

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig
[Direktor: Prof. Dr. W. Hueck].)

Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus*.

IV. Mitteilung.

Die Gefäße beim Rheumatismus, insbesondere die „Aortitis rheumatica“ (mit Betrachtung zur Ätiologie des fieberhaften Rheumatismus vom pathologisch-anatomischen Standpunkt).

Von

F. Klinge und E. Vaubel.

Mit 28 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 12. März 1931.)

Je mehr man sich in die feinere Morphologie des Rheumatismus vertieft, desto klarer wird es, daß das Gewebsbild sich nicht in dem Granulom, dem Zellknoten erschöpft. Vielmehr drängt sich bei der Beurteilung eines großen Materials immer mehr die Ansicht auf, daß das zellige Granulom gegenüber dem, nach unserer Meinung wesentlicheren, morphologischen Substrat, der Verquellung der Grundsubstanz des Bindegewebes in den Hintergrund tritt.

Zweck dieser Mitteilung soll sein, zu zeigen, daß die Gefäße, große und kleine Venen wie Arterien, überall im Körper einschließlich und ganz besonders der Aorta beim Rheumatismus miterkrankten, und zwar, wie überall im Gewebe, in *umschriebener, herdförmiger* und aber auch ebenso sehr in *ganz diffuser* Weise.

Es soll das morphologische Bild — über die in den früheren Mitteilungen mehr in den Grundzügen vom allgemein-pathologischen Standpunkt aus gezeichneten Schädigungen der Gefäßwand hinausgehend — geschildert werden. Dabei sollen besonders die Veränderungen der Aorta hervorgehoben und zugleich der Beweis erbracht werden, daß ein guter Teil der Arterio- und Phlebosklerosen überhaupt rheumatischen Ursprungs ist, und daß insbesondere nicht wenige Fälle von Aortitis chronica ihre Wurzel im fieberhaften Rheumatismus haben.

Wir haben in den früheren Mitteilungen¹ schon zeigen können, daß die entwickelte Vorstellung von der überragenden Bedeutung der Bindegewebsverquellung für das rheumatische Geschehen in den Geweben

* Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft soll hier gedankt werden, daß sie uns die Mittel zur Durchführung der Arbeit gegeben hat.

auch für die Gefäße gilt. Wir hatten dort ausgeführt, daß die eigenartige mit Ödem und fibrinoider Durchsetzung, mit Dissoziation der Fibrillen einhergehende Aufquellung der kollagenen Gewebsbündel in allen Schichten der Gefäßwand — wie überall im Bindegewebe — als erste morphologische Veränderung zu finden ist. Erst in einem späteren Stadium entwickelt sich unter Umständen aus diesem Frühinfiltrat durch Hypertrophie und Wucherung der Bindegewebszellen das *Aschoffsche* Knötchen in der Gefäßwand wie sonst im Gewebe.

Wir waren der Ansicht, daß dieser Umwandlungsprozeß des verquollenen Bindegewebsabschnittes zwangsläufig zum Zellknötchen sich vollziehen *müsse*. Nach den inzwischen untersuchten vielen Fällen von akutem Rheumatismus, die in Leipzig, nachdem wir danach gefahndet haben, sehr häufig zu beobachten sind, müssen wir unsere Ansicht nach mehreren Seiten hin ergänzen.

Einmal haben wir die Überzeugung gewonnen, daß sich zwar in den meisten Fällen die Erkrankung in der früher angenommenen Art entwickelt, und daß jedes rheumatische Granulom aus einem Frühinfiltrat hervorgeht; daß aber offenbar das verquollene Bindegewebe unter Umständen auch unter Umgehung oder wenigstens bei ganz abortiver Ausbildung des typischen granulomatösen Stadiums sich in hyaline Narbe umwandeln kann. Mit anderen Worten, die toxische Verquellung des Bindegewebes kann in hyaline Narben übergehen, der Rheumatismus also abheilen, ohne daß die mesenchymale zellige Resorptionsleistung in Erscheinung tritt. Sieht man doch in der Gefäßwand, wie überhaupt im Bindegewebe, alle Bilder von typischer fibrinoider Verquellung in Übergang zu hyaliner Narbe bei ganz zurücktretendem Zellbild.

Der zweite Punkt, der einer Ergänzung bedarf, ist die Tatsache, daß diese Verquellungen des Gewebes nicht immer in der Form auftreten, daß wir von einem umschriebenen Knötchen sprechen können, wie es in der Kammer des Herzens die Regel ist. Wie wir es schon früher in der Tonsillenumgebung und in der Gelenkkapsel gefunden haben, so auch jetzt in Arterien und Venen: auf ganz große Strecken können die Gefäßwände *ganz diffus* in Mitleidenschaft gezogen werden. Dabei finden wir in einem Teil auch bei den diffusen Infiltraten der Aorta, der Vorhofwand oder Arterien- und Venenintima auf große Strecken noch die charakteristische Wucherung der Bindegewebszellen im Bereich der Verquellungsherde, so daß auch in diesen diffusen Infiltraten die zellige Resorptionsleistung noch wahrgenommen werden kann. In einem anderen Teil sehen wir dann aber einen Übergang der verquollenen Gefäßwand in Narbe, ohne daß die Zellwucherung nennenswert in Erscheinung tritt.

Wie wir es schon im Bindegewebe, z. B. im paratonsillären Gewebe und in der Gelenkkapsel beschrieben und auch abgebildet haben (siehe I. Mitteilung, Abb. 9, 13 und 14)¹, stellt sich auch in den Gefäßwänden

der rheumatische Prozeß oft als eine *ödematöse Aufquellung* von diffuser Ausdehnung und unscharfer Begrenzung dar, und nur an einem oder anderen Fleck kommt die *fibrinoide* Durchtränkung der Grundsubstanz der Fibrillenbündel hinzu, eine Veränderung, die man oft nicht herdförmig, knotenförmig, sondern ganz unregelmäßig begrenzt diffus findet. Offenbar ist diese fibrinoide Degeneration des Bindegewebes, wie es auch *Talalajew* annimmt, die Steigerung der toxischen Schädigung, die zunächst nur als Ödem auftritt. Sicher gibt es hier alle Übergänge von feinsten Schädigung der Grundsubstanz, die nur durch die Silberfibrillenfärbung morphologisch zu erfassen ist, bis zur schwersten, die dann als fibrinoide Entartung in Erscheinung tritt, und bei der man mit Fibrinfärbung ein positives Ergebnis erhält. Die Frage, wieweit es sich hier um eine Fibrinexsudation oder eine fibrinoide Degeneration im Sinne von *Neumann* handelt, wird weiter unten erörtert werden.

Hier soll gezeigt werden, daß diese charakteristischen Störungen des Bindegewebsbildes mit oder ohne Nekrose der Muskulatur in allen Schichten der Gefäßwand vorkommen können.

Als dritten Punkt wollen wir hier über die Beteiligung der lympholeukocytären Zellansammlung an den rheumatischen Gewebsschädigungen der Gefäßwände und auch sonst noch etwas mehr sagen als früher. Die leukocytäre Entzündung ist außerordentlich wechselnd auch bei den Gefäßwandherden; sie kann stellenweise das Bild so beherrschen wie etwa bei der Periarteritis nodosa und kann die charakteristische Bindegewebschädigung weit überdecken.

Durch all diese Befunde, erscheint uns, wird die Bedeutung des zelligen rheumatischen Granuloms, wie es bisher als einziges morphologisches Merkmal für den fieberhaften Rheumatismus galt, zwar nicht unterschätzt werden dürfen, aber doch etwas mehr in den Hintergrund treten müssen, insofern als nichtzellige Verquellungsknoten und diffuse Schädigungen des Gewebes ihm ebenbürtig in bezug auf die Bedeutung für das rheumatische Geschehen an die Seite zu setzen sind.

Daß dies nicht früher geschehen ist, erklärt sich wohl aus dem herrschenden Dogma vom „spezifischen Rheumatismusknötchen“, das man bisher — wenigstens im deutschen Schrifttum — als einziges Merkmal des Rheumatismus kannte, während die anderen nach unserer Untersuchung als mindestens ebenso aufdringlich und bedeutungsvoll zu bezeichnenden Befunde, wenn nicht übersehen, so doch nicht richtig gewürdigt wurden.

Uns wenigstens ist es so ergangen, daß wir anfangs im Beginn des Studiums der rheumatischen Gewebsbilder alles vom Standpunkt des „spezifischen Rheumatismusknötchens“ aus betrachteten. Erst im Laufe der Zeit haben wir gelernt, unterstützt durch die Befunde bei experimenteller Serumanaphylaxie, daß neben den umschriebenen Zellknoten noch viele andere wichtige Veränderungen zu finden sind, die man freilich

nur feststellen und würdigen kann, wenn man vorurteilslos an die Dinge herangeht. Gerade bei den rheumatischen Schäden der Gefäßwände ist es in die Augen fallend, daß hier die diffusen Verquellungen vielmehr das Bild beherrschen als die herdförmigen, umschriebenen Knötchen.

Diese Befunde sind es aber nun gerade, die dem Rheumatismus seine Sonderstellung als morphologisch ganz streng spezifische Erkrankung nehmen, die vielmehr einwandfrei gestatten, die rheumatischen Veränderungen in den Rahmen der Sepsis einzurechnen, wenn auch mit besonderen Reaktionsformen, die wir auf Grund experimenteller Untersuchungen (eigene^{28, 30}, *Siegmund*¹⁶, *Swift*²⁹) als hyperergische (anaphylaktische) aufzufassen allen Grund haben. Uns scheint, daß es mit dem Rheumatismus gerade so geht, wie mit der Periarteriitis nodosa, die man früher auch als streng spezifische Infektionskrankheit hinstellte, während sie jetzt als eine hyperergische Verlaufform einer Streptokokkensepsis angesehen wird (siehe *Gruber*²⁴, *Nieberle*, Schrifttum siehe später). Es wird später noch davon zu sprechen sein, daß die morphologischen Bilder der rheumatischen Gefäßentzündung und der Periarteriitis nodosa sich sehr nahe kommen, wenn nicht gleich sind.

Aufgabe dieser Mitteilung ist, den Beweis für unsere oben geschilderte Auffassung an Hand der Gefäßbefunde anzutreten. Wir werden sehen, daß alle diese Erkrankungen der Gefäße, auch wenn es sich nicht nur um vollausgebildete typische *Aschoffsche* Knötchen handelt, alle die morphologischen Forderungen erfüllen, die *wir heute* verlangen müssen, um einen Gewebsschaden in den Bereich des Rheumatismus einordnen zu können: 1. Verquellung der Bindegewebssubstanz mit mehr oder weniger fibrinoider Infiltration (Frühinfiltrat) mit oder ohne Muskelnekrose; 2. mesenchymale Resorptionsleistung in Form mehr oder weniger deutlich in Erscheinung tretender Wucherung oder nur Hyperplasie der Bindegewebszellen, mit oder ohne Basophilie des Plasmas, begleitet von mehr oder weniger lympho-leukocytärer Entzündung; 3. einfache hyaline Narbe im Endstadium mit oder ohne Verwerfung der elastischen Strukturen.

Wir wollen aus unserem Material wieder einige Fälle auswählen, und zwar von dem Gesichtspunkt aus, daß wir die Gefäßentzündung, insbesondere die Aortitis rheumatica, jedesmal in einer der drei vorher geschilderten Stadien antreffen.

Vorher aber soll ein kurzer Überblick über das Schrifttum über die Gefäße beim Rheumatismus gegeben werden. Er ist gerechtfertigt, denn es liegen bereits sehr viele wichtige Untersuchungen vor, die noch nicht Allgemeingut der Pathologie geworden sind. In den Lehrbüchern und in zusammenfassenden Übersichten sind entweder gar keine oder nur kurze Hinweise auf die Erkrankung der Gefäße beim Rheumatismus zu finden (siehe die letzte größere Darstellung der entzündlichen Gefäßwanderingkrankungen von *Schulz*²). Es dürfte nicht zu viel behauptet sein,

wenn man feststellt, daß die rheumatitische Gefäßentzündung die ihr zukommende Beachtung noch nicht überall gefunden hat. Wegen des sehr umfangreichen Schrifttums müssen wir uns auf einige hinweisende Arbeiten beschränken und auf Vollständigkeit verzichten. Die meisten der zu besprechenden Arbeiten enthalten weitere Schrifttumsangaben, auf die verwiesen wird.

Kurze Übersicht über das Schrifttum.

Der Kürze halber wollen wir das Krankheitsbild des Gelenkrheumatismus, des fieberhaften Rheumatismus, des Rheumatismus acutus, Rheumatismus infectiosus, Rheumatic fever, Maladie rhumatismale de Bouillaud, mit Rheumatismus (Rh) bezeichnen.

Von französischen Forschern (Schrifttum s. bei *Bezancou* und *Weil*) ist seit *Bouillaud* (1840) schon von *klinischer Seite* die Erkrankung des Gefäßsystems und besonders der Aorta bei Rh. betont. Mehrere Beobachtungen über **Aneurysmenbildung** liegen vor. 1894 sagt *Hannot* (*Presse méd.* 1894, 171), daß die Arteriosklerose zuweilen ein Folgezustand einer akuten Arteriitis rh. sei und daß diese auf die schon so lange Liste des akuten Rh. gesetzt werden müsse.

E. v. Romberg [*Dtsch. Arch. klin. Med.* 53, 141 (1894)] beschreibt bei 2 Fällen von akutem Rheumatismus neben einer Endocarditis und interstitiellen Myocarditis „ausgedehnte hyaline Thrombose zahlreicher Arterien im ganzen linken Ventrikel, in der unteren Hälfte des rechten und an einzelnen Stellen der Vorhöfe. . . . An einer mittleren Arterie Intima vielleicht verdickt, vereinzelt Periarteritis. Einzelne Venen hyalin oder weiß thrombosiert“. Auf Grund seiner Befunde schließt *Romberg*, daß „ein großer Teil der der akuten Endocarditis zugeschriebenen Symptome auf die Beteiligung des Herzmuskels zurückzuführen ist.“

Anatomische, besonders histologische Untersuchungen konnten natürlich erst größere Bedeutung haben, nachdem von *Aschoff* das charakteristische histologische Merkmal des Rh. aufgedeckt war, seitdem durch den Nachweis der *Aschoffschen* Knötchen im Herzen der Rh. histologisch angesprochen werden konnte.

Bei seiner ersten Beschreibung erwähnt *Aschoff* (*Verh. dtsch. path. Ges.* 1904; *Aschoff u. Tawara*: Jena: Gustav Fischer 1904) bereits die Veränderungen der **Kranzgefäße** im Rh.-Herz, die er denen der *Arteriitis nodosa* an die Seite setzt.

Die Mitbeteiligung der Kranzgefäße wird in den auf *Aschoff* folgenden Arbeiten allgemein bestätigt.

1909 beschreibt *Geipel* [*Dtsch. Arch. klin. Med.* 85, 75 (1906)]; *Münch. med. Wschr.* 1909, 2469), nachdem er 1906 im Rh.-Herzen nur Adventitialknötchen gefunden hatte, in den **Kranzgefäßen eine Endarteriitis und Endophlebitis**, die zum Teil zu infarktartigen Verschlüssen geführt hatte, außerdem in der **Aorta um Vasa vasorum herum Rundzelleneinlagerungen**. Es wird ebenfalls auf die große Ähnlichkeit der Coronargefäßkrankung mit Periarteriitis nodosa hingewiesen.

