

Zur Pathologie des Fleckfiebers

(insbesondere zur Frage der Myokardveränderungen
und Extremitätengangrän bei Fleckfieber).

Von

Stabsarzt Prof. Dr. med. **W. Schopper**,
Beratender Pathologe einer Armee im Osten.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 11. August 1942.)

Die histologischen Untersuchungen von Fleckfieberfällen in der polnischen Zivilbevölkerung 1940 und während des Rußlandfeldzuges 1941/42 haben in unserem Material im wesentlichen die Befunde bestätigt, die bereits im Weltkriege 1914/18 von *Aschoff*, *Ceelen*, *Dawydowskie*, *E. Fraenkel*, *Gg. Herzog*, *Rössle* u. a. beschrieben worden sind. Sie wurden auch bereits von *Randerath* erneut auf Grund von Befunden aus der Warschauer Bevölkerung 1941 zusammengestellt, wobei er besonders auf das Befallen sein fast sämtlicher Organe und Gewebe durch die spezifischen Fleckfieberveränderungen am Gefäßapparat hinwies.

In den von mir und Assistenzarzt Dr. *Schwager* obduzierten Fleckfieberfällen in Polen und während des Rußlandfeldzuges 1941/42, von denen 70 Fälle eingehend histologisch untersucht wurden, verdienen gegenüber den früheren Befunden von *Ceelen* u. a. die relativ häufigen und zum Teil ausgedehnten charakteristischen pathologischen Befunde an der Herzmuskulatur hervorgehoben zu werden. *Ceelen* erwähnt bereits 1918, daß interstitielle, umschriebene und diffuse Zellinfiltrate aus Lymphocyten, Leukocyten und Plasmazellen in der Muskulatur des Herzens ziemlich häufig sind, und daß von einigen Beobachtern direkt von einer interstitiellen Myokarditis gesprochen worden ist. *Gg. Gruber*, *Gg. Herzog*, *Dawydowskie* u. a. haben bereits im letzten Krieg auf diese entzündlichen Veränderungen hingewiesen. *Ceelen* bezweifelt aber, ob diese Veränderungen immer mit dem Fleckfieber im Zusammenhang gebracht werden dürfen. Typische Zellherdchen zeichnen sich nach *Ceelen* in der Herzmuskulatur durch ihre Inkonzanz und ihre oft sehr spärliche Zahl aus.

In unseren Fällen boten die Herzbefunde ein ganz charakteristisches Bild, weniger in Form der typischen an Zahl wechselnd vorhandenen Fleckfieberknötchen als einer mit starkem Ödem einhergehenden, diffusen, interstitiellen Myokarditis, die sich durch ihr gleichartiges Bild auszeichnete, wenn sie auch in der Intensität der Zellinfiltrate wechselte. Die Infiltrate bestanden vorwiegend aus Lymphocyten, Plasmazellen und histocytären Elementen, selten mit Leukocytenbeimengungen (s. Abb. 1).

Die Infiltrate breiten sich von den größeren Gefäßen weitgehend in das oft stark ödematös aufgelockerte Gewebe entlang den Capillaren zwischen die einzelnen, zum Teil durch die Infiltrate verschmälerten Muskelfasern aus, ohne daß im allgemeinen an den Muskelfasern selbst außer mehr oder weniger reichlichen Lipofuscinablagerungen sowie geringer körniger Trübung besondere degenerative Veränderungen nachzuweisen sind. Daß andere zusätzliche Befunde, wie *Ceelen* es in Erwägung zieht, für diese interstitielle Myokarditis ursächlich in Frage kommen, dafür tuncet sich

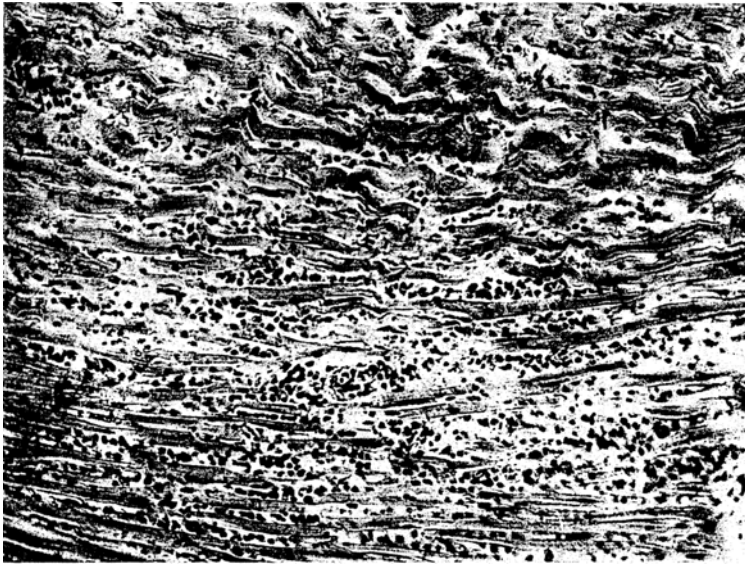


Abb. 1. Ausgedehnte interstitielle Myokarditis bei Fleckfieber. Exitus 12 Tage nach Beginn der Erkrankung. Sekt.-Nr. 3/42. Gefrierschnitt. Vergr. 1:150.

in unseren Fällen außer bei Komplikation mit Diphtherie kein Anhaltspunkt, da diese Veränderungen bei vollkommen komplikationslos verlaufenden Fällen ebenso wie in Fällen mit zusätzlichen Befunden nachzuweisen sind, andererseits aber auch bei solchen mit gleichen Komplikationen fehlen können. Diese Veränderungen lassen sich in Parallele setzen mit den Veränderungen am Gehirn, wo ja auch neben den Fleckfieberknötchen nicht selten die gleichen diffusen Zellinfiltrate entlang den Gefäßen im Gehirn und in den weichen Hirnhäuten das Bild einer Meningoencephalitis ergeben. Das charakteristische Bild am Herzen, das man sonst selten in dieser ausgeprägten Form bei anderen Infektionskrankheiten zu sehen bekommt, tritt in verschiedener Stärke auf: unter 70 Fällen zeigten 19 eine schwere, 14 eine mäßige und 19 eine leichte interstitielle Myokarditis. In mehreren Fällen, die mit Diphtherie kompliziert waren, ergab sich das gleiche Bild, so daß auf Grund der

