

(Aus dem Pathologischen Laboratorium des Veterinärwesens in Hamburg.)

## Zur Kenntnis der Periarteriitis nodosa bei Tieren.

Von

Dr. Nieberle.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. Dezember 1924.)

Seitdem *Lüpke* zum erstenmal auf der Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Stuttgart im Jahre 1906 über das Vorkommen von Periarteriitis nodosa bei Axishirschen berichtet hat, ist dieses eigenartige Krankheitsbild wiederholt bei Tieren festgestellt worden, und zwar von *Joest* und *Joest* und *Harzer* beim Schwein, von *Guldner* beim Kalb und neuerdings von *Bald* beim Hunde.

Dabei wurde insbesondere die Beziehung der Veränderungen beim Tier zu der Periarteriitis nodosa des Menschen von den Untersuchern erörtert und auf Grund wesentlich morphologischer Kriterien beide Veränderungen für übereinstimmend erklärt. So glaubte *Jäger*, der die von *Lüpke* beschriebenen Veränderungen bei Axishirschen histologisch untersucht hatte, vollauf zu der Annahme der Gleichartigkeit beider Erkrankungen berechtigt zu sein. Nach ihm ist „die in ihrem Wesen identische Periarteriitis nodosa des Menschen und des Axis-wildes als eine Infektionskrankheit sui generis mit noch unbekanntem Kontagium aufzufassen“.

Der ganze Vorgang in den Gefäßen ist nach *Jäger* entzündlicher Natur und zwar von der Adventitia ausgehend. Dort soll es zunächst zu starker Emigration von Leukocyten kommen und diese primäre, von den vasa vasorum ausgehende Leukocytenansammlung soll bald durch typisches Granulationsgewebe abgelöst werden, das nunmehr herdförmig in die Media eindringt, sie durchsetzt und schließlich nach Zerstörung der Elastica interna auch zu Wucherungsvorgängen in der Intima Veranlassung gibt. Hier wären es besonders die Intimaelemente, die in starker Wucherung geraten. Primäre degenerative oder entzündliche Vorgänge in der Media lehnt *Jäger* ausdrücklich ab.

Dieses Fehlen von primären Veränderungen in der Media veranlaßte besonders *Mönckeberg* zu Zweifeln hinsichtlich der Gleichartigkeit der tierischen und menschlichen Periarteriitis nodosa, und auch *Benda* schloß sich aus ähnlichen Gründen der Ansicht *Mönckebergs* an.

Die beiden Fälle von *Joest* und *Joest* und *Harzer* betrafen das Schwein. Bemerkenswert war an ihnen der mehr diffuse Charakter der Arterienveränderungen und damit das Zurücktreten der Knötchenbildung, eine Erscheinung, die auch die Fälle von *Lüpke* und *Jäger* zeigten. Histologisch wiesen die beiden Fälle sichtlich stärkere und ältere Veränderungen auf als es bei den Axishirschen der Fall war: starke Entwicklung eines typischen Granulationsgewebes in der Adventitia, starke und besonders sektorartige Durchsetzung der Media mit diesem Granulationsgewebe, wobei an der Media „fettige und wahrscheinlich hyaline Degeneration“ zu beobachten war, hochgradige Wucherung der Intima mit Neubildung kollagener und elastischer Fasern und herdförmigem Zerfall der *Elastica interna* und *externa*. Aneurysmabildung war andeutungsweise gelegentlich vorhanden. Pathogenetisch weisen *Joest* und *Harzer* besonders auf gewisse Veränderungen kleiner Arterien hin. Zwischen den Muskelzellen der Media treten oft kleine Lücken auf. Dabei zeigen die im allgemeinen normal gefärbten Muskelkerne an den Polen eine leichte Anschwellung. Weiterhin werden die Konturen der Muskelfasern undeutlich, und die Media erhält ein homogenes Aussehen. Die Adventitia zeigt dabei zunächst schwächere oder stärkere Rundzelleninfiltration.

*Joest* und *Harzer* folgern aus diesen Befunden, daß der Beginn der entzündlichen Veränderungen mit großer Wahrscheinlichkeit in der Adventitia gesucht werden müsse. Die Veränderungen in der Media, der Beschreibung nach sichtlich ödematöser Natur, wären demnach nach diesen Forschern sekundär, vielleicht entzündlich kollateraler Art.

