

(Aus der Pathologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Stettin
[Prosektor: Dr. Oskar Meyer].)

Ein weiterer Beitrag zur Frage der Periarteriitis nodosa (ein intra vitam diagnostizierter Fall mit Überimpfungsversuchen auf Meerschweinchen).

Von

Assistenzarzt Dr. Rudolf Lemke.

(Eingegangen am 28. April 1923.)

Im folgenden soll die pathologische Seite eines Falles von intra vitam diagnostizierter Periarteriitis nodosa dargestellt werden. Es handelt sich um die auf der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses zu Stettin zur Zeit noch in Behandlung befindliche 60jährige Patientin W. K., deren klinische Daten ausführlich von *Kopp*¹⁾ in der Dtsch. med. Wochenschr. veröffentlicht werden.

Im Unterhautzellgewebe der Extremitäten dieser Patientin zeigten sich zahlreiche, etwa reiskorngroße Knötchen, von denen drei exstirpiert und zur Untersuchung und Bestätigung der Diagnose der Pathologischen Abteilung übersandt wurden.

Zwei der Gewebsstückchen wurden in Paraffin eingebettet, in Serien geschnitten und mit Hämalaun-Eosin, van Gieson-Hämatoxylin und Thionin gefärbt. Zur Darstellung von elastischen Fasern und von Fibrinfäden wurden die betreffenden *Weigertschen* Färbungen angewendet.

Diejenigen Schnitte, die etwa durch die Mitte des Gewebsstückchens gelegt sind, lassen einen, der fühlbaren Knötchenbildung entsprechenden, in lockeren Binde- und Fettgewebe gelegenen Herd erkennen, der, wie aus der kreisförmigen Gestaltung und aus erhaltenen Resten der Membrana elastica interna hervorgeht, aus einer ursprünglichen Arterie kleinen Kalibers entstanden ist.

Wenn auch bei weitem der Hauptanteil des ganzen Gebildes sich aus Granulationsgewebe zusammensetzt, so lassen sich doch bei genauer Untersuchung aus den wenigen erhaltenen Kreisabschnitten der elastischen Innenmembran noch verlässliche Abgrenzungen der ursprünglichen Schichten der Arterienwand auch in ihrer jetzigen schwer veränderten Form gewinnen. Die stärkste Umwandlung gegenüber der Norm zeigt die Intima. Breite Züge ziemlich großer rundlicher Zellen mit deutlichem Protoplasmasaum sowie ausgereifter spindeliger Elemente, die feine kollagene Fäserchen zwischen sich fassen, nehmen die Bezirke innerhalb der elastischen Grenzlamelle ein. Sehr zahlreiche Leukocyten und auch einzelne

¹⁾ *Kopp*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923.

kleine Rundzellen breiten sich dazwischen aus, und feinste Gefäßneubildungen vervollständigen das Bild. Dieses Wucherungsgewebe nimmt den bei weitem größten Teil der ursprünglichen Gefäßlichtung ein und läßt nur einen winzigen im Zentrum gelegenen Bezirk frei. Aber auch dieser ist nicht mehr durchgängig, sondern durch einen bereits die Anfänge einer Organisation zeigenden Thrombus verschlossen.

Die ursprüngliche Media ist nur noch entsprechend den Stellen der erhaltenen Reste der Elastica kenntlich. Es finden sich außerhalb dieser einzelne konzentrisch gelagerte Muskelfaserschichten, deren Kerne zwar einzelne Zerfallserscheinungen aufweisen, die auch stellenweise ödematos aufgequollen sind, die aber voll ausgeprägte Nekrosen nicht erkennen lassen. Solche von alterativen Prozessen zwar nicht freien, in ihrer einstigen Form aber doch noch kenntlichen Kreisabschnitte der Media beschränken sich auf kleinste Bezirke und werden im übrigen durch breite Züge eines äußerst zellreichen, vorzugsweise aus Leukocyten bestehenden Granulationsgewebes ersetzt, das sich von der Intimawucherung bis auf die äußeren Teile der ursprünglichen Arterienwand hinüber spannt und zu einer vollständigen Zerstörung der Media geführt hat.

Das Aussehen der Adventitia entspricht im ganzen dem der Media. Wo letztere noch erkennbar ist, dort sind auch noch entsprechende Schichten der Adventitia zu sehen, in denen sich zwar mäßig starke Leukocyteninfiltrate finden, aber keine irgendwie nennenswerte Wucherungsvorgänge. In den Abschnitten aber, wo das erwähnte entzündliche Granulationsgewebe die Arterienwand durchbricht, geht auch die ursprüngliche Adventitia ganz wie die Media in diesem auf. Der Leukocytenwall greift nicht über die äußeren Schichten der einstigen Arterienwand hinaus, sondern setzt sich entsprechend diesen Stellen scharf gegen die Umgebung ab. *Es fehlt also jede stärkere periadventitiale Infiltration.* Die äußeren Lagen des Granulationsgewebes bilden vielmehr mit den noch erhaltenen und kenntlichen Adventitiaschichten eine regelmäßige, keinerlei stärkere Ausbuchungen aufweisende Kreisform. In der Umgebung dieses Granulationsknötchens finden sich von diesem unabhängige und räumlich getrennte feine pericapilläre Leuko- und Lymphocyteninfiltrate.

