

(Aus dem I. Pathologisch-Anatomischen Institut der kgl. ung. „Pázmány-Péter“
Universität in Budapest [Direktor: Prof. Dr. *Koloman Buday*.])

Periarteriitis nodosa beim Hunde und vergleichende Unter- suchungen über diese Erkrankung bei Menschen und Hunde.

Von

Dr. Joseph Baló,
Assistent des Institutes.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Juni 1923.)

Seitdem *Kußmaul* und *Maier* im Jahre 1866 den ersten Fall von Periarteriitis nodosa beschrieben haben, liegen Mitteilungen solcher Fälle trotz ihres verhältnismäßig seltenen Vorkommens bereits in genügend großer Zahl vor. Da die Erkrankung in dem größten Teile der Fälle erst auf dem Sektionstisch erkannt wird [ihre Diagnose am Lebenden gehört zu den Seltenheiten und wurde aus der histologischen Untersuchung der ausgeschnittenen periarteriitischen Knoten der Haut gestellt (*Schmorl*, *Benedict*, *Hann*)] wurde zunächst ihre Morphologie studiert, und zwar an jenen Herden, welche an den kleinen und mittel-großen Arterien gefunden werden und das Hauptgewicht auf das Verhalten der Blutgefäßwände und die Natur des Exsudates gelegt. Jeder Pathologe, wenn er auch nur einen Fall beobachtete, hielt es für seine Pflicht, die Resultate seiner histologischen Untersuchung zu veröffentlichen. Auf die ätiologischen Faktoren wurde dabei wenig Gewicht gelegt; daher kommt es, daß trotz der großen Zahl der über diesen Gegenstand vorliegenden kasuistischen Beiträge bis auf die neuesten Zeiten über das Wesen dieser Erkrankung nicht viel mehr bekannt ist, als das, was aus der Beschreibung *Kußmauls* und *Mayers* hervorgeht.

Aus den Sektionsbefunden und histologischen Untersuchungen geht zwar hervor, daß die Periarteriitis nodosa aller Wahrscheinlichkeit nach eine Infektionskrankheit ist, unsere Kenntnisse über die auslösenden Momente sind jedoch erst ganz jungen Datums. *Chvostek*, *Weichselbaum*, *Graf*, *Müller*, *Schmorl* und besonders *Versé* halten den pathologischen Vorgang für eine besondere Manifestation der Lues. Diese Theorie wird gestützt durch den Fall von *Schmorl*, dessen auf die obenerwähnte Weise am Lebenden diagnostizierter Fall durch eine antiluetische Kur geheilt wurde. In der neuesten Zeit jedoch beginnt es klar zu werden, daß die Periarteriitis nodosa keine luetische Erkrankung ist, und zwar ist ein

Teil der Autoren der Ansicht, daß hier eine spezifische Infektionskrankheit vorliegt, während der andere Teil die Ätiologie nicht für einheitlich hält. In dieser Hinsicht und vom Standpunkte der vergleichenden Pathologie aus sind jene Untersuchungen von besonderem Interesse, welche über das Vorkommen von Periarteritis nodosa bei verschiedenen Tieren berichten.

