

(Aus der Staatlichen Frauenklinik Dresden. — Direktor: Prof. Dr. K. Warnekros.)

Histologische Befunde im Retikuloendothelialsystem bei den verschiedenen Formen des Puerperalfiebers.

Von

Dr. Hans Egon Scheyer,
Assistent der Klinik.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Mai 1927.)

Ausgedehnte Versuche von *Louros* und mir an Mäusen über die Beziehungen des Reticuloendothelialsystems zur Streptokokkeninfektion hatten uns gezeigt, daß, wie schon andere Forscher (*Kuczinsky, Oeller, Siegmund und Dietrich*) angenommen haben, die engsten Beziehungen zwischen der Streptokokkeninfektion und dem reticuloendothelialen Stoffwechselapparat bestehen. Diese auch morphologisch nachweisbaren Veränderungen am reticuloendothelialen Apparat äußern sich in Form allgemeiner Zellhypertrophie und Hyperplasie der Reticuloendothelzellen, verbunden mit gesteigerter Funktion, besonders gesteigerter Phagocytosetätigkeit und betreffen in gleicher Weise gewisse Endothelien als auch einen großen Teil der Adventitiazellen. Neben der erwähnten allgemeinen Reaktion an den Einzelzellen des Gefäßbindegewebsapparates treten auch herdweise von den Endothelien und namentlich den Adventitiazellen ausgehende umschriebene Wucherungen, auf, die sozusagen das Höchstmaß der morphologisch sichtbar werdenden Reaktion des Körpers auf eine Allgemeininfektion mit Streptokokken darstellt. In diesem Reaktionsstadium haben wir den Entscheidungskampf des Organismus, insbesondere des Abwehrapparates des R.E.S. vor uns zu einer Zeit, wo der Körper noch mit der Infektion *fertig werden kann*, wo aber die *Grenze zum Unterliegen fast erreicht* ist.

Diese mehrfach beschriebenen Veränderungen fanden sich hauptsächlich an den Capillarendothelien der Leber, den sog. Kupferschen Sternzellen, den Reticulumzellen und Sinusendothelien der Milz, sowie der benachbarten Lymphknoten, den R.E.S.-Zellen der Nebenniere, Niere und im R.E.S. der Lungen. Es hatte sich ferner gezeigt, daß es Tierindividuen gibt, die *überhaupt nicht imstande* sind, auf eine Streptokokkeninfektion zu *reagieren (areaktive Form)*, andererseits

aber auch Tiere, die nach anfänglicher Reaktion infolge der Erschöpfung des R.E.S. nicht mehr reagieren können. Schließlich gibt es auch vereinzelte Individuen bei der Maus, die vielleicht infolge bereits überstandener leichter Infektion gegen Streptokokkeninfektion immun sind. Diese ganzen Verhältnisse waren an Tieren zu jeder Zeit der Infektion, teils nur wenige Minuten, teils Stunden und Tage nach derselben, wie auch nach dem Tode untersucht worden, so daß es lehrreich war zu sehen, ob sich auch beim Menschen ein ähnliches Verhalten des R.E.S. nachweisen läßt. Daß ähnliche Verhältnisse beim Menschen auch bestehen, hatten schon *Kuczynski, Oeller, Siegmund, Dietrich* u. a. erkannt, die auch bereits die verschiedenen Reaktionstypen wie die *areaktive Form*, die *gut reagierende Form*, die *durch Erschöpfung nicht mehr reagierende Form* beschrieben hatten. Diese Forscher haben das unbestreitbare Verdienst, neben anderen Sepsisforschern nach der Überschätzung der durch die Bakteriologie gewonnenen Erkenntnisse das Augenmerk wieder auf die Körperzellen und die individuellen Verschiedenheiten der Reaktionsmöglichkeiten gerichtet zu haben. In letzter Zeit haben auch Untersuchungen von *Anselmino* am Knochenmark gezeigt, daß sich auch an den R.E.S.-Zellen des Knochenmarkes die gleichen Veränderungen nachweisen lassen wie in den besonders an R.E.S.-reichen Organen Milz, Leber, Nieren und daß auch hier sich deutlich areaktive Formen, gut reagierende Formen und durch Erschöpfung nicht mehr reagierende Formen nachweisen lassen. Leider sind die am Menschen zu gewinnenden Ergebnisse nur Teilergebnisse.