Verfolgt man nun diese der Mitte der Serie entsprechenden Bilder nach beiden Seiten hin weiter, so zeigen sich beim Innehalten der einen Richtung die genannten pathologischen Prozesse ihrer Art nach unverändert weiter, nur nehmen sie zweifellos noch stärkere Grade an, so daß man sehr bald Bilder zu Gesicht bekommt, die eine vollkommene Obliteration des Lumens durch die Intimawucherung erkennen lassen, ohne daß sich noch wie in den vorher beschriebenen Schnitten irgendwelche Andeutungen einer ursprünglichen Lichtung finden. Und auch die Zerstörungen der übrigen Gefäßwandabschnitte sind hier viel weitgehendere geworden. Nur ganz vereinzelt sind noch Reste der einstigen Wandschichten kenntlich. Bei weiterem Verfolg der Schnittbilder in dieser Richtung ändert sich ihr Charakter nicht mehr, und die Serie bricht schließlich in diesem Stadium der Veränderungen ab.

Anders ist das Aussehen der Serienbilder, die sich nach der anderen Seite der erst beschriebenen Knötchenmitte entfernen. Hier nimmt nämlich von Schnitt zu Schnitt die Stärke der pathologischen Veränderungen ab. Und besonders deutlich wird das Abflauen des Prozesses dort, wo bei einer Teilung der Arterie sich die krankhaften Veränderungen auf die beiden Äste zwar noch mit erstrecken, aber gegenüber den erst beschriebenen Befunden so winzig werden, daß von einer vollständigen Wandzerstörung gar keine Rede mehr sein kann. In solchen Abschnitten sind alle Schichten der Arterienwand deutlich kenntlich, und es findet sich ein durchgängiges Lumen. *Am stärksten verändert aber zeigt sich auch hier*

wieder die *Intima*, die mit ihren starken leukocytär durchsetzten Wucherungsbildungen durchaus beherrschend in dem pathologischen Prozeß hervortritt. In ausgezeichneter Weise lassen die Bilder dieser weniger fortgeschrittenen Stadien auch die Beteiligung der *Media* erkennen. Große, die inneren Lagen einnehmende Kreisabschnitte der *Muskularis* sind hyalin-nekrotisch umgewandelt. Es finden sich hier auch Fibrin niederschläge, ohne daß aber die nekrotischen Abschnitte in ihrer Gesamtheit etwa durch solche Fibrinmassen eingenommen würden. Es zeigen sich vielmehr einzelne Fäserchen netzförmig zwischen diesen Zerfallsbezirken der *Media* ausgebreitet, in besonders ausgeprägter Weise an den Grenzabschnitten gegen die *Intima*. Die äußeren Schichten sind demgegenüber fast völlig erhalten. Nur in ganz vereinzelten Bezirken stößt die Nekrose etwas weiter nach außen gegen die *Adventitia* vor. Diesen Abschnitten entspricht eine starke leukocytäre Infiltration, die von der *Adventitia* her gegen die abgestorbenen Herde der *Media* vordringt. Aber auch von der *Intima* her werden die Nekrosen der *Muskularis* durch einen mehr oder weniger starken Leukocytenwall umrandet. Entsprechend diesen Befunden weist auch die *Membrana elastica interna* Schädigungen auf, die an einzelnen Stellen bis zum krümeligen Zerfall fortschreiten. Die Veränderungen der *Adventitia* endlich beschränken sich hier auf zellige Infiltrate, die den sich innen abspielenden krankhaften Vorgängen lokal durchaus entsprechen und die nirgends hochgradige Formen annehmen. Insonderheit fehlen, wie schon vorher erwähnt, auch hier stärkere periadventituelle Leukocyteninfiltrationen. Wiederum aber sind in der näheren Umgebung dieser Gefäße, aber ohne unmittelbaren Zusammenhang mit ihnen, pericapilläre Rundzellenansammlungen festzustellen.

In den weiteren Stufen dieser Serie werden die Veränderungen immer winziger und gewinnen einen immer herdförmigeren Charakter, der besonders an den Zerfallsprozessen der *Media* gut in Erscheinung tritt. Entsprechend solchen lokalen Nekrosen finden sich auch noch *Intimaproliferationen* und adventituelle Infiltrate, aber weit geringfügiger als vorher. Schließlich sind an den eigentlichen Arterienwandschichten keine krankhaften Befunde mehr zu erheben, und nur einzelne Leukocytenansammlungen in den periadventitellen Lymphscheiden und in der Umgebung der Capillaren in der Nachbarschaft der beteiligten Arterien deuten noch darauf hin, daß in diesen Schnittbildern der Auftakt zu den schwersten eben beschriebenen entzündlichen Vorgängen sichtbar wird.