Veränderungen die Annahme wohl berechtigt erscheint, diese auf das Fleckfieber und nicht auf die Diphtherie zurückzuführen, besonders da die für Diphtherie typischen primären Parenchymschädigungen der Muskelfasern fehlten oder wenigstens überaus spärlich waren. Zwei Fälle mit Myokarditis waren darunter, die auf Grund ausgesprochener degenerativer Veränderungen der Muskelfasern mit großer Wahrscheinlichkeit als postdiphtherisch anzusehen sind. Ohne Zweifel wird gerade in den mit Diphtherie komplizierten Fällen die Entscheidung über die Ätiologie der Herzveränderungen oft nicht leicht sein. Die Diphtherie war in unseren Fällen meist erst wenige Tage ante exitum, nur in zwei Fällen bereits vor dem Fleckfieber aufgetreten.

Wie weit die Herzveränderungen für den letalen Ausgang der Fälle verantwortlich zu machen sind, ist schwer zu entscheiden, aber in Betracht der geringen histologischen Veränderungen an den Herzmuskelfasern selbst, ist anzunehmen, daß diese interstitielle Myokarditis mit dem meist deutlich ausgeprägten Ödem wohl eine Belastung für den Kreislauf darstellt, daß aber im allgemeinen der Tod durch ein zentral bedingtes Kreislaufversagen eintritt und nur in den schweren Fällen die Myokarditis eine Bedeutung hat. Das stimmt auch mit den von klinischer Seite an den Fleckfieberfällen gemachten Beobachtungen und an ihnen erhobenen Ekg-Befunden überein, die nur in schwereren Fällen Abweichungen von der Norm zeigten. Hueck fand bei Fleckfieber neben der typischen Encephalitis in allen seinen Fällen auch eine ausgesprochene Myokarditis, die seiner Ansicht nach als tödliche Komplikation nicht zu vernachlässigen sein dürfte.

Nach dem Gesamtergebnis der von uns durchgeführten Fleckfieberobduktionen verdient somit neben den typischen Befunden am Zentralnervensystem die Untersuchung der Herzmuskulatur wegen ihrer nicht seltenen charakteristischen Veränderungen besondere Beachtung, und es empfiehlt sich zur Klärung von fraglichen Fällen neben dem Hirnstamm immer mehrere Stellen aus rechter und linker Herzkammer mit zu untersuchen. Besonders die rasch verlaufenden, schweren Fälle boten histologisch diese Veränderungen des Herzens; es fällt auf, daß die Krankheit bei solchen Fällen durchschnittlich bereits innerhalb von 11 bis 12 Tagen letal verlief, während bei den länger dauernden Fällen, die zum Teil erst nach 50—60 Tagen mit Komplikationen starben, nur selten die typische schwere Myokarditis zu sehen war. Entweder sind die Veränderungen nicht so stark ausgeprägt gewesen oder die Infiltrate bilden sich ebenso wie im Gehirn nach einiger Zeit wieder zurück, so daß für die Feststellung der interstitiellen Myokarditis besonders akut verlaufende Fälle in Frage kommen.

Zur Frage, wie weit *Komplikationen* den letalen Ausgang der Fleckfieberfälle beeinflussen, ergab sich in unserem Material folgendes Bild: Eine große Anzahl der Kranken starb in einem sehr stark reduzierten

E.Z. ohne Komplikationen an einem zentral bedingten Kreislaufversagen, wofür histologisch meist recht ausgedehnte Fleckfieberherde im Hirnstamm sprachen. Solche Fälle weisen daneben eine mehr oder weniger starke Dilatation des Herzens vor allem der rechten Herzkammer und Hyperämie der inneren Organe auf. In Anbetracht, daß histologisch die Fleckfieberherde besonders im Hirnstamm vor allem in der Medulla oblongata gefunden wurden, traten neben Versagen des Kreislaufes mitunter typische Zeichen der Bulbärparalyse sowie Tod an Atemlähmung auf. In einer Anzahl von Fällen spielte eine ausgedehnte interstitielle Myokarditis neben dem zentral bedingten Kreislaufversagen für den letalen Verlauf eine Rolle. Eine häufige Komplikation stellte die Pneumonie dar, vorwiegend als konfluierende, zum Teil abszedierende Bronchopneumonie, von 70 Fällen 32mal und 3 Lobärpneumonien, 3mal mit Pleuraempyem. Von einer Lobärpneumonie kam es sekundär zu einer Pneumonokokkenmeningitis. Fast jeder Fall zeigte eine katarrhalische oder katarrhalisch-eitrige Tracheobronchitis. Infolge der allgemeinen Resistenzverminderung sind ferner als Komplikation mehrere Fälle von Rachen- und Kehlkopfdiphtherie, eitriger Parotitis, Mundbodenphlegmone und eitriger Perichondritis des Kehlkopfes aufgetreten; letztere wirkte durch ein starkes Glottisödem letal und entstand aus kleinen Ulcerationen im Bereich der Aryknorpel. Einmal wurde eine parenchymatöse Hepatitis mit Ikterus und eine hämorrhagische, subakute Glomerulonephritis beobachtet, die aber wohl nicht als direkte Komplikationen des Fleckfiebers, sondern als ein zufälliges Zusammentreffen zweier Krankheitsprozesse anzusehen sind.