Coombs [*Quart. J. Med.* 2, 26 (1908)] Betonung der **Kranzgefäßveränderungen**; neben **knötchenförmigen**, finden sich auch **diffuse rheumatische Gefäßwandinfiltrate** in allen Schichten. Es wird auf die unter Umständen starke Leukocytenbeteiligung hingewiesen.

1911 betont *Coombs* [*Brit. med. J.* 1, 620 (1911)] die **Coronarperiarteriitis: endotheliale Wucherung mit Thrombose**. Derselbe Befund in Capillaren der rheumatischen Gelenke. Die Aorta ist mehrfach untersucht: **Mesaortitis** und **subendotheliale Entzündungsherde** sind gefunden, aber **keine „typischen“ Läsionen**. *Berner* (*Z. klin. Med.* 1910) gibt einen klinischen Bericht (ohne Autopsie) über zwei Kranke im Alter von 20 Jahren mit **Aneurysmen im Arcus** und an der **Aorta descendens**. Beide litten an Gelenkrheumatismus, beide hatten keine Luesanamnese oder Befund.

Klotz [Trans. Assoc. amer. Physicians 27 (1912)]. Die erste systematische histologische Bearbeitung der **Aortitis rheumatica**. Der **Gelenkrheumatismus kann zu einer chronischen produktiven Mesaortitis führen**. Durch Zerstörung der elastischen Lamellen und Muskelfasern kann eine diffuse Dilatation des Aortenlumens entstehen. *Klotz* unterscheidet je nach dem Alter der Veränderung verschiedene Bilder und beschreibt 3 Stadien. a) Akutes Stadium mit **entzündlichen Einlagerungen** (Plasma- und Lymphzellen) um die Gefäße der äußeren Medialagen mit entsprechender und auch leukocyitärer Entzündung der Adventitia, sowie mit **degenerativen** Vorgängen der Media, b) subchronische Fälle mit starker Narbenbildung in der äußeren Media, in der Adventitia mit lymphzelliger Infiltration, c) chronisches Stadium mit schwieliger Dissoziation der Media und Adventitia und hyalinen Herden der Intima.

Wätjen (Verh. dtsch. path. Ges. 1921, 223) beschreibt eine spezifische Endo-Meso-Periarteriitis der Kranzgefäße als „**Arteriitis nodosa rheumatica**“. Die untersuchten Gefäße **außerhalb des Herzens** werden, wie bei *Geipel*, **frei befunden**. *Wätjen* läßt es dahin gestellt, ob die gefundene Rh.-Gefäßerkrankung der als Systemerkrankung auftretenden ursächlich unklaren Periarteriitis nodosa nahe stehen. Ferner werden typische *Aschoff*knötchen im epikardialen **adventitialen Gewebe der Arteria pulmonalis** gefunden, deren Wand sonst frei ist. Hervorgehoben wird auch eine schwere diffuse rein leukocytaire interstitielle Myokarditis. *Fahr* (Virchows Arch. 232, 134; Handbuch der speziellen Pathologie, Kapitel Nieren) bestätigt die Gefäßschädigungen im Herzen in Form von Wanderzerstörung durch *Aschoff*sche Knötchen und weist auf die Analogie mit der Periarteriitis nodosa hin. Außerdem hebt er perivasculäre Ödeme und degenerative Veränderungen an Arterien und Venen des Herzens hervor. Er beschreibt die gleiche **Gefäßerkrankung in der Skelettmuskulatur** bei Polymyositis. In späteren Arbeiten beschreibt *Fahr* eine **Arteriitis in den Nieren** bei maligner Sklerose, für die er ursächlich Rh. annimmt.

Wiesel (Med. Klin. 1923, 163 u. 197). In Fortsetzung früher ausgeführter Untersuchungen von Gefäßerkrankungen bei akuten und chronischen Kreislaufnuffizienzen [*Wiesel* und *Loewy*: Wien. klin. Wschr. 119, 1083 (1923)] wird dargestellt, daß auch der Rh. zu Mesarteriitis führt, die irreparabel sein kann. Juvenile Arteriosklerose und akuter Rh. finden sich in der Vorgeschichte zusammen. Es wird ausgeführt, daß **der akute Rh. zu einer Aortitis mit folgendem Aneurysma führen kann**.

v. Glahn und *Pappenheimer* [J. Med. Res. 44, 489 (1924)] bestätigen die Befunde von *Klotz* (siehe oben) über die **Aortitis rh.** An 26 Rh.-Fällen (und 77 Vergleichssektionen) wird gezeigt, daß beim Rh. in der Media der Aorta dichte Narben in der Umgebung der Vaso vasorum vorkommen, die über die Mitte nach innen zu vordringen. Die Narben sind oft zellfrei, oft enthalten sie basophile Zellen und Riesenzellen. Das elastische Gewebe ist verdickt, auf große Strecken fehlen in der Media die Kerne. In der Adventitia werden *Aschoff*sche Knötchen gefunden. Die Intima zeigt nichts Spezifisches, das nicht bei den Vergleichsaorten auch vorkäme, im wesentlichen Sklerose.

Die gleichen Forscher [Amer. J. Path. 2, 235 (1926); 3, 583 (1927)] erweitern ihre Untersuchung dahin, daß sie **außer Aorta** und Kranzgefäßen auch **das übrige Gefäßsystem** bei Rh. untersuchen. Unter 47 Fällen von Rh.-Herzkrankung werden in 10 **eigentümliche Gefäßveränderungen** beschrieben und als **spezifisch und charakteristisch erkannt**: in **Lunge, Niere, perirenalem und periadrenalem Gewebe, Appendix epiploica** des Colon, **Ovar, Hoden, Pankreas, Coecumpolyp**. Es wird festgestellt, daß die der Periarteriitis nodosa ähnlichen Veränderungen in **allen Gefäßwandschichten und ganz diffus** auftreten können. In den Gefäßwänden wird, wie früher schon im Vorhof des Herzens gefunden, eine eigentümliche mit Nekrose und mit Reihenstellung von großen Kernen einhergehende **diffuse Schädigung**.

gung als gleichwertig den umschriebenen Aschoffschen Knötchen an die Seite gestellt. Gegenüber der Periarteritis nodosa unterscheiden sich die Rh.-Gefäße nur in einigen Punkten. (Fehlen von Thromben und Infarkten und Aneurysmen.)

„Der Rh. beginnt und endet nicht mit dem Aschoffschen Knötchen.“

Bezanccon und Weil [Ann. Méd. 19, 175 (1926 u. 1927)] schildern (in la maladie rhumatismale) einen klinischen Fall eines Mädchens, das seit dem ersten Fall von Rh. im 14. Lebensjahr genau klinisch beobachtet wurde und bei dem nach wiederholten Rh.-Anfällen im Verlauf der Beobachtung im 21. Lebensjahre ein **Aneurysma der Aorta** nachgewiesen wurde. Lues war klinisch nicht nachzuweisen.

Chiari [Beitr. path. Anat. 80, 336 (1928)]. Histologische Beschreibung von 6 Aorten bei Rh. 5mal wurden **Fibrin- und Zellknoten der Adventitia** meist in der **absteigenden Aorta** gefunden, die den *Aschoffschen* Knötchen gleich gesetzt werden. Die Media eines Falles zeigt im Bereich des äußeren Drittels im perivasculären Gewebe der Vasa vasorum eine Wucherung adventitieller Zellen mit Lymphocyten. In einer kleinen Vene Wucherungen von subendothelialen Zellen mit Riesenzellen. Die Aortenintima zeigt dieselben Befunde wie bei Atherosklerose: Zellwucherung und hyaline Nekrose. Auch im adventitiellen Gewebe der Arteria iliaca communis und der Arteria mesenterica superior finden sich dieselben Knötchen.

Brogstetter [Zbl. Path. 44, 140 (1928)] berichtet über Arterienveränderungen im **periartikulären Gewebe** von akuten Polyarthritiden. Er findet die Arterien kleinen und kleinsten Kalibers durch zellige Intimahyperplasie eingeengt, oft ganz verschlossen, ferner eine ausgesprochene Verdickung der Muscularis; in der Adventitia und im weiteren Umkreis viele große rundkernige Zellen.

Talalajew [Klin. Wschr. 1929, 124. Ref. über russische Arbeiten von *Herzenberg*: Erg. Path. 21, 410 (1926)]. Erster Bericht in deutscher Sprache über seine Untersuchungen, von denen früher schon mehrere in russischen Schrifttum erschienen sind (Referat darüber bei *Herzenberg*). Den Gefäßen wird eine ganz besondere Rolle bei Rh. zugeschrieben, derart, daß *Talalajew* direkt vom **cardio-vasculären Typ** spricht. Erkrankt werden die Arterien und Venen des Herzens, des großen und kleinen Kreislaufes und der Haut gefunden.

Gräff (Rheumaprobleme. Leipzig: Georg Thieme 1929) bespricht die Gefäßschädigung beim Rh. und ist der Ansicht, daß die morphologischen Bilder der **kleinen Gefäße nicht so spezifisch seien**, daß man etwa allein daraus die Diagnose stellen könnte. Er selbst hat nur einen Fall beobachtet, bei dem es im Anschluß an „spezifisch rheumatische Veränderungen der Wand“ der Aorta zu einer **Thrombenbildung** mit völligem Verschuß der Lichtung kam.

Siegmund, H. [Z. Kreislaufforschg 21, 389 (1929)] berichtet in seiner Arbeit über nicht syphilitische Aortitis bei Allgemeininfektionen (Sepsis lenta, Scharlach, Streptokokkensepsis, puerperale Infektion usw.) auch über 8 Fälle von Aortitis rheumatica, die oft einhergeht mit typischen Aschoffknötchen um die Vasa vasorum besonders in der Adventitia, aber auch Zellinfiltrate in der Media mit Untergang der elastischen und Muskelfasern. Ein anderer Teil zeigt keine Infiltrate, sondern nur kleine Medianekrosen. Die Bildung von Narben aus diesen Prozessen wird angenommen. Oft sind diese Veränderungen nur mikroskopisch zu erkennen und kommen mit und ohne Endokarditis vor. Hinweis auf die Bedeutung dieser Befunde für die Genese der Arteriosklerose.

Barnard, W. G. [The J. of Path. 32, 95 (1929)] beschreibt eine Fibrose der Adventitia der Aorta „Periaortitis rheumatica“ als Endzustand eines Rheumatismus.

Laubry, Huguenin, Castréan und Albot (Extr. des Anal. d'Anat. path. 1930, No 5). In einem klinisch genau beobachteten Fall von Myokarditis rh. mit **chronischer Aortitis** wird das mikroskopische Bild des Herzens als „Myocardite pseudogommulaire“ und entsprechende Veränderungen in der Aorta beschrieben. Aus dem Vergleich dieser Bilder mit anderen bei Rh.-Herzen beobachteten wird

der Schluß gezogen, daß ein chronisch verlaufender Rheumatismus nicht nur durch **typische Knötchen**, sondern auch durch eine mehr **diffuse „spudogommu-läre“ Entzündung gekennzeichnet werden kann.**

Chiari, H. [Klin. Wschr. 40, 1862 (1930)] beschreibt Veränderungen in der Media der Pulmonalis, die aus Zellinfiltrationen entlang dem Verlauf der Vasa vasorum, Auseinanderdrängung und Unterbrechung der elastischen Fasern und zugrundegehender Muskelemente bestehen und in hyaline Narben übergehen können. Verfasser spricht von einer „**Mesopulmonitis rheumatica**“.

Bericht über die eigenen Fälle.

Bei der Auswahl der hier zu beschreibenden Fälle ist die Dauer des letzten rheumatischen Anfalls und im Zusammenhang damit das morphologische Bild der bestimmten Phase maßgebend gewesen. Der Zweck ist, aus *jedem* Stadium des Rheumatismus *einen* Fall besprechen zu können. Nun werden gewiß, wie früher schon dargelegt, entsprechend dem zu Rückfällen neigenden Charakter der Rheumatismuserkrankung nicht selten schon bei Rheumatismusanfällen von einigen Wochen Dauer verschiedene Stadien bunt durcheinander gefunden. Aber meistens ist es doch so, daß ein bestimmtes morphologisches Zustandsbild vorherrscht, das den Organveränderungen seinen Stempel aufdrückt.

Wir besprechen 5 Fälle mit einer Dauer des letzten tödlichen rheumatischen Schubes von: 1. 17 Tagen, 2. 4—5 Tagen, 3. 3 Wochen, 4. 9 Wochen und einen 5. Fall, in dem 12 Jahre nach dem ersten rheumatischen Anfall im frischen akuten Schub der Tod eintrat. Wir werden feststellen, daß wir bei dieser Auswahl Vertreter mit vorherrschendem morphologischem Befund an Aorta und Gefäßen, wie überhaupt, von allen drei Phasen zu Gesicht bekommen: 1. akut = degenerativ exsudativ (Frühinfiltrat), 2. subakut = granulomatös, 3. chronisch = Narbenstadium.

Betonen wollen wir noch, daß bei unseren Fällen sowohl die Wa.R. wie auch mehrfach angestellte Blutuntersuchungen stets negativ waren.

Fall 1. Um leicht und schnell den Anschluß an unsere früheren Mitteilungen¹ gewinnen zu können, wollen wir vor dem Bericht über die hier ausführlich geschilderten 3 neuen Fälle einige charakteristische Gewebsbilder bringen, die den typischen primären rheumatischen Gewebsschaden veranschaulichen, so wie wir ihn früher beschrieben haben. Sie sollen die rheumatische Verquellung des *Bindegewebes* zugleich mit den *Geweben der Gefäßwand* veranschaulichen und man wird dabei feststellen, daß es oft nicht leicht, ja sogar unmöglich ist, an einer bestimmten Stelle des Gewebsbildes mit Sicherheit zu entscheiden, ob die fibrinoide Verquellung ein Bindegewebsbündel oder die Wand eines kleinen Gefäßes betrifft.