Die Serienuntersuchung des zweiten Knötchens zeigte Veränderungen, die sich in den weniger betroffenen Abschnitten wiederum durch eine sich vorwiegend in den inneren Schichten der *Media* lokalisierte Nekrose, weiter durch entsprechende relativ sehr starke Wucherungsvorgänge der *Intima* und durch Leukocytenansammlungen in der *Adventitia* und den äußeren Schichten der *Media* charakterisierten, und die in den fortgeschrittenen Stadien dieselbe fast vollständige Umwandlung des Arterienrohres in ein Granulationsgewebe darboten, wie es oben genau beschrieben. Wiederum war auffallend das Vorherrschen der *Intimawucherungen* gegenüber den verhältnismäßig nicht starken adventituellen Infiltrationen. Stärkere periadventituelle Leukocytenringe fehlten diesem Knötchen ebenso wie dem erst beschriebenen.

Es kann nach diesem Befunde keinem Zweifel unterliegen, daß die klinische Diagnose einer *Periarteriitis nodosa* durch die histologische Untersuchung ihre Bestätigung fand. So charakteristisch diese Veränderungen nun auch für eine nekrotisierende Arterienwandentzündung, der nach dem Vorschlage *Fahr*s die *P. n.* zugerechnet werden sollte, sind, so stellen sie doch im Rahmen der gewohnten Bilder dieser Er-

krankung insofern etwas besonderes dar, als *die auffallend starke proliferative Beteiligung der Intima gegenüber den relativ geringen exsudativen adventitiellen und periadventitiellen Prozessen nicht ganz gewöhnlich ist*. Es dürfte sich dies wohl dadurch erklären, daß die Media an der Grenze gegen die Intima in erster Linie erkrankte und dadurch die starke reaktive Wucherung der Intima auslöste. Wenn es auch selbstverständlich nicht angängig ist, an Hand zweier solcher Knötchen allein die Histiopathogenese eines so ausgebreiteten Falles von P. n., wie der unsrige ihn darstellt, absolut sicher erklären zu wollen, so gestattet die Serienuntersuchung der Knötchen doch wenigstens eine einigermaßen sichere Abgrenzung der krankhaften Vorgänge in den beteiligten kleinen Arterien selbst.

In diesen spielten sich offenbar die schwersten Veränderungen dort ab, wo in den Schnittbildern die fast völlige Umwandlung des Arterienrohres in ein entzündliches Granulationsgewebe hervortritt. Diese auf das intensivste geschädigten und infolgedessen sehr weitgehend zerstörten Gefäßbezirke lassen natürlich eine Abgrenzung der Reihenfolge des Ablaufes der pathologischen Geschehnisse nicht mehr zu. In der weiteren Nachbarschaft aber sehen wir gleichsam als periphere Ausstrahlungen jener schwersten Schädigung an einzelnen Schichten der Arterienwände Veränderungen hervortreten, die eine ziemlich genaue Rekonstruktion des ganzen krankhaften Vorganges gestatten.

Wir sehen in den entferntesten Ausstrahlungen die Media immer in ihren innersten Lagen durch Zerfallsprozesse geschädigt und sehen gleichzeitig Alterationen der Elastica interna und Wucherungsvorgänge der Intima. Die sich in den äußeren Gefäßwandabschnitten zeigenden geringen leukocytären Infiltrationen spielen gegenüber diesen Erscheinungen am inneren Arterienrohr nur eine untergeordnete Rolle. Schädigungen der Media und Wucherungsvorgänge der Intima sind gleicherweise und in ihrer Stärke abhängig voneinander zu beobachten. Es gelingt nirgends, eine Veränderung der einen Schicht vor der anderen nachzuweisen. Offenbar hat auf jeden alterativen Vorgang in der Media die Intima sogleich mit Proliferation reagiert.

Wir dürfen also wohl auf Grund dieser Befunde den Beginn der Erkrankung an unseren Arterien in die inneren Schichten der Media verlegen; und dann erklären sich auch leicht die etwas ungewöhnlichen Bilder der stärkeren Verschiebung der sekundären krankhaften Vorgänge nach der Seite der Intima hin. Die Intimaproliferationen waren eben infolge direkter Nachbarschaft der Nekroseherdchen der Media schon relativ weit vorgeschritten, bevor das Weitergehen der regressiven Prozesse in der Muscularis auch die äußeren Schichten ergriff, und damit ein stärkerer Anreiz zum leukocytären Vordringen gegen dieselben gegeben wurde. Häufiger pflegt bei den Befunden der P. n. der Beginn

