

## XVIII.

**Die Influenza - Bacillen im lebenden Blute.**

(Aus der inneren Abtheilung des Herrn Director Dr. P. Guttman  
im städtischen Krankenhause Moabit zu Berlin.)

Von Dr. P. Canon, Assistenzarzt.

(Hierzu Taf. IX.)

(Die Photogramme auf der Tafel sind in 1000facher Vergrößerung bei  
Lampenlicht aufgenommen.)

In No. 2 der Deutschen med. Wochenschrift 1892 hatte ich eine Mittheilung veröffentlicht „über einen Mikroorganismus im Blute von Influenzakranken“; in der nächsten Nummer derselben Zeitschrift war diese Mittheilung ergänzt worden.

Die Untersuchungen sind weiter fortgesetzt worden und sollen nun in dieser Arbeit in ihrer Gesamtheit mitgetheilt werden; ihre Veröffentlichung konnte deshalb erst jetzt erfolgen, weil die systematische Durchsuchung von Blutpräparaten sehr zeitraubend ist, weil ich ferner die Blutbefunde durch Photogramme veranschaulichen wollte und das Erlernen der Mikrophotographie längere Zeit in Anspruch nahm.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Director Dr. P. Guttman und Herrn Director Merke, für das liebenswürdige Entgegenkommen, durch das sie meine Arbeiten gefördert haben, für die Anschaffung und Instandsetzung des mikrophotographischen Apparates meinen wärmsten Dank zu sagen.

Ehe ich auf die Sache selbst eingehe, möchte ich zunächst einige Vorarbeiten berühren, welche zum Theil mit meinen Influenza-Untersuchungen in Zusammenhang stehen:

Bei den Arbeiten zu meiner Dissertation „Einige Versuche über künstliche Sepsis“ hatte ich Gelegenheit, Studien über Sepsis am Thierkörper zu machen. Diese Untersuchungen veranlassten mich weiterhin, auch das Blut von Menschen auf Mikroorganismen zu untersuchen. Ich untersuchte zunächst Leichenblut und impfte ohne Unterschied von allen Menschen, welche

Fig. 1.

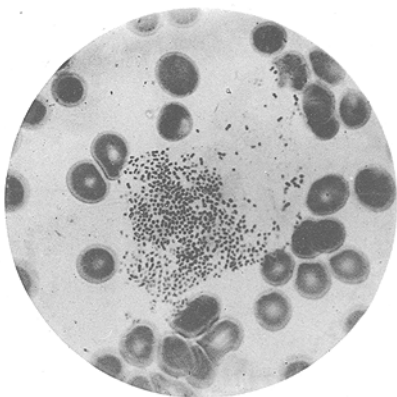


Fig. 2.

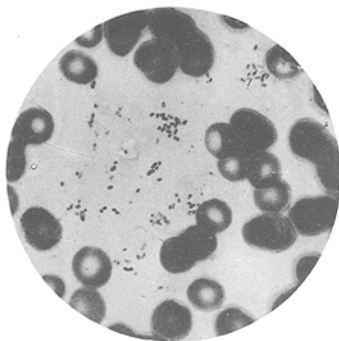


Fig. 3.

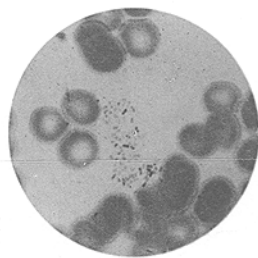


Fig. 4.

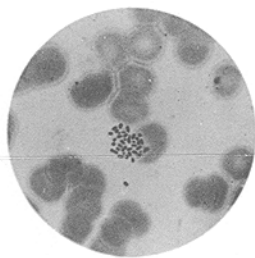
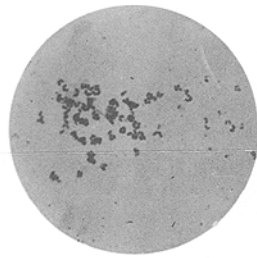


Fig. 5.



im Verlaufe von etwa 5 Wochen im Krankenhause starben, Blut aus einer Vena mediana auf Glycerinagarröhren. Die Impfungen wurden möglichst frühzeitig nach dem Tode vorgenommen und hatten in einer grösseren Anzahl von Fällen ein positives Resultat; es wuchsen Streptokokken und Staphylokokken, einmal Pneumokokken.

Ich ging nun dazu über, auch das Blut lebender Menschen zu untersuchen und verimpfte Blut aus der Fingerstichwunde von Patienten, welche an schwerer Sepsis litten. Abgesehen von 2 Fällen gelang es mir in allen — es waren dies 16 — aus dem lebenden Blute Streptokokken oder Staphylokokken zu züchten. Diese Untersuchungen boten einiges Interesse, zumal wenn sie öfter während des Lebens vorgenommen worden waren; es wird an anderer Stelle über sie berichtet werden. Die so durch Cultur aus dem lebenden Blute gewonnenen Mikroorganismen versuchte ich in einigen Fällen auch in Blutpräparaten zu finden, welche zu gleicher Zeit mit den Impfungen angefertigt waren. Diese Blutpräparate wurden in derselben Weise mit einer Eosin-Methylenblau-Lösung gefärbt, wie diejenigen, welche ich damals auf eosinophile und Mastzellen untersuchte (D. m. W. No. 10, 1892).

Mit diesen Arbeiten war ich beschäftigt, als ich im Winter 1891 zum ersten Male Influenzakeranke zu sehen bekam (im Winter 1889/90 befand ich mich auf Seereisen und hatte keine Gelegenheit, die Krankheit kennen zu lernen).

Es fiel mir bald auf, dass die Symptome der Influenza während des eigentlichen Krankheitsanfalls in schweren Fällen manche Aehnlichkeit mit denen der Sepsis hatten, und ich begann, auch auf Anregung meines Herrn Chefs, gleich bei Beginn der Epidemie Blut von Influenzakeranken auf Glycerin-Agarröhren oder in Bouillon zu verimpfen. Die zahlreich angestellten Versuche fielen alle negativ aus; nur einmal wuchsen aus Leichenblut Streptokokken. Danach schien es mir wahrscheinlich, dass die Mikroorganismen der Influenza, welche ich gerade im Blute der Kranken vermuthete, auf den gewöhnlichen Nährböden nicht wüchsen, und ich begann daher am 12. December sie direct in gefärbten Blutpräparaten zu suchen.

Zu diesem Zwecke wählte ich aus einer grossen Anzahl Influenzakeranker, welche mir Herr Director Dr. P. Guttman und

Herr Prof. Dr. Sonnenburg gütigst zur Verfügung stellten, die geeignetsten aus — es waren Patienten, welche an einem schweren typischen Influenzaanfall darniederlagen — und fand sofort im ersten Präparate (Fall B, Pr. 1) die Influenzabacillen, im zweiten (Fall A, Pr. 1) in grosser Menge, auch in Haufen. Als ich bei weiteren 6 Patienten dieselben Mikroorganismen im Blute gefunden und eine vorläufige Mittheilung über diesen Befund abgefasst hatte, hörte ich, dass Herr Stabsarzt Dr. Pfeiffer den Influenzaerreger entdeckt habe. Ich legte darauf Herrn Geheimrath Koch einige meiner Präparate vor; er hatte die Güte, dieselben zu besichtigen, und erklärte die in ihnen befindlichen Bacillen für identisch mit den von Pfeiffer im Auswurf von Influenzakranken gefundenen. Herr Geheimrath Koch hat im Ganzen 5 Blutpräparate, welche alle von verschiedenen Patienten stammten, gesehen.

Ich demonstirte diese Präparate darauf in der Gesellschaft der Charité-Aerzte, später im Verein für innere Medicin.

Die Art und Weise der Herstellung der Influenza-Blutpräparate soll in Folgendem genauer beschrieben werden, weil es rathsam ist, alle Blutpräparate, welche auf Mikroorganismen untersucht werden sollen, auf diese Weise anzufertigen und zu färben.

Es empfiehlt sich die Deckgläschen, welche am besten ganz dünn sind (0,08 mm), immer eigenhändig zu putzen; nur dann ist man einigermaassen sicher, jedesmal reine Präparate zu erhalten. Zum Putzen werden die Deckgläschen, welche unbedingt neu und ungebraucht sein müssen, in absoluten Alkohol gelegt, mit einer reinen Deckglaspincette herausgenommen, mit Zeigefinger und Daumen der linken Hand gefasst und dann mit reinen Leinenlappchen gereinigt; die Deckgläschen müssen so lange abgerieben werden, bis sie ganz trocken sind und keine Fasern von den Lappchen mehr daran hängen. Die Hände, welche das Putzen besorgen, müssen natürlich ganz sauber sein, da die Finger mit den Kanten der Gläschen beim Putzen derselben in Berührung kommen.

Die gereinigten Deckgläschen werden in eine Deckglasschachtel gelegt, welche gesäubert und mit reinem Papier ausgelegt ist; der Papierstreifen ist so lang, dass seine Enden oben über einander gelegt werden können und so nichts von dem Deckel auf die Deckgläschen herunterfallen kann. Nun sind die Gläschen für den Gebrauch am Krankenbett fertig.

Die Blutentnahme geschieht auf folgende Weise: der Finger wird, wenn er nicht vorher zur Blutimpfung steril gemacht ist, mit Alkohol, ev. noch vorher mit Wasser und Seife, tüchtig abgerieben und mit Aether übergossen; mit einer geglühten und erkalteten Nadel oder Stahlfeder, deren

eine Zinke abgebrochen ist, wird eingestochen. Die Deckgläschen sind vorher auf ein reines Stück Papier ausgeschüttet worden und werden nun mit einer reinen Deckglaspincette gefasst und an den aus der Stichwunde herausquillenden oder durch Streichen des Fingers herausgedrückten Blutropfen gebracht. Der Tropfen muss die passende Grösse haben und muss schön prominent sein, sonst wird er mit einem bereit liegenden frischen Handtuche abgewischt. Das Deckgläschen, mit welchem der Tropfen abgehoben wird, darf die Haut nicht berühren und wird mit dem daran haftenden Tropfen schnell auf ein anderes gelegt. Beide Deckgläschen werden dann mit der Pincette hoch genommen, mit den Fingern gefasst und flink auseinander gezogen. Die Finger fassen dabei die Kanten des Gläschens, welche frei von Blut sind. Bei dieser Manipulation ist es möglich, eine gewisse Selbstcontrole zu üben. Sind die Deckgläschen und der Tropfen sauber, so schiesst letzterer sofort zwischen den beiden Gläsern auseinander; ist eine gröbere Verunreinigung da, so bleibt etwas Blut daran kleben und der Blutropfen verbreitet sich nicht gleichmässig zwischen den Gläsern. In letzterem Falle sind die Präparate für die Untersuchung auf Mikroorganismen nicht zu gebrauchen und am besten sofort zu beseitigen. Ein Drücken der beiden Gläser auf einander, wodurch man das Blut zur gleichmässigen Vertheilung bringen kann, ist deshalb bei Anfertigung von Blutpräparaten, welche auf Mikroorganismen untersucht werden sollen, nicht gestattet.