An den *Nieren* fand sich fast immer eine deutliche trübe Schwellung. In einer größeren Zahl von Fällen fiel aber neben einer verschieden stark ausgeprägten körnigen Trübung oder vacuolären Degeneration der Tubulusepithelien eine hochgradige Hämaturie auf, ferner verschieden stark ausgeprägte interstitielle, vorwiegend lymphocytäre Infiltrate in der Rinde und Rindenmarkgrenze in herd- und streifenförmiger Anordnung. Die Harnkanälchen enthielten vereinzelte Leukocyten und Eiweiß; sie waren prall mit Erythrocyten-, hyalinen und Blutfarbstoffzylindern ausgefüllt. In den *Bowmanschen* Kapseln fanden sich reichlich rote Blutkörperchen bei Quellung der Endothelien, zum Teil dabei Andeutung einer Zellvermehrung in den Glomeruli bei vorwiegend reichlicher Blutfüllung der Capillaren, so daß es sich möglicherweise um ganz frühe Bilder von hämorrhagischer Glomerulonephritis handelt, die man sonst im Verlauf der Glomerulonephritis nicht auf dem Sektionstische zu sehen bekommt. In der Mehrzahl der Fälle bestand aber eine verschieden hochgradige Hämaturie ohne irgend ein Zeichen beginnender Glomerulonephritis. Die Nieren waren dabei stark vergrößert, die Oberfläche bläulichrot, von zahlreichen Blutpunkten durchsetzt. Diese Nierenveränderungen sind uns erst im Frühjahr 1942 in größerer Zahl

aufgefallen und verdienen noch eingehende Untersuchungen, wie weit sie als häufige Komplikation bei Fleckfieber angesprochen werden dürfen. Unsere Internisten teilten uns mit, daß sie in zahlreichen Fällen im Harn anfangs vereinzelte Erythrocyten feststellten, die auf der Höhe des Fleckfiebers an Menge zunahmen und mit Entfieberung allmählich verschwanden, so daß mit großer Wahrscheinlichkeit durch das Fleckfieber bedingte Capillarschädigungen der Glomeruli zugrunde liegen.

Im übrigen fanden sich bei den Fleckfieberfällen als Zeichen der Allgemeininfektion Fleckfieberherde am Gefäßapparat der Nieren, Nebennieren, Leber, Aorta, Hodenhüllen u. a. Das Hodenparenchym zeigte häufig eine vollkommene Azoospermie und im Interstitium eine Vermehrung der *Leydigschen* Zwischenzellen; ferner fanden sich im verbreiterten und vermehrten Zwischengewebe mitunter Herde von Lymphocyten und Plasmazellen, die wohl als durch das Fleckfieber bedingte Infiltrate anzusehen sind.

Die Nebennieren wiesen im Zusammenhang mit dem meist hochgradig reduzierten E.Z. einen weitgehenden Lipoidschwund der Rinde auf.

Die Milz zeigte in der Mehrzahl der Fälle eine typische infektiöse Schwellung mit verschieden starker Blutfüllung. Die Gewichte schwankten zwischen 95 und 640 g mit einem Durchschnittsgewicht von 275 g. Histologisch war neben der typischen Pulpahyperplasie nicht selten eine reichliche Erythrophagocytose in Sinusendothelien und Makrophagen nachzuweisen.

Die Leber ergab histologisch meist eine akute Stauungshyperämie oder im gesamten eine reichliche Blutfüllung neben im allgemeinen relativ geringen degenerativen Parenchymschädigungen. Das Lebergewicht schwankte zwischen 1350 und 2650 g; im Durchschnitt betrug es 1875 g, für die zum großen Teil kachektischen Individuen relativ hohe Gewichtszahlen.

In einigen Fällen wurde die quergestreifte Skelettmuskulatur histologisch untersucht, wobei besonders im Rectus abdominis dagegen selten in der Extremitätenmuskulatur eine ausgedehnte wachsartige Degeneration und scholliger Zerfall der Muskelfasern festzustellen waren.

In einem Fall mit den klinischen Symptomen einer schweren Meningitis fand sich als Folge des Kreislaufversagens eine Thrombose der großen Längssinus und der Pfortnen mit ausgedehnten Stauungsblutungen und blutigen Erweichungen der Hirnsubstanz.

Über die Extremitätengangrän als Komplikation bei Fleckfieber siehe anschließenden Bericht. Die zur Obduktion gekommenen Fälle lagen im Alter von 21—46 Jahren: Unter 70 Fällen 28 im 3., 27 im 4. und 15 im 5. Jahrzehnt. Zahlenunterschiede in den einzelnen Altersklassen mit der bei Fleckfieber üblichen Bevorzugung des höheren Alters liegen nicht vor; wie das sonst in der Bevölkerung zu beobachten ist. Eine Beurteilung ist aber deshalb schwer, weil uns nichts bekannt ist

über die relativen Erkrankungsziffern der einzelnen Altersklassen und das 3. und 4. Jahrzehnt beim Militär zahlenmäßig weit überwiegt.

Die Kranken starben innerhalb von 5—59 Tagen nach Beginn des Fleckfiebers, im Durchschnitt nach 16—20 Tagen; die Spättodesfälle nach 50—60 Tagen waren durch Komplikationen, meist durch postpneumonische Empyeme bedingt. Auch in solchen Fällen waren meist noch vereinzelte typische Fleckfieberherde im Zentralnervensystem nachzuweisen. Zur Beurteilung der dabei auftretenden feineren Strukturveränderungen fehlte im Felde die Möglichkeit, Spezialfärbungen auszuführen. Material ist dazu aufgehoben. Die Tatsache, daß nach dieser Zeit noch Herde im Zentralnervensystem nachgewiesen werden können, ist unter Umständen für die Beurteilung von Rekonvaleszenten und WDB- von Bedeutung. Es ergibt sich die Frage: können dauernde Veränderungen am Zentralnervensystem nach Überstehen eines Fleckfiebers zurückbleiben; dazu wären entsprechende Obduktionsbefunde sehr erwünscht. In der großen Mehrzahl kommt es wohl zur restlosen Ausheilung.