der Zerfallsprozesse in der Media gerade umgekehrt in ihren äußeren Abschnitten beobachtet zu werden, und damit erhält man zwangslässig die Erklärung dafür, daß zumeist die adventitielle Infiltration, der sich noch ein überaus starker periadventitieller Rundzellenring beizugesellen pflegt, gegenüber den Intimareaktionen stärker hervortritt. Ganz ähnliche Befunde hat übrigens bezüglich der Lokalisation des ersten Beginnes der Erkrankung in jüngster Zeit auch *Fishberg*¹⁾ erhoben. Die Art dieser initialen Prozesse werden von ihm allerdings anders beurteilt als es unserer in *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* niedergelegten Ansicht über die Pathogenese der P. n.²⁾ entspricht. Denn *Fishberg* legt auf die alterativ-nekrotische Mitbeteiligung der Media keinen Wert, betont vielmehr, keine Nekrosen gesehen zu haben und hält demgemäß eine nur quantitative Unterscheidung der P. n. von den *Wiesner-Wieselschen* Arterienveränderungen, der *Spiro* das Wort redete und für die auch wir eintraten, für höchst zweifelhaft. Da wir auf Grund eigener Untersuchungen, wie aus unserer jüngst in *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* erschienenen Arbeit über „Arterienveränderungen bei Infektionskrankheiten“³⁾ hervorgeht, zu der Ansicht kamen, daß die *Wieselschen* Befunde von mehr oder weniger schweren Mediaschädigungen bei Infektionen nicht verallgemeinert werden dürfen, und daß nach unseren Beobachtungen diese Veränderungen, soweit sie überhaupt auftreten, doch keineswegs durchweg alterativen Entzündungen zuzurechnen sind, *so ist nach unserer jetzigen Auffassung in der Tat eine Einschränkung bezüglich der Einreihung sog. Wieselscher Befunde in die Klasse der P.-n.-Veränderungen durchaus am Platze. Aber nicht deshalb, weil der P. n. die nekrotischen Zerfallsvorgänge der Media fehlen, sondern weil sie bei den Wieselschen Veränderungen nach unseren Beobachtungen vermißt werden.* Wir müssen entgegen der Ansicht *Fishbergs* durchaus an der Auffassung festhalten, daß die alterativ-nekrotischen Prozesse der *Muscularis* eine Hauptrolle in der Histio-Pathogenese der P. n. spielen, und daß es nicht angeht, sie auf Grund eines einzigen Falles, dem so gut wie sämtliche anderen Beobachtungen entgegenstehen, nunmehr einfach vernachlässigen zu wollen. Die Fibrinausscheidungen, die *Fishberg* in den Bezirken der hyalin-homogenen Mediaringe sah, und deren Vorhandensein neben den zugrunde gegangenen Mediaschichten auch wir bestätigen konnten, beweisen doch nur, daß es sich bei den in der *Muscularis* abspielenden Prozessen nicht um rein regressive Vorgänge handelt, sondern daß sich ihnen auch exsudative Veränderungen zugesellen und daß eben gerade dadurch die Auffassung dieser Vorgänge als die alterativ-nekrotischer *Entzündungen* erst ihre volle Berech-

¹⁾ *Fishberg*, *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **240**, Heft 3.

²⁾ *Lemke*, *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **240**, Heft 1/2.

³⁾ *Lemke*, *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **243**, Heft 1.

tigung erhält. Und wenn auch *Fishberg* keine Nekrosen in der Media zu sehen bekam, so gestattet eine solche Beobachtung doch in keiner Weise eine Verallgemeinerung. Mit Recht hob auf der diesjährigen Pathologentagung in Göttingen *Versé* in der Diskussion zu dem *Gruber*-schen Vortrag über die *Histo-Pathogenese* der *P. n.* hervor, daß sich dieselbe nicht ohne weiteres schematisieren lasse, weil es eben durchaus denkbar sei, daß die den Prozeß auslösenden Noxen auch einmal andere Wandabschnitte als gerade die Media in erster Linie trafen und dadurch dann einen etwas anderen Ablauf des ganzen pathologischen Geschehens bedingten: So wertvoll solche abweichenden Befunde auch sind, sie dürfen doch nur als besondere Fälle im Rahmen der *P. n.* gewertet werden, nicht aber als Grundlagen einer ganz neuen Anschauungsweise, die mit den vorangegangenen Beobachtungen einfach bricht. Nur aus der Summe der kasuistischen Beiträge kann doch schließlich ein im allgemeinen gültiges Gesetz für den Ablauf dieser komplizierten Erkrankung gewonnen werden; und diese nötigt, für die meisten Fälle an dem *Charakter der Krankheit als der einer nekrotisierenden Panarteriitis*, die mit Zerfallsprozessen in der Media beginnt, festzuhalten. Der Unterschied in den Beobachtungen des Beginnes der Erkrankung, einmal in den innersten Lagen der Media, dann wieder in den äußeren Teilen derselben, ist nach *Gruber* gemäß seinen Ausführungen auf der genannten Tagung durch die verschiedenen Kaliber der Arterien bedingt. Wir sahen, wie oben beschrieben, in unserem jetzigen Fall bei Arterien kleinsten Durchmessers die innersten Schichten der Media zuerst erkrankt und können somit eine gleichartige Beobachtung *Grubers*, die die Unterlage seiner Ausführungen bildete, für diesen Fall bestätigen. Unsere früheren Publikationen lassen jedoch eine genaue Stellungnahme zu dieser Ansicht nicht zu, da eine einwandfreie Lokalisation der ersten Anfänge der krankhaften Prozesse sich nur vereinzelt feststellen ließ. Es handelte sich dann um kleinste Arterien, deren Media zwar vor den anderen Schichten erkrankt war, in der sich aber die regressiven Vorgänge zu diffus ausgebreitet hatten, um bei dem geringen Umfange der Media noch genauere sichere Abgrenzungen zuzulassen.