Beide Deckgläschen werden nun mit der mit Blut bedeckten Seite nach oben auf das Papier zurückgelegt und, sobald sie lufttrocken geworden sind, mit der Pincette in eine Deckglasschachtel gepackt. Die Pincette fasst hier, wie bei allen folgenden Manipulationen immer nur die von Blut freie Seite des Deckglases. Die Schachtel ist eben so vorbereitet, wie oben beschrieben wurde. Das oberste Deckglas wird mit der bestrichenen Seite nach unten in die Schachtel gelegt. Jedesmal werden so 10—16 Deckgläser präparirt; für die Untersuchung am geeignetsten sind diejenigen Präparate, welche zur Hälfte oder zu  $\frac{2}{3}$  mit Blut bedeckt sind.

Die so gewonnenen Blutpräparate werden zum Fixiren in reine Blockschälchen mit absolutem Alkohol gelegt, in welchen sie ungefähr 10 Min. liegen bleiben; ein Schälchen taugt nur für 1, höchstens 2 Präparate.

Gefärbt wurden die Präparate mit einer Eosin-Methylenblau-Lösung (Chenzinsky'sche Lösung). Nach verschiedenen Versuchen hat sich ergeben, dass folgende von Plehn zur Färbung von Malaria-Plasmedien bereits benutzte Mischung die am meisten geeignete ist.

Rp. Concentrirte wässrige Methylenblaulösung 40  
 $\frac{1}{2}$  pCt. Eosinlösung (in 70 pCt. Alkohol) 20  
 Aqu. destil. 40.

Bei dem Mischen der Farbstofflösungen benutzt man am besten eine frische Eosinlösung, weil in einer alten das Eosin leicht ausfällt und eine alte Methylenblaulösung, weil letztere durch längeres Stehen gewinnt.

Die Farbmischung selbst, mit der die Deckgläschen gefärbt werden, muss möglichst frisch sein, weil auch hier das Eosin an Färbkraft verliert. Dagegen besteht keine Gefahr, dass die Lösung irgendwie durch Mikroorganismen verunreinigt wird (Methylenblau ist bekanntlich ein gutes Desinficiens):

Impfungen, die mehrmals von alten Farblösungen angestellt wurden, blieben sämtlich steril.

Ein anderer Versuch lehrte, dass die Lösung in 24 Stunden den *Staphylococcus aureus* abtötet. Von einer mehrere Monate alten Eosin-Methylenblau-Lösung wurden einige Agarröhrchen geimpft; die Röhrchen blieben steril. Darauf wurde eine Agar-Reincultur von *Staphylococcus aureus* mit Bouillon abgerieben und mit der Farblösung vermischt; sofortige Impfungen des Gemisches ergaben den *Staphylococcus aureus* in Reincultur, während die Agarröhrchen, welche 24 Stunden später damit geimpft worden waren, sämtlich steril blieben.

Vor dem Gebrauch wird die Farblösung filtrirt; die ersten Tropfen, welche durch den Filter gehen, werden nicht benutzt, die folgenden werden in reine Blockschälchen aufgefangen. Die Präparate werden mit der Blutseite nach unten in die Schälchen gelegt, immer nur ein Präparat in ein Schälchen. Der Rand des Schälchens wird mit reinem Vaseline bestrichen und der Deckel aufgedrückt. Dadurch wird die Farbflüssigkeit vor Eintrocknung bewahrt. Die verschlossenen Schälchen kommen nun in den Brutschrank bei 37° C. und bleiben in demselben 20 bis 24 Stunden. Danach werden die Präparate herausgenommen, tüchtig unter der Wasserleitung abgespült, mit Fließpapier getrocknet und in Canadabalsam eingebettet.

Alle diese kleine Besonderheiten in der Anfertigung und Färbung der Präparate, deren Beschreibung etwas lang ausfällt, sind in der Praxis sehr einfach und verstehen sich nach einiger Uebung von selbst. Sie sind aber nicht unwichtig; wenn man so verfährt, wie beschrieben ist, wird man sehr selten, vielleicht

in 30 bis 40 Präparaten einmal, Mikroorganismen finden, die auf eine Verunreinigung beruhen könnten.

In der beschriebenen Weise wurden etwa 800 Blutpräparate von Influenzakranken angefertigt. Gefärbt und untersucht wurden von diesen 800 Präparaten im Ganzen 330.

Die Untersuchung der Präparate wurde mit dem verschiebbaren Objecttisch (Zeiss) vorgenommen; jedes einzelne Blutpräparat wurde mit demselben systematisch untersucht.

Diese Untersuchung erfordert für jedes Blutpräparat etwa  $\frac{3}{4}$  Stunden Zeit, im Anfang waren 2 Stunden dazu nöthig. In besonders geeigneten Fällen wurden alle vorhandenen Blutpräparate untersucht; die Resultate dieser Untersuchungen werden mit kurzen Krankengeschichten der betreffenden Patienten zuerst mitgetheilt:

Fall A. Pat. (A) liegt seit 25. November 1891 auf der chirurgischen Station des Krankenhauses wegen Gummi tibiae und ist bis 6. December fieberfrei; am 7. December plötzlicher Schüttelfrost, Kopfschmerzen, geröthete Augen, Erbrechen, Husten, Brustschmerzen; über den Lungen einzelne trockene Rhonchi zu hören. Das Fieber dauert 8 Tage, bis 14. December, steigt während dieser Zeit alle Tage, mit Ausnahme eines, über  $39^{\circ}$  und erreicht am 13. den Höhepunkt mit  $40,1^{\circ}$ ; abendliche Remissionen. Am 14. December Abends während des letzten Temperaturabfalles des Patienten ( $37,8^{\circ}$ ) werden 6 Blutpräparate angefertigt.

Resultat der Untersuchung:

Präparat 1: In einem Viertel des Präparats sehr zahlreiche einzelne Bacillen (wie übersät), zahlreiche kleinere und grössere Haufen, etwa 30 (einer dieser Haufen ist in Taf. IX, Fig. 4 wiedergegeben); die anderen 3 Viertel des Präparats fast frei von Bacillen.

Pr. 2: 2 kleine Haufen von Influenza-Bacillen.

Pr. 3: etwa 6 Haufen, zahlreiche einzelne.

Pr. 4: etwa 15 Haufen, alle rechts oben im Präparat, einige einzelne.

Pr. 5: 4 Haufen, mehrere einzelne.

Pr. 6: zahlreiche einzelne, wenige kleine Haufen.

Am 21. December (Pat. galt klinisch als geheilt von der Influenza) Anfertigung einiger Blutpräparate; das Resultat der Untersuchung von 3 Präparaten war völlig negativ.

Fall B. Patient liegt seit 20. October wegen Ulcus cruris auf der chirurgischen Station, am 9. December plötzliche Erkrankung mit Frost, Kopfschmerz, Augenschmerz, grosser Mattigkeit, Husten und Auswurf, einige katarrhalische Geräusche über den Lungen.

Am 9. und 10. und am 11. Vormittags bleibt die Temperatur über  $39^{\circ}$ , sinkt am 11. Nachmittags nach 3 g Antipyrin; am 12. (Tag der Blutent-

nahme) ist 37,6 die höchste Temperatur; am 13. wieder Anstieg der Temperatur bis auf 39,2, dann wird die tägliche Temperaturhöhe allmählich niedriger; am 17. ist Patient wieder fieberfrei und ohne Beschwerden.

Präparate vom 12. December.

Pr. 1: spärliche einzelne, ein kleiner Haufen.

Pr. 2: sehr zahlreiche grössere und kleinere Haufen (s. Fig. 2 u. 3), etwa 40, im ganzen Präparat zerstreut; ausserdem zahlreiche einzelne; die meisten Haufen liegen rein, einige sind in eine zarte Masse eingehüllt (s. Fig. 2).

Pr. 3: zahlreiche einzelne.

Pr. 4: wenige einzelne, 1 kleiner Haufen.

Pr. 5: 5 Haufen, an einer Stelle zahlreiche einzelne Bacillen.

Pr. 6: 5 einzelne.

Pr. 7: Nichts (kleines, nicht gutes Präparat).

Pr. 8: 4 Haufen, wenige einzelne.

Dieser Fall ist insofern besonders bemerkenswerth, als die Blutentnahme erfolgte, nachdem der Patient, wahrscheinlich in Folge der 3 g Antipyrin 24 Stunden lang fieberfrei gewesen war; das Antipyrin hatte wohl das Fieber beseitigt, die Influenzabacillen aber nicht aus dem Blute entfernt. In diesen Präparaten sind einige besonders schöne, intensiv gefärbte Exemplare von Influenzabacillen (s. auch Photogramm).

Fall C. Pat. erkrankte am 15. December mit starken Kopfschmerzen, Fieber und grosser Mattigkeit und wurde nach der inneren Station des Krankenhauses geschafft. Tägliche Temperaturhöhe vom 15. bis 20. gegen 39°, am 21. höchste Temperatur 38°, vom 22. an fieberlos. Behandlung mit Antipyrin und Phenacetin (im Ganzen 10 g Antipyrin und 17 g Phenac.). Während der ganzen Dauer der Erkrankung ist nicht der geringste Hustenreiz oder Auswurf bemerkt worden, weder von den Aerzten noch von den Wärtern, noch vom Patienten selbst.

In diesem Falle wurden an drei verschiedenen Tagen Blutpräparate angefertigt, am 19., 21. und 23.

Präparate vom 19. December (meist schlecht): 1 bis 9 negativ.

Präparate vom 21. December:

Pr. 1: sehr zahlreiche einzelne, 5 kleinere Haufen, 3 grosse, einer von diesen ist in Fig. 1 wiedergegeben.

Pr. 2: viele einzelne, 3 Haufen.

Pr. 3: negativ.

Pr. 4: wenige einzelne.

Pr. 5: etwa 40 grössere und kleinere Haufen, zahllose einzelne im ganzen Präparat zerstreut.

Pr. 6: mehrere einzelne, 1 kleiner Haufen.

Präparate vom 23. December (am 2. Tage nach der Entfieberung):

Pr. 1 bis 6: negativ; in einem Präparat ein ganz schwach gefärbter



Haufen von Gebilden, welche Aehnlichkeit mit Influenzabacillen haben und vielleicht Reste derselben sind.

Fall D. Patient liegt seit 3. November 1891 auf der äusseren Station wegen Erfrierung einer Zehe und ist bis 23. December fieberfrei. Am 23. December Fieber bis  $38,3^{\circ}$ , Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Hustenreiz, später mässig viel Auswurf. Am 25. und 26. Temperatursteigerung bis über  $39^{\circ}$ , am 28. entfiebert.

Blutentnahme am 23. 26. und 30. December.

Präparate vom 23. December:

Pr. 1: 10 grössere und kleinere Haufen.

Pr. 2: wenige einzelne.

Pr. 3: etwa 20 Haufen, mehrere einzelne.

Pr. 4 bis 6: negativ (mässige Präparate).

Präparate vom 26. December:

Pr. 1 bis 7: negativ.

Pr. 8: 6 Haufen, einige einzelne.

Pr. 9: negativ.

Pr. 10: 1 einzelner.

Präparate vom 30. December (am 3. Tage nach der Entfieberung):

Pr. 1 und 2: vereinzelt schwach gefärbte Gebilde, welche Influenzabacillen sein können, einige Andeutungen von Haufen.

Pr. 3 bis 5: Nichts.

Fall E. Patient ein starker Potator, erkrankte am 27. December mit Hitze, Uebelkeit, Mattigkeit und Kreuzschmerzen; die Krankheit dauerte bis 3. Januar. Das Fieber ist unregelmässig, die höchste Temperatur ist  $40,2^{\circ}$ ; am 30. December und 2. Januar ist Patient fast fieberfrei; mehre Male sehr heftiges Nasenbluten.