Wir müssen uns bei diesen Untersuchungen darüber klar bleiben, daß wir am Leichenmaterial nur die Veränderungen histologisch erfassen können, die sich bis kurz vor dem Tode ausgebildet haben. Es sind eben nur Befunde von Menschen, die bald schnell, bald langsam der Infektion erlegen sind. Diejenigen Veränderungen und Reaktionsäußerungen am R.E.S., die sich bei Individuen abspielen, die mit der Infektion fertig werden und wieder vollständig genesen, werden uns solange unbekannt bleiben, als wir nicht Untersuchungen am R.E.S. des Lebenden vornehmen können. Leider sind die zur Zeit üblichen Methoden der Prüfung des R.E.S. noch nicht geeignet, um mit ihnen in diesem Punkt weiter zu kommen. *Louros* und ich haben die Unzuverlässigkeit der bisher vorhandenen Methoden bereits genügend hervorgehoben. Während wir also im Tierversuch durch willkürliches Abtöten zu jeder Zeit der Infektion alle Stadien der R.E.S.-Reaktion studieren können, müssen wir uns beim Menschen auf die Obduktionsbefunde beschränken und aus den Unterschieden derselben und ihren Beziehungen zum klinischen Verlauf Schlüsse auf die Reaktionsfähigkeit und die Reaktionsäußerungen sowie die Bedeutung des R.E.S. überhaupt ziehen. Die verschiedenen Infektionswege, die im puer-

peralen Uterus möglich sind, gestatten uns, Vergleiche miteinander anzustellen und herauszufinden, ob unabhängig von der Reaktionsfähigkeit die Veränderungen am R.S.E. die gleichen sind, oder ob sich Parallelen zwischen Krankheitsverlauf und der Reaktionsfähigkeit des R.E.S. sowie den Reaktionsformen ziehen lassen. Untersucht wurden 17 Fälle, die im Anschluß an eine Fehlgeburt, oder im Anschluß an eine Geburt einer Streptokokkeninfektion erlagen. Gleichzeitig wurden aber auch 7 Fälle verwertet, die an einer puerperalen Staphylokokkeninfektion zu Grunde gingen. Vielleicht ließen sich hier Unterschiede gegenüber der Streptokokkeninfektion finden. Ferner wurden auch einige nicht puerperale Sepsisfälle, die von den Geschlechtsteilen ihren Ausgang nahmen, untersucht, um auch nicht puerperale Fälle den puerperalen gegenüberstellen zu können.

Bekanntlich neigt ja der schwangere Uterus wegen des Reichtums an Blut- und Lymphgefäßen besonders zur Infektion und wir kennen verschiedene Wege, die im Puerperium zu einer tödlichen Infektion führen können. Hierbei gibt es verschiedene Infektionstypen. Einmal die Peritonitis; diese kann zustande kommen durch ascendierende Infektion im Tubenlumen oder durch lymphogene Keimwanderung durch die Muskulatur oder durch lymphogene Keimwanderung von der Uterus- zur Tubenwand. Diese Fälle von Peritonitis pflegen ja nach dem Infektionswege mehr oder weniger lange am Leben zu bleiben. Im Ganzen betrachtet, kann man aber sagen, daß sie meist in wenigen Tagen tödlich verlaufen. Eine zweite sehr wichtige Art der Puerperalinfektion ist die Ausbildung eines infizierten Thrombus in den Venen der Uterusmuskulatur (Placentarstelle) oder des parametranen Gewebes. Durch Zerfall dieser infizierten Thromben, die gern von der Placentarstelle her ihren Ausgang nehmen, kommt es zur Ausbildung der Pyämie mit metastatischen Absceßbildungen. Schließlich gibt es noch einen direkten Einbruch von Keimen in Venen oder Lymphspalten ohne Ausbildung einer Thrombusschranke, wodurch es zur Ausbildung einer foudroyant und schnell tödlich verlaufenden Sepsis kommt.

Die Forderung, die *Schottmüller* für die Diagnose einer Sepsis stellt, nämlich daß ein besonders gearteter Sepsisherd da sein muß, der zu einer sich wiederholenden oder einer Dauerbakterämie führt, pflegt in den Fällen von Puerperalsepsis stets erfüllt zu sein. Die Eintrittspforte ist stets der Uterus oder die Tube und von den Erkrankungen der Uterus- oder Tubenschleimhaut aus entwickeln sich die Sepsisherde in Form einer Lymphangitis, Thrombophlebitis oder Phlegmone. Von hier aus erfolgt dann der Einbruch der Bakterien in die Blut- und Lymphbahn. Entsprechend diesen Ausbreitungsmöglichkeiten haben wir auch bei unseren Fällen verschiedene Gruppen zu trennen. Einmal die Fälle von *Peritonitis*, von denen 3 Fälle von Streptokokken-

