen mit Plasma- und eosinophilen Zellen finden sich im oberen Schleimhautbereich und zwischen den Schleimdrüsen. In wenigen Fällen kam es zu lymphknotenartigen Anhäufungen. Das Epithel war ganz oder teilweise abgestossen, zuweilen bei gleichzeitiger leukozytärer Emigration. Durch die ganze Wanddicke hindurch findet sich Hyperämie, auch Blutungen; das Gewebe ist ödematös. Auch Prein gibt an, dass bei der frischen katarrhalischen Schleimhautentzündung der Trachea schon nach eintägiger Krankheitsdauer das Flimmerepithel fast restlos abge-

stossen sei, während die Basalmembran im ganzen tadellos erhalten bleibt. Wir möchten es allerdings auf Grund unserer eigenen Befunde dahin gestellt sein lassen, ob diese Epithelabstossung wirklich eine so vollständige ist, wie es aus den Äusserungen der beiden Forscher hervorzugehen scheint. Wenigstens für die Bronchien fanden wir in Übereinstimmung mit Hübschmann niemals so weitgehende Epitheldefekte beim rein eitrigen Katarrh, wenn auch stets stellenweise Epitheldefekte verschiedener Ausdehnung beobachtet werden konnten und einzelne Fetzen dem Bronchialinhalt regelmässig beigemischt waren. Wätjen (151) weist mit Recht auf die mannigfachen Misshandlungen hin, der die oberflächliche Trachealschleimhaut und ihre Schleimdrüsen durch die makroskopische und mikroskopische Präpariertechnik ausgesetzt ist. Dabei ist ja zu berücksichtigen, dass ein wesentliches Kennzeichen der katarrhalischen Schleimhautbeschaffenheit in der abnorm leichten Ablösbarkeit des Epithels besteht. Dieser muss daher bei allen Manipulationen Rechnung getragen werden. An den Schleimdrüsen fand Askanaazy Hypersekretion, zuweilen Desquamation, seltener Epithelnekrosen. Er weist darauf hin, dass besonders im Bronchialgebiet durch das Übergreifen auf das peribronchiale Gewebe mit seinen Ganglien Erscheinungen der Oppression und des Stiekhustens ausgelöst werden können. Nun hat unzweifelhaft schon der Charakter des Hustens beim grippekranken Erwachsenen, besonders bei etwas nervösen Personen, Ähnlichkeit mit Pertussis. Dies scheint, nach den Angaben Niemanns (152), noch viel mehr für Säuglinge zu gelten. Daher knüpft Niemann an die Forderung Czernys an, man solle den Keuchhusten nur als klinischen Begriff, nicht als spezifische Infektionskrankheit gelten lassen. Niemann sah im Halenseer Säuglingsheim eine sehr schwere Epidemie mit 28% Mortalität. Er glaubt, eine Keuchhusteninfektion mit Sicherheit ausschliessen zu können, und der von ihm gegebene klinische Befund sprach durchaus — soweit hier eine Differentialdiagnose überhaupt möglich ist — für Grippe. Ein Teil dieser Kinder zeigte nun einen ganz typischen klinischen Keuchhusten mit Anfällen, Blauwerden, Wegbleiben, Reprise usw., im ganzen von 52 Erkrankten 9 Säuglinge. Niemann möchte daher aus seiner Beobachtung folgern, „dass der essentielle Keuchhusten durch verschiedene Effekte hervorgerufen werden kann.“

Der mit Pflasterepithel einhergehende Katarrh fand sich in 38 von 90 Fällen in Trachea und Bronchien; der makroskopisch gleichfalls beteiligte Kehlkopf wurde nicht berücksichtigt. Nach Askanaazys Schilderung bietet sich die übrigens stets katarrhalisch entzündete Schleimhaut nach Entfernung aufliegenden Eiters oder Schleims dem Untersucher tiefrot, aber „wie mit einer dünnen milchigen Schicht

oder einer feinen Porzellanlage überkleidet“ dar. Wir selbst pflegten (auf der Armeeprosektur von Prof. Dietrich) diese Stellen als „bläulichen Beschlag“ der tiefroten Schleimhaut oder als weissliche Fleckung ohne Substanzverlust zu kennzeichnen. Man darf diese Fleckung natürlich nicht mit Schleimbelägen oder sogar pseudomembranösen Veränderungen verwechseln, jedoch ist ihr Bild eigentlich im ganzen recht charakteristisch. Wir selbst sahen übrigens diesen Befund recht häufig. Wätjen stellte ihn bei seinen genauen mikroskopischen Untersuchungen 15 mal bei 32 Fällen fest. In der Luftröhre wie in den Bronchien bis in ihre feinsten Verzweigungen hinein kann das diese Stellen kennzeichnende, geschichtete Pflasterepithel sowohl in vielen kleinsten Inseln, mit dem Flimmerepithel alternierend, als auch auf grössere Strecken hin auftreten. „Charakteristisch für dieses Epithel ist einmal das Vorhandensein mehrerer übereinander geschichteter Epithelzellen, während die Zellen der verschiedenen Reihen des normalen Ortsepithels im allgemeinen bis zur Membrana propria reichen, sodann, dass die Zellen der untersten Schicht kubisch oder zylindrisch (prismatisch), während die obersten Zelllagen abgeplattet sind, und schliesslich dünne, aber noch kernführende Zellplättchen darstellen. Die Kerne können pyknotisch werden. Mitosen finden sich häufig in der 1. und 2., seltener in der 3. Zellschicht, von unten gerechnet. Die Zahl der Zellschichten wechselt erheblich zwischen 4 in minimo und 14 in maximo, im Durchschnitt zwischen 6 und 10, doch muss man bei spärlichen Epithelschichten mit stattgehabter Abschilferung in das katarrhalische Sekret rechnen.“ Askanazy sah nur einmal echte Papillenbildungen. Häufig setzt sich das geschichtete Plattenepithel in die Ausführungsgänge, in die Schleimdrüsen fest, bald nur in dem Mündungspol und nicht immer konzentrisch, manchmal jedoch auch tief hinein, in zwei Beobachtungen Askanazys bis in die einzelnen Drüsenkanälchen der Alveolen. An der Oberfläche wird das Pflasterepithel während des Lebens sicher z. T. abgestossen. Eine Verhornung findet nicht statt, jedoch lässt sich nach Askanazy in den Zellen der oberen Epithelhälfte Glykogen in Form sichelartiger Randsäume nachweisen. Auch im Flimmerepithel kann eine Vermehrung in den Zellreihen auftreten. Morphologische Übergänge zwischen Flimmer- und Plattenepithel kommen vor. Als lokale Wirkung dieser Pflasterepithelbildung betrachtet Askanazy eine Sekretstauung der Drüsen und eine stärkere Alteration ihres Epithels, als sie gewöhnlich beim Katarrh eintritt.

In Hinsicht auf den gar nicht seltenen Befund derartiger Epithelmetamorphosen bei chronischen Entzündungen der Luftwege weist Askanazy sowohl auf das vielfach sehr jugendliche Alter seiner Kranken hin, wie auch auf die fast konstante Abwesenheit hyper-

plastischer oder atrophischer Prozesse. Daher kann diese Veränderung nur in der akuten Krankheit ihre Ursache haben.

Da in diesen Gegenden eine Epitheltransplantation aus der Nachbarschaft auf das geschädigte Gebiet hin, eine Substitution im Sinne Virchows nicht vorliegt, da zuweilen nachweisbare örtliche Heteroplasien keine geeignete Grundlage zur Erklärung dieser bei Influenza häufigen und weit verbreiteten Veränderung abgeben, so wird von Askanazy wohl mit Recht eine autochthone Umwandlung angenommen. Diese pathologische ortsfremde Gewebsbildung aus bodenständigem Material bezeichnet Askanazy im Sinne Orths als einen metaplastischen Prozess¹⁾.

Hier reihen sich nun im Askanazyschen Schema die verschiedenen Formen pseudomembranöser Entzündung an. Diese kann verschiedene Ausdehnung und Schwere erreichen. In den ausgeprägtesten Fällen sprechen sowohl Dietrich (153) wie Lubarsch (154) davon, dass hier die Bezeichnung einer verschorfenden Entzündung am Platze wäre, einer diphtherischen im Sinne Virchows. Lubarsch und gleich ihm zahlreiche andere Beobachter haben zum Unterschied von den Veränderungen der „Diphtheritis“ Bretonneau darauf hingewiesen, dass im allgemeinen die Ausschwitzungen mehr oder weniger die Gestalt körniger Beschläge annehmen, die zwar auch ab und zu an kleineren Streifen zusammenfliessen können, dass jedoch grössere zusammenhängende Beläge bei der Grippe fehlen. Gleich Askanazy sahen wir diesen Prozess zuweilen auf dem membranösen Teil der Trachea, besonders häufig aber auf den Knorpelringen, wo ein Bild zustande kommt, welches eine grosse Ähnlichkeit mit demjenigen aufweist, das eine ganz frische Ruhr darbietet, wenn sie im Dünndarm gerade die ersten Veränderungen auf die Höhe der Falte setzt. Allerdings kommt es auch ganz selten bei der Influenza zu zusammenhängenden nekrotisierenden Prozessen, wie eine Beobachtung von Prein (155) lehrt.

¹⁾ Wir möchten in diesem Zusammenhang auf die Untersuchungen von Teutschländer (152a) „Über Epithelmetaplasie“ verweisen. Er begegnete nämlich bei Ratten „einer epidemisch auftretenden chronischen und mit ausgedehnter Bronchiektasenbildung einhergehenden, in einem bestimmten Stadium stets mit Metaplasie verbundenen Bronchopneumonie“. Während uns die theoretischen Ausführungen des Autors in diesem Zusammenhang weniger interessieren, verdient sein Objekt vom Standpunkt der Pathogenese der Grippe als Gegenstand des Vergleichs wie von dem der Epidemiologie und bakteriellen Ätiologie ernsthafte Beachtung. Lagen nämlich bakterio-ätiologisch ganz verschiedene Prozesse vor, so wäre das unzweifelhaft sehr bemerkenswert und imstande, die allgemeinen Kenntnisse sehr zu fördern, es wäre aber auch denkbar, dass hier eine echte Influenzaepidemie unter den Tieren bestanden hätte, und das wäre nicht minder interessant und vielleicht für eine zukünftige experimentelle Erforschung der Bedingungen der Pathogenitätssteigerung bis zum Grade der „Seuchenhaftigkeit“ sehr wichtig.

Goldschmid (156) sah diese membranösen Entzündungsformen unter 85 Sektionen 41mal. Askanazy traf sie unter seinen 90 Fällen 37mal an. Bei diesem Autor begegnen wir dem Hinweis, dass Nonat in der Epidemie von 1837 entsprechende Veränderungen demonstriert hat, während sie in jener von 89 nicht besonders auffielen. Histologisch liegt zumeist eine Schleimhautnekrose vor, die unter Umständen bis in die Submukosa reichen kann und sich mit einer starken leukozytären Infiltration vereinigt. Nach Askanazy ist eine fibrinoide Nekrose seltener, „wobei das Gewebe und die Gefässwände zum Teil in fibrinoides Material aufgehen, also ähnlich wie bei der echten Diphtherie“. Es ist wichtig, dass diese schweren Entzündungen sich bis ins peribronchiale Gewebe hinein erstrecken können, wo Askanazy Gefässthromben fand. Besonders interessant ist der Hinweis Wätjens (157) auf den lymphatischen Plexus der trachealen Submukosa, welcher nach Winternitz, Smith und Robinson mit den Lymphgefässen der Bronchien, der Pleura und des Mediastinums in Verbindung steht. Wie in den Untersuchungen dieser Forscher die experimentelle Pneumokokkeninfektion, so kann bei der Grippe die bakterielle Invasion der Trachea sich auf dem Lymphwege auf Pleura, Perikard usf. ausdehnen.

Bakterioskopisch gelten in der Trachea ganz ähnliche Verhältnisse wie in den grösseren und mittleren Bronchien. In frischen Fällen fanden wir im Abstrich der Schleimhaut bzw. in dem ihr aufgelagerten Schleim oder Eiter dichteste Haufen von Influenzabazillen, die sich häufig auch kulturell identifizieren liessen. Dieser Befund betraf sowohl die Stadien der Kongestion wie des eitrigen Katarrhs. Auch auf ziemlich normaler Tracheaschleimhaut fanden sich bei tiefer sitzenden entzündlichen Prozessen Influenzabazillen nicht selten. Jedoch gesellen sich den Influenzabazillen oft Kokken verschiedener Art in wechselndem Umfange bei, ganz so, wie wir dies eingangs bei der Besprechung der Mischinfektion überhaupt bereits durch ein Beispiel unserer Beobachtung belegt haben. Dabei zeigen nähere Untersuchungen, dass hier zu einer guten Vorstellung von der bakteriellen Invasion der Schleimhäute zahlreiche Entnahmen nötig sind. Oft ist anscheinend der bakterielle Befund in der Trachea sehr gering, während er in den Bronchialverzweigungen beträchtlich zunimmt. Dies entspricht zum Teil der von Leichtenstern (158) hervorgehobenen Eigentümlichkeit der grippösen Affektion, bestimmte Abschnitte des Respirationstraktus zu überspringen, zum Teil allerdings ist auch die Annahme nach klinischen Beobachtungen naheliegend, dass die Heilungsmöglichkeit in der Trachea und den grossen Bronchien sehr viel besser ist als in den allerfeinsten Enden des Bronchialbaums, wo die Infektion sich durch die bewusste deletäre Wirkung auf den Organismus ein Nest schafft,

in welchem sie nun sitzt und wirkt und hierdurch eben dem Körper die Möglichkeit nimmt, sie aus seinem Bereich herauszuwerfen und so zu erledigen. Es erscheint uns daher als ein trügerischer Schluss, wenn Prein (159) nun die ulzerösen und nekrotisierenden Entzündungen von Trachea und Larynx „als durch kokkenhaltiges Sputum aszendierend entstanden“ denkt. Wir möchten vielmehr aus den tatsächlich beobachteten Verhältnissen ableiten, dass entweder die Influenza und die Kokkeninfektion vielfach von vornherein „als komplexes Virus“ (Sahli) einer Tröpfcheninfektion zufolge eindringt, so wie die Hustenplatte so häufig beide Keime nebeneinander enthält und von manchen Seiten auch unseren eigenen Erfahrungen entsprechend eine lokale Häufung bestimmter Mischinfektionstypen angegeben wird (Pneumozimmer) z. B. Rosenbaum (160), E. Müller (161) u. a. vgl. bei Levinthal). Oder aber die Kokkeninfektion folgt der Influenzabazilleninfektion nach, wenn auch mit sehr kurzem Intervall [Frey (162)]. Aber auch dann kommt das Pack der Sekundärerreger überall da zur Wirksamkeit, wo der hochpathogene Influenzabazillus ihm den Boden bereitet hat. Vor allem ist die verschorfende Tracheitis, die ja tatsächlich durch massenhafte Streptokokkenwucherung in den befallenen Teilen charakterisiert ist, zumeist eine Komplikation ganz akuter Fälle, wo allein schon der Verlauf eine rückläufige Infektion ausschliesst. Man kann sie geradezu als einen Gradmesser der Resistenz betrachten; denn unzweifelhaft ist die Bakterienflora der Luftröhren mit pseudomembranösen Entzündungen und solchen mit weniger schweren katarrhalischen Erscheinungen nicht qualitativ von Grund aus verschieden. Ebenso gleicht der Bakterienbefund in der Trachea Gelbkreuzkranker dem bei Influenza und wird auch dort ohne Zwang durch die Invasion vom Munde her begriffen, die in diesem Falle wiederum durch die schwerste Schädigung der Geweboberfläche durch das Dichloräthylsulfid ermöglicht ist. Diese Veränderungen der Trachea lassen sich in keiner Weise von denen der anschliessenden Bronchialverzweigungen trennen. Häufig beginnen sie überhaupt erst unterhalb der Gabelung.

In einem von uns beobachteten Fall starb ein Mann binnen 4 Tagen an Grippe infolge einer komplizierenden Quetschungserweichung des Halsmarkes, die er sich durch einen Schwächeanfall und Sturz im Beginn der Erkrankung zugezogen hatte. Die Obduktion ergab, abgesehen von pneumonischen Veränderungen, auf beiden Lungen eine kurz über der Bifurkation einsetzende tiefe Rötung der Trachealschleimhaut mit bläulich-glasigen Partien sowie stellenweise auftretenden fibrinösen Auflagerungen. Die kleineren Bronchien zeigten vorwiegend Eiterung. — In einem anderen Falle, der, bereits einige Tage krank, in Benommenheit und stärkster Kreislaufschwäche eingeliefert wurde und nach wenigen Stunden verstarb, bestanden in der Trachea rein katarrhalische Veränderungen, wozu sich unterhalb der Bifurkation kleine Verschorfungsherde gesellten. Auch in den feineren Bronchien bestand das gleiche Bild, dazu kam jedoch hier starke eitrige, zum Teil hämorrhagische Exsudation.

Wätjen (163) hat die Drüsen der Trachea bei Grippe eingehend untersucht und seine Befunde mit denen bei Gelbkreuzvergiftung, Diphtherie und Pocken einerseits, bei Verätzungen mit Säuren, Alkalien, Sublimat andererseits verglichen. Bei ihm findet sich eine sehr ausführliche Berücksichtigung der gesamten Literatur. Kurze Hinweise auf eine Alteration der Schleimdrüsen gibt Askanazy, der Hypersekretion, Desquamation, selten Nekrose in den Epithelien fand. Wätjen weist auf die vorwiegend submuköse, zum Teil sogar submuskuläre Lage der trachealen Drüsen hin. Dadurch seien gewisse Widerstände gegen die Sekretausfuhr bedingt, welche bei Schwellungszuständen der Mukosa, bei Hypertrophie der Muskulatur und ihrer elastischen Fasern infolge von chronischen Katarrhen stark erhöht würden. Die Drüsenveränderungen treten einmal ausgesprochen herdförmig auf. Sie betreffen die terminalen Verzweigungen des Drüsenkörpers. Die mannigfache Zeichen von Schädigung aufweisenden Epithelien sind als grosse protoplasmareiche Zellen in die Drüsenlumina abgestossen, diese werden von den Membranae propriae mit etwas gequollenen Kernen begrenzt: Desquamativkatarrh der Drüsen. Die Drüsenlumina können aber auch mit völlig nekrotischem Material vollgestopft sein, oder die epitheliale Drüsenwandung wird von einem Kranz kernloser, der Koagulationsnekrose verfallener Zellen umgürtet. Schleimgehalt fehlt in solchen Drüsen fast ganz; oder aber die vorhandenen Schleimmassen färben sich mit Kresylviolett auffallend dunkelviolet in Gegensatz zu der normalen metachromatisch rötlichen Schleimfärbung. In der Nachbarschaft schwer erkrankter Drüsen finden sich solche mit normaler, mit gesteigerter Sekretion oder im Zustande der funktionellen Erschöpfung. „Solche Drüsenschläuche besitzen einen lückenlosen Wandepithelbesatz, deren Epithelien hin und wieder schon beginnende Degenerationserscheinungen an Kernen und Protoplasma erkennen lassen. Im Lumen liegen vom Epithel retrahierte dunkelviolette Schleimmassen, in den Epithelien selbst ist von einer Schleimbildung nichts mehr zu erkennen.“ Gegenüber diesen herdförmigen Veränderungen mit Drüsenerweichung, Desquamation und Nekrose kommt es besonders bei pseudomembranösen Entzündungsformen zu diffussem Drüsenkollaps. Gleichzeitig sind dann alle Wandschichten ödematös durchtränkt. Die Drüsenlumina werden dann auffallend eng angetroffen; die Epithelien zeigen in ihrem Plasmaleib grosstropfig gespeicherten, auffallend dunkel färbbaren Schleim. In den Lumina ist er nur spärlich zu sehen, höchstens die an der Mündung verlegten Hauptausführgänge kann er leicht weiten.

In der Regel sind die Drüsennekrosen frei von Bakterien. Bei den schwereren Entzündungsformen dringen die Bakterien flächenhaft

gegen Mukosa und Submukosa vor. Dann trifft man sie auch in den Hauptausführungsgängen in geringer Menge. Besonders Streptokokken können jedoch in die Drüsen mit Desquamativkatarrh oder in funktionell erschöpfte Drüsenlumina eindringen und führen eine Wandnekrose mit exsudativ-proliferativen Bindegewebsreaktionen herbei, während diese bei der rein toxischen, abakteriellen Drüsenalteration wenn auch nicht ganz fehlt, so doch in der Regel gering bleibt. Sowohl von der Oberfläche her direkt wie nach Infektion der Drüsen und nach Durchbrechung ihrer Grenzmembranen können die Bakterien in die Lymphbahnen eindringen. Auf die Bedeutung dieser Infektionswege wurde bereits hingewiesen. Wir haben selbst mehrere Obduktionen gesehen, wo sich die lymphatische Infektion und Entzündung mit zahlreichen Einschmelzungsherden kontinuierlich vom tiefen Halsbindegewebe zum Mediastinum hin verfolgen liess.

Auch Prein (164) beschreibt Streptokokkeninfektionen der Trachealdrüsen mit davon ausgehenden phlegmonösen Prozessen. Sein Hinweis ist recht lehrreich, dass auch perichondritische Affektionen auf diesem Wege zustande kommen können. Allerdings geht aus den sorgfältigen Untersuchungen Wätjens u. a. hervor, dass Prein zu Unrecht annimmt, die Schleimdrüseninfektion sei primär, sekundär entwickle sich aus ihr erst die Infektion der Schleimhaut mit ihren Folgen in Gestalt nekrotisierender Entzündungen.

Die Wichtigkeit der Kenntnis dieser Verhältnisse und der Möglichkeiten, die sie eröffnen, erhellt aus gewissen klinischen Beobachtungen wie den von Neumann und Zoepffel (165) kürzlich mitgeteilten. Hier setzte die grippöse Erkrankung unter peritonitischen Symptomen als Pleuritis diaphragmatica ein. Der eine Fall, der zur Sektion kam, zeigte eine „schwere Vereiterung der Halslymphdrüsen links, der mediastinalen und retroperitonealen Lymphdrüsen bis hinunter zum linken Psoas unter Bildung ausgedehnter und zahlreicher konfluierender Eiterhöhlen, die wohl durch das Peritoneum hindurchschimmerten, dieses aber nirgends durchbrochen hatten, wie denn auch jetzt (bei der Obduktion) keine Peritonitis nachweisbar war“.

Diese Beobachtungen führen uns auf die **lymphadenitischen Veränderungen** bei Grippe im Bereiche der oberen Luftwege. Es kann ganz allgemein hervorgehoben werden, dass die regionären Drüsen der infizierten und entzündeten Gebiete fast ausnahmslos schon durch Schwellungszustände ihre Reaktion dartun. Diese kann wohl auch toxisch — im weitesten Sinne des Wortes — bedingt sein; häufig genug jedoch gelingt in den Lymphknoten der Nachweis der infizierenden Mikroorganismen. Besonders in den überaus häufig stark vergrößerten Bifurkationsdrüsen trafen wir oft Influenza-

bazillen in grosser Menge. Dabei zeigen sich entzündliche Veränderungen als Ödem, Blutungen, Weitung der Sinus mit starker Vermehrung und Abstossung der Endothelien, die dann auch Bakterien wie Erythrozyten aufnehmen. Natürlich trifft man neben den Influenzabazillen hier sehr häufig die verschiedenen Mischinfektionserreger; weitergehende Lymphknotenalterationen sind in erster Linie ihnen zuzuschreiben.

Von Einzelheiten sei nur hervorgehoben, dass Miloslavich (166) die Bifurkationsdrüsen in 86%, die trachealen in 54% seines Gesamtmaterials beteiligt fand. Besonders die ersten waren zuweilen zu mächtigen Paketen angeschwollen und drückten dann wohl auf den Vagus an der hinteren Ösophaguswand; hieraus liesse sich dann vielleicht die in einigen Fällen beobachtete Bradykardie ableiten. Dass selbstverständlich auch so eine Alteration des Nervus laryngeus inferior, deren Häufigkeit früher bereits betont wurde, möglich erscheint, ergibt sich aus den anatomischen Verhältnissen ohne weiteres. Leider liegen unseres Wissens darüber keine mikroskopischen Untersuchungen vor. Miloslavich wies auch in den trachealen und tracheobronchialen Lymphdrüsen Influenzabazillen nach. Wichtig erscheint der Hinweis von Marchand und Herzog (167), dass die Veränderungen oft schon sehr früh gefunden werden, so z. B. in einem in zwei Tagen tödlich verlaufenden Falle. Oberndorfer (168) und Wegelin (169) haben darauf aufmerksam gemacht, dass auch die axillären Drüsen an der Reaktion teilnehmen können, während die Inguinal-, Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen in der Regel unbeteiligt sind. Dass aber bei sehr virulenten Keimen unter Umständen in Stunden ganz weite Gebiete infiziert werden können, zeigen die erwähnten bemerkenswerten Beobachtungen von Neumann und Zöpfel. Recht wichtig erscheinen die Ausführungen Schmiedens (170), welcher die entsprechende Erkrankung der Halslymphdrüsen als „Halslymphdrüsen-grippe“ kennzeichnet. Diese „Grippedrüsen“ können nämlich nach seinen Erfahrungen „oft die einzige wesentliche Erscheinungsform des Leidens darstellen“. „Kranke, die noch kaum von der Grippe genesen sind, bekommen einseitig oder doppelseitig, häufig der Mittellinie des Halses ziemlich nahe, ein in wenigen Tagen rasch anwachsendes Drüsenpaket, welches rasch zu einer diffusen, harten Schwellung zusammenbackt und oftmals mit der Halsmuskulatur und mit der Haut verschmilzt. Die Drüsen sind druckschmerzhaft, das Ödem ihrer Umgebung ruft Bewegungsstörung des Halses, oftmals Schiefhals und heftige Schluckbeschwerden hervor und stellt somit ein äusserst qualvolles Leiden dar, um so mehr, als sein Verlauf ein hartnäckiger, oft über 6 Wochen und mehr hingestreckter ist“. Es kann zu eitrigen Entzündungen kommen,

oder aber es entwickelt sich ein der Holzphlegmone ähnliches Bild. Derartige Drüsen zeichnen sich von vornherein durch Hämorrhagien, Nekrosen, leukozytäre Durchsetzung, Einschmelzungsherde aus. Während Stich (171) ähnliches beobachtet hat, konnte Dubs (172) die Befunde von „Halslymphdrüsen Grippe“ an seinem Material nicht erheben.

Wir entnehmen aus solchen Beobachtungen, wie denjenigen Schmie dens, wieder einen Hinweis auf die Gültigkeit der Leichtensternschen Leitsätze von der gänzlichen Unabhängigkeit der lokalen Erkrankungen im Bereich der Luftwege von einander. Teils sieht man eine sehr starke Lymphadenitis nicht selten bei schwersten und bösartigsten Lungenkomplika tionen im Bereiche des Halses, also im Abflussgebiet der stomachalen, nasalen und zervikalen Lymphbahnen, wie auch die Trachea in solchen Fällen bereits wieder, wie oben ausgeführt, abgeheilt sein kann; dann löst eine ganz leichte respiratorische Grippe heftigste Lymphadenitis colli aus, weil irgendwo im Quellgebiet der betreffenden Knoten ein sehr pathogener Mischinfektionserreger die ersten Schutzwälle der geweblichen Abwehr durchbrechen konnte. In diesem Falle kann die Quelle selbst unbekannt bleiben, oder sich doch der unmittelbaren Prüfung weitgehend entziehen, wenn sie z. B. im Bereiche der Nebenhöhlen liegt, deren Lymphstrom gleichfalls den paratrachealen Lymphknoten entlang der Vena jugularis zugeführt wird. Diese ausgedehnten Lymphadenitiden können gegebenenfalls zu weitergehenden Komplikationen führen, da sie, wie die (allerdings in anderer Fragestellung vorgenommenen, aber unzweifelhaft allgemein gültigen) Forschungen Dietrichs (173) ergeben haben, nicht selten Ausgangspunkt von Thrombosen werden können. So kann die gruppenweise sehr verschiedenartige Kokkämie [z. B. Symmers, Dinnerstein und Frost (174)] nicht nur auf die pulmonalen Gefässeinbrüche, sondern sehr wohl auch auf die so verbreiteten Lymphknoteninfektionen bezogen werden. Praktisch wird ein derartiger Prozess dem bisher Gesunden wenig antun. Wo immer aber der Körper den kreisende Kokken Angriffsfläche bietet, wie z. B. eine gut abgeheilte rheumatische Klappeninfektion, werden diese banalen „Bakterienversetzungen“ Ausgangspunkt sehr ernster Komplikationen, und es kann die Grippe, die ganz unbedenklich schien, wie in einigen Fällen, die uns persönlich bekannt wurden, in septische „kryptogenetische“ Prozesse übergehen, welche unter Umständen nach langem Siechtum erst zum Tode führen. Bei allen solchen Fällen hat man unzweifelhaft auch die Lymphadenitiden der Grippe zu berücksichtigen.

Wir haben bereits darauf hingewiesen und dies auch durch einige Beispiele belegt, dass keinerlei grundsätzliche Unterschiede zwischen den Veränderungen der Trachea und denjenigen der **mittleren und grösseren**

Bronchien festzustellen sind. Nur tritt hier infolge der zunehmend engeren Lumina die eitrige Absonderung unter Umständen noch deutlicher in die Erscheinung. Dabei wimmelt es, wie Hübschmann (175) mit Recht hervorhebt, in dem Eiter oft von Influenzabazillen. Aber wir haben auch gesehen, dass die Zustände in der Trachea und den größeren Bronchien erheblich von einander abweichen können, dass die entzündlichen Prozesse sich weder gleichmässig ausbreiten müssen, noch etwa unter allen Umständen lungenwärts an Heftigkeit zunehmen. Das kann wohl der Fall sein, ist es aber sehr häufig auch nicht. Askanazy (176) sah ganz vereinzelt besonders in den kleinen Bronchien kruppöse Entzündungen, „teils als typisch gestaltetes Exsudat an einer Stelle der Schleimhautoberfläche, teils als Ausguss des gesamten Rohrs an kleinen Bronchien. Sofern es sich nicht um zweifelhafte Grenzfälle mit der der genuinen lobulären Pneumonie nahestehenden Exsudation handelt, — ein Fall, den wir nicht mitgezählt haben —, muss auch für die Influenzapneumonie die Möglichkeit zugestanden werden, dass es zur Bildung kruppöser Bronchialgerinnsel kommen kann.“ Das Bild ändert sich wesentlich im Gebiet der **feineren Bronchien** und **Bronchiolen**. In den mittleren Bronchien herrscht im akuten Stadium — wenn wir die Fälle oder Stellen fibrinöser bzw. nekrotisierender Entzündung ausnehmen, deren mikroskopisches Bild hier keine Besonderheiten darbietet, — zumeist das Bild eines eitrigen Katarrhs mit leukozytärer Durchsetzung des Epithels unter teilweiser Abstossung desselben. Diese konnten wir zuweilen in unaufgeschnittenen Bronchien äusserst früh sezierter Leichen feststellen, wenn wir auch im allgemeinen der Skepsis Hübschmanns hinsichtlich der Lebenswahrheit dieser Bilder beistimmen. Ausserdem findet sich eine Durchsetzung der Wandschichten mit Rundzellen, die bei nicht ganz frischen Fällen als Plasmazellen auftreten. Von diesen Verhältnissen hat Hübschmann unter Berücksichtigung der gesamten älteren Literatur eine massgebende Schilderung entworfen. „Die Infiltrate waren meist um so dichter, je kleiner der Bronchus war. Die Plasmazelleninfiltrate, die sich auch weiter ins peribronchiale und perivaskuläre Gewebe hinein fortsetzen können, möchten wir als ein weiteres Charakteristikum der Influenzabronchitis und bronchiolitis bezeichnen. Es ist dabei besonders beachtenswert, dass nicht nur die bindegewebigen Teile, sondern auch die Muskulatur ganz und gar durchsetzt und auseinander getrieben wird, woraus natürlich schwere Schädigungen ihrer Funktion entstehen müssen. Ob dabei auch die von Fukushi beschriebenen, bei akuter und chronischer Bronchitis vorkommenden Verfettungen der Muskelfasern eintreten, habe ich in der Mehrzahl der Fälle nicht untersucht, in einigen frischen Fällen konnte ich sie ebenfalls sehen. Die elastischen Elemente dürften unter der

schweren Infiltration ebenfalls leiden. Wir haben allerdings morphologische Veränderungen an ihnen nicht nachweisen können¹⁾.“

Hübschmann weist in diesem Zusammenhange auf die bereits anlässlich der Kehlkopfkomplikationen von uns hervorgehobene und immer wieder bestätigte Beobachtung hin, dass der Influenzabazillus im allgemeinen ein Oberflächenparasit ist, „wenn auch Ausnahmen von dieser Regel existieren“. Häufig sieht man die Influenzabazillen entsprechend den ersten Beobachtungen R. Pfeiffers (178) unter dem Bronchialepithel zuweilen in Nestern zwischen der Basalmembran und Epithel, wobei dies etwas abgehoben erscheint. Im Bereich der zelligen Infiltrate sind sie nicht nachweisbar. In frischen Influenzafällen findet man, wie Glaus und Fritzsche (179) betonen, und wie die mikroskopische Untersuchung uns selbst häufig zeigte, mehr dichte Leukozytenanhäufungen als lymphozytäre oder plasmazelluläre Infiltrationen, obwohl unter Umständen neben der leukozytären Ausammlung immer schon Anfänge dieser Reaktionen erkennbar sein können, wenn der Prozess über sein stürmisches Anfangsstadium hinaus ist.

Hübschmann bezieht daher die Veränderungen der tieferen Schichten auf irgendwie geartete Fernwirkungen der Bakterien. Die mit der Aufteilung der Bronchien zunehmende Schwere der Entzündung lässt sich zum Teil zurückführen und logisch entwickeln aus den Bedingungen und Folgezuständen der bronchialen Atonie. Wir begegnen immer wieder dieser abnormen Weite der Endverzweigungen der Luft-röhren, die es dem Obduzenten gestattet, die Bronchien bis dicht unter die Pleura aufzuschneiden. Dies muss seinen Grund in einer neuromuskulären Schädigung haben, zu deren Erläuterung Hübschmann an ältere Versuche von Ghedini und Breccia (180) anknüpft. Diese konnten feststellen, dass die Endotoxine der Influenzabazillen oder das Serum des mit ihnen chronisch vergifteten Kaninchens die Spannkraft und Kontraktilität der mit ihnen behandelten isolierten Arterien und Venen des Ochsens zu vermindern imstande sind. Wir sehen also, dass nach dieser sehr bestechenden Auffassung die eingangs hervorgehobene pathognomonische Vasodilatation (und Blutdrucksenkung) sowie die akute zylindrische Bronchiektasie, wie man den geschilderten anatomischen Zustand auch wohl nennen könnte, in pathogenetischer Hinsicht gleich zu wertende Vorgänge darstellen und der

¹⁾ Die hier gegebenen Andeutungen werden von Schmorl (177) gelegentlich seiner Ausführungen über die Todesursache bei den Grippeerkrankungen ergänzt. Er hebt ausdrücklich neben der Bronchiolitis obliterans einen Prozess hervor, der beruht „auf der Bildung von Granulationsgewebe in der Tiefe mit reichlichen Plasmazellen, infolge davon Verfettung und Nekrose der Muskulatur der Bronchien und Nekrose der elastischen Elemente, als deren Folge weiter die Bildung von Bronchiektasien“.

erschaffenden Wirkung des Influenzabazilltoxins auf die glatte Muskulatur zugeschrieben werden. Wir möchten hier gleich hervorheben, dass die Gesamtheit der experimentellen wie der am Menschen durch Beobachtung und Vergleich gewonnenen Erfahrungen diese Auffassung stützen. Wir betonen dies, weil der alte Versuch von Graves [siehe Leichtenstern (181)] die vor- und ausserpneumonischen Lungenstörungen auf zentrale und damit Innervationsstörungen des Nervus vagus zurückzuführen, in Wiesner (182) erneut einen Vertreter gefunden hat, — wie wir bei Besprechung der nervösen Schädigungen zu zeigen hoffen, mit nicht ausreichender Begründung.

Bereits eingangs haben wir erwähnt, dass es auch während der eigentlichen Paudemie zuweilen unter dem anatomischen Material respiratorische Grippefälle gegeben hat, welche auf die eigentlichen Luftwege im wesentlichen beschränkt blieben und bei denen — ganz entsprechend dem klinischen Verhalten — die Bronchitis, Bronchiolitis sowie Peribronchitis anatomisch neben Emphysem und Ödem das Sektionsbild der Lunge beherrschen. In anderen Fällen finden diese Veränderungen neben weiter fortgeschrittenen meist auf Mischinfektionen beruhenden pneumonischen Prozessen. In diesen bronchiolitisch-peribronchitischen Herden finden wir also zentral schwer entzündlich veränderte Bronchien, vielfach mit reichlichem Influenzabazillenbefund, im engsten Anschluss daran die erwähnten leukozytären Infiltrate, welche sich nicht allein lumenwärts durch Basalmembran und Epithel, soweit dies noch gut erhalten erscheint, einen Weg bahnen, sondern auch anliegende Alveolen einnehmen. Dass dies in gleicher Weise für die tuberkulöse „azinöse“ Pneumonie im Sinne von Rindfleisch und Nicol (183) Geltung hat, wurde unseres Erachtens sehr zutreffend von Ribbert (184) hervorgehoben. Daneben finden sich dann mit Ödemflüssigkeit und vereinzelt Zellen (Leukozyten, Alveolarepithelien) angefüllte Alveolen, auch einige emphysematös geblähte, sowie mit Erythrozyten ausgestopfte, und im ganzen Bereich dieses Prozesses starke Füllung der Gefässe. Die Blutung kann auch ab und zu ausgeprägt sein; dann kommt bei gehäuften Auftreten derartiger Herde auf dem Sektionstisch das Bild eines hämorrhagischen Ödems zustande. Es kann auch — oft nur Gruppen von Alveolen betreffend — die alveoläre Anschoppung deutlichen Fibrin gehalt zeigen [im Gegensatz zu Schöppler (185)]. Dabei gelang uns in diesen frisch entzündlichen Alveolen nicht selten hier und da der Nachweis von Influenzabazillen teils intra-, teils extrazellulär; nicht immer in grossen Mengen. Auch Lubarsch (186) wies ganz entsprechend darauf hin, dass die Influenzabazillen nicht in den am stärksten

veränderten Abschnitten lagen, sondern „dort, wo erst die Entzündung begann und mehr ein entzündliches Ödem bestand“. Wir verweisen hier nur noch auf die Angabe von Löwenfeld (187), der in 80% seiner Fälle im Bronchialeiter den Influenzabazillus nachweisen konnte. Levinthal hat bereits hierzu ausführliche Mitteilungen gemacht.

Die erwähnten Herde sieht man, wie auch Hübschmann (188) hervorhebt, allenthalben an den eitrig entzündeten Bronchien. Es ist den topographischen Verhältnissen zufolge verständlich, dass diese entzündlichen Prozesse auch auf die Adventitia der Gefäße übergreifen, in der man dann bald polynukleäre Leukozyten, bald mehr Plasmazellen antrifft.

Prinzipiell unterscheiden sich diese Veränderungen durchaus nicht von denjenigen, die Hübschmann in seiner grundlegenden Arbeit als miliare Bronchopneumonien gekennzeichnet und in gewissen Grenzen als charakteristisch für Influenza hingestellt hat. Während die zuerst besprochenen peribronchialen Herde sich, wie gesagt, der makroskopischen Betrachtung entziehen, treten diese miliaren Herde bereits für das blosse Auge hervor und erscheinen als kleinste kleblattartig verzweigte Herde von höchstens Linsengrösse. Sie schliessen sich an kleinste mit Eiter gefüllte Bronchiolen an. Während die Herde selbst einen graurötlichen oder mehr in das gelbliche spielenden Ton haben, erscheinen die vereiterten Bronchiolen in ihrer Mitte als gelbliche Fleckchen, welche sich ausquetschen lassen. Im allgemeinen sind die Herde unscharf abgegrenzt.

Wir möchten hier einen wesentlichen Teil der Beschreibung eines von Hübschmann untersuchten Falles anfügen, um diese Ausdrucksform der Entzündung zunächst schärfer zu charakterisieren. Es handelt sich um den (oben schon erwähnten) Fall eines 18jährigen jungen Mannes, der infolge einer Pemphiguserkrankung sehr heruntergekommen und einer hinzugetretenen Lungenerkrankung in 8 Tagen erlegen war. Die Sektion ergab eine schwere eiterige Bronchitis und Bronchiolitis, ferner miliare pneumonische Infiltrationsherde in grosser Anzahl neben gewöhnlichen Lobulärpneumonien. Als alleiniger Erreger der Prozesse kam der mikroskopisch und kulturell nachgewiesene Influenzabazillus in Betracht. Der mikroskopische Befund lautet: „..In den respiratorischen Teilen der Bronchien ist die Exsudatbildung und die zellige Durchsetzung der Wände vielleicht noch stärker. Die dort wesentlich dilatierten Lumina sind so stark mit Eiterzellen erfüllt, dass das Epithel oft nicht mehr zu erkennen ist. An vielen Stellen aber lässt es sich bis in die kleinsten Verzweigungen hinein gut verfolgen, besonders wenn man stärkere Systeme zu Hilfe nimmt. In den Bronchioli respiratorii mischt sich dem eitrigen Exsudat oft etwas ge-

ronnenes eiweissartiges oder fibrinartiges Material bei, oder auch hier und da ein Haufen roter Blutkörperchen. Dort wo den Bronchioli respiratorii Alveolen ansitzen, sei es noch im Bereich des Zylinder-epithels oder öfter im Bereich des respiratorischen Epithels, sind diese Alveolen stets mit denselben eitrigen Massen gefüllt, wodurch dann ein Bild zustande kommt, das einen eitrigen Durchbruch durch die Bronchialwand vortäuschen könnte; um so mehr ist das der Fall, wenn in einem Querschnitt 2 derartige, dem Bronchiolus aufsitzende Alveolen getroffen sind. In solchen Alveolen mischen sich übrigens dem Exsudat auch schon Alveolarepithelien bei, zuweilen auch etwas fibrinähnliche Massen. Genau dieselben Verhältnisse sieht man im Bereich der Alveolengänge. Das platte Epithel zeigt dort meist eine deutliche Schwellung. In den mit Eiter gefüllten Alveolen ist das Epithel nicht immer deutlich zu erkennen, zuweilen kann man aber sehen, dass es gequollen ist, sich ablöst und dem Exsudat beimischt. Solange Muskulatur vorhanden ist, ist diese meist sehr gut abzugrenzen, wenn sie auch von Zellen durchsetzt und wenn sie auch natürlich, wo Alveolen entspringen, unterbrochen ist. — Es wurde schon gesagt, dass die direkt am Bronchiolus respiratorius und weiter an den Alveolengängen hängenden Alveolen mit Eiterzellen gefüllt sind; zuweilen sieht man solche Alveolen einzeln und isoliert, oft aber und so besonders nach der Endaufzweigung hin sind es ganze Gruppen, die diese Veränderungen zeigen. Dann aber finden sich im Bereich der Endausbreitung eines Bronchiolus noch andere Veränderungen an den Alveolen. Es zeigen sich nämlich auch solche, die vorwiegend mit Fibrin oder mit einem Gemisch von Fibrin und Leukozyten gefüllt sind, zuweilen auch solche, in denen gequollene Alveolarepithelien vorherrschen. Endlich finden sich verhältnismässig grosse Bezirke, und diese auch „peribronchial“ (oder vielmehr richtiger „peribronchiolal“), in denen man wohl von einem Kollaps der Alveolen sprechen muss. Die Abgrenzung der Alveolen ist hier oft schwer, selbst bei Elastikafärbung. An anderen Stellen aber tritt sie deutlicher hervor infolge starker Füllung der in den Alveolarsepten verlaufenden Kapillaren. Die zusammengesunkenen Alveolen sind gefüllt mit grösseren hellen Zellen, die wohl nur Epithelien sein können und denen wenige Leukozyten beigemischt sind. Die Alveolenwände sind ebenfalls zellig infiltriert, die Endothelien der Kapillaren wohl stets stark gequollen.“

Dieser erste Fall der Hübschmannschen Beobachtungsreihe zeigt also — neben den hier nicht besonders zu erwähnenden Bronchopneumonien — eine ganz verbreitete, sehr schwere eitrige Bronchitis und Bronchiolitis. In den Bronchiolen fanden sich sehr häufig Influenzabazillen, zumeist intrazellulär, aber auch in Schwärmen extrazellulär, und daneben Häufchen grampositiver Kokken und ganz vereinzelt nur einige

Streptokokken. Wir sehen also hier die Bronchiolitis und die miliare Bronchopneumonie als wesentliche Lungenveränderungen auftreten. Ganz den Hübschmannschen Darlegungen entsprechend hat Prein (189) daher auch auf Grund dieser selben immer wieder zu erhebenden Befunde betont, „dass all die vielseitigen pathologischen Befunde, soweit sie nicht als unmittelbare Wirkung des spezifischen Influenzavirus aufzufassen sind, letzten Endes auf diese eine Basis zurückzuführen sind.“

Auch Glaus und Fritzsche (190) erhoben, wenn auch sehr selten, diesen Befund als den das anatomische Lungenbild beherrschenden. Dieser nur spärliche Nachweis liegt natürlich in dem Umstand begründet, dass diese Veränderungen in der Regel in Heilung übergehen oder sich durch die während der Pandemie fast stets hinzutretenden Mischinfektionserreger nach der pneumonischen Seite hin weiter komplizieren. Reine Fälle dieser Art erliegen also der Influenzatoxikose, falls sie nicht durch andersartige Einwirkungen sterben, wie wir dies in einem der angeführten Fälle sahen (Sturz in einem Schwindelanfall beim Ausbruch der Krankheit, Kompressionsmyelitis).

Bei der Präparation der Lunge fallen in frischen Influenzafällen sehr häufig in den terminalen erweiterten Bezirken der bronchialen Verzweigung, also in den feinsten Bronchien und Alveolargängen glasige Pfröpfe auf, die sich durch Fingerdruck entleeren lassen. Sie besitzen praktisch für den Pathologen eine besondere Bedeutung, weil sie die Orte der Wahl für die Vornahme der bakteriellen Untersuchung darstellen. Frühzeitig zeigten uns hier ausgedehnte Vergleichsuntersuchungen, dass diese ektatischen Bronchialbezirke oft den Influenzabazillus in Reinkultur enthielten, oder dass er jedenfalls die beigemischten Kokken, Stäbchen usw. an Zahl weit überwiegt. Es ist ganz verständlich, dass, wie Olsen (191) betont, an verschiedenen Punkten in dieser Hinsicht Unterschiede anzutreffen sind. Ganz allgemein möchten wir mit diesem Autor und den meisten anderen, die hierüber Untersuchungen angestellt haben, den Befund vermerken, dass Streptokokken zuweilen die Influenzabazillen zurückdrängen, so dass wie im Sputum, dort, wo Streptokokken üppig wuchern, die Influenzabazillen zurücktreten oder fehlen, umgekehrt diese am reichlichsten nachweisbar sind, wo sie rein auftreten. Auch bakterioskopisch kann man in den Schnittpräparaten der Lungen das gleiche Verhältnis zuweilen feststellen. Zwischen Staphylokokken und Influenzabazillen scheint ein derartiger Antagonismus nicht zu bestehen.

Auch Prein (192) hat mit besonderem Nachdruck die eitrige Bronchiolitis hervorgehoben. Er betont, dass sie ohne Ausnahme in den ganz frischen Fällen, die innerhalb der ersten Krankheitstage verstarben,

in Gestalt schwerster eitriger Entzündung bis zur völligen Einschmelzung der Bronchialwand auftrat, „so dass in grossen langen Abschnitten die Bronchiolen total zerstört werden und in ihrer Funktion ausfallen“. In solchen Fällen muss es sich natürlich um ganz besonders schwere Prozesse handeln. Hübschmann (193) glaubt in seiner ersten grösseren Arbeit aus dem Jahre 1917, dass die bereits früher von Kundrat u. a. beschriebenen „zentralen Vereiterungen“ nicht sowohl eitrige Einschmelzungen darstellten, sondern „eitrige Füllungen kleinster Bronchien und einiger Alveolengruppen, die den Untersuchern darum als „Eiterherde“ imponierten, weil sie wohl jene oben erwähnte, grau-gelbliche Farbe darboten. Diese gelbliche Färbung des Exsudats kommt aber unseres Erachtens durch eine Verfettung der Exsudatzellen zustande“. Für die Frühstadien dürfte dieser Standpunkt wohl im allgemeinen der zutreffende sein. Es wird allerdings an ganz einzelnen Stellen bei der sehr starken Eiterung und leukozytären Infiltration der Bronchialwand, die wir bereits erwähnten, möglich sein, von eitriger Einschmelzung der Bronchialwand selbst zu reden. Meistens allerdings sind die Gewebstrukturen als solche erhalten, nur stark leukozytär durchsetzt. Auch wir haben in der Influenzalunge echte Einschmelzungsherde gleich anderen Autoren beobachtet [z. B. Wegelin (194), siehe später]. Sie betrafen aber stets weitergehend pneumonisch veränderte Lungen, waren durch Strepto- oder Staphylokokken bedingt und zeigten typische Abszessesstruktur mit Nekrose der Gewebelemente. Nur für diese Verhältnisse besteht eigentlich die Bezeichnung „eitrige Einschmelzung“ zu Recht.

Dass die Entzündung der Bronchiolen, wie Prein (195) will, von allen eitrigen Entzündungen bei Influenza zuerst auftritt, möchten wir doch nicht ganz zugeben. Aber die eitrige Bronchiolitis ist aus Gründen, die wir gleich erörtern möchten, die schwerste Veränderung, die der Influenzabazillus zunächst setzt, weil er hier vorzüglich wächst und seine Gifte produziert, die zunächst lokal angreifen und vernichten. Prein weist darauf hin, dass die Annahme einer besonders massigen Infektion nicht notwendig ist, um die „diffuse“ Ausbreitung dieses Prozesses zu erklären; Husten und Aspiration der von einer Stelle ausgehusteten Keime bewirken in kürzester Zeit die allgemeine Verbreitung der Erreger dieser Bronchiolitis sowie ihrer etwa vorhandenen Trabanten. Gegenüber Prein möchten wir hervorheben, dass einer der wichtigsten Hinweise auf die ätiologische Bedeutung der Influenzabazillen uns darin zu liegen scheint, dass sie hier in diesem allseitig als „spezifisch für Influenza“ anerkannten Produkt, bei genügender Sorgfalt regelmässig, zum Teil in überwältigender Menge und rein angetroffen werden.

Die Frage, warum der Influenzaerreger hier fast regelmässig besonders stark zur Wirksamkeit gelangt, hat durch die Untersuchungen H ü b s c h m a n n s (196) eine Antwort erhalten. Er wies in den Bronchiolen und Alveolärgängen dickmaschig geronnene Exsudate nach. Sie ergaben weder eine klare Muzin- noch Fibrinreaktion. Er leitet sie aus verschiedenen Stoffen, darunter Zerfallsprodukten zelligen Materials her. „In jedem Fall scheint eine zähe, ursprünglich wohl rein fibrinöse, schwer lösliche Substanz vorzuliegen, wie auch weiterhin daraus erhellt, dass sie den Grundstock zu einer bindegewebigen Organisation abgeben kann.“ H ü b s c h m a n n erklärt sich seine Entstehung derart, dass das eitrige Exsudat in den Endstücken so lange verweilt, bis sehr massive Veränderungen auftreten, die zunächst in Verfettung der Eiterzellen und Alveolarepithelien bestehen. Als solche sind nämlich Zellen zu bezeichnen, die sich in dem geronnenen Bronchiolarinhalt reichlicher finden; grössere hellere Zellen, die man wohl ihrer Kernform nach als epitheloide bezeichnen kann. Diese sind nämlich oval, hell, bläschenförmig, zuweilen deformiert, eingekerbt wie die randständigen epitheloiden Zellen eines Tuberkels. H ü b s c h m a n n weist nun darauf hin, dass die zu einem Bronchiolus gehörigen Alveolen sich verschieden verhalten können. Einige haben ähnliche Exsudate wie der Bronchiolus, untermischt mit Leukozyten und abgeschilferten Alveolarepithelien. Andere dagegen sind ganz angefüllt mit desquamierten Epithelien von dem oben beschriebenen Zelltyp, auch hier untermischt mit einigen Leukozyten, die zum Teil auch von ihnen phagozytisch aufgenommen werden. Die Stagnation in diesen Endstücken rührt von der akuten zylindrischen Bronchiektasie her, welche wir bereits auf die schwere Schädigung des lokalen neuromuskulären Apparats zurückführten. Wir sehen hier einen verhängnisvollen Zirkel: Während beim Gesunden Bakterien, welche in die oberen Luftwege eindringen, schnellstens vernichtet werden [Bloomfield (197)], vermag ein hochvirulenter Influenzabazillus den Körperwiderstand zu brechen und sich auf der Schleimhaut anzusiedeln. Wir möchten auf Grund unserer Beobachtungen und vieler klinischer Angaben glauben, dass das auf sehr grossen Strecken geschieht, aber nicht überall gelangt er zu gleicher Wirksamkeit, weil zunächst wenigstens die physiologische Oberflächenzirkulation (Schleimabsonderung, Flimmerzellenbewegung usw.) dem entgegenwirkt. Anders in den Endverzweigungen des Bronchialbaumes. Hier ist die Wand sehr zart gebaut und nimmt allmählich so weit ab, dass sie im wesentlichen nur noch aus Epithel, Basalmembran und Muskulatur zusammengesetzt erscheint. Schon die intralobulären Bronchien büssen ihre Knorpel und Drüsen ein; auch die Becherzellen werden zusehends spärlicher, um schliesslich ganz zu verschwinden. So bleibt ein feiner kon-

traktiler Sack zurück, in den die Influenzabazillen gelangen. Glückt es ihnen, die natürliche Schutzkraft der lebendigen Oberfläche zu brechen und sich auf ihr anzusiedeln (falls hierzu überhaupt ein Versagen der normalen Leistungen der Schleimhaut angenommen werden muss), dann kann hier wie nirgends im Respirationstraktus das Influenzabazillentoxin auf Gefässe und Muskeln einwirken. Daraus ergibt sich dann, was wir tatsächlich finden: Eiterung, Kongestion, Muskeler schlaffung. Die Exsudate mit ihren mehr oder minder ausgesprochenen blutigen Beimengungen liefern das Nährsubstrat; die muskuläre Erschlaffung verhindert seine Beseitigung durch Abhusten und gewährleistet dadurch die bakterielle Wucherung; Kongestion und Blutungsneigung zusammen mit kollateralem entzündlichem Ödem, in- und expiratorische Hemmung schaffen die schnelle Mitbeteiligung der Alveolen, also des eigentlichen Lungengewebes, am bronchialen Prozess, indem sie den wuchernden Influenzabazillen neue Nährkammern eröffnen. Dieser Vorstellung entspricht auch der von uns bereits aufgeführte Befund, den auch Hübschmann (z. B. „2. Beobachtung“) berichtet, dass in den betroffenen Alveolen die Influenzabazillen viel spärlicher als im Bronchiallumen anzutreffen sind. Es ist von hohem Interesse, dass dieser Krankheitsprozess zu einem klinischen Bilde führen kann, das nach den Worten v. Bergmanns (198) „von Larynxstenose nicht zu unterscheiden ist“. „Der Stridor, die Einziehungen, die Zyanose, die Zeichen der Suffokation machen die Differentialdiagnose von Larynxkrupp mit Indikation zur Tracheotomie nicht selten unmöglich; auch der Krupphusten ist ja typisch, die Laryngoskopie oft ausgeschlossen. So wurden 4 Fälle mit der Diagnose Diphtherie vom Arzt eingeliefert, in 2 Fällen die Tracheotomie vorgenommen; bei der Sektion Stenosierung der Bronchiolen.“ Vom funktionellen Standpunkt aus ist man unzweifelhaft berechtigt, mit v. Bergmann hier von einer Stenose der feineren Luftwege zu reden, da die Luftzirkulation eingeengt, in grossen Lungenabschnitten unterbunden ist. So führt die diffuse Bronchitis und Bronchiolitis zum Tode durch Erstickung [Lubarsch (199), Löhle (200) u. a.].

Diese bronchiolitischen und peribronchiolitischen Prozesse besonders in Gestalt der „miliaren Influenzapneumonie“ können nun verschiedene Wege einschlagen. Sie können sich mit oder seltener ohne Hilfe von sekundären Bakterien zu ausgedehnteren pneumonischen Prozessen weiter entwickeln oder sie können rasch in Heilung übergehen oder sie können schliesslich bei wesentlicher Beschränkung auf die primär befallenen Gebiete eine mehr chronische Erkrankung derselben zur Folge haben. Wenden wir uns dieser letzten Möglichkeit zuerst zu!

Kommt der bronchiolitische Prozess nicht akut zur Heilung, so

sind zwei Möglichkeiten dauernder Schädigung der Lungenfunktion gegeben. Die akute diffuse Bronchiektasie oder Bronchialtonie kann sich in echte (chronische) zylindrische Ektasie umwandeln mit allen ihren aus der Klinik bekannten Folgeerscheinungen. Hübschmann (201) hat bereits 1915 auf diese Möglichkeit hingewiesen, nachdem Vogt (202), und auch Brückner, Garthgens und Vogt (203), kindliche Bronchiektasien von einer Influenzabronchiektasie abgeleitet hatten. Die besondere Beteiligung der Bronchiolen ist bereits von Vogt hervorgehoben. Diese Bronchiektasien mit ihrer weitgehenden Atrophie von Muskulatur und elastischen Fasern werden auch von Hübschmann auf entzündliche Schädigungen der bronchialen Wand zurückgeführt, in seinen Fällen auf den Influenzabazillus, den er in ihnen mikroskopisch und kulturell nachweisen konnte. Im Osler-Hokeschen Lehrbuch (204) (1919) findet sich die gleichsinnige Angabe, wonach Roggs aus 6 aufeinander folgenden Fällen von Bronchiektasie den Influenzabazillus züchten konnte.

Es ist ebenfalls recht interessant, dass besonders im Kindesalter akut verlaufende Bronchiektasien häufiger beobachtet werden. Heubner (205) weist in seinem Lehrbuch darauf hin, dass man sie bei Kindern des ersten Lebensjahres bereits zu Gesicht bekommt und dass sie sich vornehmlich im Anschluss an Keuchhusten-Bronchiopneumonien entwickeln. Jochmann (206) betont, dass die Keuchhusten-Bronchiopneumonien makroskopisch wie mikroskopisch im wesentlichen den Influenzapneumonien entsprechen¹⁾. Wie weit hierfür die bei Keuchhusten so häufig anzutreffenden Influenzabazillen oder der Bordet-Gengousche Bazillus verantwortlich zu machen sind, können wir nicht entscheiden. Jedenfalls dürfen wir hier auf die bereits früher erwähnte Anschauung Czernys hinweisen, der zufolge der Keuchhusten keine ätiologische Einheit darstellt. Als Stütze könnten wir auch die sehr wertvollen Beobachtungen Niemanns (208) anführen. Führen wir diese pneumonischen Erscheinungen mit ihren Folgezuständen beim Keuchhusten auf die Keuchhustenbazillen zurück, so bleibt die geschilderte Ähnlichkeit mit dem Influenzaprozesse um so bemerkenswerter, als beide Krankheiten in ganz ähnlicher Weise das Zentralnervensystem affizieren können.

Eine andere Entwicklungsrichtung führt von der Bronchiolitis acuta gripposa unter Organisation der Exsudate zur Bronchiolitis obliterans. Hübschmanns Beobachtungen lassen es ihm zweifels-

¹⁾ „Bei der sogen. entzündlichen Form, welche zugleich das grösste Kontingent der Todesfälle liefert, erstreckt sich der Prozess bis in die Bronchiolen und Alveolen. In den meisten tödlichen Fällen findet man deshalb ausgedehnte katarrhalische Bronchitis, Verstopfung der kapillaren Bronchien mit Schleim und zelligen Massen, zirkumskripten, inselförmigen Alveolarkollapsus, lobuläre Hyperämien und Infiltrationen des Alveolarparenchyms, komplementäres Emphysem, Erweiterung der terminalen Bronchien usw.“ [Biermer 1857 Keuchhusten (207)].

frei erscheinen, dass der Organisationsprozess von der Alveolarwand ausgehen kann. So sah er bei einem Knaben, der nur 14 Tage krank war, bereits Einwuchern jungen Granulationsgewebes in die Alveolenlumina ohne Obliteration im Bereich des Bronchialbaumes. In weiter fortgeschrittenen Fällen, in denen bereits Pfropfbildung in den Bronchiolen bestand, wies Hübschmann nach, „dass stets der Stiel des Pfropfes — und es handelt sich oft um einen solchen, der etwas schmaler ist als die Ausbreitung des Granulationsgewebes im Pfropf — aus der Gegend des Alveolaregions, resp. aus dem dem Bronchiolus angehörenden Infundibulum hervorsprosst.“ Dagegen fand Hübschmann niemals eine wirkliche Durchbrechung der bronchialen Wand. Allerdings können nach seinen Angaben leicht dadurch täuschende Bilder entstehen, dass die Bekleidung der Bronchiolen mit Epithel keine gleichmässige zu sein braucht. So kann eine Seite im Schnitt noch völlig mit Zylinderepithel bekleidet sein und nur spärliche Alveolenmündungen enthalten, während die Gegenseite bereits die Charakteristika der Alveolengänge darbietet. Hübschmann beschreibt nun Bilder, wo auf Längsschnitten von Bronchiolen auf der einen Seite fast vollständige Bekleidung mit Zylinderepithel zu sehen ist, während auf der anderen in breiter Ausdehnung Granulationsgewebe in das Lumen vordringt. „Es lässt sich da leicht erkennen, dass es sich um Stellen handelt, wo auf der einen Seite die Auflösung der Alveolen schon vorhanden ist, während sie auf der anderen fehlt. Ein Zusammenhang des intrabronchialen Granulationsgewebes mit den Alveolenlumen oder aber mit den vorspringenden an der Basis der Alveolen sitzenden Leisten lässt sich zuweilen deutlich feststellen.“ Einesteils existieren in derartig veränderten Lungen Stellen, wo aus strukturellen Gründen die Wucherung des Granulationsgewebes von den äussersten Enden der Bronchioli respiratorii oder den Alveolengängen ausgehend gedacht werden muss; andererseits scheint nicht selten die Einwucherung sowohl in die Alveolen wie in die Bronchien von den Alveolarleisten auszugehen. Dies sind die Ringe an der Basis der Alveolen, wo schon normalerweise elastisches und Bindegewebe in lokaler Häufung getroffen werden.

Schliesslich können die Alveolen und das Interstitium für sich Indurationsprozessen unterliegen, so dass es zu einer Kompression der Bronchiallumina von aussen kommt. Das schrumpfende Granulationsgewebe um die Bronchiolen bewirkt dann, dass diese ihr Lumen schliesslich ganz verlieren und in den narbigen Partien nur mehr Reste von Muskulatur und Epithel ihre frühere Lage angeben. Jedenfalls geht nach Hübschmann von der eigentlichen Bronchialwand keine Organisation aus. Demgegenüber betont Hart (209), der ja schon früher in die Diskussion über die Bronchiolitis deformans eingegriffen hat, in

seinem Referat in der Zeitschrift für Tuberkulose, dass auch Organisationen der Bronchiolen vorkommen, die ihren Ursprung in Epithellücken der geschädigten Bronchialwand nehmen. Wir müssen angesichts der Fülle neuer Beobachtungen zunächst diese Möglichkeit dahingestellt sein lassen. Jedenfalls bedarf sie noch eingehenderer Begründung.

Diese Neigung der Influenzainfiltrate zur Organisation ist von verschiedenen Seiten auch schon für frühe Stadien der Krankheit bestätigt worden. Wegelin (210) sah in einem Fall von nur 2 Tage wirklich schwerer Krankheit eine Bindegewebswucherung mit Organisation des Exsudates in zahlreichen Alveolen. Natürlich ist dieser Befund nicht voll zu verwerten, Wegelin folgert nur daraus, dass in Übereinstimmung auch mit den Befunden Hübschmanns dieser Prozess schon nach 2—3 wöchiger Krankheitsdauer einsetzen kann. Auch Marchand (211) sah in den mit Herzog beobachteten Fällen zuweilen schon bei ganz akutem Verlauf neugebildete Bindegewebspfröpfe im Lumen der Alveolen und Bronchiolen. Als Grundlage der Organisation betrachtet Hübschmann bei der Influenza ganz wie bei der kruppösen Pneumonie das in den Alveolen liegen bleibende Exsudat. Seine Abfuhr wird durch die schwere Bronchialerkrankung verhindert. An anderen Stellen und in anderen Fällen betrifft die Organisation Veränderungen, die mit der von Galdi (212) als Desquamativpneumonie gekennzeichneten Erkrankung identisch sind. Schliesslich führt die Verlegung der Bronchiallumina teils zu Emphysem, teils weiterhin zu Atelektasen und erheblicher Infiltration der Alveolenwände, wie bereits erwähnt wurde. „An einigen Stellen liegen auch schon schwerere interstitielle Prozesse vor mit erheblicher Verdickung der Alveolenwände; dort finden sich dann auch vereinzelt drüsenartige, aus Alveolen hervorragende Gebilde. Endlich lässt sich auch hier und da schon ein Einwachsen jungen Granulationsgewebes von der Alveolenwand aus in die Alveolenlumina feststellen. Überall in solchen Herden finden sich Stellen, wo, wie gesagt, eine Abgrenzung von Alveolen nicht mehr möglich ist, sondern wo sich alle geschilderten Elemente, einschliesslich die von der Umgebung der Gefässe vordringenden Zellinfiltrate, so eng miteinander mischen, dass man in der Tat von der Struktur der Lunge nichts mehr erkennt, sondern einfach den Eindruck eines entzündlichen Gewebes hat.“ („2. Beobachtung“ 14 tägige schwerere Influenza mit den Erscheinungen des Hustens und der Kurzatmigkeit, die auch beim Tode besonders hervortrat). So reiht sich den anderen Formen der Organisation die Kollapsinduration an.

Lubarsch (213) macht aus allgemein pathologischen Gesichtspunkten heraus darauf aufmerksam, dass auch die schweren Bronchialveränderungen der fibrösen und nekrotisierenden Schleimhautentzündung zu einem bindegewebigen Verschluss der feinsten Bronchien führen

können. Diese Möglichkeit wird sehr durch die Ausgänge der später zu behandelnden Senfgasvergiftung („Gelbkreuz“) gestützt. Jedenfalls muss man ja immer im Auge behalten, dass, wie anfangs hervorgehoben wurde, den Hübschmannschen Fällen eine gewisse Sonderstellung einzuräumen ist, so dass wir nicht ohne weitere Untersuchungen, zu denen sich ja zunächst seltener Gelegenheit bietet, imstande sind, seine unzweifelhaft für diese sehr „reinen“ Fälle zu Recht bestehenden Ausführungen auf die recht abweichenden pandemischen in dem Sinne zu übertragen, dass nicht die erheblich geänderten Verhältnisse der mischinfizierten Fälle nun auch anders ablaufen und andersartig Mechanismen zeitigen können. In diesem Sinne sind vielleicht auch die Hartschen Einwände (214) zu bewerten.

Glaus und Fritzsche (215) beobachteten als erste bei einer Anzahl älterer Pneumonien mit bindegewebiger Organisation des Exsudats in einzelnen Bronchiolen eigenartige Epithelwucherungen. „Teils waren dieselben von mehr- bis vielschichtigem, zunächst noch hohem zylindrischem Epithel ausgekleidet, wobei man nur noch ein ganz enges, unregelmässiges, spaltförmiges Lumen erkennen konnte, bald war das Lumen durch plumpe solide Zellzapfen aus grossen polyedrischen, etwas abgeplatteten Zellen vollständig ausgefüllt. Ab und zu konnte man eine konzentrische Anordnung wie in den Orthschen Schichtungskugeln nachweisen. Solche eigentümlichen Zellproliferationen fanden sich auch in den umliegenden Alveolen; wir hatten den Eindruck, dass dieselben von den Bronchiolen aus in sie hineinwachsen, das Alveolarepithel verdrängend. Schliesslich resultieren auf diese Weise adenom- oder karzinom-ähnliche Bilder, die auf den ersten Blick sehr schwer zu deuten sind. Das Alveolarepithel ist überhaupt in diesen Fällen auffallend hoch, beinahe zylindrisch.“

Wir hatten Gelegenheit, bei Herrn Prof. Dietrich einen ganz entsprechenden Fall zu beobachten. Leider blieb seine Untersuchung unvollkommen, da der Befund ein ganz zufälliger war und zu spät erhoben wurde, als dass eine genaue Untersuchung der ganzen Lunge noch möglich gewesen wäre. Hierher gehören auch die Befunde, die Schmidtman n (216) mitgeteilt hat. Sie sah ganz ebenso, wie es Askana zy (217) beschrieben hat, Plattenepithel-Metaplasien der bronchialen Bekleidung; zum Teil handelt es sich in ihren Beobachtungen um zapfenförmige Bezirke aus geschichtetem anscheinend in starker Wucherung befindlichem Epithel. Diese Metaplasien traten stets nur in einzelnen Bronchialästen auf. Vielleicht gehen diese Befunde bereits über die von Askana zy geschilderten hinaus im Sinne der eben erwähnten karzinomähnlichen Wucherungen von Glaus und Fritzsche. Eine derartige Beobachtung teilt nun auch Schmidtman n mit und schliesst sich der Anschauung von

Glaus und Fritzsche an, dass die zapfenartigen alveolären Wucherungen vom Bronchus aus in die vom Epithel entblösten Alveolen eingewuchert sind. Es handelt sich bei diesen eigenartigen Bildern unzweifelhaft um heterope Bildungen, insofern als die entzündliche Umgebung eine Epithelwucherung veranlasst, die den normalen Gewebsbereich verlassend, sich in die Hohlräume der Lunge hinein erstreckt. Prinzipiell scheinen uns diese Vorgänge den bekannten epithelialen Wucherungen in chronisch entzündlichen Lungengewebe nahezustehen, die Friedlaender (218) 1876 zuerst beschrieben hat.

Askanazy zieht es in Erwägung, ob die Metaplasie des Epithels der Bronchektasie Vorschub leistet. Darüber lässt sich vorläufig nichts Sicheres ausmachen. Da derartige Metaplasien häufig sind, möchte ihnen Askanazy keine übertriebene Bedeutung als präkanzeröse Ereignisse beilegen. Vielmehr müsse man allgemeiner mit der metaplastischen Fähigkeit des Epithels sowohl im einfach irritativen wie im bereits neoplastischen Zustand rechnen.

Wir sind hiermit bei der Frage angelangt, was diese bronchiolitischen Prozesse in Hinsicht auf das weitere Leiden des befallenen Kranken zu besagen haben. Dies ist ja zunächst nichts, was den Pathologen heute unmittelbar angeht. Aber er wird sich über kurz oder lang mit diesen Problemen auch als Morphologe auseinanderzusetzen haben, da unseres Erachtens die Ausgangszustände dieser Krankheit wie die chronische zylindrische Ektasie und die bronchioläre Kompression, im Verein mit gleichwertigen Prozessen am Lungengewebe eine der wichtigsten Grundlagen der sogenannten „**chronischen Influenza**“ darstellen dürften. Tatsächlich stehen wir ja heute noch viel zu sehr im Bereich der letzten Epidemie, um in erschöpfender Weise besonders vom anatomischen Standpunkt aus die Folgezustände der Grippeerkrankung charakterisieren zu können. Auch die klinische Forschung hat sich eigentlich jetzt wieder erst der Frage der chronischen Grippe zuwenden können, die in der Epidemie der 90er Jahre und später eine so grosse, man möchte fast sagen, zu grosse Rolle gespielt hat. Die Stellungnahme eines so erfahrenen Klinikers wie Osler (219) ist in dieser Hinsicht bezeichnend. „Seit den letzten schweren Epidemien ist es Mode geworden, die verschiedensten Beschwerden und Gesundheitsstörungen gedankenlos auf Influenza zurückzuführen. Für manche Fälle mag dies ja zutreffen. Es ist erstaunlich, wieviel Leute nach überstandener Influenza ein jahrelanges Siechtum zeigen.“

W. Hildebrandt (220), für den die ursächliche Bedeutung des Pfeifferschen Bazillus feststeht, umgrenzt den etwas willkürlich umschriebenen Begriff der chronischen Grippe als „die Gesamtheit jener monatelangen Erkrankungen, für welche Influenzabazillen in Frage

kommen, ohne Rücksicht darauf, ob anatomische Veränderungen nachweisbar sind oder nicht“. Klinisch ähneln die allgemeinen wie örtlichen Erscheinungen bisweilen weitgehend der Tuberkulose, worauf auch Treupel (221) hinweist (Auswurf, Nachtschweisse, physikalischer Lungenbefund), so dass die Differentialdiagnose zwischen Tuberkulose und chronischer Grippe zu den schwierigsten Aufgaben gehören kann¹⁾. Ein besonderer Nachdruck wird jedoch, wie aus den ausführlichen Darlegungen über die bronchialen Erkrankungen hervorgeht, auf die Symptome zu legen sein, die sich mit höchster Wahrscheinlichkeit an eine grössere Ausdehnung derselben in der Lunge anschliessen [vergl. F. Meyer (222)]. Es sind dies vor allem chronisch katarrhalische Prozesse, sowie auch die stets rezidivierenden Bronchitiden, damit in Verbindung Dyspnöe, Unfähigkeit zu höheren körperlichen Leistungen, in stärkster Form die früher viel diskutierte Influenzakachexie. Die chronischen Erschlaffungszustände der Bronchiolen führen über Sekretstauung zu Fieber, zu sekundärer Infektion des Lungengewebes und im schlimmsten Falle zum Lungenabszess und zur Lungengangrän. Weill (223) hat mehrere derartige Fälle bei Patienten beobachtet, die kurz zuvor eine schwere respiratorische Grippe durchgemacht hatten.

Es läge hier nahe, sich die Frage nach der spezifischen Bedeutung des Influenzabazillus für diese Prozesse vorzulegen. Tatsächlich sahen wir recht ähnliche Prozesse auf ganz andere Art und Weise entstehen. Wir möchten aber die Behandlung dieses wichtigen Teilproblems erst nach Besprechung der pneumonischen Komplikationen in Angriff nehmen.

Wie dem auch sei, wir müssen uns jetzt vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus die Frage vorlegen: gibt es — jenseits der miliaren Bronchopneumonie — entzündliche Lungenprozesse, die auf den Influenzabazillus selbst zurückgeführt werden können, und wie steht es mit den pneumonischen Prozessen, für welche diese Annahme nicht zutrifft?

¹⁾ Bereits Graves (221a), später B. Teissier (221b) haben darauf hingewiesen, dass die Grippebronchitis bzw. -Pneumonie eine vorwiegende Spitzenlokalisation annehmen kann. Damit verbinden sich dann münzenförmige Sputa und Fiebertypen (Typus inversus), wie man sie auch bei der Tuberkulose der Lungen beobachtet.“ Es ist klar, dass unter solchen Bedingungen die Grippediagnose besonders schwierig wird. Teissier beschreibt auch die Entwicklung einer chronischen Spitzenpneumonie mit gleichzeitiger pleuraler Reizung, die zu einer bronchialen Erweiterung führte.“ Die peripheren Neuritiden, die sich im Zusammenhang damit entwickelt und zu einer Atrophie des Deltamuskels geführt hatten, scheinen uns der Weiterausbreitung des entzündlichen Prozesses von der Pleura auf die Schulternerven zuzuschreiben sein, wie wir dies mehrfach beobachten konnten.“ Diese Auffassung entspricht durchaus der auch uns wahrscheinlichsten eines ununterbrochenen Übergreifens der Entzündung von dem erkrankten Gewebe (Schleimhaut, Lunge, Lymphdrüse) auf die entsprechenden Nerven.