Präparate vom 28. December:

Pr. 1: Nichts.

Pr. 2: etwa 30 Haufen, auch einzelne.

1 Präparat vom 29. December: 2 Haufen.

Präparate vom 30. December:

Pr. 1 und 3: Nichts.

Pr. 2: einige einzelne.

Präparate vom 31. December:

Pr. 1 bis 5: Nichts.

Pr. 2: 8 Haufen, zahlreiche einzelne.

Präparate vom 2. Januar: Nichts.

Fall F. Fieber vom 10. bis 14. Januar 1892. Fröste, Schweisse, Kopfschmerzen, besonders über dem linken Auge, Schmerzen in allen Gliedern, Appetitlosigkeit, Husten und Auswurf. Milz deutlich vergrössert. Die Temperatur ist während der Reconvalescenz längere Zeit subnormal, am 29. 30. und 1. ist die Abendtemperatur  $35,3$  bzw.  $35,4$ . Patient bekam eine Thrombose der rechten Vena saphena.

Präparate vom 12. Januar:

Pr. 1: 2 einzelne Bacillen.

Pr. 2 bis 5: Nichts.

Vom 13. Januar Pr. 1 bis 5: Nichts.

- 14. - Pr. 1: wenige einzelne, 2 kleine Haufen.

- 15. - Pr. 1: 3 kleine Haufen.

Pr. 3: 4 kleine Haufen.

Pr. 2, 4 und 5: Nichts.

Vom 16. Januar Pr. 1 bis 4: Nichts.

- 21. - Pr. 1 und 2: Nichts.

Zu diesen 6 Patienten, welche einen schweren Influenzaanfall hatten, kommen noch 2, welche ebenfalls zu den schwer Kranken gerechnet werden müssen, bei denen jedoch verhältnissmässig wenige Influenzabacillen in den Blutpräparaten gefunden wurden. In dem einen von diesen Fällen wurden 11 Präparate untersucht und nur in 2 davon einzeln liegende Influenzabacillen in spärlicher Menge gefunden; in dem andern waren von 12 durchsuchten Präparaten nur 3 positiv, die Bacillen wurden hier ebenfalls nur einzeln, aber in etwas grösserer Menge gesehen. Abgesehen von den bisher beschriebenen 8 schwer Kranken, habe ich die Influenzabacillen noch bei 14 andern Patienten im Blute nachweisen können, welche leichter an der Influenza erkrankt waren. Das Fieber dauerte bei diesen meist nur 2 bis 3 Tage, gefiebert aber haben sie alle. Das Blut wurde auch bei diesen Patienten während des eigentlichen frischen Influenzaanfalles entnommen.

Die Untersuchung von Blutpräparaten wurde hier gewöhnlich so lange fortgesetzt, bis in ein oder zwei Präparaten Influenzabacillen gefunden waren. Meist waren denn mehrere einzelne Bacillen, oft nahe bei einander liegend, in den Präparaten, selten fand ich kleinere Haufen, nur bei einem dieser Patienten, bei einem Wärter, wurden in einem Präparat eine grössere Anzahl von Haufen gesehen. Ich habe, um die Bacillen zu finden, in mehreren dieser Fälle recht viele Präparate genau durchsuchen müssen, einmal sogar 16.

Im Ganzen wurden von den 14 Patienten 117 Präparate durchsucht; durchschnittlich mussten also gegen 8 Präparate in jedem dieser Fälle durchsucht werden, um die Bacillen zu finden. Die Durchsuchung der Präparate fand auch hier — ich betone

das wieder — in der oben beschriebenen Weise systematisch mit dem verschiebbaren Objecttisch statt.

Diesen 22 Fällen mit positivem Blutbefunde stehen eine Anzahl anderer gegenüber, bei denen ich die Bacillen im Blute nicht nachweisen konnte. Zunächst sind das 4, in denen die Blutuntersuchung während oder gleich nach dem eigentlichen Influenzaanfall vorgenommen wurde. So wurden in einem mittelschweren Falle 9 Blutpräparate durchsucht, ohne dass die Influenzabacillen gefunden wurden; allerdings war der grössere Theil dieser Präparate mangelhaft, und mehr standen mir nicht zu Gebote.

In einem andern leichten Fall waren zufällig nur 4 Präparate angefertigt worden; in diesen wurden die Bacillen nicht gefunden. Ich halte die Durchsuchung von 4 Blutpräparaten, welche immerhin etwa 3 Stunden Zeit beansprucht, im Allgemeinen bei einem leichten Fall nicht für ausreichend, um die Bacillen nachzuweisen, andererseits darf aber aus dem negativen Befund einer so kleinen Anzahl von Präparaten nicht der Schluss gezogen werden, dass keine Bacillen im Blute der betreffenden Kranken zur Zeit der Blutentnahme vorhanden waren.

In 2 weiteren Fällen war das Blut am Tage nach dem Abfall des Fiebers entnommen worden (14 bzw. 5 Präparate). Vielleicht ist hier die zu spät vorgenommene Blutentnahme am negativen Resultate schuld.

Von den genannten 4 Patienten war das Blut während des eigentlichen Influenzaanfalles oder unmittelbar nach demselben entnommen worden; bei 5 andern Patienten bestanden zur Zeit der Blutentnahme Folgekrankheiten der Influenza. Auch bei diesen hatte die Untersuchung der Blutpräparate ein negatives Ergebniss. Unter diesen 5 Kranken waren 2, welche an einer Influenza-Pneumonie litten. Von beiden wurden zu verschiedenen Zeiten, von dem einen noch kurz vor dem Tode, Blutpräparate angefertigt und dann untersucht (im Ganzen 20 bzw. 6 Präparate); die Influenzabacillen wurden in den Präparaten nicht gefunden. Ferner gehört hierher ein Patient, welcher an Pleuritis nach Influenza litt (5 Präparate), dann ein anderer, welcher im Anschluss an den eigentlichen Influenzaanfall eine Laryngitis bekam, welche mit mässigem Fieber verlief (4 Präparate), und endlich ein Phthisiker, dessen Blut 4 Tage nach Ablauf des eigent-

lichen Anfalles untersucht wurde, welcher aber noch etwas erhöhte Temperatur und vermehrte Beschwerden von Seiten seiner kranken Lungen hatte. Es mag hier noch erwähnt werden, dass ich in 2 Blutpräparaten, welche von der Leiche eines an Influenza-Pneumonie gestorbenen Mannes angefertigt waren, ebenfalls keine Influenzabacillen finden konnte; während des Lebens war in diesem Falle das Blut nicht untersucht worden.

Wenn aus dem negativen Blutbefunde bei dieser Gruppe von Kranken auch nicht darauf geschlossen werden kann, dass zur Zeit der Blutuntersuchung keine Influenzabacillen im Blute vorhanden waren, so bleibt es doch auffällig, dass in keinem Falle von Nachkrankheiten, in keinem von den 40 hierher gehörigen Präparaten, Influenzabacillen gefunden wurden.

5 Blutpräparate wurden auch nach Gram gefärbt; die Influenzabacillen wurden in denselben nicht gefunden, während in anderen Präparaten, welche zu derselben Zeit von denselben Patienten angefertigt und mit Eosin-Methylenblau-Lösung gefärbt worden waren, die Bacillen sich fanden.

Zum Schluss der Zusammenstellung der Resultate, welche die Untersuchung des Blutes durch Blutpräparate ergeben hat, sei noch mitgetheilt, dass weitere 16 Präparate von 7 Patienten ohne Ergebniss untersucht wurden, welche, wie sich bald herausstellte, nicht an Influenza gelitten hatten.

Wie bereits erwähnt, waren, ehe mit den Untersuchungen von Blutpräparaten begonnen wurde, zahlreiche Impfungen von Blut aus einer Fingerstichwunde auf Glycerinagarröhren oder in Bouillon vorgenommen worden. Auf den Agarröhren wurde niemals eine verdächtige Colonie gesehen; ich bemerke ausdrücklich, dass auch in den Fällen A, B, C und D zur selben Zeit, wie die Blutpräparate angefertigt wurden, das Blut ausgesät worden war. Als ich nun in den Blutpräparaten die Influenzabacillen fand, glaubte ich, dass dieselben sich überhaupt auf unseren Nährböden nicht züchten liessen. Dann, durch die Mittheilungen von Pfeiffer und Kitasato eines Besseren belehrt, entnahm ich mehr Blut und impfte es auf Glycerinagarplatten, um auf diesen die winzigen Colonien unter dem Mikroskop besser sehen zu können. Das Resultat war ein positives; ich habe in der 2. Nummer der Deutsch. med. Wochenschr. 1892 veröffentlicht,

dass ich die Influenzabacillen aus dem Blute von Influenzakranken gezüchtet und auch Reinculturen gewonnen hätte, die mit den von Kitasato beschriebenen übereinstimmten.

Was die Reinculturen anlangt, so habe ich mich damals in einem Irrthum befunden.

Ich fand auf einigen Platten mit dem Mikroskop einerseits spärliche, ganz kleine Colonien, die ich mit Mühe unter dem Mikroskope abimpfte, und deren Abimpfungen steril blieben, andererseits sah ich meist etwas grössere Colonien, welche ich weiter züchten konnte und anfänglich mit den von Kitasato beschriebenen für identisch hielt. Zwei Reinculturen, welche von solchen Colonien durch wiederholte Ueberimpfung gewonnen waren, habe ich Pfeiffer gesandt. Pfeiffer erklärte, dass dieselben nicht Culturen von Influenzabacillen seien und hat dies bereits in der Deutsch. med. Wochenschr. veröffentlicht. Ich habe später bei Impfungen vom Blute anderer Kranker auf den Platten dieselben Mikroorganismen gefunden: sie sind nicht Influenzabacillen.

Die anderen ganz kleinen Colonien waren in 6 Fällen auf den Platten gewachsen, in dreien davon bei wiederholten Impfungen. Unter diesen Fällen sind 2, in denen in den Blutpräparaten die Bacillen in grösserer Menge vorhanden waren.

Die Weiterimpfungen von diesen Colonien blieben steril. 2 Mal wuchsen sie allerdings noch in der zweiten Generation, einmal war noch eine, ein anderes Mal mehrere Colonien aufgegangen, die Abimpfungen von diesen waren aber alle erfolglos.

Die Colonien enthielten kleine Stäbchen, welche meist an den Polen stärker gefärbt waren, oft wie Diplokokken aussahen und auch in der Grösse mit den in den Blutpräparaten gefundenen übereinstimmten. (S. Fig. 5; diese Bacillen wurden von Fall F am letzten Tage des Influenzaanfalles (14. Januar) aus dem Blute gezüchtet, alle Weiterimpfungen der spärlichen ganz kleinen Colonien blieben steril.)

Ich halte diese Colonien für Colonien des Influenzabacillus und glaube, dass dieselben Colonien auch bei den früheren Blutimpfungen aufgegangen, aber damals mit blossem Auge unter den Blutgerinnseln nicht erkannt worden waren.

Die Zahl der Colonien des Influenzabacillus auf den Plat-

ten war gewöhnlich gering, 10—20. Meist lagen die Colonien einzeln, zuweilen lagen mehrere zusammen, vielleicht entsprechend den in den Blutpräparaten gefundenen Nestern. Solche Haufen von Colonien sind nicht schwer zu erkennen, während die einzelnen auch unter dem Mikroskop auf der mit Blutgerinnseln bedeckten Platte leicht übersehen werden können.

