

(Aus dem Pathologischen Institut des Stadtkrankenhauses Mainz.
[Leiter: *Gg. B. Gruber.*])

Zur pathologischen Anatomie der Periarteriitis nodosa.

Von

Gg. B. Gruber.

Mit 6 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 19. Februar 1923.*)

Wenn auch im allgemeinen über das Wesen der Periarteriitis nodosa (*Kußmaul-Maier*) in dem Sinn Übereinstimmung herrscht, daß es sich um eine in vielfachen kleinen und kleinsten diskontinuierlichen knötchen- bis mantelförmigen Entzündungsherden der Wandung arterieller Gefäße eines oder vieler Organsysteme auftretende Erscheinung handelt, so ist doch über die Histopathogenese keine Einheit der Auffassung erzielt worden. Auf Grund der bis 1916 bekannten Beobachtungen und des eingehenden Studiums der Präparate jener 2 von *Guldner* veröffentlichten Fälle habe ich 1917 geschrieben: die Histogenese stelle sich als ein komplizierter entzündlicher Prozeß dar, der zunächst durch exsudative Vorgänge in Media und Adventitia in die Augen springe, sodann in der Ausbildung und dem Vordringen eines Granulationsgewebes von außen nach innen bei gleichzeitigem Untergang der funktionstüchtigen Medialelemente den Höhepunkt der morphologischen Ausdrucksfähigkeit erlange. Dieser Anschauung, welche schon von *Versé* und *Guldner* vorgetragen worden war, haben sich neuerdings *Gerlach* und *Tschamer* ausdrücklich angeschlossen.

Abgesehen von der Meinung jener früheren Autoren (*Weichselbaum-Chvostek*, *Eppinger*, *Fletscher*, *v. Kahlden*, *Kryszkowski* und *Datnowski*), welche den Prozeß in der Intima einsetzen ließen, steht hier jene durch *Mönckeberg* nachhaltig vertretene, von *P. Spiro* ebenfalls unterstrichene und neuerdings von *Walter* und von *Lemke* wiederholte Anschauung zur Diskussion, daß die primäre Erscheinung der Arterienwanderkrankung eine Degeneration der Media sei. *P. Spiro* sagte darüber, daß die entzündliche Systemerkrankung der kleinen Arterien einsetze mit einer Nekrose der mittleren Gefäßwandschicht, der Media, der rasch von beiden Seiten her, d. h. von der äußeren und inneren Gefäßwandschicht aus, Reaktionsvorgänge folgten: Die Adventitia werde mit den äußeren Mediaschichten von einem fibrinösen Exsudat durchsetzt, das sich zunächst sowohl in den inneren Partien der Adventitia als auch in den

äußersten Schichten der Media lokalisiere, ferner von leukocytären Elementen, die gegen die Media vordrängen, schließlich von einem Granulationsgewebe, das, die Elastica externa durchbrechend, in die Media eindringe; gleichzeitig wandle sich die Intima zu einem stark proliferierenden Bindegewebe um, das einerseits durch die Elastica interna in die Media eindringe, welche inzwischen völlig der Nekrose verfallen sei, und das andererseits in das Gefäßlumen vorwuchere. So setzte sich an Stelle spezifisch gebauter und spezifisch funktionierender Schichten der differenten und resistenten Gefäßwand ein indifferentes und widerstandsloses Narbengewebe.

Ähnlich ist *Lemkes* Ausführung für seinen 2. Beobachtungsfall, der an Leberserien schnitten im Bereich einer kleinen Arterie initiale Veränderungen erkennen ließ. Die Intima war frei von allen anormalen Befunden, die Media völlig hyalin nekrotisch. In der Adventitia fanden sich ganz geringe leukocytäre Infiltrationen. Ferner stellte dieser Beobachter fest, daß niemals eine intakte Media bei schon angegriffener Adventitia erkannt werden konnte.

Walter kam zu folgender Ansicht: Bei der Periarteriitis nodosa seien alle 3 Wandschichten beteiligt. Die primäre Schädigung treffe die Media; sie finde hier ihren Ausdruck in Kernverarmung bis zu völligem Kernverlust, in hyaliner Degeneration und scholligem Zerfall; endlich führe sie auf dem Weg der Entzündung zum vollständigen Untergang der Media einschließlich der angrenzenden elastischen Häm. Sie werde von Ödem der Adventitia begleitet und rufe durch Chemotaxis die Bildung eines echten Granulationsgewebes hervor, das allmählich in Bindegewebe übergehe. Die Wucherung der Intima sei als reaktiv aufzufassen. Die Veränderungen der äußeren und inneren Wandschichten seien also denen der Media subordiniert.

Eine weitgehende Beteiligung der Intima — allerdings in Form von Wucherungen — hat auch *Hedwig Pickert-Menke* bemerkt. Doch kam sie bei Betrachtung ihrer Präparate zu dem Schluß, daß daraus nicht abgeleitet werden dürfe, der Beginn des Gefäßwandprozesses liege in der Intima. Sie stellte sich vielmehr ganz auf den Standpunkt von *Mönckeberg*, daß primäre Mediaveränderungen die Ursache von Reaktionen proliferativer Natur auch im intimalen Bereich seien.

Allerneustens erschien eine Arbeit von *Fishberg*, die insbesondere die Histopathogenese der Periarteriitis nodosa berücksichtigt. Sie bezeichnet die Krankheit als eine akute Entzündung, die zunächst alle 3 Schichten der Arterienwand ergreift. Die Intima sei durch endothiale Proliferation verdickt, das Arterienlumen eingeengt. Von der Media sei ein fast stets kontinuierlicher Muskelring in der Außenlage erhalten, während die innere Lage ersetzt sei durch eine hyaline, fädig-klumpige, stark eosin gefärbte Masse, in welche einzelne Leukocyten