Kurz erwähnt sei, daß unter den Fleckfieberkranken in unserem Abschnitt eine ganze Anzahl gegen Fleckfieber geimpft waren, von denen keiner starb und nur drei einen schweren Verlauf zeigten.

Das in unserem Abschnitt anfallende Krankengut ergab ferner die Möglichkeit, die bei Fleckfieber zuweilen auftretende *Extremitätengangrän* pathologisch-anatomisch zu untersuchen. Sie trat besonders bei russischen Kriegsgefangenen und in vereinzelten Fällen auch bei deutschen Soldaten auf. Im Schrifttum wird diese Komplikation des Fleckfiebers u. a. von *Dawydowskie*, *Hesse* und *Munk* erwähnt. *Hesse* beobachtete dabei thrombotischen Verschuß der Femoralarterie ohne sonst näher auf diese Frage einzugehen. *Munk* glaubt, daß eine mangelhafte Blutzirkulation im Zusammenhang mit stärkerer Abkühlung die Hauptursache für die Gangrän darstellt. In einer neueren Arbeit führt *Munk* weiter aus, daß die zentralbedingten Störungen der peripheren Blutzirkulationen die Ursache der bei Fleckfieber so häufig beobachteten Gangrän der Haut, des Unterhautgewebes oder sogar ganzer Füße sei. Es braucht nur eine weitere Beeinträchtigung durch Abkühlung oder durch Druck hinzukommen, um an entsprechenden Stellen Hautnekrosen, Decubitus, Gangrän oder tiefgehende Mumifikationen zu bewirken.

Insgesamt wurden klinisch 58 Fälle mit Gangrän beobachtet; es handelte sich im allgemeinen um Gangrän eines Beines, nur in 2 Fällen beider Beine. Der Beginn der Gangrän liegt etwa um den 11.—15. Krankheitstag meist im Stadium der Entfieberung; zum Teil sind die Fälle bereits fieberfrei. Erfrierungen wurden an diesen Fällen bei der Aufnahme nicht festgestellt; daß aber nicht selten vorher durchgemachte Frostschäden eine disponierende Rolle spielen, ist sehr wahrscheinlich; denn auch das Auftreten von Zirkulationsstörungen bis zur Gangrän

an Ohren und Nase bei Fleckfieberkranken spricht sehr dafür, da an ihnen Frostschäden im letzten Winter besonders häufig waren. Fälle mit Zirkulationsstörungen an Nase und Ohren kamen aber nicht zur histologischen Untersuchung, da sie vollkommen ausheilten. Ferner traten bei Fleckfieber umschriebene Nekrosen an mechanischen Einwirkungen besonders ausgesetzten Hautpartien auf. Leichtere Formen von Zirkulationsstörungen an den Beinen mit Parästhesien und umschriebener livider Verfärbung wurden mehrere Male an deutschen Soldaten beobachtet, sie heilten unter entsprechender lokaler und Kreislauftherapie vollkommen aus. Auch bei den russischen Kriegsgefangenen kamen von 54 Fällen 17 zur Heilung.

Zur pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchung kamen aus äußeren Gründen nur insgesamt 8 Amputationspräparate und 3 Obduktionsfälle. Die russischen Ärzte in den Gefangenenlagern berichten, schon in früheren Jahren Gangränfälle gesehen zu haben etwa im Verhältnis 1:500 und machen Gefäßspasmen als wahrscheinlich ursächlichen Faktor verantwortlich. Klinisch bieten die Fälle nichts Besonderes gegenüber sonstigen Gangränfällen: Meist nach bereits eingetretener Entfieberung wiederum leichte Temperatursteigerung, allmählich zunehmende Schmerzen, livide Verfärbung, schließlich völlige Gefühllosigkeit. Alter der Patienten zwischen 22 und 38 Jahren. Mit der Amputation wurde etwa 2—4 Wochen nach Beginn der Gangrän gewartet; nur zwei Fälle wurden bereits nach einer Woche von russischen Ärzten amputiert.

Ein Fall (32jähriger Unteroffizier) mit beidseitiger Unterschenkelgangrän zeigte einen besonders schweren und raschen Verlauf. Er bot von Anfang an ein schweres Krankheitsbild: am 9. Tag Auftreten blauer Flecken am rechten Unterschenkel mit fehlendem Puls, am 11. Tag bereits Blaufärbung des ganzen rechten Unterschenkels; in dieser Zeit beginnende Gangrän des linken Unterschenkels. Am 14. Tag zentrales Versagen des Kreislaufes. Über Frostschäden anamnestisch nichts festgestellt. Die Obduktion ergab eine Thrombose der rechten Femoralarterie und -vene der linken Arteria poplitea und der Unterschenkelvenen, sowie einen anämischen Milzinfarkt. Im Herz nur geringe interstitielle Myokarditis und Ödem, keine Herzklappenveränderungen, keine Thromben in den Herzohren, für Embolie kein Anhaltspunkt. Histologisch fanden sich in beiden Femoralarterien am Übergang zur Arteria poplitea im Bereiche von Intimahyperplasien mit umschriebenen Endothelnekrosen obturierende geschichtete Thromben. In den Unterschenkelvenen ältere, zum Teil organisierte Thromben, um kleine Arterien und Venen geringe lymphocytäre Infiltrate, keine typischen Fleckfieberherde.

In einem anderen Fall handelt es sich um einen 31jährigen Gefreiten, der nach seinen Angaben im Winter Frostschäden an beiden Großzehen hatte. Zehen bei der Aufnahme o. B. In der 3. Woche des Flecktyphus nach bereits vollkommener Entfieberung, Beginn der Gangrän des linken Fußes, beginnende Demarkierung über dem Sprunggelenk; nach weiteren 8 Tagen Aufsteigen der Zirkulationsstörung und beginnender entzündlicher Prozeß im mittleren Drittel des Unterschenkels, Temperaturanstieg, Übergang in feuchte Gangrän, leicht bläuliche Verfärbung bis über das Kniegelenk ohne Demarkationslinie. Allgemeinzustand und Kreislauf immer sehr schlecht; 3 Wochen nach Beginn der Gangrän Amputation, Bluttransfusion.