peritonitis post abortum et post partum zur Untersuchung kamen, ferner 3 Fälle von Streptokokkenperitonitis ohne Zusammenhang mit Schwangerschaft, ferner 1 Fall von Staphylokokkenperitonitis. Die Lebensdauer betrug meist 4—5 Tage, nur in den Fällen, wo eine Pyosalpinx vorausgegangen war, hatten die Pat. 11—15 Tage gelegen. Da in diesen Fällen die Peritonitis im Anschluß an Durchbruch der Pyosalpinx entstanden war, so dauerte auch hier die eigentliche Peritonitis kaum länger als 5 Tage. Die 2. Gruppe von Fällen betrifft die *Thrombophlebitis*, der *Vena spermatica* oder die *Venenplexus des Parametriums*, von denen 11 Fälle von Streptokokkensepsis und 5 Fälle von Staphylokokkensepsis zur Beobachtung kamen. Hier schwankte die Lebensdauer zwischen 7 Tagen und 4—5 Wochen. Schließlich betrachten wir als 3. Gruppe Fälle von *foudroyante Sepsis*, die innerhalb weniger Tage ohne Peritonitis und ohne Thrombophlebitis auf dem Blut- oder Lymphwege vom meist jauchig erkrankten Endometrium aus erkrankten und zu Grunde gingen. Wenn man diese 3 Gruppen in ihrem Verlauf und in ihrer Lebensdauer miteinander vergleicht, so fällt es auf, daß der eine Teil der Frauen an einer Peritonitis, der andere größere Teil an einer Thrombophlebitis und der kleinste Teil an einer foudroyanten Sepsis zu Grunde ging. Zugegeben, daß die Virulenz und Fortpflanzungskraft der Bakterien eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt, so müssen doch auch Unterschiede in der jeweiligen Widerstandskraft und Reaktionsfähigkeit der betreffenden weiblichen Individuen vorhanden sein, um derartige Unterschiede zu erklären. Denn selbst bei gleichartiger Infektionsquelle z. B. Eindringen von Bakterien in das paracervikale Gewebe durch einen Cervixriß oder von der Placentarstelle aus erkranken die Individuen nicht immer an demselben septischen Krankheitsbilde. Die einen werden der Infektion schnell erliegen, wie bei der foudroyanten Sepsis, andere etwas weniger schnell, wie bei der Peritonitis, andere langsamer wie bei der Thrombophlebitis, wieder andere werden mit der Infektion fertig werden oder gar nicht oder nur wenig erkranken. Nach den Untersuchungen von *Sigmund*, *Dietrich*, *Oeller*, *Louros* und *Scheyer* auf die wir bereits hingewiesen haben, liegt es nahe anzunehmen, daß diese individuellen Verschiedenheiten sich auch histologisch an dem Hauptabwehrsystem des menschlichen Organismus, dem sog. R.E.S. nachweisen lassen. Die *makroskopischen* Veränderungen der Organe, die wir bei allen Fällen von Sepsis meist nachweisen können, wie z. B. die trübe Schwellung der Leber mit Wulstung des Leberandes, brüchige Organkonsistenz, verwaschener Acinuszeichnung und beginnender Verfettung oder die trübe Schwellung der Niere mit unscharfer Abgrenzung von Mark und Rinde, schließlich die Ausbildung der septischen Milz mit gespannter Kapsel, trübroter, zerfließlicher, leicht ab-

streifbarer Pulpa bei fehlender Sichtbarkeit der *Knölichen* sind fast in allen Fällen vorhanden, so daß man hieraus *makroskopisch* keine Schlüsse auf die Reaktionsfähigkeit des Individuums ziehen kann. Anders verhält es sich schon mit der Ausbildung von embolischen Abscessen in Lungen und Nieren, in welch letzteren wir dieselben sowohl in der Rinde, als auch in streifiger Form in den Pyramiden nachweisen können. Diese Veränderungen finden sich meist bei der *septischen Thrombophlebitis*, häufiger bei der Staphylokokken- als bei der Streptokokkensepsis. Auch die Entwicklung von sekundärer Endokarditis springt schnell makroskopisch ins Auge. Noch anders verhält es sich mit der foudroyanten Sepsis, wo in extremen Fällen besonders bei reichlicher Toxinbildung ausgedehnte Nekrosen namentlich in der Leber auftreten können. Zur Beurteilung der Reaktionsfähigkeit der einzelnen Individuen müssen wir aber schon die *mikroskopischen Befunde der an R.E.S. reichen Organe* namentlich von *Milz, Leber, Niere* heranziehen. Vermissen wir Veränderungen und Reaktion am R.E.S. dieser Organe, so müssen wir annehmen, daß entweder primär oder sekundär durch *Erlahmung* der *Abwehrkraft das R.E.S. im Stadium der Areaktivität* sich befindet. Finden wir hingegen ausgesprochene Veränderungen am R.E.S. in Form von Hypertrophie der einzelnen R.E.S.-Zellen verbunden mit gesteigerter Phagocytose von Zell- und Kerntrümmern, von Bakterien, Pigmenten usw. oder auch umschriebene hyperplastische Wucherungsherde vom Endothel oder den Adventitiazellen ausgehend, so müssen wir annehmen, daß der Körper zwar gut mit seinem R.E.S. in der Infektionsabwehr reagierte, aber schließlich doch durch Erschöpfung im Abwehrkampf unterlag. Auf die *dritte Möglichkeit, nämlich die gute Reaktionsfähigkeit des R.E.S.* mit siegreichem Überwinden der Infektion können wir *nur per excisionem* schließen und annehmen, daß die Fälle dahin gehören, die trotz der Infektionsmöglichkeit und Bakterienimplantation kein Puerperalfieber bekamen und die vereinzelten Fälle, die ein Puerperalfieber überlebten.

Betrachten wir von diesen Gesichtspunkten aus die nach der Obduktion bei an Puerperalinfection verstorbenen Frauen erhobenen Befunde am R.E.S. von Milz, Leber, Niere, so finden wir völlig die Anschauungen von *Sigmund, Dietrich* und *Oeller* über die Reaktionsfähigkeit des R.E.S. bestätigt.