Lüpke sezerte Jahrzehnte hindurch die Axishirsche, welche in dem Favoritepark zu Ludwigsburg in großer Zahl verendeten und fand an den mittleren und kleinen Arterien dieser Tiere teils diffuse, teils herd-förmige Veränderungen, welche zur Verengerung des Arterienrohres, oder zu seiner Erweiterung und Thrombose führten. Diese Veränderungen waren besonders an den Arterien der Baucheingeweide (Magen, Darm, Milz, Leber, Niere) auffindbar. *Lüpke* stellt für diese Erkrankung die Diagnose der Periarteritis nodosa auf und hält sie für analog mit der des Menschen (1906); ferner weist er darauf hin, daß die Tiere die Erkrankung nicht aus ihrer tropischen und subtropischen Heimat mitgebracht, sondern in Europa erworben hatten. Diese Fälle wurden von *Jaeger* histologisch untersucht und die so gewonnenen Bilder mit denen der menschlichen Erkrankung verglichen. *Jaeger* fand an den Arterien des Mesenteriums narbige, strangartige Verdickungen und knotige Anschwellungen, außerdem erweiterte Blutgefäße, die als dunkelrote Stränge erschienen und als Folge des Lumenverschlusses mit nichtgeschichteten Thromben erfüllt waren. Auch an den Coronararterien wurden Verdickungen und Aneurysmen gefunden. Die mikroskopischen Befunde bestanden teils in eng lokalisierten, teils in diffus auftretenden Rundzelleninfiltraten in der Adventitia. Unter den Rundzellen sind die Leukocyten vorwiegend, die Lymphocyten spärlich. Auch Fibroblasten finden sich in großer Menge. Diese Zellarten dringen auch in die Media ein. An jenen Stellen, wo das Infiltrat die Intima erreicht, beginnt auch diese zu wuchern. *Jaeger* betrachtet diese Veränderung als einen sekundären Vorgang. Der eigentliche pathologische Prozeß nimmt seinen Ausgang von den Vasa vasorum und greift von hier auf die Media über. Bereits *Lüpke* forschte bei den Axishirschen nach Bakterien und konnte in einer gewissen Zahl von Fällen im Blute und in dem histologischen Veränderungen der Periarteritis nodosa Kokken nachweisen, deren Pathogenität so gering war, daß es nicht gelang, bei Versuchstieren charakteristische Veränderungen hervorzubringen. Auch *Jaegers* diesbezügliche Untersuchungen ergaben ein negatives Resultat. *Jaeger* ist demnach der Meinung, daß das infektiöse Agens vom Magen- und Darmtrakt aus eindringt und die Periarteritis nodosa des Menschen und des Axishirsches homolog ist. Von Lues könnte keine Rede sein, da diese Erkrankung bei den Hirschen nicht beobachtet wird.

Joest fand in den Nieren eines zweijährigen Schweines, welches niemals Zeichen einer Erkrankung geboten hatte, Periarteriitis nodosa, daneben einen akuten Darmkatarrh und eine fibrinöse Perikarditis und Peritonitis. Die Niere war vergrößert, zeigte auf ihrer Oberfläche kleinere Einziehungen und auf der Schnittfläche Knoten von der Größe eines Hirsekornes bis zu der einer Haselnuss, welche in der Rinden- und Markschicht gleichmäßig verteilt waren. Die Knoten entsprachen den verdickten Arterien, bzw. Gruppen solcher, waren durch die Erweiterung dieser Gefäße verursacht und zum Teile mit Thromben erfüllt. Die histologische Untersuchung ergab stellenweise eine Verengerung des Arterienlumens, stellenweise auch Aneurysmen. In diesen Fällen war das Lumen des Gefäßes durch im Stadium der Organisation befindlichen Thromben erfüllt. Die Intima und Media der Arterien zeigten stellenweise eine Anhäufung von Lymphocyten und Fibroblasten. Die muskulösen und elastischen Elemente der Wand waren an vielen Stellen zugrunde gegangen. Das Granulationsgewebe, welches die Stelle der Intima und Media einnahm, ließ stellenweise Blutungen erkennen, welche zur Bildung eines braunen Pigmentes geführt hatten. Auch an Stelle der Adventitia war Granulationsgewebe nachweisbar, welches benachbarte Arterien miteinander verband, und in das umgebende Gewebe eindrang. *Joest* betont das Fehlen von polymorphkernigen Leukocyten.

Guldner zieht eine Parallele zwischen den Fällen der Periarteriitis nodosa bei Menschen und Kälbern. Er diagnostizierte in den Herz- und Rumpfmuskeln eines vierwöchigen Kalbes Knötchen, welche bei der makroskopischen Betrachtung als Cysticerci imponiert hatten. Trotzdem ein Teil der gefundenen Knoten den Arterien zugehören schien, wies ein anderer Teil diesen Zusammenhang nicht auf. Bei der histologischen Untersuchung waren die drei Schichten der Gefäßwand nur schwer zu erkennen, da sie alle durch eine große Zahl von Fibroblasten und eine geringere von Leukocyten infiltriert waren. Die Elastica externa fehlte ganz. Im Lumen fand sich ein Thrombus im Stadium der Organisation. Aneurysmenbildung war nicht nachweisbar. Nach *Guldner* ist für die Erkrankung des Kalbes die Infiltration der ganzen Gefäßwand, das Fehlen von Aneurysmenbildung und die proliferierende Natur des Prozesses bezeichnend.