*Joest* und *Harzer* stellen dann ausdrücklich fest, daß in allen Hauptpunkten die Erkrankung der Arterien in den beiden Fällen vom Schwein mit der Periarteriitis nodosa des Menschen übereinstimme.

Der Fall beim Kalb, den *Guldner* beschrieb, zeichnet sich makroskopisch durch Knotenbildung aus. Mikroskopisch war es zu so hochgradiger Zerstörung und Durchsetzung der Gefäßwand mit Granulationsgewebe gekommen, daß Einzelheiten, insbesondere histogenetischer Art, nicht mehr festzustellen waren. Doch glaubte *Guldner* gerade im Hinblick auf die Knötchenbildung und die schwere Wanddestruktion die Erkrankung als Periarteriitis nodosa auffassen zu müssen.

*Balòs* Fall betraf den Hund. Sofern dieser Fall, in dem makroskopisch an den Coronararterien knoten- und strangförmige Verdickungen auftraten, überhaupt der Periarteriitis nodosa zugerechnet werden kann, so muß er als sehr frisch bezeichnet werden. Von Granulationen war nichts vorhanden. Es war lediglich zu leukocyitärer Durchsetzung der Adventitia und fibrinöser Exsudation in letzterer und der Media gekommen. Histogenetische Schlüsse können aus dem Fall nicht abgeleitet werden.

Ich lasse nun zunächst die Beschreibung eines weiteren Falles beim Schweine folgen.

Es handelt sich um einen zufälligen Befund bei einem sonst normalen, ungefähr 9 Monate alten SchlachtTier. Nach den Angaben des untersuchenden Tierarztes waren außer am Herzen keine Veränderungen an dem Tier makroskopisch nachweisbar gewesen.

Der Sulcus coronarius des Herzens enthält sehr viel Fett, so daß die Arteriae coronariae zunächst nicht zum Vorschein kommen. Auffallend ist dagegen sofort auf beiden Seiten das Verhalten des Ramus descendens. Er hebt sich als grauer, dicker und derber Strang deutlich von seiner Umgebung ab. In seinem Verlauf treten außerdem knotenförmige Anschwellungen auf, die auch sehr deutlich beim Abtasten der Gefäße gefühlt werden können. Auch die vom Ramus descendens dexter und sinister abgehenden Zweige sind ähnlich verändert. Außerdem verlaufen sowohl auf dem linken, als auf dem rechten Ventrikel noch eine Reihe weiterer

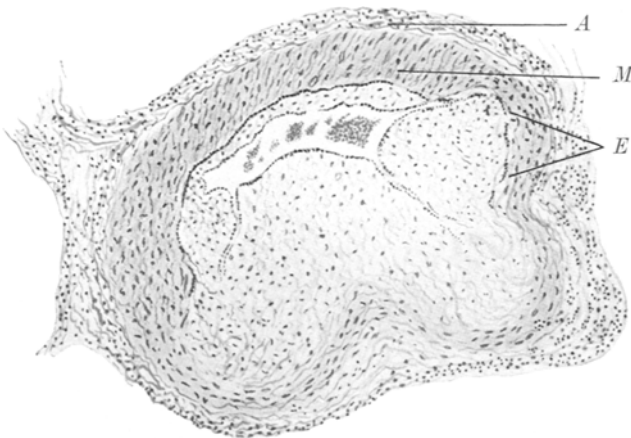


Abb. 1. Schnitt durch den Ramus descendens der Art. coronaria. Schwache Vergrößerung. *A* = Adventitia; *M* = Muscularis; *E* = Elastica interna.

grauer derber Stränge in senkrechter Abzweigung vom Sulcus coronarius und demgemäß ziemlich parallel mit dem Ramus descendens. Auch hier können im Verlauf der Stränge knotenartige Verdickungen festgestellt werden. Auf dem Querschnitt zeigen alle diese Stränge und Knoten ein verhältnismäßig kleines Lumen und eine starke, bindegewebig-derbe Wand. Auf den Schnitten durch die linke und rechte Kammerwand springen an verschiedenen Stellen außerdem noch kleinere Gefäße mit verdickter Wand und enger Lichtung beetartig über die Schnittfläche hervor.