Wir wenden uns zunächst zur reinen puerperalen Streptokokkensepsis und betrachten die Fälle, die klinisch infolge des foudroyanten Verlaufes als *areaktiv* erscheinen mußten. Wir beobachteten hiervon 2 Fälle.

In dem einen Fall handelte es sich um eine 39jährige 8. p. Frau, die zwei Tage nach Wehenbeginn an einer akutesten Sepsis mit Ikterus starb. Bei der Obduktion fand sich ein sulziges Ödem der Cervixschleimhaut, von der aus bei

frei bleibenden Parametrien die Infektion ihren Ausgang genommen hatte, ohne auf eine Zellschranke gestoßen zu sein. Man fand einen septischen Milztumor, feste vergrößerte Leber mit noch erhaltener Acinuszeichnung, subendokardiale Blutungen und Lungenödem. Als Erreger wurden gasbildende anaerob wachsende Streptokokken nachgewiesen. Mikroskopisch fand man eine mäßige Sternzellenreaktion mit geringer Phagocytose, herdwiese Bakterienemboli in den Capillaren, braunes Pigment, keine adventitielle Zellreaktion. In der Milz überwog die stark hyperämische Pulpa unter Zurückdrängung des lymphatischen und lymphoiden Gewebes. Eisenpigment war wenig, braunes Pigment reichlicher vorhanden. Daneben fanden sich reichliche eosinophile Zellen und Bakterienhaufen, die zum Teil von den Retikuloendothelen in der Pulpa phagocytiert waren; teilweise aber waren die Bakterienhaufen frei in der Pulpa gelegen, in ihrer Umgebung fanden

sich dann zahlreiche nekrotische Zellen mit degenerativen Kernveränderungen und Ausbildung „tingibler Körperchen“. Dieses Bild zeigt uns, daß zwar die Retikuloendothelen der Milz zum Teil noch imstande waren, Bakterien zu phagocytiern, d. h. sie in sich aufzunehmen, aber nicht vermochten, sie zu verdauen und abzutöten. So kommt es dann zur Vermehrung der Bakterien in den Retikulumzellen, die mit dem Zerfall derselben und Nekrosenbildung endet. Während dieser Fall seinen Ausgang in der Geburt von dem infizierten Uterusinhalt aus ohne direkte Beteiligung der Uterusinnenwand direkt auf dem Blutwege genommen hatte, lag der Sepsisherd bei einem zweiten foudroyant verlaufenden Fall direkt in einer schweren phlegmonösen Endometritis, die zwar ununterbrochen fortschreitend auch zu einer linksseitigen Salpingitis und umschriebenen abgekapselten Pelvooperitonitis geführt hatte. Die Ursache des foudroyanten Verlaufes lag jedoch in der Resorption der im Endometrium von anaeroben Streptokokken gebildeten Toxine. Diese Toxine, die sich auch im Filtrat



Abb. 1. Lebernekrosen bei foudroyanter Sepsis (reaktive Form).

und im Tierversuch nachweisen ließen (siehe Veröffentlichung des Falles im Zentralblatt 1927, Nr. 4), hatten zu besonders starken Nekrosebildungen in der Leber geführt, die wie bei gegebene Zeichnung zeigt, schon makroskopisch stark ins Auge fielen (s. Abb. 1). Gleichzeitig fand man bei der Autopsie eine septische Milz, als Ausdruck der gefäßschädigenden Toxine subendokardiale und subpleurale Blutungen, trübe Schwellung der Niere. Mikroskopisch betrafen die Nekrosen die Leberzellen zum Teil unter Erhaltung des Capillarnetzes mit den Sternzellen, zum Teil auch mit deren Zerstörung. Das gefäßführende Bindegewebe ist zum Teil kleinzellig durchsetzt (Abb. 2). Während wir in dieser Infiltration eine Reaktion der Retikulumzellen erblicken können, ließen die Sternzellen jegliche Reaktion vermissen. Hier muß man annehmen, daß die im Blut kreisenden Toxine zu einer Lähmung der Retikuloendothelen geführt haben und infolgedessen infolge direkter Einwirkung der Toxine auf die leicht empfindlichen Leberzellen deren Nekrosen zur Folge haben. Außer dieser Giftigkeit der Toxine als direkte Ursache muß man auch zur Erklärung dieses seltenen Befundes ein völliges Versagen der Milz

heranziehen. Dies zeigt auch der mikroskopische Milzbefund. Es handelte sich um eine kleine septische Milz mit reichlicher Pulpaa und wenig lymphatischen Gewebe, zum Teil degeneriertem Trabekelnetz. Die Pulpaa enthielt viel Pigment, Blut und nekrobiotische Pulpazellen in Form leuchtender tingibler Körpchen, zum Teil waren die Pulpazellen völlig nekrotisch. Bakterien ließen sich hier ebenso wenig wie in der Leber nachweisen. Die geringen Reste lymphatischen Gewebes waren ebenfalls stark nekrotisch. Reaktionszentren in denselben wurden vermisst. In den Nieren waren die Epithelien der geraden Harnkanälchen erhalten, die der gewundenen nekrotisiert. Ferner fanden sich Bakterienembolien, einige Zylinder in geraden Harnkanälchen. Das interstitielle Retikulum und die Endothelien der Glomeruli reagierten wenig.