Nach der Amputation rasche Erholung, frische Granulationen am Amputationsstumpf, bereits nach 5 Tagen Abtransport. Bei der Freilegung der Gefäße am Amputationspräparat frischer, roter Thrombus in der Arteria poplitea dicht an der Abtragungsstelle bis in die Arterie tibialis posterior. Thromben in den Unterschenkelvenen. Für embolischen Prozeß kein Anhaltspunkt (histologischer Befund s. unten).

Bei der makroskopischen Untersuchung weiterer sieben Amputationspräparate finden sich Thromben in den größeren und kleinen Venen von 5 Fällen, frische, rote Thromben in größeren Arterien von 4 Fällen. In 3 Fällen waren in den Arterien und ihren Verzweigungen, soweit aufschneidbar, oder auf Querschnitten keine Thromben nachzuweisen. Dieser

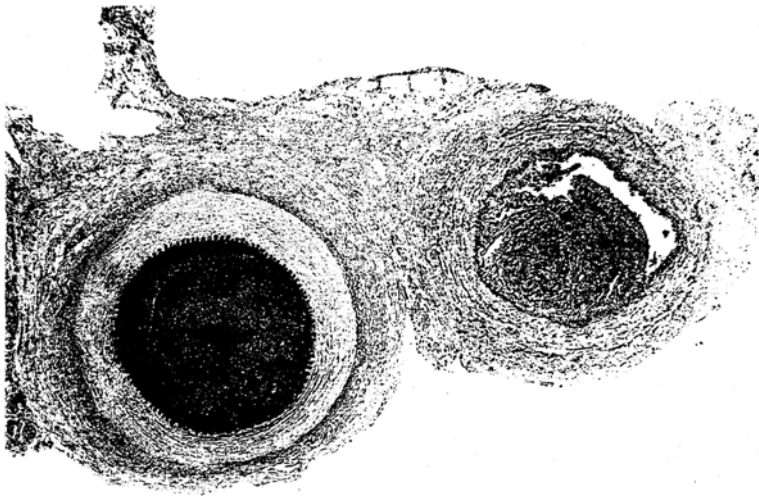


Abb. 2. Arteria tibialis posterior mit frischem Thrombus; in der Vene alter organisierter und rekanalisierter Thrombus. H.-E. 16/42. 31jähriger Gefreiter. Vergr. 1:24.

letztere Befund ist für die spätere Beurteilung der Fälle von Interesse, weil in zwei dieser drei Fälle die sowjetischen Ärzte aus mir unbekannten Gründen relativ früh am 5. und 10. Tage nach Auftreten der ersten Zirkulationsstörungen operiert haben, während sonst mit der Amputation 2—4 Wochen bis zur Demarkation gewartet wurde. Ein Sektionsfall zeigte eine von der feucht gewordenen Gangrän ausgehende eitrige Thrombophlebitis und Thrombarteriitis der Bein Gefäße mit Sepsis. Er fällt daher für die Klärung der Gangränentstehung aus.

Untersucht man die einzelnen Extremitäten in ihrem gesamten Gefäßverlauf histologisch, so ergeben sich verschiedene interessante Befunde, die sich im Gesamtbild zur Klärung der Entstehung der Bein gangrän verwerten lassen. Für die Mehrzahl der Fälle auffällig sind ältere meist weitgehend organisierte und zum Teil kanalisierte Thromben in den kleinen, mittleren und großen Venen der Unterschenkel (s. Abb. 2);

nur in 2 Fällen waren die größeren Venen frei von Thromben und Gefäßwandschädigungen. Um kleine Gefäße waren herdförmige perivaskuläre vorwiegend lymphocytäre, zum Teil auch plasmacelluläre Infiltrate nachzuweisen, die wohl als Fleckfieberherde anzusprechen sind (s. Abb. 5), da sie auch oberhalb der Zirkulationsstörungen an sonst intakten Gefäßen vorhanden waren.

In den Arterien fanden sich im Vergleich zu den Venen meist nur ganz frische, rote Thromben ohne ältere Wandreaktionen (s. Abb. 2); nur in

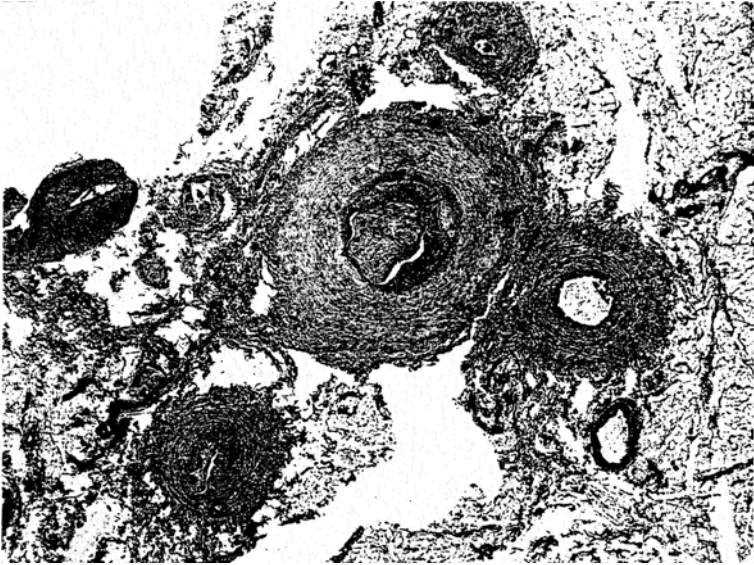


Abb. 3. Arterie mit Veränderungen nach Art der Endarteriitis obliterans und älterem organisiertem Thrombus. Russe Nr 192. Vergr. 1:16.

einem Fall zeigten die Arterien Veränderungen nach Art der Endarteriitis obliterans mit älteren organisierten Thrombusmassen, die nur ein schmales Restlumen offen ließen (s. Abb. 3). An den kleinen Arterien fiel im allgemeinen eine spaltförmige Einengung des Lumens auf; allerdings ist die Lichtung der Gefäße als funktionelles Moment am histologischen Präparat schwer zu beurteilen, war aber gegenüber normalen Vergleichspräparaten von anderen Fleckfieberfällen auffällig.