Hann berichtet über einen Fall von Periarteriitis nodosa bei einem 30jährigen Mann, welcher auf dem Wege von zweimaliger Probeexcision diagnostiziert wurde und durch Jod zur Heilung kam. Die dem Kranken entnommenen Blutproben ergaben auf Agar-Agarplatten und in Bouillon ein negatives Resultat. (Hingegen konnte *Beitzke* in seinem Fall aus dem Herzblut den Streptokokkus kultivieren. *Bomhard* fand Staphylokokken in einem Fall von Sepsis mit Periarteriitis nodosa.) *Hann* impfte auch

Meerschweinchen mit dem Blute des Kranken und nach 8 Wochen mit dem Blute des ersten Tieres ein zweites. An sämtlichen Versuchstieren entstand eine disseminierte Entzündung der Arterien, welche in vielen Fällen aus der Adventitia keilförmig in die inneren Schichten vordrang, in anderen Fällen sich auf die ganze Wandung erstreckte und diese hauptsächlich mit Leukocyten infiltrirt war, welche nur die Intima verschonten. Auch die Venen und Capillaren zeigten ähnliche Veränderungen. Die auffallendsten Bilder fand *Hann* bei den mit Menschenblut geimpften Tieren, und wirft die Frage auf, ob das Meerschweinchen für die Periarteriitis nodosa empfänglich sei. Da der Kranke zur Zeit der Blutentnahme bereits fieberfrei und rekonvaleszent war, konnte nur wenig und abgeschwächtes Virus zur Impfung gelangt sein.

Die Periarteriitis nodosa ist nach *Hann* eine Infektionskrankheit, deren spezifisches Virus im Blute zirkuliert und an der Gefäßwand eine entzündliche Veränderung verursacht, welche von der äußeren Schicht nach innen dringt.

Wenn wir diesen Fall kritisch betrachten, so fällt zunächst auf, daß nicht nur die Arterien, sondern auch die Venen und Capillaren Zeichen der Erkrankung aufweisen. Die perivasculäre Infiltration, die Schwellung und Vakuolenbildung in den Muskelfasern der Media, die entzündlichen Erscheinungen in der Gefäßwand, die Defekte der Elastica und die Proliferation der Intima treten nicht in solcher Form und Kombination auf, wie wir diese für die Periarteriitis nodosa bei Menschen oder gewissen Tieren als typisch kennen. Dies ist ein Grund dafür, daß wir die Tierversuche von *Hann* nicht als beweisend anerkennen können, um so mehr als wir Tiere kennen, an denen die Periarteriitis nodosa ganz dieselben histologischen Bilder hervorbringt wie am Menschen.

In der jüngsten Zeit berichten *Joest* und *Harzer* über einen neuen Fall von Periarteriitis nodosa beim Schwein. Es handelte sich um ein 12 Monate altes Tier, welches drei Wochen vorher schon keine Freßlust zeigte und in seinen letzten Tagen stark verfallen war, und Lähmungen aufwies. Die Sektion ergab eine pseudomembranöse Entzündung im Magen und im Schlund. Beide Nieren waren vergrößert, ihre Oberfläche voll mit Einziehungen, in der Rinden- und Markschicht fanden sich weißlich-graue kompakte Knoten von der Größe einer Linse bis zu der einer Bohne, welche verdickte Arterien darstellten. Ein anderer Teil der Arterien war erweitert und mit Thromben erfüllt. In der Längsfurche des linken Herzens findet sich ein daumendicker Strang, der dem Ramus descendens der linken Coronararterie entspricht. Ähnliche Veränderungen fanden sich auch an der Arteria uterina und an denen des Gekröses. Die Mesenteriallymphknoten sind geschwollen. Histologisch wurde die Wucherung der Intima mit Verschluß des Lumens nach-