Betrachten wir von den leitenden Gesichtspunkten, die wir einführend dargelegt haben, diese beiden Fälle, so können wir sie sowohl

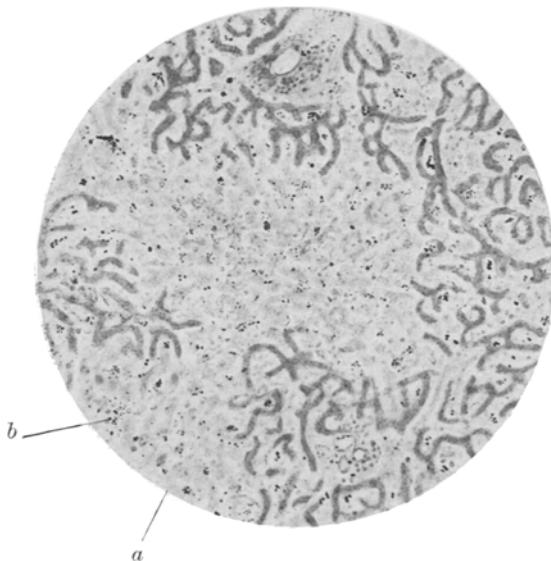


Abb. 2. Mikroskopisches Bild der (a) Lebernekrosen. Kapillarnetz (b) noch erhalten.

nach dem klinischen Verlauf, wie nach den Befunden im histologischen Aufbau als zu den areaktiven Formen (Abb. 1 und 2) gehörend bezeichnen. Es fehlten eben entweder völlig Veränderungen am R.E.S., die auf ihre Reaktion und gesteigerten Funktion schließen ließen. Die geringen vereinzelt vorhandenen Ansätze zu einer lokalen Herdreaktion der Adventitzellen bei Fehlen der allgemeinen Reaktion der diffus in den Organen verteilten R.E.S.-Zellen vermag eben nicht der wohl auch durch besonders giftige Bakterien bedingten Infektion Herr zu werden.

Wir kommen nunmehr zu den Fällen von *Peritonitis*. Von den 7 durch Streptokokken verursachten Peritonitisfällen waren 4 Fälle im Anschluß an Fehlgeburt und Geburt entstanden. 3 waren nicht

im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft. Der meist schnelle Krankheitsverlauf, der nach 5—7 Tagen mit dem Tode endete, läßt von vornherein auf eine geringe Widerstandsfähigkeit des Körpers schließen. Aber andererseits kann man auch behaupten, daß schon die Tatsache, daß von den Geschlechtsteilen ausgehende Infektionen nicht zur Ausbildung einer umschriebenen Pelvooperitonitis, sondern zu einer diffusen Peritonitis führten, als ein Zeichen geringer Reaktionsfähigkeit des Organismus zu deuten ist.

Der Ausbreitungsweg erfolgte zum Teil ausgehend von einer Endometritis fortgeleitet durch die Tuben oder durch Perforation von einer Pyosalpinx. Zuweilen fehlte nicht jede Reaktion seitens des Parametriums, als welche unserer Meinung nach im Sinne der Abwehr die Entstehung einer Parametritis zu deuten ist. Trotzdem aber genügte die Erkrankung des Parametriums nicht zur Ausbildung eines Fixationsabscesses und günstigeren Beeinflussung der Infektion. Der tödliche Ausgang konnte dadurch höchstens um Tage hinausgeschoben werden. Meist überwog die areaktive Form auch bei der Peritonitis. Die makroskopischen Befunde waren sonst ziemlich einheitlich. Als Zeichen des Vorhandenseins einer Allgemeininfektion fand sich immer ein septischer Milztumor, der bakteriologisch Kettenkokken enthielt, ferner trübe Schwellung der Leber und der Niere. Die mikroskopischen Befunde gaben das deutliche Bild des Versagens der Abwehrfunktion des R.E.S. (areaktive Form) in Milz und Leber mit *Fehlen* allgemeiner R.E.S.-Reaktion im Sinne der Hypertrophie und der gesteigerten Phagocytose als auch der Ausbildung circumscripter perivasculärer R.E.S.-Wucherungsherde. Nekrobiosen in der Milzpulpa waren häufig nachweisbar, ausgesprochne Nekrosen und Abscesse waren nur selten vorhanden. Auf die Befunde der einzelnen Fälle näher einzugehen, würde zu weit führen. In den Fällen, wo gleichzeitig eine Parametritis vorhanden war, war auch histologisch ein wenn auch nur geringster Ansatz zur R.E.S.-Reaktion nachweisbar, z. B. Zellreichtum der Nierenglomeruli. Aber die Reaktion genügte eben nicht, um die Krankheitsprozesse zu lokalisieren. In einem Falle war die Areaktivität des R.E.S. der Milz eine sekundäre, hier war die Pulpa anscheinend infolge zahlreicher früher durchgemachter Infektionen großen Teils hyalinisiert und vernarbt, sodaß hiermit die Mängel der Reaktionsfähigkeit des Organs erklärt zu sein scheinen.