Die histologische Untersuchung liefert ein buntes Bild. Gemeinsam ist nur überall, daß die Veränderungen die arteriellen Gefäße betreffen, Art und Grad dieser Veränderungen ist aber sehr wechselvoll.

Betrachtet man zunächst die größeren Arterien und besonders Schnitte aus den leicht knotenförmigen Verdickungen, so sind an allen Schichten des Gefäßes Veränderungen nachzuweisen. Die Adventitia ist im allgemeinen nicht sehr stark von Zellen vom Typ der Adventitiazellen und Fibroblasten durchsetzt. Die Media ist teilweise hochgradig zerstört, teilweise noch ziemlich erhalten, und zwar so, daß in der Regel die Zerstörung nur einen kleineren oder größeren Abschnitt be-

trifft, während der Rest der Muskelschicht unverändert ist. In dem veränderten Abschnitt sind die Muskelfasern durch ein Granulationsgewebe, das neben Zellen histiocytären Typs Fibroblasten und zahlreiche kollagene Fasern enthält, weit auseinandergerissen, herdweise auch völlig zum Schwund gebracht. Dabei gehen die Muskelfasern anscheinend unter immer stärkerer Abnahme ihres Umfanges rein atrophisch zugrunde. Das Granulationsgewebe zeigt außerdem manchmal eine ausgesprochen speichenförmige Verlaufsrichtung, als ob es von der Adventitia quer durch die Gefäßwand zum Lumen vorrücken wollte. Stark, aber ungleichmäßig ist in der Regel auch die Intima verändert. Dort, wo die Media beträchtlich in Mitleidenschaft gezogen ist, ist auch die Intima mächtig verdickt, an Stellen unveränderter oder nur leicht veränderter Media ist die Intimaverdickung meist

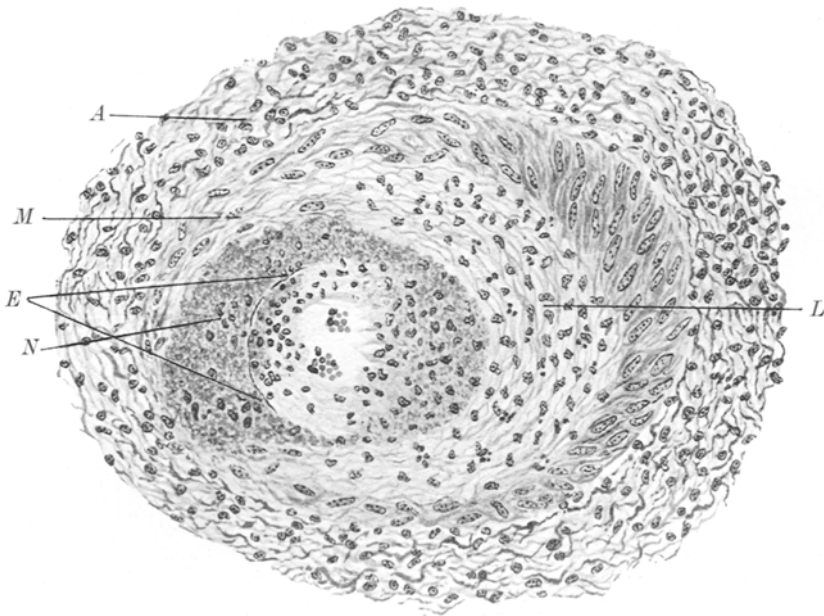


Abb. 2. Kleine Arterie bei starker Vergrößerung. A = Adventitia; M = Muskularis; N = Nekrose; E = Elastica interna; L = Gebiet der Myolysis.

geringgradiger. Der Aufbau dieser Intimaverdickung ist charakteristisch. Ein netzig-plasmatisches Grundgewebe, in dem bei starken Vergrößerungen zahlreiche feinste, sich kreuzende, längs- und querverlaufende elastische und auch kollagene Fasern nachzuweisen sind und dazwischen reichlich Zellen. Die Zellen sind teils typische Fibroblasten, teils histiocytäre Elemente, vor allem aber deutliche Muskelzellen, die sich im van Gieson-Präparat durch ihr längliches oder mehr rundes (wenn quergetroffen) grünes Plasma und ihren hellen Kern mit der eigenartigen Anordnung des feinen Chromatins sehr deutlich abzeichnen. Diese Muskelzellen stehen an anderen Stellen, und zwar dort, wo die Elastica interna unterbrochen ist, in unmittelbarer Verbindung mit den muskulösen Mediaelementen. Es macht hier den Eindruck, als wären die Muskelzellen der Media in ununterbrochenen Zügen quer durch ein Loch der Elastica interna durchgewachsen. Die Muskelzellen kommen aber auch zerstreut überall vor und sind auch direkt unter dem sonst

gut erhaltenen Endothel nachzuweisen. Hier ordnen sie sich manchmal sichtlich zu konzentrischen Ringen.