gewiesen. An den proliferierenden Stellen bildeten sich kollagene und elastische Fasern. In der Media fanden sich neben einer Anhäufung von Fibroblasten mononukleäre und eosinophile Zellen, fettige und hyaline Degeneration. Die Wand der Vasa vasorum war fettig degeneriert, auch die Lamina elastica externa war zugrunde gegangen. Infiltrate fanden sich auch in der Adventitia, und von hier breitete sich die Entzündung in Form einer wahrhaften Pararteriitis auf die umgebenden Gewebe aus. Auch Aneurysmen- und Thrombenbildung wurde beobachtet. Nach *Joest* und *Harzer* entspricht dieser Prozeß dem der Periarteriitis nodosa des Menschen, doch herrschen beim Schweine nicht die knotigen, sondern eher die langgestreckten Arterienverdickungen vor. Die fettige Degeneration der Gefäßwände ist beim Menschen selten, nur *Kußmaul* und *Mayer* erwähnen diese. Hingegen ist die Aneurysmenbildung beim Menschen häufiger, Verödung wird bei dem Schweine sowie beim Menschen beobachtet. Nach *Joest* und *Harzer* kommen auch polymorphe kernige Leukocyten in den periarteriitischen Knoten vor, doch beschränkt sich der Prozeß beim Menschen nur auf gewisse Teile der Gefäßwand, während derselbe beim Schwein den ganzen Umfang der Arterien einnimmt.

In unserem Institute kamen in der Zeit vom Jahre 1918 bis 1920 3 Fälle von Periarteriitis nodosa zur Untersuchung. Während dieser Zeit hatte Dr. *Jármay*, Professor der Budapester tierärztlichen Hochschule, die Liebenswürdigkeit uns zu Vergleichszwecken ein Präparat zu übergeben, das aus der Herzmuskulatur eines 4jährigen Foxterrier stammte, dessen Erkrankung Prof. *Jármay* für Periarteriitis nodosa ansprach. Später wurde uns das ganze Untersuchungsmaterial zur Verfügung gestellt.

Der 4jährige männliche Foxterrier verendete nach eintägiger Beobachtung am 21. September 1920 auf der Klinik der Hochschule mit der Diagnose: Gastroenteritis, Stomatitis necrotica und Nephritis. Pathologisch-anatomische Diagnose: akute Gastritis, Nephritis parenchymatosa, Arteriitis nodosa arteriarum cordis, Haemorrhagiae pulmonum, Endocarditis valvulae bicuspidalis chronica. Das Herz des mittelgroßen Hundes ist 81 g schwer, die Wand der linken Kammer 17 mm dick, die der rechten 4 mm. Der Herzmuskel ist fahl, gelblich-grau. An der Oberfläche des Herzens sind kleinere Knoten und strangartige Verdickungen an den Coronararterien vorhanden. Erstere weisen einen Durchmesser von 3—4 mm, letztere eine Länge von 1 cm auf. An diesen Stellen sieht man am Querschnitt eine wesentliche Verengung des Lumens bei Verdickung der Gefäßwände. Aneurysmen finden sich am Herzen nicht. Endokard glatt. Die Randpartien der Bicuspidalklappe zeigen geringe Verdickungen. Das Gewicht beider Nieren ist 36 g. Die Rindenschicht ist auffallend fahl-grau, bei makroskopischer Unter-

suchung werden an den Nierenarterien weder Knoten, noch Aneurysmen, oder Thromben erkannt. Die Leber ist hyperämisch, auch hier konnten

in den subkapsulären Gefäßen keine Verdickungen aufgefunden werden, gleichfalls nicht an denen des Magens, dessen Schleimhaut stark hyperämisch und geschwollen ist. Die histologische Untersuchung des Herzens, der Leber, Milz, Nieren und des Magens ergibt folgendes: eine Arterie des Herzens (Abb. 1) zeigt bei intakter Intima und Media an der Adventitia eine Veränderung, welche in einer zelligen Infiltration besteht. Diese umgibt jedoch nicht den ganzen Umfang der Arterie, sondern erstreckt sich auf etwa zwei Drittel derselben. In dem umgebenden subperikardialen Fettgewebe finden sich stark mit Blut gefüllte Capillaren. An zelligen Elementen fanden sich im Infiltrat Leukocyten in großer Zahl, außerdem Lymphocyten und Fibroblasten, welche letztere teils rundlich, teils gestreckt sind und spärlich auch Mitosen aufweisen. An diesem Präparat ist die Muscularis der Media vollständig intakt, auch die Lamina elastica interna ist zu unterscheiden, die Intima zeigt stellenweise Auflagerungen von Leukozyten. An anderen Arterien des Herzens (Abb. 2) weist die Gefäßwand schwere Ver-