Schließen wir uns also bezüglich der Auffassung der *Histo-Pathogenese* der *P. n.* nicht ganz den Ausführungen *Fishbergs* an, so geben wir ihm gemäß unserem früher vertretenen Standpunkt vollkommen darin recht, daß er hinsichtlich der *Frage der Ätiologie*, die von manchen der jüngsten Autoren auf Grund der *v. Hannschen*¹⁾ Überimpfungsversuche als im spezifischen Sinne gelöst betrachtet wird, wieder einen zurückhaltenden Standpunkt einnimmt und erst einmal eine Nachprüfung dieser Versuche verlangt. Eine solche ist in der Tat um so notwendiger, als von manchen Stellen die *v. Hannschen* Versuche ohne jede

¹⁾ *v. Hann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 227, Heft 1.

Kritik in fast noch weitgehenderer Weise im Sinne einer Übertragbarkeit der P. n. gedeutet wurden, als von dem Autor selbst. So schreibt jüngst *Loewenberg*¹⁾ in einer Zeitschrift für praktische Medizin, daß es *v. Hanns* gelang, die Erkrankung von Menschen auf Tiere zu übertragen. Und auch *Mertens*²⁾ sagt in seiner Arbeit, daß wir nach den interessanten Ausführungen *v. Hanns* wüßten, daß die P. n. eine überimpfbarer Erkrankung sei. Vor solchen übereilten Schlußfolgerungen muß dringend gewarnt werden.

Ich hatte mich schon seinerzeit bemüht, auf Grund der Ausführungen und Beschreibungen *v. Hanns* darauf hinzuweisen, daß doch zwischen den Meerschweinchenbefunden dieses Autors und den Veränderungen, wie sie uns bei echter P. n. zu Gesicht kommen, ein so weitgehender Unterschied bestünde, daß von einer auch nur annähernden Identität beider Prozesse nicht gut gesprochen werden könne. Als einen besonders günstigen Umstand muß ich es daher auffassen, daß mir dieser jetzige *intra vitam* diagnostizierte Fall Gelegenheit gab, mich nun auch noch auf Grund eigener diesbezüglicher Tierschäfte mit den durch *v. Hanns* vertretenen Ansichten der spezifischen Ätiologie der P. n. im Sinne einer überimpfbarer Erkrankung auseinander setzen zu können.

Es wurden demgemäß genau nach den Angaben *v. Hanns* 2 Meerschweinchen mit je 2 ccm frisch entnommenen Patientenblutes intraperitoneal geimpft, und ein 3. Tierchen bekam die Emulsion des dritten der oben erwähnten steril entnommenen Knötchens ebenfalls intraperitoneal injiziert. Dieser letzte Versuch ging über die Experimente *v. Hanns* noch hinaus, da von ihm ursprünglich nur Blut überimpft wurde. Unsere Tiere zeigten in der Folgezeit ebenso wenig wie die Meerschweinchen *v. Hanns* irgendwelche krankhaften Erscheinungen. Ihre Freßlust war ausgezeichnet, und sie benahmen sich ganz wie gesunde Tiere. Nach 8 Wochen wurden sie getötet, nachdem noch vorher gemäß der *v. Hanns* Angabe durch Punktions das Herzblut der Tiere gewonnen war. Mit diesem und mit Emulsionen steril entnommener Organe wurde weiter auf 4 Tiere intraperitoneal abgeimpft.

Der makroskopische Sektionsbefund bei den erstgeimpften Tieren zeigte keine erkennbaren krankhaften Veränderungen. Zwecks histologischer Untersuchung wurden aus allen inneren Organen sowie aus der Hauptschlagader und aus den Mesenterialgefäßern Stückchen entnommen und teils als Gefrier-, teils als Paraffinschnitte nach den oben angegebenen Methoden gefärbt.

Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes:

Die Lungen ließen einen Befund erkennen, der anfangs entschieden sehr überraschend wirken konnte. Es zeigte sich ein vorwiegend von Lymphocyten,

¹⁾ *Loewenberg*, Med. Klinik 1923, Nr. 7.

²⁾ *Mertens*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 37.

vereinzelt aber auch von Leukocyten auf das dichteste durchsetztes Zwischen- gewebe. Es fanden sich die stärksten Ansammlungen von Rundzellen in den breiteren interstitiellen Räumen, in denen die größeren Gefäße und Luftröhrenäste ihren Weg nahmen. Es war aber auffallend, daß sich irgendwelche sicheren Be- ziehungen dieser scheinbaren Infiltrate zu den Gefäßen nicht nachweisen ließen; sie fanden sich in genau gleicher Weise in nächster Umgebung der Bronchien; ausgehend von diesen breiteren interstitiellen Bändern, zeigten sich scheinbar auch die schmalen Züge des Zwischengewebes infiltriert. Und es war ein sehr starker Lymphocytenreichtum in der Umgebung hier verlaufender kleinsten prä- capillärer Gefäße unverkennbar.