Wenden wir uns jetzt zu der großen Gruppe der an *Thrombophlebitis post partum* oder *post abortum* zu Grunde gegangenen 11 Fälle. Schon die Tatsache, daß hier der klinische Verlauf und die verhältnismäßig lange Lebensdauer, 12 Tage bis 30 Tage im Durchschnitt, eine gesteigerte Widerstandsfähigkeit des Organismus zur Bedingung haben muß, läßt erwarten, daß sich auch histologisch Veränderungen

am R.E.S. der Organe nachweisen lassen, die zu dem Typ von Reaktionsfähigkeit gehören, die *anfänglich gut reagierten*, aber *schließlich doch im Kampf* gegen die Infektion *unterliegen*. Es handelt sich hier eben um

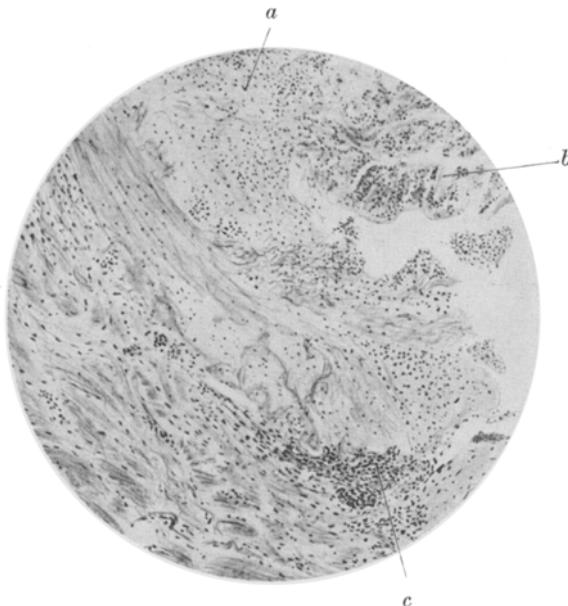


Abb. 3. Thrombophlebitisch veränderte Venenwand. *a* = Bakterienhaufen; *b* = Leukocyten, Fibrin; *c* = Wucherungsherd von R.E.-Zellen in der Gefäßwand.

Fälle, bei denen das Gewebe am Infektionsorte selbst nicht mit der Infektion fertig wird, die Infektion also auf die Gefäßwände aktiv übergreift. Andererseits aber ist die Funktion der Adventitiazellen und der Retikuloendothelien stark genug, um den Übertritt ins Blut zunächst zu verhindern und den septischen Prozeß zu einem umschriebenen örtlichen Venenerkrankungsherd zu machen (Abb. 3 und 4). Hier vollzieht sich also in der Gefäßwand bei *guter Reaktionsfähigkeit des R.E.S.* namentlich der größeren Gefäße *lokal ein ähnlicher Entscheidungskampf* zwischen R.E.S. und Bakterien *wie bei der allgemeinen Infektion* in der Milz. Kommt es zur eitrigen Einschmelzung der an der Venenwand entstandenen Thromben, so haben wir hierin bereits

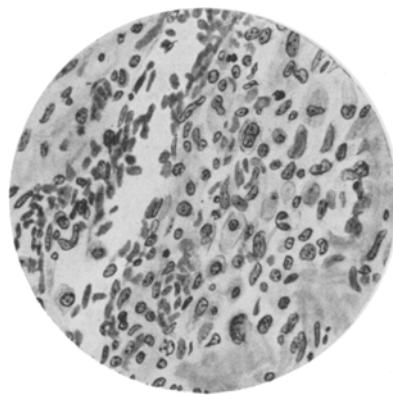


Abb. 4. Stelle *c* aus Abb. 3 bei starker Vergrößerung.