Es erscheint kaum möglich, hierauf in wirklich bindender Form zu antworten, da die Forschungsergebnisse sich zum Teil widersprechen. So leitet Dietrich (224) auf Grund ganz eingehender Untersuchungen einen Teil der Bronchopneumonien, die lobulär zellig-entzündlichen Infiltrationen, wie die ödematös-hämorrhagische Durchtränkung als „primäre Erscheinungen“ der Erkrankung aus der wenigstens potentia reinen Wirksamkeit des Influenzabazillus her. Andererseits betonen jedoch Hübschmann (225) sowie Marchand und Herzog (226), dass gerade das Mitwirken hämolytischer Streptokokken als nosokothaler Bakterien [Seligmann und Wolff (227)] dieses zum Teil „ganz ungleichmässig verbreiteten oder auch gleichmässig ganze Lappen einzunehmenden, saftigen, meist hämorrhagischen Infiltrationen“ erzeuge (Hübschmann). Nun sind die Dietrichschen Untersuchungen unter den allergünstigsten Bedingungen angestellt; häufig konnte die Sektion ganz kurze Zeit nach dem Tode ausgeführt werden, so dass wir jedenfalls die Tatsache hinnehmen müssen, dass der in Frage stehende Prozess im wesentlichen durch Influenzabazillen erzeugt werden kann.

Wenn auch gegen die bakterioskopischen Befunde von Sörensen (227a) nach unseren Erfahrungen eingewendet werden muss, dass ihnen sehr weitgehend kadaveröse Bakterienwucherungen zugrunde liegen, so verdient doch gerade dieses Umstandes wegen seine Bemerkung Beachtung, „dass die hämorrhagische Art der Veränderungen auf etwas anderes als die hier gefundenen Diplo- und Streptokokken, möglicherweise auf andere Mikroben zurückzuführen sei.“ Dies bezieht sich auf die hämorrhagischen Lungen- und Drüsenveränderungen.

Hier müssen wir in Kürze auf das Wesen der ödematös hämorrhagischen Infiltrate eingehen. Schon aus unserer vorangehenden Schilderung ganz akuter Influenzafälle geht im Sinne der Darstellung Dietrichs hervor, dass sich auf dem Stadium der Bronchiolitis und des Ödems bereits makroskopisch nicht erkennbare katarrhalisch exsudative Prozesse im engsten Anschluss an die Bronchiolenerkrankung abspielen, so dass zum mindesten hier das Ödem zum Teil bereits deutlich entzündlichen Charakter trägt. Dies drückt sich mikroskopisch in seiner ungleichmässigen Verteilung sowie in dem Umstande aus, dass die Ödemflüssigkeit schon durch kaltes Formalin in dauerhafter Form fixierbar ist. Dem entsprechen auch die erwähnten zelligen Beimengungen. Wir fanden auf diesen vorgeschobenen Stellen zuweilen den Influenzabazillus in geringer Individuenzahl als einzigen parasitären Befund. So ist es denn nicht weiter erstaunlich, dass die entzündlichen von ihm induzierten Prozesse vielfach hämorrhagischen Charakter annehmen. „Der entzündliche Charakter des Ödems tritt bei vorgerückterem Zustand schon äusserlich deutlicher in Erscheinung, indem das Gewebe fester,

kautschukartig wird und weniger leicht die Flüssigkeit abströmen lässt. Tiefdunkelrote Abschnitte wechseln mit helleren und dazwischenliegende geblähte Teile erhöhen das gefleckte Aussehen. Unschärf geht dieses Stadium des prallen Ödems über in das weitere der schon bei Betrachtung erkennbaren festeren Verdichtungen, die mit dunkelroten glatten Herdchen beginnen und körnig werden, zunächst kleingefleckt und weiterhin zusammenfliessend. Der Gegensatz der Blutfüllung ist oft ein äusserst bunter, er geht bis zur hämorrhagischen Durchtränkung einzelner Abschnitte, die auch mikroskopisch in Stase der Gefässe und blutiger Ausfüllung von Alveolengruppen zum Ausdruck kommt, während andere leukozytär ausgestopfte Läppchen daneben liegen“ (Dietrich).

Hanser (227b) berichtet in einer Diskussionsbemerkung über zwei bemerkenswerte Sektionsfälle, die die Frage des hämorrhagischen Ödems in ähnlichem Sinne beleuchten. 2 Russen „waren unter stürmischen Erscheinungen mit Schüttelfrost erkrankt, zeigten bald Blut im Auswurf, bis schliesslich das ausgesprochene Bild einer Hämoptoë den Tod herbeiführte. Die Obduktion ergab ausserordentlich voluminöse Lungen, deren Schnittflächen, ohne irgendwie Substanzerstörung zu zeigen, geradezu im Blute schwammen. Luftbläschen fanden sich so gut wie garnicht. Ich möchte daher in diesem Befunde nicht ein Lungenödem erblicken, sondern ein über sämtliche Lungenabschnitte ausgebreitetes Stadium der Anschoppung. Das wesentliche dabei ist, dass kein Abschnitt freibleibt. Die bis zur klinischen Hämoptoë führende Blutung war dabei grösstenteils auf die durch den Influenzabazillus bedingte toxische Gefässschädigung zurückzuführen, die wir ja auch sonst in Form hämorrhagischen Charakters der entzündlichen Veränderungen auch bei weniger akut verlaufenden Fällen fanden.“

Betrachtet man allerdings demgegenüber die Schilderung der gleichbenannten Veränderungen am Leipziger Sektionsmaterial (Marchand), so fällt im Gegensatz zu den Dietrichschen Angaben die sehr grosse Ausbreitung des Prozesses und das sehr reichliche Abfliessen blutig-ödematöser Flüssigkeit mit wenig zelligen Beimengungen auf. Es sind hier also vielleicht nicht völlig übereinstimmende Vorgänge mit dem gleichen Namen gekennzeichnet.

Diese Gegenüberstellung führt uns zu der Frage, ob überhaupt diese Form der Fragestellung, — nämlich nach primären und sekundären Veränderungen — für den Fall der pandemischen Influenza zweckmässig und durchführbar ist. Lässt sich weiterhin die Auffassung Sahlis (228) von dem komplexen Virus¹⁾ mit der auch für viele Fälle

¹⁾ „Ch. Bouchard hat den besonders kontagiösen Charakter dieser Grippepneumonien hervorgehoben: die Virulenz des aufgepfropften Mikroorganismus, welche die Ursache der pneumonischen Komplikation darstellt und sich durch Passage von Mensch

dieser Pandemie gültigen Angabe Pfeiffers (229) vereinen, dass die Reinheit des Influenzabazillennachweises in den Luftwegen nach der Tiefe zu stetig zunehme? Nun ist diese Reinheit zweifelsohne weit davon entfernt, eine vollkommene zu sein. Wie man auch der Literatur entnehmen kann, findet man tatsächlich neben dem Influenzabazillus, allerdings an Zahl oft ganz erheblich zurücktretend, andere Bakterien. Normalerweise werden diese, wie wir wissen, schnell abgetötet; diese normale Abwehrleistung kann durch die Influenzainfektion erheblich gestört werden.

Wie schon die ganz auffallend verschiedenen Grade der Entzündung bei den einzelnen Individuen überzeugend dartun, ist ihre Widerstandskraft, andererseits aber auch wohl die Virulenz der entsprechenden infektiösen Materien eine schwankende. Dementsprechend mögen auch in ganz verschiedenem Umfange Abwehrkräfte gegen die nosakoluthen Bakterien in Wirksamkeit treten. (Nosakoluth nennen wir von unserem Standpunkt aus den den Influenzabazillus begleitenden Organismus, während Seligmann und Wolff auch diesen hierher rechnen, da sie das eigentliche Virus der Influenza ja noch für unbekannt halten). Während in einem Falle z. B. der Streptokokkus vernichtet oder doch gehemmt wird, bereitet ihm in anderen Fällen der Influenzabazillus den Körper derartig vor, dass er wie in einem Nährboden in ihm wächst. Dies ist sicher im allgemeinen sehr selten, kommt aber unzweifelhaft gerade bei der Influenza vor. Wir möchten nun auf Grund unserer Beobachtungen hervorheben, dass besonders die rein-eitrige Entzündung (der eitrige Katarrh) häufig nicht nur ein recht reines Influenzabazillenbild gewährt und, so schwer sie auch erscheinen mag, nicht selten noch eine erhebliche Abwehrleistung gegen andere Bakterien erkennen lässt. Dies äussert sich nicht nur beim eitrigem Katarrh der Luftwege, sondern entsprechende Beobachtungen konnten zuweilen auch

zu Mensch verstärkt, erleichtert nach seinem Dafürhalten ganz eigenartig die Verbreitung der pulmonalen Ausdrucksformen der Grippe und erklärt, warum sich am Ende der Grippeepidemie die Pneumonien häufig ohne weiteres übertragen, lediglich als Pneumonien, ohne dass eine vorangehende Infektion zum Zustandekommen ihrer Entwicklung nötig wäre.“ [Teissier p. 143 (228 a)].

Wir geben diesen uns recht bemerkenswert erscheinenden Hinweis, nicht als wollten wir dadurch die Originalität und den Wert der geistvollen Ausführungen Sahlis beeinträchtigen, sondern nur, um durch die Parallelisierung zweier Ergebnisse erfahrener Forscher aus ganz verschiedenen Zeiten der hier vertretenen Auffassung — die allerdings noch weiter zu stützen wäre — besonderen Nachdruck zu verleihen. Nehmen wir an, dass an der Virulenz fermentative Prozesse in hohem Masse beteiligt sind, so gewänne diese Bakteriensymbiose bei der Influenza noch erhöhtes Interesse auch als Leitmotiv experimenteller Forschung. Wir erinnern nur an die von Euler aufgeworfene prinzipielle Frage, ob eine Beeinflussung eines Mikroorganismus durch einen zweiten symbiotisch ihm verbundenen in fermentativer Hinsicht stattfindet.

hinsichtlich der pneumonischen Prozesse gemacht werden¹⁾. Wir möchten hier nicht näher darauf eingehen, dass ältere Beobachtungen [z. B. von Bordet (230)] wie neuere [z. B. von Katzenstein (231)] sich durchaus in ähnlicher Richtung bewegen. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, dass an einigen Stellen zunächst der Influenzaprozess heftig in Gang kommt, während die nosakoluthen Bakterien, deren frühes, der Influenza-infektion synchrones Eindringen für die Mehrzahl der pandemischen Fälle wahrscheinlich ist, nicht in gleichem Masse die Widerstände des Körpers überwinden. Dass dies z. B. in den oberen Luftwegen nicht selten in verschiedenen Graden der Fall ist, liegt vielleicht nicht zum wenigsten an den schweren Schädigungen des Drüsenapparates, die Wätjen (232) hervorgehoben hat. In der Tiefe der Lunge aber kann es wohl nach anfänglicher Latenz zu später Infektion kommen. Dabei ist vor allem auch das Verhalten der Influenzabazillen zu beachten, deren Zahl in den erkrankten Partien eine recht schwankende sein kann. Aus den verschiedenen Beobachtungen ergibt sich die Möglichkeit schnellen Unterganges der Influenzabazillen. Desto schwieriger wird es aber, an der Leiche ätiologische Rückschlüsse zu gewinnen; denn auch zurückgedrängte Keime können sich sicher nach dem Tode ganz ausserordentlich vermehren. Namentlich Streptokokken sind auf so günstigem Nährboden, wie einem entzündlichen Ödem, imstande, binnen einiger Stunden grosse Gebiete zu durchwuchern. Die Schwierigkeit der Beurteilung wird noch mehr beleuchtet, wenn wir uns die Frage der „Spezifität“ der bei der Influenza angetroffenen Veränderungen vorlegen. Kann es als ausgemacht gelten, dass verschiedene Mikroben, z. B. der Influenzabazillus wie auch der Streptokokkus gleichsinnige Veränderungen in der Lunge hervorrufen können, so ist man selbstverständlich ausserstande, aus dem anatomischen oder histologischen Bilde die Genese abzuleiten, wie wir dies schon mit gutem Grunde bei der „typischen“ Tuberkulose oder lobären Pneumonie zu tun pflegen. Die Schlussfolgerung des Pathologen hat sich also auf weitgehendster Berücksichtigung aller erreichbaren Angaben und Befunde aufzubauen. Aus allen diesen Überlegungen heraus erscheint es äusserst schwierig, in streng zutreffender Wendung von primären und sekundären Veränderungen zu reden, in dem Sinne etwa, dass die sekundären auf bestimmte Mischinfektionen zurückführbar wären, die primären reine Influenzabazilleninfektionen kennzeichneten. Vielmehr erscheinen die damit gemeinten

¹⁾ Es ist hiervon natürlich ganz unabhängig, wenn Grau (229a), übrigens in Übereinstimmung mit Beobachtungen von Dietrich (229b), Kranke mit eitriger Bronchitis in Sonderheit Bronchiektatiker einer Influenzainfektion gegenüber für hervorragend gefährdet hält.

Veränderungen lediglich als Ausdrucksformen der jeweils gegebenen immunbiologischen Gleichung, die den Charakter (Richtung und Grad) der darunter verlaufenden Prozesse regelt. Weder fehlt dem primären Prozess die Mischinfektion noch lässt der sekundäre durchaus Merkmale vermessen, die die „grippöse“ Komponente aufdecken. Der „primäre“ Prozess kann weiter reichen als die Frühfälle Hübschmanns annehmen liessen. Als primär können wir etwa nur solche Veränderungen bezeichnen, die erfahrungsgemäss durch die Influenzabazilleninfektion bewirkt werden können, als sekundär solche, bei denen sich gleichfalls erfahrungsgemäss andere Bakterien der Influenzainfektion beigegeben, ihre Folgezustände variieren, unter Umständen auch sich an ihre Stelle setzen.

Fassen wir aber das Wirken der nosakoluthen Bakterien ins Auge, so bleiben für die morphologische Betrachtung des weiteren Unklarheiten bestehen, welche bisher nicht in voller Schärfe erfasst sind. Selbst wenn wir uns auf die experimentellen Erfahrungen über gegenseitige Förderung von Influenzabazillen und lebenden oder toten Bakterien anderer Art berufen können, wie sie Levinthal besprochen hat, so bleibt die Frage nicht sicher lösbar, ob die Mischinfektion die Schwere dieser Entzündung herbeiführt oder ob die Schwere der Entzündung erst die sekundäre Wucherung auch gleichzeitig mit dem Influenzabazillus eingedrungenen Bakterien ermöglicht. Haben wir vor kurzem diese letztgenannte Möglichkeit hervorgehoben, so muss auch der berechnigte Kern des gegenteiligen Standpunktes erwähnt werden. Der von Sahli gegebene Gesichtspunkt einer quantitativen Verschiedenheit der komplexen Infektionsdosis lässt sich weder so leicht widerlegen noch beweisen. Jedenfalls kann er das vorliegende Problem nicht erschöpfen. Der Befund gruppenweiser Mischinfektionen von hoher Malignität besonders in Verbindung mit Streptokokkeninfektionen wie solcher relativer Gutartigkeit z. B. im Zusammenwirken mit dem *Micrococcus catarrhalis* [vgl. bei Prell (233)] verleiht der Qualität der symbiontischen Bakterien unzweifelhaft einen gewissen Nachdruck. Aber der lokale Genius epidemicus betrifft wohl niemals alle erkrankenden Individuen. So gelangt der Pathologe heute selten zu eindeutigen pathogenetischen Schlussfolgerungen, wenn er auf das Studium der Leichenveränderungen allein angewiesen ist.

Wir möchten zunächst ein Beispiel einer diffuseren Ausbreitung eitriger entzündlicher Prozesse in der Lunge mit vorwiegendem Influenzabazillen-Befund (aus unserer Tätigkeit an der Feldprosektur des Herrn Professor Dietrich) vorbringen. Ein sogenannter „Leichtkranker“ von 24 Jahren, der sich bereits 2¹/₂ Monate ohne rechten Befund im Lazarett aufgehalten hatte, erkrankte am

24. Juni 1918 unter plötzlichem Temperaturestieg mit dem klinischen Befund von Husten, Auswurf und feuchten Rasselgeräuschen über der rechten Lunge. Am 1. Juli bestand Zyanose und Tremor der Gliedmassen, sowie über der rechten Lunge vom Schulterblatt an abwärts Dämpfung mit Bronchialatmen; wenig Husten, kein Auswurf. Am 3. Juli war deutliches Lungenödem vorhanden. Es wird Galopprrhythmus verzeichnet. Am 3. Juli Exitus. Sektion 16 h. p. m.

Aus dem Sektionsbefund des kräftigen, sehr wohlgenährten Mannes ist hervorzuheben: Herzblut noch teilweise flüssig (verzögerte Gerinnung als Erstickungsfolge?). Pharyngealschleimhaut und Glottis tiefrot. Lymphknoten am Halse stark vergrößert, dunkelrot. Bifurkationsdrüsen über walnussgross, sehr dunkelrot (Blutungen!). Mit kleinen Einschmelzungsherden. Die linke Pleura fibrinbelegt mit Blutungen. Gewebe des linken Unterlappens im ganzen verdickt, stellenweise besonders in den unteren Partien körnig, grau und rot, unregelmässig gefleckt; weiter oben Gewebe mehr dunkelrot, gelatinös. Oberlappen gebläht, ödematös mit zahlreichen kleinsten, dunkelroten, gelatinösen Verdichtungen. Rechte Lunge 1650 g; Pleura besonders im Bereiche des Unterlappens getrübt mit fibrinösen Auflagerungen. Vordere Lungenabschnitte gebläht. Der ganze Unterlappen und grössere Teile des Oberlappens in fester Verdichtung; von der Schnittfläche in Strömen Eiter entleerend. Der Rest des Oberlappens und des Mittellappens zeigen Ödem und sulzige kleine Verdichtungsherde. — Der übrige Sektionsbefund bot nichts bemerkenswertes; insbesondere zeigte die Milz mit 240 g Gewicht starke Blutfülle und eben erkennbare Knötchen, mit Rücksicht auf die Kreislaufstörungen ein durchaus regelrechtes Bild.

Bakterioskopisch fanden sich in der linken Lunge Diplo- und Streptokokken; in der rechten zahlreiche Stäbchen vom Charakter der Influenzabazillen neben etwas grösseren Formen, sowie ganz wenige Kokken. Die Kultur ergab gleichfalls Influenzabazillen.

Während die Untersuchung verschiedener Stellen der Lunge mit Hilfe von Gefrierschnitten durchaus Bilder darbot, wie wir sie damals bei Influenza zu sehen gewohnt waren, führte das Studium des rechten Unterlappens auf eine rein eitrigere Anfüllung aller Alveolen sowie auch eine ganz entsprechende Infiltration der Alveolarwände. Stellenweise nur fand sich ein fibrinöser Alveoleninhalt mit zahlreichen Leukozyten. In den Schnitten wimmelte es von Influenzabazillen, grösstenteils intrazellulär gelagert. Kokken fehlten mikroskopisch durchaus.

Auch für diesen Fall gelten selbstverständlich alle oben geäusserten Bedenken hinsichtlich „reiner Influenzabazillenwirkung“. Man kann sich aber angesichts der mitgeteilten Befunde doch nicht dem Eindruck entziehen, dass hier in grossen Teilen der Lunge, die durch die Eigenart ihres pathologischen Zustandes von dem Rest der Lunge abstechen, eine Bakterienflora angetroffen wird, die praktisch fast ausschliesslich vom Influenzabazillus dargestellt wird, während die in den anderen Teilen nachweisbaren Bronchopneumonien, wie so häufig, ganz das Bild einer beherrschenden Kokkeninfektion darboten. Wir sehen in jenen Abschnitten grosse Bezirke („lobäre Ausdehnung“) von dem Influenzabazillus ergriffen, wobei durchaus das Bild eitrigere Entzündung überwiegt. Diese macht sich nicht nur in Form eitrigere Exsudate geltend, sondern durchdringt auch allenthalben die Alveolarwände und Bindegewebsräume der Lunge.

Die Beobachtung zeigt uns bereits die 3 Richtungen, in denen sich die Weiterentwicklung der pneumonischen Prozesse bewegt.

1. Die gröberen Bronchopneumonien, welche durch Zusammenfliessen und exzentrische Ausbreitung der miliaren Entzündungs-herde entstehen, zu denen auch mehr umschriebene hämorrhagische Ödeme eventuell als Vorstufen gelten können.

2. Die lobären Pneumonien, die sich insofern von den Befunden der ersten Gruppe nicht scharf trennen lassen, als sie noch weit häufiger als die genuine, kruppöse Pneumonie schon makroskopisch ihre Entstehung durch Konfluenz zahlreicher bronchopneumonischer Einzelherde erkennen lassen und bei der Influenza in noch viel ausgedehnterem Masse als bei der Pneumonie neben lobulären Prozessen gefunden werden.

3. Die lymphangoitischen (= „interstitiellen“) Pneumonien, die allerdings kaum in Reinheit angetroffen werden, aber häufig genug neben den katarrhalisch-exsudativen Vorgängen.

Diese Übersicht wird durch die Feststellung vervollständigt, dass diese verschiedenen Ausdrucksformen der seuchenhaften Grippe ihrerseits in ihrem Ablauf durch Abszedierung, nekrotischen Zerfall und Organisation kompliziert werden können.

Marchand (234) hat auf Grund seiner reichen Erfahrung die vielgestaltigen Lungenaffektionen näher gekennzeichnet. Er hebt mit Recht hervor, dass die verschiedenartigen Formen auch nebeneinander in den Lungen des gleichen Individuums auftreten können, so wie wir dies bereits durch Beispiele belegt haben. Wir dürfen darauf hinweisen, dass die Polymorphie der Einzelherde sich unter anderem auch auf ihre bakteriellen Befunde erstrecken kann. Marchand unterscheidet: 1. Kleinste „azinöse“ bronchopneumonische Herde. (Den Ausdruck hat zuerst Hübschmann von der Lungenphthise her übernommen.) Ihre Kennzeichen sind bereits ausführlich erörtert worden. — 2. Multiple konfluierende Lobulärpneumonien: beidseitig und diffus über die Lungen verbreitet, mit Neigung zur Konfluenz und hämorrhagischer Beschaffenheit, zugleich den häufigsten Influenzabefund darstellend. — 3. Die abszedierende Bronchopneumonie. Sie kann bereits die zu zweit gekennzeichnete Form komplizieren, aber auch für sich grosse Teile der Lunge auf das dichteste durchsetzen. Für sie charakteristisch sind „multiple Nekrosen und abszedierende Herde von Hanfkorn- oder Kleinerbsengrösse, die gruppenweise in einem meist stark geröteten hyperämischen oder stark hämorrhagischen weichen Parenchym auftreten, sehr deutlich im Anschluss an meist deutlich erweiterte, mit eitrigem Inhalt gefüllte Bronchien“.

Marchand sah unter 222 Fällen 72 mal abszedierende Bronchopneumonie. In den Herden fanden sich zumeist grosse Mengen von Streptokokken. Wir sehen also im Gegensatz zu den frühepidemischen Fällen Hübschmanns in der Epidemie tatsächlich häufig eine von den eitrig katarrhalisch affizierten Bronchien ausgehende „Vereiterung“ des Lungengewebes! — 4. Grosse abszedierende Herde, zum Teil an der Oberfläche der Lunge von Keilform und in allen Stadien der Nekrose und Erweichung. Wie schon in den zuvor besprochenen Fällen abszedierender Bronchopneumonien beteiligt sich die Pleura häufig am pulmonalen Entzündungsprozess durch fibrinös-eitrig Prozesse. Die intensiv-rote, fleckig hämorrhagische Pleura zeigt „grosse, landkartenartige, scharf begrenzte, gelbe, zusammenfliessende Flecke, denen auf dem Durchschnitt die nekrotisch-eitrigen Infiltrate entsprechen.“ — 5. Eitrig Lymphangitis und interstitielle Eiterung der Lunge. Sie kommt zuweilen nur an einzelnen Stellen, aber auch ausgebreiteter vor. In 10 Beobachtungen Marchands verband sie sich mit Abszedierung im Parenchym. „Auf mikroskopischen Durchschnitten findet man in ihrem Bereich stark erweiterte, mit Eiter gefüllte Lymphgefässe in der Umgebung der Bronchien und grösseren Blutgefässe, die sich bis an den Hilus erstrecken können. Die eitrig Einschmelzung des interstitiellen Gewebes kann das Bild der sogenannten dissezierenden Pneumonie (wie bei der Lungenseuche der Pferde) hervorrufen.“ Auch hier finden sich sehr reichlich Streptokokken. Wir möchten hier noch einmal an die von Wätjen für die trachealen Lymphgefässe hervorgehobenen Beteiligungen am entzündlichen Schleimhautprozess erinnern, weil daraus wieder hervorgeht, dass das Bild der grippösen Erkrankung durch ganz bestimmte, prinzipiell gleiche und allenthalben wiederkehrende Prozesse hergestellt wird, deren klare Erkennung auch die Analyse seltenerer Komplikationen ermöglicht, wie wir an Hand der auf das Abdomen übergreifenden infektiösen Lymphangoitis (Neumann und Zoepffel) bereits früher dargetan haben. — 6. Die ödematös hämorrhagischen Infiltrate (die Marchand in 25 Fällen beobachtete). Die Fälle Marchands stellen, wie bereits zuvor betont wurde, schwere Streptokokken-Mischinfekte dar. Auch während des Lebens fielen die Kranken durch die Entleerung enorm grosser Mengen fast rein blutiger Flüssigkeit (bis zu 1½ Liter) auf. „Ein Teil dieser in sehr kurzer Zeit, schon in 2—3 Tagen, tödlich verlaufenden Fälle betraf Schwangere und frisch Entbundene.“ — 7. Lobäre fibrinöse Pneumonie mit Diplokokken. Ein- oder doppelseitig und nicht von anderen fibrinösen Pneumonien unterscheidbar. Marchand sah nur 3 Fälle.

Unter dem Gesichtspunkt der jeweils dominanten Mischinfektion trennt hinwiederum Hübschmann (235) von den nur selten zum

Tode führenden „einfachen Influenzainfektionen“ mit ihren vorwiegend azinösen Pneumonien die durch Pneumokokken erzeugte kruppöse Lobärpneumonie, die durch Streptokokken erregten „saftigen, meist etwas hämorrhagischen Infiltrationen, die man auch kurz als hämorrhagisches Ödem bezeichnen könnte und die mutatis mutandis durchaus an gewisse durch Streptokokken erzeugte Zellgewebsentzündungen von serös-hämorrhagischer Beschaffenheit erinnern“. (Unzweifelhaft erschöpft sich allerdings in diesen Prozessen nicht die pathogene Wirksamkeit der Streptokokken im Rahmen der Influenza.) Schliesslich hebt Hübschmann die durch Staphylokokken bedingten Komplikationen hervor. Hierzu macht er sehr bemerkenswerte Ausführungen. „Wenn wir auch gewohnt sind, diesen Eitererreger bei hämatogenen Lungenabszessen mit einiger Regelmässigkeit zu finden, so dürften die jetzigen Beobachtungen von sicher aerogenen, bzw. in den Luftwegen absteigenden Infektionen etwas Besonderes darstellen. Zum mindesten gilt dies für die Häufung dieser Fälle, so dass man direkt den Eindruck gewinnt, es handle sich um eine besondere, der primären Epidemie aufgepfropfte Epidemie mit diesem Erreger.“ Hübschmann schildert diese Veränderungen als unregelmässig verteilte lobuläre, trockenfibrinöse, oft auch hämorrhagische Entzündungsherde, die schnell zur Abszedierung führen. Es wurden in diesen Fällen Influenzabazillen vermisst. Hübschmann hebt besonders gegenüber Oberndorfer (236) [und zum Teil auch Berblinger (237)] die bronchogene, nicht hämatogene Genese dieser Veränderungen hervor. Er konnte bei seinen Untersuchungen weder in der Milz noch im Herzblut Staphylokokken nachweisen, während er dies bei hämatogenen Staphylokokkenerkrankungen voraussetzt.

Ehe wir auf weitere Einzelheiten der anatomischen Befunde eingehen, möchten wir noch eine weitere Einteilungsmöglichkeit anführen, die als neues, nicht unwichtiges Moment die Zeit des Auftretens der pneumonischen Prozesse einführt. So lehrt die klinische Betrachtung wie die anamnestische Verfolgung des Sektionsmaterials, dass es Früh- und Spätpneumonien gibt. Die ersteren — auch Leichtenstern wohlbekannt und seltener — werden auch als pneumonische Formen der Influenza bezeichnet. Sie sind nur einzeln beobachtet worden. Abgesehen von dem bereits anfangs erwähnten Fall von Glaus und Fritzsche (238) wären hier Oberndorfer (239), Koopmann (240), [vielleicht auch Strassmann (241)] anzuführen. Auch wir selbst sahen zweimal einen entsprechenden Befund. Stets handelt es sich in mehr oder minder deutlicher Ausprägung um die von Koopmann hervorgehobenen „kleinsten, disseminierten, hämorrhagischen, infarktähnlichen Herde“. Man findet, wie auch Hanne mann (242) hervorhebt, alle Übergänge von reinen Blutungen zu lobu-

lären Entzündungsherden¹⁾. Unzweifelhaft liegen hier Bilder vor, die hohe Ähnlichkeit mit den durch Toxininjektion experimentell beim Tier erzielten Veränderungen aufweisen. Diese anatomischen Veränderungen entsprechen wohl ungefähr den von Glaessner (243) u. a. hervorgehobenen akuten foudroyanten hämorrhagischen Pneumonien von hoher Bösartigkeit. Die Spätpneumonien dagegen, welche klinisch als Komplikationen milderer katarrhalischer Erkrankungen erscheinen, werden durch die verschiedenartigen Formen der Gewebsveränderungen dargestellt, wie sie oben kurz angeführt sind.

Wir sehen also die Mannigfaltigkeit, welche die bei Influenza auftretenden Pneumonien nach Verbreitung, Ausdehnung, Form, Bakterienbefund, Ausgang und zeitlichem Auftreten darbieten. Das Gesamtbild dieser Pneumonien ist mithin ein ähnlich buntes wie das, welches im Einzelfall die Lunge so häufig in den Hauptgängen der Epidemie gezeigt hat. Es wurde bereits erwähnt, dass dies nicht allein auf der innigen Durchmischung normaler, emphysematös geblähter, hämorrhagisch durchtränkter und in den verschiedenen Formen und Stufen der herdförmigen pneumonischen Verdichtung begriffener Lungenpartien beruht, sondern dass auch verschiedenartige Entzündungsformen, wie lobäre und lobuläre, fibrinöse und glatte, zellig desquamative und hämorrhagische, anschoppende und interstitiell dissezierende die Lungen des gleichen Individuums befallen können.


Wir haben unserer ganzen Darstellung gemäss, den bronchogenen Charakter dieser Prozesse vorausgesetzt. Recht interessant, wenn auch in dieser Form nicht ganz allgemeingültig, ist in diesem Zusammenhange die Bemerkung Wätjens (244) bezüglich der interstitiellen Pneumonie, die er gleich zahlreichen, wiederum nicht allen, Untersuchern studieren konnte. Er sagt, es könne, ausgehend von Erosionen am Schleimhautepithel, besonders der feineren Bronchialverzweigungen, zum Fortschreiten des Prozesses auf dem Lymphwege innerhalb des intraseptalen, peribronchialen und perivaskulären Gewebes kommen. Wohl ähnliche anatomische Bilder, wie

¹⁾ Es mag daran erinnert werden, dass diese umschriebenen hyperämischen Bezirke an die „neuroparalitären Hyperämien“ Schiffs nach Vagusdurchschneidung erinnern. Die Verbindung „katarrhalisch-entzündlicher Affektion der Bronchialschleimhaut und ihrer Folgezustände, lobulärer Verdichtungen (Hyperämien) des Lungengewebes mit erweiterten Bronchiolen etc.“ hat Friedleben (1853) (242a) an den Anfang auch der bereits zuvor behandelten Keuchhustenpneumonien gesetzt und sie im neuroparalytischen Sinne gedeutet, ein volles Gegenstück zu Wiesners Versuch bei der Grippe nur dass Friedleben teils mechanische Druckschädigung der Nerven durch das schwellende Drüsengewebe, teils aber — und beides kann wohl zuweilen in der Tat verwirklicht sein — ein Übergreifen des entzündlichen Prozesses von den Drüsen auf den Nerven anschuldigt.

die hier gezeichneten, haben in früherer Zeit Veranlassung gegeben von einem „Erysipel der Lungen“ zu reden. Leichtenstern-Sticker (245) haben jedoch diesen Ausdruck abgelehnt, da die Kriterien eines erysipelatösen Prozesses nicht im Vordergrund der Lungenveränderung stünden.

Immerhin konnten Gruber und Schädel (246) diese Veränderungen als „phlegmonöse Affektionen“ kennzeichnen, wobei das Lungenparenchym wie von einem recht groben, gelbweissen Netz durchzogen war. „Um kleinere und um grössere Zweige der Lungengefässe sah man Kränze dünnen, gelbweissen und gelbgrünlichen Eiters. Dass derartige Gefässe thrombotisch verstopft scheinen konnten, war bei so schwerer perivaskulärer Entzündung nicht auffällig.“ Auch Borst (247) hebt den lymphangitischen Prozess als Grundlage der eitrigen Einschmelzung des Septalgewebes hervor. Er führt auf diese sog. Pneumonia dissecans infarktartige Nekrosen „durch Gefässverstopfung und durch förmliche Sequestration von Lungenabschnitten“ zurück. Diese Veränderungen fanden sich in einem Drittel seiner Fälle. So häufig scheint ihr sonst kein Pathologe begegnet zu sein, wenigstens nicht in ausgeprägten Fällen. Eine geringfügigere Infiltration des septalen Gewebes wird ja nie vermisst. Diese Prozesse, die man ja auch von der Pneumonia crupposa her kennt, dürfen natürlich nicht mit den von Marchand (248), Borst, Berblinger (249), sowie Gruber und Schaedel u. a. beschriebenen Veränderungen verwechselt werden. Während einige Forscher sie gar nicht erwähnen, betont z. B. Prein (250), dass sein Material keine ausgebildeten Fälle aufwies. Immer wieder stossen wir auf diese Tatsache lokaler Verschiedenheiten des Influenzabildes, ohne dass es leider uns heute schon möglich erschiene, diese Verhältnisse geordnet und in Beziehung zu den bakteriellen Befunden darzustellen. Es sei nur erwähnt, dass in ähnlicher Weise in Loewenfelds (251) Material die Abszedierungen, bei Goldschmid (252) die hämorrhagischen Lungenaffektionen zurücktraten, in ausgesprochener Form sogar fehlten, während diese in dem Erfahrungsbereich anderer Forscher [Dietrich (253), Berblinger (254), Gruber und Schaedel (255), Schöppler (256) u. a.] besonders hervortraten. Die abszedierende Bronchopneumonie wurde bereits kurz besprochen. Sehr lehrreich auch für den Anatomen sind solche Fälle, welche diesen partiellen Zerfall des Lungengewebes genügend lange überleben, um das klinische Studium seines Verlaufes und Ausgangs zu ermöglichen. Derartige Beobachtungen teilt Flusser (256a) mit. „Die eitrig-destruktiven Formen der Lungenentzündung, die in der Hälfte meiner Fälle mit Ikterus mittleren bis schwersten Grades verbunden waren, neigten mitunter zu subakutem Verlauf. Führte die rein hämorrhagische und rein

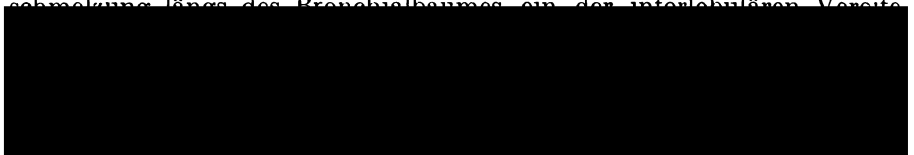
septische Form in wenigen Tagen zum Tode, so war bei der eitrigen Form eine Dauer von zwei, ja drei Wochen nicht selten. Am Sezientisch sah man dann neben Herden miliarer Abszesse auch Konglomeratabszesse, die durch Konfluieren der miliaren entstanden waren und dicken, krümmeligen Eiter enthielten. Durch Zerfall solcher Konglomeratabszesse entstanden Kavernen. Man sah dann eine richtige Phthisis pulmonum (acuta purulenta, non tuberculosa), zumal auch hier ganze Lappen in Hohlräume umgewandelt, von den nackten Bronchialbäumen durchzogen waren. Derartige Kranke zeigten fast immer Ikterus, dabei Hautblutungen und waren zu Skeletten abgemagert. Ich erinnere mich nicht, bei einer anderen Infektionskrankheit derartige Jammerbilder gesehen zu haben, wie sie solche Kranke mitunter durch Wochen boten. Einen einzigen Kranken mit Kavernenbildung, doch ohne Ikterus, sah ich gesund werden. Es ist ein Sanitätssoldat unseres Spitals. Von einem zweiten derartigen, in Genesung ausgehenden Fall, der einen Kollegen betraf, erfuhr ich durch Mitteilung des Leiters eines Nachbar-



Staphylokokken. In der Trachea schien ihrer intensiven Giftwirkung der mehrfach erhobene Befund eitrig diphtheritischer Nekrosen zu entsprechen, wenigstens fand ich in den Belägen Unmassen von Staphylokokken (so auch in einem Fall, der als „Influenza“ klinisch gedeutet und in 2 Tagen tödlich verlaufen, sich anatomisch als Diphtherie vom Gaumen bis in die Bronchioli hinein erwies, ohne dass sichere Diphtheriebazillen nachweisbar waren). In den Lungen fanden sie sich in Unmassen sowohl in den hämorrhagisch-wässrigen Alveolarexsudaten, welche den ganz jäh verlaufenen Fällen mehrfach das anatomische Bild der Lungenpest verliehen, als namentlich in typischen pyämischen Abszessen, deren Vorkommen — primär vom Respirationstraktus aus! — gewiss eine ganz besonders eigenartige Seltenheit darstellt. Ihre Form war mit den kavernenösen Einschmelzungen durch die Streptokokken nicht zu verwechseln; boten sie doch die charakteristische scharfbegrenzte hämorrhagische fibrinöse Abgrenzung gegen die zentrale eitrig rahmige Einschmelzung. Das rein pyämische Bild wurde durch die anderen Organe bestätigt, namentlich wiesen die Nieren wiederholt multiple Abszessen auf. Besonders grossartig war die Metastasenbildung in einem Fall entwickelt, bei welchem eine grosse Lungenvene im Anschluss an einen Abszess einen eitrigen Thrombus ausgebildet hatte; neben Milz- und Nierenabszessen fanden sich hier massenhafte scharfbegrenzte pyämische Leberabszesse (Demonstration), sowie eine Anzahl embolischer Abszessen der Dünndarmschleimhaut. Die Kultur ergab überall reichlich *Staphylococcus aureus*.“

Auch für das Verständnis gewisser anderer klinischer Ablaufsformen der Grippe [„Restbefunde nach Grippepneumonie“ Strauss (257), Schilling (258)] ist die Kenntnis der septalen Entzündungen sehr wichtig. Hannemann (259) weist z. B. darauf hin, dass die Eiterungen zuweilen erheblichen Umfang einnehmen können, so dass es gar nicht selten zur Ausbildung richtiger Abszesse kommt. „Ich habe solche in

unseren Fällen in allen Grössen, von der eines Reiskornes bis zu der eines Hühnereies gesehen.“ Auch Busse (259a) weist auf diese Ausgänge von Pneumonien mit Gewebszerfall hin. Dabei bilden sich durch eine pyogene Membran abgegrenzte Abszesse in chronisch pneumonischem (richtiger obliteriertem Lungen-) Gewebe. Diese Abszesse können dann auch ihrerseits wieder Ausgangspunkt septischer Prozesse werden. Es kann auf dieser Grundlage, wie der von Schilling mitgeteilte vermutlich so zu deutende Fall zeigt, nach der Pneumonie das Fieber wochenlang bestehen bleiben, bis es schliesslich durch Punktion gelingt, in dem infiltrierten Gebiet den Eiterherd nachzuweisen. Selbstverständlich lässt die klinische Untersuchung nie sicher entscheiden, ob eine „zentrale Vereiterung“, eine abszedierende Bronchopneumonie oder aber ein interlobuläres Empyem vorliegt. Diese Möglichkeit fasst Strauss besonders ins Auge und wir konnten uns selbst mehrfach von dem Vorhandensein derartig lokalisierter Exsudate autoptisch überzeugen. Koopman (260) weist darauf hin, dass eitrige Einschmelzung längs des Bronchialbaumes ein der interlobulären Vereite-



(260) darauf hingewiesen, dass verzweigte Abszesse, nach Art der cholangitischen Leberabszesse durch Vereiterung der Ramifikationen eines Bronchus samt der zugehörigen Parenchymabschnitte zustande kommen. Dabei fand Borst in solchen Fällen die Lungenarterien frei von Thromben, so dass die bronchogene Entstehung der Eiterung klar war [siehe auch Dietrich (264)].

Hinsichtlich der lobären Pneumonien war bereits erwähnt, dass schon die makroskopische Betrachtung oft genug durch deutlich fleckige Zusammensetzung, wobei die Herde in Körnelung, Farbe und Transparenz sich voneinander unterscheiden und absetzen, ihren „pseudolobären“ Charakter bekunden [Wegelin (265)]. Wir selbst fanden in unseren Fällen übrigens sehr häufig in diesen Partien, vorwiegend oder ausschliesslich Pneumokokken, Influenzabazillen dann meist besonders in den Luftwegen. Oberndorfer hat als erster darauf hingewiesen, dass an Stelle der trocken-körnigen Schnittfläche häufig bei der Influenza ein schmierig schleimiger Belag wie bei der Friedlaenderpneumonie tritt. Ähnliche Beobachtungen verzeichnen Wätjen und Wegelin, ohne dass unseres Wissens Friedlaenderbazillen im Zusammenhang mit dieser schleimigen Beschaffenheit des Exsudates nachweisbar waren. Miloslavich (266) fand nur in 5% seiner Fälle lobäre Pneumonien, und zwar waren nur einzelne Lappen oder Teile solcher befallen. Kleine krupöse Entzündungsherde in grauer Hepatisation konnte er zuweilen iso-

liert antreffen; sie waren als graue inselförmig eingestreute Herde erkennbar, auch wenn der ganze Lappen sonst von konfluierend hämorrhagischen bronchopneumonischen Verdichtungen ergriffen war. Wir haben häufig ähnliche Beobachtungen gemacht. Wir betonten bereits, dass es sich hier um Pneumokokkeninfekte handelte. Die gleiche Angabe finden wir bei Prein (267), er sah entsprechendes in seinem Falle; dabei unterschieden sich die gleichfalls bestehenden knotigen Bronchopneumonien durch reichlichen Fibringehalt von den übrigen, rein eitrigen Formen. Wir brauchen kaum zu wiederholen, dass sonst beim Influenzaprozess die fibrinöse Exsudation in die Alveolen zurücktritt, ohne jedoch etwa ganz zu fehlen. Prein beschreibt hier einen Fall von lobärer Pneumonie des Friedlaendertypus „*Streptococcus mucosus*“ als Erreger, welcher je nach der Ansicht von Beitzke als *Pneumococcus* zu betrachten wäre.

Koopmann weist demnach unseres Erachtens durchaus mit Recht darauf hin, dass auch ein Vorwiegen lobärer Prozesse lokal vorherrschenden Mischinfekten zuzuschreiben wäre. Die jeweils aktiven Bakterien bestimmen das Hervortreten bald mehr kruppös-lobärer, bald mehr bronchopneumonischer Prozesse. (Aber wir werden bei der zusammenfassenden Besprechung der Pathogenese der Lungenveränderungen zu zeigen haben, dass daneben dem Immunitätsgrad des Individuums eine hohe Bedeutung zukommt). Er verweist auf die vielfältige Beobachtung [Leichtenstern (268), Gruber und Schädel (269), Siegmund (270)], dass dem Ausbruch der Influenzaepidemien eine Häufung der kruppösen Pneumonien voranging. „Es liegt nahe, zu vermuten, dass es sich bei dieser Häufung von kruppösen Pneumonien schon um Influenzapneumonien von kruppösem Charakter gehandelt hat.“ In diesem Sinne sind von Gruber und Schädel Beobachtungen von Lenz (271) aus dem Frühjahr 15 herangezogen worden. Dieser Autor beschreibt eine Epidemie von lobärer Pneumonie in einem Gefängnislager, wobei besonders im April-Mai-Juni 1915 eine Häufung bemerkbar wurde, so dass insgesamt von rund 12000 Gefangenen 100 an Lungenentzündung erkrankten. Da trotz wesentlich schlechterer klimatischer Verhältnisse im Jahre 1916 die Pneumonie bis auf einen Fall fehlte, möchte Lenz den saprophytisch lebenden Pneumokokkus als Erreger ausschliessen; sonst hätte er seiner Meinung nach die Pneumonie auch 1916 herbeiführen müssen. Daher schliesst Lenz — leider, ohne die Konsequenz eingehenderer Studien zu ziehen oder ziehen zu können —, dass als Erreger am ehesten eine erblich fixierte, stark pathogene Form des Pneumokokkus anzusprechen sei. Dieser Schluss schwebt natürlich in der Luft. Auch die Behauptung allfälliger Verbreitung der Pneumokokken in der Mundhöhle bedarf sicher erneuter Begründung. Jeden-

falls erfordert der Hinweis von Gruber und Schaedel ernsthafte Beachtung, dass dem Ausbruch der Epidemie in ihrer Gegend ein Anstieg rein kruppöser Lungenentzündungen um einige Wochen voranging und „dass kleinere in der geographischen Ausdehnung zwar beschränkte, aber ebenfalls sehr brutal angreifende, und in relativ geringen Fällen tragisch endende, seuchenartige Lungenerkrankungen seit einigen Jahren wiederholt zu beobachten waren.“ Gruber sah auch 1914, 1915 wie 1917 gehäuft Todesfälle an eitrigen broncho-pneumonischen Affektionen, mit fibrinös-eitriger Pleuritis, Empyemen und phlegmonöser, interstitieller Pneumonie, „bedingt, soweit untersucht, durch Pneumokokken-, bzw. Diplo-Streptokokken“, Hoffentlich kommt so der Pathologe in den nächsten Jahren dahin, die alte Frage neu in Angriff zu nehmen, wie es sich vereinbaren lässt, dass einmal nach allgemeinsten Erfahrung die kruppöse Pneumonie nicht kontagiös ist, während andererseits immer wieder kleine Epidemien dieser Erkrankung berichtet werden [z. B. Curschmann (272), 1909, Leipzig, „Pneumokokkeninfluenza“].

Selbst wenn wir A. Fraenkel (273) und Baumgarten (274) beipflichten wollen, dass klinisch und pathologisch-anatomisch die durch den Pneumokokkus verursachte lobäre Pneumonie für uns die Pneumonie schlechthin darstellt, so zeigt erneut das Beispiel der Influenza die Möglichkeit, dass epidemischen Häufungen Primärinfektionen schnellen Ablaufes zugrunde liegen können, die irgendwie erst die lobäre Pneumokokkenpneumonie ermöglichen. Wir stellen uns in diesem Sinne, ohne hier näher darauf eingehen zu wollen, auf den Standpunkt aerogener Infektion auch für die genuine Lobärpneumonie.

Wir haben bereits mehrfach die Beteiligung der Gefäße am pneumonischen Prozess berührt. Sie bedarf noch eingehenderer Besprechung, weil sie im Mittelpunkt der von Oberndorfer (275) veranlassten Diskussion über die Pathogenese eines bestimmten Teiles der Lungenveränderungen steht. Oberndorfer geht aus von dem Befunde einer sehr starken entzündlich-leukozytären Infiltration, welche — neben Alveolenwänden und Bronchien — fleckweise die Wand kleiner Pulmonalarterienäste befällt. „Gerade diese letztere, die nie das ganze Gefäß betrifft, sondern nur fleckweise auftritt, scheint uns ein Ausdruck der Blutungen begünstigenden Schädigung der Gefäßwand, die vermutlich das Primäre ist, zu sein.“ Besonderen Nachdruck legt Oberndorfer auf 2 rapid verlaufene Fälle mit schwerer Erkrankung der Pulmonalhauptäste. „Die mikroskopische Untersuchung deckte hier eine schwere mykotische Arteriitis auf, mit leukozytärer Infiltration der ganzen Gefäßwand, besonders der innersten Schichten, mit Auseinander-

drängung und Spaltung der elastischen Fasern und fibrinös nekrotischen Auflagerungen auf der z. T. ebenfalls nekrotischen Intima. Bei Gramfärbung wimmelt hier alles von Streptokokken; eine stärkere Lymphangitis purulenta, die sonst manchmal die Gefässe und die Bronchien begleitet, fehlte in diesen Fällen. Auch das ganze Bild der Veränderung, dessen grösste Intensität an der Intima erreicht wird, spricht für eine vorangehende Erkrankung der Intima und nicht für eine sekundäre Schädigung und Infektion der Intima von der Gefässwand aus“. Oberndorfer weist selbst darauf hin, dass eine derartige mykotische Endarteriitis pulmonalis einen äusserst seltenen Befund bei Pyämien darstellt. Jedenfalls glaubt sich Oberndorfer berechtigt, einen bakteriämischen Prozess mit Lokalisation des Krankheitserregers in den Lungengefässen anzunehmen. „Der Blutung in den Lungen folgt die Ausdehnung der sekundären Krankheitserreger, der Eiterbakterien, die auf dem von dem hypothetischen, bisher noch unbekanntem Erreger der Grippe durch die von ihm ausgelösten Blutungen vorbereiteten Boden die besten Wachstumsbedingungen finden. Die von den sekundären Bakterien verursachten Veränderungen beherrschen dann das Bild. Aber auch in vorgeschrittenen Fällen deutet die Keilform der Krankheitsherde in den Lungen auf die vasale Genese hin.“ So beschreibt Oberndorfer auch besonders massenhaft in manchen Lungen auftretende, stecknadelkopfgrosse, von Blutungen umgebene, gruppenweise gelagerte Abszesse, „die mit den Bronchien nicht zusammenhängen“ und von ihm als embolisch-hämatogen aufgefasst werden. Die letztgenannte Behauptung ist natürlich nicht bewiesen, noch scheint sie uns in diesem Falle bei der eigenartigen Lungenstruktur beweisbar oder überhaupt in dieser Form vorstellbar. Wenn auch die Existenz hämatogener Lungenabszesse — besonders bei Staphylokokkensepsis — ausser Frage steht, so müssten wir 1. völlige Intaktheit der Luftwege voraussetzen, um ohne weiteres aus dem Sektionsbild die Wahrscheinlichkeitsdiagnose hämatogener Entstehung zu begründen; 2. müsste unseres Erachtens stets der Nachweis eines infektiösen Embolus oder gleichwertiger Veränderungen geführt werden können, wofür wir nicht annehmen, dass eine infektiöse toxische Wirkung primär die Blutung und auf ihrem Boden vom Bronchus her die Abszessentwicklung herbeiführt. Diese Möglichkeit hat, wie wir angeführt haben, auch Oberndorfer in ernster Erwägung gezogen; aber er wendet sie nicht auf diese abszedierenden Bronchopneumonien an. Hier soll ja gerade der Eitererreger auf dem Blutwege herangeschafft werden. Daneben aber müssten wir 3., wenn wir Oberndorfers Anschauung uns zu eigen machen, in solchen Fällen unbedingt auch Metastasen anderen Ortes im Körper fordern, zumal da wir wissen, dass vor allem die Nieren am

häufigsten bei septikämischen (besonders Streptokokken-) Prozessen befallen werden. Oberndorfer selbst macht jedoch in dieser Richtung keine Angaben. Wenn überhaupt der Pathologe auf Grund des autoptischen Gesamteindruckes zu der Frage Stellung nehmen kann, ob die Influenzafälle der Hauptseuchengänge in beträchtlichem Umfange septischen Zuständen zum Opfer fielen oder neben den tödlichen Allgemeinwirkungen und Lokalbefunden noch erfahrungsgemäss schwerwiegende Durchseuchungen mit virulenten Kokken aufwiesen, so möchten wir auf Grund unserer Beobachtungen, die sich mit der der Mehrzahl der Pathologen decken, diese Frage im allgemeinen verneinen.

Wir können auf Grund ausgedehnter Untersuchungen keinen Zweifel darüber hegen, dass bei zahlreichen klinisch gut abgegrenzten Erkrankungen zeitweilig Übertritte von Bakterien in die Blutbahn stattfinden. Diese werden sehr weitgehend überwunden. Wir sahen bei chirurgischen Erkrankungen mit infektiösen Gefässprozessen viele Tage hindurch dauernd Einschwemmung von Streptokokken in die allgemeine Zirkulation, ohne dass es wirklich zur Versetzung, zur Durchbrechung der verschiedenen Abwehrfronten des Organismus gekommen wäre. Dies Verhalten ist die Regel, wenn der Übertritt so selten oder so spärlich ist, dass er sich dem kulturellen Nachweis ohne besondere Häufung der Einzeluntersuchungen entzieht. Sterilität vereinzelter Blutproben beweist also nur die Güte der Resistenzverhältnisse, nicht etwa die Abwesenheit bakteriämischer Schübe. Das haben wir selbst an zahlreichen Einzeluntersuchungen klinisch genau studierter Sepsisfälle festgestellt. Andererseits ist natürlich eine sehr leichte Nachweisbarkeit von Bakterien im Blute, ohne etwa an sich eine üble Prognose zu sichern, doch ein Hinweis besonderer Einschwemmungsbedingungen, als welche wir auf Grund auch der letzten Dietrichschen Forschungen in erster Linie infektiöse Thromben bezeichnen müssten. Solche hat nun logischer Weise auch Berblinger (276) in den pneumonisch erkrankten Grippelungen festgestellt. In einem von ihm beschriebenen Falle fand er in der Umgebung einer im Krankheitsverlaufe entstandenen eitrigen Bronchiektasie eine diffuse Arteriitis, „woselbst der Einbruch von Bakterien in die Blutbahn zu suchen ist“. Sehr begreiflicherweise fanden sich in diesem Falle in der Lunge Sekundärherde, die nach Anordnung und Aussehen denjenigen glichen, die man als hämatogene, embolisch entstandene Abszesse kennt. Wir glauben, dass man die Möglichkeit derartiger Vorkommnisse gar nicht in Zweifel ziehen kann. Nur ergibt die Übersicht der Literatur, dass sie keineswegs so häufig sind, um ihnen für die Pathogenese der abszedierenden Entzündungen jene überragende Rolle zuzuerkennen, die Oberndorfer verfiicht. Vor allem liegt aber in dem Falle Berblingers zum Unterschiede von den An-

gaben Oberndorfers eine Arteriitis vor, die primär durch Übergreifen der bronchiolären Entzündung auf das Gefäss, also von aussen nach innen zustande gekommen ist. Damit kann aber dieser Befund Berblingers auf keine Weise als eine Bestätigung der pathogenetischen Grundvorstellung Oberndorfers betrachtet werden. Verschiedene Forscher, so Borst (277) wie auch Glaus und Fritzsche (278) sind sich darin einig, dass sekundär im Anschluss an entzündliche Lungenprozesse Gefässe von aussen nach innen zu befallen und in weiterer Folge thrombosiert werden. Auch Prein (279) begründet ganz ausführlich die Ansicht, dass die eitrige Entzündung von den Bronchiolen und pneumonischen Herden aus auf die Gefässwand übergreift, und dass es erst auf diesem Wege zum Übergange grösserer Kokkenmengen in die Blutbahn kommt. Er sah schwere Veränderungen an den Gefässen nur in rein eitrig entzündeten Bezirken, während sie in rein ödematösen oder normalen Abschnitten fehlten. „Nicht die Gefässschädigung ist also, wie Oberndorfer meint, das Primäre, sondern die eitrige Entzündung greift sekundär von den Bronchiolen oder pneumonischen Herden auf die Gefässe über. Dass für den Übertritt der Kokken in die Blutbahn tatsächlich in erster Linie die Bronchiolitis verantwortlich zu machen ist, wird durch diejenigen Früh Todesfälle erwiesen, in denen ausser starkem Ödem und der üblichen Bronchiolitis mit kleinsten pneumonischen Infiltrationen regelmässig eine zum Teil beträchtliche Bakteriämie festgestellt wurde.“ (Prein.)

Nach diesen Ausführungen kann es uns nicht verwundern, dass diese nachweisbaren Bakteriämien, worunter wir Zustände mit positivem bakteriellem Befund im strömenden Blut verstehen wollen, von Fall zu Fall und auch in den einzelnen Lokalepidemien schwanken. So fanden z. B. Symmers, Dinnerstein und Frost (280) in New York 1918 fast stets sterile Blutbefunde, während der erste Seuchengang von 1919 in ungefähr 10% aller Pneumonien eine Streptokokken-Septikämie aufwies. Diesen bakteriologischen Verhältnissen entsprachen die anatomischen: 1918 kaum abszedierende Prozesse, höchst selten Pleuritis, Pneumonie fast immer vorhanden, aber von einheitlichem Typus, degenerative Organveränderungen an Leber, Herz, Nieren weder ausgebreitet noch schwer; demgegenüber 1919 schwere, oft eitrige Pleuritis im Zusammenhang mit pneumonischen Prozessen ganz wechselnden Charakters; in 60% der Fälle Pleuralbeteiligung, in 40% Emphyeme; intrapulmonale Abszesse (35%) und interstitielle wie interlobäre Eiterungen häufig; 1919 fanden sich schwere anatomische Beteiligungen von Herz, Leber und Nieren.

Aus dieser wertvollen Mitteilung ergibt sich wieder die Unmöglichkeit, ohne genaueste Unterlagen die Angaben verschiedener Autoren zu

vergleichen. Vielfach liegen durchaus inkommensurable Verhältnisse vor! Recht bemerkenswert ist eine kleine Statistik von F. Reiche (281), aus der durchaus in Übereinstimmung mit der Entwicklung des Krankheitsprozesses hervorgeht, dass die Kokkenbefunde im Blut (resp. im Sinne unserer Ausführungen ihre Häufung) ein relativ spät einsetzendes Phänomen darstellen.

Krankheitstag	Entnahme	steril	Streptokokken	Pneumokokken
2. und 3.	11	11	—	—
4. „ 5.	21	18	—	3
6. „ 7.	34	31	1	2
8. „ 9.	26	19	6	1
10. „ 11.	15	10	2	3
12. „ 13.	18	16	1	1
14. „ 15.	10	7	—	3
später	14	10	2	2
	149	122	12	15

Suchen wir Ausdrücke wie Septikämie, Pyämie und ähnliche, die leicht verschiedenartig aufgeführt werden, zu vermeiden, so können wir also etwa folgendes aussagen. Influenzabazillen sind im Blut nur selten nachweisbar. Von anderen Bakterien treten die verschiedenen Kokken bei den verschiedenen Gruppen von Erkrankungen in verschiedenem Umfange in die Zirkulation über. Im Verhältnis aber nicht allein zu der gewaltigen Zahl der Erkrankten wie sogar der zur Obduktion gelangenden sind es nicht eben zahlreiche Fälle, wo es infolge dieses Prozesses zu ausgesprochen septischen Reaktionen, z. B. septischer Milzreaktion kommt [z. B. Gruber u. Schädel (282), Oberndorfer (283), Koopmann (284)]. Kaiserling (285) spricht sich dafür aus, dass viele Fälle septisch verlaufen, aber die angeführten parenchymatösen Schädigungen von Leber, Nieren, Herzmuskel werden unseres Erachtens nicht zu Unrecht von anderer Seite [z. B. Borst (286)] als toxische Erscheinungen betrachtet, die immerhin auch unabhängig von einem Kreisen von Bakterien zustande kommen können. Natürlich kommt es auch zuweilen zu echter und gehäufte Metastasenbildung. So berichtet Kaiserling von einem Falle mit Staphylokokkenabszessen in Muskeln, Nieren, Prostata und Parotis¹⁾. Marchand und Herzog (287)

¹⁾ Die von Wätjen (286a) aufgedeckten schweren trachealen Drüsenalterationen bilden eine Teilerscheinung aus dem grossen Gebiet der Beziehungen zwischen normaler und gestörter Drüsentätigkeit und Infektion, denen man bekanntlich seit langem (Harnwege, Scheide, Speicheldrüsen, Gallenabsonderung) Aufmerksamkeit geschenkt hat. Wenn man auch von anderen Krankheiten her weiss, dass Parotitiden bei Fieberkranken mit versiegender Speichelsekretion nicht selten sind, so wird man diesen Gedanken auch für die bei Grippe beobachteten Parotitiden nutzbar machen können und in ihnen eine Parallelerscheinung zu den laryngealen Prozessen sehen. Sie sind daher, wie eingangs bereits ausgeführt wurde, nicht sowohl eine Metastase kreisender Eitererreger, als vielmehr, in der Regel wenigstens, ganz wie die Otitiden, als kontinuierlich von der Mundhöhle her fortgeleitete Infektionsprozesse aufzufassen.

sahen an einem sehr wenig „septischen“ Material einmal metastatische Muskelabszesse, zweimal solche in anderen Organen, ebenfalls zweimal Gelenkeiterungen. Besonders von chirurgischer Seite sind begreiflicherweise diese Komplikationen hervorgehoben worden [Schmieden (288), Dubs (289), Stich (290), König (291), Prader (292) u. a. Wir haben aber der Literatur den Eindruck entnommen, als ob es sich bei derartigen Metastasenbildungen stets nur im Erfahrungskreise der einzelnen Forscher um „einige“, vereinzelte, zum Teil bequem zählbare Komplikationen handelt. Auch unser eigenes Material (aus dem Felde wie aus dem Berliner Institut) läßt keinen anderen Schluss zu. Derartige Mitteilungen betreffen z. B. Osteomyelitis (1 Fall Schmieden, 2 Fälle Mitterstiller (293), vereiterte Kropfzysten (Mitterstiller) oder Mastitis [Mitterstiller, Nothnagel (294)]. Wir sahen aber an der Dietrichschen Feldprosektur Mastitis relativ sehr häufig lange vor der Grippepandemie, so dass das Zusammentreffen auch ganz gut ein zufälliges sein könnte. Imhofer (295) und Carl (296) teilen vereinzelte Fälle von Osteoperiostitis mit. Erinnern wir noch an die eitrigen Lymphadenitiden, an die gleichfalls recht seltenen Strepto- und Pneumokokkenänderungen im Auge [Löwenstein (297), Wessely (298), Samperi (299), Birsch-Hirschfeld (300)] an Nierenabszesse [Borst (301), Knack (302), Hannemann (303)], so haben wir mit diesen Angaben zwar keineswegs die Kasuistik auch nur annähernd erschöpft, aber doch wohl unsern Zweck erreicht, einen Eindruck von diesen nicht häufig auftretenden und ganz uncharakteristischen Herdbildungen bei Grippe zu vermitteln. Wir wollen uns auch gar nicht eingehender mit ihnen befassen. Wichtig erscheint nur, dass zuweilen der Influenzabazillus selbst in Reinkultur in diesen Metastasen angetroffen wird, so z. B. von Mitterstiller je einmal in einer Osteomyelitis radii und einer vereiterten Kropfzyste, in einem vereiterten Auge von Messerschmidt, Hundeshagen und Scheer (304). Auch der Vergleich mit den später zu besprechenden endokardialen Affektionen lehrt uns, dass zwar sehr häufig, aber durchaus nicht immer und ausschliesslich gewisse Orte geschwächter Abwehr die Ansiedelung gestatten. Sehr viele Metastasen sind aber unzweifelhaft auf Staphylokokken zurückzuführen. Wir können auf eine Darstellung der Pathogenese dieser Komplikationen, von der noch recht wenig sicheres bekannt ist, um so eher verzichten, als hier die Grippe nur die primäre Veränderung bewirkt, auf die sich die septische Erkrankung aufpfropfen kann. Die besonderen Verhältnisse sind später zu behandeln.

Kehren wir nach diesem Diskurs über die Metastasenbildung zu den Gefässalterationen in der Lunge und ihren tatsächlichen oder angenommenen Folgen zurück, so hat, wie gesagt, Oberndorfer

die recht häufig anzutreffenden blauschwarzen, hämorrhagischen Herde, welche, breitbasig der Pleura aufsitzend, ungefähr Keilform besitzen, ohne dass allerdings thrombotische Prozesse zugrunde lägen, auf eine „innige Beziehung der Herde zu den arteriellen Verzweigungen der Lunge“ zurückgeführt. Nur fehlen wieder alle Grundlagen zu der Annahme, dass etwa unabhängig von einer aerogenen Erkrankung primär derartige infarktartige Blutungen etwa durch toxisch bedingte, umschriebene Stase bei gleichzeitiger allgemeiner Kreislaufschwäche (wie sie vielleicht für die Befunde im Tier nach Toxininjektion tatsächlich Geltung besitzt) herbeigeführt würden. Die Mehrzahl der Pathologen deutet daher die Keilform in Anlehnung an die Krankheitsausbreitung in den Bronchialbezirken [Dietrich (305), Borst (306), Goldschmid (307) u. a.]. Wir kommen damit zu der schon früher ausgesprochenen und unseres Erachtens gut begründeten Vorstellung, dass hier Äusserungen toxischer Nahwirkung seitens der Influenzabazillen sowie auch Folgeerscheinungen der Kokkenmischinfektionen vorliegen. Auch keilförmige, trockene, gelbweisse Einsprengungen verschiedener Grösse sind in pneumonischen Herden von Oberndorfer (308) beschrieben worden. Aber auch diese werden von Wätjen (309) ausdrücklich als bronchogen bezeichnet. Es scheint uns jedoch sehr wohl möglich, dass die schweren sekundären Gefässbeteiligungen, die im pneumonischen Bezirk vorkommen, auch auf die gewohnte Art durch Gefässverschluss zu einem anämischen Sequester führen können. Tatsächlich unterscheiden auch Glaus und Fritzsche (310) zwischen infarktähnlichen Infiltrationen und hämorrhagischen Infarkten. Bei diesen fanden sie mikroskopisch Kapillarthromben. Jedenfalls ist die Feststellung von Borst (311) wichtig, dass derartige Herde (im Gegensatz zu der in diesem Punkte nicht ganz scharfen Ausführung Oberndorfers) in Anfangsstadien bei unkomplizierten Fällen von ihm (an dem gleichen Orte!) vermisst wurden.

Es erscheint uns leider nicht durchweg möglich, bestimmte Typen der Lungenaffektion bestimmten Bakterien oder Bakteriengemischen zuzuordnen, wie dies Hübschmann versucht hatte. Wir fanden in Abszedierungen Streptokokken und Staphylokokken, gesondert oder zusammen, neben den Influenzabazillen; die gleiche Feststellung gilt für den zundrig-nekrotischen Zerfall im Innern hämorrhagisch-entzündeter Lungenteile. Berblinger (311a) möchte allerdings auch nicht die Möglichkeit ausschliessen, dass diese „Nekrotisierung pneumonischer Infiltrate, der man auch in Frühstadien der Grippe begegnet, unabhängig von einer Mischinfektion sei“. Ausgesprochen lymphangoitische Prozesse sind natürlich vor allem auf Streptokokken zurückzuführen. Von den Pneumokokkenveränderungen haben wir bereits gesprochen. Auch Ghon (312), macht hierzu Mitteilungen. „Von 84 kulturell unter-

suchten Fällen liess sich in 41% *B. influenzae* (Pfeiffer) nachweisen, besonders das Exsudat der Bronchitis war hierfür am geeignetsten. Bei den Pneumonien handelte es sich so gut wie immer um Misch- resp. Sekundärinfektionen. Die eitrigen interstitiellen Pneumonien waren immer durch *Streptococcus pyogenes* bedingt, die Fälle mit eitriger Peribronchitis und eitriger Bronchopneumonie durch *Staphylococcus pyogenes aureus*. In 13% der konfluierten Pneumonie fand sich *Streptococcus mucosus*, sonst meistens *Streptococcus lanceolatus*. Bei der nekrotisierenden Bronchitis wuchs *Staphylococcus aureus*.“ Die Streptokokkeninfektionen bewirken noch andere recht bemerkenswerte Veränderungen in der Lunge. Auf ihre blutzerstörende Wirkung möchten wir die von Oberndorfer u. a. hervorgehobene bräunliche Mischfarbe mancher pneumonischer Herde beziehen. Eine ähnliche, noch weitergehende Feststellung macht Dietrich (313): „In der Gefässschädigung, die in dieser Blutungsneigung liegt, scheint sich eine Einwirkung auf die Blutkörperchen zu gesellen. Denn schon kurz nach dem Tode ist eine eigenartige Lackfarbe des Blutes der Lungen und Diffusion der Gefässwände auffallend, oft wird auch ein bräunlicher Ton des blutdurchsetzten Gewebes in den Protokollen hervorgehoben.“ Auch Wätjen (314) betont die gleichen Veränderungen und setzt sie mit Recht auf Rechnung der Streptokokken. Hier ist also für den Menschen zumindestens für den Zustand der Agone die Wirksamkeit sezernerter Streptolysine erkannt, die zuerst von Braun (315) im Reagenzglas sicher gezeigt wurden und deren Aktion unter bestimmten Bedingungen auch im lebenden infizierten Tier bewiesen werden konnte [Kuczynski u. Wolff (316)]. Die von Huber-Pestalozzi (317) beschriebenen Fälle von Hämoglobinurie als Folge von Grippe sind wohl pathogenetisch viel verwickelter begründet und ohne sicheren und unmittelbaren Zusammenhang mit der Streptokokkeninfektion. Die mannigfachen schwereren pneumonischen Prozesse bei Influenza sind hiermit im wesentlichen gekennzeichnet. Koopmann (318) hat es angestrebt, sie wesentlich und kurz zu charakterisieren. „Wenn man das Bild der sekundären Influenzapneumonie in einen alten Rahmen hineinbringen will, so bezeichnet man sie am besten mit dem Namen einer abszedierenden und gangränisierenden Pneumonie mit exquisit destruirendem Charakter (Baumgarten).“ Busse (319) schliesst hieran die Bemerkung, dass es auf Grund dieser Veränderungen durchaus erklärlich sei, „dass die älteren Ärzte diese Erkrankung als Lungenpest bezeichnen konnten, wenngleich sie natürlich nichts mit irgend einer Form von Pest zu tun hat,

Auf gleicher Grundlage wie bei der Bronchiolitis obliterans, d. h. der Schädigung der Bronchial- und Alveolenwand in Verbindung mit

der mangelhaften Beseitigung der Exsudate kann es natürlich im Gefolge der Grippe auch zur **Karnifikation** von Teilen des Lungengewebes kommen [Busse, Siegmund (320), Glaus und Fritzsche (321), Wegelin (322), Koopmann 322a)].

Es genügt ein kurzer Hinweis an dieser Stelle, dass man sowohl in den Kapillaren der Lunge (Glaus u. Fritzsche, Wätjen u. a.) wie anderer Organe, z. B. der Nierenglomeruli [Kuczynski (323)], als einen Ausdruck der schweren infektiösen Knochenmarksreizung im Sinne Aschoffs embolisierende Knochenmarksriesenzellen, bzw. Kerne derselben antrifft. Wohl gleichfalls auf Knochenmarksstörungen zu beziehen sind die eigenartig gehäuften Fettembolien der Lunge, über die Catsaras (324) berichtet. Wir selbst haben sie nie in nennenswertem Umfange zu Gesicht bekommen (vergl. hierzu O. Lubarsch (325), Lehre von der Parenchymzellenembolie 1899).