Abb. 1 zeigt ein ganz junges rheumatisches Frühinfiltrat der Zunge, bei einem am 17. Tage der Polyarthritits verstorbenen Menschen, über

den wir in der ersten Mitteilung * schon ausführlich berichtet haben. Das Bild ist so recht geeignet, den Gewebsschaden aufzudecken, den wir rheumatisches Frühinfiltrat genannt haben. Wir sehen die zarten Bündel des subepithelialen ödematös gelockerten Bindegewebes sich im Bereich des Verquellungsherdes verbreitern, wobei sie eine kräftig rote Farbe und einen wachsartigen Glanz annehmen. Die fibrinoide Substanz, die die Grundlage der Verfärbung ist, liegt nur im Bereich des Fibrillenbündels, nicht in den Gewebsspalten. Diese sind leer oder,

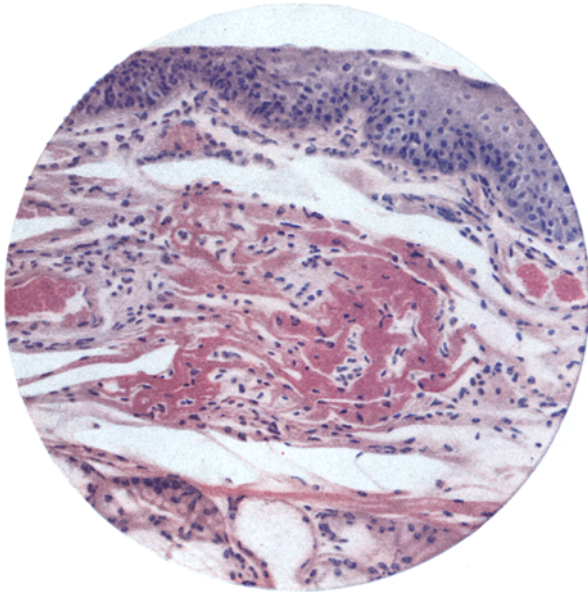


Abb. 1. Rheumatisches Frühinfiltrat im subepithelialen Bindegewebe der Zunge. Fibrinoide Verquellung der Grundsubstanz in den Bindegewebsbündeln und den Gefäßwänden (s. Text S. 709).

enthalten nur einzelne Bindegewebszellen, die im übrigen verkümmert, jedenfalls nicht gewuchert sind. Man kann diese Verquellung der kollagenen Bindegewebsbündel sehr gut erkennen, wenn man von der Peripherie einen Bindegewebszug in den Knoten hinein verfolgt. Genau das gleiche Verhalten der fibrinoiden Verquellung ist in den *Wänden der kleinen Gefäße* zu sehen, z. B. bei einer präcapillären Vene im linken unteren Abschnitt des Bildes. Die Gleichheit des Bindegewebs- und Gefäßwandschadens ist so vollständig, daß innerhalb des Verquellungsherdes eine Abgrenzung der anatomischen Einheiten nicht immer möglich ist. Erwähnt soll noch werden, daß neben diesen umschriebenen knötchenförmigen Gewebsverquellungen auch streifenförmige, sonst gleiche

* Virchows Arch. 278.

Veränderungen gefunden werden, die sich in ziemlich beträchtlicher Länge unter dem Epithel hinziehen.

Fall 2. Damit gleich zu Anfang gezeigt wird, daß die feinere Faserstruktur des Bindegewebes in den Gefäßwänden des rheumatisch geschädigten Gebietes mit der des verquollenen Bindegewebes übereinstimmt, wollen wir jetzt einen Schnitt untersuchen, der nach *Tibor-Pap** gefärbt, die Verhältnisse der Fibrillen veranschaulicht. Es handelt sich dabei wieder um ein ganz junges Frühinfiltrat in der Gaumenmandel-umgebung von einem Kind, das wir schon früher** als den Typ eines



Abb. 2. Starke Vergrößerung eines mit Silber imprägnierten peritomillären Frühinfiltrates. Das Gefüge der Fibrillen der Bindegewebsbündel und der Gefäßwände sind aufgelockert.

rückfälligen Rheumatismus besprochen hatten, und bei dem der Tod 4 Tage nach dem letzten hochfieberhaften Schub eingetreten war. Die Abb. 2 entspricht nach Alter des Vorgangs und nach dem Gewebsbild, dem in Fall 1 aufgezeichneten frischen rheumatischen Herd. Wir sehen in Abb. 2, daß auch das Silberbild der Fibrillen in der Gefäßwand genau die gleiche Entwirrung und Dissoziation der Fibrillen zu erkennen gibt, wie beim kollagenen Bindegewebsbündel. Wie im mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitt ist die Gefäßwand gar nicht von dem umgebenden Bindegewebe abzugrenzen, ihr Fibrillenbestand ist in gleicher Weise durch die Aufquellung der Grundsubstanz gelockert und auseinander-

* *Tibor-Pap*: Zbl. Path. 47, Nr 4 (1929).

** Virchows Arch. 279, S. 25 ff.

gedrängt, die einzelnen Fäserchen haben sich zum Teil aus dem Verband des Fibrillenbündels gelöst.

Bevor wir jetzt auf die näher zu schildernden Fälle eingehen, muß etwas über die *Technik* gesagt werden. Sie ist wieder die gleiche wie früher. Es wurden Gefrier-, Paraffin- Paraffin-Celloidin- und Celloidinschnitte untersucht. Die Aorta wurde aufgerollt, aufgewickelt und dann nach Formolfixierung in Scheiben geschnitten, die in Celloidin gebracht wurden. So gelingt es, einen Schnitt durch die ganze Länge der Aorta auf verhältnismäßig kleinen Raum zu bekommen. Für den Herzmuskel verwenden wir jetzt das *Christellersche* Gefriermikrotom. Dadurch, daß man fast handtellergroße Schnitte untersuchen kann, erspart man sich viele Mühe und Zeit, und die Methode genügt völlig, so weit es sich darum handelt, am Herzen den Rheumatismus zur Sicherung der Diagnose festzustellen.

Im übrigen wurden von jedem Fall bis zu 50 verschiedene Organ- und Gewebstücke, zum Teil in Stufen und Reihen untersucht. Es kann nicht eindringlich genug betont werden, daß nur bei sehr ausgedehnt verarbeitetem Material die Befunde an den Gefäßen positiv sind und nur dann eine Übersicht möglich ist; die Dinge liegen beim Rheumatismus nicht so einfach, daß man an einigen wenigen Schnitten die Lage übersehen und die Schäden so leicht erkennen könnte.

Fall 3: Sektionsprotokoll Nr. 664/30 (Universitäts-Kinderklinik, Prof. Dr. Bessau). R. L., geb. 6. 8. 20.

Vorgeschichte: Mit 4 Jahren schwere Rachitis, die zu starker Verkrümmung beider Unterschenkel führte. Deshalb 1927 beiderseitige Osteotomie mit gutem Erfolg.

1927 erstmalig Gelenkrheumatismus und Aufnahme im Krankenhaus. In den nächsten Jahren mehrfach Rückfälle. 1929 abermals Einlieferung ins Krankenhaus in sehr schlechtem Zustand. Bei der Aufnahme Endo- und Perikarditis festgestellt, Gaumenmandeln gerötet, Schmerzen in beiden Hüftgelenken und im linken Sprunggelenk. Wa.R. negativ. Blutkultur —. Dekompensation des Herzens erfolgreich bekämpft, Gelenkschmerzen schwanden auf spezifisch antirheumatische Behandlung, Tonsillen bestrahlt. Nach 3 Monaten konnte die Kranke in gutem Zustand mit den Zeichen einer kompensierten Aorten- und Mitralsuffizienz entlassen werden. — Zwei Wochen später mußte sie jedoch wieder aufgenommen werden in völlig dekompensiertem Zustand mit 39,9 ° Temperatur und einer leichten Angina. Blutkultur wieder steril. Die Entfieberung gelingt, aber trotz entsprechender Herzbehandlung erfolgt nach 8 Tagen am 14. 4. 30 ziemlich plötzlich der Tod. Dieser letzte hochfieberhafte, akute zum Tode führende Schub des Rheumatismus dauerte also nur wenig mehr als 8 Tage nach einer fieberfreien Zwischenzeit von etwa 2 Monaten.

Makroskopisch-anatomische Diagnose: Rezidivierende rheumatische Endokarditis der Mitrals- und Aortenklappe, Mitralsuffizienz und -stenose, Aortensuffizienz. Schwierig abgeheilte rheumatische Myokarditis, besonders im Bereich der Ventrikelscheidewand. Concretio Perikardii. Ausgedehnte Verwachsungen zwischen Pleura mediast. und pulmonalis. Hochgradige Stauung aller Organe, Hyperämie der Hirnsubstanz. Retentionshöhlen in den schwierig umgewandelten Tonsillen. Frische umschriebene Pleuratuberkulose.

Histologische Befunde.

Herz: Peri- und Epikard schwielig verwachsen und ödematös durchtränkt. In der Muskulatur des linken Ventrikels mehrfach Muskelschwielen und perivascularäre, etwas homogene Narben und zahlreiche typisch rheumatische Granulome, einzelne rein zellig, meist in Bildung begriffen mit großem zentralem Verquellungs-herd. In Umgebung einer größeren Schwiele frische ausgedehnte Muskelnekrosen mit dichtem Wall von Bindegewebsresorptionszellen und diffus zwischen den benachbarten Fasern und Bündeln liegenden Leukocyten. Ganz in der Nähe dieser Nekrose zwei Gefäße, deren Lumen durch Intimaverquellung und Zellvermehrung fast

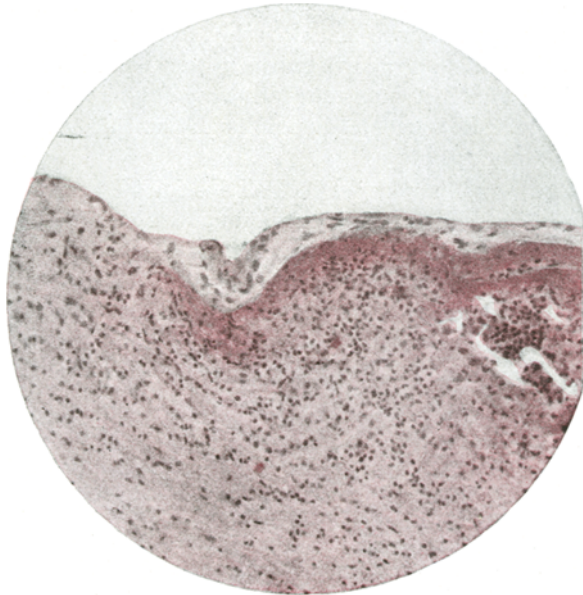


Abb. 3. Subendothelialer Verquellungsstreifen des verdickten Vorhofsendokards. Lympholeukocytäre Infiltration, palisadenartige Aufreihung der Bindegewebszellen. Die Lücke an der rechten Bildseite ist Kunstprodukt.

völlig verschlossen ist. Ein Papillarmuskel wachstartig umgewandelt mit spärlichem großzelligem Resorptionsgewebe in der Umgebung.

Im Vorhof ebenfalls Muskelnekrosen, die zum Teil starke diffuse Infiltration der Umgebung mit Leuko- und Lymphocyten zeigen. An einigen Stellen schon diffus zwischen die Muskelfasern eindringendes Granulationsgewebe mit deutlicher Basophilie der Zellen. Im Bereich des verdickten Vorhofendokards umschriebene große subendotheliale Verquellungen (siehe Abb. 3); oberflächliche Endokardschicht gut erhalten, über die Verquellung hinwegziehend. In den nachfolgenden Schnitten zwei deutliche Nekroseherde mit leuko- und lymphocytärer Infiltration. In den tieferen Lagen sehr zellreiches Resorptionsgewebe mit zahlreichen basophilen und Riesenzellen, weiter viele Lympho- und Leukocyten und Kerntrümer. Überall im Vorhof das Bindegewebe durch ein diffuses Ödem stark aufgelockert, oft vakuolig (Abb. 4). Auch sonst im Vorhof zahlreiche Verquellungsherde in allen Stadien mit und ohne Zellwucherung. Häufig, besonders in den endokardnahen Teilen, die Grundsubstanz bandförmig verquollen, die Zellen, und zwar große basophile vom Typ des *Aschoffschen* Granuloms, palisadenförmig in parallelen Reihen stehend

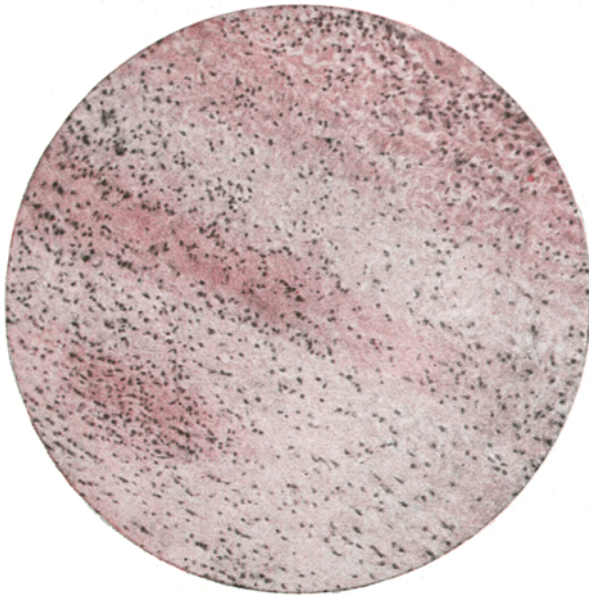


Abb. 4. Ödem und fibrinoide Verquellung des Vorhofsendokards. Bandförmige Verquellung des Vorhofsendokards mit palisadenartiger Aufreihung der Bindegewebszellen; in der Mitte ein stark fibrinoidverquollener Bezirk.

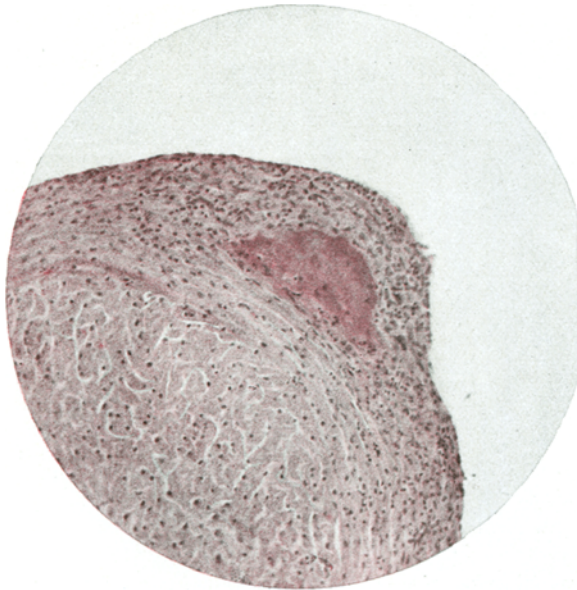


Abb. 5. Verquellungsherd im Endokard eines Sehnenfadens der Mitralis.

(siehe Abb. 4). Diese Veränderungen greifen auch auf die bindegewebig verdickte Mitralklappe über, an deren Ansatz ein kleines rheumatisches Zellknötchen liegt. Auch bandförmige und umschriebene herdförmige Verquellungen mit Ödem und geringer Zellwucherung in der Umgebung. Gleiches Bild in einem Sehnenfaden (s. Abb. 5) und dem klappennahen Kammerendokard.

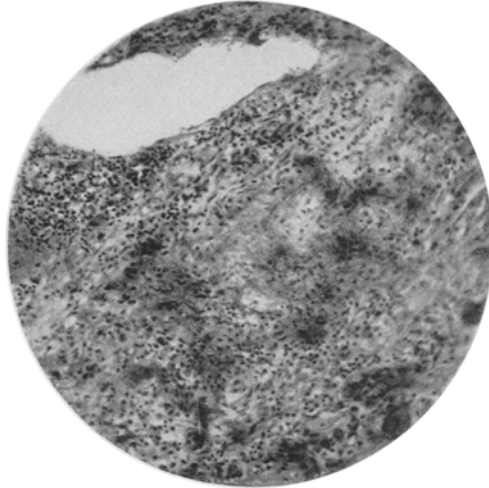


Abb. 6. Frühinfiltrat der Aortenadventitia; links oben im Bild eine adventitielle Vene.