Regelmäßig sind endlich auch die elastischen Grenzsichten verändert, und zwar am stärksten in den Gebieten der ausgesprochenen Zerstörungen der sonstigen Gefäßwandschichten. Die *Elastica externa* und besonders *interna* zerfallen in einzelne Teilchen, die ihrerseits weiter aufquellen oder von denen feinste, wie ausgefrante Fäserchen noch ausstrahlen. Schließlich verschwindet in den Gebieten der starken Granulation die *Interna* vollständig.

Gelegentlich lassen sich auch Aneurysmen in der gewohnten Weise nachweisen. Die *Media* klafft hier auseinander und dazwischen drängt sich die *Intima* mehr oder weniger weit vor. Die *Intimawucherung* pflegt an diesen Stellen dann eine

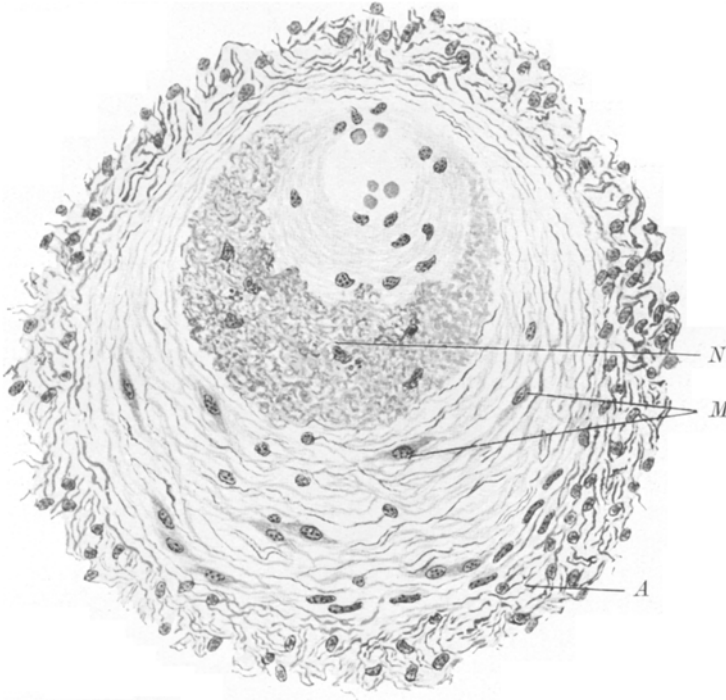


Abb. 3. Kleine Arterie bei Ölimmersion. A = Adventitia; M = Muskelzelle; N = Nekrose.

ganz besonders mächtige Entwicklung bis zum vollständigen Verschuß der Lichtung zu zeigen.

In den Gebieten der starken *Intimawucherung* treten an verschiedenen Stellen herdwweise Nekrosen auf.

Von besonderer Bedeutung sind nun die Veränderungen, wie sie besonders an kleinen Gefäßen aufgefunden werden können. Hier fällt zunächst auf, daß zwischen den *Mediafasern* sich Lücken bilden und daß weiterhin die Fasern selbst zerfallen. Ihr Plasma wird griesig-körnig, ihr Kern schrumpft und nimmt sehr bizarre Formen an. Dann folgen herdwweise direkte Nekrosen, die einen mehr oder weniger großen Teil der *Media* umfassen, aber auch auf die frühzeitig gewucherte *Intima* übergreifen. Die *Elastica interna* ist dabei völlig oder zum größten Teil zugrunde gegangen.

Neben diesen nekrotisierenden Vorgängen treten aber auch noch andere Veränderungen in der Media auf. Die Muskelfasern verschwinden immer mehr, so daß die an solchen Stellen meist stark verbreiterte Gefäßwand ein helles Feld darstellt, das aus einem lockeren, kollagen-elastischen Netz mit eingestreuten Zellen besteht. Unter diesen Zellen sind vereinzelt noch deutliche, gut erhaltene Muskelzellen zu erkennen, daneben kommen degenerierte Muskelkerne und Histiozyten vor.