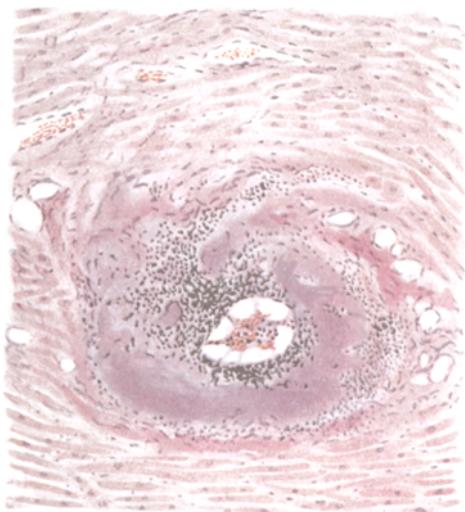


Abb. 1. Beginnende Erkrankung einer Coronararterie. In der linken Hälfte zeigt die Adventitia eine vorwiegend leukocytäre Rundzelleninfiltration. Media und Intima zeigen hier noch das normale Bild.

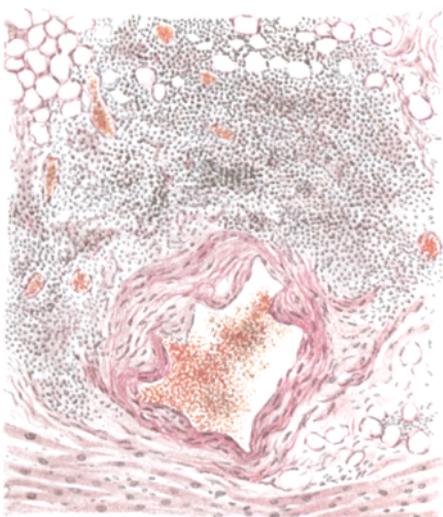


Abb. 2. Fortgeschrittenere Erkrankung einer Coronararterie mit fibrinösem Exsudat in der Media, wo die Muskelemente nicht mehr zu erkennen sind.

änderungen auf. In der Adventitia und Media finden wir ein fibrinöses Exsudat, welches von hier auf die Umgebung der Adventitia übergeht. Von

den Muskelfasern der Media sind nur die zentralen Partien sichtbar. Die Adventitia ist auch hier zellig infiltriert, das Infiltrat erstreckt sich auch zwischen die Fibrillen des Herzmuskels, und zwar sind die Leukocyten in kettenförmigen Reihen überall in das interstitielle Bindegewebe eingeschlagen. Sie dringen auch zwischen die Muskelfasern der Media. Im Lumen des Gefäßes finden sich rote Blutkörperchen, doch sind auch Leukocyten und Lymphocyten in vermehrter Zahl auffindbar. Die Lamina elastica interna ist stellenweise faserig aufgelöst, doch noch erkennbar. Diese Veränderung der Gefäßwand erstreckt sich auch auf die Nebenäste. Die untersuchten Herde zeigen also das Anfangsstadium oder den Höhepunkt der pathologischen Veränderung, narbige Gefäßwandveränderungen waren nicht nachweisbar. Die Niere ist sehr blutreich, die Epithelien besonders der 1. und 2. Ordnung gewundenen Kanäle geschwollen, stellenweise ohne Kernfärbung, die Zellen selbst zu Körnchen und Tropfen zerfallen. Die Blutgefäße der Nieren weisen keine Veränderungen auf, ebenso nicht die der Leber. Im übrigen zeigte die Leber die Zeichen einer Stauung. Die Schleimhaut des Magens weist an mehreren Stellen Leukocyteninfiltrate auf; weder an ihren Arterien, noch an denen der Milz ist ein pathologischer Befund zu erheben. Die Arterien der Därme, des Mesenteriums und des Omentum wurden histologisch nicht untersucht. Die periarteriitischen Herde waren also nur an den Coronararterien aufweisbar.