eingedrungen seien. Die Adventitia nebst ihrer Umgebung sei dicht von Leukocyten infiltriert, denen Lymphocyten und Eosinophile beigemengt sein könnten. Es gäbe Variationen dieser Bilder. Die Endothelwucherung sei nicht konstant und wohl stets unerheblich. Der hyaline Mediaring sei von erhaltenen Mediafasern durch eine kleinzellige Lage von Leukocyten getrennt, er greife manchmal auch auf die Intima über, könne auch von erhaltenen Teilen beider Hämome eingefaßt werden; diese hyaline Umwandlung könne endlich wesentlich die Intima, ja an manchen Stellen allein die Intima einbeziehen. Auch könne die adventitielle Infiltration trotz hyaliner Ablagerung und Zellinfiltrates innerhalb des erhaltenen Mediamuskelringes völlig fehlen oder nur gering angedeutet sein. Aber diese hyalinen Massen und eosin gefärbten Ringe fädig-klumpiger Zusammensetzung ergäben im wesentlichen Fibrinfärbung. So faßt *Fishberg* den ganzen Prozeß der Periarteriitis nodosa auf als reichliche Ausschwitzung von Fibrin und polymorphkernigen Leukocyten in die Gefäßwand, wobei präformierte Organelemente zugrunde gehen. Ort der ersten Fibrinausscheidung sei die nächste Nähe der Elastica interna zu beiden Seiten, d. h. teils in der innersten Media und äußersten Intima, gelegentlich sogar allein in der Intima. Stets blieben die äußersten Medialagen bei auch noch so breiter fibrinöser Durchsetzung der inneren Media und der Intima erhalten. Es sei noch bemerkt, daß die Fibrinnatur der hyalin erscheinenden Abschnitte im Gefäßwandsbereich schon von *Oberndorfer*, *Versé*, *Harf u. a.* betont worden ist.

Die genauen Schilderungen frühzeitiger rein medialer und subintimaler Affektion der befallenen Gefäße fand sich nun neuerdings in einem von mir schon vor Jahren obduzierten Fall bestätigt, den ich in meiner frühen Assistentenzeit verkannt hatte. Einige Dutzend mikroskopischer Präparate dieser Beobachtung hatte ich aufbewahrt mit der offengelassenen, mit Fragezeichen versehenen Bemerkung „Gefäßsyphilis“. Bei der Beschäftigung mit Fragen der Leberlues stieß ich vor einiger Zeit wieder auf jene Präparate und erkannte in ihnen ein prachtvolles Beispiel der *Kußmaul-Maierschen* nodösen Periarteriitis. Den Herren Professoren Dr. *Sittmann* und Dr. *H. Duerck* vom Krankenhaus München r. d. Isar verdanke ich die Zustellung der Krankengeschichte und des seinerzeit von mir erhobenen Leichenöffnungsberichtes, sowie die Erlaubnis, mich dieser Dokumente hier zu bedienen, wofür ich ihnen sehr verbunden bin.

Krankengeschichte.

Der 14jährige Knabe Johann Schreiner, dessen Eltern und 6 Geschwister gesund waren, während 4 andere Geschwister früh verstarben, hatte von Kinderkrankheiten nur Masern durchgemacht. Jedoch litt er alljährlich ein bis zweimal an Mandelentzündung. Am 29. III. 1912 merkte er wiederum schmerzhafte Schluckbeschwerden, welche unter Gurgelungen zurückgingen. Etwa am 5. IV. 1912 stellten sich mehr und mehr zunehmende Kreuzschmerzen ein; da er zugleich

alles erbrechen mußte, begab er sich in ärztliche Behandlung. Mitte April stellten sich Schwellungen der Haut ein, auch nahmen die Kreuzschmerzen zu.

Am 22. IV. 1912 Eintritt ins Krankenhaus mit der Klage eines stechenden Gefühls in beiden Nierengegenden. Zugleich starkes Durstgefühl.

Der ärztliche Befund benennt: Blasses, gedunenes Gesicht, Ödeme der Augenlider, aber auch sonst am Körper. Bei Bewegungen wird der Kranke leicht kurzatmig. Große, sich berührende Tonsillen. Puls auffallend groß, gespannt, rund 100 Schläge in der Minute. Temperatur leicht erhöht. Blutdruck 150—165 mm Hg. Im Urin hoher Eiweißgehalt. Im Bodensatz dicke und feine hyaline und grob granulierte Zylinder, wenig Leukocyten, viele Erythrocyten. Hämoglobin 35%. Im Blut ungefähr 22 000 Leukocyten. Herz- und Lungengrenzen gewöhnlich. 2. Herzton akzentuiert. Über den Lungen leichte bronchitische Geräusche. Leib tympanitisch aufgetrieben, seine gewöhnliche Form verstrichen, namentlich der Nabel. Fluktuation nicht erweisbar; bei Seitenlage über den tiefsten Stellen Dämpfung, welche bei Lagewechsel verschwindet. Milz nicht vergrößert. An den Gliedmaßen deutliche, blasse Ödeme. Auf Grund dieser Wahrnehmung und der Harnuntersuchung wurde eine sog. *Nephritis parenchymatosa acuta post anginam* von dem behandelnden Arzt in Erwägung gezogen.

Der Krankheitsverlauf war wechselnd. Erst gingen unter heißen Packungen die Ödeme zurück. Die Kurzatmigkeit wurde besser. Am 7. V. 1912 wurde über der linken Herzhälfte ein leises systolisches Geräusch festgestellt. Blutaussaat ergab kein Keimwachstum. Am 7. V. 1912 Besserung des allgemeinen Befindens, wesentlicher Rückgang aller Ödeme. Herz nach links und rechts etwas verbreitert. Lautes systolisches Geräusch im 2. linken Intercostalraum. Linke Tonsille neuerdings angeschwollen. Gaumenbogen etwas vorgewölbt, leicht gerötet, in seiner Mitte eine eiterentleerende Fistel. Einschnitt in den linken Gaumenbogen, Erweiterung mit der Kornzange, Einführung eines Jodoformgazestreifens. In dem entleerten dickrahmigen Eiter fanden sich schlecht färbbare Streptokokken. Am 11. V. 1912 wurde der rechte Gaumenbogen incidiert. Dabei entleerte sich spärlicher Eiter. Am 15. V. 1912 war der Kranke entfiebert, während bisher eine unregelmäßige Temperaturerhöhung bestanden hatte, welche nur dann und wann die Höhe von 38° überschritten hatte. Das Herz war beiderseits deutlich verbreitert und arbeitete im Galopp rhythmus. Es zeigten sich wieder Ödeme, welche in der nächsten Woche zunahmen. Hämoglobin 25%; Blutleukocytose von 19 000. Eiweiß im Urin zurückgegangen bis auf 1,8%. Am 22. V. 1912 klagte der Knabe über verschwommenes Sehen. Tags darauf traten wiederholte urämische Krampfanfälle auf. Bewußtlosigkeit, Blausucht, Koma. Tod im Anfall nach einer Gesamtkrankheitsdauer von 7 Wochen.