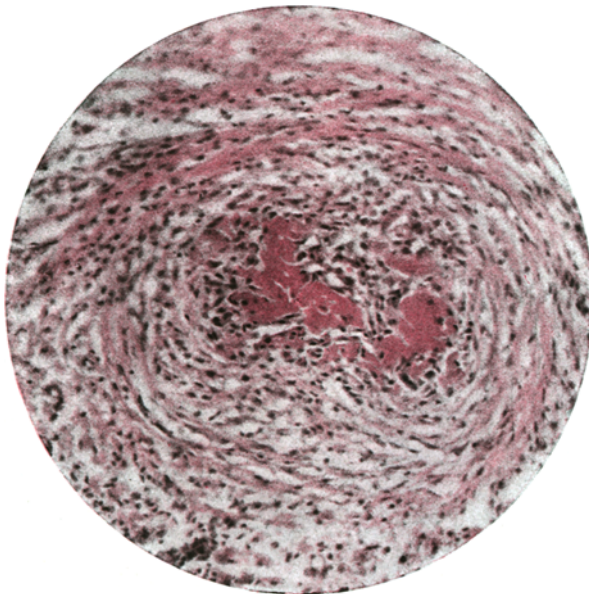


Abb. 7. Subintimale fibrinoide Verquellung einer adventitiellen Arterie der Aorta. An der Unterseite des Verquellungsherdes ist der vom Endothel umsäumte spaltförmige Rest der Lichtung zu sehen.

Am freien Rand der Aortenklappe ausgedehnte fibrinoide, bis auf einen kleinen Bezirk noch von zellreicher ödematöser Intima bedeckte Verquellungen. Am Ansatz der Klappe innerhalb der Intima zwei typische Verquellungsknoten, die Bruchstücke von elastischen Fasern und reichlichen Zellen enthalten; in den tieferen Schichten wieder teils diffuse, teils umschriebene Zellhaufen mit deutlicher Basophilie und Riesenzellen. Die sehr zellreichen Verquellungsherde im klappennahen Gewebe wieder bandförmig mit Reihenstellung der Kerne oder umschrieben.

Aorta: Makroskopisch in der Intima spärliche kleine polsterartige, nur wenig über das Niveau der Umgebung erhabene graugelbliche Verdickungen. Sonst o. B. In der *Adventitia* die histologischen Veränderungen besonders ausgesprochen. Im ganzen Verlauf der Aorta große ödematöse Bezirke und zahlreiche Verquellungsherde jeder Form und Größe (s. Abb. 6). Um die kleineren adventitiellen Gefäße das Gewebe sehr zellreich, meist Lymph- und reichlich bindegewebige Resorptionszellen mit deutlicher Basophilie, aber auch einige Leukocyten. Die Zellen liegen vorwiegend diffus im Gewebe, gelegentlich aber auch zu einem typischen Granulom mit zentralem Verquellungsherd geordnet. Eine solche kleine Arterie des adventitiellen Gewebes (s. Abb. 7 u. 8) fast völlig verschlossen durch ringförmige Verquellung der Intima und Zellvermehrung. Die *Elastica* an einer Seite unterbrochen, die Bruchstücke perl schnurartig geordnet. Gleich benachbart ein zweites Gefäß mit einer polypös ins Lumen hineinragenden Intima verdickung mit Riesenzellen und basaler fibrinoider Verquellung (s. Abb. 9).

Die lymphzelligen Mäntel begleiten die *Vasa vasorum* bis in die *Media* hinein; hier ist das umgebende Gewebe der ernährenden Gefäße verbreitert und reich

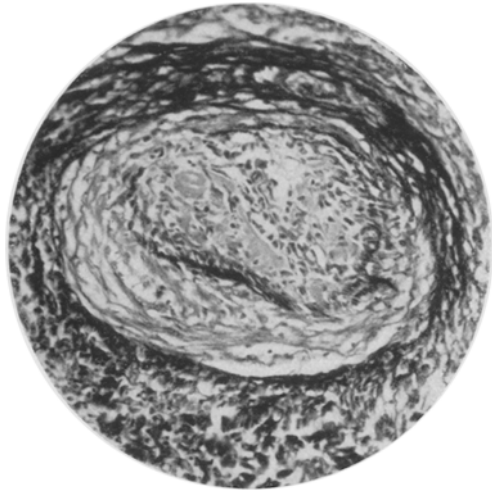


Abb. 8. Elasticabild der gleichen Arterie wie in Abb. 7. Man sieht die ungleichmäßige vakuolige Auflockerung der *Media* und die Unterbrechung der *Lamina elastica interna*.

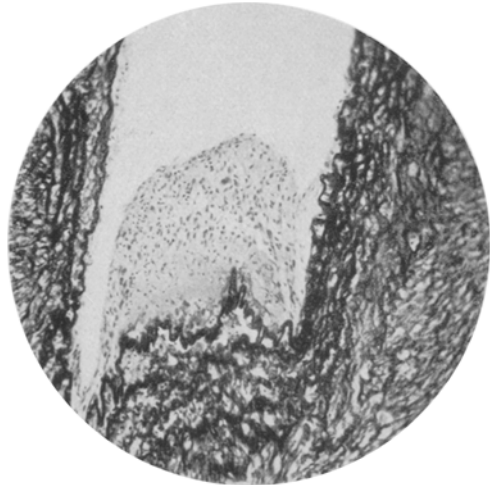


Abb. 9. Polypöse Intimaverquellung mit Zellwucherung in adventitieller Arterie.

an großen zum Teil basophilen Histiocysten, die deutlich gegenüber der Norm vermehrt sind. Im übrigen zeigt die Media besonders im Anfangsteil der Aorta zahl-

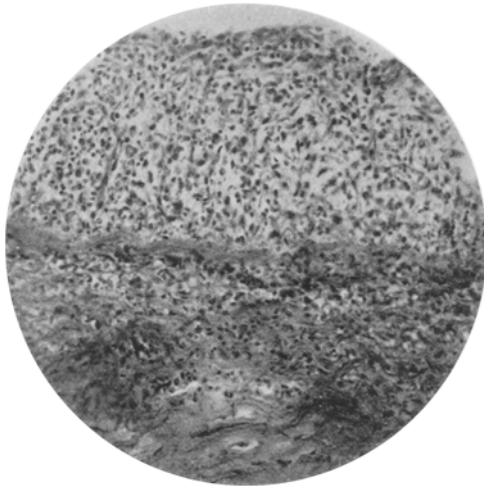


Abb. 10. Zelliges Infiltrat der Aortenintima. Verquellung und Ödem der Lamina elastica interna und der innersten Medialagen mit Aufreihung der Bindegewebszellen.

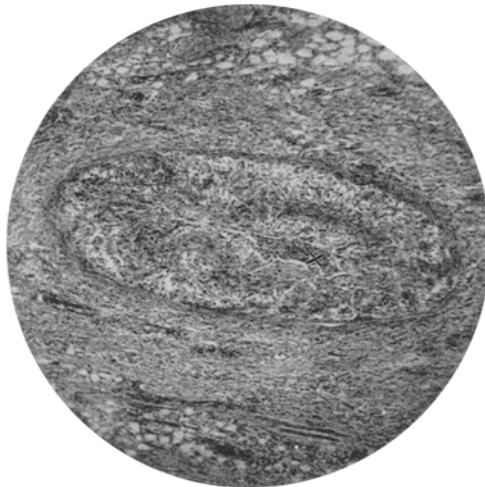


Abb. 11. Durch Verquellung und basophile Zellwucherung sowie diffuse lympholeukocytäre Infiltration der Intima weniger der Media ist die Lichtung einer Coronararterie fast völlig verschlossen, bis auf einen kleinen Rest bei \times , der sich nach links spaltförmig fortsetzt.

reiche Spalten; die elastischen Fasern sind durch das dazwischenliegende stark ödematöse Gewebe auseinandergedrängt. Am deutlichsten ist dies dort, wo im Bereich der Adventitia die beschriebenen Veränderungen vorhanden sind; hier, wenn auch spärlich herdförmige Mediaverquellungen. Eine Verwerfung der elastischen Fasern und Narben der Media nur im absteigenden Teil des Arcus, hier bis dicht unter die verdickte Intima reichend.

Die Aortenintima zeigt im ganzen Verlauf polsterartige, mehr oder weniger umschriebene Verdickungen mit Verquellungen und starker Vermehrung der Bindegewebszellen, unter denen auch Lympho- und Leukocyten zum Teil sehr reichlich beobachtet wurden (s. Abb. 10). Dicht unter dem Endothel des Aortenursprungs mehrere kleine Granulomknoten mit typischen Riesenzellen und fibrinoider Verquellung. Besonders ausgeprägt ist die Intimaverdickung im Bereich der Veränderungen in Adventitia und Media und am Abgang von Gefäßen. Dabei können auch die inneren Medialagen beteiligt sein (s. Abb. 11).

Gefäße des Herzens: Von den bereits beschriebenen granulomatösen und narbigen Veränderungen um die kleineren Äste der Kranzadern abgesehen, um die Gefäße des lockeren Bindegewebes der Vorhof-Ventrikel-Grenze teils diffus, teils in Gruppen gelagerte, meist etwas basophile bindegewebige Resorptionszellen und vor allem zahl-

reiche Verquellungsherde der Grundsubstanz. Hier auch besonders auffallende Veränderungen an den Gefäßen selbst. Eine Arterie mittlerer Größe (s. Abb. 11)

zeigt nur noch ein kleines spaltförmiges Lumen mit spärlichen roten Blutkörperchen. Intima durch fast ringförmig verlaufende homogene Verquellungsänderungen — und Wucherung der Intimazellen stark verdickt. Das Endothel deutlich als Begrenzung des spaltförmigen Lumens erkennbar. Die Umgebung außerordentlich zellreich, alle Formen der beim typischen *Aschoff*-Knötchen bekannten Zellen vorhanden, die hier im lockeren Bindegewebe allerdings nicht zu einem Knötchen geordnet, sondern mehr diffus verteilt sind. In unmittelbarer Nähe eine Vene mittleren Kalibers, die in der Wand ebenfalls einen typischen frischen Verquellungsherd zeigt mit beginnender Zellreaktion und verdickter Intima (s. Abb. 13). Zwischen diesen beiden Gefäßen ein kleiner fibrinoider Verquellungsherd im lockeren Bindegewebe. Gleicher Befund an mehreren Ästen der Coronargefäße in der Kammer- und Vorhofmuskulatur, von denen einige besonders in der linken Kammer auch lamellär geschichtete narbige Bindegewebszüge in der Umgebung zeigen.

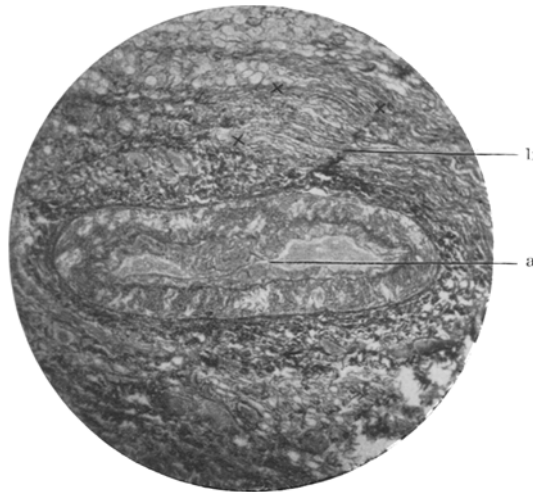


Abb. 12. Die gleiche Arterie von Abb. 12 im Silberbild (Tibor-Pap.). Man sieht, daß die Intima im ganzen Verlauf verbreitert und, etwa in der Mitte, polsterartig verdickt ist; bei a ist dadurch die Lichtung der Arterie ganz zusammengedrückt. Überall sind in der verdickten Intima Silberfibrillen in wirrem Durcheinander zu sehen. In der Restlichtung befindet sich Blut; Thromben sind nicht vorhanden. Die Media läßt viele und große Lichtungsbezirke des Faserwerkes erkennen. Bei b (innerhalb der 4 Kreuze) ist ein rheumatisches Infiltrat des adventitiellen Gewebes zu sehen, erkenntlich an dem parallelen Verlauf der auseinandergerückten Fibrillenbündel.

In der Adventitia der *Lungenschlagader* zahlreiche frische Verquellungen mit und ohne basophile Zellen und lympho-leukocytärer Infiltration. Auch ödematöse *Verquellungen* in der Media. In der Intima zellreiche Verdickungen, die an die der Aorta erinnern (s. Abb. 14).

Im lockeren Bindegewebe des Mediastinums zahlreiche zum Teil recht ausgedehnte frische Verquellungen und diffuses Ödem, überall Gruppen von basophilen Resorptions- und einigen Riesenzellen, Ansätze zur Knötchenbildung. Die kleineren Gefäße zeigen ebenfalls Wandverquellung, einige kleine Venen in der Nähe der Vena cava fast völlig verschlossen.

Andere Organe: In beiden Gaumenmandeln größere Krypten mit nekrotischen Retentionsmassen. Die Kapsel schwielig verdickt, breite Bindegewebszüge treten zwischen die Muskelbündel der Umgebung. Es finden sich typisch rheumatische

Granulome und vor allem zahlreiche, die Muskelbündel umscheidende Verquellungs-herde und diffuses Ödem. Hier und vor allem auch in der Muskulatur des Zungen-

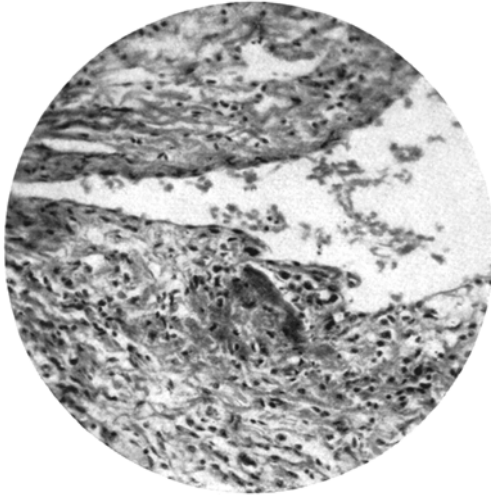


Abb. 13. Fibrinoider Verquellungsherd der Wand einer Coronarvene.

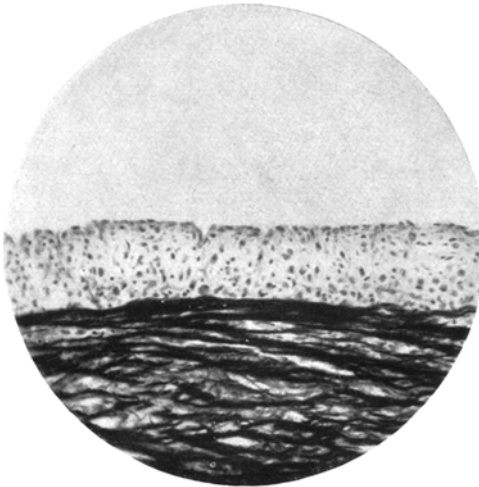


Abb. 14. Schleimige Aufquellung und zellige Infiltration der Intima der Art. pulm.; Aufquellungsbezirke der Media.

grundes typisch rheumatische Narben in Umgebung der Muskelbündel mit lamellärer Anordnung der Fasern, die noch die frühere Knötchenform erkennen lassen. An einigen Stellen deutliche frische Verquellung dieser Fasern; auch an einigen kleineren Gefäßen umschriebene Wandverquellung.

In der Lunge chronische Stauung und entzündliches Ödem, in der Pleura an einer umschriebenen Stelle einzelne frische Tuberkel.