Wir waren bestrebt, unsere Darstellung der Lungenveränderungen bei Grippe möglichst unter **pathogenetischen** Gesichtspunkten zu geben. Wir haben in diesem Sinne versucht die initialen Alterationen — Schleimhautentzündung, akute Bronchiektasie und Sekretstauung, Ödem und Blutung — auf die lokale Wirkung, auf eine unmittelbare Nahwirkung des Gifte absondernden Influenzabazillus zurückzuführen. Schon der Hinweis auf die zirkulatorische Depression [Schütz (326) u. a. siehe später] genügt natürlich, um zu zeigen, dass neben dem örtlichen Prozess allgemeine Alterationen anderer Bezirke sowie ihrer Funktionen einhergehen, von denen man ohne weiteres erwarten darf, dass sie ihrerseits auf die Lungenerkrankung rückwirken können. Hofbauer (327) hat darauf hingewiesen, dass die toxische Vasomotorenlähmung eine Erstickung durch Lungenausschaltung vortäuschen kann. Hat Wagner (328) die pneumonischen Anschoppungen, Lubarsch, Reutter (329), Singer (330) die Erkrankung der feinen Bronchien in dieser Richtung hervorgehoben, so sah Hofbauer nicht selten bei graphischer Aufnahme der Atembewegungen nicht die erwarteten Zeichen mechanischer Atembehinderung, vielmehr Kurven, die für eine innere Erstickung sprechen, nämlich 1. rhythmische Grössenschwankungen der Atemzüge, 2. aktive Expiration, 3. Verkürzung der Expirationsdauer, 4. Verlängerung der Atempause. So kommt es naturgemäss auch agonal unter diesen Bedingungen zu den häufig gewaltigen Lungenödemem. Es erscheint uns auf Grund unserer eigenen Erfahrungen ganz unabweisbar, dass die so häufigen aus der Trachea und beim Einschneiden der Lunge geradezu herausrinnenden Ödeme (im Gegensatz zu den weniger ausgebreiteten und festeren elastischen, kissenartigen entzündlichen Ödemen) als zirkulatorisch bedingte, terminale aufzufassen sind. In diesem Sinne

möchten wir auch die Feststellung Preins (331), die sonst unzweifelhaft richtig ist, d. h. einen Teil der Fälle zutreffend schildert, einschränken, wenn er ausführt: „Es kommt nicht selten bei schon bestehenden Pneumonien zur akuten Verschlimmerung des Krankheitsbildes unter schnell zunehmender Zyanose, Pulsverschlechterung und reichlichem blutig-serösem Sputum. Diese bedrohlichen Zustände sind nur durch das zur Pneumonie hinzutretende akute, entzündliche Ödem bis dahin funktionstüchtiger Lungenabschnitte zu erklären, wofür ja auch die pathologisch-anatomischen Befunde eindeutig sprechen.“ Die pulmonale Vasodilatation, die kapilläre Hyperämie, die wir bereits erwähnt haben, wird besonders von Friedemann (332) und Raffelt (333) hervorgehoben. Sie unterscheidet die Influenzapneumonie von der kruppösen und spielt in Verbindung mit den Blutungen bei der Weiterentwicklung der Entzündung eine grosse Rolle [Raffelt]. Wir sahen hyperämische Bezirke nicht selten neben ausgesprochenen Entzündungen. Über „vereinzelte Fälle ohne Pneumonie, nur mit Hyperämie der Lungen“ berichtet Goldschmid (334). In der Epidemie von 89 sind häufiger enorme Blutüberfüllungen der Lungen bei sehr akutem Krankheitsverlauf „unter äusserster Herzschwäche und Tachykardie“ beobachtet worden. Sie wurde von den Franzosen als „Congestion pulmonaire simple“ [Teissier] oder „Congestion hémoptoïque“ [Heryng] bezeichnet [siehe Leichtenstern-Sticker (335)]. Jene Autoren leiteten sie bereits aus einer Lähmung der Lungenvasomotoren durch die Influenzatoxine her. Dagegen ist allerdings zu bemerken, dass die beschriebenen vasomotorischen Fasern (3.—5. Dorsalnerv) in Existenz und Wirkung zweifelhaft sind [Starling (336)]. Da die Lungengefässe weit und muskelschwach sind, schwanken sie schon normal erheblich in ihrem Kaliber, so dass sie $\frac{1}{12}$ — $\frac{1}{16}$ der Blutmenge aufnehmen können. Ihre akute Hyperämisierung kann entweder Folgezustand eines Versagens des linken Ventrikels sein — diese Möglichkeit kommt in unserem Falle weniger in Frage —, oder aber einer durch lokale Lähmung bedingten maximalen Erschlaffung, die der bronchiolären an die Seite tritt, mit der sie sich häufig verbindet (Leichtenstern). Leichtenstern (337) schliesst sich Biermer (338) an, der auf solche Lungenkongestionen die — oben gekennzeichnete — „unverhältnismässige Dyspnoe“ zurückführen möchte. Diese Anschauung ergänzt die Ausführungen Hofbauers (339), wonach die toxische Vasomotorenlähmung (die ja wesentlich periphere Gebiete betrifft!) „zu einer mangelhaften Leistung von seiten der die innere Atmung beherrschenden Blutversorgung und -Erneuerung führt und auf diesem Wege zu der durch die geschilderten Störungen der äusseren Atmung sich verratenden Insuffizienz der inneren Atmung.“ Eine weitere Rückwirkung anders lokalisierter Schädigungen auf die Lungen-

veränderungen sowie die durch sie bedingten Krankheitszustände konnte Edelmann (340) in einer relativen Bradypnoe feststellen. Hier sind vor allem abheilende konfluierende Lobulärpneumonien bei Kranken mittleren Lebensalters gemeint; während Hofbauer sehr akute schwere Fälle im Auge hat, bei denen die Phänomene der „grossen Atmung“ sub fine vitae auftreten. Während für die kruppöse Pneumonie eine Tachypnoe geradezu pathognomonisch ist und die Zahl der Atemzüge nicht selten 60 und darüber in der Minute erreicht, wird die Tachypnoe bei der Influenzapneumonie gänzlich vermisst. Die Zahl der Atemzüge hält sich auf 20 bis Maximum 36 in der Minute [Edelmann]. Da sich diese relative Bradypnoe mit einer relativen Bradykardie verbindet, liegt der Gedanke einer Vagusreizung nahe. Tatsächlich leitete bereits Graves (341) die Fälle ausgesprochener Dyspnoe bei geringem oder fehlendem physikalischen Lungenbefund aus einer direkten Funktionsstörung des N. vagus ab [Leichtenstern (342)]. Eine entsprechende Affektion des Vagus, nämlich eine infektiös-toxische Reflexsteigerung ist für den Keuchhusten von Biermer (343) vertreten worden [vergl. Jochmann (344)]¹⁾. Namentlich auch in Hinsicht auf die pertussisartigen Verlaufsformen der Influenza bei Kindern, kann wohl nicht daran gezweifelt werden, dass Vagusstörungen sich am Gesamtbild der Lungenerkrankung beteiligen können. Es fragt sich jedoch, ob wir berechtigt sind, ihnen die bedeutungsvolle pathogenetische Rolle

¹⁾ Im übrigen lehnt aber Biermer alle weitergehenden Hypothesen in dieser Richtung ab. Er gibt für den Keuchhusten vielmehr eine sehr anschauliche Darstellung der neuropathologischen Auffassung bei den älteren Autoren. „Die Gründe für diese Anschauung lagen begreiflicherweise in dem nervösen Anstrich, den die Keuchhustenanfälle haben, zum Teil aber auch in der tendenziösen Darstellung akzidenteller anatomischer Veränderungen.“

„Webster (Med. and Phys. Journ. 1822) und nach ihm Desruelles (Traité de la coqueluche 1827) haben die Ansicht aufgestellt, dass die Zerebralreizung die Ursache der krankhaften Hustensymptome sei (Desruelles Bronchocephalitis). Copland, Sanders und Pidduck (Lancet June 1849) haben behauptet, das Wesen des Keuchhustens beruhe in einer frühzeitigen Mitleidenschaft der Medulla oblongata und deren Häute. Copland wollte in allen Leichen eine entzündliche Reizung dieser Teile gefunden haben; Pidduck suchte in Übereinstimmung mit Beobachtungen von Sanders das Vorhandensein von Hyperämie am Ursprung des Vagus und der andern Respirationsnerven nebst einer kopiöseren Ausschwitzung von Serum um die Medulla oblongata herum zu demonstrieren.“

Greifen wir also nur zurück auf das Virchowsche Handbuch — ein tiefergehendes Quellenstudium ist hierzu kaum erforderlich —, so s'ossen wir auf den Umstand, dass immer wieder aus ähnlichen Anlässen ähnliche Hypothesen pathogenetischen Inhaltes aufgestellt worden sind. Offenbar, ohne Kenntnis der früheren gleichartigen Versuche, also unter Vernachlässigung der historischen Grundlagen der Wissenschaft, die Ernst Schwalbe mit gutem Grunde „geradezu eine tägliche Aufgabe des ärztlichen Forschers“ nennt.

zuzuerkennen, welche Wiesner (345) vertritt. — Wiesner geht bei seinen Betrachtungen aus von den „hämorrhagischen Pneumonien“, dem „sanguinolenten Ödem“. Es kann wegen seiner herdförmigen Entstehung nicht kardial bedingt sein, entwickelt sich aber ungemein rasch, „explosionsartig“ über weitere Lungenabschnitte. Jedenfalls ist es eine Vorstufe pneumonischer Prozesse. Im Gegensatz zu der von uns vertretenen und auch u. a. durch entsprechende Befunde (Nachweis des Influenzabazillus, Kenntnis seiner kardinalen Eigenschaften) gestützten Anschauung lehnt es Wiesner ab, „diese Infiltration als initiales Exsudat oder als Transsudat aufzufassen“ und stellt die Frage, „ob nicht etwa Innervationsstörungen der Lungen, und zwar zentralen Ursprungs den Anlass zu den besprochenen Lungenprozessen geben“. In dieser Hinsicht beweist unseres Ermessens eine noch so häufige Funktionsstörung des Zentralnervensystems bei Grippe, sowie ein „anatomisch abnormer Zustand“, der weit davon entfernt ist, „fast konstant“ zu sein, nichts. Wiesner stellt nun noch einmal die Störungen zusammen, die im Gebiete des Brustraumes durch eine Reizung oder Lähmung des Vagus zustande kommen können. „Aus dem ganzen Komplex dieser Fragen sei unter anderem darauf hingewiesen, dass der Vagus unzweifelhaft motorische Fasern der Bronchialmuskulatur zuführt, dass beispielsweise Vagusdurchschneidung zu einer Erweiterung der Bronchien führt [Müller], wobei es strittig ist, ob auch Fasern vorhanden sind, deren Erregung etwa eine Erschlaffung der Bronchialmuskulatur verursacht [Roy und Brown], dass reine Vagusreizung zum Beispiel durch Abkühlung des Vagusstammes sofort zur Vertiefung und mächtigen Verlängerung des Inspiriums [Boruttau in Nagels Handbuch] führt, dass der Vagus neben sympathischen Fasern die Vasomotoren der Lungengefäße [Schiff] liefert, dass im Vagus sensible Bahnen des ganzen Bronchialbaumes, der Tracheal- und Larynxschleimhaut verlaufen und dass als zentrale Endigung solcher Fasern die Ganglienzellen des dorsalen Vagusmarkes beziehungsweise des Nucleus solitarius gelten.“ Tatsächlich versucht Wiesner eine Auffassung zu begründen, wonach die primäre Influenzainfektion der oberen Luftwege zu einer Konzentration des Grippetoxins im Zentralnervensystem mit besonders schwerer Schädigung der Parenchymzellen der Kernregion (Vagus-Akzessorius) führt. Diese vermittelte dann die verschiedenen Komplikationen und ebne auf dem Wege der Innervationsstörung den Sekundärinfektionen den Weg¹⁾.

¹⁾ Wenn man aber eine nicht in der Peripherie vollendete Steuerung des Kontraktionszustandes der Lungengefäße, sondern eine zentrale und durch Nervenleitung

Es ist nur natürlich, dass Wiesner zur Veranschaulichung seiner Idee an die Vaguspneumonie erinnert. Wir haben bereits betont, dass ein Mitwirken des Vagus an dem Ablauf der thorakalen Symptome sehr wahrscheinlich ist. Der Hinweis von Wiesner ist insofern sicher richtig, dass zwischen der miliaren („azinösen“) Influenzapneumonie, sowie ihren abszedierenden und nekrotisierenden Verlaufsformen einerseits und den entsprechenden Bildern der experimentellen Inhalationspneumonie grosse Ähnlichkeit besteht. Dennoch können wir der Anschauung Wiesners nicht Folge leisten, dass die nervöse Schädigung den Prozess bedinge und einleite. Auch schwere, letale Fälle von Influenza können hochtoxisch und apneumonisch verlaufen. Die Infektion kann praktisch primär die Lunge angreifen oder aber der Prozess deszendiert ganz allmählich. Die Nestbildung gerade in den tiefsten Lungenpartien legt im Zusammenhang mit anderem, oben namhaft gemachten Erfahrungen, lokale Giftproduktion und durch sie bedingte Störung des neuromuskulären Apparates zumindestens sehr nahe. Wir halten also persönlich eine Nervenschädigung von der terminalen Aufzweigung her für ebenso wichtig wie eine noch immerhin nicht genügend gesicherte Kernläsion.

Hierin bestimmt uns vor allem der Eindruck, dass die von Wiesner in 12 Fällen festgestellten Kernschädigungen histologisch keineswegs eindeutig und zwingend in seinem Sinne zu werten sind. Er beschreibt im wesentlichen eine umgrenzte ödematöse Auflockerung der Substanz mit „starker Erweiterung der periganglionären Lymphräume“ (?). Die Ganglienzellkerne sind „stark gebläht, chromatinarm und dementsprechend blass gefärbt, ‚vogelaugenartig‘ mit stark tingiertem Nukleus“. „Die Kernkörperchen können im Kern, diese können in der Zelle exzentrisch ‚verlagert‘ sein.“ Verhältnismässig viele Ganglienzellkerne wurden „nukleolenlos“ befunden. Dann werden gebuchtete und kantige, auch etwas geschrumpfte oder aber stark geblähte Kerne mit verwaschener Abgrenzung beschrieben. Wiesner hebt auch die staubartige Verteilung der Tigroidsubstanz hervor, „während z. B. die Zellen des benachbarten Hypoglossuskernes vollkommen unvermittelte annimmt, so ist es heute mehr als fraglich, ob dann überhaupt der Vagus als überleitender Nerv in Betracht zu ziehen ist.

Die Untersuchungen von Cloetta und Anderes zeigten, dass β -Imidazoläthylamin am isolierten kleinen Kreislauf (Lungenkreislauf) durch Verengung der Lungenarterien blutdrucksteigernd wirkt. Diese Wirkung wird weder durch Vagotomie noch durch Atropinisierung beseitigt, so dass die Leitung zu den Vasokonstriktoren offenbar nicht im Vagus verläuft (vgl. Guggenheim). Es kann also für den von Wiesner angenommenen Mechanismus sicher keine Lähmung der gefässverengernden Nerven, sondern höchstens eine Reizung der erweiternden in Betracht kommen; aber es liegen unseres Wissens keine Angaben vor, die ein Vorhandensein solcher Fasern im Vagus annehmen liessen.

male Nissl-Struktur bieten“. „Ganz besonders auffallend ist die reichliche Pyknose von Ganglienzellen. Solche Zellen sind bis in die Nervenfortsätze hinein geschrumpft, verschmälert und unregelmässig, durchweg homogen und tiefrotbläulich gefärbt, tigroidfrei oder Rudimente von verklumptem Tigroid enthaltend und die Kerne, wenn noch vorhanden, stark geschrumpft und unregelmässig gestaltet und ohne jegliche Struktur tiefblau gefärbt. Ganz besonders in die Augen springend sind die bereits erwähnten Erweiterungen der periganglionären Räume und die gleichgestalteten lückenbildenden innerhalb des dorsalen Vaguskernelnes.“

Ohne hier noch weitere Einzelheiten der Darstellung zu geben, können wir auf Grund sehr ausgedehnter Untersuchungen sagen, dass die letztgenannten Veränderungen als Artefakte aufzufassen sind¹⁾. Vor allem sind hier die „periganglionären Lymphräume“, die „plattgedrückten“ Ganglienzellen zu beachten. Einige Feststellungen über Kern und Nukleolus, sowie über die Nisslschollen des visceromotorischen Vaguskernelnes (wolkiges Chromatin!) schildern unseres Wissens durchaus normale Verhältnisse. Die ausgeprägte Verschiedenheit der einzelnen Kerne hinsichtlich des histologischen Verhaltens (auch der erzielten Kunstprodukte) ist eine wohl bekannte Tatsache. So ist es schwer zu erkennen, was nun an wirklich pathologischen Bildern übrig bleibt. Dazu würde mindestens ein ausgedehntes Bildmaterial nötig sein. Aber setzen wir den Fall, es fänden sich Schädigungen an den Ganglienzellen, etwa Bilder funktioneller Erschöpfung, könnte man daraus Schlüsse ziehen? So wenig man den Tigroidschwund in den motorischen Zellen bei gehetzten Hunden als Ursache der Übermüdung ansprechen wird, so wenig dürfte es eigentlich Wunder nehmen, wenn wirklich eine gewissenhafte Untersuchung bei einem pneumonisch erkrankten, unter schwerster Dispnoe nach langer Agone verschiedenen Organismus entsprechende Veränderungen an den zu Tode gehetzten Oblongatazellen aufdecken sollte. Nur dann wäre der Schluss Wiesners zulässig, wenn solche Veränderungen auch anatomisch den Lungenveränderungen vorausgingen. Darüber liegen aber weder am Menschen noch am Tier Untersuchungen vor. Im Gegenteil sind die

¹⁾ Während der Drucklegung der Arbeit erschien eine Arbeit von Mona und Spiegel, die zu dem inhaltlich gleichen Ergebnis gelangt. „Auf die interessante Arbeit von R. Wiesner, in welcher eine primäre Schädigung des dorsalen Vaguskernelnes als vorbereitende Ursache der Lungenkomplikationen der Grippe angesehen wird, können wir leider nicht mehr näher eingehen. Die Beurteilung der beschriebenen Zellveränderungen fällt um so schwerer, als der Autor angibt, dass dieselben sowohl innerhalb des Schnittes als auch im Verlauf der Serie recht wechselnd ausgebildet sind und der eine von uns sich seinerzeit bei der Suche nach zentralen Ursachen der Herzstörungen bei Meningitiden beim Vergleich mit Fällen verschiedenster Todesursache von der grossen Variabilität der Zellformen im dorsalen Vaguskerneln überzeugte“ (345a).

von Perez (346) durch Toxininjektion erzielten kurzfristigen Veränderungen diffus verteilt, betreffen Rinde, zentrale Ganglien und Hirnstamm. Die hier beschriebenen und sorgfältig kontrollierten Veränderungen bestehen in Chromatolyse, vakuolärer Degeneration, im Pons und Bulbus, häufig in Hyperchromatose; daneben variköser Atrophie der Dendriten. Aber auch diese Angaben können heute nicht mehr vollauf befriedigen. Beständen weiterhin wirklich die Zellveränderungen bereits seit Anfang der Krankheit, so müssten wir wenigstens Andeutungen einer glösen oder vaskulären Reaktion erwarten. Immerhin möchten wir hervorheben, dass neben den lokalen und zumeist peripheren Schädigungen vielleicht auch einmal zentrale bedingte Schädigungen vorkommen, von denen allerdings schwer zu sagen ist, wie weit sie reflektorisch durch Reizungen peripherer Nervenendigungen und Überspringen der Erregung auf andere Kern- und Faserbereiche zu erklären sind. So schildert Marcus (347) einen plötzlichen vorübergehenden Herzstillstand, „wahrscheinlich auf Grund einer Vagus-Sympathikusaffektion.

Für die Pandemie von 1889 finden wir bei Kuskow (347a) nähere Angaben über Versuche, die Pathologie der Grippe neuropathologisch zu begründen. Insbesondere hat Althaus eine Schädigung des verlängerten Markes in der Gegend des V. und X. Hirnnervenkernes angenommen, „wodurch dann die extensive Affektion der Respirationswege, angefangen von der Mukosa der Nase und den benachbarten Ohr-, Supramaxillar- und Frontalhöhlen, bis hinunter ins Lungengewebe, ebenso die des ganzen Magendarmtrakts zustandekommt.“ Es gibt wohl kein besseres Mittel, sich die Mängel all dieser Theorien klar zu machen, als dass man diesen Versuch von Althaus betrachtet, der nur eine ganz logische Erweiterung der Hypothesen vom Umfange derjenigen Wiesners darstellt. Wir können in allen diesen Bestrebungen nur einen nicht sehr glücklichen Rückfall in eine neuristisch-humorale Auffassung der Entzündungsphänome sehen, wie sie etwa Henle vertreten hat, und die Cohnheim in seinen Vorlesungen ausdrücklich als unbegründet zurückweist.

Das Bild der Pathogenese der Lungenveränderungen wäre nicht vollständig, wenn wir nicht der wertvollen experimentellen Untersuchungen von Blake und Cecil (348) gedächten. Die Autoren zeigten, dass bei normalen Affen die Inokulation virulenter Pneumokokken oder hämolytischer Streptokokken in den Nasenrachenraum nicht zu einer Erkrankung führt. Dahingegen vermag der Influenzabazillus bei diesen Tieren unter den nämlichen Bedingungen zu einer „akuten Infektion der oberen Luftwege zu führen, die durch

eine akute Entzündung der Nebenhöhlen, durch Tracheobronchitis, hämorrhagisches Lungenödem und Bronchopneumonie kompliziert werden kann“. Der Influenzabazillus vermag also, obwohl in den betr. Experimenten Stämme mässiger Virulenz vorlagen, gegenüber hochvirulenten Pneumo- und Streptokokken eine Infektion der gesunden Schleimhäute der oberen Luftwege einzuleiten. Genau wie bei der menschlichen Influenza ebnet die experimentelle Influenzainfektion beim Absteigen von der Nasenschleimhaut zu Trachea und Bronchien den normalen Bakterien der oberen Luftwege (vor allem *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus albus*, ein Gramnegativer Mikrokokkus den Weg in die Tiefe. Die Infektion schreitet kontinuierlich auf die Schleimhäute der Nebenhöhlen fort und bedingt zuweilen, trotz der geringen Virulenz der Stämme Bronchopneumonie, häufig Tracheobronchitis. Bei 3 von 12 Affen, die in Nase und Schlund geimpft waren, deszendierte die Infektion und führte zu Bronchiolitis, Peribronchiolitis und Bronchopneumonie.

Der jüngste Fall dieser Art ergab folgende Verhältnisse: „an einigen Stellen fehlt das Bronchiolenepithel und wird durch eine Lage Fibrin und Leukozyten ersetzt. Die Bronchiolenwand ist mit polymorphkernigen Leukozyten und Lymphozyten durchsetzt, und die Infiltration erstreckt sich in die Alveolarwände des angrenzenden Gewebes. Die Kapillaren der Alveolarwände sind in der Nachbarschaft deutlich erweitert, und einige Erythrozyten und Leukozyten sind in die Alveolen ausgetreten. Die Veränderungen sind aber zu allermeist interstitiell und scharf auf die Nachbarschaft der Alveolen beschränkt.“ In einem vorgeschritteneren Falle ergab sich als anatomische Diagnose: „Akute katarrhalische Rhinitis nach Installation von Influenzabazillen; beiderseitige Entzündung der Kieferhöhlen; akute Tracheobronchitis und Bronchiolitis; hämorrhagisches Lungenödem; Bronchopneumonie; vesikuläres Emphysem; Bronchiektasie, Hyperplasie des Thymus und der thorakalen Lymphknoten¹⁾.“ Auch hier ergibt die mikroskopische Untersuchung wie beim Menschen eine uncharakteristische katarrhalische, desquamierende Pneumonie mit Blutungen von sehr unregelmässiger Verbreitung und im wesentlichen peribronchialer Ausbreitung. Im Gegen-

¹⁾ Hyperplasie des Thymus wurde in einem Falle von Prein beobachtet; in der übrigen Literatur finden sich sonst keine derartigen Angaben. Bemerkenswert erscheint, dass Blake und Cecil bei ihren experimentellen Influenzainfektionen beim Affen in 7 von 9 seziierten Fällen eine deutliche Hyperplasie des Thymus fanden. Gleichzeitig war das interstitielle Gewebe dicht mit Leukozyten durchsetzt. Die Beobachtung ist deshalb wichtig, weil Blake und Cecil aus der Gesamtheit ihrer Erfahrung das Urteil ableiten, dass hier der Thymus nur an der generellen Hyperplasie und Entzündung der lymphatischen Apparate der oberen Luftwege teilnimmt.

satz zu Pneumo- und Streptokokkenpneumonien fehlen perivaskuläre Ödeme und leukozytäre Infiltrate. Auch diese Experimente sprechen also durchaus für die von uns vertretene pathogenetische Auffassung und stützen in keiner Weise die Vorstellungen Wiesners (349). Die Influenzabazillen finden sich selten im interstitiellen Gewebe, und nach den Feststellungen MacCallums (350) sind die Lymphgefäße bei der Influenzapneumonie bemerkenswerterweise frei. „Dies mag erklären, warum der Influenzabazillus so selten den Blutstrom befällt. Wegen der mangelnden Invasionskraft des Influenzabazillus sind die von ihm hervorgerufenen Läsionen herdförmig umgrenzt. Dagegen durchdringen Pneumo- und Streptokokken die bronchialen Schleimhäute sofort und gelangen in den perivaskulären Lymphräumen der Alveolarwände in alle Teile des Lappens“ (Blake und Cecil). So kommt es zu „massiven“ Läsionen. Die Kokkeninfekte sind nicht primär in den Endästen der Bronchiolen lokalisiert, sondern gehen von der Wand grösserer oder mittlerer Bronchien aus. Blake und Cecil setzen sich damit in einen gewissen Gegensatz zu den Feststellungen MacCallums am Menschen, die aber weder die entscheidenden Frühstadien der experimentellen Infektion fassen, noch vorangehende oder mitlaufende Infektionen mit anderen Organismen ausschliessen konnten.

Der Pneumokokkus breitet sich ohne grosse Widerstände schnellstens über den Lungenlappen aus. Dagegen kommt es beim Eindringen hämolytischer Streptokokken zu erheblicher Abwehrleistung und in ihrem Gefolge vorzüglich zu interstitiell pneumonischen Veränderungen, bei geringerer Resistenz (resp. sehr grossen Mengen einverleibter Kokken) zu konfluierend lobulär-pneumonischen Prozessen (pseudolobäre Prozesse). „Jedoch besteht ein bemerkenswerter Unterschied zwischen den beiden Formen lobärer Pneumonie, der scheinbar von der Fähigkeit des Streptokokkus zu lokaler Gewebsschädigung abhängt und in einer ausgedehnten Zerstörung der Bronchialwände, sowie vielfältigen alveolären Nekrosen zur Geltung kommt, Vorkommnissen, die bei der Pneumokokkenpneumonie nicht häufig gesehen werden.“

Die Bedeutung der Resistenzverhältnisse für die besondere Form der pathologischen Reaktion wurde hier zuerst von MacCallum hervorgehoben, dessen Monographie über die Pneumonie in den Heerlagern der Vereinigten Staaten uns leider nur aus Referaten bekannt geworden ist. Die hier entwickelte Vorstellung erscheint uns um so vertrauter, als wir eine ganz ähnliche durch Beobachtung und Experiment für die glomeruläre Reaktion auf Streptokokkeninfektion begründen konnten [Kuczynski (351)]. Diese immunbiologische Betrachtung pathomorpho-

logischer Reaktionen wirkt auch im Sonderfall der Influenzapneumonie höchst aufschlussreich¹⁾.

Noch einmal müssen wir in diesem Zusammenhang auf die Unterscheidung primärer und sekundärer Lungenveränderungen bei Grippe zurückkommen, wobei wir daran erinnern, dass wir unter primären im Rahmen der menschlichen Pandemie nur solche verstehen konnten, die möglicherweise lediglich durch den Influenzabazillus hervorgerufen würden. Wir sehen, dass die experimentellen Formen von Blake und Cecil (352) den von Hübschmann (353), MacCallum (354), Wolbach (355) am Menschen beschriebenen entsprechen. Was wir bereits weiter oben auf Grund unserer eigenen Beobachtungen über das Eintreten und die Äusserung sekundärer Infektionen ausgeführt haben, wonach schliesslich die Schwere der Influenzainfektion auch in dieser Hinsicht die Entscheidung bringt, eine Mit- und Nachinfektion bei kräftiger Körperabwehr nicht zu gestatten braucht, sie anderenfalls als „Pionier“ ermöglicht, all dies wird durch die wichtigen Feststellungen der amerikanischen Forscher in ein helles Licht gerückt und auf gesicherte Grundlagen gestellt. Dieser Standpunkt vermittelt zwanglos zwischen den Vorstellungen des „komplexen Virus“, der „nosokulturen Infektionskeime“ und denjenigen der Misch- und Sekundärinfektion, die auch im Experiment zutage tritt und wohl auch in der menschlichen Nosologie eine bedeutsame Rolle spielt, da ja ihr entsprechende Phänomene an der Wurzel der kleinen Lokalepidemien angenommen werden müssen. Der Influenzakeim ebnet immer wieder saprophytären Keimen den Weg zur pathogenen Wirksamkeit und züchtet dadurch hier und da hochvirulente Keime, mit denen vereint er dann die gruppenweisen Erkrankungen einheitlichen Charakters hervorruft.

¹⁾ Bereits früher (1897) hat Lubarsch (351a) in seiner zusammenfassenden Behandlung der Streptokokkenfrage darauf aufmerksam gemacht, dass sich weder anatomisch, noch histologisch streng gültige Unterschiede zwischen Strepto- und Pneumokokkenpneumonien angeben lassen. Weder ist ein durchgehender Gegensatz zwischen zelliger und fibrinöser Pneumonie überhaupt gegeben, noch erregte der Pneumokokkus nur fibrinöse, der Streptokokkus nur zellige Pneumonien. Wenn schon die Finklerschen Arbeiten wahrscheinlich durchweg auf Influenzapneumonien gegründet waren, präepidemische wie epidemische, so gelten diese kritischen Betrachtungen auch für die Befunde von 1918. Jedenfalls — und hier liegt das wichtige Ergebnis jener Ausführungen Lubarschs — „ist man noch nicht gezwungen, sich der Finklerschen Anschauung anzuschliessen, dass der verschiedene Verlauf verschiedener Lungenentzündungen auf die verschiedenen Krankheitserreger zurückzuführen sei“, „sondern man könnte auch umgekehrt die Meinung vertreten, dass aus anderen Gründen (der geringeren oder grösseren Resistenz der befallenen Individuen etc.) die entzündlichen Prozesse in der Lunge einmal foudroyanter verlaufen als das andere Mal.“

Kennzeichnet man daher mit Koopmann (356) die „sekundäre“ Influenzapneumonie als eine „absziedierende und gangräneszendierende Pneumonie mit exquisit destruierendem Charakter“ (Baumgarten), so trifft man damit das in dieser Pandemie besonders häufige, aber nicht notwendig und immer gegebene Bild der gemischten Influenza- und Streptokokkenpneumonie, was nach allem keiner weiteren Ausführung bedarf.

Es ist sehr wichtig, dass auch für die Epidemie von 1889 Leichtenstern-Sticker (p. 148) vor allem auf Grund der Untersuchungen von P. Friedrich über die sehr grossen örtlichen Unterschiede der grippalen Pneumonien den Schluss ziehen, „dass die auf Mischinfektion beruhenden Influenzapneumonien von zeitlich-örtlichen Verhältnissen abhängig waren.“ Wir sehen also auch in diesem Punkte keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Verhältnissen beider Pandemien, wechselnd erscheint nur die relative Häufigkeit der Vorkommnisse. Aber gerade dieser „proteiforme“ Charakter der Gesamtseuche verleiht unseres Erachtens den vereinzelt Fällen mit wenig fortgeschrittenen Gewebsveränderungen und verhältnismässig „reinem“ d. h. einheitlichem oder doch überwiegendem Influenzabazillenbefund eine ganz überragende Bedeutung, die von keiner Statistik gefasst werden kann. Denn diesen Veränderungen, ihrer Genese und ihren Gesetzmässigkeiten kommt für das Verständnis der mannigfachen verwickelteren Zustände infolge stärkerer Beteiligung anderer Organismen und geänderten Verhaltens des befallenen Menschen eine Bedeutung zu, die sich derjenigen linguistischer Schulung für das sonst unüberwindliche schwierige Verständnis der abgeleiteten Sprachen vergleichen liesse.

Es ist sehr interessant, dass nun eine Diskussion ihr Ende findet, die wir noch im Leichtenstern-Sticker finden (p. 134/135), nämlich diejenige über die „primäre Streptokokkenpneumonie“. Mit vollem Recht haben die Forscher zunächst die sekundäre Streptokokkenpneumonie ohne Einschränkung anerkannt. Gegen die primäre erheben sie Bedenken. Klinisch-bakteriologisch entspräche sie „jener längst bekannten asthenischen, typhösen, kruppösen Pneumonie“, die von ihnen aus einem Mischinfekt mit Streptokokken hergeleitet wird, anatomisch können sie sich nicht recht mit dem Umstande abfinden, dass die Finklersche Form eine „exquisit katarrhalische“, die asthenische immerhin eine lobulär kruppöse ist. Sie verstehen nur nicht, dass einige Fälle Finklers doch nach Art der kruppösen, lobär verlaufen, andere wieder als „Erysipel der Lungen“ gewertet werden.

Zunächst müssen wir nach den Erfahrungen unserer Pandemie, wie nach denen der experimentellen Forschung, Zweifel daran hegen, ob es wirklich eine primäre Streptokokkenpneumonie gibt, sei sie nun

eine „asthenisch-typhös-kruppöse“ oder nicht. Alle Erfahrungen, auf die sich unsere Angaben stützen konnten, sprechen dagegen. Die von Finkler (358) hervorgehobenen Unterschiede, welche Leichtenstern (359) unterstreicht, bestehen zu Recht. Dass es sich lobulär ausbreitende und exsudative, lappenweise konfluierende und dann wieder langsam kriechende und mehr oder minder interstitielle Entzündungsformen gibt, deren Unterschiede durch den Immunitätszustand des Wirtes gegeben sind, steht jetzt fest. Wir haben bereits erwähnt, dass der Vergleich mit dem Erysipel gar nicht so ungerechtfertigt ist, wie Leichtenstern-Sticker (360) es hinstellen. „Das wichtigste anatomische Kennzeichen des Erysipels, die Erfüllung der Lymphbahnen mit Streptokokken ist jetzt doch wohl sichergestellt [MacCallum (361), Blake und Cecil (362)], Beneke (363) redet bezeichnenderweise von „ausgedehnten erysipelartigen Lungenödemem.“ Es muss allerdings beachtet werden, dass Photogramme Lubarschs aus der Züricher Tätigkeit bereits für (kulturell als solche gekennzeichnete) „Pneumokokken“, ihre Wucherung in langen Ketten in den alveolären Interstitien auf das deutlichste zeigen. Solange wir aber das Verhältnis des mit Schleimschicht versehenen und mäuse-septikämischen Kokkus zu den anderen Streptokokken nicht genauer kennen, wird man gut tun, die durch Pneumo- und die durch vulgo Streptokokken hervorgerufenen Prozesse noch scharf zu trennen. Dass diese Unterscheidung sehr konventionell ist, braucht heute nicht mehr betont zu werden. Es genügt ein Hinweis auf die Streptococcus viridans-Literatur und die Experimente von Rosenow (364).

Sehr bemerkenswert erscheinen uns auch seine Experimente und Betrachtungen über die Influenza, wenn wir auch seiner ätiologischen Grundauffassung (welche den Influenzabazillus ablehnt oder ihm doch nur eine sehr geringe Rolle zuweist) nicht Folge leisten können. Es scheint uns nicht zweifelhaft, dass gewisse Beobachtungen bei 4 Wellen der Pandemie eine weiterhin gültige Tatsache feststellen, dass nämlich „der Wechsel im Typus der Krankheit und dem Charakter der Lungenveränderungen mehr einem Wechsel in der Virulenz dieser Organismen als einem solchen in dem Typus der Flora zuzuschreiben ist“. Wir sehen, dass sich diese Vorstellung dem von uns entworfenen Bild ganz gut einfügt, wenn sie auch die natürlichen Verhältnisse keineswegs erschöpfend umfasst. Rosenow hat nun die von ihm so überaus häufig gefundenen „grün-wachsenden“ Diplo-Streptokokken auf trachealem Wege Meerschweinchen einverleibt und dabei eine ganze Stufenleiter von Alterationen erzielt. In den leichtesten Fällen erkrankten die Tiere wenig ausgesprochen und sterilisierten die Lungen und das Blut schnell und vollkommen. Andere Tiere entwickelten nach

anfänglicher Erholung schwere respiratorische Symptome „und starben binnen 1—2 Tagen unter anaphylaktischen Symptomen, unter Lungenblähung und hämorrhagischer Bronchopneumonie oder seltener hämorrhagischer Pleuritis“. „In anderen Fällen entwickelten sich die respiratorischen Symptome langsamer; viele Tiere bekamen Schnupfen und starben später an eitriger Bronchitis und typischer Bronchopneumonie, oft mit kleinen Abszessen, seltener mit Abszess und Gangrän oder Emphysem, mit und ohne Bronchopneumonie.“ In den schwersten Fällen waren die Lungen „sehr gross, von dunkel-purpurroter Farbe, durch und durch mit Hämorrhagien und Ödem“. „Die Symptome ähneln im höchsten Masse denjenigen von Patienten, die in frühester Krankheit sterben, meistens im Frühstadium des akuten hämorrhagischen Lungenödems, vor dem es überhaupt zur Entwicklung ausgedehnter Verdichtungen kommen kann.“ Rosenow hat unseres Erachtens aber mit seinen Versuchen nur gezeigt, dass „das Pack der Sekundärerreger“, wofern es nach Art der Aspirationspneumonie in die Lunge gelangt, hier ganz ähnlich, wie wir es bei der Influenza sehen, wirkt. Es geht wohl aus unserer Darstellung genügend hervor, dass das wesentliche epidemische Moment in dem Umstand liegt, dass im allgemeinen diese Mikroben dazu nicht von sich aus befähigt sind. Wir dürfen im Anschluss an Rosenow höchstens noch einmal betonen, dass die pulmonalen Alterationen für sich genommen und ohne Rücksicht auf die unerlässliche Pioniertätigkeit des Influenzabazillus keine sehr weitgehende „Spezifität“ besitzen, wenn auch vielleicht zwischen reinen Streptokokken-Aspirationspneumonien und frühen Influenzapneumonien sich noch gewisse Unterschiede aufdecken lassen. Gerade in Hinsicht auf die hier aufgeworfene Frage erscheinen Beobachtungen von Keegan (364a) besonders wichtig, der eine Epidemie von Pneumonie bei Mäusen und Meerschweinchen beobachtete. Als Primärerreger dieser Epidemie, welche von den Mäusen direkt auf die Meerschweinchen übergriff, wurde der *B. bronchisepticus* festgestellt. Er liess sich bei den Mäusen nur in 25% der Fälle, bei Meerschweinchen etwas häufiger aus der Lunge der gestorbenen Tiere züchten. Bei Meerschweinchen superponierte sich in einigen Fällen eine Pneumokokkeninfektion. Interessant ist, dass ganz ähnlich wie bei der Influenza des Menschen eine Reihe von Veränderungen durchlaufen werden kann, die Keegan, wie folgt, aufzählt:

- (a) Nasopharyngeale Infektion (Unpässlichkeiten).
- (b) Milde Bronchitis.
- (c) Eitrige Bronchitis.
- (d) Infundibuläre Pneumonie.
- (e) Lobuläre Pneumonie.

(f) Diffuse serohämorrhagische Pneumonie.

(g) Abflauen des Prozesses in weniger deutlich umgekehrter Reihenfolge.

Bezeichnenderweise begann die Epidemie unter den Mäusen als „Schnupfen oder Unpässlichkeit“. Später erst wandelte sie sich in eine vorwiegend bronchiale Affektion, die in schwersten Fällen als eitrige Bronchitis erschien. „Der nächste Schritt im Verlaufe der Epidemie bestand nun in einer Umwandlung in eine fulminante toxische Pneumonie mit sehr geringen respiratorischen Symptomen und einer emphysematösen, serohämorrhagischen Alteration der Lungen.“ Viele Erkrankungen verliefen fast symptomlos. Diese Tiere konnten aber später erneut schwerere Pneumonien gleicher Ätiologie erleiden, so dass die Lungen dann neben frischen auch alte Veränderungen aufwiesen. Die ersten nicht tödlichen Erkrankungen beim Meerschweinchen wiesen herdweise infundibulare Hämorrhagien oder eitrige Exsudate auf. „Dies begann am Übergang des kubischen Epithels des terminalen Bronchiolus in das flache respiratorische Epithel des Infundibulums. Es erstreckte sich verschieden weit in die umgebenden Alveolen hinein und schien sich in den terminalen Bronchus zu ergießen, diesen vielfach tatsächlich verlegend.“ Keegan verweist zum Vergleiche mit der menschlichen Influenza auf die Beobachtungen englischer Forscher in Nordfrankreich während der Jahre 1916/17. „Dort herrschte während des Spätwinters und ersten Frühjahrs 1916/17 in den Lagern von Nordfrankreich eine schwere Form bronchialer Infektion mit einem sehr charakterisierten und schwerwiegenden Symptomenkomplex; sie nahm Ende Januar 1917 einen Umfang an, dass man von einer kleinen Epidemie reden kann. Diese Krankheit bot das typische Bild der eitrigen Bronchitis, und der vorwiegende Mikroorganismus, der sich aus Lungen und Bronchial-exsudat gewinnen liess, war der Influenzabazillus, während der Pneumokokkus eine wichtige sekundäre Rolle spielt, der hämolytische Streptokokkus dagegen eine relativ geringe.“ Im Winter 1918 gab es dann die „P. U. O.“ (pyrexia of unknown origin = Fieber aus unklarer Ursache), „die von vielen als Kapillärbronchitis und verdächtig auf atypische Influenza angesprochen wurde.“ April—Mai 1918 kam es dann zur ersten Epidemie in Frankreich unter zunehmender Schwere der Symptome, im Juli hatte die Seuche pandemischen Charakter angenommen.

Dieser Hinweis ergänzt die früheren Ausführungen Levinthals, und die Mitteilungen Keegans sind unzweifelhaft epidemiologisch wie allgemein pathologisch von hervorragendem Interesse¹⁾. Verfolgt man

¹⁾ Vgl. die später abgehandelten Beobachtungen von Kleist (364b) über präpandemische nervöse Grippeerkrankungen im Winter 1915/16 an der deutsch-französischen Front.

sie genauer, so erhält man noch weitere, sehr wichtige Hinweise für die Auffassung der menschlichen Erkrankung. Wir haben nicht weiter auf die von Angerer, Leschke u. a. beschriebenen **granulären Virusformen** zurückgegriffen, weil sie von Levinthal ganz unserer Anschauung gemäss dargestellt und beurteilt worden sind. Hierzu bringt Keegan einen gewissermassen parallel gehenden Befund bei dem *Bacillus bronchisepticus*. „Das pathologische Bild, das Meerschweinchen 27 darbietet, zeigt, dass die Infektion die Bronchien herabstieg, ohne manifeste Läsionen zu setzen, bis sie die dünne Epitheldecke der Infundibuli erreichte, wo sie fokale Blutungen hervorrief, welche die kleineren Bronchien überfluteten. Die Suche nach Bakterien in diesen Bronchien enthüllte eine beträchtliche Anzahl sehr kleiner tief färbbarer Granula am epithelialen Saum, zum Teil frei, aber oft auch anscheinend Schleimklümpchen angeheftet, die aktiv von den Epithelien ausgestossen waren. Die grosse Mehrheit dieser Granula war auf den Spitzen der Schleimhautfalten gelagert. Sie konnten bis in die terminalen Bronchiolen verfolgt werden und wurden in den hämorrhagischen Exsudaten der Infundibuli gefunden. Es ist schwierig, die Identität dieser Granula nachzuweisen. Die Anwesenheit des *B. bronchisepticus* in beiden Unterlappen wurde kulturell belegt; zahlreiche Kolonien liessen sich aus einem Tropfen Lungensaft gewinnen, der mittels Kapillarpipette durch die versengte Lungenoberfläche entnommen war. Die beschriebenen Granula waren der einzige Hinweis auf Bakterien, der in Hinsicht auf die frühesten hämorrhagischen infundibularen Herde ausfindig gemacht werden konnte.“

Diese Parallele verleiht der Pfeifferschen Auffassung besonderen Nachdruck, dass die von Leschke und anderen beschriebenen granulären Gebilde körnige Formen des Influenzabazillus darstellen und geben dem pathologischen Anatomen beim Studium frischester Grippefälle eine nicht zu gering einzuschätzende Möglichkeit, seine Deduktionen auf die Natur des vorliegenden krankhaften Prozesses durch feinere mikroskopische Studien zu ergänzen und zu vertiefen; d. h. hier liegt ein Weg vor, der anfangs gestellten Forderung eines charakteristischen Virusnachweises mit morphologischer Methodik gerecht zu werden. Gleichzeitig sehen wir wiederum, wie einmal ein Bakterium je nach Virulenz und Resistenz des Viruskörpers mannigfache Pathomorphosen hervorrufen kann, und wie andererseits verschiedene Organismen (*B. influenzae* und *bronchisepticus*) Prozesse von weitestgehender Ähnlichkeit erzeugen können. Schliesslich zeigt der Vergleich der Rosenowschen Experimente und der Keeganschen Erfahrungen, ganz wie wir es bei den Lungenveränderungen des Menschen besprochen, dass am gleichen Organismus ein bestimmter Prozess wie

z. B. das hämorrhagische Ödem in verschiedener Weise erregt werden kann, so dass die formale Betrachtung uns keineswegs immer einen Einblick in die ätiologischen Verhältnisse gestattet¹⁾.

Es kann aber auch gar kein Zweifel darüber bestehen, dass die „Pneumokokken“ nicht allein lobäre, sondern häufig genug auch lobuläre Infiltrationen des Lungengewebes hervorrufen können, wie dies z. B. auch aus den Angaben Rosenows für den Fall der epidemischen Influenza hervorgeht. Hier liegt also keineswegs die Möglichkeit vor, durch vulgo Streptokokken und durch Pneumokokken hervorgerufene Prozesse prinzipiell zu trennen. Gehen wir von der Vorstellung aus, dass die nicht epidemische, genuine, kruppöse Lungenentzündung einer Infektion mit Eigenkeimen auf Grund ganz bestimmter die Gewebe treffender Schädlichkeiten zuzuschreiben ist, so ist es selbstverständlich, dass hier in der überwältigenden Mehrheit der menschlichen Fälle „Pneumokokken“ allein als Virus in Betracht kommen, da sie als für unsere hochempfindlichen Tiere avirulente Formen (sog. *Streptococcus viridans*) ständige Bewohner des Rachens darstellen. Genaue Studien über die Bedingungen der Virulenz gestatten es erst Kausalanalytisch an das Problem der pneumonischen Infektion mit Eigenkeimen heranzugehen. Aus derartigen Versuchen, die wir selbst seit längerer Zeit betreiben, möchten wir hier für die Grippe nur als Prinzipien ableiten:

Durch die experimentelle Grundlegung der Tröpfcheninfektion Flügges wissen wir, dass bei tiefem Einatmen feinste bakterienhaltige Tröpfchen in die Lunge selbst gelangen. Die praktische und experimentelle Erfahrung lehrt uns, dass der Körper mit auf solchem Wege einverleibten Bakterien gut fertig wird, wenn sie nicht von sich aus durch „Animalisierung“ hochinfektiös sind, oder durch ihre Zahl oder die besonders angreifende Wirkung des

¹⁾ Wir müssen im einzelnen darauf verzichten, die Phänomenologie diese Pandemie mit der früherer eingehender zu vergleichen, da leider die tatsächlichen Unterlagen hierzu nicht ausreichen. Ist es doch schon überaus schwierig, sehr viele Angaben neuester Zeit richtig zu werten, weil sie vielfach jene pedantische Präzision vermissen lassen, welche die unerlässliche Voraussetzung einer über ihre besonderen engsten Zwecke hinausgehenden Nutzenanwendung darstellt. Wie exakt aber die Semiotik der älteren Ärzte war, geht z. B. aus dem Umstande hervor, dass das Gaumenanthem z. B. schon lange bekannt ist. So finden wir in der klassischen Abhandlung von Jacob Henle (1840) „von den Miasmen und Kontagien“ (edit. von Marchand 1910, p. 14) Seite 4 die folgende Anmerkung: „In einer Abhandlung über Schleim- und Eiterbildung habe ich die Identität der Katarrhe mit den Exanthenen, und beider mit dem Entzündungsprozess, nachgewiesen. Den dort angeführten Tatsachen habe ich noch hinzuzufügen, dass bei der Influenza Haeser ein papulöses, seltener auch pustulöses Exanthem der Schleimhaut, des Schlundes und Gaumens gefunden hat. Allgem. med. Ztg. 1837. Nr. 22.“

Mediums, in dem sie inhaliert werden, den Widerstand der Lunge brechen können. Beiderlei Bedingungen werden in **größter** Form durch die Vaguslähmung geschaffen, daher führt sie zu vielfachen Bronchopneumonien mit Nekrose und Abszedierung. Birgt aber die Luft das Virus einer ärogen übertragbaren Seuche, wie das der Influenza, so genügt schon die Inhalation kleinster Virusmengen zum gleichen Erfolge. Da aber dies Virus **akut** angreift (im Gegensatz etwa zur Tuberkulose) und sich infolge raschesten Wachstums **akut** über viele, aber **nicht alle** Lungenteile ausbreitet, so ist damit implicite die Möglichkeit wie bei der Vaguspnemonie gegeben, dass nekrotisierende und abszedierende Bakterien mit eindringen, nicht vernichtet werden, wirken und weiter auf andere Individuen durch Husten übertragen werden. Die Form aber der Veränderungen ergibt sich aus dem Zusammenwirken der infektiösen Materie mit den mechanischen Bedingungen sowie den örtlichen und allgemeinen antiinfektiösen Leistungen des befallenen Körpers.

Da wir uns bei unserer Darstellung von pathogenetischen Gesichtspunkten leiten liessen, ist es nicht schwierig, über die **Spezifität** der bei der Influenza beobachteten Lungenveränderungen ins klare zu kommen. Hübschmann (365) weist darauf hin, dass rein bronchopneumonische Prozesse an sich kaum für die Diagnose der Influenza zu verwerten sind. In diesem Sinne wird ja unzweifelhaft zumeist von der „Spezifität“ einer bestimmten Veränderung für eine bestimmte Krankheit gesprochen, sowie nach älterer Auffassung ein „spezifisches“ also einer Spezies von Organismen zugeordnetes Merkmal eben dadurch gekennzeichnet ist, dass es allen der Spezies angehörigen Individuen zukommt. Wir möchten meinen, dass es überhaupt nicht zulässig ist, „Spezifität“ zu erwarten oder von „Spezifität“ zu reden, wo Reaktionsprodukte vorliegen, die nicht nach Art gewisser chemischer Umsetzungen, unter allen Bedingungen aus dem Zusammentreffen der Komponenten hervorgehen. Weder aber haben die pathogenen Bakterien — wie wir im Anschluss an E. Fränkel (366) hervorheben konnten — eindeutig zugeordnetes Vermögen, etwa sero-fibrinöse oder purulente oder pseudomembranöse Prozesse hervorzurufen, noch reagieren eine Reihe „artgleicher“ Individuen auf das gleiche Agens, das in Gestalt chemischer, bakterieller oder anders garteter Schädigung in ihren Lebenskreis eindringt, mit auch nur annähernd identischen Reaktionen. Zu mindesten schwankt auf beiden Seiten die Quantität der in Betracht kommenden Faktoren in weiter Skala und dieser quantitativ kontinuierlichen

Kurve entspricht in der Regel eine qualitativ diskontinuierliche, so dass man bei langsamer Intensitätszunahme einer derartigen Lebensäußerung (des Bakteriums wie des Wirtsorganismus) Sprungzonen begegnen muss, wo es zu scheinbar unvermittelten Änderungen der Art der Lebensäußerung kommt. Betrachtet die Morphologie die Statik der Veränderungen, so würde also Spezifität einer Veränderung hinsichtlich eines bestimmten Ablaufes bedeuten, dass im Rahmen eines soundso (= eines Zustandes) gestalteten Organismus ein ganz bestimmtes und im Einzelfall nur unwesentlich differentes Nebeneinander von Veränderungen auftritt, die durch ihr Da- und Sosein die Eigenart des Gesamtablaufes hinreichend determinieren. Demnach — und dieser Umstand ist nicht immer mit genügender Schärfe hervorgehoben — genügt die pathologische Veränderung für sich genommen nicht, eine Spezifität erkennen zu lassen. Sie muss sich verbinden mit der Vorstellung eines ganz bestimmt beschaffenen „Rest“-Organismus. Diese Gesichtspunkte haben uns auch bei der Beurteilung der durch die Influenza gesetzten Veränderungen zu leiten. Spezifität also im strengen Sinne können wir demnach nicht erwarten. Es fragt sich nur, ob ein an sich unspezifisches, also auch im Verlaufe anderer Prozesse auftretendes Zustandsbild unter den bestimmten Bedingungen der klinischen Anamnese (Ausschluss von Vaguslähmung, von Keuchhusten, Masern) und der sonstigen Anzeichen (Lebensalter, Fehlen primärer Sepsis-erregender Veränderungen) praktisch ausreicht, unsere Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit einer Influenza zu lenken.

Am einfachsten liegen die Verhältnisse dort, wo nekrotisierende Entzündung der Luftwege und septisch-pneumonische Veränderungen vorliegen, ohne dass eine primäre Ursache oder sonstige sichere Beweise der Sepsis (Thrombosen etwa) vorliegen. Hier hat uns tatsächlich die Pandemie von 1918 gelehrt, in erster Linie an Influenza zu denken. Aber die akuten Zustandsbilder für sich genommen, kommen bei verschiedenen septischen Prozessen zur Beobachtung [Hansemann (367), Marchand-Herzog (368)]. Von den bronchopneumonisch-lobulären Herdbildungen sagt Hübschmann (369), dass sie bei jugendlichen Individuen den Verdacht auf Influenza lenken können. Entscheidend ist am ehesten (d. h. nur wenn er positiv ausfällt) der bakteriologisch kulturell-mikroskopische Nachweis. Der histologische Charakter des bronchopneumonischen Herdes ist unzweifelhaft nicht zu verwerten, da man bei den verschiedensten Prozessen die mannigfachste Mischung (bis zum Hervortreten nur einer einzigen Komponente) von fibrinös exsudativen, leukozytär infiltrativen Prozessen im Lumen und im Septalgewebe, von Epitheldesquamation, Blutung, epithelialer Riesenzell-

bildung u. a. m. antrifft. Dagegen steht Hübschmann nicht an, die kleinsten, „miliaren“ bronchopneumonischen Prozesse samt ihren Folgezuständen als charakteristisch und typisch anzusprechen. Mit all den erwähnten Einschränkungen werden wir ihm hierin beipflichten. Allerdings hat dieser Autor selbst bereits darauf hingewiesen, dass man ähnliche Bilder bei Kleinkindern, etwa bis zu 3 Jahren häufiger sieht „und auch bei Infektionen mit anderen Bakterien, so besonders mit Pneumokokken“. Darüber fehlen uns in ätiologischer Hinsicht genügende eigene Erfahrungen. Eine sehr wesentliche Einschränkung scheint uns jedoch hinsichtlich der Masern und des Keuchhustens vielleicht geboten, wenigstens jedoch einstweilen Vorsicht¹⁾. Denn bereits Kromayer (370) beschreibt (1889) eine lobuläre Pneumonie nach Masern und Keuchhusten, ausgezeichnet durch interstitielle Entzündungsherde um die Bronchialenden und durch von diesen abhängige Exsudation in die Alveolarräume. Es handelt sich hier, ganz wie bei der Influenza um „graugelbe pneumonische Stellen von eben wahrnehmbarer bis zu Erbsengrösse“, viele traten erst nach Härtung der Lungen hervor. „Es sind das kleinste Knötchen, wenn man sie noch so nennen darf, die um einen kleinen Bronchus konzentrisch gelagert und unregelmässig in die Umgebung ausstrahlend, schon makroskopisch als Verdickung der Bronchialwand und des umliegenden Lungengewebes erscheinen.“ Der Autor diskutiert auch, sowie wir es weiter oben auf Grund der Mikroskopie der Influenzalunge getan haben, in engem Anschluss an die Ausführungen von Orth (371) über die Katarrhalpneumonie das einesteils kontinuierliche Übergreifen der Entzündung entlang der bronchialen Aufzweigung, den von Hübschmann (372) besonders betonten Typus der Erkrankung, andererseits die diskontinuierliche Propagation von der entzündlich infiltrierten Wand auf die benachbarten Alveolen. Wir haben bereits hervorgehoben, dass über die Ätiologie dieser Pneumonien noch kein endgültiges Urteil möglich ist; es ist aber doch unwahrscheinlich, dass sie etwa immer eine Äusserung der nicht selten bakteriokulturell nachweisbaren Influenzabazillen darstellen.

Wir kommen damit erneut zu der Auffassung, dass die Influenzabazillenpneumonie einfachster Art, die miliare oder azinöse Pneumonie,

¹⁾ Leichtenstern-Sticker: „Unter der Herrschaft der Influenza sahen sich die Ärzte plötzlich vor ein Novum gestellt. Die katarrhalische Bronchopneumonie, welche man bis dahin nur als sekundäre kannte, bei Masern, Diphtherie, Keuchhusten, Rachitis oder in den späteren Stadien eines Typhus antraf, fast ausschliesslich bei Kindern, Greisen und geschwächten Konstitutionen beobachtete, ereignete sich nun plötzlich in der Influenzazeit, in grosser Zahl und in akutester Weise, primär bei bis dahin gesunden kräftigen jugendlichen Individuen, bei welchen man jede akutaufretende, wenn auch atypisch verlaufende Pneumonie von vornherein, mit vollem Rechte als eine kruppöse anzusehen gewohnt war“. (Pandemie von 89.)

einen bestimmten aber wahrscheinlich nicht pathognomonischen Typus der Aspirationspneumonie darstellt. Diese hängt ja stets, wie z. B. Ziegler (373) in seinem Lehrbuch ausführt, von der reizenden Substanz in bezug auf Charakter und Ausdehnung der Reaktion, sowie auf die Ausgänge ab. Sie wird aber dadurch bis zu einem gewissen Grade der Diagnose wegweisend d. h. charakteristisch, dass beim Gesunden die Inhalation vereinzelter selbst relativ pathogener Keime wie Streptopneumokokken nicht zur Erkrankung führt. Soweit also keine sekundären Prozesse bei Prostration durch andersartige Erkrankungen oder bei Lähmung des Kehlkopfeinganges vorliegen, ist hier an eine umgrenzte Anzahl von Erkrankungen zu denken, die im wesentlichen, da die Pest für uns nicht in Betracht zu ziehen ist, von Masern, Keuchhusten und Influenza dargestellt werden. Sogar von der akuten Kapillärbronchitis der Kinder betont Heubner (374) nachdrücklich, „dass auch scheinbar primäre Fälle sehr gern in Zeitperioden sich ereignen, die durch Masern- oder Keuchhustenedidemien innerhalb der nämlichen Bevölkerung gekennzeichnet sind.“ „Gar nicht selten begegnet es z. B., dass in derselben Familie die älteren Kinder an Keuchhusten leiden, das jüngste aber an einer plötzlich hereinbrechenden Kapillärbronchitis zugrunde geht.“ Auch hier ergibt sich immer „Ausbreitung per continuitatem von oben nach unten“ im Gegensatz zu der Erneuerung der nervösen Theorie durch Wiesner (375), aber in Übereinstimmung mit Pfeiffer (376), Beck (377), Wassermann (378), Dietrich (379), Prein (380), Blake und Cecil (381), sowie vielen anderen Autoren. Es bedarf nur kurzen Hinweises darauf, dass die Folgezustände der ätiologisch noch unklaren pulmonalen Veränderungen bei Keuchhusten und Masern denen bei Influenza durchaus zu entsprechen scheinen. Wir finden allenthalben Bronchiektasie, Organisation (Bronchiolitis fibrosa obliterans) und Schrumpfung erwähnt. Auch die subakute Kapillärbronchitis der Kinder kann ganz wie die sichere Influenza in ihrem Symptomenbild durchaus eine Lungentuberkulose vortäuschen (Heubner).

Der Vollständigkeit halber sei auf eine Bemerkung Busses (382) verwiesen, wonach ein Beobachter zu Anfang der Pandemie angesichts der Lungenveränderungen die Frage aufwarf, ob in dem betr. Fall nicht Milzbrand vorläge. Tatsächlich finden sich beim Lungenmilzbrand nach Eppinger (383) in den hyperämischen Lungen lobuläre und konfluierend lobäre pneumonische Herde von oft hämorrhagischem Charakter, blutige Infarkte und gangränöse Herde, so dass eine gewisse Ähnlichkeit gegeben ist, zumal da auch die regionären Lymphknoten in ähnlicher Weise wie bei der Influenza mit stärkster Schwellung, Hyperämie und Blutungen reagieren. Die Pestpneumonie ähnelt übrigens in vieler

Beziehung der epidemischen pulmonalen Grippe ganz ausserordentlich und im Anfange der Pandemie gab es an der Front Fälle, die uns selbst peinliche Stunden bereitet haben, bis die bakteriologische Diagnose feststand. Nicht nur die hämorrhagische Pneumonie bedingte diese Unsicherheit, sondern wir mussten auch erst den Umstand kennen lernen, dass besonders in den später noch zu erwähnenden Pleuranekrosen zuweilen die Steptokokken ganz abenteuerliche Degenerationsformen als Stäbchen, Keulenformen, Formen annehmen können, die eine ausgesprochene Ähnlichkeit mit Involutionsformen des Pestbazillus aufweisen. Klärend wirkt jedoch die Bakterioskopie der Lunge selbst und der Lymphknoten, letzten Endes stets der Tierversuch.

Hinsichtlich der durch Kampfgas (Dichloräthylsulfid oder „Gelbkreuz“) gesetzten Lungen- und Trachealveränderungen ist zu bemerken, dass eine gewisse Ähnlichkeit mit den grippösen Zuständen frühzeitig aufgefallen ist [Aschoff (384)]. Da aber diese Vergiftungen praktisch eng an die Kriegszustände gebunden sind, möchten wir nur in Kürze die differentialdiagnostischen Betrachtungen wiedergeben, welche Heitzmann (385) in seiner zusammenfassenden Behandlung der Kampfgasvergiftungen anstellt: „Während nämlich bei der Grippe der gewöhnliche Befund der ist, dass die Nasen-, Rachen-, Kehlkopfschleimhaut meist katarrhalisch-eitrig entzündet ist, und dann erst im Kehlkopf und der Luftröhre die heftige pseudomembranöse Veränderung beginnt, die sich auf die Bronchien fortsetzt, bildeten sich bei den akuten schweren Diäthylsulfiderkrankungen im gesamten Bereich der oberen und tieferen Luftwege flächenhafte Pseudomembranen, die den Nasenrachenraum und Kehledeckel überzogen und sich auf Kehlkopf, Luftröhre und grössere Bronchien in grösseren Membranen fortsetzten, wogegen betont werden muss, dass bei der Grippe in Kehlkopf und Luftröhre statt der zusammenhängenden Membranen mehr körnige Beschläge sich fanden. Wenn in den akuten Fällen, die im Anschluss an die schwere Entzündung der Bronchien entstanden, meist hämorrhagischen Bronchopneumonien bei beiden Erkrankungen ähnliche Bilder zeitigten, so unterschied sich die Diäthylsulfidvergiftung durch die in den Bronchialästen mit der Krankheitsdauer nach der Tiefe zu fortschreitenden Wandzerstörungen. Aber nicht bloss im akuten Stadium lassen beide Krankheiten deutliche Unterschiede erkennen: Während nämlich bei der Grippe in Fällen, bei denen der Tod nach vier Wochen oder später eintritt, ein bindegewebiger, ausschliesslich die Endstücke der Bronchien treffender Verschluss zu dem Bilde der Bronchiolitis obliterans führt, bildete sich bei der Diäthylsulfiderkrankung im gleichen Zeitraum ein bindegewebiger Verschluss auch der grossen Bronchien aus, d. h. eine Bronchiolitis und Bronchitis obliterans. Durch die angegebenen

Befunde ist die Diäthylsulfiderkrankung, trotz der im übrigen bestehenden Ähnlichkeit der Veränderungen hinreichend gekennzeichnet. In zweifelhaften Fällen waren besonders bei schweren Erkrankungen die heftigen Bindehautkatarrhe und die nie fehlenden charakteristischen Hautveränderungen für die Diagnose ausschlaggebend“ [Heitzmann]. Die Ähnlichkeit der ersten Stadien dieser Senfgasvergiftung mit der Influenza, die allgemein pathologisch besonders bemerkenswert erscheint, geht aus den anatomischen Untersuchungen von Mayer, Guieysse, Plantefol und Fauré-Fremiet (386) hervor. Danach kommt es auch hier zu einer „katarrhalischen Alveolitis“, zur Hyperproduktion und Abstossung verfetteter Alveolarepithelien, die makrophagozytären Charakter annehmen, sich auch in vielkernige Riesenzellen umwandeln können. Aus der kapillaren Hyperämie können sich Blutaustritte in die Alveolen, auch grössere infarktartige Blutungen ergeben. Auch hier bedingt die Schwere der Gaswirkung den Grad der Erkrankung. Diese Verhältnisse werden unzweifelhaft von gesteigertem Interesse werden, wenn es gelungen sein wird, die eingangs erwähnten Tierversuche von Fildes und Mac Jntosh (387) über die Wirksamkeit des Influenzabazillentoxins planmässig auszubauen.

Sehr wesentlich erscheint uns in diesem Zusammenhang die Feststellung Wätjens (388), dass Oberflächenepithel- und Drüsenläsionen der Trachea bei Gelbkreuzvergiftung einerseits, Influenza, Diphtherie und Pocken andererseits sich durchaus formal gleichen.

„Dass das Gift von der Schleimhautoberfläche aus in die Tiefe zu den Drüsen dringt, mag für das Gelbkreuz- und Diphtherietoxin als sicher feststehen. Ob der gleiche Vorgang bei Grippe und Pocken so anzusehen ist, lässt sich nur vermuten. Für das Grippevirus scheint ja der Respirationstraktus der primäre Angriffspunkt zu sein. Auch bei der Variola hat man als Infektionsweg an eine Übertragung durch die Atemluft gedacht, zumal man bei dieser Erkrankung frühzeitig, oft sogar dem Ausbruch des Hautexantheims vorangehend, eine Affektion der Schleimhäute der oberen Luftwege gesehen hat.“ [Wätjen].

Für den Fall des Gelbkreuzgases ergab sich Wätjen, entsprechend auch der Auffassung von Askanazy (389) für die Influenza, eine direkte formative Reizwirkung als Ursache der Epithelmetaplasie. Wichtig ist, dass die primären Schleimhaut- und Drüsenbeschädigungen unabhängig erscheinen von der sekundären bakteriellen Infektion, die so überaus schnell deszendierend und allenthalben, wie geschildert, in die Tiefe des Gewebes dringend, so viel zur Bösartigkeit des weiteren Ablaufes insbesondere bei der Influenza beiträgt. Wir sehen an diesem Beispiel aufs neue, dass bei der pandemischen Grippe selbst in den Veränderungen, welche schliesslich völlig „sekundären“ Infektionen ihren Charakter

verdanken, wie es z. B. für die pseudomembranösen entzündlich erkrankten Gebiete zutrifft, die Influenzabazilleninfektion selbst so wesentlich teil hat, dass ohne ihre Präexistenz diese „sekundären“ Prozesse jedenfalls nicht einträten. Dieser Umstand scheidet aber die betreffenden Zustände unseres Erachtens sehr bedeutsam von dem, was man gemeinhin als „Komplikationen“ bezeichnet. Diese bezeichnen im strengen Sinne nur solche „Verwicklungen“, welche sich der bestehenden Krankheit hinzugesellen, auf Grund allgemeiner Schädlichkeiten, welche der Krankheitsprozess bedingt, die aber durch seine Eigenart nicht mitgesetzt sind, wie dies für den Fall der vorgeschrittenen Influenzaveränderungen gilt. Komplikation ist also z. B. Otitis media bei Erkrankungen mit häufigem Vomitieren, oder Dekubitus bei solchen, welche zu abnorm ruhigen Lagen nötigen [vgl. Wieting (390), Dietrich (391)]. Logisch ist es natürlich ganz unzulässig, seltene Ausprägungen der Krankheit, als Komplikationen zu bezeichnen, wie dies vielfach geschieht. Oft muss es fraglich bleiben, ob ein Prozess als Krankheit wesentlich oder als Komplikation zu werten ist, wie z. B. im Falle der hämorrhagischen Scharlachnephritis, vielleicht der infektiösen Nephritis überhaupt, solange unsere pathogenetischen Kenntnisse nicht weiter reichen. Jedenfalls ergibt sich wohl für die Influenza, besonders ihre uns in erster Linie angehende pandemische Form, die gute Begründung der Sahlischen Konzeption.

Aus den anatomischen und pathogenetischen Ausführungen ergibt sich ohne Schwierigkeit des Verständnisses die tatsächlich insbesondere bei symbiotischen Influenza-Streptokokkeninfektionen so überaus häufige Beteiligung des **Mediastinums** und der **Pleura** am infektiösen Prozess.

Mediastinales Emphysem kommt öfter zur Beobachtung. So beobachtete es z. B. Busse (392) in 15 Fällen als Teilerscheinung ausgedehnter, klinisch jedoch meist nicht nachweisbarer Luftdurchtränkung der Körpergewebe, die von den Lungen ausgehend, sich auf Hals und Thorax durch Vermittlung des mediastinalen Gewebes fortsetzt. Kleine und grössere Blutungen im Mediastinum stellen keine Seltenheit dar. Meyer und Bernhardt (393) erwähnen gelegentlich hier ausgedehnte blutige Suffusionen neben solchen unter dem Epikard der Pleura parietalis. Entzündungen des Mediastinums werden als gelegentliche Befunde von zahlreichen Beobachtern berichtet [Kaiserling, A. W. Fischer, Prein]. Miloslavich (394) sah sie bei dissezierender Pneumonie, ebenso auch — wie dies auch eigenen Beobachtungen entspricht — im Anschluss an eitrige Pleuritis. Er notierte akute entzündliche Infiltration und Ödem des vorderen Mediastinums in 6% seiner Fälle, darunter dreimal eitrige Mediastinitis. In einem

Falle von Prein (395) war das Bindegewebe in grosser Ausdehnung zu mehreren hühnereigrossen Abszessen eingeschmolzen. Die kontinuierlich lymphangoitische Entstehung braucht kaum hervorgehoben zu werden. Es handelt sich um Äusserungen bösartigster Erkrankungen, also zumeist um ganz terminale Prozesse. Demgemäss findet man kulturell und sogar bakterioskopisch nach unseren Erfahrungen viel häufiger im Mediastinalgewebe bei schweren Streptokokkenpneumonien die Streptokokken, als die Besichtigung vermuten lässt. Die Mediastinitis ist hinsichtlich ihrer Entstehung durchaus der Perikarditis und Peritonitis an die Seite zu stellen [siehe Borst, Dietrich, Marchand, Wegelin].

Viel häufiger und praktisch viel bedeutungsvoller sind die Beteiligungen der **Pleura**. Auch hier sind subpleurale Blutungen nach der übereinstimmenden Angabe fast aller Forscher ein ganz regelmässiger Befund. Zum Teil sind sie wohl auf die genügend hervorgehobene gefässschädigende Wirkung des Influenzabazillentoxins zurückzuführen, es hat aber sicherlich auch die so häufige Asphyxie (im Sinne äusserer oder innerer Erstickung) daran ihren Anteil. Die eigentliche Rippenfellentzündung hängt natürlich in allererster Linie von der Ausdrucksform der Grippe bei dem betreffenden Individuum ab. Sie ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch die pulmonalen Veränderungen nach Vorkommen und Eigenart bedingt. Eine blinde Statistik der Pleuritiden und Empyeme (d. h. eine solche ohne genauste Angaben über den sonstigen Status) ist demnach wertlos und verleiht lediglich der Tatsache Ausdruck, dass die Pandemie von 1918 durch das Überwiegen der symbiotischen Infektion mit pyogenen Kokken besonders ausgezeichnet ist. Recht wichtig erscheint die Feststellung von Prein (396), dass in 60% der von ihm seziierten Fälle mit Pleuritis diese klinisch übersehen worden war. Ein Umstand, der auf das „bunte Gemisch der entzündlichen Erscheinungen an Lunge und Pleura zurückgeführt wird, welche die klinische Diagnostik ausserordentlich unklar werden lassen“. Betrachten wir die anatomischen Formen, welche vorliegen, so stellen sie ungefähr alles dar, was an entzündlichen Pleuraprozessen bekannt ist, angefangen mit den fibrinösen und endend mit den jauchigen. Für die Entstehung im einzelnen sind natürlich wieder die bakteriellen Infektionen massgebend. Sörensen (397) sah zuweilen in der Pleura, auch ohne makroskopisch wahrnehmbare Entzündungserscheinungen starke leukozytäre Infiltration. Hier traf er auch zuweilen Kokken in grossen Mengen. Ihre Ausbreitung unter dem Bilde exsudativer oder auch nur interstitieller Entzündung wurde hervorgehoben. Da die Mehrzahl der pandemischen Sektionsfälle der Mehrfachinfektion erliegt, so ergibt sich hieraus die grosse Häufigkeit der Pleuritis. (Prein (398)

100% der Sektionen, Wegelin (399) „in den allermeisten Fällen, Glaus und Fritzsche (400): ungefähr die Hälfte der Fälle; in 105 Sektionsfällen von Prym (401) war die Pleura 74mal beteiligt, „häufig fein fibrinös getrübt, oft von subpleuralen Herden ausgehend, mitunter in Beziehung zur umschriebenen Nekrose der Pleura“.)

F. Reiche (402) gibt eine übersichtliche Statistik aus dem Hamburger klinischen Beobachtungsmaterial, wo bei Männern in 52,8%, bei Frauen in 40,8% (88 bzw. 82 Einzelbeobachtungen) eine pleuritische Komplikation auftrat, „die dieser Epidemie den Stempel gab“.

„Die bakteriologische Untersuchung dieser zum Teil klaren, häufiger noch leicht getrühten bis eitrigen, meist ausserordentlich rasch sich ausbildenden Exsudate ergab

	unter den		unter den		
	57 lebend.	31 verstorb.	42 lebend.	40 verstorb.	
	Männern		Frauen		
Streptokokken bei	17	20	19	27	= 83
Pneumokokken bei	15	7	13	5	= 40
Strepto- und Pneumo-					
kokken bei	1	—	—	—	= 1
Staphylokokken bei	3	—	1	1	= 5
Steriles Resultat	21	4	9	7	= 41

Influenzabazillen wurden in keinem Falle nachgewiesen.“

Wir sehen also an grösserem Materiale, dass im Laufe der pandemischen Grippe sterile Ergüsse im Pleuraraume auftreten können, die übrigens serofibrinös, hämorrhagisch, selten eitrig sind [vgl. Coskinas (403)]. Es erscheint aber möglich, dass Pleuritiden durch den Influenzabazillus sich zuweilen der bakteriologischen Diagnose aus technischen Gründen, oder weil der empfindliche Erreger bereits wieder verschwunden war, der ätiologischen Diagnose entzogen haben. Solche positiven Befunde sind u. a. von Miloslavich und Zeisler (404) beschrieben worden. Eine ausführlichere Behandlung dieser Nachweise findet sich in dem Abschnitt von Levinthal.

Auch von Miloslavich (405) wird hervorgehoben, dass die (fibrinöse) Pleuritis auffallend rasch, viel zeitiger als bei der kruppösen Lungenentzündung zum Vorschein kommt. Auch das schnelle Auftreten eitriger Pleuritis wird betont [Miloslavich, A. W. Fischer (406)]. Die ausführlich geschilderten Verhältnisse der pneumonischen Veränderungen lassen diese Befunde, wie auch die nachträgliche Infektion zunächst steriler Entzündungen, gut begreiflich erscheinen.