Mit der Krankheitsbezeichnung: „Mandibulärabscess beiderseits, septische bzw. parenchymatöse und hämorrhagische, subakute Nephritis, Urämie; Endokarditis, Dilatatio cordis, Hydroperikard, Ascites, Ödeme“ wurde uns die Leiche übergeben.

Die Leichenöffnung ergab folgende pathol.-anatomische Diagnose auf Grund des makroskopischen Befundes:

Dilatation beider Herzäste und Hypertrophie des linken Herzventrikels. Ödematöse Stauungslungen. Mäßige Stauungsleber. Geringe Hydrops ascites. Hydrops pericardii. Hydrothorax. Hirnödem. Anasarka.

Subchronische Parenchymdegeneration beider Nieren (gefleckte Nieren) mit beginnender Schrumpfung.

Hypertrophie beider Gaumenmandeln mit Eiterpflöpfen und weiten Lacunen; Vergrößerung aller Lymphapparate des Halses, Mittelfells, Retroperitoneums und der Milz. Schwund des Thymus. Mäßiger Milztumor (14 auf 7 cm).

Hochgradige Anämie.

Aus dem *Protokoll* sei nur mitgeteilt, was über die Niere und die Leber niedergelegt wurde:

„Nebennieren und Nieren sind in einer sehr subkulanten Fettkapsel eingebettet. Nebennieren ohne ungewöhnlichen Befund. Faserkapsel der Nieren leicht abzuziehen. Nierenoberfläche etwas uneben, bunt gefärbt, insofern wachsartig hellere Partien mit dunkleren, spritzerförmigen, blutig gefärbten abwechseln. Auf dem Durchschnitt dasselbe Bild. Die Gewebszeichnung nicht sehr deutlich, da im Rindenbereich und im Bereich der *Bertinischen* Säulen sich ziemlich viele wachsartige, fleckige Einlagerungen finden. Das Hilusfett ist etwas gewuchert, saftig, die Nierenbecken sind leer, ihre Schleimhaut ist blaß, ebenso die der Harnleiter und der Blase . . .“

„Leberüberzug glatt und glänzend, auf dem Durchschnitt ist die Leberzeichnung nicht sehr deutlich wahrnehmbar; jedoch erscheint das Organ äußerst fettig und blutreich. Das Bindegewebe um die Gefäße und die Gallenwege ist außerordentlich vermehrt. Die Konsistenz der Leber ist hell, ja derb; die Gallenblasenwand ist stark verdickt bis zur Stärke von 0,5 cm; zugleich ist sie sehr succulent, ödematos. Ihre Lichtung ist gegenüber der Wanddicke sehr gering und enthält nur einige Tropfen goldgelber Galle.“

Die *Wassermannsche* Reaktion am Leichenblutserum fiel negativ aus.

Die Nieren sind bedauerlicherweise einer mikroskopischen Durchuntersuchung nicht unterworfen worden. Wahrscheinlich würde ohne diese Unterlassung, die mir selbst zur Last fällt, die richtige Spur schon früher gefunden und die Nierenkrankheit genauer spezifiziert worden sein.

Dagegen habe ich die in so ungewöhnlichem Grad ödematöse Gallenblase an 2 Stellen, ohne sie vorher aus dem Leberbett zu lösen, zusammen mit dem benachbarten Lebergewebe in zahlreichen Schnitten untersucht, welche mit Hämatoxylin-Eosin, nach *van Gieson*, mit der *Weigertschen* Elasticafärbung und mit Methylenblaulösung behandelt worden waren, leider nicht auch mit einer Fibrindarstellungsmethode.

Die neuerdings vorgenommene Prüfung dieser Präparate ergab in der Gallenblasenwand und in den Gerüstgewebsdreiecken der Leber eine vielfach ausgeprägte, vollkommen diskontinuierliche Erkrankung der Arterienwand. Namentlich auf Längsschnitten ist diese verstreute umschriebene Affektion der Arterienwandung deutlich zu erkennen; sie ist vielfach als mantelartige, ebenso sehr aber als exzentrische knötchenartige Veränderung festzustellen.

Die befallenen Gefäße sind außerordentlich klein, nur mikroskopisch erkennbar; es handelt sich um Arteriolen, die trotz des ödemartigen Zustandes ihrer Außenwand im Gesamtdurchmesser von Adventitia zu Adventitia *einen* Millimeter meistens nicht erreichen. Es seien nun aus dem Vielerlei der Befunde die typischen Bilder aufgeführt.

Es fanden sich solche, welche eine starke leukocytäre Infiltration der Adventitia und Media bis in das subintimale Gebiet aufwiesen. Wie ein dichter Zellwall umlagerten die farblosen Blutzellen und da und dort Züge von Granu-

lationsgewebe die Lichtung. Solche Bilder waren selten. Gelegentlich war durch ein Ödem die subintimale Schicht stark auseinander gezerrt (Abb. 1).

Andere zeigten lockere, mehr häufchenartig angeordnete Herdchen und Züge von polymorphkernigen Leukocyten, welche um und in der ödematisch aufgelockerten Adventitia sich geltend machten. Den Eindruck eines Granulationsgewebes konnte man in selteneren Fällen am Rand stärker kalibriger Zweige der Arteria cystica erkennen, insofern aus der ödematischen Umgebung junge Capillaren in die konzentrischen Bindegewebsslagen der Adventitia eintraten. Sie waren von Leukocyten begleitet. Typisches Granulationsgewebe, das von außen in unverkennbarer Weise bis in die Media eingebrochen wäre, habe ich vermißt. Jedoch

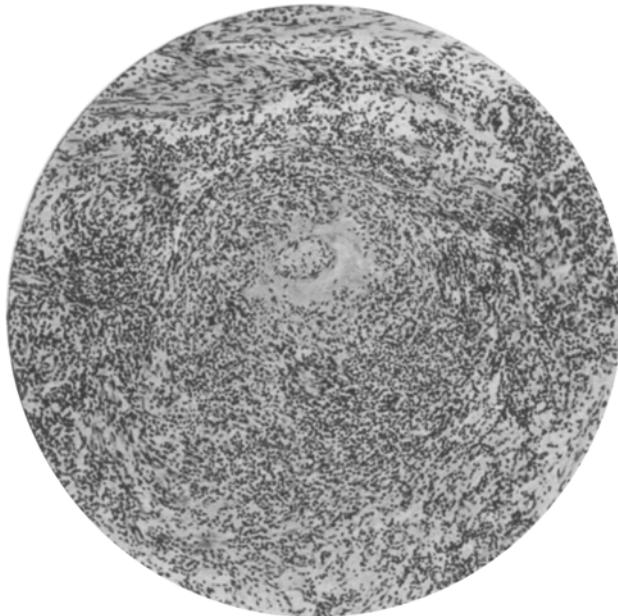


Abb. 1. Periarteritis eines kleinen Zweiges der Art. cystica. (Optik: Winkel 3 a; Oc. 3. — Gelbfilter.)