Neben dem Blute wurde gegen Ende der Epidemie auch der Urin von Influenzakranken untersucht. Zu diesem Zwecke wurde das Orificium urethrae gereinigt, der erste Theil des Urins nicht berücksichtigt und der Rest in sterile Gläser aufgefangen und dann centrifugirt. Der Satz wurde zu Präparaten und zu Impfungen auf Glycerinagarplatten benutzt. Die Präparate wurden mit Fuchsin oder Methylenblau gefärbt und wie die Blutpräparate systematisch mit dem verschiebbaren Objecttisch untersucht. Zur Untersuchung kamen 12 Urinpräparate von 3 Kranken, in deren Blut die Influenzabacillen nachgewiesen worden waren. In allen 3 Fällen wurden in den Präparaten kleine Stäbchen gefunden, welche morphologisch wie die Influenzabacillen aussahen, in 2 Fällen nur spärlich, im 3. in grösserer Menge. Die Stäbchen lagen meist einzeln in den Präparaten, selten in kleineren Gruppen. Gewöhnlich waren in den Präparaten aber auch grössere Bacillen oder Kokken bezw. Doppelkokken vorhanden. Auf den mit Urin geimpften Platten wurden keine Colonien von Influenzabacillen gefunden. Es ist möglich, dass die Influenzabacillen bei Impfungen aus dem Urin auf Glycerinagarplatten überhaupt nicht wachsen. Immerhin werden noch weitere Untersuchungen, besonders erfolgreiche Züchtungen nöthig sein, um mit Sicherheit darzuthun, dass die im Urin von Influenzakranken neben anderen Mikroorganismen von mir gesehenen kleinen Stäbchen wirklich Influenzastäbchen sind. Wir würden, wenn sie sich später als solche erweisen, auch den Urin von Kranken, ähnlich wie den Auswurf, als Weiterträger der Krankheit ansehen müssen.

Auch der Schweiss wurde von 2 Influenzakranken durch Präparate und Impfungen untersucht. Das Resultat war ein negatives, allerdings handelte es sich um leichte Fälle.

Dasselbe negative Resultat hatten Untersuchungen des Blutes, der Pia und der Ventrikelflüssigkeit einer Influenzaleiche, während im Bronchialinhalt in Präparaten und Culturen zahlreiche

Influenzabacillen nachgewiesen wurden. Während des Lebens waren hier keinerlei Untersuchungen vorgenommen worden.

Es erübrigt noch einige Thierversuche zu erwähnen, welche, wie ich gleich vorausschicke, sämmtlich negativ ausfielen.

Zunächst wurden mit dem Blute von 6 Influenzakranken Mäuse geimpft; unter diesen Kranken waren die Patienten A, B, C und D. Das Blut wurde in sterile Bouillon geimpft, dann die Bouillon sofort oder nachdem sie 24 Stunden im Brutschrank gestanden hatte, dem Thier injicirt. Alle 6 Thiere blieben am Leben. Später wurden einige Versuche an Kaninchen vorgenommen. So wurde Blut von 2 Kranken (darunter Patient E), welches am Ende einer stärkeren Blutung aus der Nase aufgefangen war, 2 Kaninchen unter die Haut bezw. in die Bauchhöhle gespritzt. Die Thiere blieben gesund, in ihrem Blute konnten weder durch systematische Untersuchung von Blutpräparaten, noch durch Impfungen irgend welche Mikroorganismen nachgewiesen werden.

Zwei anderen Kaninchen wurde Blut in die Ohrvene injicirt, das Blut war zwei Patienten entnommen, die, wie sich später herausstellte, gar nicht an Influenza gelitten hatten; im Blute dieser Thiere waren ebenfalls keine Mikroorganismen gefunden worden, sie blieben gesund.

Alle diese zuletzt beschriebenen Untersuchungen wurden erst ganz am Ende der Epidemie vorgenommen, als dieselbe jeden Tag erlöschen konnte. In Folge dessen wurden sie einerseits etwas überhastet, andererseits konnten sie zu wenig ausgebaut werden, als das man daraus irgend einen weiter gehenden Schluss über die Art und Weise des Vorkommens der Influenzabacillen im Blute ziehen könnte.

Um hierüber Einiges mitzuthemen, muss ich mich auf die Blutpräparate allein beschränken. Die Präparate waren während der Epidemie in grosser Menge gesammelt worden, es konnten später von ihnen die am meisten geeigneten ausgewählt und in Ruhe untersucht werden.

Wie schon früher mitgetheilt ist, erscheinen die Influenzabacillen in den Blutpräparaten meist als kleine blau gefärbte Diplokokken; wenn man aber genauer zusieht, erkennt man gewöhnlich, dass sie noch ein Mittelstück besitzen, von dem nur die Randlinien eine schwache Blaufärbung angenommen haben.

Zuweilen liegen die stärker gefärbten Enden nahe zusammen — die Mikroorganismen sehen denn ganz wie Diplokokken aus —, oft liegen die Pole etwas weiter aus einander — das Mittelstück tritt dann schon deutlicher hervor —, und manchmal sind die Pole ziemlich weit von einander entfernt, als ob der Bacillus in die Länge gezogen wäre; dann tritt die Stäbchenform der Influenzabacillen und die stärkere Polfärbung am deutlichsten hervor.

Auch in der Dicke kommen kleine Verschiedenheiten vor. Besonders aufgefallen ist mir eine Form, welche sich auch in den Photogrammen findet; der eine Pol des Bacillus ist hier dicker, bis 3 mal so dick, als der andere, und zeichnet sich durch eine besonders starke Färbung aus, die beiden Pole liegen gewöhnlich dicht bei einander.

Zuweilen ist das Stäbchen in seiner ganzen Länge gleichmässig gefärbt, die Färbung ist dann meist eine mattere.

Endlich findet man auch ganz schwach gefärbte Gebilde, welche man nur dann als Bacillen ansprechen kann, wenn sie entweder mit wohl charakterisirten Influenzabacillen in einem Haufen zusammenliegen oder aber letztere wenigstens in demselben oder anderen Präparaten desselben Falles gefunden worden sind. Diese Formen wurden besonders gegen Ende der Krankheit gesehen, auch noch einige Tage nach dem Fieberabfall (besonders im Fall C). Ich möchte diese Gebilde, die nur erkannt werden können, wenn mehrere zusammen liegen, für Ueberreste der Haufen von Influenzabacillen halten. Sie sind nicht zu verwechseln mit eigenthümlichen schwach violett gefärbten kleinen Schollen, welche eine Bacillenform annehmen können und sich häufig in den Blutpräparaten finden, die mit einer Eosin-Methylenblaulösung gefärbt sind.

Die Reste der Influenzabacillen liegen, wie alle anderen Formen, frei in der Blutflüssigkeit. Die Influenzabacillen gehen also in der Blutflüssigkeit selbst zu Grunde, und es scheint nicht, dass die weissen Blutkörperchen sich direct an ihrer Vertilgung betheiligen. Jedenfalls habe ich niemals einen Influenzabacillus in einem weissen Blutkörperchen mit Sicherheit gesehen, trotzdem ich bei den Untersuchungen immer darauf geachtet und eine Anzahl Präparate, in denen die Bacil-



len in grösserer Menge vorhanden waren, eigens daraufhin wiederholt untersucht habe.

Die beschriebenen geringen Verschiedenheiten in der Form der Influenzabacillen, die in den Blutpräparaten gefunden worden sind, können uns nicht überraschen. Gerade im Blute, in dem meist in wenigen Tagen die Bacillen zu Grunde gehen, müssen wir häufig Involutionsformen derselben finden. Sehr häufig wurden auch die verschiedenen Formen zusammen in einem Haufen liegend gefunden, besonders oft lagen wenige stark gefärbte mit einer grösseren Anzahl schwach gefärbter Bacillen in einem Haufen zusammen. (S. z. B. Fig. 3.)

Diese Haufenbildungen, von denen einige in den Photogrammen wiedergegeben sind, nehmen auch sonst unser besonderes Interesse in Anspruch.

Einige ganz grosse Haufen, in denen Hunderte von Influenzabacillen zusammenliegen, wurden in 2 Fällen (Fall C und D) gefunden (s. Fig. 1), gewöhnlich haben die Haufen ungefähr die Grösse wie der in Fig. 4 wiedergegebene, auch ganz kleine Gruppen fanden sich häufig. In fast allen Präparaten, in denen Haufen gefunden wurden, wurden auch einzelne Bacillen zerstreut angetroffen.

Die Bacillen waren selten gleichmässig in einem Präparat vertheilt, zuweilen war ein Theil eines Präparates wie übersät mit Bacillen (z. B. im Pr. 1 von Fall A), während der andere fast frei geblieben war. Ich halte es für möglich, dass noch grössere Haufen als ich sie in den Blutpräparaten nachweisen konnte, zuweilen im Blute vorhanden, aber durch das Anfertigen der Präparate zersprengt worden sind. Einige Male habe ich bei der Durchsuchung der Präparate aus der Lage einer grösseren Anzahl von Bacillen direct den Eindruck gehabt, als ob ein grösserer Haufen aus einander gerissen wäre.

Eine andere Eigenthümlichkeit in der Lagerung der Bacillen in den Präparaten, ist ebenfalls durch die Präparation des Blutes hervorgerufen; sie besteht darin, dass besonders in dichteren Präparaten die Bacillen zuweilen auf den rothen Blutkörperchen, also zwischen Deckglas und Blutkörperchen liegen. Einzelne Bacillen sowohl wie kleine Gruppen liegen so häufig in der Delle eines rothen Blutkörperchens und haben dann oft einen hellen

Hof; grössere Haufen kommen durch die Präparation des Blutes mit einem Theil auf rothe Blutkörperchen zu liegen [s. Fig. 4 und auch 1<sup>1)</sup>]. Auch an Bestandtheilen des normalen Blutes kann man diese Beobachtungen machen; ich habe häufig in den Präparaten weisse Blutkörperchen auf rothen und die Kerne und Körner zersprengter eosinophiler Zellen oder Mastzellen über rothe Blutkörperchen hingestreut gesehen.

Im Verhältniss jedoch liegen nur wenige Bacillen auf rothen Blutkörperchen, bei weitem der grösste Theil der einzelnen sowohl, wie der Haufen liegt frei und rein im Blut.

Die Reinheit einiger grösserer Haufen wird allerdings durch eine Art Hülle beeinträchtigt, die meist fein und zart, kaum sichtbar ist (z. B. in Fig. 2), zuweilen aber stärker hervortritt (Fig. 1).

Wenn wir die Zeit der Krankheit in's Auge fassen, zu welcher die Influenzabacillen im Blute gefunden wurden, so ergibt sich, dass sie nur in solchen Präparaten sich fanden, welche während des eigentlichen Anfalls angefertigt worden waren, abgesehen von einem Falle (Fall F), in dem sie noch am 1. Tage nachher im Blute gefunden wurden. Aber auch in diesem Fall war die Temperatur des Pat. an dem betreffenden Tage noch etwas erhöht — sie hielt sich auf 37,2 bis 37,3 —, so dass der Tag vielleicht noch als eigentlicher Krankheitstag angesehen werden kann. Dass am 2. Tage nach der Entfieberung noch Reste von Bacillen gesehen wurden, kommt hier nicht in Betracht. Die Influenzabacillen wurden am Anfang, in der Mitte und am Ende des typischen Anfalls gefunden, sowohl bei hoher Temperatur, wie bei niederer, sowohl während eines Temperaturanstiegs, wie zur Zeit eines Temperaturabfalls; besonders zahlreich und häufig allerdings während der letzteren, ein Umstand, welcher wohl auf Zufall beruht.