An der Gefäßwandung selbst fallen an den Venen neben den Organisationsprozessen der Thromben verschieden stark entwickelte, zum Teil flache, zum Teil mehr knopfförmig entwickelte Intimahyperplasien auf, die wahrscheinlich nach Endothelschäden eingetreten sind und mit oder ohne Thromben das Lumen stark einengen (s. Abb. 4). In den Arterien finden sich derartige Intimapolster auch in einzelnen Fällen, aber nicht so häufig. In einem Falle weist eine Arterie außerdem im Bereiche einer

Thrombose und möglicherweise als Grundlage dafür umschriebene Intimanekrosen mit Übergreifen auf die inneren Mediaschichten auf. In kleineren Arterien sieht man ferner Zerstörung der *Elastica interna* mit Zerfall in kleinere Bruchstücke. An den kleineren Gefäßen, Arterien und Arteriolen, die hinsichtlich ihrer histologischen Befunde nur in den oberhalb der Zirkulationsstörungen liegenden Abschnitten zu verwerten sind, beobachtet man häufig Intimapolster mit weitgehender Einengung des Gefäßlumens, infolge Quellung und vacuolärer Umwandlung der Endo-



Abb. 4. Neben spaltförmig eingengter Arterie zwei Venen mit dicken Intimahyperplasien, die das Lumen stark einengen. Russe Nr 172. Vergr. 1:20.

thelien, zum Teil Ablösung der Endothelien mit aufgehellten, blasigen Kernen.

In kleineren Venen wurden ferner mitunter von typischen Endothelien eingerahmte Zellkomplexe festgestellt, deren Herkunft nicht leicht zu deuten ist; es handelt sich um Zellen mit granulo-vacuolär umgewandeltem Protoplasma und etwas verschieden großen, zum Teil ovalen, zum Teil rundlichen Kernen. Die Zellen liegen nicht deutlich im Verband, sondern werden nur durch einen Endothelüberzug zusammengehalten, die in einem mehr oder weniger breiten Stiel mit der Gefäßwand in Verbindung stehen. Zum Teil kommt es durch diese Zellgebilde zu weitgehender Einengung des Gefäßlumens. Es macht am ehesten den Eindruck, daß es sich um Blutzellen und Endothelien handelt, die möglicherweise aus den peripher gelegenen durch die Zirkulationsschädigung veränderten Gefäßwandbezirken stammen, hier zusammengeballt, im Bereich einer Gefäßwand-

läsion liegengeblieben und von intakten Endothelien überzogen worden sind, oder sie haben sich lokal im Bereiche einer Gefäßwandschädigung in dieser Form zusammengelagert.

In den peripheren Abschnitten der Blutgefäße finden sich in den Venen häufig organisierte, zum Teil rekanalisierte Thromben. Die peripheren Arterien zeigen Endothelnekrosen mit Ablösung der Endothelien. Wie weit diese sekundär durch die bereits vorhandenen Zirkulationsstörungen bedingt sind, ist schwer zu entscheiden; im allgemeinen ist auffällig, wie weit histologisch die Gewebsstrukturen bis in die peripheren Abschnitte vollkommen erhalten sind, wenn an der Haut schon bis über die Mitte des Unterschenkels herauf eine livide Verfärbung eingetreten ist.

Von Interesse für die Gangränentwicklung sind 2 Fälle, von denen der eine bereits am 5., der andere am 10. Tag nach beginnender Gangrän ohne jede Demarkation von russischen Ärzten amputiert wurden. In beiden Fällen fiel beim frischen Aufschneiden nur eine starke Einengung des Gefäßlumens der größeren Arterien auf; sie waren in ihrem ganzen Verlauf frei von Thromben, die Venen zeigten in einem Falle im Unterschenkelbereich Thromben bei Intimahyperplasien und geringen entzündlichen perivaskulären Infiltraten.

Bedenkt man weiterhin, daß 15 Fälle mit beginnender Gangrän wiederum vollkommen ausheilten, daß auch, wie bereits oben erwähnt, mehr oder weniger deutlich ausgesprochene Zirkulationsstörungen an Nase und Ohren ausheilten, so gewinnt man den Eindruck, daß bei dem zentral bedingten vollkommenen Darniederliegen des Kreislaufes solche Zirkulationsstörungen ohne primärthrombotischen Verschluß in den größeren Arterien beginnen können, besonders wenn an den kleinen Gefäßen und den Venen entzündliche Veränderungen sowie ältere Schäden mit organisierten Thromben vor allem nach vorausgegangenen Frostschäden vorhanden sind. Nach dem Gesamtbild sind nicht selten vorausgegangene Frostschäden am Gefäßapparat als disponierender Faktor ätiologisch von wesentlicher Bedeutung. Bei den deutschen Soldaten wurden diese Frostschäden durch Befragen festgestellt und bei den sowjetischen Gefangenen ist es nicht anders gewesen, wie die sowjetischen Ärzte bestätigten. Dagegen waren gröbere, bereits makroskopisch nachweisbare ältere oder frischere Zeichen von Erfrierungen an den Extremitäten bei der Lazarettaufnahme nicht festgestellt worden.