konnte man im Bereich der mittleren Arterienwandschicht nicht selten eingewanderte Leukocyten erkennen, ja selbst im subintimalen Bereich waren sie anzutreffen. Diese Zellen lagen alle nicht so dicht, daß man die Anordnung der Gefäßwand nicht hätte überblicken können (Abb. 2). Da fand sich nun verschieden mächtig, bald völlig ringförmig, bald nur als fleckiger Bogen im Bereich der Media und auch der subintimalen Gewebsschicht, manchmal büschelförmig nach außen in die Adventitia strahlend, eine recht gleichmäßige, scheinbar hyaline und strukturlose, bei starker Abblendung feinstkörnige oder fädig aussehende, unscharfe Zone, welche bald diesseits, bald jenseits, bald auch nur innerhalb der kräftig ausgebildeten elastischen Innenmembran gelegen war.

Bei Darstellung des elastischen Gewebes konnte man in solchen Fällen ganz merkwürdige Verhältnisse sehen. Angefangen von völlig erhaltener, in Wellenlinie verlaufender Elastica, innerhalb deren die strukturlose Zone gefunden wurde, bis zur zerklüfteten, zerrissenen und zerkrümelten Elastica, wenn die strukturlose Zone sich diesseits und jenseits dieser elastischen Membran befand, gab es alle

erdenkbaren Grade der Beeinträchtigung. Es konnte sein, daß ein halber Umfang der Gefäßwand sehr schön und vollständig ausgebildet war, während die andere Hälfte des subintimalen und Mediabereiches sozusagen aufging in solch einer strukturlosen Zone; an deren Grenze brach auch dann die Elastica plötzlich ab, war wie ausgelöscht. Ein Gefäßknötchen, das unmittelbar unter der bekanntlich elasticareichen Außenhülle der Leber gelegen war, zeigte solche Aufhellung und Auslöschung der elastischen Elemente auch dort, wo die ödematöse Adventitia an die Leberkapsel grenzte (Abb. 3).

Von besonderem Interesse mußte in den Fällen der subintimalen Lage jener strukturlosen, hyalin erscheinenden Zone die Intima sein. Sie wurde so gut wie regelmäßig als ein wohlerhaltener Endothelbelag ohne Blähung oder Quellung der zugehörigen Zellen erkannt, auch wenn sich die strukturlose Zone nur innerhalb des inneren elastischen Gewebsringes befand. Gelegentlich konnte man feine Fibrinfäden im Lumen solcher Gefäße

wahrnehmen, ohne daß die intimale Endothellage morphologisch als gestört zu erkennen gewesen wäre; immer handelte es sich in solchen Fällen um Arterien ganz besonders kleinen Kalibers. Manchmal war die Intima abgehoben und wie ein schlaffes Innenhäutchen um den Mittelpunkt der Gefäßlichtung faltig angeordnet. (Abb. 4). Die Farbe der strukturlosen, manchmal wolkig trüben, ring-, bogen- oder fleckförmigen Zone entsprach bei Eosin- und bei Pikrinfärbung nicht ganz der Tönung erhaltenener Blutzellen innerhalb der Gefäße; es war die strukturlose Zone vielfach nur etwas unreiner, manchmal auch etwas heller gefärbt. Ihre bräunlichrote Färbung im van-Gieson-Präparat ließ sehr schön die unscharfe, manchmal pinselförmige Aufsplitterung ihrer Randpartie nach außen erkennen, zwischen deren Strahlen sich gelegentlich Leukocyten einlagerten, ebenso wie einzelne Leukocyten in kleinen Spalten oder Rissen der strukturlosen Zone liegen konnten.

Die Einlagerung dieser eigenartigen Zone ließ in den befallenen Gefäßwandgebieten die dort ursprünglich vorhandenen Zellelemente im allgemeinen nicht mehr erkennen; jedoch konnte man manchmal sehr wohl wahrnehmen, daß die unmittelbar nach außen angrenzenden Gewebschichten wohl erhalten waren, ebenso wie die intimale Endothellage. So sah man gelegentlich die ringförmige wolkige Trübung recht deutlich gesondert innerhalb der äußeren Muskelemente der Media liegen (Abb. 5).

Ja, es gab Beispiele der intakten, nur ödematisch aufgelockerten Adventitia und Media, während der innerste Teil der medialen Gefäßhaut und die subintimale Zone, nicht aber die innerste Intima derartig wolkig getrübt waren und eine beeinträchtigte Elastica aufwiesen.

Eine andere Eigentümlichkeit mancher entzündlicher Knötchen war die auffällige Verdickung der Mediaschicht, und zwar vor allem des subintimalen

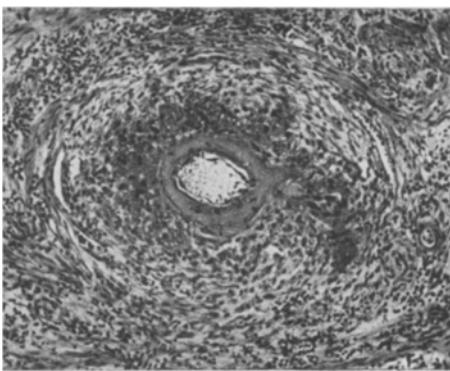


Abb. 2. Periarterit. nodosa der Gallenblasenwand. Koagulationsnekrose und Fibrinausschwitzung der inneren mediären und subintimalen Zone. Ödem der Adventitia. Leukocyten in allen Schichten. (Optik: Winkel 4 a; Ok. 3. — Grünfilter.)