Besonders wichtig ist, dass sie niemals während Nachkrankheiten in den Blutpräparaten sich fanden. Es scheint mir deshalb angezeigt, den eigentlichen Influenzaanfall scharf von den Nachkrankheiten zu kennen und ich bemerke, dass in Folgendem immer nur der typische Influenzaanfall gemeint ist, wenn

<sup>1)</sup> Die Bacillen liegen also nicht immer in gleicher Ebene mit den rothen Blutkörperchen und die letzteren sind in Folge dessen in den Photographen oft unscharf.

von der Influenza die Rede ist und nicht ausdrücklich die Nachkrankheit betont wird.

Was weiterhin die Menge der Bacillen betrifft, die in den einzelnen Fällen gefunden wurden, so ist dieselbe eine sehr verschiedene. Während in besonders schweren Fällen die Bacillen in recht grossen Mengen, in einem sogar in jedem Präparat in grösserer Anzahl gefunden wurden, ist der Befund schon in mittelschweren Fällen oft ein sehr spärlicher gewesen und in leichten zuweilen ein negativer; in den fieberlosen Fällen ist das Suchen gar nicht begonnen worden, weil es aussichtslos schien.

In Folge dessen ist die Untersuchung von Blutpräparaten für diagnostische Zwecke im Allgemeinen nicht verwendbar. Nur in Ausnahmefällen findet man nach kürzerem Suchen die Bacillen und hat dann die Diagnose. Wir selbst haben nach dem Vorgehen Pfeiffer's zur Stellung der Diagnose gewöhnlich den Auswurf untersucht.

Dieser so wechselnde Blutbefund bei der Influenza ist im Vergleich mit dem Blutbefunde bei anderen Blutkrankheiten, wie Malaria oder Recurrens, ein sehr auffallender. Wohl wechselt auch bei diesen je nach der Schwere des Falles oder der Zeit der Blutentnahme die Menge der Parasiten im Blute, aber diese Unterschiede halten sich doch in viel engeren Grenzen, als dies nach den oben geschilderten Blutbefunden bei der Influenza der Fall ist.

Bei den beiden anderen Krankheiten findet man in jedem Falle, wohl auch ohne verschiebbaren Objecttisch, nach einigem Suchen die betreffenden Parasiten, bei der Influenza ist es schon in mittelschweren Fällen oft sehr schwer, in leichten oft unmöglich. Und doch glaube ich, dass in der grössten Mehrzahl der frischen Fälle, wahrscheinlich in allen, sich die Influenzabacillen zu irgend einer Zeit des Anfalls im Blute der betreffenden Kranken befinden<sup>1)</sup>).

Es erweckt vielleicht den Anschein, dass diese Behauptung bei dem sehr wechselnden, manchmal negativen Befunde nicht aufrecht zu erhalten ist. Andere Untersuchungen haben mir jedoch gezeigt, dass bei einer anderen Blutkrankheit ganz ähn-

<sup>1)</sup> Hier sind nur die Fälle gemeint, in denen Fieber vorhanden ist; ich möchte aber annehmen, dass selbst der leichteste Influenzaanfall zu irgend einer Zeit eine geringe Temperaturerhöhung hervorruft.

liche Verhältnisse obwalten, bezüglich des Blutbefundes, wie bei der Influenza.

Diese Krankheit ist die Septicämie.

Es ist bereits oben erwähnt, dass ich schon früher den Versuch gemacht habe, Mikroorganismen, die aus dem lebenden Blut gezüchtet waren, auch in den Blutpräparaten zu finden, welche zu gleicher Zeit mit den Blutimpfungen gemacht waren.

Das Resultat dieser Versuche war in 3 Fällen ein negatives; in einem wurden einige Ketten von Streptokokken gefunden, in einem andern ein Haufen von Staphylokokken. In diesen beiden Fällen waren hunderte von Colonien in den mit Blut beschickten Agarröhren von Streptokokken bzw. Staphylokokken in Reincultur aufgegangen; es waren Fälle von fulminant verlaufender Sepsis, die wenige Tage nach der Blutuntersuchung zum Tode führte.

Als nach meinem Blutbefunde bei Influenza die Untersuchung von Blutpräparaten von Sepsiskranken für mich mehr Interesse gewonnen hatte, nahm ich diese Untersuchungen wieder auf und wählte dazu zwei Fälle, in denen nur wenige Streptokokken aus den Blutimpfungen aufgegangen waren.

Der eine Fall betraf einen Patienten, welcher einen perityphlitischen Abscess hatte und trotz Operation an Sepsis starb.

Die Blutuntersuchung wurde 2 Mal vorgenommen, das erste Mal 4, das zweite Mal 1 Tag vor dem Tode.

Beide Male ergab die Blutimpfung Streptokokken in Reincultur. Das erste Mal wurde aus einer Fingerstichwunde Blut in 4 Agarröhren geimpft, in jedes 6—8 Tropfen; auf 2 Röhren wuchsen je 5, auf den beiden andern je eine Colonie von Streptokokken.

Bei der zweiten Impfung wurden im Ganzen 12—15 Tropfen Blut auf 3 Agarröhren ausgesät; es wuchsen zusammen auf allen 3 Röhren 35 Colonien von Streptokokken in Reincultur.

Zu gleicher Zeit mit den Impfungen waren auch Blutpräparate angefertigt worden. 14 solcher Blutpräparate wurden genau wie die Influenzablutpräparate gefärbt und systematisch untersucht. Das Resultat der Untersuchung dieser Blutpräparate war ein völlig negatives.

Bei dem zweiten Fall handelt es sich um ein Kind, welches 3 Wochen vor Einlieferung in's Krankenhaus Scharlach hatte. Das Kind wird eingeliefert mit hohem Fieber, geringen Oedemen; im Urin findet sich Eiweiss. Am 8. Tage nach der Einlieferung stirbt das Kind. Die Section ergiebt nur geringe parenchymatöse Nephritis und etwas geschwollene Milz. In Niere und Milz wurden Streptokokken gefunden.

Am Tage vor dem Tode war 2 Mal das Blut untersucht worden. Es waren 6 Agarröhren mit 36 Tropfen Blut beschickt worden; es wuchsen zusammen auf den 6 Gläsern 30 Colonien Streptokokken, in jedem Glase in Reincultur. Zu gleicher Zeit wurden 9 Präparate von Blut angefertigt und später gefärbt und genau durchsucht. In 8 von ihnen wurde nichts gefunden, in einem wurden 2 Kokken gesehen, die neben einander lagen, eine Kette von Kokken konnte nicht gefunden werden.

Dieses fast völlig negative Resultat der Untersuchung so vieler Blutpräparate in diesen beiden Fällen überrascht vielleicht im Gegensatz zu dem positiven Ergebniss der Impfungen; ein kleines Rechenexempel zeigt, dass es eigentlich nicht anders zu erwarten ist.

Im zweiten Fall z. B. kam auf je 1 Tropfen geimpften Blutes ungefähr 1 Colonie Streptokokken. 1 Blutpräparat enthält einen kleinen halben Blutstropfen, 4 Blutpräparate machen etwa einen so grossen Blutstropfen aus, wie ihn meine zum Zwecke der Blutimpfung reservierte Impfhöse fasst. Im Durchschnitt käme also auf 4 Präparate 1 Keim. Dieser eine Keim dürfte in den 4 Präparaten nicht leicht zu finden sein.

Trotzdem also in diesen beiden Fällen in den Blutpräparaten keine, oder äusserst spärliche Kokken gefunden wurden, handelt es sich doch beide Male um eine schwere Erkrankung, welche vornehmlich auf die Anwesenheit der Streptokokken im Blute beruhte und den Tod herbeiführte.

Diese Blutuntersuchungen bei Sepsiskranken habe ich näher beschrieben, zunächst um darzuthun, wie schwierig es oft ist, Mikroorganismen im Blute durch systematische Untersuchung von Blutpräparaten nachzuweisen. Wegen dieser Schwierigkeit des Nachweises kann man auch, wenn einmal in einer grösseren Menge von Blutpräparaten keine Mikroorganismen gefunden wer-

den, nicht ohne Weiteres daraus den Schluss ziehen, dass keine Mikroorganismen in dem Blute vorhanden sind<sup>1)</sup>.

Weiterhin ergibt sich, dass der Blutbefund bei Sepsiskranken eine gewisse Aehnlichkeit hat mit dem Befunde in unseren Influenzapräparaten.

In den Fällen von Sepsis, wo wenige Eiterkokken im Blute vorhanden sind, sind dieselben schwer, zuweilen gar nicht in den Blutpräparaten nachweisbar, während in den selteneren Fällen, wo die Kokken in Mengen das Blut überschwemmen, der Nachweis auch durch Blutpräparate ohne grosse Mühe möglich ist. Dieselben Verhältnisse haben wir bei dem Nachweis der Influenzabacillen im Blute der Influenzakranken; in wenigen besonders schweren Fällen ist dieser Nachweis verhältnissmässig leicht, in der Mehrzahl der Fälle schwer, in den ganz leichten

<sup>1)</sup> Aehnlich, wie hier in Bezug auf den Nachweis von Mikroorganismen in Blutpräparaten, habe ich mich früher einmal bezüglich der Mastzellen ausgesprochen. In meiner Mittheilung „Ueber eosinophile Zellen und Mastzellen im Blute Gesunder und Kranker“ habe ich gesagt, dass wahrscheinlich im Blute eines jeden Menschen Mastzellen vorkommen, obwohl ich sie damals in 9 Fällen nicht hatte nachweisen können. Bei den weit ausgedehnteren Blutuntersuchungen, welche in dieser Arbeit veröffentlicht werden, hat sich diese Ansicht bestätigt. Es ist in 23 Fällen bei der Untersuchung der Influenzapräparate auf Mastzellen geachtet worden; in allen 23 Fällen habe ich die Mastzellen im Blute gefunden.

Es ist vielleicht hier am Platze auf einige andere Befunde einzugehen, welche die Blutzellen betreffen:

In einem Falle wurden 5 pCt. eosinophile Zellen gefunden; der betreffende Patient hatte einen leichten Influenzaanfall. Die leichte Krankheit und das mässige Fieber kann nach meinen Erfahrungen nicht eine Vermehrung der eosinophilen Zellen hervorgerufen haben. Es wäre also 5 pCt. die höchste Zahl der eosinophilen Zellen, die ich bei einem an sich gesunden Menschen gefunden habe; in meiner früheren Mittheilung war 4,19 als die höchste Procentzahl angegeben.

In 4 Fällen wurden kernhaltige Blutkörperchen in den Blutpräparaten und einmal ein Megaloblast gefunden. Der Patient, in dessen Blut der Megaloblast gefunden wurde, war, abgesehen von der Influenza, nicht krank. Da nur einmal eine solche Zelle im Verlaufe der Blutuntersuchungen bemerkt worden ist, so dürfte durch diese Ausnahme die Regel bestätigt werden, dass Megaloblasten gewöhnlich nur bei perniciöser Anämie vorkommen (Ehrlich, Verhandlungen im XI. Congress für innere Medicin).