ein zeitweiliges Unterliegen des R.E.S. im Kampf mit der Infektion zu erblicken. Gelingt es dem Körper schließlich doch, der Infektion Herr zu werden, so bleiben die rein mechanisch bedingten durch Losreißung infizierten thrombotischen Materials entstandenen schubweisen Bakterienüberschwemmungen der Blutbahn ohne schlimmere Folgen, da die Bakterien vernichtet werden. Gelingt es dagegen nicht, den Erkrankungsprozeß in der Gefäßwand zu lokalisieren, so greift die Erkrankung von den Venen der Uterusmuskulatur oder des Parametriums schließlich auf die Vena spermatica interna über und schließlich auf die Vena hypogastrica und oft noch auf die Vena cava mit Vergrößerung des thrombotischen eitrigen Materials und ständiger Bakterienaussaat; schließlich erliegt der Körper der Infektion. Aber auch in diesen Fällen gelingt es manchmal noch durch rechtzeitige operative Venenunterbindung, die wiederholte Bakterienaussaat zu verhindern und dem fortschreitenden Erkrankungsvorgang in der Venenwand zuweilen geradezu schlagartig zu lokalisieren. Diesem Verhalten des Gefäßapparates in der Nähe des Infektionsherdes entspricht nun auch der allgemeine mikroskopische Befund an den Reticuloendothelien der inneren Organe Milz, Leber, Niere, Lunge usw. Hier müssen wir jedoch die *allgemeine R.E.S.-Veränderung trennen von denjenigen, die durch die Bakterienverschleppung in die einzelnen Organe circumscript entstehen.* Als Folge der Bakterienverschleppung sind alle durch Bakterienembolien hervorgerufenen Metastasen in den Organen zu verstehen. Daß sich im Anschluß an die capillären Spaltpilzembolien lokale Herde meist mit starker Beteiligung des R.E.S., oft verbunden mit eitriger Einschmelzung (embolische Abscesse in Lungen und Nieren) entwickeln, ist auch schon als eine gute Reaktionsäußerung des R.E.S. aufzufassen, wie ja überhaupt jede Lokalisation eines sonst allgemeinen Krankheitsprozesses als ein günstiges Zeichen zu deuten ist. Auch die Tatsache, daß bei Spontanaufhören der Embolien oder bei durch Venenunterbindung bedingten Aussetzen der Bakterienaussaat selbst metastatische Abscesse in Lungen und Nieren noch zur Spontanäusheilung gelangen können, spricht in dem genannten Sinne. Von diesen durch Embolien bedingten Veränderungen sind diejenigen zu trennen, die sich sonst *allgemein am R.E.S. nachweisen lassen und die wir in Form von Hypertrophie und Hyperplasie der R.E.S.-Zellen in Milz, Leber (s. Abb. 5), Niere (hier in Form der interstitiellen Nephritis) finden.* Je länger die Pat. mit ihrer Trombophlebitis der Infektion widerstehen, um so ausgedehntere Veränderungen finden wir am R.E.S. der inneren Organe. Infolgedessen kommt man auf Grund der histologischen Bilder zu der Überzeugung, daß es sich hier um Fälle handelt, die gut auf die Infektion reagieren mit ihrem R.E.S. im Sinne allgemeiner endothelialer und umschriebener perivaskulärer adventitieller R.E.S.-Wucherung,

verbunden mit gesteigerter Abwehr- und Phagocytosefunktion, die aber andererseits schließlich doch der Infektion unterlegen sind, weil die R.E.S.-Tätigkeit *erlahmte*.

Verlief dagegen der Erkrankungsprozeß durch schnelle Herabsetzung der Abwehrkräfte schneller tödlich, so waren die Befunde am R.E.S. erheblich geringer ausgesprochen und auch die Immunität des Bauchfells oder die Widerstandsfähigkeit desselben derartig herabgesetzt, daß sich oft noch eine diffuse Peritonitis zu der Thrombophlebitis hinzugesellte und den schnellen Tod bedingte. Waren bei langlebenden Kranken die Veränderungen am R.E.S. sehr ausgesprochen, so waren diese Befunde am R.E.S. nicht zu erheben, weil die Patienten längere Zeit der Infektion widerstanden und infolgedessen Zeit zur Entwicklung der R.E.S.-Veränderungen vorhanden war. Vielmehr liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt. Weil eine gute Reaktionsfähigkeit des R.E.S. schon primär vorhanden war, konnten sich diese Herde und Reaktionsäußerungen am R.E.S. der inneren Organe entwickeln. Der Tod erfolgte erst, weil schließlich doch ein Erlahmen eintrat¹. Ein besonders schönes Beispiel für die Widerstandsfähigkeit des R.E.S. bei Fällen von Thrombophlebitis bot ein Fall von Streptokokkensepsis, bei der sich infolge ziemlicher Widerstandsfähigkeit des R.E.S. ein ganz chronischer, 5 Wochen dauernder Verlauf ausgebildet hatte. Hier konnte der seltene Befund von Absceßbildung in der Milz bei reiner Streptokokkensepsis und chronischer Peritonitis bei gleichzeitiger linksseitiger Parametritis und Thrombose der Hypogastrica erhoben werden. Die Frau ging an einer spontanen Milzzerreibung zu Grunde. Die Milzabscesse waren im Anschluß an eine Thrombophlebitis der Milzvene entstanden.

Stellen wir schließlich diesen Fällen von Streptokokkeninfektion

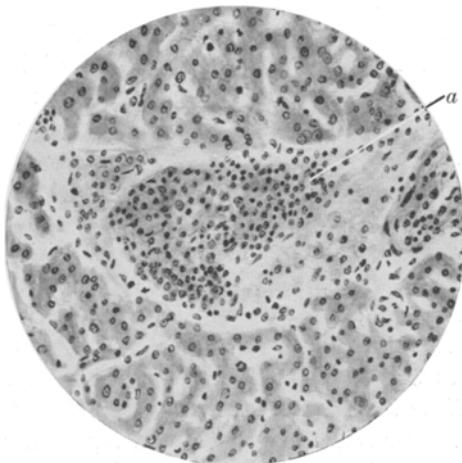


Abb. 5. (a) R.E.-Wucherungsherd in der Leber. Beginnende Umwandlung in einen Blutbildungsherd.