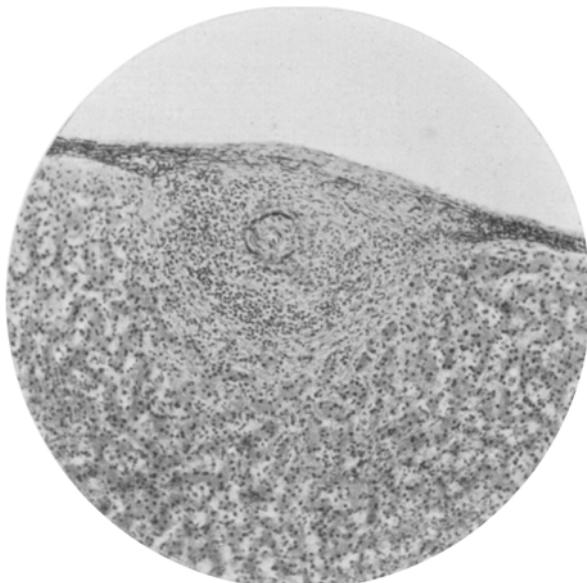


Abb. 3. Periarterit. nodosa der Leberkapsel. Zerstörung der Elastica der Gefäßwand und der Capsula hepatis im Bereich des adventitiellen Ödems. Produktiver Prozeß in der subintimalen Zone. Lumen fast völlig eingeengt. (Optik: Winkel 3 a; Ok. 4. — Gelbfilter.)

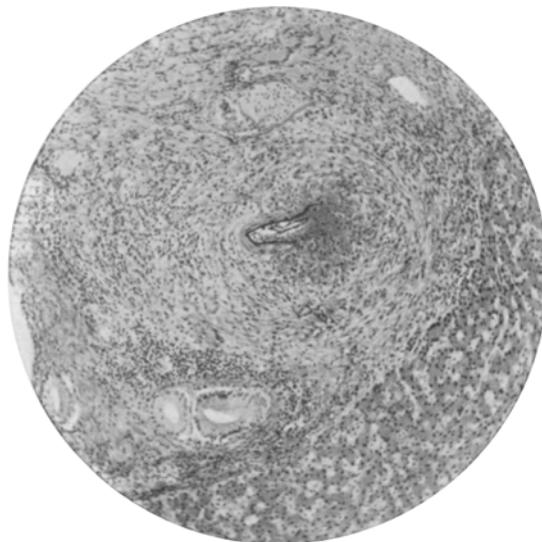


Abb. 4. Periarterit. nodosa eines Zweiges der Arteria hepatica. Exzentrische Koagulationsnekrose und Fibrinausschwitzung der Media. Ödem der Adventitia. Elasticafärbung. Mäßige leukocytäre Infiltration. (Optik: Winkel 3 a; Ok. 2. — Gelbfilter.)

Gebietes, durch zellige Bindegewebelemente. Innerhalb solcher Gewebsproliferationen, welche in kleinen und kleinsten Arterien das Lumen gewaltig einengten, sah man nur mehr fadenscheinige Reste des inneren elastischen Gewebsanteils, der relativ weit von der Lichtung abgedrängt war. Gelegentlich waren solche proliferative Erscheinungen mit ziemlich weit zentral gelegener Trübung subintimalen Gebiets vereint, wobei in der Gefäßlichtung abgeschuppte Endothelien und zusammengesinterte rote und weiße Blutzellen auffielen. Mehr oder weniger vereinzelte Leukocyten durchsetzten auch alle diese ungewöhnlichen Gefäßwandschichten (Abb. 6).

Auch kam es nicht selten vor, daß durch hochgradige Zellproliferation die Lichtung ganz verlegt war und auf dem Querschnitt statt eines Rohres eine geschlossene Scheibe erkannt wurde. An solchen Stellen ließen Adventitia und Media manchmal nur wenig entzündlich exsudative Zelleinstreuungen feststellen, wenn auch solche schon da und dort zu sehen waren. Dagegen konnte meist durch die Örtlichkeit der erkennbar geschädigten *Elastica interna* die kräftige Wucherung der medialen und subintimalen Bindegewebelemente bestimmt werden.

Durch den Vergleich aufeinanderfolgender Schnitte ergab sich, daß alle diese Erscheinungen stets nur auf kleinen Strecken ausgebildet waren. Auf die schwerst veränderten Gefäßwandabschnitte konnten fast unmittelbar gut erhaltene Abschnitte folgen. Die begleitenden Venen, in der Leber die Zweige der Pfortader, wie der Lebervene waren frei von entsprechenden Entzündungsscheinungen, was im Gegensatz zu *Walters* Fall steht, der sich gerade durch Beteiligung der Portalvenen am nodös entzündlichen Prozeß ausgezeichnet haben soll. Daß natürlich entzündliche Leukocyteninfiltrate der arteriellen Außenzonen gelegentlich auch die begleitenden Venen nach Art paravasaler

Entzündungsscheinungen umgeben oder etwas beeinträchtigten, ist selbstverständlich. Übrigens kann man — was ich jedoch nicht speziell *Walter* entgegenhalten möchte — sich manchmal irren; man ist geneigt, anzunehmen, eine stark infiltrierte Vene vor sich zu haben; indes ist es eine Arterie, deren

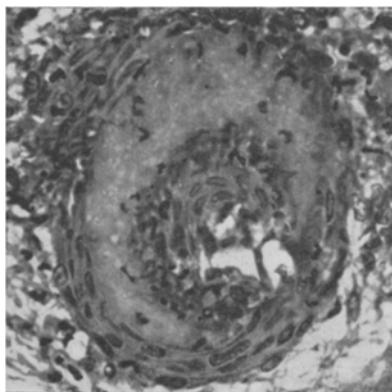


Abb. 5. (Überzeichnete Aufnahme, Periarteriitis nodosa eines sehr kleinen Arterienzweiges.) Die Koagulationsnekrose der Media läßt die äußeren Mediaelemente links völlig frei. Leukocyten in der Adventitia und Media bis zur subintimalen Zone. (Optik: Winkel 7 a; Ok. 3. — Grünfilter.)

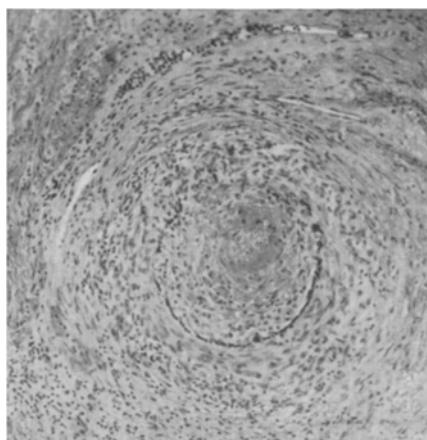


Abb. 6. Periarteriit. nodosa der Gallenblasenwand. Subintimale produktive Gewebswucherung Koagulationsnekrose des innersten Gefäßwandstreifens. Lichtung äußerst verengt. *Elastica* schwer beeinträchtigt. Ödem der Adventitia. Mäßige Leukocyteninfiltration. (Optik: Winkel 3 a; Ok. 3. — GelbfILTER.)