Fällen unmöglich. Ein grosser Unterschied beider Krankheiten besteht darin, dass bei der Sepsis der menschliche Organismus meist im Kampfe mit den in's Blut eingedrungenen Eiterkokken unterliegt, während das Eindringen der Influenzabacillen in's Blut ein verhältnissmässig harmloserer Vorgang ist und bei der Influenza nur äusserst selten der Mensch direct an der Blutinfection stirbt. Mit dieser Einschränkung können wir also — soweit die Infection des Blutes in Betracht kommt — die Influenza als eine Art von Septicämie ansehen. Um aber einen solchen Vergleich zwischen der Influenza und der Septicämie zu rechtfertigen, bedarf es nicht allein der Beobachtung, dass die Influenzabacillen während des frischen Influenzaanfalls im Blute der Kranken sich finden, sondern auch des Nachweises, dass die Bacillen im Blute der Kranken sich weiter entwickeln und vermehren.

Dies hat Pfeiffer in seinem Vortrage in der Berliner Charité-Gesellschaft am 7. Januar 1892 bestritten, indem er die Ansicht aussprach, dass alle in meinen Blutpräparaten vorhandenen Influenzabacillen zufällig von den Luftwegen in das Blut eingeschleppt, also nicht im Blute selbst durch Fortpflanzung einiger in das Blut eingedrungener Bacillen entstanden wären. Ich muss darauf erwidern, dass ich es von vornherein für ausgeschlossen halte, dass so grosse Mengen von Influenzabacillen, wie wir z. B. bei Fall A nach dem Befunde aller 6 Präparate im ganzen Blutkreislauf annehmen müssen, von den Luftwegen aus eingeschleppt sein können.

Patient A hat nun wenigstens eine Bronchitis bei seinem Influenzaanfall gehabt, er hat gewiss zahllose Influenzabacillen in seinen Luftwegen beherbergt. Wie passt die Pfeiffer'sche Annahme aber in Fall C? Der betreffende Kranke hat während des ganzen Verlaufs seiner Krankheit nicht die geringsten Erscheinungen eines Katarrhs der Luftwege dargeboten, und ich glaube, es sind mehr Influenzabacillen in seinem Blute, als in seinen Luftwegen gewesen. Ferner, warum habe ich nicht gerade im Blute der Patienten grössere Mengen von Influenzabacillen gefunden, welche an einer schweren Influenza-Pneumonie litten, in deren Lungen also nach Pfeiffer's und Beck's<sup>1)</sup> Untersuchungen kolossale Mengen von Influenzabacillen sich befinden. Hier hätten am leichtesten Bacillen in's Blut eingeschleppt werden

<sup>1)</sup> D. m. W. 1892 No. 2 und Charité-Annalen 1892. S. 856.

können, aber gerade in diesen Fällen habe ich gar keine im Blute gefunden.

Dann müssten wir, wenn die Theorie von Pfeiffer richtig wäre, auch bei Tuberculose der Lungen und bei Pneumonie im Blute der Kranken die Tuberkelbacillen, bezw. die Pneumoniekokken häufig finden; bekanntlich ist dies aber eine grosse Seltenheit.

Und endlich kann ich mir nicht vorstellen, wie z. B. ein solcher Haufen, wie der, welcher in Fig. 1 von Fall C photographirt ist, aus den Luftwegen in's Blut übertreten, wo er seinen Weg nehmen soll!

Ich will damit nicht sagen, dass nicht einzelne dieser winzigen Influenzastäbchen von den Luftwegen in's Blut übertreten können; wir müssen sogar einen solchen Vorgang annehmen, da wir uns vorstellen müssen, dass die Infection des Blutes von den Luftwegen ausgeht. Aber aus den angeführten Gründen halte ich es für falsch, diese Annahme auch auf die Mengen von Bacillen, welche sich in einigen Präparaten finden, und auf die Haufen auszudehnen.

Nein. Die Influenzabacillen pflanzen sich im Blute selbst fort, die Haufen von Influenzabacillen sind kleine Colonien, die bereits erwähnten Hüllen sind vielleicht Zoogloa-Massen, welche die Bacillen in dem Blutstrom zusammenhalten.

In den Haufen liegen oft schön dunkel gefärbte Bacillen mit schwach gefärbten und undeutlich gezeichneten zusammen; die ersteren sind wahrscheinlich noch lebens- und entwicklungsfähige Bacillen, die letzteren sind bereits abgestorben.

Manche Haufen sehen ganz so aus, wie eine kleine Colonie von Bacillen in einem Klatschpräparat, das von einer Platte angefertigt ist.

Ferner weisen vielleicht die bereits beschriebenen Formen, welche an dem einen Pol dicker sind und hier eine besonders intensive Färbung zeigen, ebenfalls auf die Fortpflanzungsfähigkeit der Influenzabacillen im Blute selbst hin.

Sollte nicht auch die wichtige Entdeckung von Pfeiffer und Beck, dass die Influenzabacillen auf Agar, auf welches Blut gesunder Menschen ausgestrichen ist, sich weiter züchten lassen, dafür sprechen, dass sie auch im lebenden menschlichen Blute wachsen?



Aus alledem ergibt sich, dass die Influenzabacillen im Blute der Kranken sich fortpflanzen.

Auf Grund dieser Erwägungen und der mitgetheilten Blutbefunde können wir uns also den Vorgang der Blutinfection so vorstellen, dass einzelne Influenzabacillen in das Blut dringen, in demselben einen ihnen bald mehr bald weniger zusagenden Nährboden finden und sich dem entsprechend im Blute vermehren. Die einzelnen Bacillen, welche sich neu entwickelt haben, werden durch eine Art Bindesubstanz zusammengehalten; diese bilden sie sich entweder selbst (Zooglöa), oder Bestandtheile des Blutes wirken bei der Bildung desselben mit. Die Bacillen bilden nun kleine Haufen (Colonien, Nester), welche grösser werden können. Diese grösseren Haufen zerschellen häufig im Blutstrom und werden dann in einzelne und in kleine Gruppen zerrissen, oder aber sie verstopfen zuweilen Capillargefässe. Die Entwicklungsfähigkeit der Influenzabacillen im Blute hört auf, sobald letzteres die Fähigkeit erlangt hat, ihre Entwicklung zu verhindern. Die Bacillen gehen dann schnell in der Blutflüssigkeit zu Grunde; man findet manchmal noch die oben beschriebenen Reste von Haufen.

Dieser Infection des Blutes geht die der Luftwege voraus, welche Pfeiffer nachgewiesen hat. Die Luftwege werden zuerst infectirt, von hier aus erfolgt die Blutinfection.

Wir haben es also bei dem frischen typischen Influenzaanfall — von diesem ist natürlich immer nur die Rede — in der Regel mit 2 Arten der Infection durch die Influenzabacillen zu thun, einerseits mit der Infection der Luftwege, der Localinfection, und andererseits mit der des Blutes, der Allgemeininfection<sup>1)</sup>.

Hieraus ergibt sich für die Art der Infectionsmöglichkeit Folgendes, je nachdem die Bacillen in den Luftwegen oder im Blut einen günstigeren Nährboden finden.

1. Die Influenzabacillen gelangen in die Luftwege und finden hier einen günstigen Nährboden; die Luftwege neigen vielleicht zu Katarrhen. Die Bacillen gelangen von den Luftwegen

<sup>1)</sup> Jacob Wolff hält die Blutinfection für die bei weitem wichtigere. (Die Influenza-Epidemie 1889—1892, Stuttgart, Verlag von Enke); er führt des Weiteren aus, dass das Blut allein der „Krankheits-sitz“ ist.

aus in das Blut, können sich in diesem aber nur in ganz geringem Grade entwickeln.

Die katarrhalische Form der Erkrankung tritt in den Vordergrund.

2. Die Influenzabacillen kommen in den Luftwegen nur in geringem Grade zur Entwicklung, dringen aber in das Blut und finden hier einen ihnen zusagenden Nährboden.

Die klinischen Erscheinungen der Allgemeininfektion, die nervöse Form der Erkrankung treten in den Vordergrund.

Die katarrhalischen Erscheinungen treten zurück oder können ganz fehlen (Fall C).

3. Beide Factoren fallen zusammen; wir haben eine starke Infection der Bronchien und des Blutes.

Meist schwere Form mit starken katarrhalischen und allgemeinen Erscheinungen.

Z. B. Fall A und B.

Bei der 1. Form wird es oft schwer sein, die Influenzabacillen im Blute nachzuweisen; sie sind dann entweder zu kurze Zeit im Blute oder in zu geringer Zahl. Ich halte es auch nicht für ausgeschlossen, dass sie ausnahmsweise einmal gar nicht im Blute zur Entwicklung kommen. Dies gilt vielleicht für diejenigen ganz leichten Fälle, bei denen kein Fieber nachgewiesen wurde, und welche nur mit katarrhalischen Erscheinungen verliefen.

Dagegen werden wir bei den schweren Fällen der 2. und 3. Form die Influenzabacillen am leichtesten im Blute nachweisen können.

Dieser Auffassung gegenüber, dass bei dem eigentlichen Influenzaanfall in der Regel 2 Arten der Infection durch die Influenzabacillen eine Rolle spielen, nemlich die Infection der Luftwege und die des Blutes, erklären Pfeiffer und Beck<sup>1)</sup>, dass der Influenzaprozess local in dem Bronchialbaum sich abspielt, während eine Blutinfection als regelmässiges Vorkommniss sicher auszuschliessen ist. Die genannten Autoren geben nur zu, dass „gelegentlich Bacillen in die Blutbahn eingeschwemmt werden können“.

<sup>1)</sup> „Weitere Mittheilungen über den Erreger der Influenza“, D. M. W. No. 21. 1892.

Abgesehen davon, dass meine Blutbefunde dieser Anschauung widersprechen, bleiben Pfeiffer und Beck völlig die Erklärung der zahlreichen Fälle der 2. Kategorie schuldig, der vorwiegend nervösen Formen. Entweder die genannten Forscher leugnen überhaupt das Vorkommen solcher Formen — dann setzen sie sich in Widerspruch mit den Erfahrungen aller anderen Autoren<sup>1)</sup>, oder aber sie müssen auch auf diese Formen ihre Theorie der Localerkrankung anwenden — dann reicht die Theorie zur Erklärung dieser Formen nicht aus. Wenn man den typischen Influenzaanfall nur als Localerkrankung auffasst, muss man auch bei den typisch nervösen Formen der Erkrankung annehmen, dass die Influenzabacillen in den Luftwegen zu einer solchen Entwicklung kommen und so viel Stoffwechselprodukte und Gifte produciren, dass die Einschleppung der letztern in den Kreislauf genügt, um die Erscheinungen einer schweren Allgemeinerkrankung herbeizuführen — irgend welche Symptome der Erkrankung der Luftwege brauchen deshalb nicht zu bestehen. Dem gegenüber betone ich, dass da, wo Bakteriengifte in solchen Mengen gebildet werden, dass ihr Eindringen in's Blut eine schwere Vergiftung des Organismus bewirkt, auch eine schwere Localerkrankung vorhanden sein und sich kundgeben muss. Eine solche schwere Localerkrankung mit entsprechenden Symptomen besteht z. B. bei Typhus, Cholera und Diphtherie. Wo aber ist die Quelle dieser Bakteriengifte bei den rein nervösen Formen der Influenza? In den Luftwegen oder Lungen nicht! Ohne Husten, ohne Auswurf zu verursachen, ohne irgend welche Aenderung im objectiven Lungenbefunde hervorzurufen, ohne irgend welche localen Krankheitserscheinungen zu machen, können unmöglich in den Luftwegen so viel Stoffwechselprodukte der Influenzabacillen gebildet werden, wie nöthig sind, um die Erscheinungen einer so schweren Allgemeininfektion zu machen, wie wir sie häufig bei unseren Influenzakranken beobachtet haben.