Adventitielle Veränderungen können dabei völlig fehlen oder in Form schwächerer oder stärkerer Ansammlungen (Adventitiazellen) vorhanden sein.

An den größeren Gefäßen liegen mithin die Veränderungen vor, die allgemein als kennzeichnend für die Periarteriitis nodosa beim Menschen angesehen werden. Bildung eines ziemlich zellreichen Granulationsgewebes in der Adventitia, hochgradige und bis zum völligen Schwund vorschreitende regressive Veränderung in der Media durch ein einfaches Granulationsgewebe, starke Wucherung der Intima und starke Degeneration der elastischen Grenzmembranen. Dabei treten die Wandveränderungen teils mehr diffus, zusammenhängend auf, teils mehr knötchenartig. Manchmal kommt es auch zu ausgesprochener Aneurysmabildung.

Abweichend von den gewöhnlichen Befunden beim Menschen und bei Tieren ist im vorliegenden Fall der starke Gehalt der Intima an Muskelzellen.

Die an den kleineren Gefäßen gelegentlich auftretenden und sichtlich Anfangsvorgänge darstellenden Veränderungen decken sich zum Teil mit den entsprechenden Veränderungen beim Menschen. Die Auflockerung der Media, bedingt durch ein entzündliches Ödem, und vor allem die nekrotisierenden Prozesse werden ja immer mehr als primäre Veränderungen der menschlichen Periarteriitis hervorgehoben. Besonderer Art erscheinen im vorliegenden Fall neben der frühzeitigen, meist vollständigen Degeneration der *Elastica interna* die starken Auflösungserscheinungen der Muskelfasern, so daß man geradezu von einer Myolysis der Muskelfasern sprechen kann. Etwas Ähnliches kommt in ausgedehntem Maße z. B. bei den Veränderungen des Myokards im Gefolge der bösartigen Maul- und Klauenseuche vor. Dort entstehen unter der Wirkung des Erregers der Maul- und Klauenseuche primär toxisch bedingte degenerative Veränderungen an den Muskelfasern. Im weiteren Verlauf kommt es zu reaktiven entzündlichen Vorgängen und zu ausgedehnter Auflösung der degenerierten Muskelfasern.

Was nun die Pathogenese des vorliegenden Falles anlangt, so ist m. E. bei Berücksichtigung der Veränderungen an den kleineren Arterien der Beginn der Erkrankung in der Media zu suchen. Hier setzen primär alterativ-degenerative Veränderungen ein, die reaktiv weitere Vorgänge in der Adventitia und Intima auslösen. Betonen möchte ich dabei besonders die Tatsache, daß die zelligen Durchsetzungen und die Bildung von Granulationsgewebe in der Adventitia allgemein nicht erheblich ist und daß die Adventitia manchmal sogar jede Veränderung vermissen läßt. Von einem Beginn der Erkrankung in der Adventitia kann daher keine Rede sein.

Hochgradig sind dagegen, besonders in den älteren Stadien, die Verdickungen der Intima. Gegen ihre primäre Bedeutung spricht aber schon ein Punkt ganz entschieden: die starke Ausbildung von Muskelfasern in der gewucherten Intima. Etwas Ähnliches haben *Stoerk* und *Epstein* bei arteriellen Gefäßveränderungen bei Grippe beschrieben und darin zweckmäßige, hyperplastisch-regenerative Vorgänge gesehen. Ich möchte in diesem Zusammenhang ganz besonders aber auf Vorgänge hinweisen, die sich beim Verschuß des Ductus Botalli beim Kalb abspielen.

*Faber* hat bekanntlich in seiner Monographie über die Arteriosklerose auch die Verhältnisse beim Verschuß des Ductus Botalli herangezogen und darin einen Beweis für die mechanische Entstehung echt arteriosklerotischer Prozesse erblickt. Nach ihm drückt die gefüllte linke Arteria pulmonalis (und vielleicht auch der linke Bronchus) von unten her auf den Ductus Botalli. Die Folge wäre eine Streckung des Ductus Botalli, dann eine Zusammenklemmung der Gefäßwand und eine Zerreißung besonders der *Elastica interna*. Weiter kämen dann Stase in den *Vasa vasorum* und Wucherungen in dem Gefäß auf Grund des kräftigen Reizes.