Über kleinen subpleuralen entzündlichen Herden kommt es zu feinen Trübungen der Pleura, zu schleierartigen Fibrinauflagerungen. Über

lobärpneumonischen Bezirken kann es unter gleichzeitiger Infektion der Pleura zu mächtigen, fibrinös-eitrigen Auflagerungen kommen [vgl. Marchand-Herzog (407)]. In einer für diese Pandemie sehr charakteristischen Weise führen die durch Streptokokken mitbedingten zundrig zerfallenden oder eitrig einschmelzenden oft infarktartigen Pneumonien zu multiplen Pleuranekrosen. „In manchen Fällen treten in der intensiv roten, fleckig hämorrhagischen Oberfläche der Pleura grosse, landkartenartige, scharf begrenzte, gelbe, zusammenfliessende Flecke auf, denen auf dem Durchschnitt die nekrotisch-eitrigen Infiltrate entsprechen“ [Marchand-Herzog]. Hier bricht der Infektionsprozess unmittelbar durch die Pleura durch, so dass Sigmund (408) nicht zu Unrecht von Perforationsempyemen redet. Vielfach aber stirbt der Patient, ehe es zu eigentlichen Empyemen kommt. Diese sind aber, wie bereits hervorgehoben, klinisch wie auf dem Leichentisch überaus häufig. Prein (409) sah unter 342 Fällen nicht weniger als 144 Empyeme, Fahr (410) 117 bei 276, Kaiserling (411) 21 unter 70 Sektionen. Sie stellen, wie Schmieden (412) hervorhebt, die häufigste operative Komplikation des Leidens dar. „Bei keiner anderen Form der Brustfelleiterung sehen wir ein so häufiges Übergreifen auf die andere Seite, so häufig ein Fortschreiten auf die benachbarte Perikardialhöhle und sogar auf die Bauchhöhle, ein Vorgang, den ich mir dadurch erkläre, dass bei der Virulenz der Erreger das Brustfell nicht Zeit findet, mit Hilfe schwieliger Verdickung die Umgebung abzuschliessen, sondern infolge nekrotisierender Zerstörung seines Gewebes den eitererregenden Einbruch in die benachbarten Lymphbahnen gewährt.“ In ganz ähnlicher Weise führt auch die von Marchand (413) u. a. hervorgehobene eitrig lymphangitische Lungenentzündung, die wir als Streptokokkenkrankung kennen „durch Fortleitung der Eitererreger auf dem Lymphwege“ [Prein (414)] zur eitrig pleuritischen Lungenentzündung. Der lymphangitische Prozess braucht dabei keineswegs immer makroskopisch erkennbar zu sein. Besonders MacCallum (415) hat hervorgehoben, dass in solchen Fällen sich im Bronchialinhalt, in den thrombosierten Lymphgefässen und im Pleuraraum, nicht jedoch im eigentlichen Lungengewebe Streptokokken in grosser Menge finden. Dass schliesslich auch lymphogen von den grossen Bronchien und sogar der Trachea aus Pleuritiden entstehen können, ist ohne weiteres verständlich, auch von anderen Krankheiten her bekannt, aber anscheinend bei der Influenza sehr selten. A. W. Fischer (416) erwähnt z. B. einen Fall eitrig pleuritischen Lungenentzündung bei einfach hyperämischer herdfreier Lunge, die wohl in diesem Sinne zu denken ist (vgl. die Ausführungen bei der Besprechung der Trachealveränderungen). Meyer und Bernhardt (417) konnten in 3 Fällen, in denen die Krankheit 14 Tage und länger gedauert hatte,

einen Ausgangspunkt der Pleuritis in der Lunge nicht mehr feststellen. „Die Lunge bot hierbei das Bild der Kompressionsatelektase mit eitriger Bronchitis, ohne dass sich pneumonische Herde fanden. Man kann in diesen Fällen annehmen, dass sich kleine pneumonische Herde in der Zwischenzeit zurückgebildet haben, noch mehr Wahrscheinlichkeit scheint uns jedoch die Annahme zu besitzen — die klinische Beobachtung, auf die wir hier nicht näher eingehen wollen, scheint auch dafür zu sprechen —, dass in derartigen Fällen von den Bronchien oder Alveolen aus auf dem Wege der Lymphbahnen von Anfang an die Pleura befallen ist, ohne dass überhaupt pneumonische Herde zur Entwicklung gekommen sind. In einzelnen dieser Pleuritisfälle traten die lymphangitischen weissen Stränge, wie das übrigens auch sonst beobachtet wird, sehr deutlich in Erscheinung. Auch Beneke (417a) erwähnt einen Fall mit vollkommener Eiterinjektion zahlreicher stark erweiterter peribronchialer Lymphgefäße vom Hilus bis zur Pleura, ohne Pneumonie, „ein Bild, welches etwa an Karzinom erinnerte und mir in ähnlicher Form früher nie aufgefallen ist.“

Ebenso wie dies auch Prein (418) hervorhebt, sahen wir sehr häufig doppelseitige Eмпyeme, zuweilen auch 3 und 4fache, entsprechend verschiedenen pulmonalen Ausgangspunkten. Diese Verhältnisse bedürfen keiner weiteren Ausführung. Ihre Kenntnis ist nur für den Chirurgen unerlässlich. Der Eiter der Eмпyeme ist vielfach dünn, fadenziehend, schmutzig missfarben-bräunlich oder mehr ins rötliche, entsprechend frischeren Blutbeimengungen, so dass er nicht selten die von Leichtenstern als „weincrèmeartige“ Beschaffenheit erkennen lässt [Deneke (419), Koopmann (420)].

Deneke sah dreimal als Folgezustand einer Grippepneumonie spontanen Pneumothorax. Einmal war er trocken und heilte spontan, in den 2 anderen Fällen lag ein auch von anderer Seite, z. B. Gruber u. Schädel (421), Kaiserling (422), zuweilen beobachteter Pyopneumothorax vor, von denen der eine bei der Obduktion auf einen Nekroseherd der Lunge zurückgeführt werden konnte. Dass dies Ereignis absolut genommen so überaus selten sich einstellt, liegt wohl wieder daran, dass im allgemeinen Patienten, welche derartige Verlaufsformen entwickeln, sterben, ehe diese endlichen Auswirkungen des Lungenprozesses sich ausbilden können. In ähnlicher Weise gehört ja auch die klinische Ausbildung abgegrenzter Lungenabszesse usw. durchaus zu den seltenen Vorkommnissen [z. B. Busse, Reiche (423)], so überaus häufig die Abszedierung an der Seite auch anatomisch angetroffen wird [von Prein (424) in über 50% der seziierten Fälle, vielfach noch mikroskopisch klein].

Der Hinweis von Wegelin (425) ist beachtenswert, dass für die

Schwellung der Axillardrüsen Resorption aus der Pleura costalis in Betracht kommt.

Die häufig genug 1 l übersteigenden Pleuraergüsse bewirken nach einigen Beobachtungen von uns erhebliche Mediastinalverdrängung.

Prein (426) hat pathomorphologisch wie klinisch-diagnostisch gleich wichtige Angaben über den Ablauf der exsudativen Entzündungsprozesse an der Pleura mitgeteilt. „Im Anfang der Entzündung ist das Exsudat rein serös und enthält keine oder nur sehr spärliche Bakterien, dass ihr Nachweis nur durch Bouillonanreicherung gelingt. Zu dieser Zeit ergibt die zytologische Untersuchung eine fast reine Lymphozytose. Ziemlich schnell tritt unter zunehmendem Bakteriengehalt eine Umstellung im zytologischen Bild ein, indem die anfangs nur ganz vereinzelt vorhandenen polymorphkernigen Leukozyten beträchtlich an Zahl gewinnen und schliesslich nach Verschwinden der Lymphozyten gänzlich das Bild beherrschen. Gleichzeitig wird das Exsudat trübe und mit fibrinös-eitrigen Flocken durchsetzt. Es besteht also auch bei den bakteriellen eitrigen Pleuritiden nicht tuberkulöser Ätiologie ein seröses Initialstadium mit ganz ausgeprägter Lymphozytose, was bei der Verwertung des zytologischen Befundes für die Tuberkulose-diagnostik nicht ohne Bedeutung sein dürfte.“ Es ist allerdings wohl nicht ganz sicher, ob sich alle eitrigen Ergüsse derartig entwickeln. Einen wichtigen klinischen Hinweis, dessen Richtigkeit auch zuweilen auf dem Obduktionstisch sich erhellt, gibt Lichtwitz (427), wenn er darauf hinweist, dass die Empyeme sich im Thorax sehr schnell sedimentieren, so dass zu ihrer Beurteilung Punktionen am tiefsten Punkt notwendig sind. Schliesslich haben die Empyeme bei Grippe in vornehmlich chirurgischer Betrachtung eine ausführliche Behandlung durch von Beust (428) und Gottschalk (429) erfahren.

Obwohl sie sich nicht auf die Pandemie von 1918 erstrecken, möchten wir auch an dieser Stelle auf die literarisch und sachlich gleich wertvollen Studien von Perez (430) verweisen. Wir finden dort die ältere Literatur über primäre Influenzapleuritis zusammengestellt, sowie einige recht interessante, auch anatomisch durchuntersuchte Tierexperimente wiedergegeben. Ganz ähnlich, wie man es auch — aber wohl nicht allein beim influenzakranken — Menschen antrifft, verdickt sich die Pleura derartig, dass man sie als Sack vom Rippenkorb loslösen kann. Es handelt sich um ein dickes Granulationsgewebe mit eingestreuten kleinen Abszessen. Daneben finden sich auch hier Blutextravasate. Die Gefässe sind, ohne Kontinuitätstrennungen aufzuweisen, zellig infiltriert. Es liegen Diapedesisblutungen vor. Die Versuche waren nach der allgemeinen von Perez eingeschlagenen Methodik vorgenommen, dass die Resistenz der Pleura irgendwie herabgesetzt wurde und dann

bald darauf subkutan an einer entfernten Stelle eine Inokulation der Influenzabazillen erfolgt. Man sieht also auch hieraus, dass vom geeigneten Ort aus, der Influenzabazillus — wie praktisch wohl alle Keime der Versetzung (irgendwie einmal hämatogen) unterliegen und geschädigte Stellen ihnen dann die Möglichkeit geben, sich der Abwehr des Organismus zu entziehen. Meistens war in den erzielten pleuritischen Veränderungen der Influenzabazillus intrazellulär nachweisbar; aber „häufig besteht der aus den pleuritischen Exsudaten entnommene Eiter aus einem Detritus, bei welchem ausser einigen Bindegewebsfasern und einigen Lymphozyten kein anderes Formelement zu entwickeln ist“. Diese Fälle blieben steril.

Wir fahren nunmehr mit der Besprechung der eigentlichen Influenzaveränderungen fort und beginnen mit dem **Kreislaufapparat**.

Die Lückenhaftigkeit der experimentellen Influenzaforschung macht sich ganz besonders beim Studium der Zirkulationsstörungen bei Grippe bemerkbar, da gerade hier die experimentelle Analyse zweifellos in vielen Punkten die klinische Betrachtung wesentlich ergänzen könnte. Dies Bedürfnis ist um so grösser, als die Erscheinungen von seiten des Kreislaufapparates in zahllosen Fällen das Krankheitsbild gefahrdrohend beherrschen und die restlose Aufklärung ihrer Pathogenese ausser von theoretischem von höchstem praktischem Interesse ist, insofern als sich die Mehrheit symptomatisch-therapeutischer Massnahmen auf das Zirkulationssystem erstreckt. Die wenigen durchgeführten Experimente geben immerhin wichtige Hinweise. Der Untersuchungen von Ghedini und Breccia (430) ist schon anlässlich der Besprechung der Schädigungen der Bronchialwandungen und ihrer Folgen gedacht worden. Es handelte sich um die Feststellung, dass die Einwirkung des Influenzabazillen-Toxins auf isolierte Ochsenarterien in einer deutlich nachweisbaren Erschlaffung der Gefässwandung zum Ausdruck kommt. Diese Toxinwirkung in Hinsicht auf den gesamten Kreislauf haben neuerdings die englischen Autoren Fildes und McIntosh (431) im Rahmen ihrer experimentellen Influenzastudien untersucht. Sie fanden nach intravenöser Zufuhr des toxinhaltigen Mediums Senkung des Blutdrucks und Tod im Kollaps, neben den bereits erwähnten, vor allem in den Lungen lokalisierten, anatomischen Veränderungen.

Die Zirkulationsstörungen treten in den schweren „toxischen“ Fällen oft sehr frühzeitig, in anderen erst später klinisch in Erscheinung und äussern sich in stärkster Blässe der Haut, Cyanose, Blutdrucksenkung, in Änderung der Atmung und des Pulses. [Frey (432), Grassmann (433)].

Die Blutdrucksenkung kann bereits bei relativem Wohlbefinden nachweisbar sein, sie besteht im allgemeinen so lange wie das Fieber, kann aber noch in die Rekonvaleszenz hineinreichen, sich sogar anfangs noch verstärken. Schott (434) wies besonders darauf hin, dass besonders bei Individuen, die sich schwer von der Influenza erholen, längere Zeit abnorm niedrige Blutdruckwerte gefunden werden, so dass diese Erscheinung unter Umständen als Folgezustand der Grippe auftritt.

Der Beobachtungen von Lichtwitz (435) über den Kapillarpuls bei Grippe, aus denen sich dem Autor der Schluss ergibt, dass die bei Grippe wirksamen Toxine als Kapillargifte aufzufassen sind, wurde bereits gedacht.

Der Lufthunger bei den Grippepneumonikern wird im allgemeinen auf die bronchioläre Drosselung des Luftstromes in Verbindung mit einer Verkleinerung der atmenden Oberfläche zurückzuführen sein. Die äussersten Grade dieser Veränderung führen naturgemäss zum Tode [Lubarsch (436)], unter besonderen Umständen noch verstärkt durch ein akut entzündliches Lungenödem [Prein (437)]. Auch ein Glottisödem [Borst (438), Prein] kann den Kranken vollends ersticken. Andererseits beschreibt Hofbauer (439) Formen von Dyspnoe, welche die schwersten hochtoxischen Fälle begleiteten und deren Charakter ihm absolut gegen ihre Entstehung durch „äussere“ Erstickung zu sprechen schien, sondern für ihn das Bild einer durch Vasomotorenlähmung und Kohlensäureüberladung des in seiner Fortbewegung verlangsamten Blutstroms bedingten „inneren“ Erstickung darboten. Er steht darum auch nicht an, den unter diesen Symptomen erfolgten Tod als Tod infolge Vasomotorenlähmung anzusprechen und er folgt damit dem Vorgange Pals (440) und Wenckebachs (441) sowie auch Borsts (442), die diese Möglichkeit für gewisse Fälle erwägen.

Borst verweist auf die ja unzweifelhaft an der Leiche häufig anzutreffende Hyperämisierung der Splanchnikusgefässe und bezieht sie auf eine vasomotorische Störung, obwohl aus seiner Darstellung keineswegs hervorgeht und es sich an der Leiche vielleicht überhaupt nicht entscheiden lässt, wie weit dieser Zustand auf die Lungenerkrankung und darüber hinaus auf den in der Regel ja langwierigen Todeskampf mit seinem hochgradigen Lungenödem zurückzuführen ist. In gleichem Sinne ist die „fast regelmässige Hirnhyperämie“ (Miloslavich (442a)) in einfacher Weise aufzufassen, da es uns auch hier an einem Massstab fehlt, eine abnorme vitale Gefässfüllung festzustellen, die es erlauben würde, diese Blutverteilung als „rein toxisch bedingt“ zu betrachten.

Dass die gestörte Vasomotorentätigkeit das Wesen der angeführten Zirkulationsstörungen ausmacht, und dass eine kardiale Genese hierfür weniger in Betracht kommt, findet vielleicht eine anatomische Stütze in dem Umstande, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit unsern groben Methoden keinerlei Schädigungen der Herzmuskulatur zu erkennen sind, wie auch die klinischen Anzeichen nicht für diese Annahme zu sprechen scheinen. Auf die Grenzen der pathologisch-anatomischen Begründung muss späterhin noch kurz eingegangen werden.

Jedoch liegt hier keine Besonderheit der Grippe vor; den gleichen klinischen Phänomenen begegnen wir bei zahlreichen anderen Infektionskrankheiten, z. B. Pneumonie, Fleckfieber. Es sei nur daran erinnert, dass schon Romberg und Pässler eine infektiöse Störung des Vasomotorenzentrums als Ursache einer derartigen Gefässschwäche nachgewiesen haben. „Merkwürdig ist auch die für eine so hochgradige Herzschwäche auffallend geringe Entwicklung der Dyspnoe, der Zyanose, der Ödeme, obgleich die Leberschwellung eine oft recht bedeutende venöse Stauung anzeigt. Die Erscheinungen werden verständlich, wenn wir annehmen, dass in diesen Fällen neben der Herzerkrankung auch eine Vasomotorenschwäche den Kreislauf schädigt. Das Blut befindet sich dann zum grossen Teile in den Gefässen der Bauchhöhle, die Hautgefässe sind blutleer. Cyanose, stärkere Ödeme können nicht entstehen.“ [Romberg (442a)]. Manche dieser Überlegungen für die Diphtherie treffen wohl auch für die Grippe das Richtige. So erklärt sich in diesem Sinne das Fehlen der Ödeme, obwohl der dysfunktionelle Zustand auch tagelang bestehen kann. Aber im Gegensatz zur Diphtherie kommt es in der Lunge zu wenigstens partiellen, oft auch allgemeinen Stauungen, die im Falle der Grippe eben die stärkere Dyspnoe und Zyanose hervorrufen.

Frey (443) hat besonders hervorgehoben, dass bei zahlreichen Grippepneumonien alle Merkmale einer primären Herzschwäche fehlen. Er nennt hier die venöse Leberstauung an erster Stelle. Auch diese Ansicht ist übrigens nicht unwidersprochen geblieben, so haben Klotz (444) und Kohn (445) auf Grund einer Reihe von Beobachtungen dagegen Stellung genommen, bzw. diese Angabe gebührend eingeschränkt. Wir sahen ja auch, wie ausserordentlich verschieden in jeglicher Hinsicht, nach Mikrobefund, Ausdehnung und Form die pneumonischen Grippeveränderungen sind. Daher kann auch der Anatom dieser vorsichtigen Stellung auf Grund seiner Befunde nur beipflichten. Wir finden bei Durchsicht unserer Protokolle Stauungserscheinungen der Leber nicht selten, grossen Blutreichtum bei Gewichten von 1800—2000 g häufig verzeichnet. Prein (446) erwähnt, dass er in 15 % seiner Sektionsfälle Stauungserscheinungen der Leber antraf. Auch hier wäre es natürlich unsinnig, „für die Grippe“ ein bestimmtes Verhältnis, eine Norm, aufstellen zu wollen. Der syndromale Verband der krankhaft geänderten Erscheinungen regelt ganz wie der der gesunden durch „Sympathie und Antagonismus“ die Einzelphänomene. — Neben der zentralen Gefässlähmung, die aus den erwähnten Untersuchungen von Romberg und Pässler, sowie denen von Krehl, Ortner u. a. (siehe Krehl: Pathol. Physiologie) hervorgeht, hebt Krehl auf Grund der noch ausführlich zu besprechenden Wieselschen Arbeiten die Mög-

lichkeit lokaler peripherer Schädigungen beim Entstehen der Gefässschwäche hervor.

Die Frage, wo die im Verlaufe der Influenza entstehenden toxischen Substanzen vorzüglich angreifen, ob zentral oder peripher, ist vielfach erörtert worden. Ihr kommt nicht nur ein gewisses therapeutisches Interesse zu, man hat sogar umgekehrt von therapeutischen Eindrücken pathogenetische Vorstellungen abzuleiten versucht. So hat man unter der Voraussetzung einer zentralen Ursache der Vasomotorenschwäche auch für die Influenza das von Neisser für die Behandlung dieser Zustände beim Typhus empfohlene Strychnin angewandt. Frey (447) wies dann nach, dass das Mittel zwar den Allgemeinzustand günstig beeinflusst, aber im besonderen auf Blutdruck und Pulsfrequenz keine eindeutig erkennbare Wirkung ausübe. Neuda (448) stellte fest, dass das Strychnin, selbst in Dosen von 4 mg täglich gegeben, ein Absinken des Blutdrucks nicht verhindern konnte und stützt sich auf dieses „Faktum“ als wichtigen Punkt seiner Beweisführung, dass der Angriffspunkt der Gefässschädigung peripher gelegen sei. Im übrigen kommt er zu diesem Schluss auf Grund folgender Beobachtungen und Erwägungen: Es zeigten sich im Symptombilde der Grippe rekonvaleszenz 1. extreme Pupillenweite, 2. in 4 Fällen (pulmonale Grippe, Encephalitis lethargica, Encephalitis choreiformis, Mischfall von pulmonaler Grippe mit Enzephalitis) ein anämisches Exanthem an den Vorderarmen und der Rückseite der Hände, das in Form weisser, linsengrosser Flecken innerhalb normal gefärbter Haut auftrat, tage- bis wochenlang bestand und als Zeichen einer hochgradigen Gefässschädigung aufzufassen war [das Symptom sollte in partiellem Hirnödem, wie es Wiesner beobachtet haben will — wir verweisen auf die Besprechung seiner Angaben! — ein Seitenstück finden], 3. hochgradiger anämischer Dermographismus und 4. in einem Falle extreme Salivation. Diese Beobachtungen sollen für einen peripher gesetzten Erregungszustand des vasokonstriktorischen (sympathischen) Systems sprechen. Daran knüpft Neuda die Annahme, dass das vasokonstriktorische System, ebenso wie es nun im Mittelpunkt der Rekonvaleszenz zu stehen scheint, vordem im Mittelpunkt der Prostration gestanden hat, mit anderen Worten, dass eine peripher angreifende Schädigung im akuten Stadium auch die Blutdrucksenkung, Zyanose usw. bedingt. Dieser Schluss scheint uns jedoch nicht hinreichend begründet, denn der Nachweis sicherlich peripher bedingter Störungen, der ausser den angeführten Symptomen durch die gleich zu erörternde anatomische Veränderung an den Gefässen wahrscheinlich gemacht wird, lässt eine analog den anderen Infektionskrankheiten angreifende zentrale Vasomotorenschädigung nicht ohne weiteres ausschliessen. Das Ausbleiben der Strychninwirkung lässt sich ev. auch

mit der anatomisch feststellbaren Alteration der peripheren Gefässe in Zusammenhang bringen.

Das Studium dieser Veränderungen bei der Grippe und der Vergleich anatomisch nachweisbarer Veränderungen mit den klinischen Symptomen der Kreislaufstörung ist im wesentlichen von Stoerk und Epstein (449) durchgeführt worden. Ihre Arbeiten gehen zurück auf die Untersuchungen von Wiesel sowie Wiesel und Löwy.

Wiesel (450) hat als erster schon vor einer Reihe von Jahren begonnen, die Pathologie des peripheren arteriellen Systems bei akuten Infektionskrankheiten zu bearbeiten und versucht, die Untersuchungsergebnisse für die Klinik der Zirkulationsstörungen im Verlaufe akuter Infektionen heranzuziehen. Er konnte bei akuten Infektionskrankheiten aller Art durch anatomische Untersuchung feststellen, dass sich das arterielle Gefässsystem am Krankheitsprozess in hervorragendem Masse beteiligt, vielfach in hervorragenderem als das Herz. Neuere Untersuchungen von Wiesel und Löwy (451) ergaben dann bei einer grösseren Anzahl von Fällen akuter und chronischer Kreislaufinsuffizienz eine Alteration des gesamten peripheren Gefässsystems (Arterien und Venen) in bisher ungeahntem Umfange und unbekannter Art. Die Erkrankung betraf regelmässig die mittlere Gefässhaut der kleinen Arterien und bestand in Ödem, Auseinanderdrängung der Muskelfasern mit anschliessendem Untergang der Muskulatur, atypischer Lagerung ihrer Fasern, degenerativen Prozessen an der Elastika, Neubildung atypisch verlaufender Fasern und endlich herdförmiger Verkalkung. Der ganze Vorgang wird als rein degenerativer nicht entzündlicher bezeichnet und ursächlich mit Schädlichkeiten in Verbindung gebracht, die im Sinne einer Infektion oder Intoxikation den Organismus treffen. Die Auffassung der Veränderungen als toxischer Gefässalterationen findet in einem Vergleich mit der experimentell durch Adrenalin hervorgerufenen Gefässdegeneration eine Stütze; rein morphologisch betrachtet ergibt sich eine grosse Ähnlichkeit: hier wie dort Bevorzugung der mittleren Gefässhaut, rein degenerative Vorgänge an Muskulatur und elastischem Gewebe, hier wie dort Neigung zur Verkalkung. Hinsichtlich der Entstehung der Gefässdegenerationen sprechen einige, aber in ihrer Deutung noch nicht einwandfreie Beobachtungen von Wiesel und Löwy dafür, dass sie auf eine primäre Schädigung der Vasa vasorum zurückzuführen ist.

In gleicher Richtung bewegen sich die Gefässveränderungen, die Stoerk und Epstein (452) bei der eingehenden Untersuchung zahlreicher Gefässe Grippeverstorbenen feststellen konnten. Untersucht wurden vorzugsweise die mittleren Arterien des grossen und kleinen Kreislaufs an vorsichtig ausgewähltem Material, d. h. möglichst jugendlichen Individuen ohne irgendwelche Infektionskrankheiten in der

Anamnese. Sie fanden verhältnismässig regelmässig, aber in verschiedener Ausdehnung und Verteilung, Media- und daneben auch Intima-Veränderungen.

Besonders unterliegt die *Elastica interna* einer schweren Schädigung in Gestalt ausgedehnter und sehr zahlreicher Kontinuitätsunterbrechungen, und zwar in einem Umfange, der allein schon eine Verwechslung mit normalen Kontinuitätsunterbrechungen ausschliessen lässt; die Ränder der Verletzung zeigen ausserdem eine Reihe besonderer Merkmale wie, veränderte Färbbarkeit, auffällige Abweichungen der Verlaufsrichtung, gelegentliches Auftreten von Kalkablagerungen. Daneben am häufigsten ist die Schädigung der Muskularis, bei der es sich im wesentlichen um eine einfache Form der Nekrose mit Färbbarkeitsverlust des Kernes, sodann auch geänderte Farbaufnahme des Protoplasmas, schliesslich völligem Verschwinden der Muskelzellen handelt. Auffallend schnell folgen sich Elastikaschädigung und Reparation; bisweilen treten junge Fäserchen an Stellen umfänglicherer Ruptur durch die Lücke endothelwärts. Auch muskuläre Elemente wuchern durch die Lücken und Risse der *Elastica interna* in den Intimabereich hinein, so dass ganz eigenartige Bilder entstehen. Die Intimaveränderung ist verhältnismässig geringfügig. Es findet sich Ablagerung osmium-schwärzbarer Substanz in Tröpfchenform in dem Protoplasma der Endothelien; die Annahme, dass eine solche Endothelzelle wieder zur Norm zurückgehen kann, erscheint nicht unberechtigt, doch bleibt zu erwägen, dass von einem entsprechenden Grad dieser Veränderung an die Endothelzelle als glättende Überkleidung der Innenfläche ihre Funktion nicht mehr gewachsen ist, und abgestossen wird. Diese Veränderungen betreffen hinsichtlich ihrer Intensität das jeweils untersuchte Gefäss nicht gleichmässig, sie treten vielmehr ziemlich regellos herdweise auf; auch bezüglich der Beteiligung der einzelnen Gefässe nach Körperregionen ist keine Gesetzmässigkeit festzustellen. Besonders häufig und intensiv sind die Koronararterien betroffen, während die Hirnarterien und die Zweige der Pulmonalarterien zumeist völlig frei gefunden werden. Wiesel und Löwy weisen darauf hin, dass diese Befunde bei Grippe im Sinne der Auffassung ganz besonders bedeutungsvoll wären, dass bei der Grippe die klinischen Symptome der Kreislaufschwäche sehr zeitig in Erscheinung treten und man hier „sozusagen den ganzen Symptomenkomplex der chronischen Kreislaufschwäche auf einen kurzen Zeitraum konzentriert beobachten kann.“ Sie geben ferner wegen der Ähnlichkeit der Befunde „der berechtigten Vermutung Raum, dass auch die degenerativen Prozesse an den Arterien bei den chronischen Fällen (d. h. Fällen chronischer Kreislaufschwäche) in durchgemachten Infektionen ihre Wurzel haben“.

Inwieweit tatsächlich die Kreislaufstörungen bei der Grippe in

direkte Beziehungen zu diesen anatomischen Veränderungen zu setzen sind, lässt sich nach den vorliegenden Untersuchungen noch nicht übersehen. Stoerk und Epstein glauben, dass die Befunde der schweren Schädigung vorwiegend der kontraktilen und elastischen Wandelemente der peripheren Gefässe für die Erklärung der Schwere der Kreislaufstörungen bis zu einem gewissen Grade gut verwertbar sind und weisen darauf hin, dass diese Befunde zugleich mit der Unversehrtheit des Herzens die Unzulänglichkeit kardiotonischer therapeutischer Massnahmen verständlich machen.

Auf jeden Fall scheint es erforderlich, diesen Veränderungen der peripheren Gefässe mehr Aufmerksamkeit zuzuwenden, als bisher geschehen ist. Wir sind es heute gewohnt, eine Erschlaffung des peripheren Gefässsystems als Tonuslähmung anzusprechen, ohne dass heute schon der Begriff des Gefässtonus einwandfrei festgelegt wäre, wie ja auch die feineren Innervationsvorgänge am Gefässrohr noch nicht vollständig aufgeklärt erscheinen, und ohne dass man über den Angriffspunkt der Schädlichkeit, ob am Nervenendapparat, an der myoneuralen Verbindung oder an der Muskulatur selbst, feststehende Kenntnisse besässe. (Es ist daher vorläufig empfehlenswert, im Zweifelsfalle vom neuromuskulären Apparat zu reden, wie dies auch z. B. bei der Besprechung der Lungenveränderungen geschehen ist.) Dass die Erklärung der Gesamtheit der peripheren Zirkulationsstörungen bei der Grippe heute noch nicht auf den Begriff der Tonuslähmung verzichten kann — einerlei ob peripher oder zentral bedingt — ist nicht zu bezweifeln. Vorläufig sind ja auch die anatomischen Veränderungen an den Gefässen in zu diffuser unregelmässiger Ausbreitung nachgewiesen und bis jetzt auch erst an den grösseren Arterienästen, während sich die toxischen Schädigungen am ganzen Gefässsystem und auch an den Präkapillaren und Kapillaren äussert. [Kapillarpuls, Lichtwitz (452a)]. Wiesel und Löwy weisen allerdings darauf hin, dass sie auch bei feinkalibrigen Gefässen pathologische Prozesse nachweisen konnten, doch verlieren diese an den Arteriolen ungefähr vor dem Übergang in die Präkapillaren so sehr an Deutlichkeit, dass wegen der Unsicherheit der Befunde von ihrer Verwertung vorläufig Abstand genommen werden musste.

Unsere Kenntnisse über Veränderungen der kleinen Gefässe und Kapillaren bei der Grippe haben sich, abgesehen von den Untersuchungen Kirschbaums (453), von denen bei Besprechung der Gehirnveränderungen ausführlich zu reden sein wird, im Verlaufe der letzten Epidemie nicht wesentlich vermehrt.

Wir möchten daher noch einmal kurz auf die ältere Arbeit von Kuskow (454) zurückkommen, der annahm, dass das Grippevirus als

eine seiner ersten pathologischen Ausserungen zu einer „Erkrankung der Wände aller Abschnitte des Gefässsystems“ führe. Stimmt diese Auffassung ungefähr zu derjenigen, die wir als die heute wahrscheinlichste, nämlich der diffusen Kapillarschädigung durch die Influenzabazillen bezeichnet haben, wenn auch ihre Bedeutung nicht genau abgeschätzt werden kann, so entfernt sie sich doch sehr weitgehend in den Einzelheiten der Beweisführung von unserer funktionell gestalteten Anschauung. Kuskow glaubt vielmehr ziemlich grob nachweisbare anatomische Alterationen anschuldigen zu dürfen. „Sie bestehen darin, dass das Endothel anschwillt, sowohl in den Arteriolen, als auch in den Kapillaren und kleinen Venen, und dass dessen Kerne augenscheinlich proliferieren.“ In der Lunge beschreibt er „Desquamations-thromben“, nämlich „Arterien, deren Inhalt aus einer grösseren oder geringeren Menge endothelialer Zellen besteht, die bald zerstreut in den Gefässen herumliegen, bald deren Lumina ausfüllen und auf diese Weise selbst vollständig obturierende Thromben bilden.“ Es kann darüber kaum ein Zweifel bestehen, dass diese Auffassung nicht das Wesen der geschilderten Bilder erfasst. Soweit nicht überhaupt postmortale Veränderungen vorliegen, handelt es sich um Gefässreaktionen innerhalb entzündeter Gewebe. Ganz gleichartige Veränderungen als: Vermehrung, Zunahme von Grösse und Färbbarkeit der Endothelien und ihrer Kerne sind bekanntlich in jungen Granulationsgeweben ganz regelmässig anzutreffen. Wir müssen daher die Kuskowschen Befunde in der Deutung dieses Autors ablehnen. Es ist bezeichnend, dass die genauen Untersuchungen während der Pandemie von 1918 ihnen keine neuen Stützen gebracht haben.

Der sinnfälligste Ausdruck für die in schweren Fällen ausgedehnte und regelmässige Schädigung gerade der feinsten Gefässverzweigungen ist in den unter Umständen über das ganze Gefässsystem verbreiteten **Blutungen** zu erblicken, die im Sektionsbilde neben den lokalen Erscheinungen am Respirationsapparat und auch in ihrem Rahmen den konstantesten Befund darstellen. Der Eigenart des hämorrhagischen Ödems, der subpleuralen Blutungen, der Blutungen in das Lungengewebe ist schon bei Besprechung der Lungenveränderungen gedacht worden. In wechselnder Ausdehnung können alle serösen Häute und Schleimhäute, auch die äussere Haut und wohl sämtliche Organe Blutungen aufweisen. Sie können im Magen Erosionen schaffen, im Muskel mit der frischen oder schon in Regeneration begriffenen Zenkerschen Degeneration zusammenhängen, im Eierstock die „unregelmässigen Perioden“ anzeigen, im Kropfknoten hämorrhagische Schübe auslösen usw. [Askanazy (455)]. Als besonders eigenartige seien hier noch einmal genannt: die Blutungen im Trommelfell, die aber wohl einer lokalen

Viruseinwirkung ihren Ursprung verdanken, die Netzhaut- und Purpura-
blutungen des Gehirns, die „apoplektischen“ Blutungen der Neben-
nieren, diejenigen der Nierenbeckenschleimhaut, welche zu Erythrozyturie
führen können. Mit der Annahme einer örtlichen toxisch-infektiösen
Gefässwandschädigung als Ursache aller dieser Blutungen wird man
nach Borsts (456) Ansicht dem pathologisch-anatomischen Bilde nur
zum Teil gerecht; „man muss vielmehr auch an die Mitwirkung von
Zirkulationsstörungen denken, die in Form vasomotorischer Krisen zu
den systematisierten Blutungen, z. B. der Hirnpurpura, den hämorrhagi-
schen Erosionen des Magens usw. führen und auf die vielleicht auch
die wachsartige Degeneration der Muskeln zurückgeht.“

Eine Betrachtung aller Blutungen im Verlaufe der Grippe nötigt
zu der Annahme, dass es nicht angeht, etwa eine „hämorrhagische
Diathese bei Grippe“ für sie verantwortlich zu machen. Die Blutungen
sind vielmehr bald der Ausdruck lokaler Alteration und örtlich be-
grenzter Entzündung, also zum Teil sicherlich „infektiös-toxisch“; in
anderen Fällen (Gehirn z. B.) erscheinen sie als Folgen örtlicher Gefäss-
wandschädigungen, die sich vermutlich aus abnormen Kontraktionszu-
ständen mit sekundärer Gewebsasphyxie herleiten.; schliesslich können
abnorme Stoffwechselprodukte des kranken Körpers zusammen mit
bakteriellen Toxinen, auch eine pathologische Häufung der Kohlensäure
infolge der bakteriellen Vergiftung und der Pneumonie, durch allgemeine
schlechte Ernährung der Gefässe ihre Leistungsfähigkeit weitgehend
herabsetzen, so dass diese an den verschiedensten Stellen erhöhter Inan-
spruchnahme, auch mechanischer Art, rote Blutkörperchen durchtreten
lassen. (Dieser Zustand entspräche demjenigen, welcher z. B. bei Masern
und Scharlach zum Rumpel-Leede-Phänomen führt. Durch Unter-
suchungen an Grippekranken konnte Stephan (456 a) dieses Phänomen
auch für die Grippe nachweisen.)

Wie bei zahlreichen Infektionen, kommt es auch bei der Influenza
zuweilen zu **Thrombosen**. Die wenigsten Angaben der Literatur ge-
statten es, ein Bild von den Ursachen und Bedingungen ihrer Ent-
stehung zu gewinnen. Wir sahen selbst mehrfach Dekubitus auftreten,
den als wichtigste Ursache der Thrombosen im Gebiete der Vv. femoralis
und cava aufgedeckt zu haben, das Verdienst Dietrichs ist. Die In-
fluenza schafft teils durch ihre Pneumonie, teils durch Gehirnschädi-
gungen soporöse Zustände, welche für das Zustandekommen des Gluteal-
dekubitus völlig Rückenmarksschüssen und allen anderen Verhältnissen,
die zu abnormen Ruhelagen zwingen, gleichkommen. Ferner ist es
durchaus verständlich, dass sich nicht nur an gröbere Entzündungs-
herde in der Wand der Lungengefässe, sondern auch an mikroskopische
Nekrosen des Endothels Thromben, bald infizierte, bald „blande“, an-

schliessen. In Tierexperimenten konnten wir selbst [Kuczynski und Wolff (456 a)] zeigen, dass im Blute kreisende Bakterien besonders in dem Endothel der Lungenkapillaren, aber auch z. B. in dem der Koronargefäße aufgenommen werden und vielfach zu dichten Ansammlungen von Blutplättchen führen, die die Grundlage eines Thrombus bilden können. Derartige Fälle verlaufen keineswegs „septisch“, sind vielmehr hinsichtlich des Kreisens der Bakterien unzweifelhaft vielen Grippefällen nahe verwandt.

Es ist auch nötig, in den seltenen Fällen von Thrombosen in anderen Gebieten, z. B. in den langen Hirnleitern, auf das sorgfältigste auf benachbarte Infektionsquellen in ihrem Stromgebiet zu achten. In ähnlicher Weise scheint uns als wahrscheinlichste Erklärung der früher (siehe bei Leichtenstern-Sticker) beobachteten rasch fortschreitenden Thrombosen der Armvenen, dass die Entzündung von benachbarten infizierten Gebieten auf die Brachialvenen übergegriffen hat, die ihr Lumen durch Thromben gegen die vordringende Infektion abzusperren suchen, während der entsprechende Prozess bei den Nerven des Armgeflechtes zu Neuritis und Neuralgie führt. Leichtenstern hat bereits darauf hingewiesen, dass die meisten Fälle von Arterienverschluss embolisch bedingt sein dürften. Auf diesem Gebiete sind in dieser Pandemie keine neuen Erfahrungen gesammelt worden. Wahrscheinlich haben daher Leichtenstern-Sticker durchaus recht, wenn sie die Zusammenhänge der Grippe mit arteriellen, zu Gangrän führenden Prozessen als mehr zufällige hinstellen. Hinsichtlich der von ihnen anerkannten Fälle primärer oder spontaner Arterienthrombose ist es immerhin bemerkenswert, dass hier Krampfstände kleinster Arteriolen zur Diskussion stehen, die auch anderen Ortes in der Pathogenese der Grippe eine gewisse Rolle spielen mögen. Es liegen aber darüber keinerlei neuere gesicherte Beobachtungen vor, die das Problem klären könnten.

Jacob (457) und Hannemann (458) beschreiben je einen Fall, Orth (459) vier Fälle, Wegelin (460) drei Fälle von Venenthrombose im Gebiet des grossen Kreislaufs, Glaus und Fritzsche (461) sahen einen Fall von Thrombose bei der Iliacae communes, Favre Savy und Tolot (462) obliterierende Phlebitis der V. cava inf. am 9. Tage der Krankheit, Pommy-Michaux und Boué (463) Thrombose der V. cava inf. und Iliaca comm. mit Tod durch Embolie in der Rekonvaleszenz nach Influenzabronchopneumonie. Siegmund (464) sah zweimal Plättchentromben in kleinen Lungengefässen bei Verlust des Endothels und Aufsplitterung der elektrischen Fasern. Szigeti (465) beschreibt einen Fall von Thrombose des Sinus longitudinalis sup. bei einem Erwachsenen; sie erstreckte sich von der Lamina cribriformis bis zu den Sinus transversus. Arterielle autochthone Thrombose in den Lungenarterienästen beobachtete Hübschmann (466) in zwei nach hartnäckigem Verlauf zum Tode führenden präepidemischen Influenzafällen. Bei den frühen infarktähnlichen Blutungen der Grippelunge wurden hingegen weder von Oberndorfer (467), der ihre Infarktnatur hervorgehoben hat, noch von Dietrich (468) Thromben gefunden. — Der sog. primären endarteriitischen Veränderungen an den

Lungengefässen, die Oberndorfer beschreibt, sowie der im fortgeschrittenen Stadium der Lungenveränderungen sekundär auftretenden Gefässveränderungen ist bei Besprechung der Lungenveränderungen gedacht worden.

Glaus und Fritzsche (469) sahen in der Lunge hyaline Kapillarthromben, vielfach auch nekrotische Bezirke in unmittelbarem Anschluss an thrombosierte Gefässe. Auch Sörensen (469a) erwähnt kapilläre Thromben, „aus einer zentralen, stark gefärbten, aber schlecht umgrenzten Mittelpartie und schwächer gefärbten Endstücken bestehend“. Während natürlich an dem Vorkommen kapillärer Thromben nicht gezweifelt werden kann, muss doch bei der Deutung der mikroskopischen Bilder wegen der mannigfachen Möglichkeiten der Täuschung grosse Vorsicht geübt werden, zumal in entzündlich veränderten Lungenpartien. Jedenfalls darf man wohl sagen, dass eine wohl umgrenzte (nicht ausgedehnte) Kapillarthrombose nur dann eine Gewebsnekrose einleiten kann, wenn sie „septisch“, d. h. hervorgerufen durch Bakterien ist, welche die Abwehrleistung des Körpers wenigstens im Gebiete dieses Thrombus erfolgreich überwunden haben. In diesem Falle wird eine ausgesprochene Nekrose dieses Gefässes vorliegen. Fehlt diese aber, so kann es sich nur um sekundäre Verstopfungen handeln, welche sich aus den primären entzündlichen Gewebsreaktionen herleiten (wenn die Deutung des Gefässbildes als vitaler Thrombenbildungen richtig ist.)

War oben hervorgehoben worden, dass bei der Influenza die Schädigungen des Zirkulationsapparates sich im wesentlichen auf das periphere Gefässsystem beschränkten und das Herz verschonten, so muss hier einschränkend bemerkt werden, dass dies zwar für die meisten im Verlauf der akuten Influenza auftretenden Störungen Gültigkeit zu haben scheint und die Herzschädigungen hier klinisch wie anatomisch im allgemeinen zurücktreten, dass aber — wenigstens klinisch — im Anschluss an die überstandene Influenzainfektion oder auch während ihres chronischen Verlaufs gar nicht selten Störungen von Seiten des **Herzens** beobachtet werden. Des weiteren ist die Vorstellung dahin einzuschränken, dass bei Personen, die bereits vor der Grippe Veränderungen besonders der Herzzinnenhaut aufwiesen, es im akuten Verlauf der Grippe durch bakterielle Ansiedlung an der geschädigten Stelle zu schweren klinischen und pathologisch anatomischen Veränderungen kommen kann ¹⁾.

Das anatomische Bild des **Herzmuskels** der einer akuten Influenzainfektion erlegenen Individuen weist nach der übereinstimmenden

¹⁾ Minet und Legrand (469b) haben einen Typus der „Herzgrippe“ (neben dem pulmonalen, gastro-intestinalen und nervösen Typus) aufgestellt. Seine Kennzeichen schildern sie als äusserst wechselnd, je nach dem Grade der Beteiligung des Herzens. Ihre sog. Herzgrippe kann als Endo- oder Perikarditis mit und ohne Erguss, als Myokarderkrankung oder unter nervösen Symptomen von Tachykardie, Bradykardie, Arrhythmie auftreten. Sie bevorzugt weder Geschlecht, noch Lebensalter, ihr unterliegen leichter bereits geschädigte als vollkräftige Herzen. — Es erscheint uns äusserst unzweckmässig, in dieser Weise Untertypen der Krankheit (wie Kehlkopf-, Herzgrippe etc.) aufzustellen. Wie schon die ältere Literatur mit Recht hervorhebt, werden nicht selten Besonderheiten der Verlaufsform durch die Besonderheit des befallenen Individuums nicht nur bedingt, sondern recht eigentlich dargestellt.

Wenn ein Neurastheniker während oder nach seiner Grippe stärkere Beschwerden hat oder ein Kranker mit irgendwelchen Läsionen seines Herzens durch die Grippe einen

Ansicht der Autoren keinen irgendwie charakteristischen Befund auf. Die Veränderungen sind überhaupt äusserst gering [Borst (470), Fischer (470a), Meyer und Bernhardt (471), Wegelin (472) und viele andere] und gehen, wenn überhaupt vorhanden, im allgemeinen nicht, worauf auch Leichtenstern hinweist, über die im Verlauf einer schweren septischen Erkrankung auftretenden parenchymatösen Veränderung hinaus, abgesehen von ganz vereinzelt Befunden von Herdbildung im Herzmuskel auf Grund zur Ansiedlung gekommener embolisierter Keime. So fanden Glaus und Fritzsche (473) in einem Fall derartige Herde im Herzen, die vorwiegend das Bild der Zenkerschen Degeneration darboten, wobei die homogenen, gequollenen, nekrotischen Herzmuskelzellen keine färbaren Zellen mehr aufwiesen; in den nekrotischen Partien lagen spärliche Diplo-Streptokokken. In einem anderen Fall fanden sie eine starke interstitielle leukozytäre Infiltration, verbunden mit zahlreichen Blutungen und mit kleinen Nekrosen der Herzmuskelzellen. Auf die gelegentlich zu beobachtenden Blutungen weisen u. a. auch Gruber und Schädel (474) hin, sie finden sich ebenfalls im Peri-, Epi- und Endokard (und zwar im wandständigen und an den Klappen) [Askanazy (475), Schmorl (476), Simmonds (477), Wegelin u. a.]. Myomalazische Herde in der Herzmuskulatur wurden von Borst in 3 Fällen beobachtet. — Daneben wird von dem einen Autor mehr [Schöppler (478)] von dem anderen weniger häufig [Goldschmidt (479), Wegelin (480)] Verfettung der Herzmuskulatur beschrieben; eine besondere Brüchigkeit der Muskulatur glaubten Neuwirth und Weil (481) feststellen zu können, was hingegen Löwenfeld (482) nicht bestätigen konnte. Miloslavich (483) sah in 43% der Fälle geringe, selten höhere Grade einer „parenchymatösen Degeneration“, ohne in seiner Mitteilung auf die Art derselben näher einzugehen.

Erweiterungen des Herzens, besonders der rechten Herzhälfte, werden von einer Reihe von Autoren erwähnt, so von Neuwirth und Weil, Gruber und Schädel, Wegelin u. a. Borst betont im Gegensatz hierzu, dass ihm Herzerweiterungen nicht aufgefallen wären. Man kann wohl auf jeden Fall dem Befund alle Besonderheit absprechen bei einer Krankheit wie der Grippe, bei der der Tod unter derart erschwerten Zirkulationsbedingungen im kleinen Kreislauf erfolgt. Koopmann (484)

Rückfall erleidet, so braucht man nicht von „Herzgrippe“ zu reden, selbst wenn alle anderen Infektionssymptome diesen örtlich bedingten Störungen gegenüber durchaus zurücktreten. Namentlich bei den nicht durch heftige Entzündungen ausgezeichneten Erkrankungen sind es ja nicht allein bei der Grippe oft genug dispositionelle Besonderheiten, welche die Krankheit zu einem individuellen Vorgang stempeln. Es sind in solchen Fällen auch vielmehr subjektive Momente, die Arzt und Kranken (oder Kranken und Arzt) veranlassen, eine bestimmte Störung in den Vordergrund zu stellen.

beobachtete häufig Erweiterung der linken Kammer, die sonst nur noch von Siegmund (485) erwähnt wird.

Es braucht nicht besonders darauf hingewiesen zu werden, dass der im allgemeinen negative anatomische Befund am Herzmuskel nur im Verein mit der klinischen Beobachtung zu bewerten ist. Es zeigt ja das Beispiel der Diphtherie deutlich, wie sehr selbst positive anatomische Befunde irre führen können. Erst unlängst hat Friedemann (486) darauf hingewiesen, dass nicht etwa die Myokardveränderungen bei Diphtherie in ursächliche Beziehung zum typischen Diphtherieherztod und den ihm vorausgehenden Zirkulationsstörungen ständen, sondern dass sowohl die Gefäss- wie die Herzstörungen und der Herztod auf einer Vergiftung des den Tonus regulierenden nervösen Systems beruhten, die — wenigstens bis heute — der mikroskopisch erkennbaren Grundlagen entbehren¹⁾.

Eine Beteiligung des Herznervensystems lässt auch die Influenza-infektion sehr häufig erkennen. Von vielen Seiten ist auf das auffallende Missverhältnis zwischen Pulsfrequenz und Temperatursteigerung bei der Grippe, auf die sog. relative Bradykardie, hingewiesen worden. So bezeichnet Edelmann (488) sie geradezu als pathognomonisch für die Influenzainfektion und stützt sich auf dies Symptom zur Diagnostizierung sei es intestinaler Erkrankungen oder gelegentlicher lobärer Pneumonien als echten Influenzaerkrankungen. Nach den Mitteilungen von Eisner (489) und von Grassmann (490), der sich besonders mit dieser Frage beschäftigt hat, ist bei einer Temperaturerhöhung auf 40 Grad eine Pulsfrequenz von 80 die Regel; dass eine mit einer Bradykardie von Anfang an einhergehende Grippeerkrankung von vornherein prognostisch ungünstiger zu beurteilen wäre, als beim Fehlen dieses Symptoms, wird von ihm im Gegensatz zu Schott (491) in Abrede gestellt. Wie weit die Analogie zur Typhusbradykardie reicht, meint Grassmann heute noch nicht entscheiden zu können. Jedenfalls glaubt er auch für die Influenzabradycardie, wie Wenckebach dies für den Typhus betont hat, dieselbe als Vagusbradykardie auffassen und dem Influenzatoxin eine starke den Vagustonus steigernde Wirkung zuschreiben zu müssen. Dass ausser der Ähnlichkeit der Pulsveränderungen auch das klinische Bild der Influenza gelegentlich dem Typhus äusserst ähnlich sein kann und unter Umständen die grössten differentialdiagnosti-

¹⁾ Hiergegen hat unlängst Eckstein (487) Stellung genommen. Die myogene Komponente beim Diphtherieherzen dürfte nach seiner Meinung doch nicht so völlig vernachlässigt werden. „Der Weg liegt wohl auch hier in der Mitte.“

v. Baumgarten hat sich in seinem Lehrbuch der pathogenen Mikroorganismen übrigens in ähnlichem Sinne wie Friedemann ausgesprochen. Auch bei der Influenza hat man den Eindruck wie bei der Diphtherie, dass der Versuch eines Nachweises struktureller Schädigungen nicht mit dem nötigen Nachdruck unternommen worden ist.

schen Schwierigkeiten bereiten kann, wird von Eisner mit mehreren Beispielen belegt. — Es muss übrigens betont werden, dass die relative Bradykardie nicht so übereinstimmend von allen Untersuchern beobachtet wurde, dass sie als integrierender Bestandteil des Krankheitsbildes zu bezeichnen wäre; einige Autoren, z. B. Mager (492) sprechen gerade im Gegenteil von einer stets beobachteten und bedeutenden Pulsbeschleunigung bis zu 160 Schlägen in der Minute, andere wiederum sahen einen Wechsel von anfänglicher Bradykardie zu späterer Tachykardie.

Knöpfelmacher (493) bezeichnet die Veränderung der Pulszahl als die häufigste Störung am Zirkulationsapparat. Er sah verhältnismässig oft während des akuten Stadiums und noch etwas häufiger postinfektiös Bradykardie auftreten, welche einige Zeit anhält.

Wiesner hat nun geglaubt, auch mikroskopisch, pathologisch-anatomische Veränderungen im Zentralnervensystem nachweisen zu können, die mit den Zirkulations- und Herzstörungen nervösen Ursprungs in ursächlichem Zusammenhange ständen. Auf die Einzelheiten der von ihm gegebenen Darstellung der Veränderungen im Vaguskerengebiet wird später im Zusammenhang eingegangen werden.

Bei den **Endokardveränderungen** bei Influenza treten die Formen bei weitem in den Vordergrund, bei denen sich eine frische Erkrankung auf der Basis einer schon bestehenden Endokardveränderung entwickelt, während das Auftreten thromboendokarditischer Herde in bisher gesunden Herzen wesentlich seltener zu beobachten ist. Speziell für den Influenzabazillus scheint die Ansiedlung am ungeschädigten Endokard zu den äussersten Seltenheiten zu gehören, während seine Anwesenheit auch in Reinkultur in rezidivierenden Prozessen öfter zu beobachten ist. Der Influenzabazillus ist, worauf Dietrich (494) in diesem Zusammenhang hinweist, kein Blutparasit. In der Regel gelangt er also gar nicht in das Endokard, und dies gilt nicht allein für den Influenzabazillus, sondern die Verankerung an die endothelialen Elemente (ob aktiv oder passiv spielt hier gar keine Rolle) geschieht nur in seltenen Ausnahmefällen im Stromkreis des Herzens, und wohl noch viel seltener kommt es in diesem Zusammenhange zu stärkerer Alteration, wie sie schon durch die schwächste „Endokarditis“ dargestellt wird. Die Bedingungen, welche dies Ereignis ermöglichen, sind uns noch recht unklar. Wir wissen aber, z. B. auch von den Kokkenseptikämien, dass kreisende Bakterien bei Gegenwart älterer Klappenschädigungen leicht zu neuen endokarditischen Prozessen führen. Wir finden daher bei der Influenza durchaus keine Besonderheiten. Miloslavich (495) teilt einen Fall mit, in dem bei einer frischen verrukösen Mitralendokarditis die bakterio-kulturelle und die bakterioskopische Untersuchung die alleinige Anwesenheit der

Influenzabazillen ergab. In einem Falle eigener Beobachtung fanden sich ganz frische thromboendokarditische Veränderungen am Rande beider Mitralsegel, deren mikroskopische Untersuchung keinerlei Mikroorganismen erkennen liess. Es liesse sich auch für diesen Fall in Erwägung ziehen, ob es sich um eine frische primäre Influenzabazillen-Endokarditis gehandelt hat, bei der die Bazillen bereits zugrunde gegangen waren. Die genaue Untersuchung würde sicher noch mehr derartige Fälle aufklären können, leider beschränken sich aber die Angaben der meisten Autoren auf die Feststellung einer frischen oder rezidivierenden Form, ohne dass in jedem einzelnen Fall eine bakteriologische und bakterioskopische Aufklärung versucht würde. Sicherlich ist aber die Mehrzahl der frischen im Verlaufe der Grippe auftretenden Endokarditiden auf die Streptokokkeninfektion zurückzuführen, wie aus zahlreichen Mitteilungen hervorgeht. Borst (496) sah im ganzen zweimal frische verruköse Endokarditiden (ohne bakteriologische Angaben) neben zehn rezidivierenden Formen, Goldschmid (497) sah auffallenderweise zwei akute verruköse neben nur drei rezidivierenden Formen. Dies Zahlenverhältnis kann aber sicher nicht als Norm gelten; andere Autoren beobachteten nur ganz gelegentlich frische Endokarditiden oder auch gar keine neben einer immerhin grösseren — wenn auch absolut nicht sehr grossen — Zahl von rezidivierenden Erkrankungen.

Diese Beobachtungen entsprechen ungefähr den früher gemachten, wie sie Thorel 1904 in der Pathologie der Kreislauforgane (Lubarsch-Ostertag) zusammenfassend darstellt (IX. Jahrgang I. S. 715):

„Ebensowenig sind wir über die Entstehung der Endokarditis bei Influenza orientiert. Rosenbach stellt die Entstehung dieser Endokarditis durch den Influenzabazillus als unwahrscheinlich dar, wie seiner Meinung nach überhaupt die bakterielle Genese dieser Krankheit trotz des gelungenen Nachweises eines Stäbchens noch nicht erwiesen ist, während Schlagenhauer einen Fall von Influenzaendokarditis der Aortenklappen beschrieben hat, der nach seiner Meinung mit Wahrscheinlichkeit auf die Influenzabazillen zu beziehen ist. Schott, der 2 Fälle von Klappenerkrankungen infolge primärer nach-Influenza entstandener Endokarditis gesehen hat, gibt an, dass auch Austin in den Erosionen solcher Klappen Influenzabazillen gefunden hat, während Oulmont und Barbier neben Diplokokken auch die Züchtung von Streptokokken aus den Klappenvegetationen einer wahrscheinlich nach Influenza entstandenen Endokarditis gelang. Jehle fand gleichfalls 2 Fälle von Endokarditis der Aortenklappen nach Influenza einmal eine Reinkultur von Influenzabazillen, das andere Mal eine Vermengung derselben mit Staphylokokken.“

Das Überwiegen der rezidivierenden Formen über die Neuerkrankungen des Endokards geht auch aus der Leichtensternschen Monographie hervor.

Die rekurrende Thromboendokarditis bei Grippe bietet keine pathologisch-anatomischen Besonderheiten dar. Auch hier überwiegen naturgemäss die Zahlen der Streptokokkenbefunde bedeutend die der Influenzabazillenbefunde, wobei zu bedenken ist, dass eine etwaige an-

fängliche Influenzabazillenansiedlung durch spätere Streptokokkeninvasion verdrängt werden und sich dem Nachweis entziehen kann. Einen Fall mit reinem Influenzabazillenbefund schildert Dietrich (498). Es handelte sich um eine rezidivierende Endokarditis der Aortenklappen bei dem sich im Ausstrich eine Reinkultur von Influenzabazillen fand. Malloch und Rhea (499) züchteten in 2 Fällen reine Influenzabazillen aus den Klappenvegetationen; in beiden Fällen bestanden alte Schädigungen der Klappen.

Eine gewisse Gefährdung derjenigen Individuen, deren Endokard bereits irgendwie geschädigt ist — es kann die alte Erkrankung auch schon völlig abgeheilt und nur Narbenbildung vorhanden sein — im Verlauf der Grippe an einem Rezidiv zu erkranken, kann demnach nicht in Abrede gestellt werden. So beobachtete Schott (500) auffallend häufig Herzklappenerkrankungen im Gefolge von Grippe; diesen Befunden fehlt die pathologisch-anatomische Ergänzung. Allerdings findet sich auch die gegensätzliche Ansicht vertreten, so bei Meissner (501), der die Aorteninsuffizienz zu den Krankheiten zählt, die durch eine hinzutretende Grippe unbeeinflusst bleiben.

Die Formen der **Perikarditis** bei Grippe werden als fibrinös, fibrinös-eitrig oder rein eitrig angegeben [Simmonds (502), Gruber und Schädel (503), Marchand (504) u. a.]. Die Entzündung geht zumeist zurück auf ein direktes Übergreifen des Prozesses von der Pleura oder vom Mediastinum aus, bzw. Weiterleitung auf dem Lymphwege. An Bakterien finden sich zumeist ausschliesslich Kokken, gelegentlich sind neben den Kokken auch Influenzabazillen festzustellen, wie in einem Falle der eigenen Beobachtung. Fälle reiner Influenzabazillenperikarditis, deren einen Leichtenstern aus der Literatur erwähnt, sind während dieser Epidemie nicht mitgeteilt worden. Das Vorkommen von Blutungen im Epi- und Perikard ist bereits erwähnt worden. — Auch Blake und Cecil sahen bei der experimentell erzielten Influenza ihrer Affen gelegentlich eine Perikarditis auftreten.

Klotz (505) hat auf einer Diphtherieabteilung die Beobachtung gemacht, wie ernst sich eine wochen- bis monatelang zurückliegende Grippeerkrankung durch Hinterlassung einer schweren Schädigung des gesamten Zirkulationsapparates anlässlich einer hinzutretenden Diphtherie bemerkbar machen kann. Er gibt an, niemals eine derartig grosse Anzahl von Fällen beobachtet zu haben, als bei diphtherieerkrankten Kindern, die eine Grippe überstanden hatten. Die Erkrankung verlief in den Formen, die bei der Diphtherieerkrankung bekannt sind: Schwerste Pulsstörung, sehr weicher, leicht unterdrückbarer Puls, Blässe der Haut, Zyanose, selten Vergrösserung der Leber. Noch öfter traten von Anfang an myokardi-

tische Prozesse mit allen ihren Symptomen auf. Klotz glaubt, dass man neben den durch die Grippe verursachten vasomotorischen Störungen auch die echten myokarditischen nicht vernachlässigen dürfte; er pflichtet der Freyschen These, dass bei der Grippe Herzveränderungen fehlen, nicht bei und bezieht sich auf eigene, wiederholt gemachte Beobachtungen von Myokarderkrankungen im Anschluss an Grippe sowie auf einen besonders deutlichen Fall von Kohn (506). Noch häufiger allerdings beobachtete er Endokardveränderungen mit bleibenden Klappenfehlern. Leider verfügt Klotz über kein Sektionsmaterial. Unter demselben Mangel leidet auch die Beurteilung der vielen im Gefolge der Grippe beobachteten Herzstörungen, auf die besonders nachdrücklich Schott (507) hinweist. Er gibt an, dass nach seiner Erfahrung keine andere Krankheit, nicht einmal der akute Gelenkrheumatismus, annähernd so oft Herzstörungen hinterlasse, wie die Grippe. Darunter will er nicht nur Herzklappenfehler verstanden wissen, sondern gewisse als „Herzschwäche“ zu bezeichnende Zustände, an der vasomotorische Störungen (Blutdrucksenkung) teilzuhaben scheinen. Diese Feststellungen wiederholen das abschliessende Urteil, welches Leichtenstern-Sticker auf Grund der Pandemie von 1889 bei der Besprechung der „chronischen Influenza“ abgeben. „Verschlimmerungen chronischer Herzleiden, Steigerungen endokarditischer oder myokarditischer Vorgänge ohne ersichtlichen andern Grund müssen wie jene „Neurose“ (nämlich Angina pectoris nervosa, Tachy- und Bradykardien) den Verdacht auf chronische Influenza erwecken und zur Untersuchung der Halsorgane, besonders der Tonsillen und des Bronchialbaumes auffordern.“ Aber es ist natürlich höchst unklar, wie viel oder wie wenig hieran einer Influenzainfektion zuzuschreiben ist, da es unzweifelhaft ja die gleichen klinischen Erscheinungen ohne Grippe gibt. Es geht jedenfalls aus zahlreichen klinischen Beobachtungen hervor, dass selbst ganz leichte Infektionen langdauernde Schwachzustände mit einer Beeinträchtigung zahlreicher Funktionen im Gefolge haben kann, die entweder der noch bestehenden chronischen Infektion zur Last fallen oder aber der schweren Schädigung des Körpers durch die vorangegangene Krankheit, die eben in solchen Fällen zu deutlichen Defektheilungen oder Leistungsminderungen führen. Die nach der Mitteilung von Schott mit einer Reihe subjektiver Allgemeinsymptome verbundene Herzschwäche (Oppressionsgefühl, Schwindelanfälle, Mattigkeit u. a.) fügt sich dem Bilde der allgemeinen Intoxikation des Organismus ein, die vielleicht am besten durch die abnorme Ermüdbarkeit aller Systeme des Organismus gekennzeichnet ist.

Gegen eine besondere Schädigung selbst des bereits kranken Herzens durch die Influenzainfektion sprechen die Beobachtungen von Minkowski (508) und J. Mackenzie (509). Beide Autoren heben hervor, dass

chronisch Herzkrankte durch hinzutretende Influenza in ihrer Herzfunktion nicht ungünstig beeinflusst werden, dass selbst vorgeschrittene Herzschwäche die Influenza unbeschädigt zu überstehen pflegt (Mackenzie). Andererseits wird hervorgehoben, dass der Verlauf der Influenza bei Herzkranken unter Umständen durch die Folgezustände der Kreislaufstörung ungünstig beeinflusst werden kann, sobald es nämlich zur Stauung im kleinen Kreislauf gekommen ist. Glaus und Fritzsche (510) betonen, dass Personen mit gestörtem Lungenkreislauf besonders gefährdet sind und sie fanden Mitralstenose als den häufigsten pathologischen Nebenbefund bei ihren Grippesektionen. Etwa in demselben Sinne äussern sich u. a. auch Marchand (511), Oberndorfer (512), Wegelin (513)¹⁾.

In der Pandemie von 1918 hat die sog. **gastro-intestinale Influenza**, also eine Grippeninfektion, die wenigstens anfangs durchaus klinisch beherrscht wird durch mehr oder minder schwere Magen-darmstörungen, eine recht geringe Rolle gespielt²⁾. Während besonders an Beobachtungen über derartige Erscheinungen im Gesamtbilde einer sonst regelrecht, also mit respiratorischen Symptomen verlaufenden Grippe kein Mangel ist, — obwohl die Angaben der einzelnen klinischen Beobachter naturgemäss recht verschieden lauten, — sind rein intestinale Influenzaformen nur recht spärlich veröffentlicht worden. Diesen Angaben haftet noch dazu der Mangel an, dass die Zugehörigkeit dieser Fälle zur Influenza unzureichend bewiesen ist. Das gibt auch Strümpell (514) im wesentlichen zu, der bei Aufstellung seiner 6 Erkrankungsformen der Influenza auch die gastro-intestinale Influenza gesondert aufführt; jedoch ist nach ihm die differentialdiagnostische Abgrenzung der unter dysenterischen Erscheinungen auftretenden Formen gegen eine Ruhrerkrankung nicht einwandfrei durchführbar; auch bei den sich zur Respirationsgrippe hinzugesellenden Magen-darmerscheinungen ist eine Erkrankung anderer Ätiologie nicht auszuschliessen. Unter derselben Schwierigkeit leidet die Beobachtung Grasmanns (515), der im Felde gehäuft Magendarmstörungen, Meteorismus, Schmerzen, Erbrechen, Durchfall, auftreten sah und eine Beziehung zur Influenza aus epidemiologischen Gründen annehmen möchte. Aus

¹⁾ Marchand hebt hervor, dass diese Resistenzminderung besonders in der Gravidität zur Geltung gelange.

²⁾ Biermer (1857) hebt ausdrücklich hervor, dass Grippefälle mit deutlichen Unterleibssymptomen „nicht häufig sind.“ Die Krankheit verläuft entweder unter dem Bilde eines sogenannten gastrischen Fiebers, welches jedoch nicht selten mit Kolikschmerzen verknüpft ist, oder auch unter dem Bilde eines heftigen Gastro-Intestinalkatarrhs (Cholérine). Ebenso kommen Fälle vor, in welchen keine der genannten Lokalisationen eigentlich vorherrscht, sondern bei ziemlich starkem Fieber, Kopf-, Brust- und Unterleibsorgane gleichmässig ergriffen sind.“

dem Jahre 1917 teilt Edelmann (516) zwei Fälle mit, bei denen Magenbeschwerden und Durchfälle bestanden und der Influenzabazillus im Stuhl bakteriologisch nachgewiesen werden konnte¹⁾. Dafür, dass es sich in diesen Fällen um eine echte Influenzaerkrankung gehandelt hat, sprachen nach seiner Meinung zwei Symptome, die er als pathognomonisch für die Influenzainfektion bezeichnet, nämlich Pulsverlangsamung und Druckschmerzhaftigkeit der Trigeminusdruckpunkte. Er hält das Vorhandensein dieser Symptome zur Erkennung der Influenzanatur der Erkrankung der Magen- und Darmaffektion für ebenso massgebend, wie er sich auf sie stützt, um eine Reihe lobärer Pneumonien als echte lobäre Influenzapneumonien zu deuten (hier kommt als drittes charakteristisches Symptom, das die Abgrenzung gegen Lobärpneumonien anderer Herkunft weiterhin ermöglicht, die Bradypnoe hinzu).

Bei gleichzeitig bestehender Influenza des Respirationsapparates kann es wohl auch zum Auftreten von Influenzabazillen im Stuhl durch Verschlucken von bazillenhaltigem Sputum kommen, so dass der in solchen Fällen — übrigens selten — geführte Nachweis für den ursächlichen Zusammenhang mit etwa gleichzeitig bestehenden Magen-Darmerscheinungen nicht ohne weiteres verwertbar ist. Es ist umgekehrt auch bei Bestehen derartiger Symptome der Nachweis eine keineswegs berechnete Forderung zur einwandfreien Sicherung der Diagnose, da wir wissen — und besonders ausdrücklich hat Oeller darauf hingewiesen — dass die katarrhalischen Erscheinungen von seiten des Magens und Darms bei Grippe höchst wahrscheinlich einer reinen Toxinwirkung ihre Entstehung verdankt. Dieser Gesichtspunkt gilt wohl auch für die Schleimhautblutungen, welche — ihrer allgemeinen Beziehung zur Influenzainfektion entsprechend — auch hier als häufigste morphologische Veränderung gelten dürfen. Diese Blutungen verbinden sich oft mit einer beträchtlichen Hyperämie und kommen zuweilen klinisch in Gestalt heftiger blutiger Durchfälle [Lederer (517)] sowie reiner Darmblutungen zum Ausdruck, wie sie z. B. Beckmann (518) dreimal bei Grippekranken auftreten sah. Ganz die gleiche Beobachtung wird aus der Pandemie von 1889 berichtet und Leichtenstern-Sticker machen darauf aufmerksam, dass „diese Art von Darmblutungen mit der Epistaxis, den grippalen Pharynx-, Larynx- und Bronchialblutungen auf gleicher Linie stehen“.

Wir können hier füglich alle mehr subjektiv empfundenen Störungen in Gestalt abnormer Organempfindungen ebenso wie leichte Funktions-

¹⁾ Ein Influenzabazillenbefund im Stuhl wurde auch von Leichtentriff erhoben, was Stolte (517) in einer Diskussionsbemerkung mitteilt.

störungen übergehen, weil ihnen nur klinisches Interesse zukommt. In bezug auf alle Erscheinungen im Sinne eines Darmkatarrhes, muss unter Berücksichtigung jeglicher diagnostischer Möglichkeit erwogen werden, wie weit sie Ausdrucksformen der Grippeinfektion selbst sind, oder ob diese sie nur geweckt hat, oder ob schliesslich gar kein Zusammenhang zwischen beiden Prozessen besteht, so dass wir es mit dem zufälligen Hinzutreten einer zweiten Infektion zu der Influenza, lediglich mit einer Komplikation derselben zu tun haben.

Uhlenhuth und Händel (519) haben an der Ratte in eindrucksvollen Versuchen erwiesen, dass sie einer Infektion mit *B. enteritidis* Gärtner erliegen, wenn ihr Allgemeinzustand (Resistenz) durch irgendwelche Eingriffe herabgesetzt wird, obwohl diese Bakterien sonst ein rein saprophytäres Dasein im Rattendarm zu führen pflegen. In ganz ähnlicher Weise beschrieben Lewy und Schiff (510) plötzliches Auftreten von Virulenz bei einem im allgemeinen als harmlos bezeichneten Paratyphusbazillus vom Typus des *B. suipestifer* bei schweren Erschöpfungszuständen sowie gelegentlich der Grippeepidemie, auch bei schwererer Bakterien- oder Amöbenruhr. Auch konnte Lewy (521) bei Trägern von Bazillen der Typhus- und Ruhrgruppe Infektionen mit diesen niedergehaltenen Bakterien feststellen, wenn andere Darmkrankheiten zum Ausbruch kamen. In letzter Zeit ist das gleichsinnige Verhältnis des *Bacillus suipestifer* zur Schweineseuche viel besprochen worden. Die nämlichen Beziehungen zwischen der Gesamtkonstitution des Individuums und seinem Verhältnis zu weit verbreiteten Saprophyten liegen unseres Erachtens in ausgedehntem Umfange der Häufung paratyphöser und dysenterischer Erkrankungen des Menschen zugrunde, wie sie im Kriege stellenweise in fast pandemischer Ausbreitung zur Beobachtung gelangten.

Sie interferieren nicht allein mit der Grippe in ihrer seuchenhaften Verbreitung; der Umstand häufig genug vorangegangener Darmerkrankungen mit ihren bleibenden funktionellen Motilitäts- und sekretorischen Störungen oder Störungsbereitschaften (die wir alle seit dem Kriege aus eigener Erfahrung kennen) macht uns eine klare Beurteilung entsprechender Störungen bei Influenza unmöglich. In diesem Sinne möchten wir nur auf eine Beobachtung hinweisen die wir an der Feldprosektur des Herrn Professors Dietrich sehr häufig machen konnten, dass nämlich zahlreiche Leichen als Reste oft ambulatorisch erledigter paratyphöser Erkrankungen Pigmentierungen und Narbenbildungen der Lymphknoten des Darmes zeigten.

Merklen hat bereits 1897 darauf hingewiesen, dass die Grippe die Virulenz gewöhnlicher Darmbakterien verstärke und wir sahen, dass Lewy neuerdings eine gleichsinnige Angabe macht. Neben die vieler Orten während des Krieges vorhandene

Erkrankung breiter Bevölkerungskreise an Ruhr und typhusartigen Darmleiden, die sich teils in ausgeprägten Formen, teils als primäre oder sekundäre Latenzzustände im Individuum, das der Grippe unterliegt, vorfinden, tritt nun als entladendes Moment der Umstand, dass gerade die Grippe (wie vielleicht sehr viele erschöpfende Krankheiten) zu einer sehr weitgehenden Resistenzminderung führt. Immerhin darf man auch diesen Umstand nicht überschätzen; denn die in Russland tätigen Pathologen berichten keineswegs über eine auffällige Häufung akuter dysenterischer Veränderungen bei Grippeleichen, obwohl die dort ausserordentliche Verbreitung dieser Krankheit bekannt ist. „Ob die ruhrähnlichen Erkrankungen von der Grippe abhängen, halte ich für sehr fraglich; wenigstens habe ich sie im Osten auch bei anderen Sektionen gesehen, ich fasse sie als sekundäre Veränderung auf“ [Prym (522)]. Die gleiche Feststellung gilt für die typhösen Erkrankungen und die Grippe nach unserer eigenen Erfahrung im Massgebiet, wo der Paratyphus seit Kriegsbeginn ununterbrochen herrschte. Auch dort fehlte ein auffälliges Aufflammen dieser Seuche unter dem Einfluss der Influenzapandemie.

Eingangswurde der Versuche von Fildes und Mac Intosh (523) gedacht, durch Injektion von Filtraten flüssiger Influenzabazillenkulturen bei Versuchstieren pathologische Zustände hervorzurufen, welche solchen entsprechen, wie sie bei dem natürlich ablaufenden Influenzaprozess zur Beobachtung gelangen. Sollten diese Versuche in ihrer Deutung zutreffend sein, so wäre es auch sehr nahegelegt, zu erwägen, wie weit nicht auch durch den Infektionsvorgang mit dem Pfeifferschen Bazillus im Körper des Kranken vom Parasiten stammende oder durch ihn hervorgerufene wirksame abnorme Stoffe für die abnormen Darmprozesse in Betracht zu ziehen sind. Es kommen aber noch verwickeltere Zusammenhänge in Frage. Wir wissen (O'Brien), dass es zahlreiche Bakterien, darunter Bewohner des normalen Darmes, gibt, die imstande sind, aus den gewöhnlichen ungiftigen Eiweissabbauprodukten giftige Amine, wie das Histamin herzustellen, Stoffe, die zu erhöhter Wirksamkeit gelangen können, wenn die schützende Tätigkeit der Leber z. B. als Folge einer toxisch-infektiösen Schädigung versagt. Es ist durch Selbstversuche von Dale und Dixon (1909 Journ. physiol.) für das Tyramin erwiesen, dass es vom Darm aus pharmakologische Wirksamkeit entfaltet (vgl. hierzu Guggenheim: Die biogenen Amine 1920). Diese Fragen sind für die Grippe unseres Wissens nicht untersucht worden.

Die anatomische Beteiligung der Magendarmschleimhaut ist also bei der Grippe weder häufig noch in der Regel schwer. Die Blutungen führen besonders im Magenfundus zuweilen zu hämorrhagischen Erosionen. Möglicherweise wirken hier auch die systematisierten Kapillarschädigungen mit, welche ja auch ihrerseits wohl die Grundlage der Blutungen ausmachen [vgl. Marchand (524)], Glaus und Fritzsche (525). — Prym (526) erwähnt als seltenen Befund akute Gastritis mit Rötung und Schwellung.

Glaus und Fritzsche [vgl. auch Simmonds (527)] sahen einmal eine herdförmige Gastritis necroticans pseudomembranacea. Sie reiht sich den seltenen gleichartigen Erkrankungen

des Osophagus an [Lederer (527a)]. Man trifft bekanntlich diese Gewebserkrankung nur selten, am häufigsten noch bei Rachen-diphtherie. Es handelt sich wohl stets um Infektionen von der Oberfläche der Schleimhaut her, mit abgeschluckten Keimen bei daniederliegender Sekretion — im Gegensatz zu der hämatogenen, abszedierenden oder phlegmonösen Form der Gastritis. Einen ganz ähnlichen Entzündungsprozess, wie den erwähnten des Menschen, sehen wir in Mund, Pharynx und Magen bei Schweine- und Rinderpest, sowie bei den durch den Nekrosebazillus hervorgerufenen Erkrankungen. Hier bestehen unzweifelhaft zum Teil wichtige Parallelen zu der menschlichen Influenza, die noch dringend genauer Analyse bedürfen.