Im Blute selbst liegt die Quelle! Die Influenzabacillen ent-

<sup>1)</sup> „Sammelforschung über Influenza des Vereines für innere Medicin“, herausgegeben von Leyden und S. Guttman; Wiesbaden, 1892. Litten, Symptome. J. Ruhemann, „Die Influenza in dem Winter 1889/90. Jacob Wolff „Die Influenzaepidemie 1889—1892“, u. A. m.

wickeln sich im Blute selbst weiter und lagern hier ihre Stoffwechselprodukte ab. Hier verdient noch ein anderer Punkt Beachtung. Die im Blute gebildeten Bakteriengifte sind alle dazu bestimmt zur Schädigung des Organismus beizutragen, während die Stoffwechselprodukte, welche in den Lungen gebildet werden, nur zum Theil in den Kreislauf gelangen und den Organismus schädigen; ein anderer Theil wird durch den Auswurf ausgeschieden und ist unschädlich.

Eine bestimmte Menge Bacillen im Blut wird also viel leichter Allgemeinerscheinungen hervorrufen, als die gleiche Menge in den Lungen. Schon aus diesem Grunde wird man also daraus, dass viel weniger Bacillen im Blut als im Auswurf sich finden, nicht den Schluss ziehen dürfen, dass für die Pathologie der Influenza der Blutbefund der weniger wichtige sei.

Die Annahme von Pfeiffer und Beck, dass gelegentlich einmal Influenzabacillen in die Luftbahn eingeschwemmt werden können, trifft höchstens für die Nachkrankheiten zu, bei denen wohl Influenzabacillen aus irgend einem localen Herde in's Blut gelangen können, ohne dass sie sich wahrscheinlich in demselben weiter entwickeln.

Wenn wir den typischen Influenzaanfall von diesen Gesichtspunkten betrachten und dabei den Influenzabacillen die Rolle zuweisen, die ihnen nach den Befunden im Blut und im Auswurf zukommt, so lassen sich die meisten klinischen Eigenthümlichkeiten der Influenza erklären.

Zunächst finden die verschiedenartigsten Symptome des Influenzaanfalls ihre Erklärung. Sie sind, soweit sie nicht auf den Katarrh der Luftwege beruhen, durch die Infection oder Intoxication des Blutes bedingt. Die mit dem Blutstrom im Körper des Kranken kreisenden Influenzabacillen, besonders die kleinen Nester, können in alle Organe gelangen und da, wo sie einen *Locus minoris resistentiae* finden, sich festsetzen, wenn ihnen die Möglichkeit dazu, z. B. durch Verstopfung von Capillaren gegeben wird; so können auch an anderen Stellen des Körpers als in den Lungen und Luftwegen locale Krankheitserscheinungen hervorgerufen werden.

Da wo eine solche Erklärung nicht angeht, werden wir die Stoffwechselprodukte und die Gifte anschuldigen, welche direct

oder durch Reizung der Nerven verschiedenartige Symptome auslösen können.

So lassen sich vielleicht die grosse Prostration der Kräfte und die rheumatoiden Schmerzen in Muskeln und Gelenken erklären. — Für die Fälle, in denen diese Muskelschmerzen in den Vordergrund traten, hat Strümpell eine eigene Krankheitsform, die rheumatoide aufgestellt; ich möchte diese Fälle nach obigen Erwägungen in die 2. Form, die vorwiegend nervöse, einreihen. —

Ebenso finden auf diese Weise die oft bestimmt localisirten Kopfschmerzen, die Augenschmerzen, die Hautaffectionen und andere Symptome eine leidliche Erklärung.

Häufig wurden Symptome von Seiten des Magen-Darmkanals beobachtet; es handelte sich meist um leichte Verdauungsstörungen, die aber zuweilen so schwer wurden, dass sie im Krankheitsbilde vorherrschten. Letztere Fälle sind als gastrische Form der Krankheit bezeichnet worden; sie sind ziemlich selten, unter den von mir untersuchten Fällen war keiner.

Ich ordne sie ebenfalls der 2. Krankheitsform, der vorwiegend nervösen, unter, sei es dass auch bei ihnen Embolien mitwirken, sei es dass hier die Intoxication des Blutes allein im Spiele ist. Dem Gifte der Influenzabacillen werden wir weiterhin die Schuld beimessen in den Fällen, wo durch Herzparalyse während des eigentlichen Anfalls der Tod eintritt, diese Fälle sind äusserst selten und kommen ohne bestehende andere Krankheiten nur bei senilem Marasmus, Potatoren oder sehr schwächlichen Kindern vor<sup>1)</sup>.

Aber nicht nur die Symptome des typischen Influenzaanfalls und der Tod durch Herzparalyse finden auf diese Weise ihre Erklärung, sondern auch die Nachkrankheiten.

Wir haben vorhin davon gesprochen, dass die Haufen von Bacillen Capillaren verstopfen können. Eine solche Verstopfung kann Verschiedenes nach sich ziehen. Entweder die Bacillen gehen schnell in den Emboli zu Grunde und die Störungen im Kreislauf, welche durch die Embolien hervorgerufen werden, sind geringe, oder aber die Influenzastäbchen entwickeln sich weiter,

<sup>1)</sup> P. Guttman, Todesursachen, Sammelforschung u. s. w.

dringen aus dem lebenden Embolus in die benachbarten Gewebe und machen hier eine locale Erkrankung.

Im ersten Falle fehlen die klinischen Erscheinungen gänzlich oder sie fallen unter die Symptome der eigentlichen Krankheit, im letzteren Falle haben wir es mit Mit- oder Nachkrankheiten der Influenza zu thun.

Andererseits können diese Krankheiten auch dadurch hervorgerufen werden, dass die Bacillen in den Emboli zwar absterben und unschädlich werden, die Emboli selbst aber schwere Kreislauf-Störungen verursachen. Ferner können eine Anzahl von Bacillennestern verschmelzen und dadurch, dass sich Bestandtheile des Blutes anlagern, auch Thrombosen grösserer Gefässe entstehen.

Endlich wissen wir, dass durch die Infection des Körpers mit den Influenzabacillen auch anderen pathogenen Mikroorganismen die Wege gebahnt werden, so dass auch diese in den Körper eindringen und bei den Nachkrankheiten mit im Spiele sein können.

Fast die Hälfte aller Nachkrankheiten machen die von Seiten der Lunge und Luftwege aus<sup>1)</sup>.

Inwieweit bei diesen die Blutinfection eine Rolle spielt, lässt sich schwer entscheiden. Vielleicht kommen bei ihnen, besonders bei der Influenzapneumonie, beide Factoren, die locale, wie die Blutinfection in Betracht.

Ein Gleiches gilt für die Influenza-Otitis; auch bei dieser ist es zweifelhaft, ob sie „durch hämatogene Infection oder durch Fortpflanzung des Krankheitsprozesses durch die Tuba Eustachii“ entsteht<sup>2)</sup>.

Dagegen ist die Entstehung aller anderen Nachkrankheiten allein auf die Blutinfection zurückzuführen und zwar zumeist darauf, dass Bacillen-Emboli verschleppt werden und Bestandtheile des Körpers krank machen, sei es, dass die Bacillen von den Emboli aus sich weiter entwickeln, sei es, dass die Bacillen absterben und die Emboli als solche die Krankheit hervorrufen.

<sup>1)</sup> Stricker, Sammelforschung u. s. w. Mit- und Nachkrankheiten im Allgemeinen. S. 107 ff.

<sup>2)</sup> A. Hartmann, Sammelforschung u. s. w. Seite 129. Affection des Gehörs.

Hier sind zu nennen die Embolien grösserer und kleinerer Gefässe, besonders die Gehirnebolien und die Embolien der *Arteria centralis retinae*. Auf Verstopfung von Capillaren beruht wahrscheinlich die Entstehung der *Keratitis dendritica*. Bei Meningitis und Gehirnabscess<sup>1)</sup> sind die durch das Blut verschleppten Influenzabacillen entweder allein oder mit anderen Mikroorganismen zusammen betheiligt. Und so giebt es der Beispiele mehr.

Wir sehen aus alledem, dass gerade die beschriebenen Blutbefunde geeignet sind, nach vielen Richtungen hin uns Aufklärung über das Wesen der Influenza zu verschaffen.

Diese Blutbefunde sind aber bisher von nur wenigen Untersuchern bestätigt worden.

Es sei mir gestattet, mit einigen Worten noch auf diesen Punkt einzugehen.

Ich übergehe die zahlreichen negativen Blutuntersuchungen, welche angestellt worden sind, bevor meine Blutbefunde bekannt waren. Man ist bei diesen Untersuchungen wohl meist von einer falschen Voraussetzung ausgegangen und hat gemeint, die Krankheitserreger in ähnlich grosser Zahl, wie bei Malaria und Recurrens im Blut finden zu müssen; das Blut wurde in Folge dessen wohl oft nicht gründlich untersucht, vielleicht auch häufig ohne verschiebbaren Objecttisch. Ich bemerke hier, dass die Untersuchungen mit gewöhnlichem Objecttisch für unsere Zwecke nur selten Werth haben, da man nur in ganz besonders günstigen Fällen mit diesem zum Ziele kommen kann.

Oben wurde ausgeführt, dass nur bei der kleinen Anzahl von schweren Fällen die Influenzabacillen in den Blutpräparaten verhältnissmässig leicht zu finden sind; es sind das in einem Krankenhaus ungefähr 10—15pCt.; im Allgemeinen wird diese Procentzahl noch niedriger sein, da meist nur schwerere Fälle in ein Krankenhaus eingeliefert werden. In der bei weitem grössten Mehrzahl der Fälle ist es sehr schwer, die Bacillen zu finden, und erfordert sehr viel Zeit. Wir haben oben diesen Befund bei der Influenza verglichen mit dem Befunde in den Blutpräparaten von Sepsiskranken. Man möge einmal den Versuch machen, die Mikroor-

<sup>1)</sup> Der Beweis, dass Influenzastäbchen in Gefässen des Gehirns und in Gehirnabscessen sich finden können, ist bereits durch A. Pfuhl gebracht. S. später.

ganismen, welche man bei dieser Krankheit meist ohne Schwierigkeit aus dem lebenden Blute züchten kann, in Blutpräparaten zu suchen, man wird, wie ich, in den meisten Fällen stunden- und tagelang vergeblich suchen.

Um also bei diesen Untersuchungen Aussicht auf Erfolg zu haben, muss eine grosse Anzahl Kranker zur Verfügung stehen, damit man die am besten geeigneten zur Untersuchung auswählen kann.

Dann kommt hinzu, dass diese winzigen Stäbchen, besonders wenn sie einzeln liegen, auch in den besten Präparaten leicht übersehen werden können — selbstverständlich sind für diese Untersuchungen nur gute Blutpräparate zu brauchen. Bei längerem Suchen ermüdet das Auge und folgt nicht mehr recht den verschiedenen, in schneller Folge auftauchenden Gesichtsfeldern.