Zusammenfassung: Es handelt sich um einen typischen rezidivierenden Rheumatismus, bei dem der Tod im Stadium der frischen fibrinoiden Verquellung erfolgte, etwa 8 Tage nach Beginn des letzten Anfalls. Zwar finden sich frischere und ältere Granulomherde und spärliche Narben, doch wird das Bild überall beherrscht vom rheumatischen Frühinfiltrat. Besonders auffallend sind die Veränderungen an den Gefäßen, die zum Teil zu völligem Verschluss des Lumens führten und zur Nekrose der versorgten Gebiete (Herzmuskel). Die Veränderungen werden beobachtet im lockeren Bindegewebe und an den Gefäßen jeder Größe, sie sind

am stärksten an den Gefäßen mittleren Kalibers. Alle Schichten der Aorta sind befallen, es treten hervor die Verquellungen des adventitiellen Gewebes und die zellige Durchsetzung der Intima.

Fall 4. Sektionsprotokoll Nr. 1929/30. H. Sch., geb. 25. 8. 02. (Medizinische Universitätsklinik, Prof. Dr. Morawitz.)

Vorgeschichte: Als Kind Masern; 1911 Chorea minor. September 1918 erkrankt mit Hals- und Gelenkschmerzen; 27. 9. Aufnahme ins Krankenhaus wegen Polyarthritus rheumatica, Mitralendokarditis und Angina follicularis. Während der Behandlung trat eine fleckige Rötung der Haut wie bei Serumkrankheit auf, die als Erythema exudat. multiforme angesprochen wurde; Übergreifen der Arthritis auf die Handgelenke und Rückfall der Angina. Am 1. 11. 18. leidlich gebessert entlassen. Bis 1922 beschwerdefrei. In diesem Jahre erneut Angina und Rheumatismus. 1923 Atemnot und Herzklopfen, in der Klinik Mitralendokarditis mit Verengung und Schlußunfähigkeit der Klappen. Nach einer Behandlung von 8 Wochen gebessert entlassen. 1924 nach einer Erkältung wieder stärkere Herzbeschwerden. Wechselnder Verlauf während der klinischen Behandlung, die Dekompensation kann erfolgreich bekämpft werden. In den nächsten Jahren Wohlbefinden.

Anfang September 1930 wieder eitrige Mandelentzündung mit Fieber und Gelenkschmerzen. Seit Mitte November Herzklopfen und Atemnot stärker, Füße angeschwollen, mehrere Gelenke schmerzhaft. Klinisch wird eine rezidivierende Endokarditis bei kombiniertem Mitral- und Aortenfehler mit Arrhythmia absoluta in völliger Dekompensation angenommen. Unter Herzbehandlung Schwinden der Ödeme. Trotz leidlich guten Zustandes 8 Tage nach Aufnahme am 10. 12. 30 plötzlicher Tod. Die Dauer des letzten Anfalls betrug etwa 9 Wochen.

Makroskopisch-anatomische Diagnose: Rezidivierenden Endokarditis verruc. der Mitral- Aorten- und Tricuspidalklappen. Sehr starke Dilatation des linken Vorhofs. Mäßige Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel. Chronische Myokarditis, abgelagerte Perikarditis. Fibröse Perisplenitis und Perihepatitis. Allgemeine Stauung: Hydroperikard (400 ccm), Hydrothorax (500 ccm), Ascites (200 ccm). Allgemeine Stauungsorgane: Milz-, Leber-, Nieren-, Gastritis-Hyperämie des Darms und Gehirns. Mäßige Stauungslungen mit Kompressionsatelektase des rechten Unterlappens. Hochgradige Pulmonalsklerose, Intimaverfettung und Sklerose der Aorta. Pleuraverwachsungen beiderseits Kalkherd in beiden Oberlappen und Bifurkationsdrüsen. Emphysem der Lungenränder. Rheumatismus nodosus am linken Ellenbogengelenk. Hypertrophie der Tonsillen. Adnexverwachsungen.

Histologische Befunde.

Herz: Im bindegewebig verdickten Herzbeutel zahlreiche frische Granulomknoten verschiedener Größe mit den charakteristischen Zellen. Im Herzmuskel ebenfalls viele typische Aschoffsche Knötchen und perivascular gelegene homogene spindelige und strahlige Narben. Kammerendokard und Sehnenfäden verdickt, an einigen Stellen dicht unter dem Endokard breite Züge von basophilen Bindegewebsresorptions- und Lymphzellen, das granulomatöse Stadium der bandförmigen fibrinoiden Verquellung (entsprechend Abb. 4). Im Vorhof zahlreiche Granulome jeder Größe vornehmlich vom diffusen Typ, strahlig zwischen die Muskelfasern eindringend und alle Wandschichten durchsetzend. Reichlich basophile und mehrkernige Zellen, Lymph- und Plasmazellen und auch Leukocyten. Diese Veränderungen besonders ausgesprochen in den Herzohren; hier das Endokard dicht besetzt mit zahlreichen frischen Granulomknoten und Verquellungsherden, umschrieben und diffus bandförmig, so daß wieder die früher beschriebene Palisadenstellung der Kerne entsteht. In der Mitralklappe mehrere Verquellungsherde, von denen einige schon eine kräftige zellige Reaktion des Bindegewebes zeigen. Klappenendokard verdickt, Klappe selbst bis über die Hälfte vascularisiert. Einige dieser Gefäße hier, wie auch im Klappenansatzteil, durch zellige Intimaverdickung teils völlig verschlossen, teils bis auf einen schmalen Spalt verengt. Reichlich Granulome vom diffusen Typ. Gleicher Befund an der Aortenklappe: umschriebene

und diffuse Granulome, Verdickung der Intima, ein typisches *Aschoffsches* Knötchen im Ansatzgebiet unter dem Endothel.

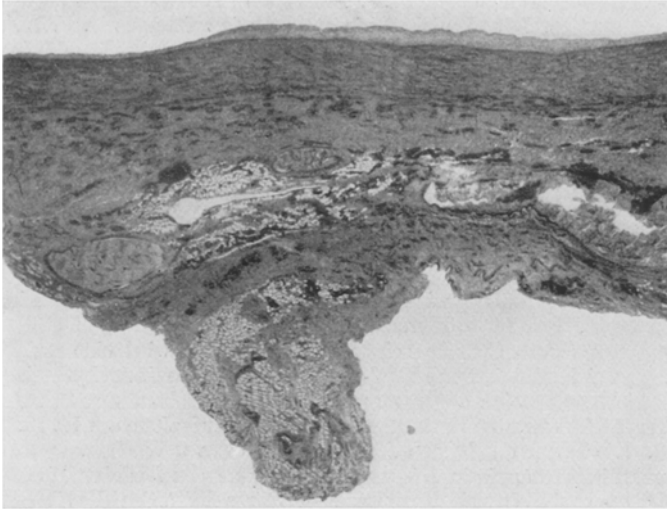


Abb. 15. Die narbig verdickte Adventitia ist mit zahlreichen Granulomen gepflastert, die nahe an der Media liegen.

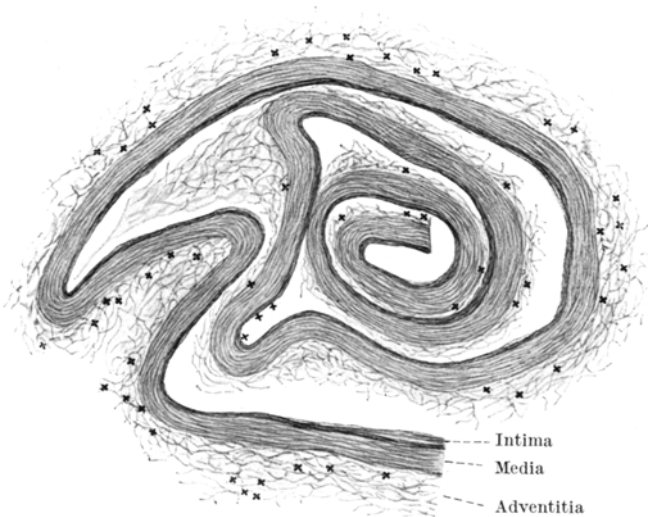


Abb. 15 a. (Skizze 1.) Schnitt durch die in Celloidin eingebettete und aufgerollte Aorta; die mit x gezeichneten Stellen entsprechen rheumatischen Granulomen in der Aortenwand. Der herznahe Aortenanteil liegt in der Peripherie der Spirale.

Aorta und *Pulmonalis* sind in ihrem ganzen Verlauf schwer geschädigt und zwar alle Wandschichten betroffen. Art und Stärke der rheumatischen Veränderungen bei beiden Gefäßen völlig übereinstimmend, wir beschreiben daher beide Gefäße gemeinsam.

Makroskopisch in der *Aorta* besonders im Bauchteil längsgestellte, gelbliche, beetartige Intimaverdickungen. Oberhalb der Narbe des Ductus Botalli ein isoliertes etwa pfennigstückgroßes graues Intimapolster, das einen deutlich bräunlichen Farbton zeigt. Die Umgebung völlig glatt und zart. Elastizität der *Aorta* erscheint nicht verändert.

Das adventitielle Bindegewebe im ganzen verdickt, sklerotisch breitbänderig. Die Gefäße auffallend blutüberfüllt; nicht selten privasculäre Lymphzellenhaufen

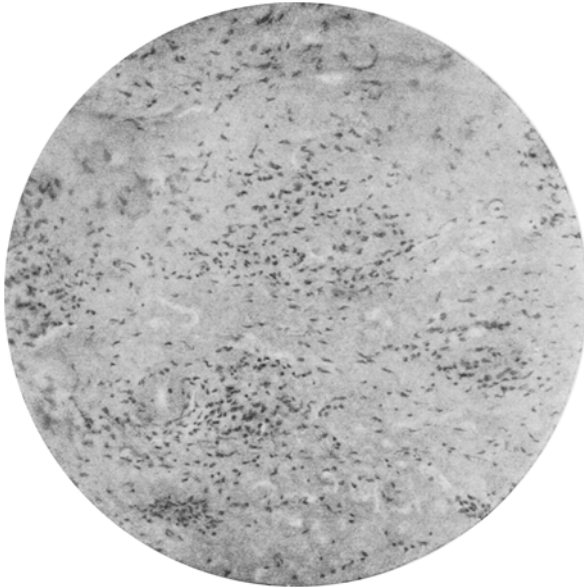


Abb. 16. Rheumatismus-Granulome der Aortenadventitia.

sichtbar, oft von beträchtlicher Ausdehnung. Beherrscht wird das Bild von zahlreichen Knötchen gewucherter basophiler Bindegewebszellen, typischen Rheumatismusknötchen der granulomatösen Phase mit mehr oder weniger ausgesprochener Verquellung des Bindegewebes (Abb. 15, 16, 17). Sie liegen in allen Schichten der Adventitia, bis an die Media heranreichend, meist in Umgebung der kleinen Gefäße. Einzelne solcher Knoten an den Schnitten bereits mit unbewaffnetem Auge erkennbar. Es überwiegen die bindegewebigen Resorptionszellen, unter denen viele Riesenzellen und basophile Histiocyten auffallen. Leukocyten selten. Man findet die Granulome in allen Stadien und Größen, viele mit deutlicher zentraler Verquellung. Auch frische bandförmige Verquellungsherde mit Palisadenstellung der benachbarten Kerne, und mehr umschriebene mit beginnender Zellreaktion werden beobachtet. Auch zahlreiche spindelförmige Narben mit breiten hyalinen Bändern und spärlichen basophilen Zellen fallen auf (s. Abb. 17). Die Adventitia der Äste der Arteria pulmonalis oft auffallend zellreich. Die adventitiellen Gefäße zeigen vor allem zellige Intimaverdickung, die oft zu fast völligen Verschuß des Lumens führt (s. Abb. 18).

Die zu beschreibenden Mediaveränderungen finden sich vorwiegend und am stärksten im Bereich der Adventitiaknoten. Auffallend, besonders am Elasticabild

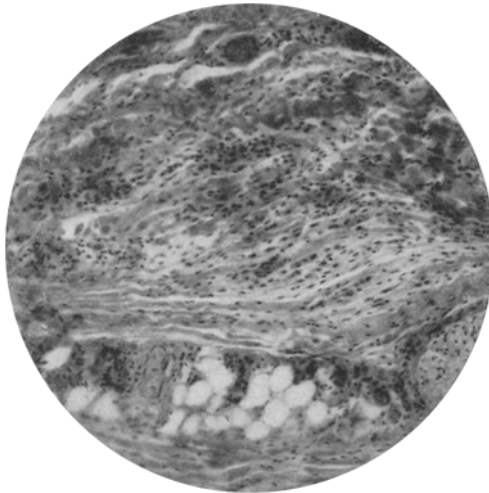


Abb. 17. Granulom der Aortenadventitia in Vernarbung. Die Bindegewebsbänder sind verbreitert, aber die Grundsubstanz enthält keine fibrinoiden Massen mehr, sondern nur Kollagen (Rotfärbung bei *van Gieson*).

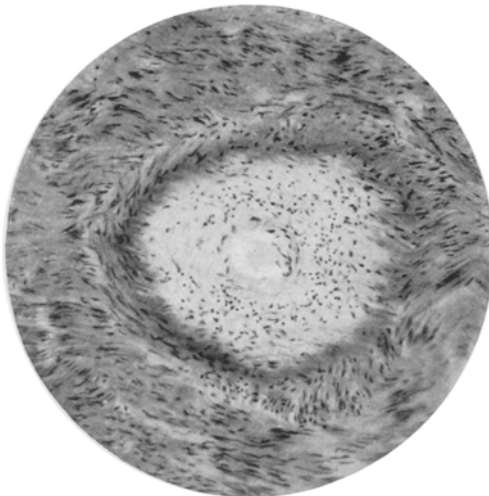


Abb. 18. Sklerotisch verdickte Intima einer adventitiellen Arterie der Aorta mit spärlichen Bindegewebszellen und dichter lymphocylliger Durchsetzung.

die breiten Bindegewebszüge in der Umgebung der in die Media eindringenden Gefäße. Diese liegen meistens im äußeren Drittel der Media und dringen nur selten bis etwa zur Hälfte vor; zuweilen, aber selten, Lymphzellen im umgebenden Gewebe. Im übrigen in der Media, topographisch unabhängig von den Adventitiaknoten und den *Vasa vasorum*, in allen ihren Lagen starke Veränderungen im Sinne von verschieden geformten, rundlichen bis streifigen Auflichtungen, denen Lücken im elastischen Faserflecht entsprechen (s. Abb. 19, 20). In diesen Lücken eine bei Hämatoxylin-Eosinfärbung blaßbläuliche Masse, schleimig aufgequollene, von Bindegewebs- und Muskelzellen umsäumte Grundsubstanz. Oft die Media wie vakuolig umgewandelt, dann die elastischen Fasern unterbrochen und man findet Bruchstücke der Fasern in den verquollenen Massen.

Die Intima in der Aorta wie in der Pulmonalis im ganzen Verlauf verdickt, meist aus einem homogenen Bindegewebe mit spärlichen Zellen bestehend. Daneben aber auch öfters recht beträchtliche Lympho- und Leukocyten-einlagerungen und gewucherte Bindegewebszellen, nicht selten einen fibrinoid verquollenen Bindegewebsstreifen palisadenartig flankierend. Auch typische *Aschoffsche* Knötchen in der Intima, was wir besonders betonen wollen (s. Abb. 21). Die beschriebenen Veränderungen der Intima bilden beartige herdförmige

Verdickungen, die besonders stark an den Stellen sind, die den Adventitiaknoten und Mediaverquellungen entsprechen. Im Bereich der Intimapolster öfters dicht

unter dem Endothel eine Spaltenbildung durch Gruppen großer bläschenförmiger Zellen. Teilweise sind die Intimabeete atheromatös verändert mit innerer elastisch hyperplastischer Schicht (Abb. 22).