Zuweilen sieht man im Darmkanal nur einfache Hyperämie [Fischer (528)]. Sie kann sich zu katarrhalischen Zuständen steigern und in der Tat berichten Borst (529) und Miloslavich (530) über einige Beobachtungen akuter Gastroenteritis bei Grippekranken. Follikelschwellungen, auf die Lubarsch (531) aufmerksam macht, werden bereits von Biermer [1875 (532)] erwähnt: „Anschwellung der Peyer-schen und Brunnerschen Follikel, sowie dysenterische Veränderungen, die letzteren können nur als fremdartige Komplikationen gedeutet werden.“ Zuelzer (533) erwähnt nur das Vorkommen dysenterischer membranartiger flacher Schorfe im untersten Dünndarm. Ganz vereinzelt derartige Beobachtungen aus der Pandemie von 1918 liegen u. a. von Jaffé (534), Miloslavich, Meyer und Bernhardt (535) vor, z. T. den Dünndarm, z. T. den Dickdarm betreffend. Marchand (536) sah in einzelnen Fällen starke ödematöse Schwellung der Dickdarmschleimhaut, verbunden mit auch von Lubarsch, Miloslavich u. a. hervor-gehobenem dünnflüssigem Darminhalt.

Die Beobachtung von Meyer und Bernhardt betrifft eine nach ihrer Meinung durch Streptokokken bedingte akute hämorrhagische Entzündung des Dickdarms. An der Leiche fanden sich sonst infizierte Herzthromben sowie ein Empyem. „Die gesamte Schleimhaut des Dickdarms ist dunkelrot gefärbt, stark ödematös geschwollen und weist vielfach kleieartige grauweisse Belege auf. Die Veränderungen hatten demnach sehr viel Ähnlichkeit mit einer akuten Dysenterie, auffallend war nur das Fehlen einer eigentlichen hämorrhagischen Infarzierung und tiefer greifender Nekrosen.“ Kulturell fanden sich „neben Koli- und anderen Kolonien massenhaft Diplo-Streptokokkenkolonien“. Ist es demgegenüber nötig, darauf hinzuweisen, dass im Darm, Mund und in der Scheide regelmässig Streptokokken vorkommen, die von dem Laktikus (der sich von dem Pneumokokkus nicht scharf abgrenzen lässt) nicht zu unterscheiden sind (Kruse)? Daher scheint uns die Angabe von Bernhardt nicht ohne weiteres ätiologisch verwertbar, entspricht doch der geschilderte Zustand durchaus einer typischen bazillären Ruhr. Wir haben an zahlreichen Einzelbeobachtungen im Felde gesehen, dass sie durchaus ohne tiefe greifende Nekrosen verlaufen kann. Aschoff redet von Colitis dysenterica pseudomembranosa Purulenta gegenüber der Nekrotikans. Ferner müssen wir hervorheben, dass wir an der Feldprosektur des Herrn Professor Dietrich bei den zahlreichen Fällen von Sepsis aus verschiedenster Ursache eine septische Diphtherie des Darmes durchaus vermisst haben. Pseudomembranöse Prozesse

waren stets auf gleichzeitig bestehende oder im geschwächten Körper aufflammende Bazillenruhr zurückzuführen. Als enterale Ausdrucksform der Sepsis fanden sich stets allein metastatisch-embolisch-ulzeröse Prozesse.

In Übereinstimmung mit diesen Erfahrungen des Feldes wies auch das Berliner Material keine schweren Alterationen des Darmes auf, die auf Grippe bezogen werden mussten. Fahr (537) sah einmal bei Grippe eine metastatische Enteritis mit Follikularabszessen.

Die älteren sehr zahlreichen Angaben über akute Gastroenteritis hämorrhagischen Charakters, auch verbunden mit nekrotischen Prozessen, finden wir bei Perez [2. Mit. (538)] zusammengestellt. Gerade wenn wir mit Merklen und Lewy annehmen dürften, dass die Influenza durch Herabsetzen der normalen Resistenz Infektionsbereitschaften zur Entladung bringt, werden wir derartige Alterationen, die jedenfalls in der Pandemie von 1918 trotz ihres Reichstums symbiotisch erregter Veränderungen höchst selten aufgetreten sind, nur als mittelbare Infektionswirkungen ansprechen. Zur völligen Aufklärung wären wohl neue Beobachtungen mit erschöpfender Untersuchungstechnik notwendig.

Auf die Häufigkeit der Kombination von Influenza mit Intestinalerkrankungen bei Kindern weist Mancini (539) hin. Er fand unter 200 Autopsien neben Hyperplasie des lymphatischen Gewebes der ganzen Intestinalschleimhaut nicht selten follikuläre Kolitis mit Ulzerationen. In protrahierten Fällen waren zahlreiche Bezirke einzelner oder konfluierter Ulzerationen mit „diphtheric exsudation“ bedeckt und von beträchtlichem Ödem und entzündlicher Infiltration der Mukosa und Submukosa begleitet.

Auch Knöpfelmacher (540) sah bei Kindern häufig eine Mitbeteiligung des Magen-Darmkanals. Erbrechen war selten; Diarrhöen oft; in einer Reihe von Fällen war die Grippe von schleimig eitrig-blutigen Entleerungen begleitet, welche zur Differentialdiagnose mit Dysenterie Anlass gaben, sich aber im Rahmen der familiären Erkrankung, dann durch das rasche Verschwinden dieser Entleerungen und die gleichzeitige Erkrankung des Respirationstrakts als Grippe leicht erkennen liessen. Fall: ein 10jähriges Kind wurde mit der Diagnose Dysenterie und der Anamnese von schleimig-blutigen Entleerungen eingeliefert. Das Kind war bewusstlos, wies bronchopneumonische Herde auf und hatte in 24 Stunden bloss einmal eine Entleerung, die aus einer mässigen Menge dunklen Blutes bestand. Die Autopsie klärte den Fall als Grippe mit den typischen hämorrhagisch abszedierenden Lungenherden, intensivster Entzündung und Hyperämie des Magendarmtraktes und zahlreichen Schleimhautblutungen auf. Es war also die höchstgradige anatomische Veränderung der Darmschleimhaut infolge der Grippe, welche zur Darmblutung geführt hatte. — Bei einem andern Kinde war mitten im Verlauf der Grippe eine einmalige Darmblutung aufgetreten. Es lag in diesem Falle eine schwere, später tödliche Grippepneumonie vor.

Es sei im Anschluss hieran kurz auf einige Besonderheiten des Verlaufs der Grippe im Kindesalter hingewiesen. Von einigen Autoren wird eine Zunahme der Empfänglichkeit für die Grippeinfektion mit steigendem Alter angenommen [Knöpfelmacher (541), Schultheiss (542), Stolte (543)] und auch der Verlauf der erfolgten Infektion soll im allgemeinen mit steigendem Alter an Schwere zunehmen. Für das Säuglingsalter hat Schultheiss sogar das Bestehen einer relativen Immunität ange-

nommen. „Ab und zu kam es vor, dass ein oder mehrere Glieder einer Familie an Grippe erkrankt waren, ohne dass der Säugling irgendwelche Zeichen einer Erkrankung geboten hätte. Die wenigen Säuglinge, die wir wegen „grippalen“ Infektionen zu behandeln Gelegenheit hatten, wiesen ausnahmslos nur leichte Störungen auf. Über geringgradigen Schnupfen, bronchitische Erscheinungen und leichte sekundäre Dyspepsie ging die Erkrankung nie hinaus. Sie entsprachen sowohl in bezug auf ihre Häufigkeit wie auch ihren Erscheinungsformen durchaus dem, was man in früheren Jahren um diese Zeit zu sehen gewohnt war.“ Knöpfelmacher fand die Säuglinge „sowohl in bezug auf die Zahl als auf die Schwere der Erkrankung von der Epidemie bei weitem weniger betroffen.“ Im Karolinen-Kinderspital in Wien erkrankten auf der Säuglingsabteilung, die 25 Kinder verpflegt, in den letzten vier Wochen nur 4 Kinder an Influenza, obwohl Pflegerinnen und Amme Grippe hatten. Dass aber auch gelegentlich der Krankheitsverlauf bei Säuglingen unter ähnlich schweren Erscheinungen wie bei Erwachsenen einhergeht, dass es gelegentlich auch zu „Säuglingsendemien“ kommen kann, geht aus Beobachtungen hervor, wie sie u. a. Reiche (544), Niemann und Foth (545) mitteilen. Letztere beobachteten auf einer Säuglingsabteilung 20 Todesfälle bei 52 an Grippe erkrankten Säuglingen. Die einzelnen Verlaufsformen der kindlichen Influenza scheinen keine wesentlichen Abweichungen gegenüber der der Erwachsenen aufzuweisen. Wie die klinischen zeigen auch die autoptischen Befunde Übereinstimmung (Schultheiss). Knöpfelmacher weist darauf hin, dass es — wie auch sonst so oft bei Kinderpneumonien — bei Influenzapneumonien der Kinder gelegentlich zu partieller Lungenblähung kommt. „Auch die Eigentümlichkeit der Kinder, kein Sputum zu entleeren, zeigt sich hier. Die Herde fließen rasch zusammen und es kommt dann zum Nachweise kompakter Infiltrate, die nicht selten beiderseits auftreten und in Abszedierung übergehen.“ Das häufigere Vorkommen abszedierender Pneumonien im Kindesalter wird auch von Erdheim (546) vermerkt.

Perez (547) hat die Beobachtungen zusammengestellt, welche Teissier, Leichtenstern, Merklen bereits in den neunziger Jahren veranlasst haben, zwischen einer bestehenden oder voraufgegangenen grippalen Infektion und einer **Appendizitis** einen engeren Zusammenhang zu konstruieren, der es gestattet, von „Influenzatyphliden“ zu reden. Schon bei der Besprechung der Pathogenese der Darmveränderungen haben wir im Anschluss an Merklen darauf hingewiesen, dass möglicherweise im Verlaufe der Influenza die Darmbakterien gegenüber ihrem gegenwärtigen Wert virulente Eigenschaften erwürben.

Auch in dieser Pandemie ist von Schmieden (548), Dubs (549) u. a. das gelegentliche Auftreten von Epityphlitis während oder im Gefolge der Grippe hervorgehoben worden. Aber eine weitergehende Klärung der realen Beziehungen liess sich nicht erreichen. Wir können daher leider zunächst weder die Pathogenese der Wurmfortsatzentzündung zur Klärung dieser besonderen Verhältnisse heranziehen, noch umgekehrt; jedenfalls wird sich wohl dies besondere Vorkommen den allgemeinen pathogenetischen Vorstellungen, die wir Aschoff (550) verdanken, gut einordnen lassen. Zu untersuchen wäre vor allem, wie weit sich hier postinfektiöse Innervationsstörungen direkt oder auf dem Umwege der Begünstigung abnormen Darminhaltes an der Entstehung der Entzündung beteiligen, oder aber, ob eine erhebliche Resistenzminderung der Schleimhaut des Epityphlon die führende Rolle spielt. Erwähnt

sei, dass es auch gelegentlich im Verlaufe einer Grippe zu dem Symptomenbild einer Appendizitis kommen kann, ohne dass eine solche vorliegt, **Pseudoappendizitis**. Singer (551) nimmt an, dass diese Erscheinungen, auf deren Vorkommen bei Pleuritis diaphragmatica und Pneumonie des rechten Unterlappens u. a. Volhard hingewiesen hat, durch viszeromotorische und viszerosensorische Reflexe ausgehend von einer entzündlichen Erkrankung oberhalb des Zwerchfells hervorgerufen werden. Auf dieselbe Weise kann bei der Influenza auch Darmverschluss vorgetäuscht werden und zu chirurgischen Eingriffen Veranlassung geben, während tatsächlich reflektorische Kolonspasmus vorliegt. — Über Pseudoappendizitis bei Grippe infolge Neuritis der *M. ileohypogastricus* und *ileoinguinalis* hat Franke (552), wie bereits vorher Picqué und Bazin berichtet.

Die im Verlaufe der Grippe gelegentlich auftretende **Peritonitis** kann nach Schmieden (553) auf zweierlei Weise entstehen; entweder greift ein Pleuraempyem direkt durch das Zwerchfell auf das Bauchfell über oder aber die Peritonitis tritt als selbständige Metastase auf. Koopmann (554) berichtet von einigen Fällen, bei denen die klinische Diagnose die Peritonitis in den Vordergrund stellte und erst die Sektion die Quelle derselben, die Influenzapneumonie aufdeckte. In einem Fall war mikroskopisch deutlich die Wanderung der Infektion durch die Lymphspalten des Zwerchfells zu sehen. In einem anderen Falle lautete die klinische Diagnose „perityphlitischer Abszess mit subphrenischem Abszess“, während die Sektion eine doppelseitige Influenzapneumonie mit eitriger Einschmelzung ergab, von der aus eine Perforation in den subphrenischen Raum erfolgt war; von hier hatte sich die Eiterung bis in die Gegend des *Processus vermiformis* gesenkt; der Wurmfortsatz selbst hingegen wurde unversehrt befunden. In einem dritten Fall wurde eine Peritonitis durch eine fortgeleitete retroperitoneale Eiterung vorgetäuscht. Coenen (555) beschreibt einen Fall, bei dem sich Perikarditis, Empyem und eitrige Peritonitis vereinigten. Auch hier waren die Streptokokken durch das Zwerchfell hindurchgewandert. Die Peritonitis entwickelte sich vom linken Hypochondrium aus. „Der umgekehrte Weg der Pleurainfektionen vom Peritoneum aus ist wegen der Saugwirkung des Pleuraraumes bekanntlich viel häufiger.“

Bei Perez finden sich ältere Beobachtungen über Pseudoperitonitis infolge einer Neuritis der *Nn. ileohypogastricus* und *ileoinguinalis* zusammengestellt. Heitzmann (556) erwähnt eine interessante Beobachtung Mönckebergs. Bei einem Fall von Grippe nach Gasschädigung traten appendizitische Beschwerden auf, so dass zur Operation geschritten wurde. „Nach Spaltung der Faszie entleerte sich geronnenes, zum Teil flüssiges Blut aus dem stark brüchigen rechten

geraden Bauchmuskel. Im Bauch keine Flüssigkeit; Wurmfortsatz unverändert.“ „Die bei der Grippe in den graden Bauchmuskeln häufig beobachtete wachartige Degeneration mit Blutungen in der Muskulatur hatte in diesem Falle wegen der rechtsseitigen Lage der umschriebenen Resistenz und Druckempfindlichkeit, sowie wegen des Fiebers und der Stuhlverhaltung eine schwere Appendizitis vorgetäuscht und die Indikation zur Operation abgegeben.“ Früher bereits haben wir der — unter dem Symptomenbild der Peritonitis auftretenden — lymphangoitischen Periperitonitis (wie wir diesen Prozess nach Analogie des Peripleuritis nennen können) anlässlich der Lymphadenitis infolge der Trachealerkrankungen gedacht.

Das Verhalten der Milz scheint im wesentlichen vom Charakter der Sekundärinfektion abzuhängen und irgendwelcher für die Influenza-infektion charakteristischen Züge zu entbehren. Die Mehrzahl der Untersucher beobachtete daher eine Vergrößerung des Organs in einer hohen Prozentzahl der Fälle [Wegelin (557), Miloslavich (558), Koopmann (559) u. a.]. Dietrich fand schon häufig in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung eine deutliche Milzschwellung, auf 200—300 g, in einem frischen Fall sogar auf 450 g und betont dabei ausdrücklich, dass in diesen Fällen die Ausschliessung der Streptokokkeneinwirkung unmöglich sei. Wegelin stellte in 82% aller Fälle eine Gewichtszunahme der Milz fest (unter Zugrundelegung eines Normalgewichts von 120 g), in den meisten Fällen bestand eine Herabsetzung der Konsistenz und vermehrte Blutfüllung der Pulpa, zuweilen kombiniert mit Blutungen; daneben fiel eine starke Ansammlung von Pulpazellen und Schwellung der Endothelien in den venösen Sinus auf. Glaus und Fritzsche (560) sahen die akuten septischen Milzveränderungen ungefähr in der Hälfte aller Fälle. Gelegentlich konnten sie diffuse Blutungen, und zwar zumeist in die Pulpa, sehr selten auch in die Follikel, beobachten. In den übrigen Fällen fand sich öfters eine starke venöse Hyperämie, bisweilen auch ein „follikulärer Milztumor“. Auf die Häufigkeit der septischen Milzveränderungen weisen ferner Simmonds (561), Goldschmid (562), Gruber und Schädel (563), Oberndorfer (564) hin. Die auffallende Geringfügigkeit der Veränderungen der Milz in sehr vielen Fällen hingegen heben Borst und Miloslavich ausdrücklich hervor; Busse (565) und Hübschmann (566) erhoben sogar zumeist einen negativen oder ganz geringfügigen Befund. In den Abweichungen der Befunde spiegelt sich deutlich die Unterschiedlichkeit des Charakters der Mischinfektion wieder. Auch die Epidemie der Jahre 1889/90 enthält dieselben Widersprüche der verschiedenen Beobachtungen, worauf Leichtenstern

hinweist. Während er, Ribbert und andere Beobachter, die Milz stets vergrössert fanden, konnten Birch-Hirschfeld und Jürgens keine Milzreaktion feststellen.

Kuskow (1895) sagt mit Recht, dass die Verschiedenheit der Angaben schwanke mit der der Bösartigkeit der Epidemie bzw. der einzelnen Fälle. Wenn man von seinen sicher auf Fäulnis zu beziehenden Angaben absieht (Zerfliesslichkeit nach Art einer in Fäulnis übergegangenen Pflaume, schmutzig grauviolette Farbe etc., so hebt er als „reingrippöse“ Charaktere hervor: die Kleinheit der Milz, die fehlende Reaktion der Follikel, die Pulpawucherung. Hier allerdings laufen wieder Kunstprodukte mit unter, auf deren Kennzeichnung wir verzichten können, da wir seine Endarteriitis proliferans in anderem Zusammenhang besprechen.

Dagegen konnten in dieser Pandemie Neuwirth und Weil (568) Follikelnekrosen beobachten, welche denen bei Diphtherie, Sepsis und mannigfachen infektiösen und toxischen Schädigungen [Kuczynski (569)] entsprechen. Im Zentrum der Follikel fanden sich hellere Bezirke, die stark mit Eosin färbbare Massen aufwiesen; es lagern sich grosse protoplasmareiche Zellen von runder oder polygonaler Form zusammen; die bläschenförmigen Kerne sind geschrumpft, stark tingiert, andere in kleine Stücke zersprengt. Die grossen Zellen haben manchmal undeutliche Grenzen, sie fliessen miteinander zusammen und bilden die nekrotische Masse, die nach van Gieson gefärbt, zitronengelb erscheint. Bei Färbungen auf Amyloid und Fibrin bleiben diese Massen ungefärbt.

Beneke (570) sah häufig eine starke Hämosiderose der Milz und Leber. Wir konnten denselben Befund häufig genug erheben.

Prein (571) fand in $\frac{1}{3}$ aller untersuchter Fälle die Milz steril, auch wenn sich im Blute Mikroorganismen nachweisen liessen. Die hohe Vernichtungsfähigkeit der Milz für die verschiedensten Keime können wir auf Grund eigener Untersuchungen, die wir auf Veranlassung von Geheimrat Lubarsch auf eine grosse Zahl nicht an Grippe Verstorbener erstreckt haben, vollauf betätigen. In gleichem Sinne sprechen auch unsere experimentellen Streptokokkenuntersuchungen an der Maus. [Kuczynski und Wolff (572)].

Auch die bei Influenza beobachteten Veränderungen der Leber entbehren jeglicher Besonderheit. In den meisten Fällen fehlen überhaupt nennenswerte Abweichungen vom normalen Verhalten, und es ist Prym (573) durchaus beizupflichten, dass auch die vielgenannte „trübe Schwellung“, diese Begleiterin friedensmässig spät ausgeführter Sektionen mit weitgehender Zerstörung der vitalen Zellphysis, höchst selten angetroffen wird. Immerhin wird sie ausserordentlich oft mit und ohne Organvergrösserung erwähnt. [Borst (574), Busse (575), Erdheim (576), Fischer (577), Gruber und Schädel (578), Glaus und Fritzsche (579), Koopmann (580), Kaiserling (581), Jaffé (582), Simmonds (583), Wegelin (584) u. a.]. Eine Fettleber bei Influenza

wird von Jaffé, Koopmann, Schöppler (585), Wegelin u. a. beschrieben. Glaus und Fritzsche beobachteten sie besonders oft bei Schwangeren, und zwar fanden sich am häufigsten mittelgrosse bis feine häufig im Zentrum der Leberazini gelegenen Fettröpfchen. Miloslavich (586) beobachtete herdförmige Verfettung in 34% aller Fälle; er stellt sie der „fettigen Degeneration“ gegenüber, die er in 10% aller Fälle antraf. Den gelegentlichen Befund von Ikterus teilen u. a. Busse, Oberndorfer, Jaffé, Glaus und Fritzsche, Flusser (587) mit. Flusser berichtet über Ikterus in der Hälfte aller von ihm beobachteten eitrigen Fälle von Influenzapneumonie; derselbe fehlte bei den Fällen mit hämorrhagischen Pneumonien stets. Das Auftreten der Grippe in der Form einer immer tödlichen, septischen Cholämie hält Flusser für die grösste Besonderheit der von ihm beobachteten Epidemie. Nach Glaus und Fritzsche fanden sich in ihren Fällen von Ikterus bloss spärliches Gallenpigment in den Leberzellen, aber nie pericholangitische Infiltrationen oder andere entzündliche Veränderungen, während Prein (587a) in der Hälfte aller seiner Infektionsfälle eine zum Teil beträchtliche Rundzelleninfiltration, in dem die portalen Gefässe begleitenden Bindegewebe, das vielfach deutliche Wucherungserscheinungen unter Beteiligung der Gallenkapillaren zeigte, fand.

Für den makroskopisch oft auffallenden eigentümlichen braunen Farbenton liess sich nach den Untersuchungen von Glaus und Fritzsche kein weiteres Substrat als ab und zu feine Lipofuszingranula im Zentrum der Leberazini nachweisen. — Erwähnt seien schliesslich noch die zentralen Nekrosen, die Glaus und Fritzsche gelegentlich beobachteten.

Auch viele dieser Leberveränderungen entsprechen denjenigen, welche wir bei septischen oder toxisch-marantischen Zuständen überhaupt antreffen. Zum Teil dürfen sie als Ausdruck der allgemeinen schweren Stoffwechselstörung gelten, zum Teil hängen sie aber auch mit den Abwehrleistungen zusammen, die zu einem beträchtlichen Teil an den endothelialen Apparat der Leber gebunden sind und nicht selten zu weiteren Reaktionen im Bindegewebsapparat als Wucherung von adventitiellen und lymphatischen Zellelementen führen. Wenigstens gelang es uns beim Tiere, experimentell gleichsinnige Veränderungen durch überwindbare Bakteriämien auszulösen.

Wenn wir beim Studium der pathologischen Veränderungen im Verlaufe der epidemischen Influenza immer wieder im Zweifel sind, welche pathogenetische Rolle der eigentlichen Influenzabazilleninfektion zukommt und inwieweit die Kokkeninfektion die besondere Reaktion auslöst und unterhält, so gilt dieses Bedenken in besonders hohem Masse

für die **Beteiligung der Nieren am grippösen Prozess**. Es ist nicht weiter verwunderlich, dass eine hochfieberhafte Erkrankung wie die Grippe zu dem ja ganz aspezifischen Bilde albuminöser Trübung und parenchymatöser Schwellung im Gebiete der sezernierenden Rindenabschnitte kommt. Man könnte hier mit Aschoff wohl von „infektiös-toxischer Nephrodystrophie“ reden. Dibbelt (588) u. Fahr (589) haben für die leichtesten Grade dieser Veränderungen Reizzustände, Hypersekretionen verantwortlich gemacht; fortgeschrittenere charakterisieren sich ohne weiteres als degenerativ durch schwere Schädigungen der Zelle, wie Kernpyknose, Buchtung und Karyorhexis, Homogenisierung und starke Eosintönung des Protoplasmas. In mannigfacher Mischung und Ausgestaltung finden wir derartige parenchymatöse Veränderungen (Reaktionen und Alterationen) in der Niere der Influenza-leichen. „Die Nieren waren in vielen Fällen ganz unbeteiligt, in anderen fand sich eine leichte Trübung des Epithels der gewundenen Harnkanälchen, sehr viel seltener war die Degeneration stärker ausgebildet, die Glomeruli erwiesen sich fast immer als unverändert.“ Diese Angabe von Busse (590) entspricht unzweifelhaft den Befunden zahlreicher Beobachter. Aber auch in dieser Hinsicht zeigen sich lokale **Verschiedenheiten**. Wegelin (591) sah nur selten ausgedehnte Verfettungen. Marchand (592) dagegen hebt die ziemlich verbreitete „fettige Entartung der Epithelien der gewundenen Kanälchen“ hervor, ebenso Erdheim (593). Aber diese Unterschiede sind sicher keine wesentlichen und wohl von Zufälligkeiten abhängig. Koopmann (594) fand unter etwa 340 Fällen des Fahr'schen Institutes in Hamburg-Barmbeck 157 mal Nierenveränderungen. „Diese bestanden 111 mal aus einer Trübung des Parenchyms ohne Vergrößerung des Organs. Mikroskopisch wurde in diesen Fällen Eiweissausscheidung in die Kanälchen und Schwellung der Epithelien festgestellt“ (vgl. besonders auch Neuwirth und Weil).

Eitrige Ausscheidungs-nephritiden sind als relativ seltener Befund von Borst (595), Jaffé (596), Meyer und Bernhardt (597), Koopmaan mitgeteilt worden. Sie sind nur der Ausdruck des besonderen septischen Verlaufes der Infektion, auf deren Vorkommen wir bereits im Anschluss an die Lungenveränderungen aufmerksam gemacht haben. Wir selbst (598) haben neuerdings auch auf Grund experimenteller Studien auf die bevorzugte Lokalisation der Streptokokkenmetastasen in der Niere hingewiesen. Der viel grösseren Seltenheit einer Staphylokokkenpyämie bei Grippe entsprechen die seltenen Befunde ihrer Lokalisation in den Nieren. Einer der von Beneke (599) mitgeteilten Fälle schloss sich charakteristischer Weise eine eitrige Lungenvenenthrombose an.

Diese Befunde sind also selten, weder praktisch besonders wichtig noch problematisch. Neben diese Veränderungen treten aber nun weitere, besonders solche an dem Gefäßapparat der Niere, dem glomerulären Filter, die eine zeitlang hinsichtlich ihrer Beziehung zum grippösen Prozess nicht gebührend gewürdigt und in ihrem pathogenetischen Zustandekommen auch jetzt noch nicht ganz aufgeklärt sind.

Über Glomerulonephritis bei Grippe liegen eine Reihe gelegentlicher Befunde vor [Borst (600), Dietrich (601), Erdheim (602), Kaiserling (603), Hübschmann (604), Siegmund (605)]. Dietrich berichtet bereits über 3 frische Glomerulonephritiden, die sich auch klinisch ausgeprägt hatten. „Aber in mehr als einem Drittel der Fälle waren auch ohne beobachtete klinische Symptome die Nieren in Mitleidenschaft gezogen.“ Anscheinend in Übereinstimmung mit seiner Feststellung, dass „diese Veränderungen über einfache febrile Störung der Niere hinausgehen gegen die Anfänge entzündlicher Veränderungen zu“, stehen die Angaben von Marchand (606). „In einzelnen Fällen fand sich auch reichlich Eiweissausscheidung in den Glomerulasschlingen“, doch möchten wir den Zustand für Anfänge von entzündlichen Veränderungen halten.

Das Dietrichsche Material wurde von Kuczynski (607) eingehender untersucht. Er sah in auffälliger Häufung unter 49 Influenza-sektionen einer zeitlich, räumlich und nach dem Material wohl umgrenzten Teilepidemie in 20 Fällen eine entzündliche Nierenschädigung, „die von vorwiegend degenerativen Anfangsstadien ohne scharfe Grenze durch das Weitergreifen alterativ-entzündlicher Prozesse zu den Bildern typischer Glomerulonephritis überleitet“. Je schwerer die Komplikationen waren und je länger sie auf den Körper einwirken konnten, desto häufiger wurden anatomisch nachweisbare Nierenschädigungen angetroffen. Ganz akute Fälle boten also derartige Befunde nicht. „Zieht man nun die relative Seltenheit einer Nephritis in der Klinik der Influenza in Betracht und vergleicht man damit die starke Beteiligung der Nieren in unserm Obduktionsmaterial, so wird man zu der Vermutung geführt, dass die von uns festgestellte Nephritis keine eigentliche Influenzanephritis ist, sondern als Nephritis der an Influenzainfektionen, insbesondere Kokken-Mischinfektionen, Verstorbenen aufzufassen ist.“ Diese Angabe bedarf aber noch einer wesentlichen Ergänzung, um der Pathogenese gerecht zu werden, und zwar der Berücksichtigung der für das Individuum gegebenen „immunbiologischen Situation“.

Die ersten Veränderungen betrafen degenerative Veränderungen der Gefäßschlingen, gepaart mit stärkster Eiweissausschwitzung. Die Leukozytenwerte variierten beträchtlich in den einzelnen Glomeruli

(z. B. 9—27 oder 11—62 Leukozyten). Zuweilen zeigten sich Reihen von Leukozyten in einem Schlingenzug. „Es waren zugleich diejenigen, welche rückgängige Endothelveränderungen vorgeschrittenen Grades erkennen liessen.“ Verfolgt man den Prozess weiter, so sieht man, „wie der alterative Prozess immer mehr an Boden gewinnt, indem er einmal alle Glomeruli ergreift und in diesen immer weitere Schlingenbezirke anatomisch und funktionell ausschaltete. Gleichzeitig verquillt die Kapillarwand, so dass dadurch die Abgrenzung der Schlingen erschwert und oft unmöglich gemacht wird. Der abgestorbene, schon vorher aufgequollene Schlingeninhalte wird vollends verflüssigt, wodurch eine Blähung von Schlingenteilen zustande kommt“. „Jetzt wandern Leukozyten in die nekrotischen Kapillarabschnitte ein, zuerst ganz unregelmässig, so dass die einzelnen Glomeruli ein ganz charakteristisches verschiedenes Bild im Oxydasepräparat darbieten. So verzeichnen wir in den frühesten Stadien Schwankungen von 14—60 oder von 11—80 Leukozyten im Glomerulusquerschnitt. Erst der Nierenquerschnitt der späten Fälle unserer Reihe bietet ein Bild, das in nichts mehr von dem Befunde bei typischen Glomerulonephritiden, insbesondere der Kriegsnephritis, zu unterscheiden ist.“

Als ein Hinweis auf diese Veränderungen wurde ein beträchtliches Anwachsen des Nierenvolums festgestellt. Es beruht auf einer Exsudation in die Glomeruluskapseln und die Harnkanälchen, wobei sich das Exkret unter Weitung des Gangsystems staut. Wenn sich auch nicht unter jeder Schwellniere glomeruläre Alterationen der geschilderten Form in ausgesprochener Ausbildung fanden, so erschien es dennoch als zweckmässig, diese frischesten symptomlosen Stadien der Nierenentzündung als toxische Schwellniere der auch klinisch so zu bezeichnenden Nephritis gegenüberzustellen. Auch Prein (608) gibt an, in über der Hälfte seiner Fälle stark aktiv hyperämisierte Nieren „bei zum Teil erheblicher Vergrösserung des Organs mit praller Kapselspannung“ gesehen zu haben. Seine nähere Schilderung erschöpft histologische Feinheiten nicht, jedoch haben ihm sehr wahrscheinlich ähnliche Frühstadien wie Kuczynski vorgelegen. Wenn auch seine pathogenetischen Vorstellungen nicht befriedigen können, so betont auch er jedoch mit Recht den Zusammenhang der Nephritis und der „Sekundärerreger“.

Die Untersuchungen Kuczynskis wurden durch Fahr (608a) in wertvoller Weise ergänzt. Vielleicht seine, auch in allgemein pathologischer Hinsicht wichtigste Feststellung ist die, „dass bei den in der Heimat beobachteten Influenzafällen erheblichere Nierenveränderungen selten sind im Gegensatz zu den Influenzafällen im Felde, bei denen eine dem Leben im Felde zukommende

besondere Schädlichkeit (Abkühlungen?) offenbar die Disposition zur Glomerulonephritis erhöht, so dass diese Form des Morbus Brightii bei den an Influenza erkrankten Soldaten relativ häufiger gefunden wurde“. Wir brauchen in dieser Hinsicht nur an die 1915/16 in vorher nie geahnter Häufung auftretenden frischen hämorrhagischen Glomerulonephritiden zu erinnern, um in Erweiterung der Worte Fahrs auf die Tatsache hinzuweisen, dass die Bedingungen des Schützengrabenkrieges und, wie wir immer mehr glauben möchten, die vielfachen, an sich banalen Kokkeninfektionen in erster Linie der Haut und der Schleimhäute diese besondere Disposition der Kriegsteilnehmer schafft, auch im Verlaufe der Grippe in sonst abnorm zu nennender Häufung glomeruläre Alterationen zu erleiden. Wir sind zu dieser Anschauung durch ausgedehnte experimentelle Untersuchungen gelangt, deren erste Anfänge in der Festschrift für Lubarsch niedergelegt sind. In Ergänzung der Influenzastudien wurde dort die Streptokokkeninfektion der Maus hinsichtlich der durch sie geschaffenen Nierenläsionen analysiert. Je nach der Aggressivität der Keime beobachtet man alle Übergänge von Abszessbildung über geringfügige, umschriebene Nekrotisierung mit mässiger Bakterienwucherung zu Prozessen, die in bezug auf Schwierigkeit des Erregernachweises, anatomische Entwicklung und Ausgangszustände, grosse Ähnlichkeiten mit menschlichen Nephritiden aufweisen. Die pathogenetische Grundlage dieser Veränderungen stellte eine phagozytotische Aufnahme von Streptokokken durch Endothelzellen dar, „welche höchstwahrscheinlich unter dem Einfluss bakteriotroper Immunstoffe zu einem gewissen Zeitpunkt der Infektion zu derartig stürmischen reaktiven Schwellungen der glomerulären Endothelien führt, dass infolge davon Schlingenteile und ganze Glomeruli von der Zirkulation ausgeschaltet werden“ [Kuczynski (609)]. Die weitere Verfolgung dieser Studien hat das immunbiologische Moment beim Zustandekommen der „glomerulären Reaktion“ (als der Grundlage der sog. Glomerulonephritis) in seiner Bedeutung immer klarer werden lassen.

Wenn Hübschmann (610) neuerdings lokalwirkende Endotoxine („in statu nascendi“) als Ursache dieser krankhaften Veränderung anspricht (wobei er Strepto-, Gono- und Meningokokken im Auge hat), so ist dies nur eine Variation der bereits durch v. Lingelsheim (611) gegebenen Erklärung, wonach die Giftwirkungen dieser Krankheitserreger mittelbare sind und sich aus der Reaktion lebender Zellen und lebender Kokken aufeinander herleiten. Das Problem liegt vielmehr in der zeitlichen Bedingtheit der örtlichen (hier glomerulären) Reaktion (die nach Hübschmann „zuweilen gegebenen besonderen Verhältnisse“), Momente, auf deren Bedeutung wir früher aus-

drücklich hingewiesen haben. Sie findet ihre volle Parallele in der hämorrhagischen Nephritis der „zweiten Krankheit“ beim Scharlach. Wir können hier nicht näher auf die Verhältnisse eingehen, zumal wir in Kürze (im Virchow-Archiv) diese Frage ausführlich behandeln werden. Wir sind aber heute überzeugt, dass auch ein nicht unbeträchtlicher Teil der bei der Influenza beobachteten glomerulären Alterationen auf lokale Wirkungen bei der Sektion nicht mehr nachweisbarer Kokken zurückzuführen sind, so wie wir es im Tierexperiment sahen und wie es auch anscheinend Hübschmanns Vorstellung entspricht. Notwendig ist allerdings diese Beziehung vielleicht nicht, da es möglicherweise auch durch das Übergreifen anderer zellulärer Abwehrreaktionen als der phagozytären zu den besprochenen Alterationen kommen kann. Wir halten jedenfalls die dispositionelle Besonderheit der Nephritis im Rahmen der Influenza fest.

Fahr erkennt die von Kuczynski beschriebenen schleichenden Formen der Glomerulonephritis an. Unter 19 Fällen seines Materiales, die erheblichere Nierenveränderungen darboten, handelte es sich nur 2mal um ausgeprägte Glomerulonephritis, die eine war ganz frisch und liess ganz in Übereinstimmung mit den Beobachtungen Kuczynskis noch eine leukozytäre Ansammlung in den Glomerulusschlingen vermissen. Die Glomerulusschlingen fallen durch ihre Endothelwucherung auf, „Kapselexsudate ebenso wie Leukozytenexsudation sind ganz geringfügig, etwas stärker ist die Exsudation in die Kanälchen, die im übrigen leicht erweitert sind . .“. Es braucht kaum hervorgehoben zu werden, dass neben diesen glomerulären Veränderungen regelmässig, wie dies Aschoff schon vor langem betont hat, tubuläre Reizungen und Schädigungen bekannten Charakters herlaufen. Die Schädigung der Tubuli, die sog. Influenzanephrose, ist von klinischer Seite hervorgehoben worden [z. B. Klemperer (611a)]. Fahr beschreibt einen derartigen Fall schwerer rein tubulärer Alteration anatomisch. Klinisch zeigten sich stärkste Albuminurie, Zylindrurie, keine Ödeme. Es bestand starke Schwellung der Epithelien an den Hauptstücken mit ausgedehnten Verfettungen, stellenweise auch tropfige Degeneration, Zylinder. Wir haben ähnliche Befunde mehrfach erhoben. Weiterhin sah Fahr in 6 Fällen typische interstitielle Herdnephritis, der klinisch nur geringfügige Albuminurie, Zylindrurie, zuweilen unbedeutende Hämaturie entsprach, fünf weitere Beobachtungen betrafen bakteriell bedingte Ausscheidungsnephritiden, vier eitriger, eine nichteitriger Natur. Dreimal sah er die von Aschoff beschriebene Nephritis serosa exsudativa, die nach ihm auch zweckmässig als entzündliches Nierenödem zu kennzeichnen wäre. Auch diese Nieren waren

makroskopisch geschwollen, die Interstitien lympho- und leukozytär durchsetzt. In Kapseln und Kanälchen zeigte sich starke seröse Exsudation. Die Glomeruli waren nicht oder nur geringfügig (Schlingenverklumpung, ev. Kernvermehrung) beteiligt. „Klinisch fanden sich in diesem Falle im Urin Erythrozyten, Leukozyten und Zylinder, während die beiden anderen nur eine leichte Albuminurie aufwiesen.“ Mit Aschoff betont Fahr die nahe Verwandtschaft dieser Fälle mit der eitrigen Ausscheidungsnephritis. Es scheint uns unzweifelhaft, dass auch hier im wesentlichen Unterschiede teils quantitativer Natur (Dichte der Keimaussaat, Grad der aus anderen Gründen abzuleitenden allgemeinen und örtlichen Schädigung), teils solche der Resistenz für das jeweilige pathologisch-anatomische Produkt massgebend sind. Wir haben im Anschluss an Mac Callum eine ähnliche Betrachtung für die verschiedenen durch Streptokokken hervorgerufenen Lungenprozesse (mehr „erysipelatös“-lymphatisch-interstitielle oder mehr lobulär exsudative) anstellen können. Dieses heute noch nicht genügend gewürdigte Phänomen einer sehr weitgehenden Beteiligung der individuellen Resistenzverhältnisse an Form und Ausgang eines Infektionsprozesses ist vor allem von Lubarsch frühzeitig, besonders in seinem Streptokokkenreferat (1897) (612), gegenüber den Anschauungen der Kochschen Schule hervorgehoben worden. Wir haben ihre Bedeutung im Rahmen der Influenza immer wieder gesehen.

Fahr hat vorgeschlagen, die von Kuczynski als „toxische Schwellniere“ gekennzeichneten Nierenveränderungen eher exsudative oder serös-exsudative Glomerulonephritis zu nennen und sie als atypische Form der typischen gegenüberzustellen, „die von vornherein ganz diffus und proliferierend ist und bei der die Exsudation von vornherein ausgesprochen zellulären Charakter trägt“. Wir sind nicht imstande, uns diesem Vorschlag anzuschließen; denn 1. umfasst die Schwellniere als rein diagnostischer phänomenalistischer Begriff dem Grade nach verschiedene, allerdings wohl in einheitlicher Entwicklungsrichtung liegende Zustände. Für die unentwickelten Stadien möchten wir uns scheuen, bereits von „exsudativer Entzündung“ zu reden. Wir haben darauf hingewiesen, dass hier das Moment der Hypersekretion und der Exkretstauung in Frage kommt. Dabei ist natürlich zuzugeben und bereits in der Arbeit von Kuczynski hervorgehoben, dass die Alteration unmerklich in entzündliche Vorgänge ausgeprägten Charakters übergehen können. Dann möchten wir aber 2. die Bezeichnung einer serös-exsudativen Glomerulonephritis nicht für besonders glücklich halten. Hier kommt weniger die nicht allzu fern liegende Verwechslung mit der zuvor erwähnten serös-exsudativen Nephritis Aschoffs in Betracht, als vielmehr die Überzeugung, dass es

nicht angeht, die im Verlaufe tödlicher Infektionen auftretenden Nephritiden von scheinbar selbständige Krankheiten darstellenden Glomerulonephritiden zu trennen. Einmal sehen wir bei der Influenza, dass die letzten Glieder der durch die Nierenbefunde dargestellten Reihe sich in nichts von den „typischen“ Glomerulonephritiden unterscheiden. Umgekehrt machen es klinische Studien an der als „typisch“ anerkannten postskarlatinösen hämorrhagischen Nephritis wahrscheinlich, dass auch dort von einem von vornherein ganz diffusen und proliferierenden Charakter der Affektion keine Rede sein kann [vergl. hierzu Escherich und Schick (613)]. Wichtig ist und für die Auffassung der grippösen Nierenalterationen wegweisend, dass sie selbst nicht den Tod herbeiführen, sondern dass die Kranken ausnahmslos in erster Linie der Influenza erliegen. Gerade dieser Umstand verhindert es unseres Erachtens, ähnliche Erfahrungen über den Ablauf anderer Nephritiden zu machen, da sie klinisch die Krankheit beherrschen — wenn auch vielleicht nicht allein ausmachen —, so dass der Kranke ihnen erliegt oder gesundet. Hieraus folgt, dass wir nur bestimmte vorgeschrittene Stadien zu Gesicht bekommen. Die Verhältnisse bei der genuinen Pneumonie verdienen in dieser Hinsicht ernstere Beachtung.

Während unzweifelhaft die zur Eiweissabsonderung führenden Phänomene sowohl hinsichtlich der Irritation wie Degeneration die grösste Ähnlichkeit mit katarrhalischen Schleimhautaffektionen aufweisen, stellt die Blutung bei der Glomerulonephritis eine Erscheinung dar, die derjenigen im Umkreis verstopfter Gefässbezirke durchaus entspricht. Da aber das katarrhalische Symptom bei keiner, das hämorrhagische selten bei einer Nierenentzündung fehlt, kann man keine dieser Erscheinungen zu einer wesentlichen und erschöpfenden Charakterisierung bestimmter Formen verwenden.

Dünner und Pupko (615) haben aus der Klinik von Klemperer Nephritiden beobachtet, „die ganz unter dem Bilde der Kriegsnephritis verliefen“, und durch Anamnese und klinisches Verhalten (Widal, Bradykardie) sich als Influenzanephritiden erwiesen. Besonders wichtig sind einige weitere klinische Angaben, weil sie uns über die Verbreitung nephritischer Prozesse bei der Grippe nähere Aufklärung verschaffen.

Abgesehen von Knacks (616) früher Mitteilung, der an etwa einem Zehntel seiner Kranken Urinbefunde erhob, die er auf leichte herdförmige Glomerulonephritiden zurückführt, liegen Angaben von Schemensky (617) und Reiche (618) vor.

Zur Beurteilung dieser mikroskopischen Befunde und zu ihrer diagnostischen Wertung ist es nötig zu wissen, dass die sehr häufigen kleinen Blutungen in die Nierenbecken oder Blasenschleimhaut zu einer (allerdings wohl sehr geringfügigen!) Erythrozyturie

führen können. Die Tabellen der Autoren sind recht lehrreich. Die von Schemensky untersuchten Fälle zeigten:

Urinsediment	Zahl der Fälle	Davon Albumen positiv	Diagnose
1. a) Massenhaft granulierte und hyaline Zylinder, reichlich rote und weisse Blutkörperchen .	2	2	} Diffuse bzw. herdförmige Glomerulonephritis
b) Reichlich granulierte und hyaline Zylinder, wenig rote und weisse Blutkörperchen .	3	1	
c) Wenig granulierte Zylinder, wenig rote und weisse Blutkörperchen	12	4	
2. a) Zahlreich rote und weisse Blutkörperchen	4	—	
b) Wenig rote und weisse Blutkörperchen .	49	4	
c) Reichlich weisse, wenig rote Blutkörperchen	1	—	} Blutung der Harnwege
3. Rote Blutkörperchen	4	—	
4. Weisse Blutkörperchen	13	1	Eitrige Veränderung d. Harnwege
5. Weisse Blutkörperchen und Nasenepithelien.	1	—	Blasenreizung
6. Normaler Befund	14	3 (febril)	—

In ganz ähnlicher Weise fand Reiche in der Pandemie von 1918/19 unter 225 Grippepneumonien 16 mal nephritische Reizung, 59 mal nephrotische Veränderungen, 5 mal Blutungen in die Harnwege, 117 mal eine entzündliche Reizung der Harnwege, wobei 3 mal Kolibazillen im Urin nachweisbar waren. Bei der Epidemie von 1920 war die alterative Beteiligung der Niere weniger ausgesprochen.

Leider liegen klinische Angaben über systematische bakteriokulturelle Urinuntersuchungen namentlich hinsichtlich der positiven entzündlichen Befunde überhaupt nicht vor.

Joachim (619) fasst seine Beobachtungen über Grippe und Nierenentzündung dahin zusammen, dass fast sämtliche Nierenkranke, die einer Grippe unterlagen, Rezidive ihres Nierenleidens mit Vermehrung des Eiweissgehaltes des Urins und sehr reichlichen stark hämorrhagischen Sediment bekamen. Oft fiel sein Reichtum an Nierenepithelien und an körnigem Hämoglobin auf. Diese Rückfälle klangen im allgemeinen rasch ab. Auch die Nierenerkrankungen bei vorher nierengesunden Personen nahmen in den meisten Fällen einen leichten Verlauf. Diese Feststellung dürfte von allgemeinerer Gültigkeit für die nephritischen Ausdrucksformen der pandemischen Grippe sein. Wir sehen hier keinen wesentlichen Unterschied gegenüber Nephritiden scheinbar anderer Ätiologie, wie der sogen. Kriegsnephritis und anderen diffusen Nephritiden. Das unterscheidende Moment scheint uns in der im Falle der

Grippe zeitlich eng umgrenzten infektiösen Ursache gegeben zu sein — *cessante causa cessat effectus* —, während diese sonst oft „kryptogenetische“ Infektionsquelle, die in den meisten Fällen eine Kokkeninfektion darstellt, sich über längere Zeiträume erstreckt, so dass der bei der Grippe in einem grossen Schub sich abspielende Prozess hier sich immer wieder erneut.

Die bei der Influenzainfektion angetroffenen Veränderungen der **Nebennieren** bestehen im wesentlichen in Lipoidschwund einerseits und in Blutungen andererseits. Der von Dietrich (620) besonders betonte und sehr häufig beobachtete Lipoidschwund, der u. a. von Borst (621), Siegmund (622), Glaus und Fritzsche (623) und Oberndorfer (624) bestätigt worden ist, entspricht mit den anderen von Dietrich hervorgehobenen Kennzeichen — wabige Degeneration, Zerfall der Rindenzellen — den bei schweren septisch-toxischen Erkrankungen üblichen Nebennierendegenerationen. Dietrich, Borst (625) erhob diesen Befund in 60 von 133 untersuchten Fällen, Jaffé (626) fand in 45% der Fälle keine, in 39% geringe und in 16% deutliche Lipoidverarmung. Miloslavich (627) stellte hingegen nur selten eine Veränderung des Organs fest, Marchand (628) fand keine Veränderung an den Nebennieren. Zum Verständnis dieser Abweichungen braucht nicht nur auf epidemiologische Unterschiedlichkeiten der Seuche zurückgegriffen werden, sondern man muss auch bedenken, wie sehr gerade die makroskopische Beurteilung der Fettverhältnisse der Nebenniere durch den Zustand der Leiche beeinflusst wird und dass zuverlässige Angaben nur bei kurzer Zeit nach dem Tode erfolgender Sektion zu erwarten sind. Blutungen im Mark wurden von Glaus und Fritzsche in 2 Fällen beobachtet, ebenso häufig auch von Dietrich, 4 mal von Koopmann (629), ferner von Beneke (630) u. a. Busse (631) stellte Nebennierenhyperämie mit gelegentlichen Blutungen fest, sowie auch Thrombosen in und um die Nebennieren herum. Schmorl (632) fand mehrfach Blutungen in der Nebennierenrinde. In 2 Fällen war es zur vollständigen hämorrhagischen Infarzierung beider Nebennieren (Nekrose der Rinde und des Marks ohne Thrombenbildung in den Gefässen) gekommen. Da der Tod in beiden Fällen plötzlich unter dem Zeichen der Herzschwäche eingetreten war, nimmt Schmorl an, dass der plötzliche Ausfall beider Nebennieren zum plötzlichen Versagen des Kreislaufs geführt hat. Es liegt nahe, hier an die Beziehungen zwischen Nebennierenveränderungen und Zirkulationsstörungen, speziell Tonuslähmung zu denken, wie sie neuerdings wieder Friedemann (633) für die Diphtherie zur Diskussion gestellt hat. — Von Dietrich (634) wird die Frage aufgeworfen, ob die Veränderungen der Nebennieren im Zusammenhang mit den toxischen Allgemeinerscheinungen stehen

könnten, besonders mit der oft mit den sonstigen klinischen Erscheinungen im Widerspruch stehenden Abgeschlagenheit, von der sich auch leichter Kranke nur schwer erholen können.

Einer Beteiligung des **männlichen Geschlechtsapparates** bei der Influenza wird nur ganz gelegentlich Erwähnung getan. So beobachtete Bugbee (635) 4 mal Prostataabszesse, 6 mal Epididymitis und einmal Samenblasenentzündung. Dass sich mitunter in der Prostata Influenzabazillen befinden können, zeigen die Untersuchungen Messerschmidts (636), dem die Kultur aus dem Prostatasekret gelang.

Eine Beteiligung der **weiblichen Genitalien** kann für die anatomische Betrachtung durch das von Busse (637) besonders häufig beobachtete Vorkommen hämorrhagischer Infiltrationen des Endometriums, das zusammen mit Blutgerinnseln im Cavum uteri auf eine Art Menstruationsblutung hindeutete, in Erscheinung treten. Der von Askanazy (638) beschriebenen Blutungen im Eierstock ist schon gedacht worden. — Goldschmid (639) teilt 3 Fälle von eitriger Endometritis bei Grippe mit. — Franz (640) stellte bei 46 von 123 an Influenza erkrankten Frauen Schädigungen des Genitalapparates fest: Bei 30 Frauen nahmen die Blutungen zu in Form von Menorrhagien; Patientinnen mit Amenorrhoe bekamen Blutungen vor, während oder nach der Regel. Nur in 2 Fällen hatte die Blutung den Charakter der gewöhnlichen Menstruation. Sonst dauerte sie länger und war reichlicher. Gelegentlich kam die Periode einige Tage zu früh oder zu spät oder blieb ganz aus. Die Blutungen oder Unregelmässigkeiten der Periode standen in keiner Beziehung zur Schwere der Fälle. Im übrigen sei auf die klinischen Darstellungen von Esch (641) und von v. Baer (642) verwiesen.

Die bei der Grippe beobachteten Veränderungen der **Muskulatur** bestehen im wesentlichen in Zerreibungen, Blutungen und Degenerationen und finden sich besonders im Musculus rectus abdominis. Während dieser Epidemie hat als erster Oberndorfer die Aufmerksamkeit auf diese Zustände gelenkt, er beobachtete 5 mal wachsartige Degeneration im unteren Abschnitt der geraden Bauchmuskeln, 2 mal in der Halsmuskulatur sowie in 3 Fällen ausgedehnte Blutungen. Oberndorfer (643) sah Muskelveränderungen in $\frac{1}{3}$ aller Fälle, Schmincke (644) in $\frac{2}{3}$, Busse (645), Siegmund (646), Marchand (647) sehr häufig und auch die anderen Beschreiber der Pandemie erwähnen sie zumeist. Die Blutungen können unter Umständen sehr beträchtlich werden, wie z. B. in einem Falle Wiesners (648), in dem es zu einer völligen Durchwühlung der Brust- und Bauchmuskulatur kam; sie können zu eigentlichen Hämatomen mit 100—200 ccm flüssigen und geronnenen Blutes führen [Hedinger (649) u. a.]; sie können für sich

auftreten oder sich auch mit Zenkerschen Nekrosen kombinieren, und andererseits können die Nekrosen für sich allein auftreten. — Glaus und Fritzsche (649a) fanden mikroskopisch die Muskelfasern homogen gequollen und ohne Querstreifung: die Sarkolemmkerne waren zum Teil ebenfalls nekrotisch, zum Teil befanden sie sich in exzessiver Wucherung, wobei reichlich Riesenzellen auftraten. In einzelnen Fällen liessen sich im Schnitt mit der Gram-Weigertschen Bakterienfärbung Gram-positive Diplo-Streptokokken nachweisen. Wir glauben nicht, dass dieser gelegentliche Bakterienbefund mit den bisher genannten Veränderungen in ätiologische Beziehung zu setzen ist, sondern möchten annehmen, dass es sich hier um eine spätere Ansiedlung an den durch andere Ursachen geschädigten Stellen handelt, die dann unter Umständen im weiteren Verlauf zur Vereiterung, zur Abszessbildung in der Muskulatur, die verschiedentlich besonders von chirurgischer Seite erwähnt wird, führen kann.

Nach den Beobachtungen Hedingers, Schmorls, Oberndorfers u. a. sind besonders die unteren Teile der geraden Bauchmuskeln von diesen Veränderungen befallen; wir selbst sahen sie sehr häufig dicht über dem Beckenansatz dieser Muskeln. Aber sie finden sich auch in den oberen Abschnitten der Rekti. Beneke (649b) knüpft hieran die Mutmassung, ob vielleicht die Nähe der Lungen von direktem Einfluss auf die Veränderungen sein könnte. — Glaus und Fritzsche sahen derartige Veränderungen noch gelegentlich im *M. pectoralis* sowie im Herzmuskel, Schmorl in der Halsmuskulatur, Wegelin in den Brustmuskeln und im Zwerchfell, Marchand und Schmorl ebenfalls im Zwerchfell.

Es genügt der Hinweis auf die entsprechenden Muskelveränderungen bei einer Reihe anderer Infektionskrankheiten, z. B. beim Typhus, Tetanus, bei der Weilschen Krankheit, um auch diesen Veränderungen den Charakter als spezifischer Influenzaveränderungen absprechen zu können. Auch der Befund an der Muskulatur ist nur im Rahmen des Gesamtbildes für die Influenza pathognostisch verwertbar. Bezüglich der unterschiedlichen Lokalisationen — so werden bei der Weilschen Krankheit ebenso wie bei der Cholera die Wadenmuskeln bevorzugt — spielen im einzelnen noch nicht ganz übersehbare Verhältnisse mit; zum Teil hängt dies wahrscheinlich mit einer erhöhten Inanspruchnahme der betreffenden Muskelgruppen, z. B. Husten und durch örtliche Krampfzustände zusammen. Am eindruckvollsten äussert sich die mechanische Einwirkung in den oft umfangreichen Muskelzerreissungen, diese sind aber nur so zu verstehen, dass bereits toxisch geschädigte Muskelfasern der Gewalteinwirkung ausgesetzt waren, der normale Muskeln wahrscheinlich widerstanden hätten. Wir können nicht umhin, eine allgemeine

toxische Schädigung vorauszusetzen, die nicht nur an den Gefässwänden angreift und zu den Blutungen Veranlassung gibt, sondern auch die Muskelfasern selbst befällt. Wie ist aber eine solche Schädigung der Muskulatur zu erklären? Den sehr kurzen Ausführungen Askana zys kann man entnehmen, dass er die frischen oder schon in Regeneration begriffenen Zenkerschen Degenerationen als Folgezustände von Ekchymosierungen auffassen möchte, so wie diese im Gehirn funktionelle Störungen, im Magendarm Erosionen schaffen usw. Siegmund (650) und im Anschluss an ihn Koopmann (651) verweisen auf die Thrombosen kleiner Muskelgefässe. Aber schon die in den Rumpfmuskeln gewährleistete Art der Blutversorgung der einzelnen Muskelfasern scheint uns eher eine Umkehr des hier angenommenen Kausalitätsverhältnisses nahezulegen. Beneke (651a) schliesslich knüpft in naheliegender Gedankenverbindung an seine älteren Untersuchungen (Beneke und Steinschneider (652) an, wonach beim anaphylaktischen Shock sich schollig-glasige Veränderungen der Muskulatur des Stammes, des Herzens und Zwerchfells vorfinden, die man als eine Verankerung des Anaphylatoxins im Muskeleiweiss gedeutet hat. Nach den Untersuchungen von Wells (653) und Löwit (654) muss diese Auffassung geändert werden. „Es muss vielmehr als wahrscheinlich bezeichnet werden, dass die genannten Schädigungen der Muskulatur nur mittelbar mit der anaphylaktischen Vergiftung zusammenhängen, und nur der Ausdruck eines intensiven Stoffumsatzes in der Muskulatur infolge der im anaphylaktischen Shock beim Meerschweinchen stets eintretenden Asphyxie mit folgenden Muskelkrämpfen und der sich dabei bildenden schädigenden Substanzen im Muskel (Milchsäure) sind.“ Löwit-Bayer (655) verweisen auf die Untersuchungen Bechers (656), wonach gerade die quer gestreifte Muskulatur den Hauptstapelplatz für Eiweiss-schlacken abgibt (S. 504).

Wir möchten annehmen, dass sich aus diesen schönen Ausführungen Löwits ohne weiteres die Nutzenanwendung für das pathogenetische Verständnis der fraglichen Veränderungen bei Grippeleichen ergibt. Die ausführlich besprochene „innere und äussere“ Erstickung, der durch die Grippetoxikose pathologisch gestaltete Eiweisszerfall und vielleicht dazu die Beanspruchung des Rektus und Zwerchfells, sowie der Halsmuskulatur durch die pneumonischen Zustände erklären im Sinne der angeführten Experimente zur Genüge die gefundenen Veränderungen.

Für den Umstand, dass bei Weilscher Krankheit und Grippe die Muskelnekrosen sich meist mit Blutungen vereinigen (im Gegensatz zu dem Verhalten bei Abdominaltyphus) ist beim infektiösen Ikterus die

Cholämie, bei Grippe die durch seinen Erreger geschaffene Blutungsneigung verantwortlich zu machen.

Oberndorfer (657) weist noch darauf hin, dass die Gesamtmuskulatur der Grippeleichen oft sehr trocken ist und dunkelbraunrot aussieht.

In der klinischen Literatur findet als seltene Komplikation der Influenza die Influenzamyositis auch in dieser Pandemie gelegentlich Erwähnung. Sie tritt nach Vorpahl (658) mit hohem Fieber während oder nach der Influenza auf und ist durch schmerzhafte Schwellung der Muskeln und der Haut charakterisiert. Der Verlauf ist chronisch, doch ist die Prognose günstig. Die Erkrankung ist selten und nach Vorpahls Erfahrungen nur in der epidemischen Welle des Jahres 1918 zur Beobachtung gekommen. Die sehr häufig bei der Influenza beobachtete Myalgie sieht Vorpahl als eine milde Form der Influenzamyositis an. Weitere klinische Mitteilungen hierüber liegen von Burger (659), Hildebrandt (660) und Meissner (661) vor.

Es ist immerhin möglich und bedarf weiterer Untersuchung, wie weit hier etwa eine interstitielle Myositis infolge der in den befallenen Muskeln stattfindenden Abwehr der bei Grippe häufigen und auch in das Blut übertretenden „grünwachsenden“ Kokken vorliegt, ein Prozess, der mit hohem Rechte den Namen eines „Muskelrheumatismus“ verdienen und eine mildere Form der von Landsteiner beschriebenen akuten Myositis durch Strepto-Pneumokokken darstellen würde. Jedenfalls legen eigene experimentelle Beobachtungen die Annahme nahe, dass derartige Reaktionen auf entsprechende Bakteriämien einsetzen.

Klinisch stellten Ghedini und Fedeli (662) bei den meisten Influenzafällen Herabsetzung der Muskelkraft und -tonus und bei elektrischer Prüfung eine myasthenische Reaktion fest. Die Forscher geben an, in ähnlicher Weise beim Kaninchen experimentell eine Herabsetzung der muskulären Erregbarkeit durch Influenzabazillentoxine erreicht zu haben.

Die Veränderungen der **Haut** bei der Influenza beschränken sich im wesentlichen — abgesehen vom Ikterus — auf das Auftreten von Blutungen, Exanthem und Herpes labialis. Die Blutungen der Kutis und Subkutis sind verhältnismässig selten, jedenfalls viel seltener als die der serösen Schleimhäute und bleiben im allgemeinen klein. Dass sie aber auch gelegentlich eine erhebliche Grösse annehmen können, zeigt eine Mitteilung von Geymüller (663), der eine subkutane Blutung in der Ausdehnung eines Handtellers im Epigastrium zu beiden Seiten der Linea alba beobachtete; die geschädigte Hautpartie verfiel der Nekrobiose und wurde nach und nach abgestossen. Es ist nicht von der Hand zu weisen, dass die Blutungen in einer Reihe von Fällen ebenso wie auch das Exanthem als rein septische Prozesse aufzufassen sind, etwa in den Fällen, die Eichhorst (664) beschreibt und geradezu

als Grippesepsis bezeichnet, in denen die Patienten Hautausschläge bekamen, welche von einem Tage zum anderen ihr Aussehen wechselten: heute diffuse Erytheme, morgen Hautblutungen, darnach masern- und urtikariaähnliche Veränderungen, auch papulöse Ausschläge. Wir selbst konnten in einem Fall von ausgesprochener Pneumokokkensepsis nach Grippe bei der mikroskopischen Untersuchung der veränderten Hautpartien einwandfreie Pneumokokkenembolien feststellen. Dass aber das Auftreten der Exantheme keineswegs an die schweren Grippefälle — und dazu gehören doch alle septischen Formen — gebunden ist, sondern auch bei ganz leichten beobachtet wird, betont besonders nachdrücklich Morawetz (665). Er sah ein scharlachartiges Exanthem bereits am ersten oder zweiten Krankheitstage auftreten und entweder rasch binnen 24 Stunden oder allmählich innerhalb einiger Tage abblassen. Er hebt die oft bestehende Schwierigkeit hervor, dies Exanthem von einem echten Scharlachexanthem zu unterscheiden oder in diesen Fällen das Bestehen eines Scharlachs neben der Grippe auszuschliessen. Das Vorkommen dieser Exantheme sowie von roseolaartigen, morbilliformen und urtikariaartigen wird von zahlreichen Autoren beschrieben, so u. a. besonders von Jacob (666), Glaessner (667) und Leimdörfer (668). Dieser Autor setzt Exanthem und Enanthem bei Grippe als Ausdruck einer schweren Gefässschädigung in Parallele zu den entsprechenden Veränderungen bei Fleckfieber, Typhus und Scharlach.

Jedoch scheint uns damit nicht viel gewonnen zu sein, falls wir nicht als *Tertium comparationis* die metastatische Entstehung annehmen wollen, die für Typhus [vgl. E. Fraenkel (669)] und Fleckfieber [Kuczynski (670)] bekannt ist, aber für den Scharlach noch ganz ungeklärt ist. Wir sahen selbst z. B. beim Wolhynischen Fieber skarlatiniforme Ausbrüche, für Chininvergiftungen oder Zustände von Überempfindlichkeit sind ebensolche oder auch masernartige bekannt, es kann daher auch im Falle der Grippe keineswegs in einheitlicher Weise eine bakteriell-embolische Entstehung für diese Hautveränderungen oft sehr flüchtigen Charakters verantwortlich gemacht werden.

Knöpfelmacher (671) sah neben Erythemen, die aus kleinen punktförmigen Einzeleffloreszenzen zusammenflossen, einmal ein grossfleckig gyriertes Erythem, welches er als ein „septisches“ auffasst.

Die mikroskopische Untersuchung der Petechien zeigte Oberndorfer (672) und Hedinger (673) oft kleine Lymphozyteninfiltrate um die erweiterten Gefässe der Kutis. Wir selbst konnten dieselben Befunde erheben.

Herpes labialis sahen wir in Übereinstimmung mit zahlreichen Beobachtern bei unserem Sektionsmaterial gar nicht so selten.

Von gelegentlich mitgeteilten Hautveränderungen sei noch das Quinckesche Ödem genannt, das Sieben (674) im Zusammenhang mit der Grippeinfektion sah. — Hautemphysem im Anschluss an Lungen und Mediastinalemphysem wurde z. B. von Wassermann (675) und Glaus (676) beobachtet.

Ghedini (677), dem wir mehrere klinisch-physiologische Arbeiten über die Wirkungsart der Influenzabazillen verdanken, sah bei Influenzafällen mit positivem Bazillenfund die verschiedenartigsten vasomotorischen Störungen neben en- und exanthematischen Reaktionen wie Dermographismus, Ödeme, Polyurie, Hämaturie, so dass auch dieser Umstand für die angioneurotische Natur der meisten flüchtigen Hautausbrüche bei Grippe zu sprechen scheint.

Ikterus kommt wohl, abgesehen von septisch-cholämischen Zuständen (siehe Leber!), nur bei ausgedehnteren Lappenpneumonien nach dem hier auch sonst massgeblichen Mechanismus zustande und wird im allgemeinen selten beobachtet.

Leichtenstern-Sticker erwähnen, dass in der Pandemie von 1889 die anfängliche Häufigkeit der gleichen für die letzte Epidemie geschilderten scharlach- masern- und urtikariaartigen Ausschläge anfänglich an Denguefieber denken liess. Diese mit Recht angioneurotisch aufgefassten Frühexantheme stellen sie den Spätexanthenen gegenüber, die sie als Serumexantheme nach entsprechender Behandlung erklären. Biermer erwähnt bereits aus der Epidemie von 1743, die gleichfalls (wie die von 1918) zum Teil wenig gutartig war, Purpura und „multae, rubrae, urentes pustulae“.

Von den Anhangsgebilden der Haut hat das Verhalten der Haare insofern Interesse, als ihr Ausfallen als recht häufige Folge einer Grippeinfektion beobachtet wird. Pulay (678) hat sich mit der Pathogenese dieses Vorganges beschäftigt. Nach seiner Ansicht tritt der Haarausfall nur bei Personen mit besonders empfindlichen sympathischen Nervensystem und labilem Gefässsystem auf; er ist aus der allgemeinen Gefässlähmung und Atonie der Vasomotoren bei Grippe zu erklären [s. hierüber auch Galewsky (679)]. Nach Riese (680), der der Sympathikusaffektion bei der Grippe eine besondere Bedeutung zuschreiben möchte, ist „bei der bekannten Bedeutung des Sympathikus für den Haarwuchs“ der Haarausfall der Ausdruck einer „bis zur zeitweiligen partiellen Funktionseinstellung führenden Erschöpfung desselben.“

Das Blutbild bei Grippe ist Gegenstand vielseitiger klinischer Untersuchung gewesen [Arneth (681), Alexander (682), v. Becher (683), Citron (684), Jagić (685), Levy (686), Haase und Wohlrabe (687), Schemensky (688), Schiff und Mátyás (689), Rosenow (690), Harry (691), Alder (692)], die zum Teil zu recht verschiedenen Ergebnissen geführt hat. Die Abweichungen erklären sich nach Harry zum Teil dadurch, dass nicht in allen Fällen ausschliesslich reine Grippefälle berücksichtigt sind, dass auch z. B. andere gleichzeitig bestehende Krankheiten das Blutbild in anderer Richtung verändern können; ferner ist es unbedingt erforderlich, die einzelnen Verlaufsformen und Stadien der Grippe gesondert zu betrachten. Wir können hier auf die

vorliegenden Resultate der verschiedenen Untersucher nicht in allen Einzelheiten getrennt eingehen, weil dies vorwiegend Gebiet der klinischen Forschung ist, sondern wollen uns darauf beschränken, das Blutbild bei Grippe in Ablehnung an die sehr eingehenden, vor allem die zeitlichen Verhältnisse weitgehend berücksichtigenden Untersuchungen von Alder darzustellen, mit deren Ergebnissen im wesentlichen die Mehrzahl der vorliegenden Untersuchungen übereinstimmte. Nach Alder geht bei den leichteren Fällen mit dem Auftreten des Fiebers die absolute Zahl der weissen Blutkörperchen zurück. Die Lymphozyten zeigen am ersten und zweiten Tage die stärkste Minderung und erreichen am vierten Tage wieder normale Werte, worauf eine Lymphozytose folgt. Die Neutrophilen weisen die stärkste Verminderung ungefähr am Entfieberungstage auf, nehmen dann an Zahl wieder zu, bis nach fünf bis acht Tagen Leukozytose eintritt. In den ersten Tagen der Erkrankung machen sich toxische Schädigungen der Blutzellen bemerkbar; die Kerne sind weniger segmentiert, oft stabkernig, die Granulationen intensiv färbbar, das Protoplasma enthält Vakuolen. Nach Überwindung der Leukopenie stellen sich junge Elemente ein, oft sind einzelne Metamyelozyten und reife Myelozyten anzutreffen. Mit Ausnahme von einigen leichten Fällen verschwinden die Eosinophilen fast regelmässig am zweiten Tage aus der Blutbahn und kehren erst mit Temperaturabfall wieder zurück. Die Mastzellen bieten nichts abnormes. Die Monozyten verhalten sich in ihrer Zahl ähnlich wie die Neutrophilen; in der ersten Zeit sind ihre Kerne eigenartig gelappt, nach Überwindung der Infektion sieht man mehr rundkernige, breitleibige junge Zellen. Zur Zeit der Entfieberung treten fast ohne Ausnahme Radkernplasmazellen auf ($\frac{1}{2}$ —5%). — Bei schweren Fällen nimmt mit Auftreten einer Pneumonie die Lymphozytenzahl etwas ab, um unmittelbar darauf wieder anzusteigen. Die übrigen Zellen machen im allgemeinen keine Schwankungen durch, wenn die pneumonische Erkrankung am dritten oder fünften Tage eintritt. Tritt sie später auf, wenn die Hemmung des Knochenmarks schon überwunden ist, so kommt es zu einer Leukozytose, die bei Alders Beobachtungen zwischen 8000 und 25900 schwankte, nach Harry sogar bis 46800 ansteigen kann. Das Knochenmark reagiert auf neue Reize, also je nach dem Grade der Schädigung, in dem es sich befindet.

Stich (693) hat die von Fromme (693 a) im Anschluss an die Mitteilungen von Edelmann, Schlesinger, Kirch u. a. geschilderten **Osteopathien** in einen Zusammenhang mit der Influenzaepidemie bringen wollen, da bereits Franke (693 b) 1895, „also zu einer Zeit, wo die Ernährungsschwierigkeiten in Deutschland nicht jene Rolle spielten, wie heutigen Tages, ganz ähnliche Knochenkrankungen, wenn auch anscheinend nicht in so gehäufte Zahl, veröffentlichen konnte, die er während und nach der grossen Epidemie der Jahre 1889—92 beobachtete und als deren Grundlage er, wie ich glaube, nicht ganz ohne Berechtigung die Influenza ansieht“. Wenn diese Auffassung richtig ist, so kann sie es jedenfalls nur in dem Sinne sein, dass sich in solchen Fällen die schädliche Wirkung der Influenza mit der anderer noch nicht genügend bekannter Faktoren vereinigt hat [vgl. Lubarsch (694)]. Andere Mitteilungen in gleicher Richtung scheinen nicht vorzuliegen.

E. F. Müller (694 a) macht eingehende Angaben über das Verhalten des **Knochenmarkes** bei Grippe. Er sah in 42 Einzelbeobachtungen von Schenkelknochen, die zumeist Grippepatienten zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr betrafen, „in weit mehr als der Hälfte aller Fälle ein Drittel bis über ein Halb der gesamten Markhöhle durch him-

beerfarbenes Mark eingenommen, stets von oben beginnend“. In den unteren Teilen fanden sich bohngrosse, meist randständige Inseln gleicher Beschaffenheit. „Es ist also anzunehmen, dass trotz der bekannten Leukopenie auch bei der Grippe sehr bald neue Blutbildungsstätten im Mark der Röhrenknochen erschlossen werden, die ihrem histologischen Bau nach erfahrungsgemäss auch als funktionsfähig angenommen werden müssen.“

Müller untersuchte zugleich das Knochenmark bakteriologisch, und zwar sowohl oberes und unteres Femurende, sowie 12. Brust- bis 3. Lendenwirbel. Von 71 Untersuchungen gaben 19 Fälle in allen 4 Wirbeln steriles Ergebnis. Unter den anderen waren nicht stets alle Wirbel keimhaltig. Zahlenmässig überwog der *Lanceolatus*, z. T. mit unzähligen Kulturen, daneben fanden sich 4 mal Staphylokokken, 2 mal hämolytische Streptokokken, 1 mal *Micrococcus catarrhalis*, 2 mal Influenzabazillen. In 3 Fällen zeigte das Wirbelmark in Übereinstimmung mit der Lunge Reinkulturen von *Streptococcus mucosus*. 3 weitere Fälle boten dichteste Aussaaten rein hämolytischer Streptokokken.

Im allgemeinen boten die Lungen, die Nasennebenhöhlen und das Gehirn den gleichen bakteriologischen Befund wie das Knochenmark. Es konnte erschlossen werden, dass wie auch beim Gehirn „die auf dem Blutwege in die Wirbel gelangten Keime sich dort länger halten und auch meist in wesentlich grösseren Mengen (und reiner) zum Nachweis kommen.“ Die bakterielle Schädigung mit Bakterienbefund scheint in Wirbel wesentlich häufiger und früher vorzuliegen als im Femurmark, „so dass die Annahme wohl Berechtigung hat, dass auch bei nicht nachweisbarem Keimgehalt im Wirbelmark sehr häufig, vielleicht jedesmal toxische Schädigungen vorliegen, die als Ursache für ein vikariierendes Eintreten neuer Blutbildungsstätten im Femur in Frage kommen.“ Auch 5 jugendliche Personen mit reinem Himbeermark im Knochen zeigten gegenüber zumeist positivem Wirbelbefund steriles Femurmark. Also erscheint bei der Grippe das rote Femurmark der Keimansiedelung weniger günstig als das Wirbelmark. Dies ist auch an der Leiche viel häufiger keimhaltig als das Gehirn (rund 76 gegen 25%). Die grösste antibakterielle Wirkung kommt jedoch dem roten Femurmark zu.