Wenn wir nun das gewohnte Bild der menschlichen Periarteriitis nodosa betrachten und nach *Veszprémi* die Veränderungen der Gefäße verfolgen, so müssen wir zuerst das fibrinöse Infiltrat in der Adventitia in Betracht ziehen, mit welchem gleichzeitig Leukocyten und Lymphocyten erscheinen, hierauf folgt die Infiltration der Media und das Zugehen der elastischen Schichten. Im Endstadium tritt in der Adventitia ein Granulationsgewebe auf und die Gefäßwand wird unter dem Bilde der Endarteriitis obliterans verschlossen. Das erste und zweite Stadium dieses Vorgangs war an unseren Präparaten zu verfolgen, nur das dritte fehlte. Wenn wir nun die große Zahl der Leukocyten in Betracht ziehen, müssen wir die Veränderung als sehr akute betrachten, welche im Verlauf des Krankheitsprozesses nicht bis zum Verschluß vorschreiten konnte. Vergleichen wir diesen Fall mit dem Bilde der menschlichen Periarteriitis nodosa, so fällt es auf, daß die Leukocytenanhäufungen und das Fibrinexsudat sich in großer Ausdehnung weit zwischen die Herzmuskelfasern erstreckten. Die inneren Organe zeigten neben einer Sepsis mehr die Zeichen einer schweren Stauung. Ein Teil der Verdickungen der Coronararterien war eher knotig, der andere Teil eher strangartig. In dieser Beziehung weist die Periarteriitis nodosa des Hundes mit der des Schweines eine Ähnlichkeit auf. Aneurysmen fehlten ebenfalls. Die Erkrankung der Gefäßwände

war teils partiell, teils erstreckte sie sich auf den ganzen Umfang. Die große Zahl der Leukocyten findet wahrscheinlich in dem akuten Verlauf des Falles ihre Erklärung. In den Erkrankungsherden konnten wir weder Bakterien, noch Spirochäten nachweisen.

Da die Erforschung der menschlichen Periarteriitis nosoda, besonders ihrer Ätiologie, noch in vieler Beziehung der Ergänzung bedarf, so glaube ich mit der Publikation dieses Falles auch in Hinsicht auf die vergleichende Pathologie einen Beitrag geliefert zu haben, um so mehr, als es wünschenswert ist, jene Tiere zu kennen, auf welche die Krankheit wahrscheinlich übertragbar ist. Auf Grund unseres bisherigen Wissens erscheint es wahrscheinlich, daß die Periarteriitis nodosa infektiösen Ursprungs ist. Der Umstand, daß *Hann* durch die Überimpfung von menschlichem Blut auf Meerschweinchen keine der menschlichen Erkrankung konforme Veränderung hervorbringen konnte, mag darin seinen Grund haben, daß das Meerschweinchen für diese Erkrankung nicht empfänglich ist. Obgleich es noch nicht entschieden ist, ob diese histologisch gleichartigen Gefäßerkrankungen des Menschen und der Tiere auch ätiologisch sehr nahestehen, dennoch scheint uns, daß wir im Hund ein für die menschliche Periarteriitis nodosa vielleicht empfänglicheres Versuchstier vor uns haben als das Meerschweinchen. (In neuester Zeit haben übrigens zwei amerikanische Autoren, *Harris* und *Friedrichs* nachgewiesen, daß die Periarteriitis nodosa auf das Kaninchen übertragbar ist. Das pathogene Agens soll das *Berkefeldsche* Filter passieren.)

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Lüpke*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. **10**. 1906. — ²⁾ *Jaeger*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **197**. — ³⁾ *Guldner*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **219**. — ⁴⁾ *Joest*, Bericht über die tierärztliche Hochschule in Dresden auf das Jahr 1913. — ⁵⁾ *Hann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**. — ⁶⁾ *Joest* und *Harzer*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol., Festschr. Bostroem 1921. — ⁷⁾ *Harris*, *W. H.*, und *A. V. Friedrichs*, Journ. of exp. med. **35**, Nr. 2; ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1922. — ⁸⁾ *Gruber*, Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. **9**. 1917. — ⁹⁾ *Veszprémi*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **52**.

Berichtigung.

Die Abbildung 1 der Abhandlung *Mogilnitzkie*, Seite 143, gehört auf Seite 146, die Abbildung 4 dagegen auf Seite 143.