Dieser Befund erschien, verglichen mit den Verhältnissen der *menschlichen* Pathologie, so eindeutig, daß man geneigt sein konnte, eine interstitielle Pneumonie anzunehmen. Ein Vergleich mit den Veröffent- lichungen *v. Hanns* zeigte, daß dieser Autor genau dieselben Beobach- tungen gemacht hatte und auf Grund ihrer in der Tat bei seinen Tieren auf die Diagnose einer interstitiellen Pneumonie gekommen war. Und auch darin stimmten unsere Untersuchungen mit denen *v. Hanns* über- ein, daß sich auch bei uns eine verhältnismäßig sehr starke Ausbildung der Media der Arterien zeigte. *Es mußte nun aber bei diesen, wie es schien, erheblichen krankhaften Veränderungen auffallen, daß die Versuchstiere klinisch nicht die geringsten pathologischen Symptome aufgewiesen hatten.* In diesem Punkte lag ein entschiedener Widerspruch. Zwecks Klärung desselben wurden nunmehr zwei ganz gesunde junge Meerschweinchen, an denen niemals irgendwelche Impfversuche vor- genommen worden waren und die mit den geimpften Tieren unserer Versuchsreihe in keine Berührungen gekommen waren, getötet, und ihre Organe wurden zur histologischen Untersuchung in gleicher Weise vor- bereitet wie die der geimpften Tiere.

Das Bild, das sich in den Lungenschnitten zeigte, löste den Wider- spruch und entsprach den Erwartungen. *Es bot sich nämlich genau der gleiche Befund dar, wie ihn die Schnitte der geimpften Tiere gezeigt hatten.* Man sah ein gegenüber den gewohnten menschlichen Verhältnissen überaus zellreiches Interstitium und eine ganz auffallend starke Aus- bildung der Muscularis der Arterien. Und die Zellansammlungen im Zwischengewebe ordneten sich stellenweise als dichte Mäntel um die Gefäße herum an, und zwar sowohl um die Venen wie die Arterien. *Der Befund dieser Lungen unterschied sich in nichts von dem der geimpften Tiere.* Eine etwaige Diagnose auf interstitielle Pneumonie und auf perivasculäre Rundzelleninfiltrate erledigte sich nunmehr von selbst. Man geht wohl nicht fehl, anzunehmen, daß auf Grund solcher Befunde *v. Hann* veranlaßt wurde, bei seinen Tierchen interstitielle Pneumonie und krankhafte Gefäßveränderungen anzunehmen. Das geht einmal aus seinen Beschreibungen hervor, folgt zum andern aber auch aus den seiner Arbeit beigegebenen Abbildungen. Obwohl Erläuterungen zu seinen Textabbildungen leider nicht gebracht sind, darf man aber doch

annehmen, daß die Abb. 3 der Lunge eines seiner geimpften Meerschweinchen entsprechen soll. *Wir fanden in der Durchforschung der Schnitte aus den Lungen eines unserer gesunden Tiere eine Stelle, die bis ins einzelne dieser v. Hannschen Textabbildung entsprach. Es darf daraus wohl geschlossen werden, daß die Veränderungen, die v. Hann bei seinen Tieren als interstitielle Pneumonie, als Mediahypertrophie und als perivasculäre, die Arterien und Venen betreffende Rundzelleninfiltrate beschreibt, ebenso wenig als pathologische Befunde zu bewerten sind, wie die gleichartigen Beobachtungen an unseren geimpften Tieren.* Und dadurch ist es auch erklärlich, warum die Meerschweinchen weder bei v. Hann noch bei uns irgendwelche krankhaften Erscheinungen während des Lebens gezeigt hatten.

Der Vollständigkeit halber muß aber erwähnt werden, daß v. Hann in den Lungengefäßen noch einige andere Veränderungen gesehen hat, die unter Umständen als pathologische angesehen werden müssen. Er spricht davon, daß bei einzelnen *Venen* die periadventititelle Infiltration in die Adventitia selbst und sogar noch tiefer gegen das Venenlumen hin vordringt. Wir sahen solche Befunde nicht. Aber selbst wenn wir sie bei unseren geimpften Tieren erhoben hätten, dürften wir daraus nicht das Recht herleiten, von einer der P. n. ähnlichen Erkrankung zu reden. An den *Arterien* sah v. Hann diese Veränderungen nicht. Die einzigen Abweichungen von der Norm, die er hier fand, beziehen sich auf geringfügige, hier und da auftretende Vakuolenbildungen in der Media und einem vereinzelt sich zeigenden Untergang der *Membrana elastica interna*. Aber es wird doch niemand behaupten können, daß aus solchen Befunden, die im übrigen bei unseren Tieren ganz fehlten, auf eine *Periarteriitis nodosa* geschlossen werden darf! Und wir sind überzeugt, daß auch v. Hann nur aus der Mitbeurteilung jener vorher genannten, diesen winzigen Veränderungen gegenüber weit auffallenderer in Erscheinung tretenden Befunde, die er als pathologisch ansah, die sich aber auch bei nicht geimpften, ganz gesunden Tieren fanden, zu der Ansicht kam, eine der P. n. ähnliche Erkrankung der Gefäße vor sich zu haben.