Nach den oben geschilderten Veränderungen am peripheren Gefäßapparat kommt im allgemeinen dann erst sekundär ein roter Thrombus in den Unterschenkelarterien (s. Abb. 2), in der Arteria poplitea mitunter aufsteigend bis zur Arteria femoralis, zur Entwicklung und besiegelt schließlich das Schicksal der Extremität. Der Ablauf dieser Zirkulationsstörungen erscheint somit besonders im Beginn des Prozesses auch für die Therapie von Bedeutung, da wohl in manchen Fällen durch entsprechende lokale Hyperämisierung und gefäßerweiternde sowie durch

Kreislaufmittel im Anfangsstadium eine Rettung der Extremität möglich sein wird.

Auffällig ist andererseits die meist relativ rasche Erholung der Patienten nach den wegen Gangrän vorgenommenen Amputationen, wodurch der Kreislauf irgendwie eine Entlastung erfährt. Daß für die Entstehung der Gangrän allein spezifische Fleckfieberprozesse an den Gefäßen verantwortlich zu machen sind, dafür ergibt sich kein Anhaltspunkt. Man sieht wohl an Capillaren und kleinen Arterien herdförmige



Abb. 5. Perivaskuläre Fleckfieberherde im lockeren Fett-Bindegewebe des Oberschenkels bei Fall mit Unterschenkelgangrän. Russe Nr 173. Vergr. 1:150.

perivaskuläre Infiltrate aus Lymphocyten und Plasmazellen (s. Abb. 5), aber daß sie lokal die Zirkulation stärker beeinflußt hätten, ist auf Grund der im allgemeinen geringen Zahl und Ausdehnung der Herde nicht anzunehmen. Auch embolische Prozesse konnten bis auf einen Fall ausgeschlossen werden. In einer Anzahl der Fälle wurden auch die peripheren Nerven histologisch untersucht; sie boten keinen pathologischen Befund.

Zum Schluß sei noch ein Fall erwähnt, der aus dem üblichen Rahmen dieser Gangränfälle herausfällt:

Ein 31jähriger Feldweibel eines Luftwaffenbaubataillons erkrankt unter typischen Symptomen an Fleckfieber. Frühzeitig auffallende Kreislaufinsuffizienz. Nach $2\frac{1}{2}$ Wochen entfiebert und Besserung des Allgemeinzustandes, danach erneuter geringer Temperaturanstieg, Schmerzen in beiden Füßen, linker Fuß kühl, Arterien nicht tastbar, am linken Unterschenkel thrombosierte Venen tastbar. Nach weiteren 10 Tagen schwärzliche Verfärbung des linken Fußes, Blutdruck 110/80 mg

Hg, Temperatur 39 und 40°, Puls 120. Gangrän links schreitet fort. Allgemeinzustand und Kreislauf weiter verschlechtert trotz aller auch lokaler Behandlung. Gangrän links bis zum Oberschenkel, rechts auf den Fuß beschränkt. Weitere Verschlechterung des Allgemeinzustandes und des Kreislaufes. 2½ Wochen nach Beginn der Gangrän Tod an Kreislaufversagen, sämtliche Herz- und Kreislaufmittel blieben ohne Einfluß.

Die Obduktion ergab noch vereinzelte Fleckfieberherde in der Medulla oblongata und den Stammganglien (5—6 Wochen nach Beginn des Fleckfiebers, 3 Wochen nach primärer Entfieberung), ferner mäßige interstitielle Infiltrate mit Ödem der Herzmuskulatur sowie einen hühnereigroßen, den linken Ventrikel vollkommen ausfüllenden Parietalthrombus, von hier aus anämische Infarkte in Nieren und Milz, vollkommene Ausschaltung der linken Niere.

In den linken Beinarterien fand sich bis in die Verzweigungen der Arteria poplitea ein vollkommen thrombotischer Ausguß bei ausgedehnten Verkalkungen der Media und umschriebenen Intimaverfettung und Nekrosen; im rechten Bein derselbe Arterienbefund, Thrombus in der Arteria poplitea und ihren Verzweigungen. In der Adventitia der Arterien, um die kleinen Venen und um Capillaren ausgedehnte Infiltrate aus Lymphocyten, Vermehrung der histocytären Elemente. Histologisch zeigt ferner die Elastica interna der Arterien stellenweise Verkalkungen und Zerfall im Bruchstücke. Die großen Venen sind bis auf kleine Intimapolster und Thromben in kleinen Venen intakt. Ein embolischer Prozeß ist im vorliegenden Fall durchaus möglich, andererseits würden die ausgedehnten Mediaverkalkungen als Grundlage für die Thrombose bei dem schweren allgemeinen Kreislaufversagen genügen. Die gleichmäßige Ausfüllung der Arterien und ihrer Verzweigungen mit Thrombusmassen spricht auch dafür. Daß die Mediaverkalkungen mit dem Fleckfieber etwas zu tun haben, läßt sich mit Sicherheit ausschließen; da es sich um sicher schon länger bestehende, die ganzen Schichten der Media und zum Teil ihren ganzen Umfang befallende Verkalkungen handelt; ein Frostschaden konnte anamnestisch ausgeschlossen werden. Als Einziges wäre ein mäßiger Nicotinabusus zu erwähnen; über Stoffwechselstörungen und frühere Infektionskrankheiten ist klinisch nichts bekannt. Für die Entstehung der frühzeitigen Mediaverkalkungen der peripheren Arterien bei dem erst 31jährigen Mann findet sich somit keine befriedigende Erklärung. Die sonstigen großen Gefäße, Aorta und Herzkranzarterien, sind intakt.

Im vorliegenden Falle steht von vornherein für die Entstehung der Zirkulationsstörungen in den Extremitäten die Erkrankung der Beinarterien im Vordergrund. Es handelt sich um einen thrombotischen Verschuß der größeren Beinarterien, der mit großer Wahrscheinlichkeit auf Grund der ausgedehnten Mediaverkalkung bei dem Herz- und Kreislaufversagen entstanden ist. Eine Embolie von dem großen Parietalthrombus in der linken Herzkammer läßt sich allerdings nicht ausschließen. Der Fall zeigt, daß auch ein anders gelagerter Gefäßschaden, der sonst wohl noch unbemerkt geblieben wäre, im Verlauf eines Fleckfiebers die Grundlage für eine Thrombose abgeben und somit durch primären arteriellen Verschuß zur Extremitätengangrän führen kann.