Elastica völlig dahinschwand; erst aus der Aufeinanderfolge mehrerer Schnitte wird die wahre Natur der Gefäße klar. Aussackungen der befallenen Arterien fehlten vollständig. Lokale Thrombosen mögen da und dort in der Bildung begriffen gewesen sein; die Fibrinfäden oder die im Gefäßlumen gesehene Zusammensinterung von Endothel, Fibrin und Blutzellen, die soeben erwähnt wurden, sprachen dafür.

Beurteilung: Es handelte sich also hier um eine Erkrankung der feinen Arterien, oft so geringen Kalibers, daß man trotz des entzündlichen Vorganges mit freien Augen die Gefäße nicht immer als Pünktchen erkannte. Alle 3 Schichten waren beteiligt, die Media am regelmäßigsten, die subintimale Zone nicht selten, und zwar als Sitz wolkiger strukturloser, trüber Veränderung, während das Endothel merkwürdig gut erhalten schien. Nie erwies sich die Adventitia allein beteiligt. Verschiedengradige Erscheinungen eines Krankheitsgeschehens am System der kleinen Arterien lagen vor. Neben mäßigen, anscheinend noch jungen Veränderungen fanden sich ältere, ja selbst frischnarbige Stellen. Die Gesamtheit der morphologischen Veränderungen bis zum narbenähnlichen Verschluß von Arterienabschnitten rechtfertigt die Feststellung, daß hier ein Fall vorlag, der pathologisch-anatomisch dem Bilde der *Kußmaul-Maier*-schen Krankheit entsprach, ein Fall, der durch Periarteriitis nodosa kleiner und kleinster Arterien wahrscheinlich nicht nur im Leber- und Gallenblasengebiet, sondern auch im Nieren- und Herzbereich ausgezeichnet gewesen sein dürfte.

Nun zu der *Auffassung der eigenartigen wolkig-trüben, ring- und fleckförmigen Erscheinungen im Wandbereich der befallenen Arterien!* Ich vermeid absichtlich, sie in der Befundbeschreibung kurzweg als Entartung oder als nekrotische Stellen zu bezeichnen. Konnte ich diese Stellen, da ja das Ausgangsmaterial nicht mehr vorhanden war, auch nicht weiterer färberischer Prüfung unterziehen, so möchte ich sie doch der von *Oberndorfer, Versé, Hart und Künne, Lemke und Fishberg* gemeldeten Erscheinung eines fibrinösen Exsudates und einer mit dieser Ausschwitzung Hand in Hand gehenden Alteration gleichachten, welche in ihrer Bedingtheit wahrscheinlich der rein exsudativ entzündlichen Erscheinung ganz knapp voranzustellen sein dürfte und sich außerhalb der endothelialen Intimaschicht, also in der Media, in anderen Fällen ganz vorzüglich im Grenzgebiet von Media und Adventitia abspielen mag. Es handelt sich um Vorgänge von Koagulationsnekrose und Fibrinausscheidung im Bereich der Media. Der vorliegende Fall zeigte, wie gesagt, den Anfang des degenerativen bzw. fibrinös-exsudativen Prozesses, nicht an der Adventitia-Media-Grenze, was z. B. gerade der unter meiner Aufsicht bearbeitete Fall *Guldners* so schön hatte erkennen lassen, dessen Präparate mir neuerdings wieder vorlagen. Aber im Fall *Guldners* waren durchschnittlich größere Gefäße befallen als in dem heute mitgeteilten; hier handelte es sich um kleinere, ja allerkleinste und feinste Arterien.

War nun auch die subintimale Ringschicht an diesen Prozessen lebhaftest beteiligt, so gewann man doch nicht den Eindruck, daß von der Intima, etwa von der Gefäßlichtung her, der ganze Prozeß ausgegangen wäre und sich wesentlich fortentwickelt hätte. *Innerhalb der Gefäßwand* nahe der Lichtung, aber außerhalb des Endothels, traten die Zonen der Koagulationsnekrose und fibrinösen Ausschwitzung auf; weiter außen im Bereich der Adventitia machte sich zuerst die zellige Infiltration mit Leukocyten geltend; jedoch möchte ich nicht behaupten, daß nicht etwa auch aus dem Lumen der befallenen Arterien Leukocyten in die Gefäßwand eintraten, doch läßt sich all das nicht exakt feststellen. Ein mächtiges Ödem der äußeren Wandschichten begleitete den ganzen Prozeß. Ferner konnten die produktiven Vorgänge an den erkrankten Gefäßen auch nicht etwa nur subintimal ersehen werden, wo sie allerdings am mächtigsten und eindringlichsten waren; sondern sie konnten in der ganzen Breite der Gefäßwand überall dort gelegentlich ersehen werden, wo in einem pathogenetisch früheren Abschnitt entzündliche Exsudatmengen fibrinöser oder zelliger Natur gewesen sein mögen, bzw. wo Granulationsgewebe zur Ausbildung gekommen war.

Zweifellos ist die Behauptung jener Autoren nicht irrig gewesen, welche für ihre Fälle von einer ersten degenerativen oder fibrinös exsudativen Erscheinung an der Grenze von Media und Adventitia sprachen. Irrig war nur die Verallgemeinerung dieser Erscheinung auf die Periarteriitis nodosa überhaupt, eine Verallgemeinerung, welche auf der mangelnden Übersicht über eine Mehrzahl von Fällen beruht haben mag. So kam ich selber damals zu der eingangs angeführten Anschauung, daß der entzündliche Prozeß der Periarteriitis adventitiell mediär einsetze. Das ist keine umfassende Feststellung gewesen. Richtiger ist es zu sagen: *daß die Histopathogenese der Periarteriitis nodosa ein komplizierter entzündlicher Prozeß ist, dessen zunächst durch fibrinös-exsudative Vorgänge gekennzeichnete Erscheinung in der wahrscheinlich primär toxisch geschädigten Zone der ganzen Media in die Augen springt, sei es an der Grenze der Adventitia, sei es an der innersten subintimalen Mediaschicht; dieser entzündliche Prozeß setzt sich fort in einer zelligen, leukocytären oder granulierenden Durchdringung der Gefäßwandschichten, besonders auch der Adventitia, bei gleichzeitigem Untergang eines Teiles der funktionstüchtigen muskulären und elastischen Mediaelemente. Dies ist der Höhepunkt der zu schwerem Ausdruck gelangten Periarteriitis nodosa. Bleiben die exsudativen Vorgänge geringgradig, können sehr bald und absolut überwiegend reparative produktive Prozesse, vor allem in den inneren Mediabezirken und in den subintimalen Zonen, eintreten, Vorgänge, welche aber ebenso sehr zur Verdickung der Adventitia und Verschwiebung der äußeren Mediazonen führen und den Narbenverschluß der befallenen Arterie bedingen können.*