Neben diesen Befunden in der Lunge sah v. Hann nun auch in der Leber Veränderungen, die nach seiner Beschreibung als krankhaft angesehen werden müssen. Er fand längs der Capillare lymphocytäre Infiltrate, sah ferner in der Lebersubstanz selbst kleinste Nekrosen, vor allem aber an den kleinen Arterien eine Quellung der Muskelfasern, verbunden mit Vakuolenbildungen und Karyorhexis.

Bei unseren Versuchstieren fanden sich solche Veränderungen nicht. Bei langem Durchforschen vieler Schnitte sah man nur ganz vereinzelt im Laufe kleinster Gefäße geringfügige Lymphocyteninfiltrate, denen irgendeine Bedeutung schon deshalb nicht beizumessen war, weil sie auch in der Leber der gesunden Kontrolltiere nicht ganz fehlten. *Wir*

konnten bei unseren Untersuchungen genau wie in der Lunge so auch in der Leber und in den übrigen Organen nur ein rein negatives Resultat feststellen.

Wie aber verhält es sich nun mit den übrigen genannten abweichen- den Befunden *v. Hanns*? Können dieselben in irgendeiner Weise als positiv im Sinne einer Übertragbarkeit der P. n. gedeutet werden? Zweifellos haben nach seiner Beschreibung sich in der Muscularis kleiner Leberarterien gewisse degenerative Prozesse abgespielt. Sie sind aber so geringfügiger Natur, daß es nicht angängig ist, sie auch nur mit einer „mitigierten“ P. n. zu vergleichen. Die Beschreibung paßt am besten zu den Veränderungen, wie sie *Wiesel* und andere bei manchen Infek- tionskrankheiten besonders an den Coronararterien sich abspielen sahen, die auch wir bei Nachprüfung der *Wiesel*schen Befunde hin und wieder, besonders beim Typhus, fanden, von denen aber, wie schon in der be- treffenden Arbeit von uns betont wurde, keinesfalls als von P. n.-artigen Prozessen gesprochen werden kann. Offenbar handelt es sich um gering- fügige, durch irgendwelche toxischen Einflüsse bedingte Veränderungen in der Media, die reparabel sind, und kaum Spuren hinterlassen dürften. Nimmt man nun weiter den Umstand hinzu, daß *v. Hann* diese Ver- änderungen nur bei den ersten, mit Patientenblut geimpften Tieren sah, so kann die Ursache für diese Prozesse zwanglos in der Einwirkung des artfremden Serums gesehen werden. Jedenfalls lassen sich dadurch solche geringfügigen Prozesse der Media kleiner Leberarterien viel besser erklären, als durch Einreihung derselben in die Klasse „mild verlaufender P. n.-Fälle“.

Des weiteren beobachtete *v. Hann* noch Rundzelleninfiltrate in der Umgebung subepikardialer Venen und Arterien. Selbstverständlich kann aus solchen Veränderungen nicht auf eine P. n. geschlossen werden; auch wir sahen das gleiche, können diesen Befunden aber schon deshalb keine Bedeutung beilegen, weil sie sich auch im Herzen der gesunden Kontrolltiere fanden, hier ebenso geringfügig und unbedeutend wie bei den geimpften Tieren.

Endlich bleiben noch einzelne Befunde, die *v. Hann* an Arterien der Nieren und an einer Mesenterialarterie sah, und die nach der Schil- derung des Autors als pathologisch anzusehen sind. Auch hier handelte es sich im wesentlichen um perivasculäre Infiltrate, die aber in die Ad- ventitia selbst vordrangen, also auf die Gefäßwand übergriffen. In dem Mesenterialgefäß, das die stärksten Abweichungen von der Norm zeigte, traten noch Defekte der Elastica interna und geringe degenerative Be- funde in der Muscularis hinzu. Da es sich wiederum um ein mit Pa- tientenblut geimpftes Tier handelte, möchte ich zur Erklärung dieses Befundes die gleichen Ursachen heranziehen, die zu den Veränderungen in den Leberarterien geführt haben können, nämlich die toxischen Wir-

kungen des artfremden Serums. Wir beobachteten zwar solche Prozesse nicht, würden aber durch ihr Auftreten gerade bei Arterien des Bauchraumes in keiner Weise überrascht gewesen sein. Ob die zelligen Infiltrate der Nierenarterien, die ohne degenerative Prozesse einhergingen, dadurch ebenfalls erklärt werden können, mag dahin gestellt bleiben; jedoch aus ihnen auf eine P. n. zu schließen, geht natürlich nicht an. Die Zahl dieser Erkrankungen würde ja ins unermeßliche steigen, wollte man ihnen jede mehr oder weniger schwere perivasculäre Rundzelleninfiltration zurechnen. Und wir sind, wie schon oben betont, der Überzeugung, daß auch *v. Hann* sie nur deshalb im Rahmen seiner Auffassung einer Übertragbarkeit der P. n. verwertete, weil er durch die viel intensiveren, aber wie wir nachwiesen, eine Erkrankung nicht beweisenden Befunde in den Lungen zu einer solchen Annahme gedrängt wurde.