¹ Daß sich beim Unterliegen des Organismus auch nekrotische Prozesse namentlich in der Milzpulpa nachweisen lassen, neben guten Reaktionsbezirken, wird nicht Wunder nehmen, und ist dann so zu deuten, daß eine plötzliche Erschöpfung des gutreagierenden R.E.S. einsetzte.

noch die 6 Fälle von Staphylokokkeninfektionen gegenüber, so ist hervorzuheben, daß hier nur einmal durch Mischinfektion eine jauchende Peritonitis zur Entwicklung kam, während alle anderen Fälle das Bild einer Thrombophlebitis boten. Hier sei eines hervorgehoben, daß bei der Staphylokokkeninfektion, was ja auch klinisch bekannt ist, bei Ausbildung von Nekrosen eine eitrige Einschmelzung der embolisch bakteriell infizierten Teile erfolgte, so daß man in den Nieren seltener das Bild der interstitiellen Nephritis, die als direkte R.E.S.-Reaktion zu deuten ist, als vielmehr, das der embolischen Ausscheidungsabscesse fand. Vereinzelt wurden auch embolische Abscesse in der Leber beobachtet. Mit Ausnahme dieser Neigung zur eitrigen Einschmelzung der Reaktionsherde ließen sich keine grundsätzlichen Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit des R.E.S. gegenüber den Streptokokken nachweisen.

Vergleichen wir schließlich noch die Fälle nicht puerperaler Sepsis, die von den Geschlechtsteilen ausgehen, mit Puerperalfieberfällen, so fällt auf, daß bei diesen die Peritonitis weit über die Thrombophlebitis überwog. Es scheint also der mit der Schwangerschaft verbundene Zustand der Hypertrophie des Gefäß- und Lymphgefäßsystems einerseits die Gefäßinfektion zu begünstigen, andererseits die Abwehrfähigkeit der Gefäßwände zu stärken und die Peritonitisgefahr herabzudrücken.

Zusammenfassend gewinnen wir nach unseren Untersuchungen den Eindruck, daß abgesehen von der Virulenz der Keime der Infektionsablauf bei der Puerperalsepsis bedingt ist durch die Abwehrfähigkeit des Organismus und die Reaktionsfähigkeit des R.E.S. Die von *Oeller, Sigmund, Dietrich, Louros* und *Scheyer* u. a. beschriebenen Typen der *areaktiven Form*, der *gutreagierenden Form* und des durch *Erschöpfung nicht mehr reagierenden Form* lassen sich auch bei den *Puerperalfieberfällen* nachweisen. Die *areaktive Form* pflegt durch *Peritonitis* oder durch *foudroyante Sepsis* zu Grunde zu gehen, die *gutreagierenden Formen*, die *schließlich durch Erschöpfung zu Grunde gehen*, entwickeln sich zum Krankheitsbild der *Thrombophlebitis*. Für die Fälle, die überhaupt nicht trotz der Infektionsmöglichkeit an Puerperalfieber erkranken, und die Fälle, die trotz Puerperalfieber und nachweislich wiederholtem Bakterienbefunde im Blute die Infektion überwinden, liegt es nahe, anzunehmen, daß sie gut mit dem R.E.S. zu reagieren vermochten. Die Anschauung mancher Pathologen, daß nach den Sektionsbefunden am Menschen das R.E.S. bei diesem nicht die Rolle spielt, wie beim Versuchstier, scheint irrtümlich darauf zu beruhen, daß überwiegend *areaktive* und *schließlich erschöpfte* Fälle zur Obduktion kamen, während die *gut reagierenden* Fälle überleben und infolgedessen nicht zur histologischen Untersuchung gelangten.

Schließlich geben uns unsere Überlegungen über die Bedeutung der Thrombophlebitis Veranlassung zu empfehlen, in geeigneten Fällen

von Thrombophlebitis rechtzeitig eine Venenunterbindung vorzunehmen, da die Gefahr der Entwicklung einer Peritonitis im Anschluß an die Operation nicht so groß zu sein scheint, wie allgemein angenommen wird.

Gleichzeitig geht aus den Untersuchungen hervor, daß in den schwersten Fällen das Reticuloendothel *versagt*, so daß man in diesen Fällen auch von einer spezifischen Antitoxintherapie, die auch am R.E.S., als dem Hauptimmunisationsapparat angreift, keinen Erfolg mehr erhoffen darf.

Auf die Beziehungen der oben geschilderten Zellreaktion zum allgemeinen Stoffwechsel ist in unseren ausführlichen Mitteilungen¹, sowie in einem Vortrag von *Louros* auf der Maitagung 1926 der Mitteldeutschen Gesellschaft in Leipzig genügend eingegangen worden, so daß ich diesbezüglich darauf verweise.

¹ Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **52**, **53**, **55**, *Louros* und *Scheyer*.