Von den bereits beschriebenen Veränderungen an den Gefäßen des Herzens und der Adventitia der großen Gefäße abgesehen, wurden weiterhin kleine und mittlere Gefäße verändert gefunden in der Leber, in der Magenwand, im Gaumen, im Beckenbindegewebe, in der Nähe der Speiseröhre und deren Wand im Sinne einer polsterartigen Intimaverdickung, oder — seltener — einer Wandverquellung oder eines völligen bindegewebigen Verschlusses.

Andere Organe: In den Gaumenmandeln Retentionsmassen, zum Teil in abgeschlossenen Cysten. Kapsel verschwielt, im perimysialen Bindegewebe der Tonsillenumgebung rheumatische Narben und frische zellreiche, typisch rheumatische, granulomatöse Einlagerungen, die etwas spärlicher auch im perivaskulären Gewebe beobachtet werden. An wenigen Stellen auch frische Verquellungsherde.

Im Zwerchfell mehrere größere Gruppen von basophilen Resorptionszellen, die, soweit sie innerhalb oder dicht an der Muskulatur liegen, die bekannte Knötchenform annehmen, im lockeren Bindegewebe dagegen mehr diffus erscheinen. Auch typische Frühverquellungen herdförmig und diffus. Einen solchen Verquellungsherd wollen wir näher beschreiben, da er den Übergang vom Frühinfiltrat in das eben entstehende Granulom in besonders typischer Weise zeigt: Auf zwei Seiten

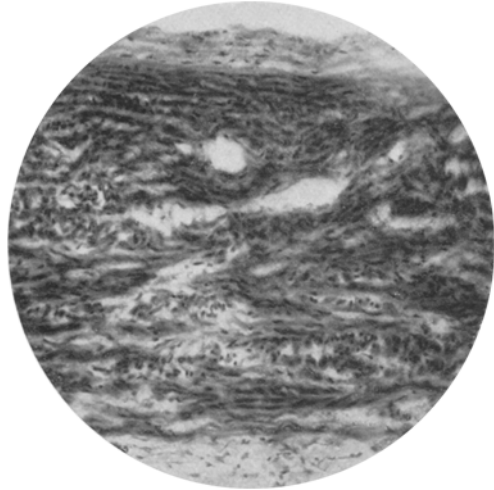


Abb. 19. Schleimige fast cystische Aufquellung in der Aortenmedia.



Abb. 20. Elasticbild der Aorta. Es zeigt die Lichtung in allen Schichten der Media und die Narbenbildung im äußeren Drittel. (Die Grenze gegen die Adventitia ist unscharf.)

von der Zwerchfellmuskulatur, auf den beiden anderen vom Perimysium und lockerem Bindegewebe mit Gefäßen und Nerven begrenzt, liegt in der Mitte des Gesichtsfeldes ein großer Verquellungsherd. Von

beiden Seiten laufen anfangs noch verhältnismäßig dünne, scharf begrenzte, von Zellen begleitete Fasern auf diesen Herd zu. Sie werden langsam dicker, verändern

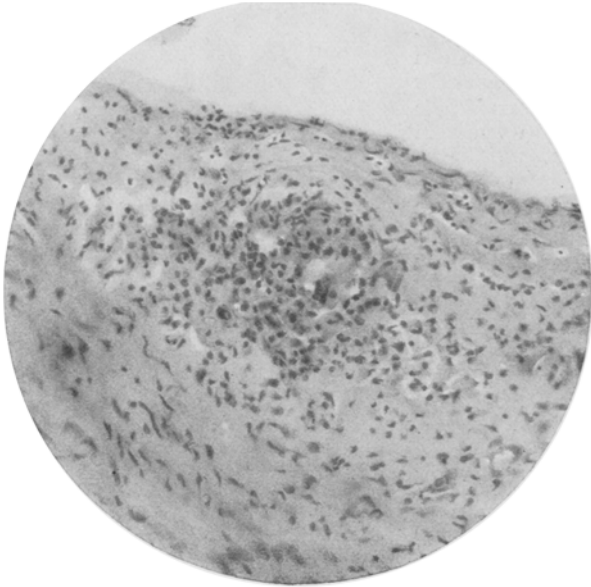


Abb. 21. Typisches *Aschoffsches* Knötchen mit Riesenzelle in der Intima der Aorta.

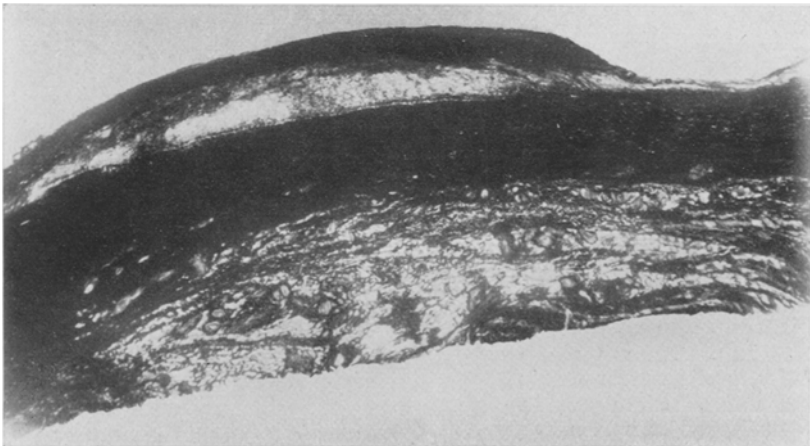


Abb. 22. Atheromherd der Aorta. In der darunter gelegenen Media zahlreiche Narben (Lichtungen der elastischen Geflechte).

ihre leicht bläuliche Farbe in einen stark roten, etwas basophilen Ton, und verschmelzen zu dicken homogenen Balken, die zum Teil wirt gelagert ineinander übergehen und nur noch andeutungsweise ihre parallele Richtung bewahren.

Gleichzeitig nehmen die Bindegewebszellen an Zahl und Größe zu, das Protoplasma wird etwas basophil. Dicht um den Verquellungsherd liegt nun ein Wall von bindegewebigen Resorptionszellen, unter denen man spärliche größere mehrkernige Zellen bemerkt. Leukocyten fehlen hier fast ganz. Die Venen dieses Gebietes sind in ihren Wandungen verquollen; es ist nicht immer leicht zu unterscheiden, was Wand eines kleinsten präcapillären Gefäßes, was Bindegewebsbündel ist. Die Spalträume zwischen den verquollenen Bindegewebsbündeln noch gut erhalten, zum Teil sogar etwas erweitert, frei von Fibrin, enthalten wohl manchmal Bindegewebszellen und einzelne Lympho- und Leukocyten. Das Bild entspricht im wesentlichen dem von Abb. 1.

Das mikroskopische Bild der etwa erbsen- bis bohnen großen *Knoten am linken Ellenbogen* ergibt Veränderungen, wie sie für den Rheumatismus nodosus charakteristisch sind, mit den dafür typischen mächtigen Gewebsverquellungen, Nekrosen und Zellwällen. Auf eine nähere Beschreibung können wir hier verzichten und verweisen auf Abb. 23. Bemerken wollen wir aber, daß einer der Knoten die Gelenkkapsel durchsetzt und bis dicht an die Synovialmembran heranreicht. Weiter wollen wir noch einige Beobachtungen über die *Gefäßveränderungen* im Bereich des Rheumatismus nodosus hinzufügen. Im Zentrum des Knotens, soweit es nicht nekrotisch ist, nur wenige kleine Gefäße, deren Wände meist von der Umgebung nicht mehr scharf zu trennen sind, sondern ununterbrochen in die Zellhaufen oder Verquellungsherde übergehen. In der Peripherie der Adventitia der kleineren Gefäße auffallend zellreich, an anderen Stellen das Faserwerk auseinandergedrängt, auffallend locker und leicht bläulich getönt. Zellen in diesen Bezirken nur spärlich, dagegen die Gefäßwände oft fibrinoid verändert und etwas zellreicher als die Umgebung. Massenhaft Gefäßwandverquellungen in jeder Ausdehnung, dagegen konzentrische Wandhyperplasien, insbesondere Intimaverdickungen nur ganz spärlich anzutreffen, die vor allem nur selten zu völligem Verschuß des Lumens führten. Häufiger wurden dagegen umschriebene Intimahyperplasien mit fibrinoider Verquellung und Vermehrung der zelligen Bindegewebelemente beobachtet, die oft wie ein polypöses Gebilde in das Lumen der Gefäße hineinragen. Meist eine Überkleidung mit Endothel, oft auch eine Spaltung der Lamina elastica interna, ein Beweis für die intramurale Lagerung des Prozesses. Die größeren Gefäße in unseren Präparaten nicht verändert. Die beschriebenen Veränderungen entsprechen weitgehend den Bildern, wie wir sie für den fieberhaften Rheumatismus als charakteristisch beschrieben haben.

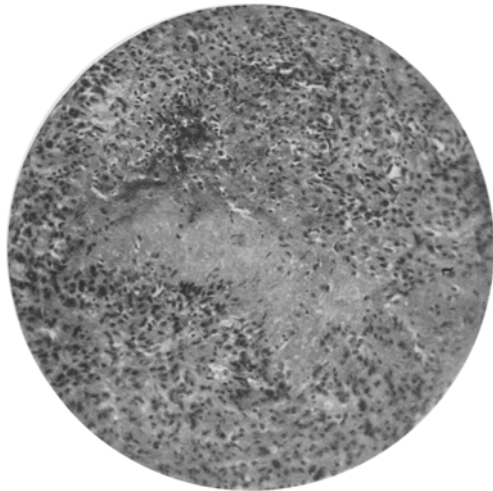


Abb. 23. Rheumatismus nodosus des Ellenbogens.

Synovialis des Ellenbogengelenkes an einer dem Rheumaknoten entfernt liegenden Stelle zottenreich und zeigt mehrere frische Verquellungsherde und ein kleines Granulomknötchen. Auch die Synovialmembran der Kniegelenke zellreich

und verdickt, Zotten vermehrt. Das Bindegewebe unter der Synovialis sehr faserreich und an einigen Stellen narbig verändert.

Lungen, Leber und Milz stark gestaut, Nieren hyperämisch; vereinzelt Glomeruli und die dazugehörigen Gefäße hyalinisiert, nach Art der Arteriosklerose mit Fett durchtränkt. Stauungsbronchitis und Peribronchitis.

Zusammenfassung: Es wird ein Fall von rezidivierendem fieberhaftem Rheumatismus beschrieben, der gleichfalls alle Stadien der rheumatischen Veränderungen aufweist, von denen jedoch hier das Granulom, die zellige Bindegewebsreaktion, vor allem an den Gefäßen und im Vorhof besonders auffallend ist. Frühinfiltrat und Narbe werden zwar beobachtet, treten aber im histologischen Bild zurück. Bemerkenswert ist das Befallensein aller Schichten der großen Gefäße wie Aorta und Pulmonalis in ihrem ganzen Verlauf, aber auch der mittleren und vor allem der kleineren Gefäße in den verschiedenen Körpergeweben. Zudem wird eine beträchtliche Sklerose der Aorta, Art. pulmonalis und anderer Gefäße gefunden mit starker Einengung oder gar Verschuß des Lumens. An anderer Stelle wieder frische Veränderungen mit lympho- und leukocytärer Infiltration der Gefäßwand.

Fall 5: Sektionsprotokoll Nr. 674/30. A. M., geb. 1903. (Medizinische Universitätsklinik, Prof. Dr. Morawitz.)

Vorgeschichte: Als Kind Masern, 1918 Grippe, daran anschließend Gelenkrheumatismus. In den nächsten Jahren gesund. 1929 im September erneut Gelenkrheumatismus, 1930 im Februar abermals Aufnahme im Krankenhaus wegen Herzbeschwerden und Atemnot bei Anstrengung.

Klinisch alle Zeichen einer rezidivierenden Endokarditis der Mitralklappe mit Verengung und Schlußunfähigkeit der Aorta und ein linksseitiger Pleuraerguß. Wa.R. negativ, Blutkultur und Probepunktat des Pleuraergusses keimfrei. Temperaturen anfangs zwischen 37–38°, gegen Ende bis über 39°. Am 17. 4. 30 plötzlicher Tod.

Makroskopisch-anatomische Diagnose: Verruköse rezidivierende Endokarditis der Mitralklappe und Aortenklappe mit Schrumpfung und Verkalkung und frischen Auflagerungen. Verruköse Endokarditis der Tricuspidal- und Pulmonalklappen. Herzmuskelschwien, Dilatation aller Herzabschnitte. Stauungsorgane: Stauungslungen, -leber, -milz, mit chronisch entzündlicher Milzschwellung, Stauungsgastroenteritis. Schwien beider Tonsillen, multiple Kalkherde in den Lungen mit Pleuraverwachsungen. Frische umschriebene Pleuratuberkulose mit 750 ccm Exsudat. Appendixverwachsungen und Obliteration. Thromben im Plexus prostaticus, kleine Lungenembolien.

Histologische Befunde.

Herz: Im perikardialen Bindegewebe spärliche Verquellungsherde, keine Granulome oder Narben.

Im Herzmuskel überall perivasculäre Narben, meist den Polen der Gefäße kegelförmig aufsitzend, so daß eine Spindelfigur entsteht mit dem Gefäß als Mittelpunkt. Die Muskelfasern an diesen Stellen auseinandergedrängt; oft auch strahlige Muskelschwien, die an einer Stelle einen völlig strukturlosen Kalkherd umschließen. Auch frische Granulome, wenn auch nur spärlich, häufiger alle Übergänge zwischen Granulom und Narbe. Dagegen fallen wieder zahlreiche frische Verquellungsherde auf.

Im Vorhof, vor allem in Umgebung der Gefäße wieder diffus verbreitete, oft recht große Granulome mit basophilen und großen Riesenzellen, wie in den vorausgehenden Fällen.

Aorta: Makroskopisch o. B. Wohl scheint die Intima besonders an den Gefäßabgängen etwas verdickt, doch beertartige Intimapolster nicht beobachtet. Dehnbarkeit leidlich gut erhalten.

Histologisch in der Adventitia ein schwielig hyalines, breitbänderig um die adventitiellen Gefäße gelagertes, oft diffus strahlig in der Umgebung verlierendes oft auch als derbe Stränge eine Strecke weit der Aortenwand entlang laufendes Narbengewebe. Hin und wieder an der Peripherie solcher Narbenstränge auch verschieden große, aus Lymph- und vornehmlich Bindegewebszellen bestehende, in ihrer Anordnung noch deutlich das Bild der früher beschriebenen Granulomknoten zeigende Zellhaufen. Die adventitiellen Gefäße im Bereich solcher Narben oft verengt durch Wandverdickung und Sklerose der Intima. An anderen Stellen wiederum frische Verquellungsherde im adventitiellen Bindegewebe und den kleineren Gefäßen, die zum Teil schon beginnende Zellwucherung der Wand und der Umgebung zeigen; mehrere solcher Gefäße bis auf einen schmalen Spaltraum eingengt.