Wesentlich ist wie für alles speziell pathologisch-anatomisch interessierende Entzündungsgeschehen an irgendwelchen Organen, daß nicht alle diese Phasen der Histogenese gleichwertig zum Ausdruck kommen müssen. Hier springt eine schwere Alteration mehr in die Augen (zu bemessen an der zerklüfteten Elastica!), dort verdeckt eine enorme Exsudation alles andere und scheint den Vorgang ganz zu beherrschen, dort endlich sind produktive Prozesse so sehr im Vordergrund, daß man gar nicht an eine nodöse Periarteriitis denken könnte, hätte man nicht im gleichen Organ Belege für den exsudativen Gefäßwandprozeß an anderen Stellen der Arterie und der Arteriolen.

Für die Beurteilung der nodösen Periarteriitis erhebt sich nun die Frage, warum in einem Fall mehr äußere, im anderen mehr innere Schichten der Media erkranken. Was wollen wir übrigens als Media ansprechen? Wenn man sich *Bonnet* anschließt, der auf Grund von entwicklungsgeschichtlichen Überlegungen als *Intima* lediglich das Endothelhäutchen bezeichnet, die feinfaserige Längsschicht, die Elastica interna, die muskuläre Schicht, die äußere Elastica aber als Media bzw. „*Accessoria*“ benennt (*Schaffer*), dann kann man ohne allen Zweifel als das Feld des hauptsächlichen, wesentlichen pathologischen Vorganges bei der *Kußmaul-Maierschen* Krankheit die Media bezeichnen. Nicht anders ist das Ergebnis der Überlegung wenn man die *Beudaschen* Angaben über den Bau der kleinen Schlagadern zugrunde legt; er schreibt im Gefäßkapitel des *Aschoffschen* Lehrbuches der pathologischen Anatomie: „Eine „*Intima*“ wird bei den jugendlichen Arterien ausschließlich vom Endothel gebildet, und fehlt . . ., sobald man das Endothel als eigene „primäre“ Membran abgliedert.“ Ob nun die äußere oder innere Mediaschicht besonders stark befallen hervortritt, das scheint in der Tat, wie im *Hart-Künnneschen* Falle zum Ausdruck gebracht wurde, von der Kalibergröße der erkrankten Arterienzweige abzuhängen. Es macht auch mir den Eindruck, als ob die größeren Arterien, deren Außenbezirke wohl noch capilläre *Vasa vasorum* haben, als Ort der ersten krankhaften Veränderung die Grenze von *Adventitia* und *Media* erkennen ließen. Das sind vorzüglich jene Fälle, deren periarteriitische Natur schon makroskopisch auffällt, bei denen Arterien von der Stärke der Kranzgefäß des Herzens, der Arkadenäste der *Mesentericae*, der primären Zweige der *Arteria hepatica*, der renalen, bogenförmigen Arterienstrecken betroffen sind. Dagegen blieben jene andere Vorkommnisse meist makroskopisch unerkannt, in denen die feineren Arterienzweige, jene an der Grenze des Arterien- und Arteriolenausmaßes stehenden Gefäß, erkrankten; sie scheinen sich durch eine starke Beteiligung der inneren Mediaschicht am Prozesse auszuzeichnen. Nun soll aber wohl bedacht werden, daß nicht eine Regel aufzustellen ist in dem Sinn, als ob hier nur immer größere, dort nur immer kleinere

Zweige erkranken würden. Bei gründlicher Prüfung wird man wohl immer kleine Ästchen beteiligt finden, wenn auch die sehr augenfälligen Veränderungen größerer Zweige das Bild beherrschen.

Aneurysmen können die Krankheit in vielfältiger Zahl komplizieren. Unser heutiger Fall beweist wiederum, wie so manche Beobachtung der Literatur, daß sie auch gänzlich fehlen können. *Deshalb* halte ich die Benennung Aneurysma multiplex als generelle Bezeichnung der durch periarteriitische Knötchen ausgezeichneten Krankheit nach wie vor für unrichtig. Wie *Walter* sagt, trifft diese Bezeichnung nur einen Teil der Fälle; ich glaube, es ist gut, sie nicht zu benützen, wenn man nicht von ihr als erklärender Nebenbezeichnung Gebrauch machen will lediglich für jene selteneren komplizierten Fälle, wie gerade *Walter* wieder einen beschrieb.

Durch *Hart* und *Künne*, vor allem durch *P. Spiro*, bis zu einem gewissen Grade auch von *Tschamer*, zuletzt von *Lemke* ist der mesarteriitische Prozeß der Periarteriitis in den Mittelpunkt der Betrachtung gerückt und mit Erscheinungen verglichen worden, welche *Wiesel* und *v. Wiesner* ganz allgemein bei Menschen mit Scharlach, Masern, Diphtherie, akuten eitrigen Prozessen, Endokarditis, Pyämie und an den Kranzarterien des Herzens festgestellt. Die Veränderungen bestanden in regressiven Vorgängen und wurden als Wandnekrosen bezeichnet, welche sekundäre Prozesse auslösten. Die Beschreibung von *Wiesel* läßt eine gewisse Analogie mit den anfänglichen Vorgängen der Periarteriitis nodosa zu, und ich könnte mir wohl vorstellen, daß bei Fortdauer der Noxe in der befallenen Gefäßwand oder heftiger Reaktionsbereitschaft des Kranken das Bild der vorwiegend exsudativ gekennzeichneten Periarteriitis nodosa sich aus einer *Wiesel*schen alterativen Mesarteriitis entwickeln würde. Wer, wie ich, die Periarteriitis nodosa nicht einheitlich bedingt hält, sondern als Ursache verschiedenartige infektiös-toxische Einflüsse für möglich ansieht, der kann sich *Spiros* Meinung anschließen und in der Periarteriitis nodosa nur einen besonders heftigen Reaktionszustand des Arteriensystems im Gefolge irgendeiner Infektion ersehen, nicht aber eine streng umrissene Erkrankung sui generis. Damit stimmen auch *Lemkes* kritische Ausführungen an Hand von Beobachtungen dreier verschiedener Fälle überein. *Ich schließe mich in Vervollständigung meiner früheren Ausführungen den Autoren an (Hart, Spiro, Lemke), welche in der Periarteriitis nodosa kein pathologisch einheitliches Krankheitsbild ersehen, mag auch die Folge der Reaktionen an der Gefäßwand in Form von alterativer, exsudativer und produktiver Erscheinung für alle Fälle — zwar graduell verschieden betont — so doch in mehr oder weniger großer Regelmäßigkeit vorhanden sein.*