Dieser Umstand kann unseres Erachtens mit der Eigenschaft jungen Markes als jugendlichen Gefässgewebes zusammenhängen, da wir das ganz entsprechende einem bakteriellen Wachstum ungünstige oder, wie wir in diesem Falle sicher sagen können, keimabtötende Vermögen des gereizten Gefässgewebes schon bei der Besprechung der Verhältnisse der Milz gestreift haben. Für Gefässgewebe könnten wir auch „aktives mesenchymatisches Gewebe“ sagen, da die besondere Pathologie der resorptiven Vorgänge uns darüber belehrt, dass unter gewissen Umständen Blutzellen, Endothelien der Lymph- und Blutgefässe, die ihnen genetisch verschwisterten adventitiellen Zellen und zahlreiche wandlungs- und wanderungsfähige Zwischengewebszellen in gleicher

Weise reagieren können und in gleicher Weise die bakterielle Abwehr vermitteln. Wir haben darauf hingewiesen, dass für das Muskelgewebe hier eine Lücke unserer Kenntnisse vorliegt, da möglicherweise den auch subjektiv zum Ausdruck kommenden Reaktionen dieses Gewebes ähnliche Abwehrleistungen gegen Bakterien zugrunde liegen.

Die Veränderungen des Auges bei der Grippe sind von E. Fraenkel (695) einer eingehenden Untersuchung unterzogen worden, und zwar hat er seine besondere Aufmerksamkeit den Erkrankungen des inneren Auges zugewandt. Die Untersuchung der Augen von im ganzen 142 tödlich verlaufenen Grippefällen ergab 36 mal Erkrankungen dieses Augenabschnittes, d. h. in rund 25% aller Fälle. Dieser hohe Prozentsatz der Mitbeteiligung der Augen wird nach Fraenkels Erfahrungen von keiner einzigen anderen akuten Infektionskrankheit unserer Breiten erreicht. Im Vordergrund stehen hämorrhagische Prozesse, die auch an der Tenonschen Kapsel und in den äusseren Schichten der Sklera als meist nicht über papillengrosse Extravasate gelegentlich in Erscheinung treten können (6 Fälle), Blutungen in den Glaskörper wurden im ganzen fünfmal beobachtet, und zwar dreimal ganz rein, d. h. ohne gleichzeitige Veränderungen an den inneren Augenhäuten; sämtliche Fälle betrafen Frauen, der eine Fall eine am 6. Krankheitstage verstorbene 41jährige Patientin; das frische hellrote Blut sass an den hintersten Partien des Glaskörpers, zum Teil der Papille auf. In zwei Fällen waren die Glaskörperblutungen mit hämorrhagischen Zuständen in der Netzhaut vergesellschaftet, und zwar bestand einmal eine stecknadelkopfgrosse Blutung in der Netzhaut, das andere Mal ein Extravasat im Zentrum der Macula lutea bei einer 29jährigen, am 14. Krankheitstage verstorbenen Patientin. Die ausgetretene Blutmenge war durchweg gering, in 4 Fällen war das Blut flüssig, bei dem 5. hatte sich ein sehr zierliches, etwas krauses, orangefarbenes Gerinsel gebildet, das in der Äquatorialgegend lag. Hämorrhagien in der Netzhaut wurden im ganzen 17 mal beobachtet, davon dreimal in der Macula lutea. Die Zahl der Extravasate ist in den einzelnen Fällen sehr wechselnd, ebenso ihre Form. In einem grossen Teil der Fälle liegen sie der Papille benachbart, ungewöhnlich oft auf den Sehnervenkopf übergreifend und so massiv, dass die Papillengrenzen dadurch vollkommen verwischt werden. In einem Fall, bei einem am 4. Krankheitstage verstorbenen Manne sass die frische Blutung mitten im Zentrum der Papille, während die eigentliche Netzhaut vollkommen frei war. „Diese retinalen Extravasate lassen sich am ehesten mit den bei der perniziösen Anämie zu beobachtenden vergleichen, wenn auch nach meinen eigenen, immerhin ziemlich ausgiebigen Erfahrungen weder dabei, noch bei den mit anderen Grundleiden zusammenhängenden Netzhauthämorrhagien eine auch nur

annähernd so häufige Einbeziehung der Papille in den hämorrhagischen Prozess beobachtet wird. Es liegt mir fern, in diesem Befund etwa ein für die bei der Grippe auftretenden Netzhautblutungen spezifisches Vorkommen zu erblicken, aber es schien mir doch zu wichtig auf diese Tatsache hinzuweisen.“

Netzhautblutungen sowie seltner Blutungen im Glaskörper kamen auch bei dem Material von Glaus und Fritzsche (696) und Wegelin (697) zur Beobachtung.

Andersartige Veränderungen treten nach Fraenkels Erfahrungen den Blutungen gegenüber in den Hintergrund. Zweimal fanden sich kleine weissliche, deutlich den innersten Schichten der Netzhaut angehörige Herdchen. Fraenkel fasst sie als umschriebene Retinitis auf, „ohne damit den entzündlichen Charakter des Prozesses ausdrücken zu wollen“ und lässt es unbeantwortet, „ob man es nicht mit rein degenerativen Veränderungen in der Netzhaut zu tun hat“. Jedenfalls zweifelt er nicht an dem Zusammenhang der Herde mit der Grippeerkrankung. Die mikroskopische Untersuchung konnte nicht vorgenommen werden, da das Material zu Demonstrationszwecken erhalten bleiben sollte. — Fraenkel hat ferner in zwei Fällen leichter respiratorischer Grippe Erkrankungen der Aderhaut festgestellt. Es handelte sich beidemal um chorioiditische Prozesse, einmal scharf umgrenzt in Form eines einzigen, rundlichen, atrophischen, durchscheinenden Herdes vom Durchmesser der Papille, das andere Mal in Form zahlreicher bis an die Gegend der Ora serrata heranreichender Herde. Für diese Veränderungen rechnet Fraenkel nur mit der Möglichkeit eines Zusammenhanges mit der Grippe, während er den Beweis für nicht erbracht hält. Dafür spricht nach seiner Meinung der Umstand, dass auch im Anfang der Pandemie (1918) — die Beobachtungen Fraenkels beziehen sich auf das Jahr 1920 — chorioiditische Prozesse von ophthalmologischer Seite beobachtet worden sind. Im Gegensatz dazu erwähnt z. B. Hessberg (698) in seiner Arbeit „Über Augenerkrankungen im Gefolge der Grippeepidemie 1918/19“ keine einzige Aderhautentzündung, benso wie er auch keinerlei hämorrhagische Zustände der Netzhaut auführt.

Von klinischer Seite werden eine Reihe von Augenerkrankungen mit der Grippe in Zusammenhang gebracht; doch wird z. B. von Augstein (699) ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die von ihm im Anschluss an eine Grippe beobachteten Augenerkrankungen nicht irgendwie als typisch anzusehen sind, sondern in derselben Form sich auch an andersartige infektiöse Erkrankungen anschliessen können. Auch konnte der Influenzabazillus in keiner Weise für das Auftreten der Augenerkrankungen verantwortlich gemacht werden. Am häufigsten wurden Konjunktivitis und Blepharitis mit verschiedenstem Bakterienbefund beobachtet. Auffallend war das gehäufte Auftreten des ein- oder doppelseitigen Hordeolums sowie von Lidabszessen. Ferner kamen zahlreiche Fälle von Hornhauterkrankung zur Beobachtung, und zwar Aufflackern alter skrofulöser Prozesse, frische skrofulöse Keratitiden oft schwerster Art, ausserordentlich

oft mit Herpes corneae. Prognostisch ungünstig erwiesen sich Erkrankungen der Uvea, „da bei ihnen die toxische Wirkung offenbar eine viel schwerere war“. Relativ häufig kam es auch zu Drucksteigerungen bei Erkrankungen des vorderen Abschnittes.

Besonders wichtig ist ferner auch die Beteiligung der Augen an den Erkrankungen der Nebenhöhlen sowie an den meningealen und zerebralen Prozessen. Metastatische Eiterungen im Auge beobachteten Löwenstein (700), Samperi (701), Fahr (702) und Gruber u. Schaedel (703). In Anschluss an Grippe wurden Abduzenslähmungen [Pichler (703a), v. Sohlern (704)], Pupillenstörungen [Franke (705), Meyerhof (706)] usw. beobachtet, deren Einzelheiten die fachärztliche Literatur enthält [Wessely (707), Hessberg (708), Zimmermann (709) u. a.].

Den schon eingangs gemachten Ausführungen über die Beteiligung der **Ohren** bei der Influenza ist hier nichts mehr hinzuzufügen.

Schon bei der Besprechung der Pathogenese der Lungenveränderungen wie anlässlich derjenigen peripher neuritischer Erkrankungen des N. octavus und des N. recurrens haben wir das grosse Kapitel **nervöser Veränderungen bei Grippe gestreift**. Kümmel (710) hat Anfang 1919 eine Diskussionsbemerkung mit den Worten eingeleitet: „Während bei der Influenzaepidemie 1889 die Nachkrankheiten hauptsächlich das Nervensystem betrafen, haben sich bei der diesjährigen die Pneumonien mit den sich anschliessenden Empyemen gehäuft.“ Hier sind also als Kennzeichen der Epidemie von 1918 die besonders bösartigen, weil so häufig mit pyogenen Kokken verknüpften Lungenprozesse hervorgehoben, als stellten sie einen Gegensatz dar zu nervösen Symptomen bei und nach katarrhalischer Grippe, welche Verknüpfung für die Pandemie von 1889 demnach in ähnlicher Weise typisch gewesen sein müsste. Nun muss einmal betont werden, dass die bösartige Streptokokkenpneumonie von Finkler und Leichtenstern vor, während und im Abklingen der Influenzapandemie von 1889 gleichfalls z. T. in deutlichen Gruppeninfektionen beobachtet worden ist. Sie fehlte also damals keineswegs. Die entsprechende Feststellung gilt hinsichtlich nervöser Ausdrucksformen für die Pandemie von 1918. Wie schon früher hervorgehoben wurde, ist der Unterschied kein qualitativer, sondern ein quantitativer und anscheinend gibt es auch hier zeitliche und örtliche Schwankungen im Rahmen der Pandemie. Vor allem scheint uns eine Unterscheidung, wie die erwähnte, den grundlegenden Unterschied beider Pandemien nicht genügend zu würdigen, den wir immer wieder hervorheben möchten. Die Pandemie von 1918 ist viel bösartiger, die Einzelfälle, auch wenn sie zur Genesung kommen, sind viel schwerer in ihrem klinischen Charakter und die Reaktionen gestalten sich daher nicht nur *de potentia*, sondern *de facto* ganz anders als bei der Pandemie von 1889, selbst wenn wir

mit Leichtenstern auch die Bezeichnung als „Modekrankheit“ für nicht unter allen Umständen kennzeichnend erachten.

Es wäre sehr schön, wenn man eine klare Scheidung in toxische und infektiöse Schädigungen nervöser Apparate durch den Influenzabazillus durchführen könnte. So ist es klar, dass eine Influenzabazillenmeningitis einwandsfrei als Infektionsfolge zu buchen ist, und es ist wahrscheinlich, dass die Neuritis N. octavi mit und ohne klinisch manifeste Otitis (siehe diese!), die Neuritis N. recurrentis, die ausführlich behandelte bronchiale Atonie toxische Wirkungen und zwar Nahwirkungen des Influenzabazillus darstellen. Ein weiteres nervös-toxisches Element stellt die Tonus-Schädigung der Kapillaren in Verbindung mit abnormer Durchlässigkeit vor, deren Bedeutung für die Lungenprozesse wie auch für den Kreislauf dargetan ist. „Das pathogenetische Fundament der Lungenprozesse bei der Influenza ist eine Kapillarvergiftung“, wie Lichtwitz (711) (vielleicht mit etwas einseitiger Betonung dieses einen Momentes) hervorhebt. Aber die letztgenannten Äusserungen sind integrierende Bestandteile des klinischen und pathologischen Gesamtbildes der Grippe und wir haben es versucht, ihnen am geeigneten Ort gerecht zu werden. Hierzu gesellen sich nun aber andere Erscheinungen, die aus dem Rahmen der gewohnten Symptomatologie durch die Seltenheit ihres Auftretens herausfallen und deren Einreihung mehr oder weniger unsicher ist. In erster Linie ist wieder die Encephalitis zu nennen, oder die Erscheinungen und Zustände, welche Kliniker und Pathologe so nennen. Leider entsprechen gerade auf dem Gebiete der nervösen Schädigungen den klinischen Schilderungen zumeist keine anatomischen Untersuchungen. Auch die experimentellen sind sehr dürftig.

Da eine klinische Darstellung nicht den Zwecken dieser Arbeit entspricht und hier nur der syndromale, pathogenetische und morphologische Gesichtspunkt Geltung finden kann, so müssen wir uns gerade in dieser wichtigen Hinsicht heute noch sehr zurückhalten und können im Hinblick auf die Gesamtheit der Fragen mehr Forderungen als Lösungen bringen und uns schliesslich auf das wenige Tatsächliche beschränken, was in der Pandemie von 1918 gefördert wurde. Dies stellt aber anatomisch sehr wenig neues dar und syndromal und pathogenetisch beginnt sich erst in allerletzter Zeit die Fragestellung zu klären.

Unter „**syndromalen Besonderheiten**“ möchten wir die Befunde zusammenfassen, dass besonderen Verlaufsformen der Influenza, z. B. in den Lungen, besondere Reaktionen in anderen Organen mit wechselnder Regelmässigkeit, aber doch erkennbarem Zusammenhang zugeordnet erscheinen, wie z. B. wir es oben an Hand der Angaben von

Symmers, Dinnerstein und Frost (712) erläutert haben. Auch bei Reiche (713) finden sich entsprechende Mitteilungen.

Wir finden also eine gewisse Unterlage für die Annahme zeitlich unterschiedlicher Ausdrucksformen der Krankheit in einem grösseren Seuchengang. Dies kann einmal an der bakteriellen Komposition liegen, dann am Resistenzzustand des Individuums. Hier ist vielleicht bei zukünftigen Forschungen die Eigenart eines Influenzaanfalles bei solchen Individuen näher zu studieren, die bereits früher von gleicher Krankheit befallen waren. Denn die Möglichkeit der Reinfektion, bereits von Biermer anerkannt, ist erneut festgestellt worden [Jordan und Sharp (714), Reiche; siehe im übrigen bei Levinthal].

So wurden etwa 6000 jungen amerikanische Rekruten genau untersucht. Dabei ergab sich nach Jordan und Sharp

	Zahl der Fälle mit be- stimmter Angabe	Zahl der- jenigen die 1920 In- fluenza durch- machten	Prozentzahl der 1920 befallenen
Influenza hatten 18/19 durchgemacht	1502	297	19,8
Keine Influenza gaben an	4875	872	17,9

Also besteht 12—15 Monate nach einem Influenzaanfall keine bemerkenswerte Immunität mehr. Auch hier fehlt uns genauere Kenntnis, wie die zweite Erkrankung etwa in ihrem Charakter geändert erscheint. Besonders wichtig für nicht wenige nervöse Ausdrucksformen, vor allem die Neuritiden nach Grippe, erscheint die Frage, ob aus natürlichen oder erworbenen Resistenzverhältnissen heraus sich auch hinsichtlich der nervösen Äusserungen Unterschiede ergeben können wie zwischen der chronischen Influenzaabronchitis und der akuten Pneumonie. Es ist ja durchaus wahrscheinlich, dass ganz so wie bei anderen Infektionskrankheiten, z. B. dem Typhus, ambulante und asthenische Formen auftreten, die in ihren Symptomen von den ganz akuten Reaktionen erheblich abweichen, und es kann wie bei der Tuberkulose der Ablauf langsamer Erkrankungen sich sehr weit von dem der akuten entfernen, so weit, wie der der Lungenphthise von der akuten disseminierten Miliartuberkulose. Dies um so mehr, als wir die Bedeutung chronischer Verlaufsformen der Grippe seit der Epidemie von 1889 kennen [vgl. bei Leichtenstern-Sticker (715)].

„Die chronische Influenza zeigt im äussersten Grade das Verhalten, welches die akuten sporadischen Influenzaanfälle nach der Epidemie in mehr oder minder deutlicher Ausprägung zeigen, einen anscheinend mildereren, dafür aber verlängerten Verlauf, vermehrte Neigung zu Rück-

fallen und die Ausbildung komplizierterer Krankheitsbilder, wobei dennoch Ruhemann im Recht bleiben kann, wenn er meint, dass die Häufigkeit und Schwere der Komplikationen bei der sporadischen Grippe scheinbar geringer sei als bei der pandemischen und epidemischen, weil die Menge der sporadischen Fälle geringer ist und ihre Ursache sich öfter larviert. Die Komplikationen mögen weniger schwer und auffallend bei der chronischen Influenza erscheinen, aber dafür sind sie vielgestaltiger und hartnäckiger.“ (Leichtenstern-Sticker).

Wie wichtig die syndromale Betrachtungsweise ist, ersieht man aus der Verknüpfung z. B. von Pneumonie und Purpura cerebri, ohne dass damit gesagt wäre, dass die Pneumonie die einzige, also ausreichende und zugleich unerlässliche Bedingung der Hirnblutungen darstelle. Andererseits wissen wir z. B., dass Lungenabszesse und Pleuraempyeme „relativ häufig“ zum metastatischen Hirnabszess führen [Moritz (116)]. Bei der Influenza ist dies nicht der Fall, und zwar, wie wir meinen, aus dem einfachen Grunde, weil diese Primärercheinungen hier so bösartig sind, dass sie zumeist nicht die nötige Zeit bestehen, metastatische Hirnerkrankungen hervorzurufen.

Wir möchten für den Fall der Influenza vergleichsweise auf die Tuberkulose aufmerksam machen. Hier wie dort kennen wir allerhand Neuralgien und Neuritiden. Wir verweisen auf die zusammenfassende Darstellung in der „Klinik der Tuberkulose“ von Bandelier und Roepke (717). Dort wird unterschieden das Übergreifen des tuberkulösen Infektionsprozesses auf die Nerven und eine auf degenerativem Zerfall der Nervenfasern beruhende toxische Schädigung. Hinsichtlich gerade der Klinik der Influenza ist auf die dort nicht seltene Interkostalneuritis als Fortleitungsfolge des pneumonisch-pleuritischen Prozesses hinzuweisen, ebenso auf die rheumatisch erscheinende „Plexusneuritis“. Daran wäre wohl auch bei Grippe zu denken. Nicht uninteressant ist die Ausführung von Bandelier und Roepke über den N. vagus. Die häufige Tachykardie wird als Folge seiner neuritischen Erkrankung gedeutet. „Tatsächlich wurden auch im Vagusgarn wiederholt Veränderungen (Zerfall der Nisslschen Körperchen, weniger deutliche Ausprägung des Fibrillennetzes) festgestellt. Für die Infektion des Vagus spielen die bei Lungentuberkulose immer miterkrankten Tracheobronchialdrüsen die entscheidende Rolle.“ Wir möchten hier nur auf unsere Ausführungen zu Wiesners Befunden und Deutungen anlässlich der Pathogenese der Lungenerkrankungen verweisen. Unsere dort begründete Auffassung der meist sekundären und zentripetalen Erkrankung des N. vagus bei Grippe entspricht durchaus der hier für die Tuberkulose angedeuteten. Die sonstigen Toxin-Neuritiden, die von Bandelier und Roepke den-

jenigen bei Blei- oder Alkoholvergiftung und bei Karzinomkachexie gleichgestellt werden, können die verschiedensten Formen annehmen und finden sich anscheinend ganz ähnlich bei Grippe. Von mehreren klinischen Autoren [Marcus (718), Nonne (719), Kleist (720)] werden u. a. Fälle von Neuritis des N. facialis, medianus, der Augennerven, auch eine Polyneuritis mit Paraplegie der Beine und Areflexie berichtet. Wir sind leider histologisch und noch mehr in pathogenetischer Hinsicht für die Influenza ganz auf Analogieschlüsse angewiesen, so dass wir diesen wichtigen Äusserungen des Leidens hier keine ausführlichere Darstellung widmen können. Jedenfalls verdient die durch mehrfache Erkrankung geschaffene Situation, der unter bestimmten Bedingungen vielleicht besonders asthenische Charakter der Reaktionen besondere Beachtung, sehen wir doch schon nach einmaliger Erkrankung nicht eben selten neurasthenische Erschöpfungszustände, von denen Oppenheim (721) mit Mann und Nonne annimmt, dass sie nicht selten mit der Polyneuritis zusammenträfen.

Wir möchten hoffen, dass die Klinik diese Fragestellung aufgreift, die hier angedeutet ist. Die Möglichkeit einer tiefgreifenden Änderung des Krankheitsbildes durch mehrfache Spontaninfektionen erscheint uns um so bedeutungsvoller, als **diese Änderung der Resistenzverhältnisse durch wiederholte Infektionen** schliesslich das Bild der seuchenhaften Influenza völlig verwischen muss und auch durch schliesslich eintretende (praktische) Immunisierung weiter Gebiete, gegen welche die fehlende Immunität durch einmalige Erkrankung gar nichts besagt, **die Pandemie zu ihrem natürlichen Ende bringt**. Wir sehen hier den einzigen Weg, in natürlicher und nicht allzu hypothetischer Weise das **Phänomen des Ablaufens einer Seuche wie der Influenza** dem Verständnis näher zu bringen. Eine Ausdehnung dieser Vorstellung auf andere epidemische Krankheiten ist selbstverständlich nicht zulässig.

Wenden wir uns nun, wenn auch cursorisch, den Erkrankungen des Zentralnervensystems zu, so müssen wir streng genommen auch hier, wie bei der Tuberkulose, die „Influenza des Zentralnervensystems“ von den im wesentlichen toxischen Influenzastörungen des Zentralnervensystems unterscheiden. Die erstgenannten sind also metastatischer Natur. Hier ist in erster Linie die seröse bis eitrige **Leptomeningitis** zu nennen. Diese besonders bei Kindern als häufig bezeichnete Lokalisation sah z. B. Miloslavich (722) in 4 Fällen, deren einer den Influenzabazillus als Erreger aufwies. Busse (723) gibt es eine sehr treffende und allgemeiner gültige Schilderung: „Am Gehirn und den Gehirnhäuten sind trotz der schweren nervösen zerebralen Erscheinungen während des Lebens nur auffallend

geringe pathologische Befunde bemerkbar. In den allermeisten Fällen besteht nur eine starke Hyperämie der Hirnhäute und des Gehirns. Nur ganz ausnahmsweise war dabei die Flüssigkeit in den pialen Maschen getrübt, so dass also von einer Meningitis gesprochen werden müsste. Aber auch in diesen Fällen tritt die Veränderung der Gehirnhäute gegenüber den schweren Zerstörungen in den Lungen vollkommen in den Hintergrund. Nur in zwei Fällen war eigentlich nicht eine Pneumonie, sondern eine Gehirnhautentzündung die Todesursache. Beide Fälle betrafen Kinder, und zwar handelte es sich bei einem einjährigen Knaben lediglich um eine Meningitis mit Influenzabazillen ohne jeden Lungenbefund, während bei dem anderen, einem 6 Monate alten Knaben, neben der Influenza-Meningitis in beiden Unterlappen kleinere bronchopneumonische Herde bestanden.“ Wir möchten nur ergänzend darauf verweisen, dass man auch in den erwähnten Fällen eines leicht getrühten pialen Ödems, das nicht immer ein gleichmässig verteiltes zu sein braucht, zuweilen Influenzabazillen findet. Da sicherlich ein Teil dieser Ödeme in allererster Linie auf lokale und allgemeine Gefäss- und Zirkulationsstörungen zurückzuführen sind, ist die Frage nicht zu entscheiden, ob im einzelnen Falle das nicht selten mit leichter Zellvermehrung (lymphoide, aber auch spärlich leukozytäre Zellen) verbundene Ödem sich nach dem von Perez studierten Mechanismus sekundär mit Influenzabazillen (allein, zugleich mit Kokken oder allein mit diesen) infiziert hat, oder ob diese Zustände als Anfangsstadien einer metastatischen Meningitis zu deuten sind, die nur nicht Zeit fand oder überhaupt nicht die Tendenz hatte, eitrig zu werden. Otogene oder von den Nasennebenhöhlen fortgeleitete Hirnhautentzündungen bieten gegenüber gleichsinnigen nicht-grippösen Prozessen keinerlei Besonderheiten. Busse beschreibt eine derartige von einer Stirnhöhle ausgehende, wobei der Eiter nicht wie gewöhnlich in den Maschen der weichen Hirnhaut, sondern als fibrinös-eitriges Exsudat zwischen Dura mater und Arachnoidea lag.

Erwähnenswert ist auch aus der Zeit zwischen den beiden Pandemien die Beobachtung von Haedke (724), der im Anschluss an eine nicht otitische Felsenbeinosteititis einen epiduralen Abszess mit eitriger Meningitis und positivem Influenzabazillenbefund mitteilte. Perez (725) gibt eine gute Übersicht der älteren Literatur auch zu dieser Frage. Da aber die Verhältnisse der bakteriellen Invasion der Lymphdrüsen, wie sie z. B. bei den Lungenaffektionen besprochen worden sind, die Möglichkeit auch einer Verschleppung der Influenzabazillen auf dem Lymphwege dartun, so kann natürlich auch vom Nasenrachenraum her, wie bei Zerebrospinalmeningitis, nach der Vorstellung Westenhöfers (726) die Infektion der Meningitis erfolgen. Diese Anschauung vertreten z. B. Leichten-

stern-Sticker für die primäre Meningitis grippalis, während Jochman n in beiden Fällen die hämatogene Infektion betont. Es kommt bei der Grippe wohl beides in Betracht und zur Beobachtung. Im Einzelfall sind aber genauere kulturelle und bakterioskopisch-topograpische wie histologische Untersuchungen zur sicheren Entscheidung zu fordern.

Pfuhl und Walter (727) hoben bereits 1896 Fälle von Influenzabazillenmeningitis hervor, welche unter dem Bilde der zerebrospinalen Meningitis verliefen. Es ist daher unzweifelhaft geboten, wie dies z. B. in unserem Institut geschieht, stets hämoglobinhaltige Nährböden: Levinthalagar und -bouillon bei der Verarbeitung des Sektionsmaterials, am besten an Stelle des gewöhnlichen Nähragars usw., anzuwenden.

1911 hat dann Martha Wollstein (728) vom Rockefeller-Institut die Tatsache mitgeteilt, dass während mehrerer Jahre eine ganze Reihe von Untersuchungsproben der Rückenmarksflüssigkeit scheinbarer Fälle von epidemischer Meningitis Influenzabazillen als bakteriologischen Befund ergaben. Von 58 bis zu jenem Zeitpunkt mitgeteilten Fällen von Influenzabazillenmeningitis verliefen nur 6 nicht tödlich. Die von Wollstein selbst festgestellten Fälle verliefen alle letal. Auch sie bespricht die Möglichkeit einer direkten Infektion der Meningen von der Nase aus; denn beim experimentell infizierten Affen erscheint der Influenzabazillus im Nasenschleim, nachdem das Tier intralumbal geimpft ist. „Jedoch, alle oder doch fast alle Fälle spontaner Influenzameningitis beim Menschen sind Beispiele einer Influenzabakteriämie, da die Bazillen in grosser Anzahl vor und nach dem Tode aus dem Herzblut gezüchtet werden konnten.“ Die gleiche Feststellung gilt auch für den experimentell infizierten Affen. Diese Tiere erliegen 36 Stunden bis zu 4 Tagen nach der subduralen Impfung einer eitrigen Hirnhautentzündung, „die klinisch, bakteriologisch und in ihren pathogenen Äusserungen der menschlichen Erkrankung entspricht“. Das Lumbalpunktat wird dabei trübe, leukozytenreich und enthält zahlreiche Influenzabazillen. Nach Wollstein ergab sich der eingangs hervorgehobene Virulenzunterschied verschiedener Stämme, obwohl nur 3 von 60 geprüften Stämmen völlig avirulent gefunden wurden.

Perez und Lorey (729) haben die Fälle von Influenzameningitis in dem Intervall zwischen den Pandemien behandelt. Gäthgens und Loray haben eigene Beobachtungen mitgeteilt, wobei aber die gezüchteten Keime kulturell von den als typisch geltenden Eigenschaften des Influenzabazillus abwichen. Der zur Heilung gelangende Fall Lorays erweist sich auch darin als atypisch, dass trotz mühelosen Keimnachweises im Liquor cerebrospinalis die fibrinfreie Flüssigkeit nur eine

relativ geringe und vorwiegend lymphozytäre Zellvermehrung zeigte. Es lässt sich zunächst wohl kaum entscheiden, ob hier eine gutartige Influenzameningitis beobachtet wurde, oder ob doch eine ganz andere bakterielle Infektion vorliegt.

Weiterhin verdienen die durch Streptokokken hervorgerufenen Meningitiden, die wir selbst zuweilen sahen, hervorgehoben zu werden. Entsprechend denjenigen im Gefolge endokarditischer Prozesse sind sie wohl als septisch-hämatogene Metastasen aufzufassen; im allgemeinen, wie im besonderen bei der Influenza ein seltenes Vorkommnis. Die Regel ist ja, dass die durch Kokken bedingten Meningitiden lymphogenen Ursprungs sind.

Dubourg (730) berichtet über einige Fälle hämatogener eitriger Pneumokokkenmeningitis, die er vorwiegend bei farbigen Soldaten (5 bis 6 Beobachtungen) feststellen konnte. Die Nebenhöhlen und Ohren waren frei, so dass hier eine Infektion auf dem Blutwege anzunehmen war. Wie schnell und weit sich gerade der Pneumokokkus im Körper verbreitet, ist im Anschluss an die Arbeiten von Blake und Cecil sowie von Müller erörtert worden. Für den Umstand dieser relativ doch seltenen metastatischen Ansiedlung wird eine besondere Empfindlichkeit der Farbigen für Pneumokokkeninfektionen verantwortlich gemacht. Es darf in diesem Zusammenhang daran erinnert werden, dass nach der Darstellung von Kuskow (731) auch während der Epidemie von 1889 Kelch und Anthony in den Militärhospitalern Frankreichs und Algiers besonders häufig eitrige Hirnhautentzündungen beobachteten.

Nur die Übersicht über ein sehr grosses Material offenbart alle Möglichkeiten. Im allgemeinen kann eine eitrige Meningitis mit Prym als vereinzelter Befund bezeichnet werden. Prym (732) stellt einige Angaben der Literatur zusammen: Gruber u. Schädel (733), Jaffé (734) 0,8%; Dürck (735) 5,3%; Goldschmid (736) 1,2%; Kaiserling (737) 1,4%; Busse (738) 0,6%. Auch Meyer und Bernhardt (739), Dietrich (740) berichten über einzelne Fälle.

Prym (741) hat besonders auf Pachymeningitis membranacea hingewiesen, die er in 8,5% seiner Beobachtungen antraf. In vereinzelt Befunden haben Borst (742), Dietrich (743) und Lubarsch (744) eine Pachymeningitis haemorrhagica festgestellt, welche sich ja aus der P. interna membranacea durch Blutaustritte aus den zahlreichen und mächtigen Kapillaren entwickelt. Angaben über bakterielle Befunde bestehen nicht.

Liegen die Verhältnisse bei der meningitischen Alteration im Verlaufe des grippalen Prozesses noch einigermaßen klar, so ist die **encephale Affektion** noch in vielen Punkten als unaufgeklärt zu bezeichnen. Wie

bereits erwähnt, trifft man an der Leiche oft „starke venöse Hyperämie mit seröser Durchtränkung der Meningen und der Gehirnsubstanz“ [Marchand-Herzog (745)]. Diesen wohl allgemein erhabenen Befunden entspricht der von Prym (746) betonte Hydrocephalus internus, den er etwa ebenso häufig, wie die Pachymeningitis membranacea zu Gesicht bekam. Prym lässt allerdings offen, wie weit dabei der Alkoholismus im Felde oder traumatische Einflüsse mitwirken. Hier dürfte bei der sachlichsten Feststellung ein subjektives nomenklatorisches Moment mit massgebend sein.

Die **Purpura cerebri** stellt bereits hart umfochtenes Gebiet dar. „Auch in diesen kleinen Gehirnblutungen kommt nach allgemeiner Vorstellung die Doppelwirkung einer allgemeinen Gefässschädigung und einer Kreislaufstörung (Stauung in den Lungen) zum Ausdruck [Dietrich (747)]. Diese kapillären Hirnblutungen sind von Kirschbaum (748) unter Dietrichs Leitung eingehender bearbeitet worden. Auch aus seiner Darstellung geht erneut hervor, dass diese kapillären Blutungen des Gehirns bei Traumen, toxischen und infektiösen Erkrankungen gefunden werden. „Wie verschieden auch immer die Ursachen sind, im grossen und ganzen kehrt bei allen untersuchten kapillären Blutungen die um eine axiale Kapillare, mit mancherlei Wandveränderungen, angeordnete Ringblutung wieder.“ Wider Erwarten ergab die mikroskopische Untersuchung der kleinen Blutungen im Innern des Gehirns keine Gefässzerreissungen, sondern nur eine Schädigung der Gefässwand, die in diesen Bildern ganz besonders ihren Ausdruck im Auftreten von hyalinen Ballen und Thromben fand, ausserdem wurde eine geringfügige Ansammlung von Zellen in und um die Gefässe gefunden. Dass diese reaktiven Erscheinungen nicht ausgesprochener sind, hat seinen Grund darin, dass die schädigende Ursache nicht lange genug eingewirkt hat, um einen höheren Grad einer Gefässschädigung herbeizuführen“ (Kirschbaum). M. B. Schmidt (749) hat diese Veränderungen bereits 1905 in grundlegenden Untersuchungen studiert. Auch ihm haben übrigens vielleicht auch sporadische Grippefälle u. a. vorgelegen (z. B. sein Fall VI einer Bronchopneumonie bei einer 55jährigen mit schweren zerebralen Erscheinungen). Er hat als erster gerade die Purpura cerebri in Hinsicht auf ihre Entstehung und ihr Verhältnis zu der Entzündung erforscht. „Eine offene oder durch konglutierte rote Blutkörperchen verlegte dilatierte Kapillare als Achse, darum eine nekrotisch-hyaline Zone, dann ein Kranz grosser epithelioider Elemente, gewucherter Gliazellen und darum eine ringförmige Blutung, dieser Bau zeichnet die Purpuraflecke bei der „hämorrhagischen Enzephalitis“ der weissen Substanz aus. Inkonstante Bestandteile

dieser Herdchen sind polynukleäre Leukozyten . . . sie liegen als vereinzelte Exemplare in dem Kranze grosser Zellen, oder überwiegen gegenüber letzteren und bilden bisweilen auch unmittelbar um das Gefäss einen Ring. Aber niemals stehen sie dicht und niemals kann von eitriger Infiltration und erst recht nicht von eitriger Schmelzung die Rede sein. Auch bei diesen Herdchen mit Leukozyten fehlen Mikroorganismen im Gewebe wie in den Blutgefässen.“ M. B. Schmidt fand die gleichen Veränderungen bei Sepsis mit Endokarditis, und zwar wieder ohne Kokkenablagerung; „um Kokkenembolien entwickeln sich richtige hämorrhagische Eiterherde“. Er fasste diese Ringblutungen als Diapedeseblutungen auf und glaubt den eigenartigen konzentrischen Aufbau dadurch bedingt, dass die Blutkörperchen nicht durch Ruptur aus den Kapillaren ausgetreten sind, „sondern die Wand gleichzeitig mit einem Transsudationsstrom passiert haben und durch denselben vom Gefäss ins Gewebe fortgetragen sind“. Sehr wichtig ist die Beobachtung, dass in einigen, vor allen rein traumatischen Fällen die zentrale Zone der Quellung der Achsenzylinder zu hyalinen Bändern und Schollen fehlte. Hier konnten zuweilen hyaline Kapillarthromben nachgewiesen werden, „welche Abgüsse des Lumens im verengten Zustand darstellen, zur Zeit der Untersuchung aber von roten Blutkörperchen umspült waren“. So werden Zirkulationsstörungen, Gefässkrämpfe mit sekundärer Hyperämie, Stase und Diapedese als pathogenetisches Moment hingestellt. Bei den nicht auf Kokkenembolien beruhenden „spontanen und septischen“ Hirnblutungen träte dann noch ein toxisches Moment hinzu, welches zugleich die Diapedese und die Nekrose des umgebenden Gewebes bewirkt. Das Auftreten der grossen Zellen ist etwas „evident sekundäres“, in keiner Weise an die Nekrose gebundenes. „Eine leichte Anhäufung von Leukozyten überschreitet an Intensität nicht das, was in Fällen spontaner und traumatischer Hämorrhagien hinzuzutreten pflegt.“ Man sieht auch geringfügige Proliferation der Perithelien und der Lymphscheidenendothelien. Sehr bemerkenswert gerade für den Fall der Influenza ist das Ergebnis M. B. Schmidts, dass der Purpurazustand etwas auf der Höhe Angekommenes oder Abgeschlossenes darstellt, und dass er sich nicht bei Fortbestehen des Lebens weiter entwickle zu ausgeprägteren Formen der Enzephalitis. So betonte Lubarsch gelegentlich, wenn sich z. B. die sogenannte Encephalitis lethargica, die man anatomisch am ehesten noch als Encephalitis productiva bezeichnen kann, auf dem Boden der Grippe „purpura“ entwickeln würde, müsste man unbedingt hämosiderotische Gefässmäntel erwarten. Dies ist aber allem Anschein nach nicht regelmässig der Fall.

Kirschbaum hat in Ergänzung dieser Feststellungen gefunden, dass auch bei rein traumatischen Hirnblutungen die zentralen Ka-

pillaren, die auch er oft durch glasig-hyaline Massen verstopft fand, zugrunde gehen können: „Hin und wieder liegt an Stelle des Gefäßes ein kleiner Haufen, der aus unregelmässigen, winzigen Gebilden besteht, die als Kernreste anzusehen sind. Eine Gefäßwand ist in diesen Stellen nicht zu bemerken.“ Vereinzelte Gefäßwände erweisen sich auch verbreitert und infiltriert. „In anderen Fällen sieht man ausserdem um sie herum einen Saum von Zellen oder diese liegen in dichteren Haufen in der unmittelbaren Nachbarschaft der Gefässe.“ Bei den Purpurafällen bei Grippepneumonie erwähnt Kirschbaum einmal die hyaline Degeneration der Wand des Zentralgefäßes. Diese demonstrierte auch Lubarsch gelegentlich, der allerdings unter 169 Fällen nur dreimal überhaupt eine Purpura zu Gesicht bekam. „Die Wandung des axialen Gefäßes ist manchmal gequollen, verdickt und glasig, ohne genaue Zeichnung; die Endothelkerne sind nicht mehr zu erkennen; statt dessen liegen in und neben der Gefäßwand häufig in dichten Haufen beieinander kleine, unregelmässige bröcklige Gebilde, Kernreste“ (Kirschbaum). Ganz wie bei den als jüngste Stadien gedeuteten Beobachtungen von M. B. Schmidt sah auch Kirschbaum bald eine unmittelbare Umlagerung der zentralen Gefässe durch Erythrozyten, bald die Bildung des hellen Hofes zwischen Gefäss und Blutung. Neben den Purpurablutungen erwähnt Kirschbaum immer wieder zellige Infiltrationen. So: „die Gefäßwände zeigen keine besonderen Veränderungen, dagegen treten in der Nachbarschaft der Gefässe häufig dichte Zellinfiltrationen auf, oder die Gefässe sind von einem Saum von Zellen umgeben.“ „In vielen Gefässen wird die Innenwand von weissen Blutkörperchen austapeziert, während die roten Blutkörper in der Mitte liegen. Ausserdem ist häufig das Gefäss von einem dichten Mantel von Zellen umgeben.“ Aber den gleichen Befund gibt Kirschbaum bei traumatischen toxischen (Kampfgasvergiftung) und bei Gehirnblutungen bei Meningitis, Hirnabszess und Tumor cerebri. In diesem letzten Falle finden wir auch wieder hyaline Degeneration der zentralen Kapillare verzeichnet.

Wir sehen also aus scheinbar verschiedenster Ursache (Infektion, Toxikose, Trauma) gleiche Wirkungen eintreten; mit anderen Worten, wir kennen die eigentliche Ursache nicht. Kirschbaum sucht sie in der (allerdings immer noch abgeleiteten, sekundären) örtlichen Schädigung der Gefäßwand. Worauf diese aber beruht, wissen wir nicht und sind zunächst auf den Schluss M. B. Schmidts angewiesen, der aus den nicht die Gefässe ausfüllenden hyalinen Thromben lokale Spasmen folgert.

Anscheinend in ganz ähnlicher Gedankenrichtung möchte Borst (750) die Hirnpurpura, „die ja keine eigentliche hämorrhagische Entzündung

ist“, als „*vasomotorische Krise*“ auffassen. Er setzt sie als systematisierte Blutungen neben die der Haut, der serösen Bedeckungen, des Magens etc. Es ist recht interessant, dass er auch dem Gedanken Ausdruck verleiht, die wachsartige Muskeldegeneration könne auf Gefässspasmen zurückgeführt werden. Dann wäre jene den anämischen Keilen zu vergleichen, die Dietrich als „*innere*“ Ursache des *Glutaealdecubitus* aufgedeckt hat.

In sehr interessanter Ausführung vergleicht Kirschbaum die hyalinen Ballen in den Kapillaren mit dem gallertigen Häutchen, das nach den Untersuchungen von Klemensiewicz (751) an Kaltblütern die erste Anlage des Thrombus darstellen soll. „Wir können also die hyalinen Ausfüllungen der Kapillaren als örtliche Bildung ansehen und aus ihnen dann auf eine Schädigung der Gefässwand schliessen.“ Es lässt sich eine ganze Stufenleiter von Gefässveränderungen geben; „sie erstreckt sich von einer prallen Füllung der Kapillaren (Stase) über ihre Ausfüllung durch hyaline Ballen, über einem Haftenbleiben der Leukozyten (Randstellung) und beginnenden Leukozytenthromben zu einer Infiltration der Gefässwand und Exsudation um das Gefäss und endlich zu einer hyalinen Degeneration des Gefässes.“

Da sich traumatische und toxisch-infektiöse Blutungen nicht mehr im Sinne M. B. Schmidts trennen lassen, kommen toxische Vorgänge als Ursache der Gefäss- und Hirngewebsschädigung nicht in Betracht. So liegt es nahe, als einheitliche Ursache primäre Gefässschädigungen und folgende Gewebsnekrose anzunehmen. Dietrich und Kirschbaum nehmen an, dass der zentrale Hof eine Nekrose entsprechend einem anämischen Infarkt darstelle. „Dann wäre die den Hof umgebende Blutung gleichzusetzen der in der Randzone eines Infarktes gefundenen Blutung.“ Hinsichtlich der besonderen Verhältnisse bei Influenza äussert sich der Autor folgendermassen: „Die Gefässschädigung, die wir in den mikroskopischen Bildern fanden, nämlich die verschiedenen Veränderungen der Kapillaren finden ihre Erklärung erstens in der örtlichen Gefässwandveränderung, zweitens durch Stauungserscheinungen, die durch die Erkrankung der Lungen, Bronchopneumonie, bewirkt werden.“

Marchand-Herzog (752) haben sich entschieden dagegen gewendet, multiple punktförmige Blutungen in der weissen Substanz und den grossen Ganglien als „*hämorrhagische Enzephalitis*“ anzusprechen, „da solche kapilläre Blutaustritte durch Diapedese, auch durch einfache Stauung oder Gefässwandschädigung ohne entzündliche Veränderungen entstehen können, wie z. B. bei der Eklampsie.“ Unzweifelhaft handelt es sich oft genug bei „*Enzephalitiden*“ um degenerative Prozesse mit folgender Organisation. In dem vorliegenden Falle ist für die Bezeichnung der gefundenen Gewebsveränderungen als *Enzephalitis* der

Wunsch massgeblich, der klinischen „undisziplinierten“ Diagnose eine Unterlage zu verschaffen. Aber die Unterscheidung ist hinwiederum sehr schwierig, weil die Alteration, wie wir gesehen haben, exsudative und proliferative Prozesse auslösen kann, so dass man in diesen Grenzfällen im Sinne Lubarschs von alterativer Entzündung reden könnte. Daran kann der Umstand nichts ändern, dass primär sicherlich keine Entzündung vorliegt, sondern erst die Alteration als solche die Bedingungen in ihrer Erheblichkeit schwankender Entzündungsprozesse schafft. Schliesslich liegen aber allen Entzündungen Gewebsalterationen zugrunde, so dass die klassische Entzündung in diesem Sinne immer ein abgeleitetes Stadium eines abrollenden Prozesses darstellt. Wir haben selbst eine entsprechende Überlegung für die Ableitung der sogenannten Glomerulonephritis aus der glomerulären Endothelreaktion durchzuführen versucht. Denken wir daran, dass schliesslich jeder Stich in das Gehirn ein Ausgangspunkt entzündlicher Reaktionen zumindestens werden kann, so muss man dies wohl auch formal für die multiplen kleinen Nekrosen geschilderter Art zugeben. Sehr bemerkenswert erscheinen uns hinsichtlich des Befundes der „grossen Zellen“, die die nekrotische Zone umsäumen, auch der oft nestartigen Ansammlungen in der Nähe und im Umkreis von Gefässen die neuen Studien des Ehepaares Macklin (753), die bei der Ratte mit Hilfe von **vitaler Färbung** (Trypanblau) die Wundheilung im Gehirn studierten und ganz ähnliche vitalgefärbte Makrophagen an der Demarkationszone gegen das absterbende Gewebe antrafen. Sie leiten sie gleichfalls von der Neuroglia und vom Endothel der Blutgefässe ab. (Wir möchten uns in dieser Frage kurz fassen, da wir in Gemeinschaft mit F. H. Lewy die Bearbeitung der Enzephalitis in Angriff genommen haben und da das Tatsachenmaterial heute noch zu sehr im Flusse ist, um einigermassen sichere Feststellungen zu ermöglichen.)

In der Monographie über die Enzephalitis von Oppenheim und Cassirer [1907] finden wir hierüber folgende Ausführung:

„Sind sie (die Hämorrhagien) ganz vorherrschend, so macht die Entscheidung der Frage, ob wir es nicht mit rein hämorrhagischen Vorgängen ohne oder mit sekundärreaktiven Prozessen von Seiten des umgebenden Gewebes zu tun haben, grosse und selbst nicht immer lösbare Schwierigkeiten. Darauf haben auch Fränkel, Spielmeier, Strässler, Redlich, Schmidt, Stallmann hingewiesen. Strässler macht darauf aufmerksam, dass die hämorrhagische Enzephalitis oft unter den Bedingungen vorkommt, unter denen wir sonst einer hämorrhagischen Diathese begegnen (auf dem Boden des Alkoholismus, anderer Intoxikationen, der Infektion, der Chlorose) und dass sich auch häufig Zeichen einer hämorrhagischen Diathese finden (Beobachtungen von Baginsky, Bücklers, Cöster, Erlenmeyer, Fürbringer und zwei eigene: Blutungen in Haut und Dura in dem einen Fall, in die Nierenbecken in einem zweiten). Auch Schmidt diskutiert die Frage der Abgrenzung der einfachen Hämorrhagie und der hämorrhagischen Enzephalitis unter Anführung eines Falles, in dem sich neben den

Veränderungen im Gehirn frische kleine Blutungen ohne jeden entzündlichen Charakter in Rumpfhaut und Subserosa der Bauchdecken fanden. Eine grundsätzliche Scheidung ist nicht durchführbar, es gibt fließende Übergänge und die Nomenklatur muss unbedingt auch dem klinischen Bilde Rechnung tragen, eine Forderung, die Schmaus ganz allgemein für die Anwendung des Entzündungsbegriffes im Zentralnervensystem neuerdings wieder erhebt.* Wir sehen also, dass das letzte Dezenium samt den Erfahrungen der Pandemie auch in dieser Frage, wenn man sie genetisch fasst, nichts wesentlich Neues an Tatsachen und Betrachtungen gezeigt hat.

Mikroskopisch scheinen in den Hirnblutungen Mikroorganismen, wie wir auch selbst sahen, kaum nachweisbar. Kulturell liegen unseres Wissens keine neueren Untersuchungen seit Pfuhl (754) und Nauwerck (755) vor. Aber gerade hier müssen wir uns auf Grund unserer Erörterung fragen, was ein positiver Influenzabazillenbefund beweisen kann!

Die Leichtensternsche Anschauung von der bakteriell-embolischen Entstehung der Purpuraherdchen hat sich eigentlich nicht bestätigt. Die älteren Unterlagen, namentlich die von Pfuhl beigebrachten, befriedigen wenig. Wir sehen, dass die Entstehung der Herde keineswegs an die fokale Existenz irgendwelcher Bakterien gebunden erscheint. Auch Homén (756) hat neuerdings beim Studium der infektiös-toxischen nicht eitrigen Enzephalitis entsprechende Beobachtungen mitgeteilt (z. B. sein Fall V). Gerade in seiner Darstellung kommt der Unterschied bakteriell-embolischer und „anderer“ Herdbildungen klar zum Ausdruck. In seinen entsprechenden Fällen nimmt Homén „eine Art Fernwirkung“ mittels der betreffenden toxischen Bakterienprodukte“ an. Vielleicht spielt sie auch bei Influenza eine Rolle. Dann wissen wir aber durch Perez, wie gern sich Gewebläsionen mit Influenzabazillen besiedeln. Das gleiche hat F. H. Lewy für den Fall von Manganperoxydherden des Kaninchengehirns und sekundärer Autoinfektion mit pasteurellaartigen Organismen, wir selbst bei der Fleckfieberenzephalitis des Meerschweinchens hinsichtlich koliartiger Stäbchen beobachten können. Aber in diesen beiden Fällen gelingt der Nachweis mit Leichtigkeit mikroskopisch. Was besagt da in pathogenetischer Hinsicht der gewissermaßen ins Dunkle gehüllte kulturelle Befund von Influenzabazillen? Nahezu 100 Einzelbeobachtungen am fleckfieberkranken Meerschweinchen haben uns gezeigt, dass mit Herdbildungen in inneren Organen (Leber!) einhergehende Streptokokken-Mischinfektionen in der Regel auch das Gehirn infizieren. Dabei braucht es keineswegs zu Ansiedlungen der Kokken zu kommen. Sie können aber auch bestehende geschädigte Bezirke sekundär affizieren. Es ist daher notwendig, diesen Umstand bei der Verwertung kultureller Befunde in Rechnung zu stellen. Es sind daher auch solche Erfahrungen mit Recht von Schmorl (757), Hart (758) u. a. nicht zu der *Pupura cerebri* in

Beziehung gesetzt worden. In dieser Hinsicht erscheinen besonders auch die sorgfältigen kulturellen Untersuchungen von E. F. Müller (759) von Interesse, auf welche wir bei der Besprechung der Knochenmarksveränderungen bereits eingegangen sind.

Er fand bei einer Teilepidemie, die unter dem Zeichen einer symbiotischen Kokkeninfektion stand, unter 60 Influenzagehirnen 15 mit Pneumokokken infiziert. Dabei erwies sich des öfteren das Gehirn wesentlich keimhaltiger als das Blut oder blutreiche parenchymatöse Organe. Es erscheint durchaus unwahrscheinlich, dass dies nur auf eine Zusammendrängung der Bakterien in den Kapillaren zurückzuführen sei. Andererseits kann — anscheinend seltener — auch die Hirnsubstanz bei positivem Blutbefund steril erscheinen. Es ist besonders bemerkenswert und ergänzt unsere bisherigen Ausführungen wesentlich, dass Müller keine Beziehungen zwischen Blutungen der Hirnsubstanz und des Augenhintergrundes sowie bakteriellen Befunden feststellte. „Gerade aus solchen anatomischen Veränderungen ohne nachweisbaren Keimgehalt wird eine Toxinwirkung des Grippevirus im höchsten Masse wahrscheinlich, die besonders dann, wenn die anatomischen Veränderungen bei reinen Pneumokokkenerkrankungen nicht oder auch nur nicht so häufig vorkommen, auf einen anderen toxisch wirkenden Körper hinweisen.

Schliesslich wissen wir aus zahlreichen Beobachtungen, dass sich die gleichen Gehirnveränderungen mit meningealen Entzündungen und Thrombosen verbinden können und zu diesen dann meist in topographischen Beziehungen stehen und wir wissen, dass der gleiche Prozess sich im Rückenmark abspielen kann, wie es Foà bereits 1891 beschrieben hat (760).

Die Kasuistik dieser Epidemie ist noch nicht sehr umfangreich. Einige Autoren haben eine Purpura vermisst (Goldschmidt, Kaiserling, Marchand); aber auch diese Angaben erstrecken sich z. T. nur auf die allerersten Erfahrungen. Andre sahen sie in wechselnder Häufigkeit. Prozente lassen sich bei der, absolut genommen, oft sehr geringen Zahl von Beobachtungen kaum angeben. Auch hier müsste das syndromale Moment mehr berücksichtigt werden. Löhlein (761) traf in Marburg unter 120 Fällen nur einmal eine ausgedehntere Purpura. Lubarsch (762) in Berlin unter 169 nur 3. Prym (763) und Wätjen (764) sahen Purpura cerebri in rund 9%. Das zahlenmässig und auch sonst stärkste Hervortreten der Hirnpurpura finden wir jedoch bei Schmorl (765), der ihr im Juli/August 1918 unter 44 Fällen 15 mal, also in etwas mehr als 30% der Fälle begegnete. „In der Mehrzahl der Fälle waren das weisse Marklager des Grosshirns und die graue und weisse Substanz der Zentralganglien übersät mit punkt- oder steck-

nadelkopfgrossen Blutaustritten, die besonders dicht im hinteren Abschnitt des Balkens und in den angrenzenden Teilen der weissen Substanz sowie der Zentralganglien lagen. In der Rinde, im Kleinhirn, in der Brücke und im verlängerten Mark waren sie meist nur vereinzelt nachweisbar; in 5 Fällen waren nur spärliche, punktförmige Blutaustritte im hinteren Abschnitt des Balkens und in der benachbarten weissen Substanz, in einem anderen solche nur an Thalamus opticus zu finden. In einem Falle endlich liessen sich mitten im Marklager der linken Hemisphäre zwei linsengrosse, ziemlich scharf umschriebene, bläulichrote, etwas erhabene, weiche Flecke nachweisen, in deren Bereich feinste sehr dicht stehende Blutungen erkennbar waren.“ Schmorl sah gleichzeitig in 7 Fällen z. T. ausgedehnte wachstartige Degeneration der Muskulatur. Es ist natürlich nicht leicht zu sagen, ob hier wirklich — wie es Borst (766) als Vermutung andeutet — homologe Äusserungen einer bestimmten pathogenen Potenz vorliegen, oder ob sich hier verschiedene und verschiedenwertige Symptome zufällig kombinieren, oder ob die zur wachstartigen Degeneration Veranlassung gebende Infektionsqualität eine Voraussetzung der Purpura cerebri ist. Dies scheint uns aber auf Grund unserer Erfahrungen nicht zuzutreffen.

Bemerkenswert ist eine Beobachtung von Hart (767), der eine ganz besonders starke und ausgedehnte Gehirnpurpura bei einem jungen Mädchen sah, das in der Scharlachrekonvaleszenz von Grippe befallen war. „Hier war die Enzephalitis Teilerscheinung einer allerschwersten allgemeinen hämorrhagischen Diathese.“ Hart folgert hieraus eine gewisse Bereitschaft des Organismus zu Blutungen. Auch er verweist auf eine denkbare und durch die Erfahrung nahegelegte toxische Schädigung der Gefässendothelien. „Allerdings muss man bei der Grippe auch die Stase des Bluts in den oft extrem erweiterten peripheren Gefässen in Betracht ziehen, wie sie besonders auch in den präkapillaren Arterien und Kapillaren selbst des Gehirnes gefunden wird und mit samt den Blutaustritten grosse Ähnlichkeit mit der Hirnpurpura bei Kampfgasvergiftung bietet, deren Wesen Ricker (768) in einer Lähmung der Vasokonstriktoren erblickt. Diese beherrschte aber bekanntlich bei der Grippe geradezu das Bild.“ Hart hat weiterhin die früher viel beobachteten Fälle von Apoplexie bei Influenza durch anatomisch ergänzte Fälle aus dieser Pandemie erweitert. Der eine betrifft einen älteren Mann ohne erhebliche Veränderungen an den Hirnarterien, der an einer schweren eitrigen Pneumonie in tiefer Benommenheit verstorben war. Bei ihm fand sich „eine typische grosse Blutung, die zweifellos erst sub finem entstanden und vom Kliniker nicht diagnostiziert worden war und für deren Zustandekommen es an einer voll befriedigenden Erklärung fehlte.“ Bei zwei weiteren Fällen

„handelte es sich um Männer jenseits des 50. Lebensjahres, bei denen sich zwar ein für Grippe charakteristischer Lungenbefund nicht ergab, wohl aber bei kaum ausgesprochenen atherosklerotischen Veränderungen der Hirngefäße, auch sonst wenig entwickelter Atherosklerose, eine auffällige Form der Hirnblutung fand. Neben einem grossen Blutungs-herde nämlich, der in dem einen Fall ganz atypisch im Stirnhirnpole lag, fanden sich überaus zahlreiche kleinere, zumeist erbsengrosse, in dem Pons und am Boden des 4. Ventrikels, von wo aus sie in die Hirnhöhlen eingebrochen waren. Da jeder Verdacht an ein Trauma von der Hand zu weisen war, so blieb nur die Annahme einer besonderen Blutungsbereitschaft im Bereiche des Gehirngefässes, die bei der herrschenden Grippeepidemie immerhin zu denken gab.“

Tatsächlich hat Leichtenstern 1890 bereits ausdrücklich auf apoplektiform auftretende Hemi- und Monoplegien bei Influenza hingewiesen, nachdem sie bereits im 18. Jahrhundert erwähnt worden sind. Eggerling (769) erwähnt in seiner sorgfältigen Zusammenstellung noch gleichsinnige Beobachtungen von Stadelmann (1900) und Rosenblath (1914). Die Grundlage dieser Erkrankungsformen sind immer an den Läsionspunkten bestimmter Leistungen (z. B. auch der Sprache) gelegene Herdbildungen. Sie haben also kein spezielles anatomisches, sondern nur symptomatisches Interesse. So beschrieb u. a. Marcovici (770) 2 Fälle von Aphasie im Verlaufe der Grippe, die er auf leichte zerebrale Blutungen zurückführt. Es bedarf kaum einer kasuistischen Begründung, dass bei ausgesprochen septischer Grippe [z. B. bei gleichzeitigem Bestehen einer mykotischen Endokarditis Högler (771)] sich im Hirn neben oder an Stelle der Purpuraherde echt mykotisch bedingte Nekrosen und leukozytäre Herdbildungen finden, wie wir sie im Anschluss an M. B. Schmidt beschrieben haben [vgl. auch Economo (772) 1919]

Economo (773) versuchte auf pathologisch-anatomischer Grundlage zu trennen zwischen Enzephalitiden mit vorwiegend vaskulären Veränderungen (luetische Enzephalitis, zerebrale Kinderlähmung, Encephalitis haemorrhagica bei Influenza usw., Polioencephalitis haemorrhagica superior Wernicke) und der Gruppe echt entzündlicher parenchymatöser Enzephalitiden, diese wieder in Myeloencephalitiden und Polioencephalitiden. Zu der letzten Gruppe zählt er auch die von ihm sogenannte **Encephalitis lethargica**, die mit der Nona früherer Zeiten identisch sein dürfte. Levinthal hat in seiner Abhandlung die Stellung dieser in kleinen Gruppenepidemien auftretenden anscheinend nicht als Nona kontagiösen Infektionskrankheit kurz umrissen. Wir selbst möchten später in diesen Ergebnissen hierauf im Zusammenhang der anderen infektiösen Enzephalitiden eingehend

zu sprechen kommen (mit F. H. Lewy). C. Hirsch (774) hat bereits darauf hingewiesen, dass Leichtenstern in seiner Monographie ganz ähnliche Krankheitsbilder, wie sie die Encephalitis lethargica (epidemica) darbieten, geschildert hat, „die zweifellos auf Influenza zurückzuführen waren“. Auch bei Biermer finden wir einen Hinweis darauf, dass schlafsüchtige Zustände „in manchen Epidemien zu den häufigen Erscheinungen gehörten.“ In diesem Zusammenhang erwähnt er die Tübinger „Schlafkrankheit“ von 1712, die Camerarius geschildert hat.

Wir haben bereits darauf hingewiesen, dass wir die Frage der produktiven oder epidemischen Polioencephalitis einer späteren ausführlichen Besprechung vorbehalten. Hervorheben wollen wir nur mit Herxheimer (775), dass vom epidemiologischen Standpunkt aus an einem Zusammenhang mit der pandemischen Grippe gar nicht gezweifelt werden kann. Es wird weiter zu untersuchen sein, ob es sich hier um eine besondere Ausprägung der von Wiesner zuerst gefundenen Besiedlung des Hirns mit „grünwachsenden Kokken“ handelt, oder ob die Anreicherung dieser Keime, die so sehr häufig bei tödlich endenden Fällen reaktionslos erscheint, nur eine belanglose, sich dem enzephalitischen Prozess überlagernde Erscheinung ist.

Die Durchsicht der überwältigend umfangreichen Literatur über diese Economosche Enzephalitis gewährt heute noch keinen klaren Einblick. Von einer leichten und regelmässigen Übertragung auf Versuchstiere kann auch nach den umfangreichen Untersuchungen Levaditis kaum die Rede sein. Amoss (775a) hat noch neuerdings eine ganz scharfe Trennung dieser Krankheit von der Poliomyelitis durchgeführt, mit der sie zusammengeworfen worden ist [Crookshank (775b)]. Unsere eigenen experimentellen Untersuchungen blieben, wie Bonhöffer (776) kürzlich mitteilte, bisher negativ. Wir kennen unzweifelhaft die Pathologie unserer Versuchstiere nur sehr oberflächlich, und es bleibt häufig genug [vgl. Mc. Intosh (777)] der Eindruck bestehen, dass die mikroskopischen „Befunde“, die als Beleg der geglückten Übertragung gegeben werden, keineswegs ausreichen, sie tatsächlich hinreichend zu begründen.

Über die eigenartigen, an die Verhältnisse der Lyssa anklingenden Befunde da Faos (778) im Zentralnervensystem, besonders in den Ganglienzellen, aber auch im Gewebe, der Speicheldrüsen, kann man noch kein abschliessendes Urteil fällen. Wir haben sehr ähnliche Bilder gesehen, die wir aber nicht im Sinne von Parasiten deuten möchten. Entzündliche Erscheinungen an Speicheldrüsen halten wir in keiner Weise für die pathogenetische Auffassung für verwertbar, da einmal eine grippöse Affektion sie sehr leicht schafft, wofür

schon ihre schwerste, nicht eben seltene Ausprägung in Gestalt eitrig-er Parotitis zu sprechen scheint, und da andererseits jeder langwierige soporöse Zustand (dies gilt z. B. auch für den Status typhosus!) die gleiche Wirkung ausüben kann, nämlich Versiegen der Mundsekretion und Aufwärtswandern von Mundkeimen in die Drüsen. Es ist ganz kennzeichnend, dass wir auch beim Typhus, besonders in der älteren Literatur, Parotitiden nicht selten als Komplikationen genannt finden.

Wir haben weiter oben bei den Ergebnissen von Kirschbaum bereits darauf verwiesen, dass neben den blutigen Extravasaten perivaskuläre Infiltratbildungen und histologisch nicht genauer definierte paravaskuläre Zellherde vorkommen. Auch diese in letzter Zeit nicht selten vernachlässigte Tatsache ist nicht allein auf neuzeitige Erfahrungen gegründet. Oppenheim und Cassirer (779) führen darüber aus: „Andererseits kann es keinem Zweifel unterliegen, dass die Hämorrhagie nicht notwendig zum Bilde der Enzephalitis gehört. Auch hier ist der Übergang zwischen Fällen mit und ohne Blutungen kein schroffer. Es gibt solche, in denen Blutaustritte zwar noch vorhanden sind, aber gegenüber anderen entzündlichen Erscheinungen mehr oder weniger zurücktreten, und schliesslich auch solche, in denen sie ganz fehlen.“ Viele dieser Fälle sind durch die epitheloiden Zellen Friedmanns, die von ihm wohl sehr treffend als „aktive“ Körnchenzellen bezeichneten Elemente gekennzeichnet, die wohl auch durch die erwähnten Experimente der Macklins näher charakterisiert werden.

Ohne aus den angeführten Gründen auf Einzelheiten einzugehen, sei erwähnt, dass Tobler (780) die „Lethargica“ als „akute, herdförmig disseminierte, nicht eitrig-er, vorwiegend lymphozytäre, infektiös-toxische, epidemische Polioenzephalomyelitis“ umschrieb. Wir haben bereits darauf verwiesen, dass Lubarsch kurz von einer produktiven Enzephalitis redet. Immerhin gibt das Toblersche Wortungesüm das Wesentliche des Prozesses wider. Wir möchten ihn an Hand seiner Darstellung kurz zusammenfassen. Der makroskopische Sektionsbefund ist negativ. Die Leptomeninx ist hyperämisch; die Subarachnoidealflüssigkeit klar. Nur in 2 Fällen erkannte Tobler schon makroskopisch enzephalitische Herde in Brücke und Rückenmark bzw. im Thalamus. Kleine Blutpunkte stellten meist dilatierte Gefässe dar, selten Hämorrhagien von stets beschränkter Grösse, wo die roten Blutkörperchen das Gewebe einfach infiltrierten. Bei 2 von den Toblerschen Fällen fanden sich neben den Hirnveränderungen „typische“ Grippepneumonien, in einem Falle subepikardiale und subpleurale Blutungen. Die weissen Hirnhäute waren regelmässig aber nur in geringem Grade entzündlich infiltriert. Die zellige Durchsetzung war diffus über Basis und Konvexität ausgebreitet, selten ausgesprochener Weise perivaskulär. Sie bestand vor-

wiegend aus Lymphozyten, denen nur in 2 Fällen Polyblasten beigemischt waren. Plasmazellen fehlten stets. „Der Nachweis dieser im Vergleich zu den Veränderungen der nervösen Substanz nur geringgradigen entzündlichen Affektionen der weichen Häute hat deshalb Bedeutung, weil wir sie, wie schon *Economo* betont, nicht als selbständige Entzündung auffassen müssen, sondern nur als Ausdruck einer meningitischen Reizung, wodurch dann die meningitischen Reizsymptome, die ja in zahlreichen akuten Fällen zur Beobachtung kommen, ihre natürliche Erklärung finden. Die Mitbeteiligung der Meningen ist jedoch nicht nur bei den *ad exitum* kommenden Fällen nachzuweisen, sondern wie *Economo* (781), *Grosz* und *Pappenheim* (782) usw. gezeigt haben, ebenso leicht bei in Heilung gehenden Patienten mittels der Lumbalpunktion, die gewöhnlich eine geringe Pleozytose erkennen lässt.“ Es sei hier vergleichenderweise auf unsere Bemerkung verwiesen, dass wir ganz ähnliche Veränderungen der Meningen zuweilen bei der „serösen Meningitis“, dem Piaödem bei Influenza antrafen. Ferner fand *Reiche* (783) bei 14 Fällen von Grippe mit meningealen Erscheinungen z. T. erhebliche Erhöhung des Lumbaldruckes.

„Allemaal ergab die bakteriologische Prüfung Keimfreiheit des gewöhnlich klaren, einmal nur getrübbten, für die Globulinreaktion oft negativen oder schwach positiven Liquors.

Die Zellenzahl betrug

3/3	bis	9/3	in	7	Punktaten
10/3	„	30/3	„	6	„
31/3	„	37/3	„	3	„

und 6084/3 in einem Punktate, und zwar bei einem 14-jährigen am 22. Tage verstorbenen Knaben, bei dem leider die Autopsie untersagt wurde. Unter den übrigen sieben ist keinmal makroskopisch eine Alteration der Meningen bei der Sektion festgestellt worden.“

Es kann somit gar kein Zweifel darüber bestehen, dass auch ganz einwandfreie Fälle von epidemischer Influenza ausgesprochene Anzeichen einer makroskopisch nicht erkennbaren, nicht eitrigen Meningitis aufweisen können. Ihre Bedeutung im Rahmen der „Lethargica“ hat *Economo* bereits in seiner Monographie hervorgehoben. Die „allerersten Krankheitssymptome nach den Allgemeinerscheinungen sind meningealer Natur und rühren wahrscheinlich von der zwar geringen, doch stets vorhandenen entzündlichen Reizung, Hyperämie und Infiltration der Meningen her.“ Aus dieser Gegenüberstellung scheint uns doch hervorzugehen, dass man nicht, wie z. B. *Högler* (784) es versucht, bei der Obduktion von Enzephalitiden (für *Encephalitis lethargica*) „typische Symptome von primärer Hirnentzündung“ festzustellen versuchen soll. Darin be-

stärkt uns die Angabe von Siegmund (785), der unter 19 untersuchten Fällen 11 rein enzephalitische Prozesse fand neben 3 nicht eitrigen Meningomyeloenzephalitiden und 4 Meningoenzephalitiden. Denn selbst wenn in jenen 11 Fällen eine meningeale Affektion vorhanden, aber dem Untersucher nur entgangen wäre, so gilt unzweifelhaft der ganz gleiche Gesichtspunkt für zahlreiche in dieser Hinsicht scheinbar negative Grippefälle. Dieser Umstand oft ausgesprochen umschriebener Entzündungsherde ist F. H. Lewy und uns beim Studium der Enzephalitis beinahe als Regel begegnet, so dass man eigentlich nur zu einem abschliessenden Urteil berechtigt ist, wenn man ein Gehirn in Serien durchuntersucht. Damit entfällt aber die Möglichkeit einer absoluten Wertung diagnostisch gehaltener und als solche beschränkter Untersuchungen. Auch Herxheimer (786) vermisste in seinen Beobachtungen Meningitis oder auch nur stärker ausgeprägtes Piaödem.

Klinisch ist man sicher ausserstande, die meningitischen Erscheinungen differentialdiagnostisch zu verwerten. Schon Ausgang 1918 verweist Strümpell (787) erneut auf die sogenannte „schwere nervöse, zerebrale Form“ der Influenza. „Akuter Beginn wie bei der rein toxischen Form. Schwere zerebrale Erscheinungen: Delirien, Benommenheit oder intensivster Kopfschmerz mit anhaltender Brechneigung und Erbrechen. Zuweilen tritt ein deutlicher Meningismus auf. In einem Falle vermutete ich anfangs eine tuberkulöse Meningitis, doch trat bald völlige Heilung ein. Solche Fälle bilden den Übergang zu der eigentlichen Influenzameningitis, von der wir 2 tödliche Fälle beobachtet haben“ [vgl. auch Bernhardt und Simons (788)].

Die Angaben von Reiche (789) zeigen, dass man die Lumbalpunktionsbefunde von Grippekranken mit nervösen Störungen und von „Lethargica“-Patienten nicht ohne weiteres einander gegenüber stellen darf [Gross und Pappenheim (790), Gross (791)].

Kehren wir nun zu den Befunden Toblers, und zwar den mikroskopischen zurück, so vermisste er eine wesentliche Gefässalteration stets. Nur ausgesprochene Hyperämie war regelmässig vorhanden. Vereinzelt sah er Ringblutungen. Die adventitiellen Scheiden erscheinen oft von Exsudatzellen durchsetzt „und stellenweise etwas aufgeblättert“. „Daneben sieht man sehr zahlreiche, auch perivaskuläre Infiltrate, die sich entweder streng auf den meist schon erweiterten perivaskulären Hisschen Raum beschränken, oder aber, und das ist sehr häufig der Fall, denselben überschreiten und von hier aus gewissermassen in das eventuell in diffuser Weise leicht infiltrierte Grundgewebe ausschwärmen, um sich hier allmählich zu verlieren.“ Die Infiltrate hören nach Tobler nicht an der Grenze der grauen Substanz auf (Economo), wenn diese auch im allgemeinen stärker als die weisse

betroffen ist. Neben der Gefässinfiltration geht eine kleinzellige des Grundgewebes in Form einer diffusen Durchsetzung oder zahlreicher kleiner herdförmiger Infiltrate einher. Diese bestanden in seinen akut verlaufenen Fällen aus Lymphozyten und mobilisierten Glia- und Adventitialzellen vom Typ der Maximowschen Polyblasten. Die von Economo erwähnten und reichlich angetroffenen Plasmazellen fehlten ebenso wie die von Marinesco (792) erwähnten mehrkernigen Riesenzellen. In lokal enger Beziehung zu den Infiltraten finden sich erhebliche Schädigungen der Ganglienzellen, wobei es auch zur Neuronophagie (richtiger nach Economo: Neurozytophagie) kommt. Am regelmässigsten zeigt sich die entzündliche Infiltration in den Stammganglien, dem Thalamus mit der Regio subthalamica, der Substantia nigra, dem zentralen Höhlengrau, der Substantia reticularis der Brücke und den Boden der Rautengrube. Die von Economo hervorgehobene Beteiligung von Gross- und Kleinhirnrinde erscheint seltener bzw. fehlte in den Fällen von Tobler. Schliesslich kommt dieser Autor zu dem unzweifelhaft folgerichtigen Schluss, man könne rein anatomisch aus dem histologischen Befunde die spezielle Diagnose der „akuten, nicht eitrigen, epidemischen Enzephalomyelitis“ nicht stellen, „da das Gehirn infolge seiner beschränkten Reaktionsfähigkeit auf die verschiedensten infektiösen Momente, wie wir das schon rein theoretisch erwarten müssen, fast immer gleichförmig reagiert“. Auch hier ergibt also erst die Kenntnis klinischer Daten im Verein mit den anatomischen Befunden die Diagnose.

Hinsichtlich der Neurozytophagie ist aber zu bemerken, „dass sie bei allen destruktiven entzündlichen und nicht entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems, falls sie nicht zu rasch verlaufen, so verbreitet ist, dass sie für die feinere histologische Diagnose gar nicht oder kaum verwertbar ist“ [Bernhardt u. Simons (793)]. Auch Oberndorfer (794) erhebt den gleichen Einwand.

Sehr eingehend sind die enzephalitischen Veränderungen von Siegmund (795) behandelt worden. Für die frischen Fälle hebt er besonders die Mantelblutungen, die der Gefässwand dicht anliegen, hervor. Typische Ringblutungen waren ausserordentlich viel seltener. Bei etwas älteren Prozessen treten Plasmazellen in den Infiltraten hervor [vgl. Economo (796)], die sich auf das anliegende Hirngewebe ausbreiten. Auch sieht man in diesem knötchenförmige Gliazellwucherungen im Anschluss an Kapillaren. Ihr Endothel zeigt zuerst Schwellung, später ausgesprochen regressive Veränderungen. „Solche herdförmigen Infiltrate („Gliazellgranulome“) um Kapillaren, die bei etwas vorgeschritteneren Fällen äusserst charakteristisch sind, zeigen auf den ersten Blick eine weitgehende Ähnlichkeit mit den bekannten Fleckfieberherdchen und unterscheiden sich von diesen eigentlich nur dadurch,

dass beim Fleckfieber die Nekrose der Kapillarendothelien viel stürmischer und charakteristischer verläuft.“ Dabei finden sich an den Ganglienzellen der Kerne des Hirnstammes schwere Degenerationserscheinungen (lipoide Pigmentanhäufung, Tigrolyse, Kernschwund, Zellschattenbildung und Einwanderung von Gliazellen). Im ganzen Hirnstamm finden sich miliare Nekrosen. Das gliöse Gewebe erscheint zellreicher, in einem Reizungszustand auch hier vielfach verbunden mit Degenerationserscheinungen (Karyorrhexis etc.). In noch älteren Fällen findet man ausgedehntere Nekrosenherde mit zahlreichen Fettkörnchenzellen, seröse Exsudationen, Ganglienzellrareifikationen bei stark veränderter Glia, hämosiderotische perivaskuläre Ablagerungen. Das Rückenmark kann sich in gleicher Weise beteiligen.