So untersuchte ich ein Präparat mit einigen Haufen in Folge eines Versehens zwei Mal hinter einander; beide Mal fand ich 5 Haufen und schrieb mir die betreffenden Stellen im Präparat auf; als ich sie später verglich, sah ich, dass ich bei jeder Untersuchung andere Haufen gefunden, also jedesmal eine grössere Anzahl von Haufen übersehen hatte.

Eine andere Schwierigkeit liegt darin, dass der verschiebbare Objecttisch (Zeiss), durch den wir bestimmte Stellen in den Präparaten wiederfinden können, an dem Stativ des Mikroskops selbst durch Schrauben verschieblich ist, so dass er leicht von unkundiger Seite verrückt werden kann. Man findet dann die betreffende Stelle in den Präparaten nicht wieder und kann sie von Neuem suchen.

Kurz, diese Methode, Blutpräparate systematisch auf Mikroorganismen zu untersuchen, ist eine sehr schwierige und primitive. Aber wir müssen versuchen, mit ihr zu einem Ziele zu kommen, wenn Züchtungsversuche uns im Stiche lassen.

Bei den Nachuntersuchungen, welche nach meinen Blutbefunden angestellt worden sind, sind alle diese Schwierigkeiten insofern geringer gewesen, als man wusste, was man zu suchen hatte, aber da waren — wenigstens in unserer Gegend — die geeigneten frischen Fälle bereits sehr spärlich. In Berlin war die Acme der Influenzaepidemie 1891/92 in der ersten Woche des



December. Auch meine Blutuntersuchungen ergaben in der ersten Hälfte des December die besten Resultate.

Dagegen habe ich gerade am Ende der Epidemie zuweilen Patienten gesehen, die klinisch die Symptome des typischen Influenzaanfalls darboten, bei denen ich aber weder im Auswurf noch im Blute mikroskopisch oder durch Impfung Influenzabacillen nachweisen konnte. Der letzte derartige Fall wurde am 15. Februar 1892 untersucht; hier hat es sich jedenfalls um eine Angina gehandelt.

Es ist nicht ausgeschlossen, dass manche negative Nachuntersuchung darauf zurückzuführen ist, dass es sich in den untersuchten Fällen, gar nicht um Kranke gehandelt hat, welche einen frischen Influenzaanfall hatten.

Am schwersten wiegen jedenfalls von allen negativen Blutbefunden diejenigen von Pfeiffer und Beck, welche auch durch Verimpfung des Blutes die Influenzabacillen nicht haben in denselben nachweisen können und doch gerade bezüglich der Züchtung der Influenzabacillen den richtigen Weg gewiesen haben. Die betreffenden Autoren<sup>1)</sup> sagen: „Schon vor dem Bekanntwerden der Canon'schen Blutbefunde und mit verdoppeltem Eifer nachher haben wir das Blut Influenzakranker mikroskopisch und culturell untersucht und nichts im Blute gefunden“.

Darauf bemerke ich, dass soweit mir damals bekannt gegeben worden ist, Pfeiffer und Beck vor dem Bekanntwerden meiner Blutbefunde, höchstens Blut von Influenzaleichen untersucht haben, also in ähnlicher Weise das Blut bei ihren Untersuchungen vernachlässigt haben, wie ich bei den meinen den Auswurf. Nachher aber hat es den genannten Forschern, soviel ich weiss, an geeigneten frischen Fällen gefehlt. Die Blutuntersuchungen sind von ihnen wohl meist — ich weiss allerdings nicht, ob ausschliesslich — an Patienten ausgeführt worden, welche an Nachkrankheiten von Seiten der Lungen litten, an Pneumonie, Pleuritis oder bei Phthisikern, welche den eigentlichen typischen Influenzaanfall überstanden und deren Grundleiden sich nun verschlechtert hatte. Diese Fälle sind geeignet zur Untersuchung des Auswurfs, aber nicht des Blutes.

<sup>1)</sup> D. M. W. No. 21. 1892.

In solchen Fällen habe ich ebenfalls, wie oben ausgeführt ist, keine Influenzabacillen in den Blutpräparaten gefunden.

Pfeiffer und Beck sagen ferner, dass sie „täglich bei einer ganzen Anzahl sogar recht schwerer Influenzaanfälle das Blut bis zum Tode bzw. bis in die Reconvalescenz hinein ausgesät haben“. Es ist wohl anzunehmen, dass die Patienten, deren Blut bis zum Tode ausgeführt worden ist, nicht während des typischen Influenzaanfalls gestorben sind, sondern es hat sich eben wahrscheinlich um eine Nachkrankheit gehandelt.

Dann will ich nicht unerwähnt lassen, dass die von Pfeiffer und Beck entdeckte wichtige Methode, die Influenzabacillen auf Glycerinagar zu züchten, auf welchem Blut gesunder Menschen ausgestrichen ist, mir deshalb noch nicht vollkommen erscheint, weil der Nährboden undurchsichtig ist und ganz vereinzelte kleine Colonien in dem Blutgerinnsel vielleicht doch einmal übersehen werden können.

Der grossen Anzahl negativer Blutbefunde in der Literatur steht eine kleine Anzahl positiver gegenüber, welche mehr oder weniger darauf schliessen lassen, dass die betreffenden Forscher die Influenzabacillen im Blute gesehen haben.

Kirchner<sup>1)</sup> hat in 3 Fällen sehr kleine Diplokokken im Blute gesehen.

Klein<sup>2)</sup> fand in einem frischen Fall in Blutpräparaten einzeln liegende Influenzastäbchen und kleine Gruppen derselben; die Untersuchung in 5 anderen Fällen war negativ.

Fischel<sup>3)</sup> hat kleine Kokken im Blute von Influenzakranken gesehen, meist zu zweien auch zu vierten und in längerer Reihe.

In den von Klebs<sup>4)</sup> beschriebenen „Flagellaten“ und Körnermassen kann ich keine Aehnlichkeit mit den Influenzabacillen finden; ich habe die von Klebs beschriebenen Gebilde in meinen Blutpräparaten nicht gesehen. Dagegen hat die Theorie, welche Klebs für seine Körnermassen aufgestellt hat, für die

<sup>1)</sup> Zeitschrift für Hygiene 9. März 1890 und Centralbl. für Bakteriolog. Band 8. 1890.

<sup>2)</sup> Brit. Med. Journal, 1892, 25. Jan.

<sup>3)</sup> Prager med. Wochenschrift XV. 39. 1890.

<sup>4)</sup> Centralblatt f. Bakteriologie 1890 No. 5 und D. M. W. 1890. No. 14.

Nester von Influenzabacillen im Blute in dieser Arbeit theilweise Anwendung gefunden.

Ein anderer Befund, den Scheibe<sup>1)</sup> im Ohreiter von Kranken beschrieben hat, welche an Otitis media in Folge von Influenza litten, lässt vielleicht darauf schliessen, dass Scheibe die Influenzabacillen zuerst im Ohreiter gesehen hat. Scheibe fand in allen untersuchten Fällen „kleine Stäbchen, die auf dem bekannten Nährboden nicht wuchsen“.

Nach Entdeckung des Influenzabacillus haben Cornil und Chautemesse<sup>2)</sup> Blut von Influenzakranken einem Kaninchen in die Ohrvene injicirt und im Blute des Thieres später kleine Stäbchen gefunden, welche sich 2—3 Wochen lang im Blute des Thieres nachweisen liessen. Pfeiffer und Beck haben bei ihren Nachprüfungen ein negatives Resultat gehabt; sie fügen aber nicht hinzu, ob die Kranken sich zur Zeit der Blutentnahme im eigentlichen typischen Influenzaanfall befunden haben.

Auch Bruschetti<sup>3)</sup> hat in Blutpräparaten, welche von Influenzakranken angefertigt wurden, kleine Stäbchen gesehen.

Vor allen aber hat Pfuhl<sup>4)</sup> nach Entdeckung des Influenzabacillus wichtige Aufschlüsse über diesen gegeben.

Er fand in einem frischen Falle 6 zusammenliegende kleine Stäbchen in einem Blutpräparat, allerdings war die Untersuchung von 100 anderen Präparaten negativ. Ich glaube annehmen zu dürfen, dass diese Präparate nicht systematisch mit dem verschiebbaren Objecttisch angestellt worden sind, um so mehr ist dann dieser Befund bemerkenswerth.

Ebenso hat A. Pfuhl die Influenzabacillen aus dem Blute eines an frischer Influenza leidenden Kranken gezüchtet.

In einer anderen Mittheilung<sup>5)</sup> berichtet derselbe Forscher über 5 Fälle, in denen er im Gehirn die Influenzabacillen mikroskopisch und durch Cultur nachgewiesen hat. Die betreffenden Patienten wurden im Anschluss an die Influenza gehirnkrank

<sup>1)</sup> Centralbl. f. Bakt. 1890 No. 8 und Münch. med. W. 1892 No. 14.

<sup>2)</sup> Vortrag in der Pariser Academie de medicine, ref. Münchener med. Zeitschrift 1892 No. 7.

<sup>3)</sup> Riforma medica, No. 23, Genua 1892.

<sup>4)</sup> Centralblatt für Bakteriologie XI. No. 13. 1892.

<sup>5)</sup> Berl. klin. W. 1892. No. 39 u. 40.

und starben. Die Influenzabacillen fanden sich bald spärlich, bald in grösseren Mengen in dem Kammerwasser, in den Blutgerinnseln der Hirn- und Hirnhautgefässe. In Schnittpräparaten wurden zuweilen vollständig mit Influenzabacillen verstopfte Capillaren gefunden. In einem Falle wurden die Bacillen auch in einem Kleinhirnabscess, in der Leber, Milz, Niere und im Herzblute gefunden. Pfuhl schliesst aus diesem Befunde unter anderem, dass der von Pfeiffer und Beck aufgestellte Satz, dass „der Influenzaprozess sich local im Bronchialbaum abspielt“, doch recht gewichtige und nicht eben selten Ausnahmen erleidet.

Die von Pfuhl beschriebenen 5 Fälle haben grosse Wichtigkeit als Beispiele zu der oben ausgeführten Theorie, dass die während des eigentlichen Influenzaanfalls in der Blutbahn der Kranken kreisenden Influenzabacillen sich irgend wo im Körper festsetzen und dort zu Nachkrankheiten Veranlassung geben können.

Wir müssen annehmen, dass in diesen 5 Fällen die Influenzabacillen im Blute der Kranken sich befunden haben, dass sie dort lebensfähig gewesen sind, dass sie ferner im Gehirn der Kranken Embolien hervorgerufen, sich von den Emboli aus weiter entwickelt und zu der schweren Gehirnkrankheit geführt haben, welcher der Kranke erlegen ist.

Diese Untersuchungen, welche Pfuhl ganz am Ende der Influenzaepidemie 1891/92 gemacht hat, weisen darauf hin, dass weitere Aufschlüsse bezüglich des Vorkommens der Influenzabacillen im Blute sich ergeben haben würden, wenn diese Krankheit uns noch länger heimgesucht hätte. Wenn es später eine vollkommene Methode der Züchtung der Influenzabacillen giebt und die Influenza wiederkehrt, so zweifle ich nicht, dass es gelingen wird, im Blute eines jeden fiebernden Influenzakranken während des eigentlichen typischen Anfalls, die Influenzabacillen nachzuweisen, allerdings dann mittelst der Culturmethode in leichter und eleganter Weise, als es mir mit der mühsamen Methode des systematischen Suchens in einer grösseren Anzahl von Fällen möglich war.