Der Vollständigkeit halber wurden nun nach 5 Wochen zwei mit dem Blut bzw. mit der Organemulsion der ersten Impflinge weiter gespritzten Tiere, die wiederum in keiner Weise irgendwelche krankhaften Erscheinungen gezeigt hatten, getötet. Ihre Organe wurden in der gleichen Weise untersucht wie die der ersten Tiere. Das Untersuchungsergebnis war wiederum völlig negativ.

In der Diskussion zu dem oben schon erwähnten *Gruberschen* Vortrag deutete *Gerlach* an, daß er auf Grund von Angaben der ausländischen Literatur, die mir leider nicht zur Verfügung stehen, Versuche der Überimpfbarkeit der P. n. auf Kaninchen gemacht habe. Wenn er abschließende Resultate auch noch nicht mitteilen konnte, so sprach er doch schon von einem positiven Ausfall dieser Versuche. Selbstverständlich ist ein näheres Eingehen auf diese Experimente vor ihrer Veröffentlichung unmöglich. Aber es kann vielleicht schon vorweg gesagt werden, daß der positive Ausfall der Impfung auf Kaninchen an sich eine Spezifität der Erreger der P. n. noch immer nicht beweisen würde, denn wenn man, wie wir, den Standpunkt vertritt, daß alle möglichen toxischen und infektiösen Schädigungen unter geeigneten Umständen an den Arterien eine schwere nekrotisierende, unter dem Bilde der P. n. ablaufende Erkrankung auszulösen vermögen, und die Beobachtungen aus der menschlichen Pathologie sprechen für diese Ansicht, so liegt doch der Gedanke nahe, daß mit dem Patientenblut auch die unspezifischen Noxen überimpft werden. Warum sollen dann nicht einmal bei geeigneten Tieren, genau wie bei disponierten Menschen, an den Arterien sich ähnliche Prozesse abspielen können? Der negative Ausfall der meisten Tierversuche, den übrigens auch *Gerlach* bestätigte, spricht doch durchaus für eine solche Auffassung.

*Wir kommen also zu dem Schluß, daß die in unserem Institut vorgenommene Nachprüfung der *v. Hannschen* Angaben betreffs der Überimpfbarkeit der P. n. auf Meerschweinchen, die nach den Angaben dieses*

Autors durchgeführt und noch in der Weise erweitert wurde, daß neben dem Blut auch die Emulsion eines Patientenknöthens injiziert wurde, ein durchaus negatives Ergebnis hatte. Es fanden sich in keinem Organ der Tiere irgendwelche krankhaften Veränderungen an den Arterien. Es zeigte sich aber durch diese Untersuchungen, daß die Befunde in den Lungen der Meerschweinchen, die *v. Hann* als interstitielle Pneumonie, als Mediahypertrophie und als schwere perivaskuläre Infiltration in der Umgebung der Gefäße beschrieb, nicht als krankhaft angesehen werden dürfen; denn sie fanden sich in genau der gleichen Art und Ausdehnung bei zwei nicht geimpften, ganz gesunden jungen Tieren. Aus den dann noch verbleibenden Befunden *v. Hanns* darf auf eine P. n.-Erkrankung nicht geschlossen werden, da sie dem Wesen dieses Prozesses als dem einer alterativen, nekrotisierenden Panarteriitis nicht entsprechen.

*Wir müssen daher zu einer unbedingten Ablehnung der Auffassung kommen, auf Grund der *v. Hannschen Versuche*, in der P. n. eine über-impfbarer, spezifisch infektiöse Krankheit zu sehen. Wir halten bezüglich der Ätiologie an unseren früher niedergelegten Standpunkt fest, daß die Erkrankung im Anschluß an alle möglichen toxisch infektiösen Prozesse sekundär entstehen kann, und daß es offenbar besondere in der einzelnen individuellen Konstitution gelegene Bedingungen sind, die es unter derartigen Umständen zu einem so schweren Erkrankungsbild an den Arterien kommen lassen.* Und wie notwendig es ist, sich von der noch viel verbreiteten Anschauung frei zu machen, in der P. n. immer eine ausgebreitete, viele Gefäßprovinzen umfassende, mit Knotenbildung einhergehende Systemerkrankung der Arterien zu sehen, das lehrt der jüngst von *Fischberg* publizierte Fall, der sich so gut wie ausschließlich auf die Nierengefäße beschränkte. Hat man sich aber erst von diesen Vorstellungen befreit, so dürfte es nicht mehr schwer sein, den Weg zu finden zu der Anerkennung der großen Gruppe alterativer (nekrotisierender) Arterienentzündungen, für deren Aufstellung *Fahr* eintrat, und der nicht nur Fälle von sog. echter P. n. unterzuordnen wären, sondern auch andere Übergangsbilder von Arterienentzündungen, wie sie u. a. *Harbitz* und *letzthin* auch wir nach Beobachtungen in unserem Institute beschrieben.