Von allen Seiten wird die Lokalisation des Krankheitsprozesses besonders im Hirnstamm hervorgehoben. Hier liegen also die Verhältnisse ähnlich wie beim Fleckfieber. Es scheint uns dieser Umstand unzweifelhaft dafür zu sprechen, dass das schädigende Agens auf dem Wege der Gefäßbahn den Ort seiner Ausprägung erreicht. Es muss als wichtigste Aufgabe der weiteren Forschung betrachtet werden, den Angaben Siegmunds nachzugehen und zu untersuchen, wie weit die von Wiesner (797) zuerst beschriebenen und dann von Bernhardt (798), Siegmund (799) Reichert (800) und uns selbst (in 3 Fällen) gefundenen Pneumo-Streptokokken in „Lethargica“-Gehirnen sich zu den geschilderten Läsionen, insbesondere den Kapillarveränderungen verhalten. Siegmund (801) fand sie in der Subarachnoidealflüssigkeit, dem Ventrikelinhalt und in Schnittpräparaten innerhalb der Gefässinfiltrate. Influenzabazillen fanden sich dagegen nicht. Einen spezifischen „Streptococcus pleomorphus“ im Sinne v. Wiesners anzuerkennen, lehnt Bernhardt mit vollem Recht ab. Auch Wiesner ist nach Erweiterung seiner Studien von dieser Annahme zurückgetreten. Bernhardt züchtete derartige Keime aus einer Enzephalitis bei Grippe und auch Schmorl (802) fand sie bei hämorrhagischer Enzephalitis in einigen Fällen (siehe vorher bei E. F. Müller). „In allen diesen Beobachtungen von Grippe-enzephalitis handelt es sich offenbar um Sekundärerreger aus der Gruppe der Diplo-Streptokokken, zu der auch die Pneumokokken gehören.“ „Jedenfalls ist der bei der Encephalitis lethargica gefundene Mikroorganismus nicht ein besonderer Krankheitserreger, da er sowohl bei Grippe in zahllosen Fällen in den verschiedensten Organen als auch bei Grippeenzephalitis gefunden wurde“ [Bernhardt (803)]. Alle weiteren Ausführungen zu diesem Problem sind nach dem heutigen Stand der

Kenntnisse hypothetischer Art, so dass wir auf ihre Wiedergabe von vornherein verzichten möchten.

Jaffé (804) hat zusammenfassend die Beziehungen der Grippe-enzephalitis zu der E. lethargica untersucht. Bei Lethargica fand er als wirklich regelmässigen Befund nur eine perivaskuläre Infiltration um kleinere und grössere Gefässe des Hirnstammes. Gleichmässige oder mehr knötchenförmige Gliawucherungen traf er nur etwa in einem Viertel der Fälle an. Auch ihn erinnern diese an Fleckfieberknötchen: „sie sind aber, abgesehen von dem lockeren Aufbau, stets schon dadurch von diesen zu unterscheiden, dass das zentrale Gefäss fehlt, und wenn zufällig einmal ein Gefäss in der Nähe liegt, an diesem niemals Veränderungen nachweisbar sind“ [vgl. dagegen Siegmund (805)]. Er weist auf die Inkonstanz der Neuronophagie hin. Auch er fand die Meningen nur in einem relativ kleinen Teil der Fälle miterkrankt. Für die E. lethargica hebt Jaffé hervor, dass sich zahlreiche Fälle finden, „in denen Blutungen ganz fehlen, dann aber alle Übergänge zur echten Encephalitis haemorrhagica, bei der schon makroskopisch mehr oder weniger reichliche Blutungen erkennbar sind.“ Dagegen gibt es Grippegehirne, „in denen Infiltrate kaum oder gar nicht nachweisbar sind, andererseits solche, in denen die Blutungen besonders deutlich, die Infiltrate aber erheblich spärlicher als sonst sind, oft sieht man aber auch Blutungen gerade um solche Gefässe, die besonders typische Infiltration zeigen, schliesslich aber gibt es auch Fälle, in denen sich geradezu eine Kombination von Encephalitis haemorrhagica mit Encephalitis lethargica findet.“ Die Blutungen sitzen mehr in der weissen, die Infiltrate hingegen in der grauen Substanz. Jaffé betrachtet Encephalitis haemorrhagica und lethargica als „grundsätzlich dasselbe“. Beides wären nur 2 verschiedene Ausdrucksformen einer Erkrankung, wobei „das eine Mal die eine, das andere Mal die andere mehr oder sogar ausschliesslich in die Erscheinung tritt“. Wenn damit gesagt sein soll, dass beide Alterationen bei und nach Grippe auftreten, so mag das vielleicht zu Recht bestehen. Pathogenetisch allerdings dürften wohl ganz verschiedene Prozesse zugrunde liegen. Sie sind für die Purpura cerebri nicht mehr ganz dunkel, für die „Lethargica“-Veränderungen fehlt uns noch beinahe jede diesbezügliche Kenntnis. So ergibt sich für uns nur aus den Untersuchungen von Kirschbaum und Jaffé, dass bei sorgfältigem Studium sich der Purpura cerebri Erscheinungen verbinden, die man auf Grund ungenügender Kenntnisse der „Encephalitis lethargica“ zuschreiben könnte. Dennoch sind natürlich in den meisten Fällen wenigstens die Unterschiede stark und verlangen eine Erklärung, die nur von einer generellen Behandlung des Enzephalitisproblems zu

erwarten sein dürfte, da unter allgemein pathologischem Gesichtspunkte die Enzephalitis produktiva unzweifelhaft ein Teilproblem der nicht eitrigen Enzephalitiden darstellt.

Spiegel (806) sowohl wie Economo (807) haben auch **Myelitiden** nach Grippe untersuchen können. Der eine Fall Economos wurde von degenerativen Veränderungen beherrscht. Es fand sich eine akute Erkrankung aller Nervenzellen vom Sakralmark bis in das oberste Dorsalmark mit Tigrolyse und ausgeprägten Kernveränderungen. „Fleckweise erscheinen in der weissen Substanz die Markfaserbündel aufgeheilt, vereinzelt Fettkörnchenzellen zwischen sich beherbergend. Auch hier scheinen mehr toxische als entzündliche Veränderungen das Bild zu beherrschen.“ In einem andern Fall handelte es sich dagegen um eine wirkliche akute Myelitis mit ausgeprägten perivaskulären Infiltratbildungen und einzelnen kleinzelligen Ansammlungen in der weissen Substanz, scheinbar ohne Beziehung zu den entzündlich veränderten Gefässen. Die fleckige Verteilung bei sonst völlig normalem Nervengewebe erinnert auch Economo an die Bilder akuter multipler Sklerose. Auch die klinische Literatur bespricht häufig diese Differentialdiagnose. In dem anatomisch von Spiegel untersuchten Falle fanden sich teils malacische Herde nach Art der akuten multiplen Sklerose, teils hämorrhagisch-myelitische Herde mit akut entzündlichem Ödem, diese setzt er den Veränderungen der Encephalitis lethargica gleich, was aber Economo selbst zurückweist. Auch die pathogenetische Auffassung der myelitischen Affektionen unterliegt den gleichen Prinzipien wie die der cerebralen und bedarf daher zu ihrer Klärung weiterer Arbeit.

Kleist (808) sah bereits im Winter 1915/16 eine Myelitis nach einer „influenzaartigen Erkältungskrankheit“, die unter dem Bilde einer spastischen Paraparese der Beine, Sensibilitätsstörung bis zur Leistenbeuge, Blasenlähmung auftrat und in 3 Wochen abheilte. Diese Mitteilung ist für die Erkenntnis der engsten präpandemischen Seuchengeschichte sehr bemerkenswert, da diese influenzaartigen Erkrankungen mit denjenigen zeitlich ungefähr zusammenfallen, die in Leipzig und Nordfrankreich beobachtet wurden. Kleist sah eine grössere Anzahl, wovon 24 Fälle mit nervösen und psychischen Störungen seiner Abteilung im Kriegslazarett zugeführt wurden.

Gemäss unseren früheren Ausführungen (über das syndromale Moment in der Pathologie der Influenza) und in Hinsicht auf die Gesamtzahl der beobachteten nervösen Störungen: **18 Neuritiden** im Felde und während der Pandemie 1918/19 in Rostock — erscheint uns die nervöse Beteiligung der Frühfälle doch recht bemerkenswert, zumal da wir ihre relative Gutartigkeit kennen.

Kleist warnt davor, den Einfluss der Influenza auf das Zentralnervensystem zu überschätzen. Trotz der gegenteiligen Meinung, die Kirn auf Grund der Epidemie von 1889/90 vertreten hat, stehen die nervös-psychischen Störungen bei der Influenza weit hinter denen bei Typhus oder bei der infektiösen Chorea zurück. Die Sommer-epidemie des Jahres 1918 scheint nur ganz selten zu psychischen Störungen geführt zu haben. Die höchste Erkrankungsziffer bot die Epidemie vom Oktober und November 1918. Nach Kleist sind während der ganzen Epidemie des Jahres 1918/19 an den deutschen Kliniken nur etwa **100 Psychosen** bekannt geworden. Die Beteiligung des Zentralnervensystems war örtlich verschieden und im Einzelfall liess sich kein Zusammenhang zwischen der Schwere der körperlichen Erkrankung und dem Auftreten von psychisch-nervösen Störungen nachweisen. Auch hier erkrankten, dem allgemeinen Verhalten bei der Grippe entsprechend, überwiegend Angehörige der mittleren Lebensalter.

Von somatisch abnormen Verhaltensweisen sah Kleist ebenso wie Meyer (808 a) (in 2 Fällen von Influenzapsychosen) und Franke (808 b) (in einem Falle von Enzephalomyelitis) einmal neben völliger Areflexie der Sehnen Pupillenstarre. „Es muss dahingestellt bleiben, ob die Pupillenstarre auf ophthalmoskopisch nicht sichtbaren Veränderungen am Optikus oder auf Krankheitsvorgängen in der Gegend des Okulomotoriuskernes beruhte.“ Paralyse wurde klinisch und anatomisch ausgeschlossen.

In 8 Fällen von Influenzapsychose fanden sich neuritische bzw. polynouritische Begleiterscheinungen, teils leichter Art, teils schwere Polyneuritiden mit Areflexie, Hypotonie usw. „Die neuritischen und polyneuritischen Begleiterscheinungen sind ein wertvolles Hilfsmittel, um im Zweifelsfalle Influenzapsychosen als solche zu erkennen.“ Diese Umstände sprechen unseres Erachtens wohl dafür, dass die Psychosen und Neuritiden homologe Äusserungen der Infektion darstellen. Diese Psychosen bauen sich nach Kleist teils auf verschiedenartigen Konstitutionsanomalien auf, teils auf einer „spezifischen Veranlagung zu Infektionspsychosen“, einer „symptomatisch-labilen Konstitution“. Wie weit die örtlichen Verschiedenheiten auf bestimmte „symbiotische“ Infektionen oder vielmehr — besonders mit Rücksicht auf den Reichtum an präpandemischen Fällen — auf „reine“ Influenzabazillenwirkungen zurückzuführen sind, ist zur Zeit noch nicht zu entscheiden.

Im Gegensatz zu den Befunden von Reiche (809), aber in Übereinstimmung mit Gross und Pappenheim (810) sah Kleist bei seinen Influenzapsychosen mit einer Ausnahme normales Verhalten des

Liquor cerebrospinalis, während Walter (811) bei zahlreichen Polyneuritiden verschiedener Herkunft Eiweissvermehrung und positiven Nonne als häufigen Befund nachwies. Allerdings betrafen die Reicheschen Untersuchungen doch zum grossen Teil wesentlich schwerer erkrankte Patienten, und bei der geringen Zahl der Kleistschen Beobachtungen (7 untersuchte Fälle) zeigt doch schon seine eine Ausnahme, dass man doch nur mit grosser Vorsicht schliessen darf, „dass die Influenzaneuritis und -polyneuritis weniger leicht zu meningitischer Reizung zu führen scheint als andere infektiöse Polyneuritiden“ (Kleist).

Von wesentlichem Interesse sind die anatomischen Untersuchungen Kleists. Vier psychisch Kranke verstarben. Zwei Fälle betrafen eine Halluzinose bzw. eine hyperkinetisch-akinetische Psychose von 5 monatiger Dauer, beide kompliziert durch Ruhr.

Makroskopisch boten die Gehirne keine Veränderungen. Entzündungserscheinungen fanden sich weder an den Hirnhäuten, noch an den Gefässen. Diese zeigten besonders im Marklager zahlreiche lipoide Abbauprodukte, teils in den Adventitialzellen, zum grösseren Teil in Abräumzellen innerhalb der Adventitialscheide bzw. in den Maschen der Pia. Dazu gesellten sich schwere Veränderungen der Nervenzellen, besonders in der sechsten Schicht des Brodmannschen Typus und in den Körperschichten: Schwund der scharfen Tigroidschollen, feinkörniges und vakuolär zerklüftetes Protoplasma; Zellpyknose, Eindellung der Zellen durch gewucherte Trabanzellen; Bildung von Zellschatten und weithin sichtbare und geschlängelte Zellfortsätze.

„Soweit diese Befunde nicht etwa mit der Ruhr und der hochgradigen Entkräftung zusammenhängen, dürften sie toxisch-infektiöse Gehirnschädigungen darstellen.“

Eine weitere Kranke ging mit Bronchopneumonie und Nephritis nach schwerer hyperkinetischer Erregung mit meningitischen und Herdsymptomen zugrunde. Hier fanden sich lymphoide Infiltration der Markgefässe und Piamaschen.

Auf Grund der histologischen Befunde schliesst Kleist endogene Psychosen der manisch-depressiven Gruppe oder der Dementia praecox aus. Er glaubt, dass die langdauernden Influenzapsychosen „ebenso eng mit der Infektionskrankheit zusammenhängen, wie die oft ebenso lang dauernden Polyneuritiden, z. B. die postdiphtherischen Polyneuritiden“. Gerade in diesen Fragestellungen drückt sich unser Bedürfnis aus, unermüdlich das Studium der Influenzagifte aufzunehmen, da seine Bewältigung nicht allein das pathogenetische Verständnis der Krankheit allein erschliessen kann, sondern auch allein ihre therapeutische Erledi-

gung in Gang bringen wird, so wie schon die Untersuchungen von M. Wollstein gezeigt haben, dass unter besonders günstigen Versuchsbedingungen eine sonst tödliche Influenzabazillenmeningitis des Affen durch Serumbehandlung zur Heilung gebracht werden kann.

Die Lungenveränderungen bei Grippe, die wir ausführlich behandelt haben, leiten uns zu einer Betrachtung über **die Beziehungen der Grippe zu anderen Krankheiten**. Diese sind von verschiedenen Gesichtspunkten aus zu betrachten. Die sich hierbei aufdrängenden Fragestellungen sind etwa folgende: 1. disponieren irgendwelche vorangegangenen Krankheiten (beziehungsweise ihre Folgezustände) in besonderem Masse zum Erwerb der Influenzaerkrankung und gibt es solche, die Schutz vor ihr verleihen, 2. wird der Verlauf der Influenza durch gleichzeitig bestehende Krankheiten oder Krankheitsfolgen beeinflusst, 3. disponiert die Grippe ihrerseits zum Eintritt anderer Erkrankungen und 4. beeinflusst sie ihren Verlauf? Im wesentlichen sind alle diese Fragen Gegenstand eingehenderer Überlegung nur in bezug auf die **Tuberkulose** geworden und hier sind es naturgemäss vor allem klinische Beobachtungen und Erwägungen, die zur Beantwortung in Betracht kommen. Es wird gut sein, hier jenes hohe Mass von Skepsis gegenüber dem Dispositionsbegriff zu wahren, welches auch nach den jüngst erfolgten Ausführungen H. v. Hayeks (812) erforderlich ist. Es ist unzweifelhaft richtig und notwendig, ihn in jedem Einzelfall in seine anatomischen, physiologischen und immunbiologischen Bestandteile aufzulösen und gesondert zu erforschen.

Von anatomischer Seite erwähnen u. a. Dürck (813), Beneke (814), Gruber und Schädel (815), Lubarsch (816) das Fehlen von tuberkulösen Organveränderungen bei Influenzaverstorbenen, auch Miloslavich vermisste in seinem Obduktionsmaterial die chronische Tuberkulose der Lungen oder anderer Organe vollkommen — im Gegensatz dazu fand Borst in 133 Sektionen 49 mal Tuberkulose der Lungen; bei der Mehrzahl handelte es sich allerdings um Residuen, Schwielen und Kalkherde, ausserdem war es ausschliesslich Grossstadtmaterial, das ihm zu Verfügung stand, wo bekanntlich der Nachweis abgelaufener Tuberkulosen in einem hohen Prozentsatz gelingt. Busse (817) fand in 324 Sektionen 16 mal Tuberkulose, Hannemann (818) in 120 Sektionen nur einmal, Marchand (819) unter 220 Sektionen 16 mal. Wegelin (820) betont, dass die prozentuale Beteiligung des Influenzamaterials im Vergleich zu den Zahlen der epidemiefreien Zeit eher eine Verminderung der Tuberkulose ergab. Es scheint nach allem nicht angängig, aus den Sektionsberichten Schlüsse auf die gegenseitigen Beziehungen beider Erkrankungen zu ziehen, etwa aussagen zu wollen, ob bestehende Tuberkulose vor Influenzaerkrankung schützt, dazu dis-

poniert oder ohne Einfluss ist. Auch sind die Angaben der einzelnen Autoren über den jeweiligen Charakter der gefundenen Tuberkulose zu wenig eingehend, um überhaupt einen Vergleich zu gestatten. Das einzige, was aus den statistischen Mitteilungen hervorzugehen scheint, ist, dass die Tuberkulose jedenfalls als besonders disponierendes Moment für die Grippeerkrankung nicht anzusprechen ist. Derselben Ansicht ist auch die Mehrzahl der klinischen Beobachter, ja sie gehen zum Teil noch weiter und glauben zu der Annahme berechtigt zu sein, dass die Tuberkuloseinfektion einen gewissen Schutz gegen die Influenzaerkrankung gewährt. So schreibt Rolly (821): „Auffallend war mir, dass bei der jetzigen Epidemie im Gegensatz zu den früheren die Tuberkulösen scheinbar gar nicht zu einer Erkrankung disponiert waren. Nach meinen Erfahrungen wurden während der jetzigen Pandemie ganz besonders wenig Tuberkulöse von der Erkrankung ergriffen und ich möchte zum Beweise hierfür — abgesehen von den Statistiken der Pathologen — noch hervorheben, dass auf unserer Lungenstation, trotzdem daselbst dreimal aus Versehen während der Epidemie Influenzakeranke eingeliefert wurden und ein paar Tage unter der Tuberkulösen lagen, also Zeit und Gelegenheit zur Infektion reichlich vorhanden war, doch kein einziger Tuberkulöser an Influenza erkrankte.“ Wiese (822) konstatierte in der Volksheilstätte Landeshut während der ersten Epidemie im Juni 1918 nur ganz wenig Fälle von Influenza, so dass er zur Annahme einer gewissen Immunität der Tuberkulösen gedrängt wurde, hingegen erkrankten während der Herbstepidemie beträchtlich mehr, so dass jedenfalls in dem angenommenen Masse Immunität nicht bestand. Dorn (823) beobachtet gerade die umgekehrten Verhältnisse: während im Sommer 1918 mehr als die Hälfte der Heilstättenpatienten an Grippe erkrankten, trat bei der besonders heftigen Epidemie Herbst und Winter 1918 keine Erkrankung Tuberkulöser auf, obgleich von aussen her grosse Einschleppungsgefahr bestand, aber — und dieser Umstand erschwert vollends die Beurteilung — auch von den Angestellten der Anstalt erkrankten im Herbst nur ein Mädchen, während im Sommer ein Drittel aller Angestellten erkrankt war. Hier liegen demnach epidemiologische Differenzen vor, die mit einer Änderung des individuellen Immunitätszustandes, wie er durch die Tuberkulose bedingt sein sollte, nichts zu tun haben. Auf diesen Umstand haben Much und Ulrici (824) auf Grund ihrer Beobachtungen in einem städtischen Tuberkulosekrankenhaus in Hamburg ausdrücklich hingewiesen. Gut genährte Lungenkranke mit geschlossener Tuberkulose, die bei kleinster Temperaturschwankung sachgemäss mit Betruhe behandelt werden, erscheinen durch die Grippe weniger gefährdet als Ärzte und Schwestern.

Nach allem lässt sich heute nichts Allgemeingültiges über die Resistenzverhältnisse Tuberkulöser gegenüber der Grippe aussagen. Auch vom klinischen Standpunkt scheint das vorsichtige Urteil, dass das Bestehen einer Tuberkulose jedenfalls keine besondere Disposition zur Grippe bedingt [Rickmann (825)], möglicherweise sogar einen relativen Schutz verleiht, allein berechtigt, wobei aber nicht verschwiegen werden darf, dass einige Statistiken, so die Jessens (826) aus der deutschen Heilstätte in Davos, eine auffallend hohe Erkrankungs-ziffer Tuberkulöser, nämlich 90 von 148 Patienten berichten. Ob diese strittige relative Immunität sich besonders auf schwerer Tuberkulose erstreckt, den leicht Tuberkulösen fehlt, wie Hoppe-Seyler (827) und Guggenheim (828) meinen, bedarf ebenfalls weiterer Beobachtungen.

Die Frage nach der möglichen Beeinflussung des Ablaufes der Influenza durch die Tuberkulose wird ebenfalls verschieden beantwortet. Jessen (829) sah bei 90 Grippeerkrankungen Tuberkulöser 28 mal Pneumonie mit 9 Todesfällen, Wiese (830) hingegen hebt hervor, dass bei seinen Tuberkulösen der relativ leichte Verlauf der Grippe auffällig war, während gleichzeitig infiziertes Anstaltspersonal erheblich schwerere Bilder zeigte. Er sah in keinem Fall eine ernstere Komplikation und hatte keinen Todesfall zu verzeichnen. Auch Dorn sah keinen einzigen Todesfall von an Influenza erkrankten Tuberkulösen. Er hält es nicht für ausgeschlossen, dass eben die Tuberkulösen in ihrem kranken Körper gerade solche Abwehrstoffe besitzen, die sie befähigen, mit den eindringenden Sekundärbakterien fertig zu werden. Creischer (831) nimmt an, dass die Tuberkulösen auf die Grippeerreger selbst mit Bildung wirksamer Antikörper reagieren, während Dorn es für wahrscheinlicher hält, dass durch die Tuberkelbazillen eine freie Bahn für die vielen auf Mund- und Rachenschleimhaut wohnenden Kokkenarten geschaffen ist und dass durch diese Mischbakterien schon von langem her genügend und geeignete Antikörper in den tuberkulösen Menschen gebildet worden sind. Diese könnten dann imstande sein, einen plötzlich einsetzenden, durch die Grippeerreger bedingten Angriff mit Erfolg abzuwehren. Dorn folgt hier den Gedankengängen Grabischs (832), auf dessen Polemik gegen Fischer in diesem Zusammenhang kurz eingegangen werden muss. Fischer (833) hat versucht, die auffallende Widerstandslosigkeit, die oft jugendliche, kräftige und bis dahin gesunde Individuen der Grippeinfektion gegenüber auszeichnet, durch folgende Hypothese zu erklären. Die Abwehrreaktionen sind gerade bei kräftigen Personen von besonderer Heftigkeit, so dass es zu plötzlicher Abtötung und Auflösung der Bakterien — und zwar der Endotoxinbakterien der Mischinfektion — und zu schlagartiger Überschwemmung des betreffenden Körpers mit den Innengiften kommt, denen der Organismus in wenigen

Stunden erliegt¹⁾. Einen ähnlichen Standpunkt vertritt Oeller (834). Er macht für die Entstehung der akuten Toxikämie die erhöhte Abwehrbereitschaft und -Fähigkeit des Organismus zur Zeit der Infektion verantwortlich, doch stellt er den Influenzabazillus als Quelle der Giftbildung in den Mittelpunkt seiner Betrachtungen und nicht die mischinfizierenden Bakterien, deren Zurechnung zu den Endotoxinbakterien in landläufigen Sinne nicht ohne weiteres zugegeben werden kann. Grabisch vertritt gerade die der Fischerschen entgegengesetzte Ansicht. Nach ihm erliegen die kräftigsten Individuen der Mischinfektion aus Mangel an Schutzstoffen; bei schwachen und kachektischen Individuen dringen ständig Krankheitserreger in den Körper ein und veranlassen ihn zur Bildung von Schutzstoffen, während bei den gesunden Individuen bei intaktem Organismus keine Antigene da sind, also auch keine Antikörper zur Entwicklung kommen²⁾. Bei der In-

¹⁾ Auch in diesem Zusammenhang ist J. Henle zu erwähnen, der die Erfahrung mitteilt, „dass alle miasmatisch-kontagiösen Krankheiten gerade die Blühendsten, Gesundesten ergreifen und in diesen eben sich zur grössten Heftigkeit entwickeln“. Seine Begründung allerdings lautet naturgemäss anders. „Wenn Kontagien Parasiten sind, die sich zum Nachteil und auf Kosten des kranken Körpers vermehren, so müssen sie wohl um so üppiger gedeihen, je mehr Nahrung dieser ihnen zu bieten hat, je besser mit anderen Worten, der Boden ist, in welchem sie wuchern. Aus demselben Grunde ist fast jede Krankheit ein Präservativ gegen die herrschende epidemische Krankheit.“ (1840: Von den Miasmen und Kontagien; Klassik. Medizin edit. Marchand 1910, p. 30.)

Gerade wenn wir die ältere Influenzaliteratur durchsehen, müssen wir es ablehnen, über die Berechtigung dieser Aussage für die Grippeepidemien etwas Abschließendes äussern zu wollen. Hier kommt es uns vielmehr darauf an, darauf hinzuweisen, wie trefflich in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts die Ärzte zum Teil gewisse allgemeine Charaktere des Infektionsprozesses beurteilten. Erst später trübte sich dies Bild durch die Überwertigkeit, welche aus begreiflichen Gründen das Bakterium annahm. So finden wir beispielsweise in Starks Pathologie (1844) folgende nahezu fast modern klingenden (wenn auch heute fast als Gemeinplatz erscheinenden) Ausführungen: „Ansteckung setzt daher das Mitwirken zweier Momente, des Kontagiums und eines lebenden Organismus, voraus. Die Mitwirkung des ersten hängt mithin ebensowohl von seiner eigenen Beschaffenheit und Stärke, als von der Beschaffenheit des anzusteckenden Organismus ab. Das gegenseitige Verhältnis dieser beiden Momente bestimmt, ob nach geschehener Einwirkung eines Kontagiums die Ansteckung überhaupt und dann in welchem Grad und in welcher Art sie erfolge.“ — Es haben sich weniger die Fragestellungen geändert, als die Möglichkeiten, sie zu lösen; sie sind aber infolge bestimmter geistiger Einstellung nicht in dem wünschenswerten Umfang nutzbar gemacht worden. Die auch in der Influenzaforschung zutage tretende stete Wiederholung der gleichen Angabenbehauptungen, Fragen, ohne wirklichen Fortschritt, die offenkundige historische Unkenntnis hat ihren tiefen Grund in dem Mangel eines Zusammenhanges der Forschung, genährt durch eine in der Medizin immer mehr übliche Form der Überlieferung, „wo die medizinische Literatur sich beinahe in blosser Journalistik aufzulösen droht, und selbst die Werke der ausgezeichneten Gelehrten sich nur durch heftweisses Erscheinen beim Publikum Eingang verschaffen zu können glauben.“ (Stark 1844.)

²⁾ Diese Vorstellungen erinnern ganz ungemein an die Vorstellung, die soeben H. v. Hayek für die Tuberkulose entwickelt hat. (Das Tuberkulose-Problem, Springer 1920, S. 320): Der Industrieproletarier schlägt sich mit seiner chron. Tuberkulose jahrelang durchs Leben und seine tuberkulösen Kinder tun das gleiche. Der kern.

fluenzamischiinfektion sollen also bei den ersteren Personen die Bakterien auf bereits zahlreich vorhandene Schutzstoffe treffen, hingegen bei den kräftigen gesunden Individuen frei ihre Wirkung entfalten können. — Im Anschluss hieran sei erwähnt, dass Prein (835) zu einer wesentlich einfacheren Erklärung dafür kommt, dass die plötzlichen Früh Todesfälle vorzugsweise Personen mit ganz besonders kräftiger Konstitution betrafen; er nimmt an, dass das entzündliche Ödem der Lungen, das ja auch als Abwehrreaktion zu betrachten ist, bei diesen Personen schneller und umfangreicher auftritt, als bei stark geschwächten, und den schnellen Tod bedingt. Übrigens finden wir bereits bei Biermer einen ganz ausdrücklichen Hinweis auf die Gegensätzlichkeit der Beobachtungen verschiedener Ärzte.

Die Fischersche Ansicht stellt Wiese (836) zur Erklärung seiner Beobachtungen an Tuberkulösen zur Erwägung: beim Gesunden die plötzliche Befreiung von übergrossen Mengen Endotoxin durch übergrosse Lysinwirkung; beim Tuberkulösen hingegen ist ein grosser Teil der Immunkräfte des Körpers bereits mobilisiert, schon tätig im Kampf gegen den Tuberkelbazillus und gebunden. Nur kleinere Reserven können allmählich herangeholt werden zum Kampf gegen die Erreger der neuen Infektion; die Lysis ist ein langsamer, sie erfolgt allmählich und ermöglicht dem Organismus dem etappenweisen Freiwerden der Endotoxine seine entgiftenden Rezeptoren allmählich und in genügender Menge entgegenzusetzen. Als andere Möglichkeit der Erklärung bezeichnet Wiese die Heranziehung der Friedbergerschen Anaphylatoxintheorie: „Der Organismus steht infolge der Tuberkulose bereits in erhöhter Abwehrbereitschaft, dadurch wäre schon bei „milden Infektionen“ ein Abschlagen des Angriffs des weniger virulenten Influenzavirus möglich. Kommt es aber zu schwererer, haftender Influenza-infektion und Virulenzsteigerung der Begleitbakterien, so würde infolge der erhöhten Abwehrbereitschaft das Freiwerden, aber vor allem auch der Abbau der frei gewordenen Endotoxine so schnell vor sich gehen, dass die übergrossen Endotoxinmengen so schnell bereits unschädlich gemacht sind, dass sie ihre vergiftende Wirkung auf den Organismus nicht mehr ausüben können.“

Leider entbehren alle diese Theorien jeder festen Grundlage und können daher heute als nicht mehr denn als Spekulationen zweifelhaften Wertes bezeichnet werden. Der als einzig exakter Beweis von verschiedenen Seiten vergleichsweise herangezogene Versuch Muchs ist nach Preins Ansicht auf die Bedingungen der Influenza nicht anwendbar. „Muchs Versuch“ gestaltete sich folgendermassen: zwei Versuchstiere erhalten beide eine hohe aber nicht tödliche Dosis von Endotoxinbakterien, das eine Tier zugleich einen Immunkörper. Dieses Tier stirbt, weil es den plötzlich freiwerdenden Innengiften der durch den Immunkörper abgetöteten Bakterien erliegt, das zweite erkrankt zwar, bleibt aber am Leben. Dieser Tierversuch ahmt Fischers Ansicht nach völlig die Verhältnisse bei der Influenzamischiinfektion nach.

gesunde Tiroler Bauernbursch aber, der sein Weib aus der durchseuchten Umgebung eines „Luftkurortes“ für Erholungsbedürftige holt, erkrankt nach 5 Jahren seines Ehelebens in der ungelüfteten Stube an hoffnungsloser Tuberkulose und seine drei rotwangigen Buben sterben nach Ablauf der Pubertätszeit dahin.“

Nach Preins Meinung ist dieser ganze Gedankengang irrig und auch der Vergleich nicht zulässig.

„Die Folgerungen wären richtig, wenn man annehmen würde, dass der kräftige Organismus lediglich Bakteriolyse, nicht aber auch Antitoxine zu bilden imstande wäre, eine Annahme, für die keine Grundlagen vorhanden sind. Bei den Versuchen Muchs geht das eine Tier nur zugrunde, wenn der gleichzeitig verabfolgte Immunkörper nur bakteriolytisch und nicht antitoxisch wirkt. Bei der Influenza liegen aber die biologischen Verhältnisse durchaus anders. Da der betreffende Organismus ja nur das Antigen, aber keine spezifischen Antikörper aufnimmt. Dies muss er ja erst selbst bilden, und zwar steht ihm zur Bildung der Bakteriolyse wie der Antitoxine die gleiche Zeit zur Verfügung, wenn auch die Antitoxinbildung in manchen Fällen nicht gleichen Schritt mit der Bildung der Bakteriolyse hält, so lässt sich ein Tod innerhalb weniger Stunden hieraus nicht erklären. Zum mindesten muss man der allgemeinen Gültigkeit einer derartigen Erklärung unbedingt widersprechen.“

Cornet (837) wies nach der Epidemie von 1889/90 darauf hin, dass die Tuberkulose häufig im Gefolge der Influenza aufgetreten sei. Von der jetzigen Epidemie nimmt Wiese dies nicht an. Er empfiehlt äusserste Kritik, wenn Patienten eine überstandene Grippe als' auslösendes Moment ihres Lungenleidens angeben, was gar nicht selten vorkommt. „Einmal handelt es sich in einer Reihe von solchen Fällen gar nicht um Tuberkulose, sondern um chronische Bronchitis, schlecht gelöste, beziehungsweise chronische Pneumonien, leichte Bronchiektasien, Empyem und Pleuritisresiduen u. a. m. nach Grippe, in einer grossen Zahl anderer Fälle aber ergibt eine sorgfältige Erhebung der Anamnese oft als überraschendes Ergebnis, dass die Patienten sich bereits vor der vermeintlichen Grippe krank gefühlt haben, erst bei Zunahme der Beschwerden und des Fiebers zum Arzt gingen, der vielleicht, ohne einen eindeutigen klinischen Befund erheben zu können, zur Zeit der Grippe-epidemie eine Grippe diagnostizierte, die keine war und bei deutlicherem Ausgesprochensein des Krankheitsbildes später eine Tuberkulose feststellte, die nun als Folge der Grippe angesehen wurde.“ Schultetiggies (838) hingegen teilt 15 Fälle mit, bei denen Neuerkrankungen an Tuberkulose im Anschluss an Grippe beobachtet wurden, bestätigt aber im übrigen die Ansicht Cornets, dass Influenzaepidemien weniger zu frischen Erkrankungen führen, wenn sie auch sehr zur Verschlimmerung stark bestehender Tuberkulose beitragen können. Auf die grosse Schwierigkeit der Abgrenzung chronisch grippöser von tuberkulösen Lungenprozessen, wie Hildebrandt (839) und Treupel (840) hervorheben, sei hier nur hingewiesen. Wir stehen auch heute erst zu kurze Zeit hinter der letzten Epidemie, um etwa rein zahlenmässig nach statistischen Erhebungen den Einfluss der Epidemie auf die Erkrankungsziffer an Tuberkulose festlegen zu können.

Dies gilt auch für die Beantwortung nach der Frage der Beeinflussung der schon bestehenden Tuberkulose durch die hinzutretende Grippe-

infektion. Nach den Berichten der Epidemie der Jahre 1889/90, wie sie u. a. Pfeiffer (841) und Leichtenstern (842) geben, machte sich damals eine unheilvolle Einwirkung der Influenza auf die Lungentuberkulose geltend, die damals auch an Hand einer universellen Mortalitätsstatistik nachgewiesen wurde, die eine beträchtliche Zunahme der Sterblichkeit an Tuberkulose im Zusammenhang mit der Epidemie erkennen liess. Die letzte Epidemie hat uns nun im Verlaufe des Krieges getroffen, der in seinen verheerenden Folgen auf die Tuberkulosesterblichkeit schon zu so einer erheblichen Verschiebung der Statistik geführt hatte, dass ein Einfluss der Influenzaepidemie um so mehr verdeckt werden musste, als er sich vorwiegend — nach dem Urteil der meisten Beobachter — auf die schweren Fälle von Tuberkulose erstreckt, bei denen es bereits zu einem erhöhten Wegsterben gekommen war. Nach Schulte-Tiggés sind Kranke mit frischen, ausgedehnten, knotig-pneumonischen, geschwürigen und zerstreutherdigen Prozessen besonders gefährdet. Nach Deiss (843) bleiben die gutartig, chronisch verlaufenden vorwiegend fibrösen Formen der Tuberkulose im allgemeinen in ihrem Krankheitsverlauf unbeeinflusst, während die Fälle rascher progredienten Charakters eine ausgesprochene Neigung zur Verschlimmerung zeigten (54 von 64 Kranken!). Die ungünstige Beeinflussung ausschliesslich schwerster Fälle betont Wiese, mit einer einzigen Ausnahme waren es dritte Stadien, denen schon vor der Grippeinfektion eine sehr schlechte Prognose gestellt war, die einen verschlechterten Befund, bzw. das Bild eines rapideren Verfalls darboten. Er mahnt zur äussersten Kritik bei der Beurteilung dieser Verhältnisse, indem er darauf hinweist, wie oft sich derartige Fälle ganz plötzlich und rasch verschlechtern können, ohne dass eine besondere Ursache hierfür auffindbar wäre. Bei allen anderen Kranken liess sich kein schädigender Einfluss der Grippe auf die Tuberkulose nachweisen — und diese Beobachtung wird von sehr vielen klinischen Untersuchern geteilt —, ja er konnte bisweilen die auffällige Beobachtung machen, dass Patienten, die einen ausgedehnten Befund im dritten Stadium boten, spontan erklärten, sie fühlten sich wohler als wie vorher, Husten und Auswurf und Katarrh seien geringer, Angaben, die sich durch den objektiven Befund erhärten liessen. Auch das Aufflackern inaktiver tuberkulöser Herde sah Wiese in keinem Falle, während im Gegensatz dazu Schulte-Tiggés die Ereignisse in 28 Fällen beobachtet hat — hier finden sich Gegensätze, die — worauf auch Schulte-Tiggés ausdrücklich hinweist, sich zwanglos aus der verschiedenen Bösartigkeit der einzelnen Epidemien erklären lassen.

Much und Ulrici (844) treffen unzweifelhaft das Richtige, wenn sie die vielfältigen Möglichkeiten hervorheben, die sich bei dem Zusammentreffen der tuberkulösen und grippalen Infektion im Körper

erschliessen. Jedenfalls ist ihre positive Angabe sehr wichtig, wonach 47 Patienten, bei denen vor der Grippe nur weit zurückliegende oder geringfügige Erscheinungen eines Lungenleidens bestanden hatten, unmittelbar nach der Grippe mit schweren Lungenerscheinungen erkrankten, die sich autoptisch als käsige Bronchopneumonien erwiesen. Es können also nach der Grippe die infolge älterer Tuberkulose in den Luftwegen vorhandenen Tuberkelbazillen in die Rolle der Pneumonieerreger eintreten. In pathomorphologischer Hinsicht ist der von Much hervorgehobene Gesichtspunkt zu unterstreichen, dass nur dann die Grippe zum Pionier der Tuberkulose wird, wenn die Lokalisation der grippösen pathologischen Prozesse dazu führt, dass der Tuberkelbazillus überhaupt aktiv werden kann. Kommt es unter diesen Umständen zum Einbruch tuberkulöser Herde in den Bronchialbaum oder in Gefässe, so kann es weiterhin zu einer überschnellen Aussaat kommen, wenn durch Resistenzverlust der Selbstschutz der Lungen gegen die Infektion mit feinsten Tröpfchen erlischt. Wir sahen, dass Prein (844a) auf diesen Vorgang auch die Verbreitung pneumonischer Herderkrankungen über die Lungen im Laufe der Influenza zurückführen möchte. Es ist natürlich verführerisch, diese beiden Vorstellungen zu verbinden.

Das Aufflackern inaktiver Formen und die Ausbreitung aktiver Prozesse sind verschiedentlich auch aus Befunden auf dem Sektionstisch erschlossen worden. Dietrich (845) beschreibt einen Fall von chronischer Lungentuberkulose, in welchem neben einer alten kirschgrossen Kaverne in der rechten Spitze die ganze rechte Lunge von erbsengrossen, zentral verkästen Herden durchsetzt war, die mikroskopisch Zeichen frischen käsigen Zerfalls aufwiesen. Versé beobachtete bei der Sektion eines 23jährigen Mädchens, das ganz typisch mit Schüttelfrost und pneumonischem Auswurf erkrankt und nach 8 Tagen gestorben war, eine ausgedehnte akute verkäsende Lobulärpneumonie, die von einem kleinen zerfallenden Knoten des rechten Oberlappens ausging. Miloslavich (846) sah einmal ein Aufflackern des tuberkulösen Prozesses in der rechten Lungenspitze mit frischer Tuberkelaussaat im rechten Oberlappen, in einem anderen Falle eine akute allgemeine Miliartuberkulose, die Beneke (847) zweimal im Anschluss an eine Influenzaerkrankung beobachten konnte; sonst hatte er aber nicht den Eindruck einer besonderen Hinfälligkeit der Tuberkulösen der Influenza gegenüber, wie sie ihm „aus der Influenzaepidemie 1889 in allerdings nicht mehr sicher kontrollierbarer Erinnerung“ vorschwebte. Borst (848) fand in 11 Fällen Mobilisation der Lungen- bzw. Halsdrüsentuberkulose durch die Grippe. Hierbei fand er zweimal akute Miliartuberkulose, zweimal tuberkulöse Meningitis, siebenmal frische Drüsentuberkulose, sonst in

der Lunge neben den älteren Herden frische miliare und bronchogene Aussaaten. Nicht anders lauten die Erfahrungen von Marchand (849) und Prein (850). „Die Mobilisierung der Tuberkelbazillen aus den alten Herden ist bei den vielfachen Entzündungsprozessen der Lungen im Verlaufe der Influenza leicht erklärlich, da der durch den Organismus gegen die tuberkulösen Herde aufgerichtete fibröse Schutzwall aufgelockert und durch eitrige Pneumonien und Abszesse durchbrochen wird.“ [Prein.)

Es ist nun auch versucht worden, durch immunbiologische Untersuchungen Beziehungen zwischen der Grippe und der Tuberkulose aufzudecken. Much (851) konnte im Jahre 1917 bei dem seuchenartigen, im Felde auftretenden grippeartigen Bronchialkatarrh, der ihm der Vorläufer einer grossen Epidemie zu sein schien, eine Abnahme der Partialantikörper feststellen. Er hielt diese Grippebronchitis für ebenso gefährlich als Wegbahner der Tuberkulose, wie es die Masern für die Entstehung der kindlichen Tuberkulose sind. „Ist in einem kräftigen Körper während der ersten Kindheitsansteckung nur eine geringe Menge von Erregern (Tuberkelbazillen) eingedrungen, so wehrt sich der Körper und es kommt zu Immunisierungsvorgängen, unter denen die Ansteckung allmählich ganz überwunden wird. Da tritt plötzlich eine andere Krankheit (Masern) dazu und durchkreuzt die Tuberkuloseimmunisierung und in dem vorübergehend geschwächten kindlichen Körper kann sich der Erreger vermehren. Es kommt zu einem Aufflackern, dem der Körper nun allmählich erliegt.“ Dorn bestreitet auf Grund seiner klinischen Beobachtungen, dass die Grippe dieselbe Rolle wie die Masern spielen könnte; „wäre dies der Fall, so hätte man ein wesentlich anderes Resultat der Grippeepidemie befürchten müssen“. Gegen eine Gleichsetzung der Masern und der Influenza spricht auch der Umstand, dass die Beziehungen von Masern und Tuberkulose sich durch eine regelmässig bei Masern auftretende negative Phase bzw. völlige Anergie offenbaren, während bei der Grippe das Ergebnis der Antikörperbestimmung im Blut durch Komplementbindungsversuche selbst den Autor, der auf Grund der Pirquetschen Reaktion eine anergische Periode nachweisen zu können glaubte, eine völlige negative Phase nicht annehmen liess [Berliner (852)]. Aber auch der von Berliner und Schiff beobachtete negative Ausfall der Tuberkulinhautreaktion bei Grippe ist von so vielen anderen Untersuchern [Nobel (853), Müller (854), Knöpfelmacher (855) u. a.], vermisst worden, dass irgendwie gesetzmässige Beziehung von Grippe und Tuberkulose davon nicht abzuleiten ist.

Much und Ulrici (856) sahen beim Studium der Partialantigene in 45% Erlöschen der Reaktion gegen alle Partigene

in 40% Abnahme oder Erlöschen der Reaktionen gegen einzelne Partigene

in 15% keine Veränderung der Immunitätsverhältnisse.

Dieses Ergebnis fanden sie unabhängig vom allgemeinen Kräftezustand. Bei allen derartigen Prüfungen ist natürlich stets zu bedenken, dass es auch ein unspezifisches Erlöschen der Tuberkulinreaktion bei kachektischen Zuständen gibt, wie sie in individuell ganz verschiedenen Graden bei der Grippe beobachtet werden. Wie weit sich überhaupt die Partialantigene eignen, aus mit ihnen angestellten Hautreaktionen Schlüsse auf den Resistenzgrad des Individuums gegen Tuberkulose zu ziehen, entzieht sich vollends unserem Urteil. Jedenfalls gibt es kein einheitliches regel- oder gar gesetzmässiges Verhalten Grippekranker gegenüber der Tuberkulose. Es ist äusserst wahrscheinlich, dass die Grippeinfektion — wenn sie nicht etwa schwerste Kachexie auslöst — nur dann von wesentlichem Einfluss auf den Zustand bestehender oder den Erwerb neuer tuberkulöser Infektionen ist, wenn sie von sich aus schwere Veränderungen in den Lungen setzt. Für den Pathologen ist der wichtigste Gesichtspunkt durch die topographischen Beziehungen der Krankheitsherde gegeben, die Veränderung der Resistenzleistungen entzieht sich noch weitgehend der Beurteilung; es gibt vor allen Dingen noch keine Methodik, nachträglich an der Leiche einen Einblick in die humoralen oder zellulären Reaktionen zu gewinnen.

Dietrich (857) hat verschiedene Beobachtungen mitgeteilt, aus denen er eine erhöhte **Krankheitsneigung** für die Grippe entnimmt. Einmal handelt es sich um allgemeine Schwächung durch Verwundungen, Malaria, Ruhr, chronische Endokarditis, Faktoren, die naturgemäss, namentlich auch in an betracht ihres verhältnismässig spärlichen Auftretens, schwer recht gewürdigt werden können. Dann aber verweist er auf 7 Fälle chronischer Erkrankungen oder Schädigungen der Lunge als Emphysem, chronische Pleuritis, Pneumokoniose, Zustände, die unzweifelhaft im Sinne einer Resistenzminderung wirksam gedacht werden können. Auch Borst fand auffallend häufig — in 78 von 133 Beobachtungen — Pleuraadhäsionen. Dagegen wendet allerdings Prein ein, dass es sich hier wohl zum mindesten teilweise um Veränderungen handeln möchte, die erst im Verlaufe der Grippe aufgetreten sind. Alle diese Verhältnisse sind naturgemäss sehr schwer zu beurteilen. Gegenüber diesen vereinzelt positiven Angaben wäre es überaus wichtig, auch gegenteilige Beobachtungen zu erfahren, da eine sichere Beziehung zwischen chronischer Bronchiektasenbildung z. B. und Grippepneumonie erst dann hergestellt wird, wenn wir

wissen, wie oft sich beides zum schlechten Ausgang vereinigt und wie oft nicht!

Jedenfalls hat auch Biermer (858) bereits auf die Gefährdung solcher Personen hingewiesen, die an Lungenemphysem, chronischer Bronchitis sowie an Krankheiten leiden, die den Tonus ihrer Zirkulationsorgane schwächen.

Eine interessante Mitteilung über **Typhus** und Grippe macht Glässner (859) innerhalb eines grösseren Spitals, in dem für alle Insassen die gleiche Ansteckungsmöglichkeit bestand, blieben die Typhuskranken und Typhusrekonvaleszenten von der Grippeinfektion völlig verschont, während die Ruhrkranken und in noch höherem Masse die **Malariakranken** äusserst schwer von der Grippe befallen wurden, derart, dass von 10 Malariakranken nur einer durchkam ¹⁾. Eine ausserordentlich hohe Sterblichkeit stellte auch Matko (860) bei grippekranken Malarikern fest: Von 19 Patienten mit *Malaria tropica* starben 16, von 16 Fällen mit *Malaria tertiana* starben 12, von 3 mischinfizierten 2. Der Verlauf war wesentlich von dem Ernährungszustand und vom Alter der manifesten Malaria abhängig. Die Prognose fiel um so ungünstiger aus, je unterernährter das befallene Individuum und je jünger die Malariainfektion, resp. das Rezidiv, war. Matko hält die durch die Malaria bedingte starke Schädigung der Milz und der Leber für eine der wichtigsten Ursachen für das Unterliegen des Organismus im Kampfe gegen die Grippeinfektion. Daneben soll die Schädigung des Herzmuskels durch die Malariaerkrankung eine wichtige Rolle spielen, wofür das häufig beobachtete Auftreten von Transsudaten in den Körperhöhlen (Herzbeutel- und Brustfellhöhle) grippeverstorbenen Malariker, die bei reinen Grippefällen vermisst werden, als Beweis angeführt wird. Eine erhöhte Disposition der Malariker zur Grippeinfektion konnte nicht festgestellt werden.

Auf die Beziehungen von Grippe und **Diphtherie** ist schon anlässlich der Besprechung der Larynx- und Trachealveränderungen sowie der Kreislaufstörung kurz eingegangen worden. Wenn Deussing (861) mitteilt, dass bei einer Grippeinfektion auf einer Diphtherieabteilung, von der 60 Kinder befallen wurden, es nur in einem Fall zu schweren Komplikationen, nämlich Brouchopneumonien und Empyem kam, so lässt sich daraus höchstens ableiten, dass eine sehr leichte Epidemie vorlag und dass jedenfalls der Grippeverlauf nicht ungünstig beeinflusst wurde und die Beobachtung gewinnt nur durch die Gegenüberstellung des **Scharlachmaterials** an Wert, bei denen die hinzutretende Grippe-

¹⁾ Es ist gewisslich von grossem Interesse, dass wir die ganz gleiche Angabe einer vorübergehenden Immunität gegen Influenza durch Typhus bereits bei Graves ausdrücklich vertreten finden (1843).

infektion der gleichen Epidemie in 10 Fällen viermal durch Bronchopneumonien und Empyem zu Tode führte. „Es ist ohne weiteres verständlich, dass eine zu einem akuten Scharlach hinzutretende Influenza-infektion die Prognose verschlechtert. Da bei beiden Affektionen durch Niederringen der Widerstandskräfte den zum Teil gleichen Mischinfektionserregern der Boden geebnet wird, kann nur erwartet werden, dass die kombinierte Schädlichkeit um so eher zu dem gefürchteten Ziele führt.“

Die Gemeinsamkeit der Angriffsfläche an Luftwegen und Lungen, die der Influenza und dem **Keuchhusten** eigentümlich ist, deren auch mit Rücksicht auf die histologisch nachweisbaren Auswirkungen beider Infekte oben ausführlich Erwähnung getan worden ist, machen eine ungünstige gegenseitige Beeinflussung bei Kombination beider Erkrankungen durchaus verständlich. Reiche (862) teilt mit, dass von 16 Kindern einer Keuchhustenstation 5 von 8 an Grippe erkrankten Kindern starben. Ferner starb ein mit beiden Krankheiten eingelieferter Säugling nach kurzer Zeit. Die Todesziffer verteilt sich auf den Zeitpunkt der Keuchhustenerkrankung, an dem die Grippeinfektion hinzutrat, derart, dass die 3 Kinder, die innerhalb der ersten 6 Krankheitswochen an Grippe erkrankten, sämtlich, von den 5 zu einem späteren Stadium erkrankten Kindern 2 starben. Entsprechende Beobachtungen teilt auch Schultheiss mit. Er sah in 2 Fällen — Geschwister im Alter von 1½ und 3 Jahren — die einige Zeit vorher an Pertussis erkrankt waren, einen foudroyanten Verlauf der Grippe. Die Infektion zeichnete sich beide Male durch die hochgradige Toxizität aus, die u. a. in einer starken Reizung des Knochenmarks zum Ausdruck kam; es fanden sich in beiden Fällen rund 100000 weisse Blutkörperchen im Kubikmillimeter, und zwar ergab sich ein Überwiegen der Lymphozyten gegenüber den Polymorphkernigen, während die Eosinophilen fehlten. Die klinisch beobachtete Geringfügigkeit der lokalen Veränderungen wurde durch die Sektion bestätigt, die ausser Bronchitis nur kleinste bronchopneumonische Herde ergab. Auch nach Reiches Beobachtungen übertreffen in diesen Kombinationsfällen die vorwiegend allgemein-toxischen die lokal-pneumonischen Verlaufsformen erheblich.

Das Vorkommen von **Erysipel** bei und nach Grippe wird von Frohmann (863), Ebner (864) und Reiche (865) berichtet. Das Zusammentreffen an sich berechtigt nicht dazu, etwa eine tiefere Beziehung zwischen beiden Krankheiten anzunehmen. Das Vorkommen dieser als selbständige Infektion zu deutenden Erkrankung bei Influenzakeranken beweist nur, dass eine schon bestehende Streptokokkeninfektion (die wir ja für die Mehrzahl aller „komplizierten“ Grippefälle annehmen können) keinerlei Schutz gegen eine neue lokale Infektion mit Streptokokken verleiht, was sich mit unseren Anschauungen von Immunitäts-

vorgängen bei Streptokokkeninfektionen, die sich auch auf experimentelle Untersuchungen stützen, deckt und auch aus der Beobachtung des Auftretens von Erysipel während und kurz nach einer Scharlach-erkrankung erhellt¹⁾.

Eine Beziehung der Grippe zur Lues glauben Neuda (866) und Kyrle (867) festgestellt zu haben. Neuda beobachtete, dass in 3 Fällen (einer sicheren tertiären Lues, einer sicheren sekundären und einer unsicheren hereditären Lues) die Grippe leicht verlief und die Wassermannsche Reaktion negativ war, obwohl die tertiäre Lues gar nicht, die sekundäre nur wenig behandelt war. Kyrle hat nun folgendes beobachtet: Oftmals einen leichten Verlauf der Lues, Negativwerden der Wassermannschen Reaktion nach Grippe in einem hohen Prozentsatz, leichte Beweglichkeit der Wassermannschen Reaktion bei sonst sehr resistenten Personen, 5mal negative Wassermannsche Reaktion im Liquor bei im Sekundärstadium der Lues an Grippe Gestorbenen, häufigere Reinfektionen nach Grippe. Neuda kommt zu der Vorstellung, dass in der Auseinandersetzung desluetisch infizierten Organismus mit der Grippe diese die biologische Einstellung, die die Lues dem Menschen verleiht, verändert, dass sie auch selber wieder durch jene verändert wird. Die Goldsolreaktion blieb übrigens in allen Fällen erhalten; es verändern sich nur die besonderen Bedingungen zur Wassermannschen Reaktion. Jedoch sind derartige vereinzelte Beobachtungen gar nicht oder doch nur mit grösster Vorsicht zu verwerten. Prym (868) sah einen Kranken mit primärer Lues und einen anderen mit Quecksilbersalvarsanvergiftung an Grippe sterben. „Das ist von Interesse, weil behauptet wurde, dass Luetiker bzw. mit Salvarsan Behandelte nicht an Grippe erkrankten.“ Was schliesslich das Verschwinden der Wassermannschen Reaktion angeht, so liegt hier in der Tat vielleicht ein sehr wichtiges Phänomen vor, zumal wenn wir etwa geneigt sind, in ihr einen unmittelbaren Indikator der pathogenen Wirksamkeit der Spirochäte im Gewebe des Körpers zu sehen [s. auch Strassburg (869)].

Die Beziehungen der Influenza zu noch anderen Krankheiten bieten wenig Besonderheiten. Erwähnt sei die von Minkowski (870) und anderen gemachte Beobachtung, dass der Diabetes durch die Grippe sehr ungünstig beeinflusst werde. Von Nierenkranken nehmen nach Meissner (871) vor allem die an akuter Nierenentzündung leidenden durch hinzutretende Influenza Schaden, während chronische

¹⁾ Es ist vielleicht von medizinischem Interesse, dass bereits in der älteren Literatur (Friedreich 1857) das parallele Vorkommen von submuköser Laryngitis und Pharyngitis einerseits und Erysipelen andererseits erwähnt wird, da ja auch bei dieser Influenzapandemie durch Streptokokken unterhaltene submuköse Entzündungen nicht selten gewesen sind.

Nierenkranke weniger gefährdet sind. Diesen ungünstigen Einfluss betont u. a. auch Minkowski.

Wir wollen in diesem Zusammenhang kurz auf die wechselseitigen Beziehungen zwischen Grippe und Schwangerschaft hinweisen, die bei ihrer grossen praktischen Bedeutung auch in dieser Epidemie Gegenstand zahlreicher Erörterungen gewesen sind [Benthin (872), Bircher (873), Fraenkel (874), Geymüller (875), Karlbaum (876), Nürnberger (877), Ottow (878), Seitz (879), Schmitz (880), Strauss (881), Thomsen (882), Wollner (883) u. a. m.]. Um die wichtigsten Fragestellungen zu charakterisieren, so handelt es sich zunächst darum, festzustellen, in welcher Weise die Grippeinfektion durch die bestehende Schwangerschaft in ihrem Verlaufe beeinflusst wird, welche Komplikationen drohen, wie sich die Prognose gestaltet und dann umgekehrt, wie die hinzutretende Grippe auf die Schwangerschaft wirkt, ob sie die Unterbrechung veranlassen kann und wie sich der Geburtsverlauf gestaltet und wie dann wiederum die Entfernung der Frucht die Grippeerkrankung der Mutter beeinflusst. Abgesehen von statistischen Erhebungen der pathologischen Anatomen, die die hohe prozentuale Beteiligung schwangerer Frauen an der Sterblichkeitsziffer ergaben [Jochmann (884), Marchand (885), Busse (886), Borst (887), Berblinger (888), Erdheim (889), Wegelin (890), K. Fraenkel (891), Glaus u. Fritzsche (892)], ist die Beantwortung dieser Fragen bislang Sache der klinischen Beobachtung gewesen und bedarf daher an dieser Stelle keiner eingehenderen Berücksichtigung. Ganz allgemein wird die grosse Gefährdung der Schwangeren, die mit dem Alter der Schwangerschaft zunimmt, betont. Nach Geymüller liegt der Schwerpunkt der grossen Gefahr für Schwangere weniger in der erhöhten Disposition zu Lungenkomplikationen als darin, dass ihre Prognose bei bestehender Gravidität eine bedeutend schlechtere ist als ausserhalb derselben. Auch den Einfluss der Geburt auf den Verlauf der Grippe hält er für ungünstig, im Gegensatz zu Ottow, der in der Neigung des Organismus, die Frucht auszustossen und im abortiven Geburtsverlauf einen Akt der Selbsthilfe des Körpers erblickt. Es scheint aber zweifelhaft, ob die Befreiung von der allein schon mechanisch den Lungenprozess ungünstig beeinflussenden Frucht — Erschwerung der Zirkulation, Respiration, Expektoration — die schwere Beanspruchung des Körpers durch den Geburtsakt aufwiegt.

Den ungünstigen Verlauf der Grippe bei der Schwangerschaft bezieht Schmitz nicht allein auf die Störungen der Atmung und Zirkulation, sondern bringt sie auch mit der physiologischen Schwellung der Schleimhaut der Respirationswege in Beziehung, derart, dass hierdurch bei schwangeren Frauen besonders

günstige Bedingungen zur bronchopneumonischen Komplikation gegeben sind.

Eine direkte Wirkung des Influenzatoxins auf den schwangeren Uterus nimmt u. a. Calderon (893) an. Er teilt 7 Fälle von frühzeitiger Unterbrechung der Schwangerschaft bei Grippe mit, bei denen weder Bronchopneumonie oder Lobärpneumonie bestand, auch Husten und Atemnot gering waren.

In wie hohem Umfange die Influenzaforschung immer wieder „Altes in neuer Beleuchtung“ vorführt, wie His einmal sagte, zeigen uns die unübertrefflichen Diskussionen Biermers, wo er auf das Zusammentreffen der Grippe mit anderen Infektionen oder bestimmten Körperzuständen zu sprechen kommt. Unter anderem führt er aus: „Herzranke erfahren durch die Influenza gewöhnlich üble Nachwirkungen. Leiden des Nervensystems können verschlimmert werden. Alte, geheilte Neuralgien sind bisweilen durch Grippe rezidiv geworden. Schwangere stehen, wenn sie an der Grippe erkranken, in Gefahr zu abortieren. Die häufigen Frühgeburten während der Grippeepidemien sind schon in den ältesten Epidemien aufgefallen. Der treibende Einfluss, den die Grippe auf die menstrualen Tätigkeiten haben kann, geht auch daraus hervor, dass Weiber mit Amenorrhoe bisweilen durch die Grippe ihre Menses wieder bekommen haben sollen (Züricher Bericht des Gesundheitsrates über das Jahr 1837). Als Seitenstück zu dieser salutären Wirkung kann erwähnt werden, dass mehrere Berichterstatter Heilung des Podagra durch die Influenza gesehen haben wollen.“

Wir haben bereits darauf hingewiesen, dass es sehr schwer möglich ist, den **Wandel des Krankheitsbildes der Influenza im Laufe der epidemischen Ausbreitungen** schärfer zu erfassen. Die Fragen allgemein epidemiologischen Charakters können und müssen hier natürlich ausscheiden. Für eine schnelle und hinreichende Orientierung ist auf die Abhandlungen von Hirsch (894), Biermer (895), Zuelzer (896), Leichtenstern (897) zu verweisen, deren Studium um so lehrreicher ist, als auch dadurch die Bedeutung mancher aktuell heandelter Fragen auf das rechte Mass gebracht wird, indem einmal gewisse Allgemeingültigkeiten festgestellt werden, andererseits die Gegenüberstellung das mehr Zufällige und Unwesentliche entlarvt.

Hirsch führt in seinem klassischen Werk über die historisch-geographische Pathologie von der Influenza aus: „Es gibt unter den Infektionskrankheiten kaum eine, welche zu allen Zeiten und an allen Orten ein so einheitliches Gepräge ihrer Gestaltung gezeigt hat, als gerade die Influenza; allerdings haben die verschiedenen Epidemien, dem Charakter wie dem Verlaufe nach, untereinander mannigfach differiert, allein diese Differenzen — ausgesprochen in dem Vorwiegen

einer katarrhalischen Affektion der Magendarmschleimhaut, den Reaktionserscheinungen, dem Ausbruch eines Exanthems, in dem auffallend häufigen Hinzutreten entzündlicher Erscheinungen der Respirationsorgane usw. — zeigen sich weder an eine bestimmte Zeit noch an einen bestimmten Raum gebunden, sind nicht selten mehr durch die Individualität des Erkrankten bedingt, als irgendwie von äusseren Momenten abhängig . . .“

Wenn wir besonders den Ausführungen Biermers (1857) nachgehen, so entnehmen wir der Schilderung der einzelnen Epidemien, dass nach Letalität und Symptomenbild die uns auch jetzt immer wieder begegnenden Unterschiede bestehen.

Wir hören von relativ gutartigem katarrhalischen Fieber z. B. 1408 in Frankreich, „welches sich am 27. April so schnell und allgemein verbreitete, dass man den Gerichtshof schliessen musste“. Wir haben bereits erwähnt, dass man diesen ständig wiederkehrenden Epidemien neben vielen für ihre Gutartigkeit sprechenden Spottnamen auch den der *Coqueluche* (1414) gab.

Von der Epidemie von 1889/90 hebt noch neuerdings Korach (898) hervor, man habe sie wegen ihrer Harmlosigkeit als „*Modekrankheit*“ bezeichnet. Aber bereits Leichtenstern verweist darauf, dass zahlreiche Statistiken dieser Pandemie nur geringen Wert haben und kein richtiges Bild von der durch die Influenza herbeigeführten Sterblichkeit geben, „weil die zahlreichen tödlichen Komplikationen und Nachkrankheiten, an ihrer Spitze die mörderische Influenzapneumonie nicht in entsprechendem Masse zur Influenza hinzugerechnet wurden.“ — (So fällt auch 1889/90 nach P. Friedrich (899) mit dem Influenzaausbruch ein jäher Aufstieg der Gesamt mortalität zusammen (vgl. Leichtenstern-Sticker).

Es ist klar, dass in früher Zeit ohne das aufklärende Mittel substantiell-ätiologischer Forschung zahlreiche sub sidere influenzae geborene Pneumonien, kruppartige Erkrankungen, Lähmungen, Hirnentzündungen usf. nicht identifiziert und für die Umgrenzung der Influenza verwertet werden konnten, oder aber Versuche in dieser Richtung mussten die Missbilligung kritischer Forscher hervorrufen.

Schon aus der grossen Epidemie von 1557—58, die vorzüglich unter dem Bilde einer fieberhaften Bronchitis auftrat und an der im allgemeinen nur Kinder, welche nicht aushusten konnten, starben, heben sich nach Biermer einzelne Lokalherde der Seuche heraus, wo die Krankheit bösartig und kompliziert gewesen zu sein scheint. Biermer kann gar nicht glauben, „dass die in Italien 1590—91 grassierende äusserst gefährliche Krankheit mit schweren Nervensymptomen, welche in Rom in einem Jahre mehr als 60000 Menschen das Leben gekostet haben soll, ein einfaches Katarrhalfieber gewesen sei.“ Auch in den späteren Seuchengängen finden wir immer wieder erwähnt, dass die Influenza herdweise besonders gefährlich auftrat.

So heisst es von der Epidemie von 1729/30, die im höchsten Masse den Charakter einer Pandemie trug: die Krankheit war meistens nicht gefährlich; um so auffallender ist die Bösartigkeit, welche man in manchen Gegenden, besonders in Italien und England, zugeschrieben hat. Loew gibt an, dass in London in einer Woche 908 Per-

sonen daran gestorben seien. Petechien, Miliaria, Parotitis, malignes Fieber mit Delirien und Konvulsionen wurden neben Lungenentzündungen als ernste Epiphänomene der Krankheit aufgeführt. In einer späteren Epidemie sah man Purpura und pustulöse Exantheme. Der „Blitzkatarrh“ von 1782 zeigte, wie stark die Beteiligung des Intestinaltrakts war. Blutige Sputa, Nasenbluten und sogar „non raro dejectiones sanguinolentes“ erwähnt bereits Willis 1658. Viele seiner Patienten „gingen in schwerer Atemnot, nach Art mit hektischem Fieber Kämpfender“ zugrunde. Das sind Ausdrucksformen, die wir nur zu gut kennen.

Auch werden wir heute, wie bereits angedeutet, manche Bedenken Biermers über die Zugehörigkeit gewisser schwerer Seuchenzüge zurückstellen, zumal die meist ausserordentlich schnelle Ausbreitung, die vielfach beobachtet wird, sehr für Grippe und gegen Typhus und Fleckfieber sowie Rekurrens spricht, wenn auch in Einzelfällen natürlich Verwechslungen seit jeher vorgekommen sein werden. Die Epidemie von 1803 fiel durch ihren „typhusartigen, nervösen Charakter“ auf. Manche Schriftsteller sprechen deshalb von einem nervösen Katarrhfieber oder Schleimfieber. Die Depression des Nervensystems soll ungemein ausgesprochen, aber rasch vorübergegangen sein, jedoch erholten sich die Kranken meist nur langsam.

Wir dürfen hier einen Satz Biermers mit Rücksicht auf die Erfahrungen dieser Pandemie (die übrigens keine einheitlichen sind) anführen, wonach im Gegensatz zu den gewöhnlichen Erkältungen „in mehreren Epidemien die Kinder, die doch sehr zu Katarrhen disponiert sind, weniger zahlreich und später befallen würden, als Erwachsene, ferner, dass mit chronischen Katarrhen behaftete oder sonst zu Katarrhen zu sehr inklinierende Personen (wie mehrmals beobachtet wurde) weniger affiziert wurden als andere in ihrer Umgebung.“

Nicht selten wird hervorgehoben, dass die Kräftigen die Krankheit „fast ausnahmslos“ überwinden, dass besonders die Greise das grösste Sterblichkeitskontingent liefern.

Wichtiger als diese Betrachtungen, die immerhin im Vergleiche mit unseren Erfahrungen einiges Bemerkenswerte bieten, ist die knappe Schilderung der anatomischen Veränderungen bei der Influenza, die Biermer auf Grund seines umfassenden Wissens entwirft. Auch nach ihm ist der Tod im wesentlichen eine Folge von „Lungenkomplifikationen“. „Einige Autoren sprechen auch von Anschwellungen der Peyerschen und Brunnerschen Follikel sowie von dysenterischen Veränderungen; die letzteren können nur als fremdartige Komplikationen gedeutet werden [cf. Meyer und Bernhardt (900)]. Erwähnt wird auch die kruppöse Bronchitis [cf. Askanazy (901)]. „Die erwähnten Gerinnsel befinden sich meistens in den kleinen Bronchien des entzündeten Lungengewebes, bisweilen auch in den grösseren Bronchien, und wie Mayer beobachtet hat, können sogar in der Trachea

echt kruppöse Auflagerungen gefunden werden. Biermer war durch die Unmöglichkeit, ätiologische Forschung substantiell zu betreiben, zu der Anschauung gelangt, „dass diese bei kruppöser Bronchopneumonie längst bekannten schleimig-faserstoffigen Bronchial-Gerinnsel . . . keineswegs, wie Nonat glaubte, unter dem epidemischen Einfluss der Grippe entstehen, sondern überall da vorkommen, wo sich das Schleimhautsekret infolge gesteigerter Entzündung mit gerinnungsfähigem Exsudate mischt.“ Auch in der Epidemie von 1889/90 sind pseudomembranöse Entzündungen der grösseren Luftwege vorgekommen. Hansemann (902) hat gelegentlich derartige Erfahrungen aufgefrischt. Wie selten sie aber im ganzen im Verhältnis zu der Pandemie von 1918 waren, geht aus den Ausführungen Leichtenstern-Stickers hervor. Hansemann hat bei der gleichen Gelegenheit auch das Vorkommen einer Dissezierung der Lunge durch infarktartige Nekrosen für die Epidemie der 90er Jahre hervorgehoben.

Diese ist ja 1890 erstmalig von Marchand (903) beschrieben worden. Geht man der älteren Literatur nach, so findet man aus der Pandemie von 1889 nicht wenige Fälle von Gangrän und Nekrose, Abszedierungen aller Art, Pyopneumothorax usw., nur anscheinend nicht so verbreitet wie 1918. Wir verweisen in dieser Hinsicht auf Perez (904), da es uns hier nur auf die prinzipiellen Übereinstimmungen, nicht auf Einzelheiten ankommt. In der noch älteren Literatur sind solche Entwicklungen des grippalen Lungenprozesses wohl ausnahmslos unter den Sammelbegriffen der Pneumonitis, Pleuropneumonie usw. aufgegangen.

Eine genauere Durchsicht der älteren klinischen Literatur lässt jedoch immerhin manche Symptome der Natur der Infektion, wie z. B. die relative Pulsverlangsamung bei der Influenzapneumonie wiedererkennen. Wir können leider nicht hierauf näher eingehen. Wir wollen nur die Darstellung der Influenza in der ehemals hochberühmten speziellen Pathologie und Therapie des Johann Peter Frank (905) aus dem Jahre 1830 erwähnen, die von Hufeland als klassisches Werk bezeichnet wird. Die Polymorphie des Krankheitsbildes und Verlaufes, die Dyspepsie, die Schlaflosigkeit, die Delirien, die blutigen Sputa, die Pleuritiden, die ganz verschieden bemessene Dauer der individuellen Prozesse werden betont. „Mit der Intensität der Zufälle verglichen, ist die Sterblichkeit im Laufe der Epidemie nur gering; einige Monate später starben jedoch, wie ich beobachtete, sehr viele an Lungenvereiterung. Diejenigen, welche an einem Lungenleiden oder an sonst anderen Krankheiten bereits früher darniederlagen, schwabten in noch grösserer Gefahr. Auch bei diesem Katarrh treten nicht wenige Fälle von Abortus auf; meist offenbart das Übel einen entzündlichen und, wie man sich ausdrückt, gutartigen Charakter, wiewohl es auch hier nicht an solchen Beispielen mangelt, wo sich ein Nervenfieber, wie beim sporadischen Katarrh, hinzugesellte, und es dann mit der bösartigen, ulzerösen Halsentzündung oder mit der nervösen Lungenent-

zündung grosse Verwandtschaft zeigte.“ Hinsichtlich der Lungenabszesse als Nachkrankheit der Grippe sei lediglich auf die Ausführungen Busses (906) verwiesen. Mit der bösartigen, ulzerösen Halsentzündung (der *Cyanche maligna, ulcerosa, gangraenosa*) sind Zustände gemeint, „die fast immer nur im Scharlachfieber vorkommen.“ Ob Frank hier eine echte Diphtherie oder eine durch Streptokokken bedingte „grippöse Angina necroticans“ gesehen hat, ist natürlich nicht zu entscheiden (vgl. hierzu besonders auch unsere Ausführungen zu den Befunden Versés und Hannemanns). „Bisweilen klagt der Kranke über Schmerz und Brennen im Magen und Darmkanal, wobei zugleich Diarrhöe und Tenesmus sich einfinden; hier scheinen mehr die Unterleibsorgane affiziert zu sein.“

Wir stellen eben immer wieder fest: Trotz ihrer ausserordentlichen Vielgestaltigkeit liegt eine einzige Seuche vor, welche in ihren Erscheinungsformen durch die eigenartige symbiotische Verbindung des ihr zukommenden Virus mit verschiedenen Keimen verschiedener pathogener Wertigkeit bedingt wird. Darin liegen epidemiologisch und anatomisch (wie hinsichtlich der Mortalität) die Gründe der grundsätzlich scheinenden Differenzen, während Einzelbeobachtungen, wie die früher und soeben erwähnten, zeigen, dass doch die grossen Züge gewissermassen an der Wurzel auf identischer Ursache beruhen, nur dass das „symbiotische Moment“ bald das Seuchenbild im ganzen beherrscht und wandelt, bald nur hier und da zur Ausprägung gelangt, wodurch mannigfache Verschiedenheiten der Gesamt- wie Lokalepidemien gegeben werden.

Die ältere Pathologie würde in diesem Falle von „Störungen des Typus“ evtl. von einem „zusammengesetzten Typus“ geredet haben. Vielleicht wird es jetzt aber noch deutlicher, warum wir alle diese Fortbildungen des grippösen Prozesses auf Grund der „symbiotischen“ Ätiologie, des „komplexen Virus“, des zusammengesetzten Typus nicht als Komplikationen bezeichnen möchten: Sie sind Ergebnisse organischer, in sich notwendiger Entwicklungsreihen, nicht Akzidentien des grippösen Prozesses, die auch ohne seine wesentliche Mitbeteiligung zur Entfaltung gelangen könnten. Sie sind in diesem Sinne charakteristische Fortbildungen oder Fortbildungsmöglichkeiten der „rein“ grippalen Phänomene (Kongestion, Katarrh, Tonuslähmung usw.), wie umgekehrt bei einem gegebenen Zustand des Organismus ihre Existenz in gewissen Grenzen gestattet, die grippale Genese des Gesamtprozesses zu erschliessen (vgl. unsere Ausführungen zu Hübschmann).