In der Media im Bereich einer solchen eben beschriebenen Adventitianarbe stärkere Verwerfung der elastischen Fasern deutlich, die hier nicht mehr parallel der Aortenwand verlaufen, sondern quergestellt sind und sich teilweise überkreuzen. Weiter Spalten und Lücken in der elastischen Struktur, die bis dicht unter die Intima reichen und ausgefüllt sind mit faserigem scholligem Narbengewebe. Oft auch eine deutliche Unterbrechung der elastischen Fasern und Bruchstücke der Fasern im Gebiet solcher Narben sichtbar. Die von der Adventitia aus eindringenden Gefäße zeigen häufig einen narbigen Bindegewebsswall und sind an einigen Stellen auch im medialen Drittel der Media nachweisbar. In ihrer Umgebung ebenfalls deutliche Verwerfung und Unterbrechung der elastischen Fasern (s. Abb. 24).

Die Aortenintima an einigen Stellen polsterartig verdickt durch faseriges, verhältnismäßig zellarmes, erst in den Randbezirken etwas zellreichlicheres Bindegewebe. An anderen Stellen eine starke Vermehrung der Intimazellen, großkernige, blasige Zellen der gewucherten Intima, Lymph- und Plasmazellen und auch einige Leukocyten. Diese Bilder gleichen völlig den bei Fall Nr. 3 beschriebenen

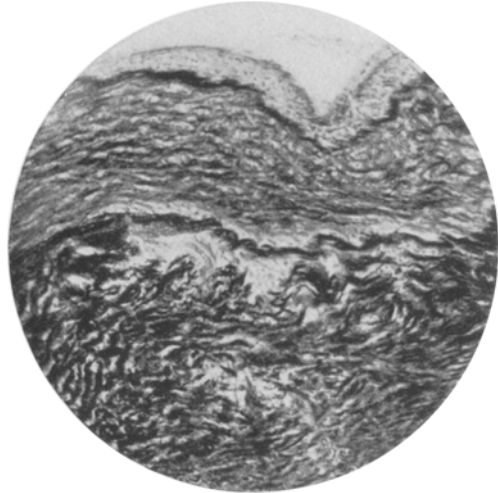


Abb. 24. Die Media der Aorta ist mehrfach durch Narben unterbrochen. Die Intima ist fibrös, elastisch-hyperplastisch. Ihr sitzt ein schmales Polster zellreichen ödematösen Bindegewebes auf.

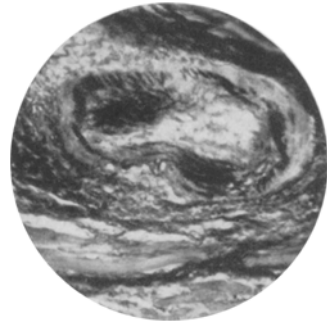


Abb. 25. Narben in einer Kranzarterie mit Verwerfung der elastischen Elemente.

(s. Abb. 10). Lamina elastica interna aufgefasert und in mehrere Schichten zerlegt, dazwischen reichlicher Zellen verschiedener Größe, die oft wieder die oben beschriebene Palisadenstellung einnehmen. Erst in den tieferen Schichten der Intima

eine Vermehrung der kollagenen Bindegewebsfasern deutlich. Die Intimaveränderungen am ausgesprochensten im Bereich der Veränderungen in Media und Adventitia.

An den Herzgefäßen sehr häufig eine meist fibröse Verdickung der Intima; so vor allem ein mittlerer im Querschnitt getroffener Ast der Kranzschlagader. Intima stark verdickt, vor allem aber eine schräg in die Media hineinverlaufende Narbe der Adventitia, durch die eine Aufspaltung und Verlagerung eines Teiles der äußeren Mediaschicht in die Adventitia zustande kommt (Abb. 25). Diese gerade an dieser Stelle besonders faserreich und hyalin verdickt. In der Umgebung spärliche basophile Zellen. Weiter wieder frische Verquellungen von Gefäßwänden, wie z. B. an einem Hauptast der Kranzschlagader im lockeren Bindegewebe der Vorhof-Kammergrenze mit zahlreichen jungen Bindegewebszellen in der Umgebung.

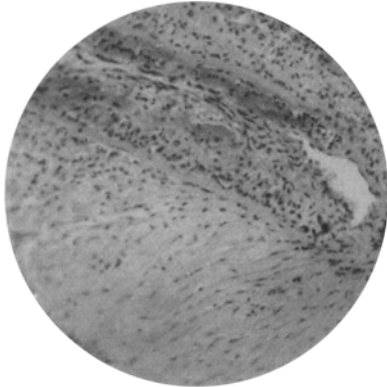


Abb. 26. Kleinere mediastinale Arterie mit Wandverquellung, palisadenartige Aufreihung der Bindegewebszellen an der Intima- und Mediagrenze und stärkster Einengung der Lichtung. Das Gefäß ist innerhalb der Aortenwand kurz nach dem Abgang aus der Aorta geschnitten.

Auf einem Schnitt durch die Aorta in Zwerchfellhöhe der Abgang zweier kleiner Gefäße aus der Aorta getroffen, die im Gegensatz zu den bisher beschriebenen

meist älteren Veränderungen schwerste frische entzündlich-rheumatische Wandschädigungen aufweisen. Die fibrinoide Verquellung der Intima auf große Strecken verfolgbare, eine besonders ausgesprochene Verengung des Lumens bewirkend (Abb. 26, 27). Bei Färbung nach *v. Gieson* die gelben Verquellungsbänder sehr deutlich gegen das übrige sehr zellreiche Wandgewebe abgrenzbar. Alle Schichten der Gefäßwand beteiligt, zeigen Zellreichtum und sind an einigen Stellen durchsetzt von Lympo- und auch Leukocyten. Der Prozeß hat auch die benachbarten Teile der Aortenintima ergriffen, die ebenfalls Verquellungsherde und Zellwucherung zeigen. Die Verdickung auffallend; es finden sich ebenfalls Lympo- und Leukocyten.

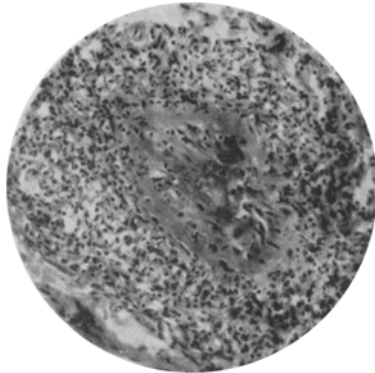


Abb. 27. Verquellung der Intima und großzellig basophile Zellwucherung mit dichter lympholeukocytärer Infiltration in Media und Adventitia einer Arterie der Aortenadventitia kurz oberhalb des Zwerchfells.

Andere Organe: In den *Gawmenmandeln* ausgedehnte Verschmelzung des peri- und intratonsillären Gewebes. Die einzelnen Muskelbündel zum Teil umschlossen

von narbigem noch zellreichem und wie in Fall 3 zwiebelschalentartig geschichteten Bindegewebe. Die eingeschlossenen Muskelfasern atrophisch. Meist die Herkunft aus früheren rheumatischen Granulomen unverkennbar. Auffallend ein gewisser

Reichtum an großen Zellen um die Gefäße. Nur an ganz wenigen Stellen Bindegewebsverquellungen beobachtet. Ein frisches rheumatisches Granulom nur im Perimysium der Rachenmuskulatur gefunden. Die untersuchten Gelenke ohne gröbere Veränderungen, nur die Synovialmembran des Kniegelenks verdickt und zellreich mit etwas vermehrter Zottenbildung. Ein kleines Gefäß in Gelenknähe mit fibröser Intimaverdickung und Aufspaltung der Lamina elastica interna.

In den Lungen lediglich chronische Stauung. Auf der Pleura einige frische Tuberkel ohne Nekrosen. Die Leber gestaut und geringgradig verfettet, ihre Kapsel stark bindegewebig verdickt. In den Nieren Stauung und fleckförmige Blutverteilung, einzelne Blutgefäße und Glomeruli deutlich hyalinisiert.

Zusammenfassung: Im vorliegenden Fall werden dem Krankheitsverlauf von etwa 6 Wochen entsprechend rheumatische Veränderungen im Sinne des Frühinfiltrats und des Granuloms beobachtet; daneben bestehen, vor allem aber im Herzen und in der Aorta ausgedehnte Narben (vor 12 Jahren erstmalig Rheumatismus). Besonders auffallend ist der Befund einer typischen Mesaortitis rheumatica mit Narben in der Media und Adventitia und Verdickung der Intima und typische frische Verquellungen, besonders an einigen kleineren Ästen der Aorta. Es handelt sich also um einen frischen Schub mit entsprechenden Veränderungen im Verlauf eines wiederkehrenden Rheumatismus mit schon zahlreichen Narben als Zeugen vorausgegangener Gewebsschädigungen.

Zusammenfassung der Befunde.

In Fortsetzung früherer Untersuchungen konnten besonders ausgeprägt in 3 ausgewählten Fällen ausgedehnte rheumatische Veränderungen an den Blutgefäßen, besonders der Aorta gefunden werden. Alle Schichten der Gefäßwand, im Herzen wie sonst im Körper und auch der Aorta können beim Rheumatismus miterkranken. Das Gewebsbild der Gefäße beim Rheumatismus ist das gleiche wie im übrigen Bindegewebe: 1. Im akuten Stadium: Ödem mit oder ohne fibrinoide Infiltration der kollagenen Faserbündel (Frühinfiltrat) mit wechselnd ausgebildeter, oft aber sehr stark entwickelter lympho-leukocytärer Entzündung in der Aorta, vornehmlich Intima und Adventitia, bei den übrigen Gefäßen alle Gefäßwandschichten betreffend. Dazu in der Media der Aorta große schleimige Aufquellungsbezirke der Grundsubstanz. 2. Im subakut chronischen Stadium: mesenchymale (Resorptions-) Zellwucherung mit mehr oder weniger oder auch ganz fehlender Basophilie der Zellen und mit mehrkernigen Riesenzellen in allen Gefäßwandschichten. 3. Im Endstadium einfache Narbe mit mehr oder weniger ausgeprägter Zerstörung der Gefäßwandstruktur und der elastischen Fasern. Entsprechend dem Untergang von Muskelfasern kann es zu großen Medianarben in allen Gefäßen kommen. Es erkranken die Gefäße, Venen und Arterien, von der Aorta und Arteria pulmonalis hinab bis zu den präcapillären Gefäßen im Gewebe.

In den Gefäßen (Arterien und Venen) gibt es beim Rheumatismus wie im übrigen Mesenchym herdförmige, knotenförmige Infiltrate, zum

Teil mit polypösen Bildungen von verschiedener Größe und in *allen* Stadien des rheumatischen Prozesses. Diese knötchenförmigen Schäden der Gefäßwand können aber ganz zurücktreten zugunsten einer mehr *diffusen Erkrankung aller Wandschichten*, sonst von der gleichartigen für Rheumatismus charakteristischen Beschaffenheit des Mesenchym-schadens.

Hierbei findet man in den Gefäßwänden (wie im Vorhofendokard) oft ein eigenartiges Bild von hyalinen, streifenförmigen Verquellungen (Nekrose-) Bändern mit oder ohne Auftreten von fibrinoiden Massen und nicht selten mit palisadenartiger Aufreihung der mehr oder weniger basophilen Bindegewebszellen, oft über große Abschnitte der Gefäßwand ausgedehnt. Dabei können wie bei den herdförmigen Bildungen, die elastischen und die muskulösen Bestandteile erheblich gestört sein. In der Aorta und in der Lungenschlagader ist oft ein dickes Intimapolster aus einem ganz bunten Gemisch der verschiedensten Entzündungszellen, auch mit mehrkernigen Riesenzellen zu finden, ferner auch typische *Aschoffsche Knötchen* in Intima und Adventitia. *Bevorzugt sind dabei in der Aorta die Abgangsstellen der kleinen und größeren Äste.*

Diese diffusen, nicht knötchenförmigen, rheumatischen Entzündungen und Degenerationen der Gefäßwand sind — wie die des Vorhofsendokards — den umschriebenen Bildungen, den Rheumatismus-Knötchen der Gefäßwände, wie überhaupt des Bindegewebes in jeder Weise vollwertig an die Seite zu setzen.

Aus der rheumatischen Frühverquellung des Bindegewebes kann eine hyaline Narbe hervorgehen, ohne daß das granulomatöse Stadium (das dem *Aschoffschen Knötchen* entspricht) durchgemacht wird, bzw. während dieses nur andeutungsweise zur Ausbildung kommt, derart, daß nur vereinzelt Bindegewebszellen in der Nachbarschaft des verquollenen Gewebes anschwellen, ohne aber zu dem deutlichen Wucherungs- und Abkapselungsprozeß führen zu müssen, wie er sich uns im typischen Zellknötchen darstellt. Es muß auch angenommen werden, daß die Verquellung sich *völlig* zurückbilden kann oder doch nur geringe Verbreiterung der kollagenen Bündel hinterläßt.

Die Bedeutung dieser Feststellung für die Entstehung der Arteriosklerose (Enderteritis chronica deformans *Virchow*) wird hervorgehoben. Für die Aorta, wie für die Arteria pulmonalis und die übrigen Gefäße muß gefordert werden, daß aus dem großen Gebiet der „Sklerose“ die rheumatische als Sondergruppe herausgestellt wird. Dies heißt aber zugleich, dessen wird man sich bewußt sein müssen, *das Gebiet der „primär degenerativen“ Erkrankungen der Gefäße wesentlich einengen*, genau so wie wir es auch heute schon, auf Grund unserer experimentellen Arbeiten (30) für die Gelenke zu tun gezwungen sind.

Daß diese Gefäßveränderungen, vor allem die des Herzens, auch klinisch schon frühzeitig in Erscheinung treten und auch wieder verschwinden können, halten wir

für sehr wahrscheinlich. So weist *Jegorow* * auf kardiovaskuläre Störungen im Verlauf einer Angina oder eines Rheumatismus hin, die nach Genesung des Patienten völlig verschwinden können ohne klinischen Anhalt für eine anatomische Veränderung. Er führt diese Erscheinungen auf Einbeziehung der Herznerven in den entzündlichen Prozeß in dem Bereich der Tonsillen zurück. Wir glauben nun unsererseits auf die Bedeutung der Wandveränderungen an den Gefäßen, vornehmlich im Herzen und der Aorta für die von *Jegorow* beschriebenen Krankheitsbilder hinweisen zu müssen. Es erscheint uns selbstverständlich, daß ein Frühinfiltrat in einer Gefäßwand bei Einengung oder Verschuß des Lumens zu Störungen in der Blutversorgung des Herzens mit entsprechenden Krankheitserscheinungen führen muß, die wieder abklingen werden, wenn das Frühinfiltrat resorbiert und die Blutversorgung gewährleistet ist.

Differentialdiagnostische Besprechung der histologischen Befunde.

Bei der Besprechung der feineren Gewebsveränderungen empfiehlt es sich, die Aorta und Pulmonalis getrennt von den übrigen Schlag- und Blutadern zu betrachten.

1. Arterien und Venen, außer Aorta und Arteria pulmonalis. Wie schon früher von vielen anderen Untersuchern hervorgehoben ist (siehe Schrifttumangabe im Text und wie wir es auch schon früher bestätigen konnten) erinnert das Bild des Gefäßschadens so sehr an das der sog. Periarteriitis nodosa, daß man sich fragen muß, ob nicht beide Krankheiten gleich sind oder wenigstens zu den gleichen anatomischen Zustandsbildern führen. *v. Glahn* und *Pappenheimer* (l. c.) haben, bei Anerkennung der großen Ähnlichkeit beider Krankheitsbilder, eine Reihe von unterscheidenden Merkmalen aufgestellt, wie Fehlen von Thromben, von Infarkten, von Aneurysmen.