Faßt man das Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen bei Extremitätengangrän Fleckfieberkranker zusammen, so ergibt sich, in wenigen Sätzen gesagt, folgendes:

Im Vordergrund steht bei den Kranken das zentrale Versagen des Kreislaufes, so daß man mitunter Patienten sieht, die bereits 3—4 Tage vor dem Tode kalte, cyanotische und mehr oder weniger vollkommen

pulslose untere Extremitäten zeigen, ohne daß es noch zu einer Gangrän kommt. Bei der Sektion sind die größeren Gefäße meist relativ eng, aber frei von Thromben.

Als Übergang zur Gangrän gibt es mehr oder weniger fortgeschrittene umschriebene Zirkulationsstörungen an den Extremitäten mit Parästhesien, livider Verfärbung der Haut usw., die nicht selten einen passagären Verlauf zeigen und wohl bereits mit Thromben in kleinen Arterien und Venen einhergehen können. Unter entsprechender Therapie und Besserung des Kreislaufes können diese Zirkulationsstörungen, wahrscheinlich auch unter Ausnützung des Kollateralkreislaufes, vollkommen ausheilen.

Als wesentliches disponierendes Moment für die Extremitätengangrän sind vorher durchgemachte Frostschäden zu nennen. Die in kleinen Venen und Arterien sowie in größeren Venen vorhandenen, älteren, organisierten, zum Teil kanalisierten Thromben sind wohl in der Mehrzahl der Fälle als Folgen dieser Frostschäden aufzufassen, ebenso auch die an den Gefäßen zu beobachtenden chronisch entzündlichen lymphocytären Infiltrate. Diese Gefäßveränderungen und das zentral bedingte Kreislaufversagen bilden die wesentliche Grundlage für die Entstehung der Extremitätengangrän. Im allgemeinen ist das Schicksal der Extremität erst dann besiegelt, wenn ein Verschuß der größeren Unterschenkelarterien in Form eines frischen roten Thrombus zuweilen mit Aufsteigen bis in die Arteria poplitea und Arteria femoralis hinzu kommt. Vorher ist, wie eine ganze Anzahl von Fällen zeigt, ein Übergang in Heilung noch möglich.

Die an Capillaren und kleinen Arterien zu beobachtenden typischen perivascularären Fleckfieberherde sind im allgemeinen an Zahl und Ausdehnung zu gering, als daß sie wesentlich für die Entstehung der Gangrän in Betracht zu ziehen sind.

Daß in manchen Fällen auch andere Gefäßschäden oder eine Embolie ursächlich in Frage kommen können, zeigt der zuletzt angeführte Fall.

Zusammenfassung.

An einem größeren Obduktionsmaterial werden die im letzten Weltkrieg an Fleckfieberfällen erhobenen histologischen Befunde im wesentlichen bestätigt.

Es wird auf die interstitielle Myokarditis bei Fleckfieber besonders bei relativ rasch letal verlaufenden schweren Fällen hingewiesen.

Der Tod tritt unter Bevorzugung des Hirnstammes durch die Fleckfieberherde vorwiegend durch zentral bedingtes Kreislaufversagen ein. In einer Anzahl von Fällen ist aber auch eine ausgedehnte interstitielle Myokarditis neben dem zentralen Versagen für den letalen Verlauf von Bedeutung.

Als Komplikation stehen Broncho- und Lobärpneumonien im Vordergrund, in letzter Zeit auch Nierenbefunde mit zum Teil schwerer

Hämaturie. Auf Grund der allgemeinen Resistenzverminderung sind Rachendiphtherie, Parotitis, Mundbodenphlegmone und eitrige Perichondritis des Kehlkopfes keine seltenen Komplikationen.

Typische Fleckfieberherde sind im Zentralnervensystem noch Wochen bis Monate nach primärer Entfieberung bei Tod durch Komplikationen festzustellen.

Todesfälle bei Fleckfiebergeimpften wurden nicht beobachtet.

Es wird über die Extremitätengangrän und ihre Entstehung bei Fleckfieber berichtet. Vorhergegangene Frostschäden der Gefäße werden, neben den zentral bedingten Kreislaufstörungen, als eine der wesentlichen Vorbedingungen für die Gangränentstehung angesehen.

Schrifttum.

Ceelen, W.: Erg. Path. **19**, 307 (1919). — Pathologische Anatomie der inneren Organe bei Fleckfieber. Im Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege. Bd. 8, Pathologische Anatomie, S. 127. 1921. — *Dawydowskie, J. W.*: Erg. Path. **20**, 571 (1924). — *Fraenkel, E.*: Die Haut bei der Fleckfiebererkrankung. Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege, Bd. 8, Pathologische Anatomie, S. 117. 1921. — *Gruber, Gg.*: Dtsch. mil.ärztl. Z. **1916**, H. 19/20, 402. — *Herzog, Gg.*: Zbl. Path. **29**, Nr 4 (1918). — *Hesse, E.*: Arch. klin. Chir. **128**, 739 (1923). — *Hueck, W.*: Münch. med. Wschr. **1942 I**, 113. — *Munk, J.*: Z. klin. Med. **28**, H. 5/6. — Berl. klin. Wschr. **1916 I**. — Dtsch. med. Wschr. **1941 II**, 1256. — *Randerath, E.*: Med. Klin. **37**, H. 18, 462 (1941). — *Rössle, R.*: Münch. med. Wschr. **1916 I**. — *Wolbach, Todd and Palfrey*: The Etiology and Pathology of Typhus. Published by The League of Red Cross Societies at the Harvard University Press Cambridge.