Beim Kalb liegen die Verhältnisse nach unseren Untersuchungen (näheres in der Dissertation von *Strübel*) wesentlich anders. Von einem Druck der gefüllten Arteria pulmonalis auf den Ductus Botalli kann hier gar keine Rede sein, da beide Gefäße weit auseinander liegen. Der rasch vor sich gehende Verschuß muß also andere Ursachen haben. Untersucht man den Ductus Botalli zu verschiedenen Zeiten nach der Geburt, so kann man feststellen, daß die Intima schon in den ersten Tagen wuchert, daß diese Wucherung nach 8 Tagen schon beträchtliche Grade erreicht und daß nach 3 Wochen schon das ganze Gefäßlumen fast völlig ausgranuliert ist. Die *Elastica interna* bleibt dabei meist gut erhalten oder zeigt kleinere Risse und Lücken. Die gewucherte Intima besteht aus einem netzigen Grundgewebe, in dem zahlreiche, feinste elastische und indifferente Fasern vorkommen und das neben nicht näher zu bestimmenden Zellen besonders reichlich Muskelzellen aufweist. Diese Muskelzellen stehen zum Teil in unmittelbarem Zusammenhang mit den Mediafasern; dann wuchert die Media durch einen Riß in der *Elastica interna* oder auch direkt in die Intima hinein. Die Muskelzellen treten aber auch völlig für sich auf, so daß man den Eindruck gewinnt, als hätten sie sich aus dem indifferenten *Synectium* der gewucherten Intima (*Hueck*) an Ort und Stelle herausdifferenziert. Unter dem intakten Endothel ordnen sich die neugebildeten Muskelfasern gern zu zirkulären Lagen.

Die rein hyperplastische Intimawucherung stellt m. E. hier einen Anpassungsvorgang an die veränderten Stromverhältnisse im Ductus

Botalli dar. Mit dem Beginn der Lungenatmung saugen die beiden Arteriae pulmonales das Blut aus dem gemeinsamen Stamm der Arteria pulmonalis vor der Abzweigung des Ductus Botalli gewissermaßen direkt weg. Die Blutsäule im Ductus Botalli wird damit nur noch minimal, und das Gefäß muß sich dem anpassen.

Auch bei der Periarteriitis nodosa erscheint die Intimawucherung wenigstens im vorliegenden Fall in der Hauptsache hyperplastischer Natur. M. E. ein weiterer Beweis, daß die auslösende Ursache nicht in ihr, sondern in der geschädigten Media zu suchen ist. Die Intimawucherung stellt — mindestens teilweise — einen Abwehrvorgang gegen eine drohende Gefäßerweiterung dar.

Der vorliegende Fall von Periarteriitis nodosa beim Schwein zeigt mithin, insbesondere auch hinsichtlich seiner Histogenese, weitgehende Ähnlichkeit mit der gleichen Erkrankung beim Menschen, weicht aber doch auch in anderen Punkten nicht unbeträchtlich ab. Das gleiche gilt für die bislang bei Tieren beschriebenen Fälle von Periarteriitis nodosa. Wenn hieraus ein ätiologischer und weiterer pathogenetischer Schluß gezogen werden kann, so liegt er m. E. nur in der Richtung, daß die Periarteriitis nodosa keine Infektionskrankheit sui generis ist, daß sie vielmehr in das Gebiet jener schweren entzündlichen Arterienveränderung gehört, denen verschiedene Ursachen zugrunde liegen können und die unter gewissen, noch nicht näher bekannten Bedingungen, zur Ausbildung dieses besonderen Krankheitsbildes Veranlassung geben.

---

#### Literaturverzeichnis.

Balò, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **250**. — Faber, Die Arteriosklerose. Jena 1912. — Guldner, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **219**. — Joset u. Harzer, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **69**. — Jäger, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **197**. — Jäger, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1909. — Lüpke, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1906. — Nieberle, Dtsch. tierärztl. Wochenschr. **34**. 1921. — Stoerk u. Epstein, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **23**. — Strübelt, Inaug.-Diss. Tierärztliche Hochschule. Berlin 1924.

Die humanmedizinische Literatur ist als bekannt weggelassen.

---