Wir haben uns in unseren Ausführungen auf den Standpunkt gestellt, als ob der Influenzabazillus der Erreger der epidemischen Influenza ist. Wir halten dies für zulässig, weil uns diese Auffassung den bekannt gewordenen Tatsachen am ehesten gerecht zu werden scheint,

und weil die Herausarbeitung pathogenetischer Grundlinien nicht allein durch eine feste Vorstellung vom Virus überhaupt erst ermöglicht wird, sondern weil sie — trotz aller Lücken und Fehler — der einzige Weg sein dürfte, die weitere Forschung vor klare Fragen zu stellen. Daher wäre eine derartig eingestellte Betrachtung, selbst auf die Gefahr hin, falsch zu sein, einer rein deskriptiven, gewissermassen idiographischen vorzuziehen. Wir glauben aber, dass die ätiogene Bedeutung des Influenzabazillus weitgehend gesichert ist. Natürlich stellt sein saprophytäres Dasein und seine weite Verbreitung bei Masern und Keuchhusten ein Problem dar, welches zu einer endgültigen Klärung der Sachlage gelöst werden müsste. Uns scheint es weitgehende Ähnlichkeit darzubieten mit den Beziehungen, die zwischen Diphtherie und Pseudodiphtherie, zwischen dem Pneumokokkus und avirulenten Verwandten bestehen. Bisher kennen wir nur die Tatsache und einige Bedingungen des Verlustes der Toxizität und Infektiosität. Der umgekehrte Weg, der sicher in der Natur häufig beschrritten wird, der des Pathogenwerdens von Saprophyten, muss planmässig experimentell beschrritten werden. Er scheint uns auch für die Influenza als der geeignete, die bestehenden Probleme zu lösen.

Literatur.¹⁾

- Adler, E., Zur Encephalitis epidemica. Med. Klinik 1921. Nr. 1.
Alder, Lehrbuch von Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. S. 589. Berlin u. Leipzig 1919. 692.
Alexander, A., Zur Symptomatologie der spanischen Grippe. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 38. 29, 50, 65.
Derselbe, Darmgrippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 6.
Derselbe und Kirschbaum, R., Zur Hämatologie der spanischen Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 45. 682.
Amoss, H. L., Immunological distinction of encephalitis and polyomyelitis. Journ. Exp. Med. XXXIII/2. 1921. 775 a.
Arneth, Über Grippebeobachtungen im Felde. Med. Klin. 1919. Nr. 7.
Derselbe, Über Blutuntersuchungen und ihre Ergebnisse bei Influenza. Med. Klin. 1920. Nr. 10. 681.
Derselbe, Über Influenza im Felde. Deutsch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 21.
Aschoff, L., Die Wurmfortsatzentzündung. Jena 1908. 550.
Derselbe, Bericht an den Chef des Feldsanitätswesens (freundlichst vom Verf. übermittelt). 384.
Askanazy, M., Über die Veränderungen der grossen Luftwege, besonders ihre Epithelmetaplasie bei der Influenza. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1919. Nr. 15. 9, 149, 176, 217, 389, 455, 475, 638, 901.
Augstein, Über Augenerkrankungen im Anschluss an Grippe. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Aug.-Nov. 1919. 699.
Bader, Einige Beobachtungen bei der spanischen Krankheit. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 31.

¹⁾ Im Literaturverzeichnis haben eine Reihe von Arbeiten — besonders solche aus dem Gebiete der Erkrankungen des Nervensystems bei Grippe — Aufnahme gefunden, die im Text nicht mehr berücksichtigt werden konnten.

- Baer, H. v., Einfluss der Grippe auf den weiblichen Genitalapparat. Inaug.-Diss. Würzburg 1919. Ref. in Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 16. S. 447. 642.
- Bandelier und Röpke, Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und Therapie der Tuberkulose. 10. Aufl. Leipzig u. Würzburg, C. Kabitzsch 1920. 717.
- Baumgarten, P. v., Lehrbuch der pathogenen Mikroorganismen. S. Hirzel 1911. 274, 357.
- Becher, Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie XX. 2. 1919 (s. Löwit-Bayer. S. 504). 656.
- Becher, v., Zur Hämatologie der Grippe (Literatur). Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 1. 683.
- Beck, M., (s. Leichtenstern-Sticker S. 121). 377.
- Beckmann, K., Über Darmblutungen nach epidemischer Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 40. 518.
- Benda, C., Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft vom 10. Juli 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 31. 103, 144.
- Beneke, R., Verein der Ärzte zu Halle, 7. Juli 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. S. 1303. 256b, 363, 417a, 570, 599, 814, 847.
- Derselbe, Verein der Ärzte zu Halle, 23. Oktober 1918. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 8. S. 223. 649b, 651a.
- Derselbe, Weitere Beobachtungen über wachsiges Muskeldegeneration nach anaphylaktischen Vergiftungen. Ziegl. Beitr. Bd. 63. 1917.
- Derselbe und Steinschneider, Zur Kenntnis der anaphylaktischen Giftwirkungen. Zentrabl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. XXIII. Nr. 12. 652.
- Benthin, Über Grippe. Zentrabl. f. Gyn. 1919. Nr. 2. 872.
- Berblinger, Komplikationen bei Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 52. 100, 120, 237, 249, 254, 276, 311a, 888.
- Derselbe und Emmerich, Zur pathologischen Anatomie der Grippe. Med. Gesellsch. zu Kiel, 28. November 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1919. S. 68.
- Bergmann, G. v., Die spanische Krankheit ist Influenza vera. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 34. 198.
- Derselbe, Klinisches zur Influenzaepidemie. Vortrag ärztlicher Verein Marburg, 27. November und 18. Dezember 1918. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 140. 41.
- Bernhardt, G., Zur Ätiologie der Grippe von 1918. Med. Klin. 1918. Nr. 28. 798, 803.
- Derselbe und Simons, A., Zur Encephalitis lethargica. Neurol. Zentrabl. 1919. Nr. 22. 788, 793.
- Berliner, Tuberkulose-Immunität bei Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 9. 852.
- Beust, v., Über das Grippe-Empyem. Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 31. H. 1. 1920. 428.
- Biermer, Influenza in Virchows Handbuch der spez. Pathologie und Therapie. Erlangen 1865. V. I. Abt. 338, 343, 532, 858, 895.
- Derselbe, Keuchhusten ebendort. 207.
- Birch-Hirschfeld, Diskussionsbemerkungen. Verein für wissenschaftliche Heilkunde Königsberg, 18. November 1918. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 5. S. 143. 300.
- Bircher, Zur Grippeepidemie. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1918. Nr. 40. 873.
- Blake, F. G. and Cecil, R. L., Studies on experimental pneumonia. Journ. exp. med. 1920. 31.
- Dieselben, Studies on experimental pneumonia. IX. Production in monkeys of an acute respiratory disease resembling influenza by inoculation with Bacillus influenzae, ebendort Nr. 32. S. 691. 45a, 348, 352, 362, 381.
- Dieselben, s. Cecil.
- Bley, K., Die spanische Krankheit in der Frauenklinik. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 294.

- Bloomfield, Arthur L., The fate of bacteria introduced into the upper air passages. Bull. John Hopkins hosp. 30 u. 31. 197.
- Bochalli, Grippe und Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 12.
- Bonhoeffer, Die Encephalitis epidemica. Deutsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 9. 776.
- Bordet, Serum antistreptococcique. Ann. Pasteur 1897. Bd. 11. 230.
- Boettiger, Ärztlicher Verein Hamburg. Berl. klin. Wochenschr. 1919. S. 404.
- Borst, M., Pathologisch-anatomische Beobachtungen zur spanischen Grippe 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 48. 18, 68, 82, 104, 111, 247, 263, 277, 286, 301, 311, 438, 442, 456, 470, 496, 529, 574, 595, 600, 621, 625, 742, 750, 766, 848, 887.
- Derselbe, Ärztlicher Verein München, Sitzung vom 9. Juli 1918. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 8.
- Bossert, O. und Leichtentritt, Bruno, Chronischer Lungenkatarrh bei Kindern infolge Influenza. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 7.
- Dieselben, Influenzabazillus und chronische Lungenerkrankungen im Kindesalter. Deutsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 6.
- Brasch, W., Über die influenzaartige Epidemie im Juli 1918. Deutsch. med. Wochenschrift 1918. Nr. 30. 78.
- Braun, H., Über das Streptolysin. Zentralbl. f. Bakter. I. Abt. Orig. Bd. 62. 1912. H. 5. 315.
- Brückner, Gaethgens und Vogt, Jahrb. f. Kinderheilk. 76. 1912. 203, 204.
- Brüggemann, Perichondritis des Kehlkopfes nach Grippe. Münch. med. Wochenschrift 1919. Nr. 24, daselbst Literatur. 119, 122.
- Bugbee, H. G., Infections of the genito-urinary tract complicating influenza. Journ. Amer. Med. Assoc. 1919. 73. 1053. Ref. in Med. Science Bd. II. Nr. 2. Mai 1920. 635.
- Burger, Myositis nach Influenza. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 7. 659.
- Bürgi, E., Rektoratsrede 1914 (s. Storm van Leeuwen). 141.
- Burnand, La grippe chez les tuberculeux pulmonaires. Rev. méd. de la Suisse. Rom. Juli 1919. Nr. 7. Ref. in Zeitschr. f. Tuberk. Nr. 31. H. 4.
- Busse, O., Zur pathologischen Anatomie der Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 48. 107, 128, 259a, 319, 382, 392, 565, 575, 590, 631, 637, 645, 723, 738, 817, 886, 906.
- Calderon, F., The influence of influenza on menstruation, pregnancy and the puerperium. Journ. Amer. Assoc. 1919. 982. Ref. in Med. Science Bd. II. Nr. 2. Mai 1920. 893.
- Carl, Diskussionsbemerkung. Verein für wissenschaftliche Heilkunde Königsberg, 18. November 1918. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 5. S. 142. 296.
- Catsaras, J., Lungenfettembolie bei grippösen Bronchopneumonien. La Presse méd. 1920. Nr. 63. 4. November 1920. S. 618 (ref. in Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 42. 1011). 324.
- Cecil, R. L. and Blake, F. G., Studies on experimental pneumonia. X. Pathology of experimental influenza and of Bacillus influenzae pneumonia in monkeys. Journ. of exp. med. 1920. Nr. 32. S. 719. 45a, 348, 352, 361.
- Citron, J., Spanische Grippe. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 33 u. 43. 66, 684.
- Coenen, Gesellschaft für Vaterländische Kultur Breslau vom 13. Dezember 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1919. S. 332. 555.
- Coglievina, Zur Behandlung der Grippe. Med. Klin. 1919. Nr. 34.
- Cohn-Lauber, Zur Frage der Encephalitis epidemica. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 24.
- Coray, Über kruppartige Affektionen bei Influenza. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1919. Nr. 15. 123, 150.
- Cornet, Die Tuberkulose. Bd. 1. 1907. 837.
- Corschmann, Epidemiologische und diagnostische Untersuchungen über Lungentuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 22.

- Coskinas, G. S., Sur les épanchements aseptiques pneumogènes de la plèvre consécutifs aux lésions pulmonaires grippales. Presse méd. 1920, 28. 436. Ref. in Med. Science. Bd. II. Nr. 5. August 1920. 403.
- Creischer, A., Grippe und Lungentuberkulose. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 12. 831.
- Crookshonk, F. G., Boston Med. and Surg. Journ. CLXXXII. 34. 1920. Zit. nach A moss. 775b.
- Curschmann, H., Pneumokokkeninfluenza. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 8. 272.
- Deiss, Grippe und Lungentuberkulose. Schweiz. med. Wochenschr. 1920. Nr. 14. 843.
- Deneke, Ärztlicher Verein Hamburg, 10. Dezember 1918. Ref. in Berl. klin. Wochenschrift 1918. S. 46. 419.
- Deusch, Grippe und Lungentuberkulose. Beitr. z. Klin. der Tuberk. Bd. 45. 1920. S. 1.
- Deusch, G., Grippe und Lungentuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 17.
- Deussing, R., Über die Bedeutung sekundärer Infektion für die Erkrankungen der Lungen und der Pleura während der Influenzapandemie 1918. Med. Klin. 1918. Nr. 39.
- Derselbe, Influenza bei Diphtherie und Scharlach. Med. Klin. 1919. Nr. 10. 143, 861.
- Dibbelt, Experimentelle Untersuchungen über Nierenschädigungen bei Infektionskrankheiten, zugleich ein Beitrag zur Pathologie der Zelle. Arb. aus d. pathol. Institut Tübingen, 9. 588.
- Dietrich, A., Pathologisch-anatomische Beobachtungen über Influenza im Felde. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 34. 17, 26, 45, 73, 101, 145, 153, 173, 224, 229b, 253, 264, 305, 313, 379, 468, 494, 498, 601, 620, 634, 740, 743, 747, 845, 857.
- Derselbe, Druckbrand und Gesäßsmuskel. Virch. Arch. 226. H. 1. 391.
- Derselbe, Die Thrombose nach Kriegsverletzungen. Veröffentl. aus d. Gebiete der Kriegs- und Konstitutionspathologie. G. Fischer, 1920. 391.
- Dimitz, L., Über das plötzliche gehäufte Auftreten schwerer choreiformer Erkrankungen in Wien (Encephalitis choreiformis epidemica). Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 8.
- Derselbe, Zur Kenntnis der Encephalitis epidemica (chorioformis). Wien. klin. Wochenschrift 1920. Nr. 11.
- Dörbeck, F., Die Influenzaepidemie des Jahres 1918 auf Grund von mehr als 300 Veröffentlichungen (gesamte zugängliche Literatur). Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 26/27.
- Dorn, Grippe und Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 31. H. 5. Literatur! 823.
- Dubourg, E., La méningite purulente pneumococcique au cours de la grippe. Gaz. hebdom. d. sc. méd. de Bordeaux 1919. 40. 422. Ref. in Med. Science. Bd. II. Nr. 5. August 1920. 730.
- Dubs, Über einige chirurgische Komplikationen der Influenza. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1919. Nr. 16. 172, 289, 549.
- Dünner und Pupko, Influenzanephritis und Kriegsnephritis. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 3. 615.
- Dürck, Ärztlicher Verein München, 6. November 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. S. 1305. 735, 813.
- Ebner, Diskussionsbemerkungen. Verein für wissenschaftliche Heilkunde Königsberg, 18. November 1918. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 5. S. 144. 864.
- Eckstein, A., Herzmuskeltonus und postdiphtherische Lähmung. Deutsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 4. 487.
- Economo, C. v., Die Encephalitis lethargica. Jahrb. f. Psych. u. Neurolog. 1917. Bd. 38. S. 253. 781, 796.
- Derselbe, Zur Encephalitis lethargica. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 19. 773.
- Derselbe, Grippe-Enzephalitis und Encephalitis lethargica. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 15. 772, 807.
- Edelmann, A., Beitrag zur Diagnose der gastro-intestinalen Influenza. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 36. 516.

- Edelmann, A., Zur klinischen Symptomatologie der lobären Influenzapneumonie. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 33. 340, 488.
- Derselbe, Zur Klinik und Bakteriologie der Grippe. Wien. med. Wochenschr. 1920. Nr. 8. 8.
- Edgerly, Manson, Dwinell und Caw, The influenza-pneumonia epidemic at Camp Dodge, Iowa 1918. Ref. in Med. Science II. 1920. S. 13. 6, 10.
- Eggerling, Zur Kenntnis der Encephalitis lethargica. Inaug.-Diss. Zürich 1919. 769.
- Eichhorst, Über das Influenzazerz. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. 1919. Nr. 8.
- Derselbe, Über den Charakter der gegenwärtigen Grippe-Epidemie. Schweizer med. Wochenschr. 1920. Nr. 15. 664.
- Eisner, Beitrag zur Grippebehandlung, besonders über die Verwendung des Strychnin. nitric. gegen die Kreislaufschwäche. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 22.
- Derselbe, Über die Pulsverlangsamung bei Influenza. Med. Klinik. 1919. Nr. 9. 489.
- Eppinger, Die Hadernkrankheit. Jena, G. Fischer. 1894. 383.
- Erdheim, Das pathologisch-anatomische Bild der Grippe. Wien. med. Wochenschr. 1918. Nr. 45. 64, 546, 576, 593, 602, 889.
- Esch, Über den Einfluss der Influenza auf die Funktion der weiblichen Genitalorgane in und ausserhalb der Gestationsperiode. Zentralbl. f. Gyn. 1919. Nr. 9. 641.
- Escherisch und Schick, Scharlach in Nothnagels Spezieller Pathologie und Therapie. 613.
- Fahr, Ärztlicher Verein Hamburg. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 1. S. 28. 410, 702.
- Derselbe, Über Nierenveränderungen bei Influenza. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 28. 537, 608a.
- Derselbe, Zur Frage der sog. hyalin-tropfigen Zelldegeneration. Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. 1914. 589.
- da Fano, C., Preliminary note in the histo-pathologie of epidemic (lethargic) encephalitis. Brit. med. Journ. 3135. 29. Jan. 1921. 778.
- Farner, Über Grippe-Otitis. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. 1919. Nr. 12.
- Fassbender, Zur Geschichte der Influenza. Med. Klinik. 1918. Nr. 42.
- Favre, S. et Tolot, G., Phlébite oblitérante de la veine cave inférieure. Lyon méd. 1919. 203. 462.
- Feilchenfeld, L., Aus der ärztlichen Praxis. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. S. 604.
- Fildes, P. and McIntosh, J., The aetiology of influenza. Brit. Journ. of exper. Pathol. 1920. Bd. 1. S. 119 u. 159. 1, 27, 387, 431, 523.
- Finder, Gaumensegellähmung nach Grippe. Berl. klin. Wochenschr. 1919. S. 977. 136.
- Finkler, O., Influenzapneumonie. Deutsch. med. Wochenschr. 1890.
- Derselbe, Infektion der Lunge durch Streptokokken und Influenzabazillen. Bonn 1895. 358.
- Fischer, A. W., Pathologische Anatomie der epidemischen Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 46. S. 1303. 406, 416, 470a, 528, 577.
- Derselbe, Warum sterben an der Grippeinfektion gerade die Kräftigsten? Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 46. 833.
- Fischer, B., Bemerkungen zur Influenza-Epidemie 1918. Ärztl. Verein Frankfurt a. M. 2. November 1918. Med. Klinik 1918. Nr. 39. S. 975.
- Fischer, J., Die Erkrankungen des Gehörorgans bei Grippe. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. 54. Jahrg. Heft 1 u. 2. 84.
- Derselbe, Grippe, perakute Otitis media. Labyrinthitis, Meningitis, Exitus let. 7 Tage nach Beginn der Ohrerkrankung. Ebendort. H. 9. 84.
- Fleckseder, Zur Prognose der Lungenseuche infolge Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 48.

- Flusser, E., Zur Pathologie und Klinik der Grippe 1918. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 42. 80, 256 a, 587.
- Foà, Sur les altérations de la moelle épissière dans l'influenza. Arch. ital. de Biologie 1891. XIV. p. 57. 760.
- Fraenkel, A., Literatur s. bei Baumgarten. 273.
- Fraenkel, E., Beiträge zur Pathologie und Ätiologie der Nasennebenhöhlenerkrankungen. Virchows Arch. 1896. Bd. 143. p. 42. 46, 366.
- Derselbe, Über Erkrankungen der Nasennebenhöhlen bei Influenza. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 4. 44, 92.
- Derselbe, Augenerkrankungen bei Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 25. 695.
- Derselbe, Über Augenerkrankungen bei Grippe. II. Mitteil. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 43. 695.
- Derselbe, Ärztl. Verein Hamburg 7. I. 1919. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 14.
- Derselbe, Über Roseola typhosa und paratyphosa. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 9. 669.
- Fraenkel, K., Grippe und Gravidität. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 25. 874, 891.
- Frank, J. P., Spezielle Pathologie und Therapie. Berlin, Wien 1830. 905.
- Franke, Über die Erkrankungen der Knochen, Gelenke und Bänder bei Influenza. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 49. 1894. S. 487. 693 b.
- Derselbe, Über einige chirurgisch wichtige Komplikationen und Nachkrankheiten der Influenza. Mitt. aus d. Grenzgeb. der Medizin u. Chirurgie. Bd. V. 1900. S. 263. 552.
- Franke, F., Pupillenstörungen nach Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 488. 705, 808 b.
- Franz, R., Über den Einfluss der Grippe auf die weiblichen Geschlechtsorgane. Wien. med. Wochenschr. 1919. Nr. 8. 640.
- Frey, E., Studien zur Epidemiologie der Influenza. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Bd. 52. 162.
- Frey, Über die Influenza. Korr.-Bl. f. Schw. Ärzte 1919. Nr. 27.
- Frey, W., Zur Behandlung der Grippe und ihrer Komplikationen. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 7.
- Derselbe, Über die Ursache der Zirkulationsschwäche bei rein pneumonischen Formen von Grippe. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 13. 432, 443, 446.
- Friedemann, U., Herzmuskeltonus und postdiphtherische Lähmung. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 41. 486, 633.
- Derselbe, Serotherapeutische Versuche bei der Grippelungenentzündung. Verein. ärztl. Gesellsch. zu Berlin 27. 11. 18. Münch. med. Wochenschr. 1918. S. 1391. 332.
- Friedlaender, C., Experimentaluntersuchungen über chronische Pneumonie und Lungenschwindsucht. Virch. Arch. Bd. 68. S. 325. 1876. 218.
- Friedleben, Beiträge zur Lehre vom Keuchhusten der Kinder. Arch. f. physiol. Heilkunde 1853. Bd. XII. 3 u. 4. 242 a.
- Friedrich, R., Die Influenzaepidemie 1889/90 im Deutschen Reiche. Arbeiten aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt. 9. Bd. Berlin 1894. 899.
- Frohmann, Diskussionsbemerkungen. Verein f. wissenschaft. Heilk. Königsberg. 18. XI. 1918. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 5. S. 142. 863.
- Fromme, Über eine endemisch auftretende Erkrankung des Knochensystems. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 19. 693a.
- Galdi, Fr., Über einige von den gewöhnlichen abweichende Pneumonieförmern. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 75. S. 239. 212.
- Galewsky, Über Haarausfall nach Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 14. 679.
- Gerber, Influenza und Nebenhöhlen. Med. Klinik 1919. Nr. 18. 43, 72.

- Geymüller, Einfluss der Influenza auf Schwangerschaft und Wochenbett (Lit.). Korr.-Bl. f. Schw. Ärzte 1919. Nr. 32. 663, 875.
- Ghedini, S., Turbamenti vasomotori cutanei e viscerali nell' influenza. Annali dell' Istit. Maragl. Vol. 3. 1909. S. 258. Ref. im Zentralbl. f. Bakt. I. 47. S. 358. 677.
- Derselbe und Breccia, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 57. H. 6. 1911. 180, 430.
- Derselbe u. Fedeli, A., Sulla miastenia da influenza. Annali dell' Istit. Maragl. Vol. 3. 1909. S. 210. Ref. in Zentralbl. f. Bakt. I. 47. S. 358. 662.
- Ghon, Sitzung des Vereins deutscher Ärzte in Prag vom 25. 9. 1918. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 2. 312.
- Glaessner, K., Beobachtungen bei der Grippepneumonie. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 8. 243, 667, 859.
- Glas, E., Über Kehlkopferkrankungen bei Influenza. Wien. med. Wochenschr. 1919. Nr. 8. 30, 118.
- Glaus, Über das Vorkommen von Zellgewebsemphysem bei Grippe. Schweiz. med. Wochenschr. 1920. Nr. 28. 676.
- Glaus und Fritzsche, Über den Sektionsbefund bei der gegenwärtigen Grippe-Epidemie. Korr.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1918. Nr. 34.
- Dieselben, Über den Sektionsbefund bei der gegenwärtigen Grippeepidemie unter besonderer Berücksichtigung des mikroskopischen Befundes. Ebendort 1919. Nr. 3. 36, 106, 179, 190, 215, 238, 278, 310, 321, 400, 461, 469, 473, 510, 525, 560, 579, 623, 649 a, 696; 892.
- Goldschmid, E., Anatomische Befunde bei der Influenza-Epidemie im Sommer 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 40. 69, 74, 81, 112, 115 a, 156, 252, 307, 334, 479, 497, 562, 639, 736.
- Gottschalk, Influenza-Empyem. Med. Klinik 1919. Nr. 36. 429.
- Grabisch, Zur Frage, warum an der Grippeinfektion gerade die kräftigsten Individuen sterben. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 9. 832.
- Gram, H. C., The bloodplatelets in influenza, with remarks on the technic of counting. Acta med. Scandinav. Bd. 54. H. 1. 1920. Ref. i. Ber. über die ges. Phys. Bd. VI. H. 1/2. 1921.
- Grasman, K., Über die Grippeepidemie an der Front. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 51. 515.
- Grasman, Bemerkungen zum Verhalten der Kreislauforgane bei Influenzapneumonie. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 20. 433, 490.
- Grau, Beobachtungen zur Influenzafrage. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 49. 229 a.
- Graves, System of clinical Medicine. Deutsch v. Bressler Leipzig 1843. 221 a, 341.
- Gröger, Erfahrungen und Beobachtungen bei der Grippe 1918. Med. Klinik 1919. Nr. 30.
- Gross, K., Zur Frage der Encephalitis lethargica. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 9. 791.
- Derselbe und Pappenheim, Zur Frage der durch die Grippe verursachten Nervenschädigungen mit Berücksichtigung des Liquorbefundes. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 15. 782, 790, 810.
- Gruber, G. B., Ärztl. Verein zu Mainz, Sitzung vom 25. 7. 1919. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 49.
- Derselbe und Schädel, A., Zur pathologischen Anatomie und zur Bakteriologie der influenzaartigen Epidemie im Juli 1919. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 33. 246, 255, 269, 282, 421, 474, 503, 563, 578, 703, 733, 815.
- Guggenheim, R., Über Influenza und Tuberkulose. Brauer's Beitrag z. Klinik der Tuberkulose 1920. 828.
- Guggenheim, Die biogenen Amine. J. Springer 1920. 345 a.

- Guth, E., Influenza und Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 31. H. 2.
Derselbe, Beobachtungen bei 1300 Fällen epidemischer Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 6.
- Haase und Wohlrabe, Über das Blutbild bei Influenza. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 50. 687.
- Haberer, v., Über chirurgische Erfahrungen bei Grippe. Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 32. H. 1. 1920.
- Haedke, Ein Fall von Meningitis und epiduralem Abszess mit Nachweis von Influenzabazillen. Münch. med. Wochenschr. 1897. 724.
- Häser, H., Historisch-pathologische Untersuchungen I.
- Hainiss, E., Über scharlachartiges Exanthem bei Grippe und über Grippe-Krupp. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 8.
- Hamburger und Bálint, Beobachtungen bei der pandemischen Grippe im Kindesalter. Med. Klinik. 1920. Nr. 51.
- Hannemann, E., Anatomische Befunde bei Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 9. 131, 242, 259, 303, 458, 818.
- Hanse mann, D. v., Berl. med. Gesellsch. 24. Juli 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1918. S. 841. 367, 902.
- Hanser, Aussprache i. Ges. f. vaterländ. Kultur zu Breslau vom 13. Dezember 1918. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 9. S. 332. 722b.
- Harry, F., Zur Hämatologie der Grippe. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133. H. 3 u. 4. 691
- Hart, C., Die pathologische Anatomie und Bakteriologie der Influenza-Epidemie 1918. Sammelreferat Med. Klinik. 1918. 40/41. 102, 146.
- Derselbe, Über Enzephalitis bei und nach Grippe. Med. Klinik. 1920. Nr. 33. 758, 767.
- Derselbe, Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 38. Heft 2. 1917. S. 137. 209, 214.
- Hayek, H. v., Studie zur Influenzaepidemie und ihrer Beziehungen zum Verlauf der Tuberkulose. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 8. 812.
- Hedinger, Zur Pathologie und Bakteriologie der Grippe. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. 1919. Nr. 16. 649.
- Derselbe, Zur Pathologie und Bakteriologie der Grippe. Med. Gesellsch. Basel, 20. Juni 1918. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1919. S. 554. 673.
- Heiss, Zur Symptomatologie der neuro-zerebralen Grippeformen. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 23.
- Heissing, Influenzanephritis. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 1.
- Heitzmann, O., Die pathologisch-anatomischen Veränderungen nach Vergiftung mit Dichloräthylsulfid mit besonderer Berücksichtigung der Tierversuche. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 13. S. 484. 385, 556.
- Henke, Zur pathologischen Anatomie der Grippe. Schles. Gesellsch. f. vaterländ. Kultur, 8. November 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 5. S. 118.
- Derselbe, Der jetzige Stand der Lehre vom Status thymico-lymphaticus in seinen Beziehungen zu anderen Krankheiten. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 45. 54.
- Herxheimer, G., Über die Anatomie der Encephalitis epidemica. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 49. 775, 786.
- Herzog, Ohren-, Nasen- und Halserkrankungen bei Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 21. 89, 96, 110, 114, 129.
- Hessberg, Über Augenerkrankungen im Gefolge der Grippeepidemie 1918/19. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 8. 698, 708.
- Hesse, W., Die sog. spanische Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 30.
- Heubner, Lehrbuch der Kinderheilkunde. 206, 374.
- Hildebrandt, W., Influenzamyositis. Münch. med. Wochenschr. 1916. Feldärztl. Beil. Nr. 45. 660.

- Hildebrandt, W., Über Influenzamyositis als Haupterscheinung von Influenzarezidiven. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 20. 660.
- Derselbe, Über chronische Grippe (Influenza). Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 35. 220, 339.
- Hill, Influenza in the Grand Fleet: J. Roy. Nav. Med. Serv. 1919. Nr. 5. Ref. in Med. Sc. 1920. Vol. I. Nr. 1. 23.
- Hirsch, A., Handbuch der historisch-geographischen Pathologie I. 277—300. Erlangen 1860. 394.
- Hirsch, C., Die Grippeerscheinungen im Gebiete des Ohres und der oberen Luftwege. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 1. 88, 125.
- Hirsch, C., Zur vergleichenden Pathologie der Enzephalitis nebst kritischen Bemerkungen zur Encephalitis lethargica (epidemic)-Diagnose. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 28. 774.
- Hirschbruch, Über die ansteckende Lungenentzündung (Spanische Grippe). Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 34.
- Hoestermann, Zur Frage der epidemisch auftretenden Enzephalitis. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 26.
- Hofbauer, Zur Pathogenese der bedrohlichen Erscheinungen bei Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 4. 327, 339, 439.
- Hoffmann, A. und Keuper, E., Zur Influenzaepidemie. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 4. 40, 49, 58.
- Högler, F., Grippe-Enzephalitis und Encephalitis lethargica. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 7. 771, 784.
- Hohlweg, H., Zur Pathologie und Therapie der Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 5.
- Homén, E. A., Experimentelle und pathologische Beiträge zur Kenntnis der infektiösen, nicht eitrigen Enzephalitis. Arbeiten aus dem pathol. Institut d. Univ. Helsingfors. Neue Folge. Bd. 2.
- Hoppe-Seyler, G., Zum Krankheitsbild und zur Behandlung der Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 3. 827.
- Huber-Pestalozzi, Hämoglobinurie nach Grippe. Schweizer med. Wochenschr. 1920. Nr. 28. 317.
- Hübschmann, P., Medizinische Gesellschaft zu Leipzig. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 31. S. 1763. 19.
- Derselbe, Über Influenza. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 32. 19, 201.
- Derselbe, Medizinische Gesellschaft zu Leipzig. Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 1372. 19.
- Derselbe, Über Influenzaerkrankungen der Lunge und ihre Beziehungen zur Bronchitis obliterans. Ziegl. Beiträge. Bd. 63. 1917. 19, 175, 188, 193, 196, 201, 353, 365, 369, 372.
- Derselbe, Über die derzeitige Influenza und ihre Komplikationen. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 44. 19, 225, 235.
- Derselbe, Weitere Beiträge zur Influenzafrage. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 22. 1919/20. 19, 604.
- Derselbe, Beiträge zur Ätiologie der akuten Glomerulonephritis (Gonokokken- und Meningokokkennephritis). Med. Klinik. 1920. Nr. 51. 610.
- Huntoon und Hannum s. bei Fildes und McIntosh. 24.
- Imhofer, Ein Fall von Osteoperiostitis des Stirnbeins nach Grippe. Wien. klin. Wochenschrift 1919. Nr. 4. 295.
- Jacob, Thrombose und variolaähnliches Exanthem bei Grippe. Deutsch. med. Wochenschrift 1919. Nr. 1. 457, 666.
- Jacobs, Über Grippe und Schwangerschaft. Zentralbl. f. Gyn. 1919. Nr. 39.
- Jacquet, La Grippe à Bourges. Thèses de Paris 1919—20. 109. Ref. in Med. Science 1920. Fol. II. S. 419. 5, 11.

- Jaffé, R., Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Encephalitis lethargica mit besonderer Berücksichtigung ihrer Stellung zur Grippe-Enzephalitis. Med. Klin. 1920. Nr. 39. 804.
- Jaffé, R. H., Zur pathologischen Anatomie der Influenza 1918. Wien. klin. Wochenschrift 1918. Nr. 45. 534, 582, 596, 626, 734.
- Jagiç, Fieberkurve und Leukozytenbild bei Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 46. 684.
- Janagisawa, S., Experiment. study on the mixed injection of Baz. influenzae and various species of cocci. Kitasato Arch. Exp. M. 1919. 3. 85.
- Jessen, Jahresbericht der Deutschen Heilstätte in Davos 1918. 826, 829.
- Joachim, Diskussionsbemerkungen. Verein wissenschaftl. Heilk. Königsberg. 18. Nov. 1918. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 5. 143. 619.
- Jochmann, G., Influenza. Lubarsch-Ostertag, I. Abt. 1909. Jahrg. 13. S. 107.
- Derselbe, Lehrbuch der Infektions-Krankheiten. 121, 139, 207, 344, 884.
- Jürgens, Die Influenza in „spez. Pathologie und Therapie innerer Krankheiten“. Herausgegeben von Kraus und Brugsch.
- Jordan, E. O. and Sharp, W. B., Influenza studies, I. Immunity in influenza. Journ. Inf. Dis. 1920. 26. 463. Ref. in Med. Science. Bd. II. Nr. 5. August 1920. 16, 714.
- Kahler, Erfahrungen über die spanische Krankheit. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 41.
- Kaiserling, Diskussionsbemerkung. Sitzung des Vereins f. wissenschaftl. Heilk. Königsberg v. 18. November 1918. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 5. S. 142. 285, 411, 422, 581, 603, 737.
- Karlbaum, M., Über Grippe und Diphtherie und ihr gleichzeitiges Auftreten auf der geburtshilflichen Station. Zentralbl. f. Gyn. 1919. Nr. 17. 876.
- Katzenstein, M., Immunisierte mit Antikörpern geladene Hautlappen zur Deckung eiternder Haut- und Knochendefekte. Zentralbl. f. Chir. 1917. Nr. 15. 231.
- Derselbe, Die Deckung schlechter Amputationsstumpfe mit Haut und die Technik der Immunisierung der Haut. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 31. 231.
- Kaufmann-Ernst, Zur Kasuistik der Encephalitis lethargica. Schweiz. med. Wochenschrift 1920. Nr. 14.
- Kayser-Petersen, J. E., Über die Beziehungen von Grippe und Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 44.
- Derselbe, Über Enzephalomyelitis bei Grippe. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 27.
- Keegan, J. Jay, The pathology of epidemic pneumonia in mice and guinea-pigs. Arch. of internat. med. Bd. 26. Nr. 5. 1920. 384a.
- Kickhefel, Lähmung des weichen Gaumens nach Grippe. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 41. 137.
- Kieffer, O., Tuberkulose und Grippe. Beitr. zur Klinik der Tuberk. 1920. Nr. 43.
- Kirschbaum, M. A., Über kapilläre Gehirnblutungen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 23. 3. H. 453, 748.
- Kleist, K., Die Influenzapsychosen und die Anlage zu Infektionspsychosen. J. Springer 1920. 364b, 720, 808.
- Klemensiewicz, Über die erste Anlage des Thrombus. Zieglers Beitr. 63. 1917. 751.
- Klemperer, Gutartige Influenzanephrose. Therapie der Gegenwart. 1920. H. 7. 611a.
- Klewitz, Zur Klinik der infektiösen Grippe. Med. Klin. 1919. Nr. 9.
- Klieneberger, Schlafkrankheit, Grippe-Encephalitis, Encephalitis comatosa. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 24.
- Klotz, Grippe und Diphtherie. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 18. 133, 444, 505.
- Klug, Die Grippe. Med. Klin. 1919. Nr. 26.
- Knack, Das Verhalten der Nieren bei Grippe. Med. Klin. 1918. Nr. 37. 302, 616.
- Knöpfelmacher, W., Beobachtungen über die Influenza-Epidemie bei Kindern. Wien. med. Wochenschr. 1919. Nr. 45. 493, 540, 671, 855.

- Kohn, Bemerkung zur Behandlung der Influenza-Pneumonie. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 8. 445, 506.
- König, Einige auffallende Beobachtungen bei der Grippeepidemie. Berl. klin. Wochenschrift 1919. Nr. 7.
- Derselbe, Chirurgische Erkrankungen bei und nach der Grippe. Münch. med. Wochenschrift 1918. Nr. 52. S. 1473. 291.
- Koopmann, H., Die pathologische Anatomie der Influenza 1918/19. Virchows Arch. Bd. 228. 39, 240, 260, 284, 318, 322b, 356, 420, 484, 554, 559, 580, 594, 629.
- Koepchen, A., Symptomatologie der influenzaähnlichen, sogenannten spanischen Krankheit. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 34.
- Korach, S., Zur Pathologie der Influenza 1918/19 im Vergleich mit der Epidemie 1889/90. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 10. 33, 898.
- Körner, O., Lehrbuch der Obren-, Nasen- und Kehlkopfkrankheiten. 1914. 91.
- Krassnig, Monatschr. f. Ohrenheilk. 46 (zit. nach J. Fischer, s. denselben. 95.
- Kraus, Fr., Zur Behandlung der Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 9.
- Kromayer, E., Über die sog. Katarrhalpneumonie nach Masern und Keuchhusten. Virchows Arch. 117. S. 442. 370.
- Kuczynski, M. H., Die pathologisch-anatomische Beteiligung der Nieren bei schweren Fällen von Infuenza. D. Arch. f. klin. Med. 128. H. 3 u. 4. 323, 351, 607, 609.
- Derselbe, Die Bedeutung der Rickettsia Prowazeki für die Entstehung des Gefäßknötchens. Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie. Bd. XXX. Nr. 2. 1919. 670.
- Derselbe, Nephritisstudien. Über Nierenschädigungen bei experimenteller Streptokokkenkrankung der Maus in ihrer Beziehung zu den Befunden und Problemen der menschlichen Nephritis. Virchows Arch. Bd. 227. H. 2. 351, 609.
- Derselbe, Beobachtungen über die Beziehungen von Milz und Leber bei gesteigertem Blutzerfall unter kombinierten toxisch-infektiösen Einwirkungen. Zieglers Beiträge. Bd. 65. 569.
- Derselbe und Wolff, E. K., Untersuchungen über die experimentelle Streptokokkeninfektion der Maus. Ein Beitrag zum Problem der Viridanssepsis. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 33 u. 34. 316, 456 a, 572, 598.
- Dieselben, Weitere Untersuchungen über den Streptokokkus viridans. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 92. H. 1.
- Kümmel, Ärztl. Verein Hamburg. 10. 1. 1919. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. S. 200. 710.
- Kuttner, A., Das Larynxödem und die submuköse Laryngitis. Virch. Arch. Bd. 139. S. 117. 1895.
- Kuskow, Zur pathologischen Anatomie der Grippe. Virch. Arch. Bd. 139. 1895. 347 a, 454, 567, 731.
- Kyrle, erwähnt bei Neuda, s. denselben. 867.
- Ladeck, Lungenkranke und spanische Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 51.
- Lämpke, R., Über die spanische Grippe. Med. Klin. 1918. Nr. 35.
- Lederer, K., Über schweren Verlauf der spanischen Grippe. Wien. klin. Wochenschrift 1918. Nr. 49. 517.
- Lederer, R., Ein Fall von pseudomembranöser Ösophagitis bei Influenza. Med. Klin. 1920. Nr. 44. 527 a.
- Leimdörfer, Über Enantheme und Exantheme bei Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 35. 668.
- Leichtenstern-Sticker, Die Influenza in Nothnagels Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Wien u. Leipzig 1912. 15, 98, 108, 158, 181, 245, 268, 335, 337, 342, 359, 360, 715, 842, 897.
- Leichtentritt, B., Diskussionsbemerkung. Ref. in Berl. klin. Wochenschr. 1919. S. 141.
- Leichtweiss, Grippe und Lungentuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 29.

- Lenz, Zur Ätiologie der Pneumokokken-Pneumonie. Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 195. 4, 271.
- Leschke, E., Lähmungen nach Grippe. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 22.
- Lesné, Des hémorragies graves au cours de la grippe. Bull. et mém. Soc. méd. d. hôp. de Par. 1918. 3. ser. 1080. 35.
- Lévy, M., Hämatologisches zur Grippeepidemie. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 35. 686.
- Lévy-du Pau, Paralyse du voile du palais postgrippale. Rev. méd. de la Suisse rom. 1918. Nr. 10. 138.
- Lewy, F. H., Pathologisch-anatomische und epidemiologische Erfahrungen aus der Türkei. Arch. f. Schiffs- und Tropen-Hygiene. Bd. 23. Beiheft 4. 1919. 521.
- Derselbe und F. Schiff, Über menschliche Infektionen mit einem Bazillus der Paratyphusgruppe vom Typus suipester. Arch. f. Schiffs- und Tropen-Hygiene. Bd. 23. Beiheft 4. 1919. 520.
- Lichtwitz, Der Kapillarpuls bei Infektionskrankheiten, besonders bei Grippe. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 46. 28, 427, 435, 452 a, 711.
- Lingelsheim, v., Die Streptokokken im „Handbuch der pathogenen Mikroorganismen“ von Kolle-Wassermann. 611.
- Löhlein, Ärztl. Verein zu Marburg. Münch. med. Wochenschr. 1919. 5. 200. 761.
- Lorey, Influenzamenigitis (Literatur). Zentralbl. f. Bakt. Abt. Orig. Bd. 79. H. 6. 729.
- Löwenfeld, W., Pathologisch-anatomische und bakteriologische Befunde bei spanischer Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 48. 187, 251, 482.
- Löwenstein, A., Über einen Fall von metastatischer Streptokokkeneiterung im Auge nach spanischer Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 45. 297, 700.
- Löwenthal, W., Bakteriologische Untersuchungen in der diesjährigen Grippeepidemie. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 49.
- Derselbe, Bakteriologischer Befund bei Encephalitis lethargica. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 11. 55.
- Löwit, Archiv für experimentelle Pathologie und Therapie. Bd. 77. 1914. 186. Siehe Löwit-Bayer S. 504. 654.
- Löwit, M., Infektion und Immunität. Herausgegeben von G. Bayer. Urban und Schwarzenberg 1921. 655.
- Lubarsch, O., Die Streptokokkengruppen und die durch sie erzeugten Krankheiten. Ergebnisse Lubarsch-Ostertag. 1897. S. 151. 351 a, 612.
- Derselbe, Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. I. F. Bergmann 1899. 325.
- Derselbe, Die anatomischen Befunde von 14 tödlich verlaufenen Fällen von Grippe. Vortr. Berl. med. Gesellsch. 17. Juli 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 32. S. 768. 63, 148, 154, 186, 199, 213, 436, 531, 816.
- Derselbe, Vortrag in der Berliner Gesellschaft für pathologische Anatomie und vergleichende Pathologie vom 28. Oktober 1920. 744, 762.
- Derselbe, Die Erschöpfungskrankheiten im Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege. Bd. VIII. Pathol. Anat. von Aschoff 1921. 694.
- MacCallum, W. G., The Pathologie of the Pneumonia in the United States Army Camps During the Winter of 1917—18. Monographs of the Rockefeller Institute f. med. res. Nr. 10. 20, 350, 354, 361, 415.
- Mackenzie, J., Cardiac complications of influenza. Practitioner 1919. 53. 509.
- Macklin, A. H., Influenza among the Lapps. Brit. Med. Journ. 1920, 1, 465—6. Ref. in Med. Science Vol. II. Nr. 5. S. 419. 7.
- Macklin, Ch., Clifford and M. Thurlow Macklin, A study of brain repair in the rat by the use of trypan blue with special reference to the vital stainings of the macrophags. Arch. neur. a. psych. 1920. p. 353. 753.
- Mac Intosh, J., Referat in den Berichten für die ges. Phys. Springer 1921. 777.

- Mager, Über Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 4. 492.
- Maier, Hans W., Über Encephalitis lethargica und ihr Auftreten in Zürich im Januar und Februar 1920. Schweiz. med. Wochenschr. 1920. Nr. 12 u. 13.
- Malloch, A and Rhea, L. J., Two cases of endocarditis due to B. influenza. Quart. J. Med. 1919, 174. Ref. in Med. Sc. Bd. I. Nr. 1. Okt. 1919. 499.
- Mancini, U., Osservazioni anatomo-patologiche su 200 casi di influenza nell' età infantile. Policlin., 1919 Sez. Prat. 26, 898. Ref. in Med. Science Bd. II. Nr. 2. Mai 1920. 539.
- Marchand, F., Sitzung des ärztl. Vereins zu Marburg. 5. Februar 1890 (zitiert in der folgenden Arbeit). 903.
- Derselbe, Über die pathologisch-anatomischen Befunde bei der diesjährigen Influenzaepidemie (nach Beobachtungen mit Dr. G. Herzog). Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 5. 51, 113, 167, 211, 226, 234, 248, 287, 368, 407, 413, 504, 511, 536, 524, 592, 606, 628, 647, 745, 752, 819, 851, 885, 903.
- Marcovici, Zwei Fälle von Aphonie im Verlauf der herrschenden Grippe-Epidemie. Wien. klin. Wochenschr. 1918 Nr. 49. 770.
- Marcus, H., Die Influenzaepidemie und das Nervensystem. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 48. 347, 718.
- Marinesco, Etude du système nerveux central dans quatre cas d'Encéphalite Léthargique. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris. Bd. 34, 1918. 792.
- Matko, Der Verlauf der Grippe bei Malariakranken. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 50. 860.
- Mayer, A. Guieysse, Plantefol und Fauré-Fremiet, Lésions pulmonaires déterminées par les corps vésicants. Compt. rend. Acad. d. sc. 1920. 170, 1532. Ref. in Med. Science. Bd. 3. Nr. 5. Februar 1921. 386.
- Meissner, Über den Einfluss der Grippe auf schon bestehende Krankheiten und über einige ihrer Folgezustände. Med. Klinik. 1919. Nr. 35. 501, 661, 871.
- Messerschmidt, Th., Das Vorkommen der Pfeifferschen Influenzabazillen und ihre färberischen Eigenschaften. Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 37. 1920. 636.
- Derselbe, Hundeshagen, K. und Schöer, Untersuchungen über die Influenzaepidemie 1918. Zeitschr. f. Hyg. 1919. Bd. 88. 304.
- Meyer, E., Psychosen und Neurosen bei und nach Grippe. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. Bd. 82. H. 2. 808a.
- Meyer, F., Die Behandlung der Grippepneumonie. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 7. 222.
- Meyer, K., Über Schutzkörpermangel bei Grippe nach Beobachtungen über die Grippe 1918 unter den deutschen Truppenteilen in Konstantinopel. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 17.
- Meyer, S., Über stenosierende, pseudomembranöse Entzündung der Luftwege bei epidemischer Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 2. 126.
- Meyer, O. und Bernhardt, G., Zur Pathologie der Grippe von 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 33 u. 34. 67, 115, 393, 417, 471, 535, 597, 739, 900.
- Meyerhof, Toxische Abduzensehlähmung nach Grippe. Med. Klinik 1919. Nr. 39. 706.
- Miloslavich, E., Zur pathologischen Anatomie der akuten Influenza. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 22. H. 3. 57, 79, 147, 166, 266, 394, 405, 442 a, 483, 495, 530, 558, 586, 627, 722, 846.
- Minet, J. und Legrand, R., La grippe cardiaque. Presse méd. 1920. I, p. 133—140. Ref. in Med. Science 1920. Vol. II. Nr. 5. S. 421. 469b.
- Minkowski, Zur Klinik der Grippe. Schles. Gesellsch. f. vaterländ. Kultur, 8. Nov. 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 5. S. 119. 508, 870.
- Mittasch, G., Über die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Encephalitis epidemica lethargica und choreatica. Med. Klinik. 1921. Nr. 5.

- Mitterstiller, S., Chirurgische Erkrankungen nach Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 47. 293.
- Moewes, Über Encephalitis lethargica mit besonderer Berücksichtigung der Verlaufsformen. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 22.
- Möllers, Was hat uns die letzte Grippe-Epidemie gelehrt? Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 46.
- Mona, A. und Spiegel, E., Zur Pathologie der epidemischen Enzephalitis. Obersteinersche Hefte 23. H. 1. 345 a, 578.
- Morawetz, G., Über scharlachartige Exantheme bei der spanischen Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 47. 665.
- Moritz, Über Encephalitis epidemica. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 25. 716.
- Much, H., Tuberkulose in den Ergebnissen der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie. Bd. 2. 1917. 851.
- Derselbe und Ulrici, Influenza und Lungentuberkulose. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 21. 824, 844, 856.
- Müller, E., Zur Klinik der Influenza. Vortr. ärztl. Verein Marburg, 27. Dezember 1918. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 5. S. 141. 161.
- Müller, E. F., Über bakteriologische Organbefunde bei Grippe mit besonderer Berücksichtigung des Hirns und des roten Knochenmarks. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 91. H. 3. 694 a, 759.
- Müller, H., Über die Pirquet-Reaktion bei der Grippekrankheit. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 31. 854.
- Münzer, Verein deutscher Ärzte in Prag. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 8.
- Nauwerck: Influenza und Enzephalitis. Deutsch. med. Wochenschr. 1895. S. 393. 755.
- Neuda, P., Zur Pathogenese der Grippe. Sitzung d. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien vom 8. April 1920. Ref. in Wien. med. Wochenschr. 1920. Nr. 24. 448.
- Derselbe, Über eine Beziehung der Grippe zur Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 36. 866.
- Neumann, J., und H. Zoepffel, Über Pleuritis diaphragmatica als erste Erscheinung der Grippe unter dem Bilde der Perforationsperitonitis. Med. Klinik 1920. Nr. 45. 165.
- Neusser, v., Ausgewählte Kapitel der klinischen Symptomatologie und Diagnostik. 4. Heft. Zur Diagnose des Status thymico-lymphaticus. Wien 1911. 56.
- Neuwirth und Weil, Klinische und pathologische Beobachtungen bei der sogenannten spanischen Krankheit mit schwerem Verlauf. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 43. 481, 568.
- Nicol, Die Entwicklung und Einteilung der Lungenphthise. Beitr. z. Klinik d. Tuberk. XXX. 1919. 183.
- Niemann, Grippe und Keuchhusten. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 33. 152, 208.
- Derselbe und Foth, Epidemische Grippe im Säuglingsalter. Deutsch. med. Wochenschrift 1919. Nr. 27. 32, 545.
- Nobel, Spanische Grippe und Lungentuberkulose. Wien. med. Wochenschr. 1919. 15. 853.
- Nonne, Elf Fälle von nervösen Nachkrankheiten nach Grippe. Ärztl. Verein Hamburg. 27. V. 1919. Deutsch. med. Wochenschrift 1919. S. 1038. 719.
- Nothnagel, Doppelseitige Mastitis bei Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 23. 294.
- Nürnbergger, Erlebnisse der Münchener Universitäts-Frauenklinik mit der spanischen Krankheit. Monatsschr. f. Geburtsh. Bd. 48. H. 4. 877.
- Oberndorfer, Über die pathologische Anatomie der influenzaartigen Epidemie im Juli 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 30. 37, 53, 77, 168, 236, 239, 261, 275, 283, 308, 467, 512, 564, 624, 643, 657, 672, 794.
- Oeller, Zur Ätiologie der Influenza. Med. Klin. 1918. Nr. 44. 834.

- Oeller, H., Kritische Studien zum Influenzaproblem. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 44.
- Olsen, O., Zur Bakteriologie der Influenza. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 9. 191.
- Oppenheim-Cassirer, Enzephalitis. Deuticke 1907. 779.
- Orth, Thrombose bei spanischer Krankheit. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 47. 459.
- Orth, J., Lehrbuch der speziellen Pathologie. Hirschwald 1893. 371.
- Ortner, Über die herrschende Grippe-Epidemie. Wien. med. Wochenschr. 1918. Nr. 45.
- Osler, W., Lehrbuch der praktischen Medizin. Deutsch. v. E. Hoke. 140, 205, 219.
- Ottow, Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett in ihren Beziehungen zur Grippe. Zentralbl. f. Gyn. 1919. Nr. 1. 778.
- Pal, J., Über Grippe. Wien. med. Wochenschr. 1919. Nr. 1. 440.
- Patrzek, Otitis media als Folgekrankheit der Influenza. Allg. m. Zentralb. 3. Jahrg. 1890. Zit. nach J. Fischer. 94.
- Payne, Nasendiphtherie und Influenzaepidemie. Brit. med. Journ. Nr. 3027. Ref. in Berl. klin. Wochenschr. 1919. S. 397. 132.
- Peiper, O., Die Grippe-Epidemie in Preussen im Jahre 1918/19. Veröffentl. aus dem Gebiete der Medizinalverwaltung. Berlin 1920. R. Schoetz. 12, 14.
- Pelz, Truppenärztliche Beobachtungen über die sog. spanische Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 40. 22.
- Pfeiffer, R., Die Ätiologie der Influenza. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1893. 178, 229, 376.
- Derselbe, Zit. nach Dorn (Literatur s. auch bei Levinthal). 841.
- Permin, G. E., Influenza und Lungentuberkulose. Ugeskrift für Laeger 1918. Nr. 44. Ref. in Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 31. S. 61.
- Perez, G., Die Influenza in chirurgischer Beziehung. Experimenteller Beitrag zur Ätiologie und pathologischen Anatomie der Influenza. Deutsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 59. 1901. Bd. 63 u. 64 1902. 47, 97, 346, 430, 538, 547, 725, 904.
- Pfuhl, s. Leichtenstern-Sticker. S. 246. 754.
- Pfuhl und Walter, Influenzabazillus im Zentralnervensystem. Deutsch. med. Wochenschrift 1896. 727.
- Pichler, Fälle von akuter, rasch heilender beiderseitiger Abduzenslähmung, wahrscheinlich durch Influenza bedingt. Zeitschr. f. Augenheilk. 1919. Bd. 40. 703 a.
- Politzer, Lehrbuch der Ohrenheilkunde. 86.
- Pommy-Michaux et Boué. Un cas de thrombose de la veine cave inférieure et des veines iliaques primitives avec mort subit par embolie. Bull. et mém. Soc. méd. hôp. de Par. 1918. 3^e sér. 1234. 463.
- Prader, Chirurgische Grippeerkrankungen und kryptogene Pyämie in der Grippezeit. Wien. med. Wochenschr. 1920. Nr. 5. 292.
- Prein, F., Zur Influenzapandemie 1918 auf Grund bakteriologischer, pathologisch-anatomischer und epidemiologischer Beobachtungen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 90. H. 1. 42, 60, 67a, 99, 155, 159, 164, 189, 192, 195, 250, 267, 279, 331, 371, 380, 395, 398, 409, 419, 424, 426, 437, 446, 571, 608, 835, 844 a, 850.
- Prell, H., Zur Ätiologie der pandemischen Grippe. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 90. H. 1. 233.
- Prym, R., Erkrankungen der Nasennebenhöhlen und des Mittelohrs bei Influenza. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 32. 48, 83.
- Derselbe, Zur pathologischen Anatomie der Influenza. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 39 u. 40. 70, 75, 401, 522, 526, 573, 732, 741, 746, 763, 868.
- Pulay, Zur Pathogenese des Haarausfalles nach Grippe. Med. Klin. 1919. Nr. 50. 678.
- Raffelt, Über Adërlass bei Influenzapneumonie. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 4. 333.
- Regan, J. C. and Regan, C., Influenzal croup. Am. Journ. Dis. Child. 1919. 17. 377. Ref. in med. Science. Bd. II. Nr. 2. Mai 1920. 127.

- Reiche, A., Zur Klinik der epidemischen Grippe im Säuglingsalter. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 3. 544.
- Reiche, F., Beiträge zur Influenzaepidemie 1918/19. Med. Klinik. 1920. Nr. 44 u. 45. 71, 130, 281, 402, 618, 783, 789, 809, 865.
- Derselbe, Der Influenzaausbruch 1920. Med. Klinik 1920. Nr. 48. 423, 618, 703.
- Derselbe, Krankheiten und Influenza. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 47. 862.
- Reichert, Fr., Zur Ätiologie der Encephalitis lethargica. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. 85. H. 4. 800.
- Réthy, Die Beziehungen zwischen der Influenza und „Grippe“-Erkrankungen der oberen Luftwege. Wien. med. Wochenschr. 1919. Nr. 23. 13, 62, 109, 135.
- Reutter, Grippediskussion. Wien. Ges. f. inn. Med. Nov. 1918 s. Hofbauer. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 4. 329.
- Ribbert, H., Über die Einteilung der Lungentuberkulose. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 13. 184.
- Ricker, G., Beiträge zur Kenntnis der toxischen Wirkung des Chlorkohlenoxydgases. Samml. klin. Vortr. Leipzig, Joh. Ambr. Barth. 768.
- Rickmann, Grippe und Lungentuberkulose. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 2. 825.
- Riese, Zur Pathologie des Sympathikus bei Grippe. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 51. 680.
- Risel, Über die Grippe im Kindesalter. Ergebn. d. inn. Med. 8.
- Rolly, Fr., Über Influenza. Jahreskurse f. ärztl. Fortb. Oktober 1918. 821.
- Romborg, E., Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. Enke, Stuttgart 1909. 442 a.
- Rosenbaum, S., Über die Infektiosität der Grippepneumonie. Münch. med. Wochenschrift 1919. Nr. 7. 160.
- Rosenow, Das Blutbild bei Grippe. Med. Klinik. 1918. Nr. 30. 690.
- Rosenow, E. C., Studies in Influenza und Pneumonia. Journ. of Inf. Dis. Bd. 26. Nr. 6. 1920. 364.
- Derselbe, Transmutations within the Streptococcus Pneumococcus Group. Ebendort 1914. XIV. 1.
- Rotky, Über Grippemeningitis (Enzephalitis). Med. Klinik. 1920. Nr. 13.
- Ruhemann, Epikrise zur Influenzaepidemie 1918. Med. Klinik. 1919. Nr. 33.
- Sahli, H., Über die Influenza. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1919. Nr. 1 u. 7. 228.
- Samperi, Oftalmia metastatica de pneumococco in un sogetto colpito da influenza durante l'atterale grave epidemia. Gior. di med. mil. 1919. 597. Ref. in Med. Science. Bd. i. Nr. 1. Oktober 1919. 299, 701.
- Schemensky, W., Die Grippeepidemie, klinische Beobachtungen und therapeutische Erfahrungen. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 24. 617, 688.
- Schiff, E., Das Verhalten der kutanen Tuberkulinreaktion während der Influenza. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 15.
- Schiff und Mátyás, Über das Blutbild bei der epidemischen Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 50. 689.
- Schiffner und Spengler, Zur Klinik und Therapie der diesjährigen Grippeepidemie. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 41.
- Schilling, V., Ursache protrahierter Lungenverdichtungen nach Grippe. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 17. 258.
- Schinz, Die Influenza-Epidemie bei der Guiden-Abteilung 5. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1918. Nr. 40.
- Schittenhelm und Schlecht, Über eine grippeartige Infektionskrankheit. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 3.
- Schlesinger, Eine neue Infektionskrankheit. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 28. 21.

- Schlesinger, H., Die jetzt in Wien herrschende Nervengrippe (Enzephalitis, Poyneuritis und andere Formen). Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 17.
- Schmidt, M. B., Gehirnpurpura und hämorrhagische Enzephalitis. Ziegl. Beitr. 1905. Suppl. Bd. 7. 749, 772.
- Schmidt, Moritz, Die Krankheiten der oberen Luftwege, herausgegeben v. Edm. Meyer. J. Springer. 134.
- Schmidtmann, M., Einige bemerkenswerte Beobachtungen zur Pathologie der Grippe. Virchows Arch. Bd. 228. 216.
- Schmieden, Über die chirurgischen Erkrankungsformen der Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 9. 170, 288, 412, 548, 553.
- Schmincke, A., Nach Mitteilung von Borst, s. denselben. 644.
- Schmitz, Grippe und Gravidität. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 48. 880.
- Schmorl, G., Pathologisch-anatomische Beobachtungen bei der jetzt herrschenden Influenza-Epidemie. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 34. 177, 476, 632, 757, 765, 802.
- Derselbe, Gesellschaft für Natur- und Heilkunde zu Dresden vom 18. Januar 1919. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 14.
- Schmuckert, Über das Auftreten der Bullae haemorrhagica bei der akuten Otitis media. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 32. 87.
- Schöppler, H., Ärztlicher Verein München, Sitzung vom 9. Juli 1918. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 8. S. 225.
- Derselbe, Pathologisch-anatomische und bakteriologische Befunde bei dem sog. Morbus ibericus 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 32. 185, 256, 478, 585.
- Schott, Influenza und Herzerkrankungen. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 10. 434, 491, 500, 507.
- Schulte-Tiggas, Grippe und Lungentuberkulose (Literatur). Med. Klin. 1919. Nr. 40. 838.
- Schultheiss, Einige Beobachtungen über den Verlauf der epidemischen Grippe bei Kindern, insbesondere über einen Fall von Landryscher Paralyse. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1918. Nr. 44. 542.
- Schütz, J., Grippediskussion. Wien. Gesellsch. f. inn. Med. Nov. 1918, s. Hofbauer. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 4. 326.
- Schwabach, Über Otitis media acuta bei Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1890. 90.
- Schwenkenbecher, Ausgedehntes Hautemphysem bei Grippe. Münch. med. Wochenschrift. 1919. Nr. 47.
- Seitz, Über den Einfluss der Grippe auf die Gravidität. Zentralbl. f. Gyn. 1919. Nr. 17. 879.
- Derselbe, Weitere Mitteilungen über den Einfluss der Grippe auf die Gravidität und das Puerperium. Zentralbl. f. Gyn. Jahrg. 44. Nr. 47. 1920.
- Seligmann, E. und Wolff, G., Influenzabazillen und Influenza. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 29. 227.
- Sieben, H., Über die Ursachen des Quinckeschen Ödems. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. S. 1164. 674.
- Siegmund, Pathologisch-anatomische Befunde bei der Influenza-Epidemie im Sommer 1918. Med. Klin. 1919. Nr. 4. 270, 320, 408, 464, 485, 622, 646, 650.
- Derselbe, Zur pathologischen Anatomie der herrschenden Encephalitis epidemica. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 22. 785, 795, 799, 801, 805.
- Simmonds, M., Zur Pathologie der diesjährigen Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 32. 116, 477, 502, 527, 561, 583.
- Singer, G., Grippediskussion, Wien. Gesellsch. f. inn. Med. Nov. 1918. s. Hofbauer. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 4. 330.
- Derselbe, Diskussionsbemerk. i. d. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien. 8. IV. 1920. Wien. med. Wochenschr. 1920. Nr. 24. S. 1097. 551.
- Sobernheim, G., Über Influenza. Korr.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1919. Nr. 33/34.

- Sohlerm, v., Über eine eigenartige, fieberhafte Erkrankung mit Doppelsehen (zerebrale Lokalisation der Grippe? Grippeencephalitis?) Med. Klinik 1919. Nr. 22. 704.
- Sonnenfeld, Mitteilung über Influenzaerkrankungen in einer Lungenheilstätte. Münch. med. Wochenschr. 1918. S. 1366.
- Sörensen, Mikroskopische Untersuchungen von Influenzaorganen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 91. 1920. S. 204. 227 a, 398 a, 469 a.
- Souceck, Über einen Fall von symmetrischer Gangrän nach Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 50.
- Speidel, Enzephalitis, Schlafsucht und Starre bei Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 34.
- Derselbe, Spätfolgen der Enzephalitis nach Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 22.
- Spiegel, Myelitis nach Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 10. 806.
- Stähelin, Einige Bemerkungen über die Influenzaepidemie. Korr.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1918. Nr. 32.
- Derselbe, Die Influenzapneumonie. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. Febr. 1919.
- Starling, E. H., Principels of physiology. London 1911. 336.
- Steinthal, E., Beobachtungen bei spanischer Grippe. Württemb. Korrespondenzbl. 1918. Nr. 42. Ref. in Internat. Zentralbl. f. Laryng. etc. 34. 1918. 238. 61.
- Stenger, Verein f. wissensch. Heilk. Königsberg. 4 VI. 1918. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. S. 112. 85.
- Stephan, R., Elektive Schädigungen des Kapillarapparates bei Grippe und bei sog. Rachitis tarda. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 19. 456 a.
- Stettner, E., Über Stenosen der Luftwege bei epidem. Grippe im Kindesalter. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 32. 124.
- Stich, Über chirurgische Komplikationen bei Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 25. 171, 290, 693.
- Stiefer, G., Zur Klinik der Encephalitis lethargica. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 14.
- Stoerk, O. und Epstein, E., Über Gefässveränderungen bei Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 45.
- Dieselben, Über arterielle Gefässveränderungen bei Grippe. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 23. H. 2. 449, 452.
- Stolte, Diskussionsbemerkung. Ref. in Berl. klin. Wochenschr. 1919. S. 142 517, 543.
- Storm van Leuwen, W., Über die Wirkung von Arzneigemischen. Die Naturwissenschaften 8. Jahrg. H. 48. 1920. 142.
- Strassberg, Zur Frage: Grippe oder Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1920. 36. 869.
- Strassmann, Diskussionsbemerk. Berl. klin. Wochenschr. 1818. 32. 38, 241.
- Strauss, H., Über eigenartige Restbefunde nach Grippe. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 17. 257.
- Derselbe, Über Grippepneumonie und Gravidität. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 17. 881.
- Strümpell, A. v., Über Influenza. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 40. 2, 514, 787.
- Derselbe, Über Encephalitis epidemica (Encephalitis lethargica). Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 26.
- Symmers, Dinnerstein und Frost, Morbid anatomy of influenza. Journ. Am. Med. Ass., 1920, 74, 646—650. Ref. in Med. Science Bd. II. 1920. S. 420. 13, 174, 280, 712.
- Szigeti, B., Ein Fall von Thrombose des Sinus sagittalis. Wien. klin. Wochenschr. 1920. S. 291. 465.
- Teissier, La grippe-influenza. Paris 1893. 221 b, 228 a.
- Teutschlaender, Über Epithelmetaplasie. Sitzber. Naturhistor.-Mediz. Verein Heidelberg. Berl. klin. Wochenschr. 1919. S. 1030. 152 a.

- Thomsen, Die Grippe an der Göttinger Frauenklinik. Zentralbl. f. Gyn. 1919. Nr. 39. 882.
- Tobler, Pathologische Beiträge zur Kenntnis der akuten, herdförmig disseminierten, nicht eitrigen, vorwiegend lymphozytären, infektiös-toxischen, epidemischen Polioenzephalomyelitis (Enzephalitis lethargica). Schweiz. med. Wochenschr. 1920. Nr. 23. 780.
- Treupel, Über chronische Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 42. 221, 840.
- Treupel-Käyser-Petersen, Einige Erfahrungen über Grippepneumonien. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 24.
- Uhlenhuth, P., Zur Bakteriologie der Influenza 1918. Med. Klinik 1918. Nr. 32. 3.
- Derselbe und Haendel, L., Schweinepest und Schweineseuche. Kolle-Wassermann, Handb. d. path. Mikroorganismen Bd. VI. Kap. XII. 519.
- Versé, Diskuss. Bemerk. Med. Gesellsch. z. Leipzig 23. 7. 1918. Münch. med. Wochenschr. 1918. S. 1228.
- Derselbe, Über akute nekrotisierende Amygdalitis, Pharyngitis und Laryngitis bei Influenza. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 10. 59, 72 a.
- Vogt, Chronische Bronchiolektasie. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 74. 1911. 202.
- Vorpahl, F., Beitrag zur Influenzamyositis. Med. Klin. 1919. S. 975. 658.
- Wagner, G. A., Zur Behandlung der Grippepneumonie. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 46. 328.
- Walter, F. K., Zur Frage der Lokalisation der Polyneuritis. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 44. 1918. H. 1/2. 811.
- Wanner, La grippe à l'Hôpital de Vevey en Juillet-Août 1918. Korr.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1918. Nr. 52.
- Wätjen, Zur Pathologie der trachealen Schleimdrüsen. Zieglers Beitr. (im Erscheinen). 151, 157, 163, 232, 286 a, 388.
- Derselbe, Pathologische Anatomie und Histologie der Grippe. Freiburg. med. Gesellsch. 17. XII. 18. Deutsch. med. Wochenschr. 1919. S. 310. 244, 262, 309, 314, 764.
- Wassermann, A. v., s. Leichtenstern-Sticker S. 121. 378.
- Wassermann, S., Über einige beachtenswerte Krankheitserscheinungen der derzeitigen pandemischen Influenza. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 49.
- Derselbe, Das mediastinale Emphysem. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der vorjährigen pandemischen Influenza. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 6. 675.
- Wegelin, C., Pathologisch-anatomische Beobachtungen bei der Grippe-Epidemie. Korr.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1919. Nr. 3. 52, 76, 105, 117, 169, 194, 210, 265, 322, 399, 425, 460, 472, 480, 513, 557, 584, 591, 697, 820, 890.
- Weill, P. E., La gangrène pulmonaire dans la grippe. Bull. et mém. Soc. méd. d. hôp. de Paris 1918. 3. sér. 1195. 223.
- Wells, Journ. of exp. Med. Bd. 11. 1909, 1 und Zentralbl. f. allg. Pathol. Bd. 23, 1912, 945. S. Löwit-Bayer, S. 504. 653.
- Wenckebach, Diskuss.-Bemerk. Mitt. d. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien 1918. Nr. 3. S. 128. 441.
- Wessely, Augenerkrankungen bei Grippe. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 9. 288, 707.
- Westenhoefer, Pathologisch-anatomische Ergebnisse der oberschlesischen Genickstarreepidemie von 1905. Klin. Jahrb. XV. 1906. 726.
- Wieland, Über sporadische und epidemische Enzephalitis. Schweiz. med. Wochenschr. 1920. Nr. 28.
- Wiese, O., Lungentuberkulose und Grippe. Zeitschr. f. Tuberkulose Bd. 30. H. 6. 822, 830, 836.
- Wiesel, J., Über Veränderungen am Zirkulationsapparate, speziell dem peripheren Gefäßsystem bei Typhus abdominalis. Zeitschr. f. Heilk. 1905. 450.
- Derselbe, Erkrankungen arterieller Gefäße im Verlauf akuter Infektionskrankheiten. Ebendort 1906. 450.

- Wiesel und Löwy, Die Erkrankungen der peripheren Gefäße bei akuter und chronischer Kreislaufinsuffizienz. Wien. klin. Wochenschr. 1919. 45. 451.
- Wiesner, R. v., Streptococcus pleomorphus und die sogen. spanische Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 41. 34, 648 a, 797.
- Derselbe, Zur Pathogenese der Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 25. 182, 345, 349, 375, 448.
- Wieting, Über Wundliegen, Drucknekrose und Entlastung. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 12. 390.
- Wolbach, S. B., Bull. Johns Hopkins Hosp. 1919. XXX. 104. 355.
- Wollner, Die geburtshilflichen Beziehungen der spanischen Grippe. Zentralbl. f. Gyn. 1919. Nr. 16. 883.
- Wollstein, M., Serum treatment of Influenza-Meningitis. Journ. Exp. Med. X V. S. 73. 728.
- Zeisler, L., Diskussion. Ärztl. Verein Hamburg. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 6. S. 168. 404.
- Ziegler, E., Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Gustav Fischer, Jena. 373.
- Zimmermann, Seltene Fälle von Augenkomplikationen nach Influenza. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Juli—Aug. 1919. 709.
- Zuelzer, W., Influenza in Ziemssens Handbuch der spez. Pathologie und Therapie. Bd. II, 2. 2. Aufl. 533, 896.

Nachtrag.

Cecil, Russell, L. and Gustav J. Steffen, Acute respiratory infection in man following inoculation with virulent bacillus influenzae. Journ. of infect. dis. Bd. 28. p. 201. 1921.

[Diesen Autoren ist es gelungen, auch bei Menschen besonders durch intranasale Verimpfung des peritonitischen Ergusses an Bauchfellentzündung durch Influenzabazillen verstorbener Affen leichte respiratorische Erkrankungen vom Typus der Influenza zu erzielen. Zwar war der Verlauf fieberlos, aber Leukopenie und subjektives Empfinden entsprachen durchaus grippösem Verhalten. Ohne die ätiologische Frage vollends zu entscheiden, ist hiermit doch ein wichtiger Schritt vorwärts getan, der zugleich unsere ätiologische Auffassung stützt.]

Verlag von J. F. Bergmann in München und Wiesbaden.

Ergebnisse
der
allgemeinen Pathologie und
pathologischen Anatomie
des
Menschen und der Tiere.

Unter Mitwirkung von Fachgenossen

herausgegeben von

Geh.-Rat Prof. Dr. O. Lubarsch, Berlin und Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. R. Ostertag, Berlin.

XIX. Bd. I. Abteilung.

Preis Mk. 46.—.

Inhalt:

Fahr, Th., **Pathologie des Morbus Brightii.**

Goldzieher, M., **Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der puerperalen Eklampsie.**

da Rocha-Lima, **Die Ätiologie des Fleckfiebers.**

Ceelen, W., **Die pathologische Anatomie des Fleckfiebers.**

Posselt, A., **Beziehungen zwischen Leber, Gallenwegen und Infektionskrankheiten.**

Lubarsch, O., **Pathologie der Weilschen Krankheit.**

Entwicklung, Bau und Bedeutung
der Keimdrüsenzweischenzellen

Eine Kritik der Steinachschen „Pubertätsdrüsenlehre“

von

Dr. med. et phil. H. Stieve,

Privatdozent für Anatomie und Anthropologie,
II. Prosektor am anatomischen Institut der Universität Leipzig

Preis Mk. 32.—.

Die Influenza-Epidemie 1889/90.

Im Auftrage des
Vereins für innere Medizin in Berlin

bearbeitet von

Dr. A. Baginsky-Berlin, Dr. A. Baer-Berlin, Professor Dr. P. Fürbringer-Berlin, Direktor Dr. Paul Guttman-Berlin, Dr. Artur Hartmann-Berlin, Dr. Hiller-Breslau, Dr. Carl Horstmann-Berlin, Dr. M. Jastrowitz-Berlin, Dr. J. Lazarus-Berlin, Dr. Lenhartz-Berlin, Dr. M. Litten-Berlin, Dr. C. Rahts-Berlin, Dr. Hugo Ribbert-Zürich, Dr. Leopold Riess-Berlin, Dr. Franz Stricker-Berlin, Dr. J. Wolff-Berlin, Dr. A. Würzburg-Berlin und Dr. W. Zülzer-Berlin.

Herausgegeben von

Dr. E. Leyden,

und

Dr. S. Guttman,

Geh. Med.-Rat u. o. ö. Prof. in Berlin

Geh. Sanitäts-Rat in Berlin.

Nebst zwei Beiträgen und 16 kartographischen Beilagen, teilweise in Farbendruck.

Preis Mk. 30.—.