Zum Schluß sei noch darauf hingewiesen, daß *Fahr* die Frage aufgeworfen hat, ob es nicht angezeigt sei — gerade in Hinsicht auf die

immerhin differenten histogenetischen Befunde mancher genau schüllernder Beobachter von Fällen der nodösen Periarteriitis —, eine Gruppe von verschiedenen Erkrankungen unter dem Gesichtswinkel vereint zu betrachten, daß sie alle — gleichgültig ob von der Intima, Media oder Adventitia ausgehend — durch primäre schwere alterative Schädigung der Wand kleiner Arterien auffallen und daß es bei ihnen durch Arteriitis und Arteriolitis bis zur Gefäßwandnekrose kommen kann. Er hat dies für die nichteitrige, durch Gefäßveränderung ausgezeichnete Polymyositis bejaht und als Ursache der fraglichen Erscheinung die Noxe des Gelenkrheumatismus ansprechen können.

Ob man in der Tat so weit gehen darf, wird erst noch zu untersuchen sein. Erkennt man *Fahr*s Standpunkt an, dann wird alles, was nur in diskontinuierlicher alterativer und reaktiver Form am System der kleinen Arterien, eventuell auch der Venen, auffällt, auch die durch bekannte Erreger bedingten Erscheinungen, hier anzureihen sein, also nicht nur die periarteriitischen Gelenkrheumatismusknötchen, sondern auch die Fleckfieberknötchen, die Arterionekrosen bei Meningokokkenmeningitis usw. Ich möchte einstweilen mich noch dafür aussprechen, jene Grenze nicht niederzureißen, welche in der verschiedenen Histopathogenese zu erkennen ist, d. h. im Ort des ersten Angriffspunktes der Schädlichkeit auf die Gefäßwand; man sondere nach wie vor die primären intimalen Gefäßerkrankungen von jenen Erscheinungen ab, welche sich primär außerhalb der intimalen Wandung abspielen und welche in eine größere Gruppe von mesarteriellen Gefäßerkrankungen nach Infektionen gehören mögen.

Die Klinik wird dieser Bevormundung der *Kußmaul-Maierschen* Krankheit wohl nicht allzu abwehrend gegenüberstehen, wenn sie alle die differenten Erscheinungsbilder bedenkt, welche jene mehr als 60, z. T. sehr gut beobachteten Fälle aufwiesen, die nach dem Tod als Periarteriitis nodosa bezeichnet werden konnten. Schon die Ausführungen *v. Schröters* ließen erkennen, obwohl der Autor dies nicht nackt ausgesprochen, daß ein einheitliches klinisches Bild einer derartigen Krankheit nicht existiert.

Diese Ausführungen wollen nicht etwa die Beobachtung *v. Hanns* übergehen. Allein die Befunde dieses Autors, welche ich nicht im mindesten bezweifle, welche man auch nicht überschätzen soll, stellen doch nur das Resultat einer entsprechenden Untersuchung bei einem Periarteriitisfalle vor. Diese Untersuchung und ihr Ergebnis beweist uns nur, daß eine übertragbare, im Blut vorhandene Noxe in jenem Falle vorgelegen. Die Noxe konnte aber weiterhin nicht geklärt werden. *Ein spezifischer Erreger wurde nicht gefunden.* In einem anderen Falle mag vielleicht eine andere Noxe das gleiche ausrichten können. Man warte

ab, ob sich hier nicht für viele Fälle der Schluß auf verschiedenartige Keime ermöglichen läßt, deren Gifte an den Gefäßwänden angreifen und analoge Bilder beim Versuchstier zu erzeugen vermögen. So fand man ja auch bei einer Prüfung der Periarteriitisfälle auf die jeweilige vorangehende Grundkrankheit Angina, Gonorrhöe, Lues, Scharlach, Typhus, Diphtherie, Rose, Gelenkrheumatismus und Nephritis angegeben, also recht verschiedene Krankheitstypen. Das spricht entschieden gegen einen einzigartigen Erreger. Ob die knötchenförmige Reaktion an den Gefäßen solcher Fälle eine entzündliche Erscheinungsform infolge bestimmter Immunitätslage darstellt, darüber läßt sich mehr als Hypothetisches nicht aussagen.

Im Zusammenhang mit der vielfachen Ätiologie nodöser Periarteriitis mag es übrigens noch erwähnenswert sein, daß der oben in seinen klinischen Einzelheiten geschilderte Fall des 14jährigen Knaben sich an Angina und eine akute bis subakute Nierenreizung anschloß, daß ferner die anginöse Erkrankung als durch Streptokokken bedingt erkannt worden ist. Leider ist in Verkennung der ganzen Angelegenheit dieses Keimmaterial nicht zum Tierversuch benutzt worden. In den Schnittpräparaten von Leber und Gallenblase sind Keime nicht aufgefallen.

Literaturverzeichnis.

(Soweit hier nicht angegeben, zu ersehen bei *Gg. B. Gruber*, sodann bei *Lemke*.)

- Fahr*, Zur Frage der Polymyositis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **130**, 1. 1921. — *Fishberg*, Zur Kenntnis der Periarteriitis nodosa. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **240**, 483. 1923. — *Gruber, Gg. B.*, Über die Pathologie der Periarteriitis nodosa. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. **9**, 45. 1917. — *Lemke*, Ein Beitrag zur Frage der Periarteriitis nodosa. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **240**, 30. 1922. — *Schaffer*, Vorlesungen über Histologie und Histogenese. Leipzig 1920, S. 263 (I. Aufl.). — *Walter*, Beitrag zur Histopathogenese der Periarteriitis nodosa. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **25**, 305. 1921.