Wenn wir auch zugeben müssen, daß diese Schädigungen bei der Periarteriitis nodosa viel häufiger zu Gesicht kommen, so können wir doch nicht sagen, daß sie beim Rheumatismus immer fehlen müssen. Wir haben im Fall 3 einen großen und mehrere kleine Herzwandinfarkte bei verschlossenem Kranzschlagaderast beschrieben und haben ähnliches öfter gesehen, wie auch *Geipel* (l. c.) berichtet und müssen weiter die große Schwierigkeit hervorheben, zu entscheiden, ob fibrinoide Nekrose, bzw. Verquellung der Wand *allein* vorliegt, wie sicher in den meisten Fällen, oder ob eine hyaline Thrombose in der Gefäßlichtung sich dazu gesellt hat. Die Befunde von vollständig rekanalisierten Gefäßverschlüssen, wie wir sie gesehen haben und wie sie auch von *v. Glahn* und *Pappenheimer* (l. c.) abbilden, sprechen doch eher für als gegen das Vorkommen von Thrombosen.

Wir sind daher der Ansicht, daß die mit Recht hervorgehobenen Unterschiede zwischen den Gefäßbefunden bei Rheumatismus und Periarteriitis nodosa nicht grundsätzlicher Art sind, sondern nur der Ausdruck verschiedener Stärke der Giftwirkung und vielleicht auch verschiedener Lokalisation. Sicher ist ja bei der Periarteriitis nodosa

* *Jegorow*: Z. klin. Med. 1929, 110.

das gesamte Gefäßgebiet viel mehr befallen als beim Rheumatismus, bei dem man ja erst nach langem Suchen die Gefäßwandveränderungen gefunden hat. Ebenso sicher ist aber, daß man beim Rheumatismus Bilder von Gefäßwandschäden sieht, die man von denen bei Periarteriitis nodosa schlechterdings nicht unterscheiden kann (s. Abb. 26 u. 27).

Es könnte der Einwand gemacht werden, daß die hier beschriebenen Fälle Vergesellschaftungen von Rheumatismus mit Periarteriitis nodosa seien, was um so eher möglich wäre, als Rheumatismus ja tatsächlich mit vielen anderen Krankheiten vergesellschaftet vorkommt. Wir haben ihn zusammen mit Masern, Diphtherie, Tuberkulose (letzteres zum Teil auch bei unseren beschriebenen Fällen) vereint angetroffen.

Dieser Schluß ist aber unmöglich; denn unsere ausgesuchten Fälle sind keine Sonderfälle, sondern Typen und wir haben unter unserem Material immer bei akuten rheumatischen Schüben die gleichen Gefäßbilder gesehen, freilich meist erst nach langwierigem Suchen. Man müßte sonst sagen, die Periarteriitis nodosa sei ein isolierter Rheumatismus der Gefäße, wenn man diesen unglücklichen Ausdruck einmal gebrauchen darf. Bei zwei systematisch durchuntersuchten Fällen von Periarteriitis nodosa haben wir bisher *nur* die Gefäßwandschäden, nicht aber die für Rheumatismus charakteristischen Mesenchymstörungen an den charakteristischen Stellen gesehen, was im Zusammenhang mit dem abweichenden klinischen Bild beider Krankheiten betont werden soll.

2. Aorta und Arteria pulmonalis. Wir sind der Ansicht, daß die beschriebenen Veränderungen der Intima und Adventitia für den Kenner des Rheumatismusbildes kaum anders denn als akut degeneratives exsudatives, bzw. als subakut granulomatöses Stadium des Rheumatismus gedeutet werden können, sofern sie bei typischem sonstigem Rheumatismusbild das für diese Krankheit charakteristische morphologische Gepräge haben. Dazu kommen freilich noch sehr eindrucksvolle Entzündungsbilder in den Gefäßwänden, wie auch sonst im Bindegewebe, für die man die rheumatische Natur nicht beweisen kann, von denen wir aber sagen müssen, daß sie bei reinem unverwickeltem Rheumatismus sehr häufig beobachtet werden kann. Daß die rheumatischen Intima- und Adventitiaschäden in Sklerose übergehen können, glauben wir aus unserem Material einwandfrei ablesen zu müssen.

Was die Media der Aorta und Arteria pulmonalis angeht, so könnte hier gefragt werden (und das ist bereits geschehen), ob die beschriebenen Mediaverquellungen (s. Abb. 19, 20) Folge des Rheumatismus sind oder überhaupt Folge eines Entzündungsvorganges und nicht etwa als Kunstprodukte aufzufassen sind; 2. könnte die Frage gestellt werden, ob die beschriebenen Narben und die lymphzellige Entzündung der Vasa vasorum nicht auf Lues zurückgeführt werden müßte. *Serge* und *Keller*³ haben bereits die von *Wiesel* (l. c.) beschriebene ödematöse Durchtränkung der Gefäßwand als Kunstprodukt hingestellt, dem keine pathologische

Bedeutung zukäme, das sie als durch Fäulnis bedingt auffassen (was ihnen zwar an Tierarterien künstlich nachzumachen nicht gelungen ist). Ihren systematischen Untersuchungen ist zu entnehmen, daß die Veränderung der Aortenwand nicht für ein bestimmtes Krankheitsbild spezifisch ist. Auch wissen wir aus den Arbeiten *Huecks*⁴, daß diese schleimigen Verquellungen der Grundsubstanz in den Gefäßwänden sehr häufig sind und daß sie den Boden für die Arteriosklerose abgeben können.

In unseren Fällen ist diese bandartige, fleckige Aufquellung in der Media so stark und so in die Augen fallend, daß es kaum einem Zweifel unterliegen kann, daß es sich hier um pathologische Störungen handelt; sieht man doch auch, daß sich aus den ödematösen Auflichtungsbezirken echte kollagene Narben entwickeln. Mögen ähnliche Bilder vielleicht auch irgendwie im physiologischen Geschehen ihre Wurzel haben und sehr häufig zu beobachten sein, sicher ist aber, daß die großartige Ausbildung solcher Verquellung als krankhaft gewertet werden muß. Dafür spricht auch, daß diese Veränderungen besonders dicht und stark ausgebildet sind, dort wo wir auch in Adventitia und Intima rheumatische Schäden beobachten. Erwähnt sei noch, daß von *Erdheim*^{5, 6} die Umwandlung solcher Bildungen zu ausgesprochenen Cysten in der Aortenwand beschrieben wurde.

Nun zum 2. Punkt, zum Ausschluß der Syphilis. Nach unserer Meinung dürfte das in unseren Fällen nicht sehr schwer sein. Gewiß sieht man in der Adventitia besonders dort, wo die zelligen Einlagerungen und die fibrinoiden Quellungen ganz diffus ausgebildet sind (s. Fall 4), Bilder, die an sich denen bei Syphilis nicht unähnlich sind; dazu kommt noch, daß beim Rheumatismus oft dichte Lymphzellenmäntel um die adventitiellen Gefäße zu beobachten und auch in der Umgebung der Vasa vasorum innerhalb der Media Zelleinlagerungen zu finden sind. Gegen Syphilis spricht aber, daß in der Media trotz schwerster und ausgedehntester Entzündung in der Adventitia niemals die bei Lues so häufige dichte Lymphzelleneinlagerung oder gar Gummibildung zu sehen ist. Wenn zellige Infiltrate um die Vasa vasorum der Media vorhanden sind, sind sie sehr spärlich und nicht mit denen bei der Syphilis zu vergleichen, oft bestehen sie nur aus gewucherten Adventitiazellen, die freilich große zellreiche Infiltrate bilden können. *Zugegeben werden muß, daß besonders im Narbenstadium die Lues histologisch wohl kaum abgegrenzt werden kann.*

Zeigt schon so das morphologische Bild der Aortenwand, wenn auch gewisse Ähnlichkeiten, so doch größere Abweichungen von dem der Syphilis, so glauben wir bei unseren Fällen nach Lage der ganzen Befunde aus anderen Gründen auch die Syphilis ausschließen zu können. Weder die klinische, vorgeschichtliche, noch die pathologisch-anatomische Untersuchung hat in unseren Fällen den geringsten Verdacht für das

Vorhandensein einer Lues ergeben. Dazu kommt, daß die im Bereich der Mediaherde gelegenen Intima- und Adventitiaschäden morphologisch in das Gebiet des Rheumatismus gerechnet werden müssen, wie es *Chiari* (l. c.) für die Adventitia schon vor einiger Zeit nachgewiesen hat.

Wir stimmen daher *Klotz* (l. c.), der diese Bilder der Media beim Rheumatismus zuerst beschrieben hat und *v. Glahn* und *Pappenheimer* (l. c.), die sie bestätigen konnten, durchaus zu, daß es sich hier um eine Folge des Rheumatismus handelt. Wir müssen auch die Angaben von *Leaubry*, *Huguenin*, *Castréan* und *Albot* (l. c.) zustimmen, daß solche „pseudogummösen“ Veränderungen beim Rheumatismus vorkommen, daß sie aber mit Lues ursächlich nichts zu tun haben.

Wir glauben es daher als Tatsache hinstellen zu müssen, daß die in unseren ausgesuchten Fällen gefundenen Schäden des Gefäßsystems rheumatischer Natur sind und wir werden in dieser Auffassung durch unser übriges Rheumatismmaterial durchaus bestärkt.

Betrachtungen zur Ätiologie des fieberhaften Rheumatismus vom pathologisch-anatomischen Standpunkt und über die Beziehungen des rheumatischen Gewebsbildes zu dem „verwandter“ Krankheiten.

Wenn wir — bei dem immer noch fehlenden Nachweis eines Erregers — das *morphologische Substrat* der Polyarthrits rheumatica (oder, wie man besser sagen sollte, des fieberhaften Rheumatismus) zum Ausgangspunkt ursächlicher Betrachtung nehmen, so müssen wir uns der Grenzen dieser ätiologischen Forschungsrichtung stets wohl bewußt sein. Wir können nicht streng genug unterscheiden zwischen *Tatsachen* und den daraus gezogenen *Schlüssen*, d. h. *Deutungen*. Wir müssen besonders den Wert von Analogieschlüssen, auf die es bei ursächlichen Deutungen morphologischer Zustandsbilder oft hinauskommt, stets richtig einschätzen.

So sollen diese Betrachtungen auch auf nichts mehr Anspruch machen als auf einen Versuch, das pathologisch-anatomische Tatsachenmaterial im Verein mit den klinischen und biologischen, sowie experimentell pathologischen Grundlagen für den Rheumatismus allgemein pathologisch, ursächlich auszuwerten. Dieser Versuch mag immerhin einige Berechtigung haben, selbst wenn das Ergebnis nichts beweisendes, endgültiges bringt.

Vorher seien einige wichtige *Tatsachen* noch einmal zusammengefaßt und hervorgehoben.

1. Grundsätzlich wichtig erscheint es uns, das *gesamte Gewebsbild*, wie wir es heute kennen, unseren Betrachtungen zugrundezulegen und nicht nur einen Ausschnitt herauszugreifen, wie etwa das *Aschoffsche Knötchen* im Herzen; deshalb muß darauf hingewiesen werden, daß außer den bekannten Rheumatismusherden im Herzen, im paratonsillären Gewebe, im Gelenk usw. das *ganze Gefäßsystem* beim Rheumatismus miterkrankt. Es geht nicht an, wie es *Graeff* (l. c.) früher einmal ausge-

sprochen hat, diese Gefäßveränderungen als „unspezifisch“ dem *Aschoff*-schen Knötchen wie den übrigen Granulomen im Bindegewebe, als den einzigen typischen morphologischen Unterlagen gegenüberzustellen.

2. Es muß vielmehr darauf hingewiesen werden, daß die erkrankten Gefäße beim Rheumatismus *genau die gleichen Bauveränderungen* aufweisen, wie wir sie in den sog. Rheumatismusknötchen finden: Fibrinoide Entartung (Nekrose) des Bindegewebes (und der Muskelfaser, der glatten, wie der quergestreiften), sekundäre zellige Resorptionswucherung, mehr oder weniger lympho-leukocytäre Entzündung und schließlich Ausgang in einfache Narbe. Diese Veränderungen kommen in allen Schichten der Gefäßwand wie sonst im Bindegewebe in mehr *umschriebener* (Knötchen)- Form und *diffuser* Ausdehnung vor. Eine vorurteilslose Analyse zwingt dazu, diese Gefäßherde den übrigen rheumatischen Zelleinlagerungen als wesens- und strukturgleich an die Seite zu stellen.

Obgleich sich bereits mehrere Pathologen für diese, nach unserer Meinung überaus wichtige Ansicht ausgesprochen haben (s. Schriftumnachweis), so soll unser Standpunkt auf Grund unserer Erfahrungen hier doch noch einmal begründet werden. Wenn man das gesamte Bild der rheumatischen Schäden an all den vielen Stellen des Körpers übersieht, bleibt als erstes und allen Lokalisationen gemeinsames die Degeneration des Bindegewebes, die fibrinoide Verquellung (Nekrose) der Grundsubstanz übrig. Die weitere Entwicklung des Gewebsschadens ist dann freilich an den einzelnen Abschnitten des Körpers nicht ganz gleich, wenn auch überall in den Grundzügen dieselbe Erscheinung der Wucherung histogener Zellen beobachtet werden kann, so ist der *Grad* dieser Wucherung doch so unterschiedlich, daß scheinbar voneinander abweichende Bilder entstehen. *Im Herzen* treten die großzelligen Wucherungen am stärksten auf; hier ist auch die Form am regelmäßigsten die eines Knötchens, einer Spindel. Das gilt aber nur für die Wand der Kammer; denn in den Vorhöfen finden wir schon, wie von *Mac Callum*⁷ zuerst beschrieben und wie wir es voll und ganz bestätigen können, ein Bild, das von der Idealform des *Aschoff*-schen Knötchens sehr weit abweicht, indem hier zwischen den verquollenen Bindegewebsabschnitten ausgesprochen streifige, palisadenartige Zellanhäufungen regelmäßig zu finden sind, die nur ausnahmsweise umschriebene Knotenform annehmen.

Im paratonsillären Gewebe sieht man oft auch sehr starke Zellwucherung; doch sind hier Riesenzellen schon seltener. Auch in den Gelenkweichteilen, wie in der Zunge, wie im paraösophagealen Gewebe und auch in den Gefäßwandungen sind Zellwucherungen zwar oft ganz ausgesprochen vorhanden, oft aber nur ganz angedeutet. Basophilie des Plasmas und Riesenzellbildung kommen vor und zeigen die Wesensgleichheit dieser rheumatischen Zellinfiltrate mit den Herzknötchen an.

Die einzelne Entwicklung des geschädigten Gewebsabschnittes hängt offenbar nicht so sehr von der ursprünglichen Schädigung ab (deren

Ergebnis die fibrinoide Nekrose ist), sondern von örtlichen Einflüssen des Organs, des Gewebes, in dem der Schaden entsteht. In Frage kommen in erster Linie funktionell mechanische Umstände, die natürlich z. B. im Herzen ganz anders sich auswirken (anatomischer Bau und Leistung) als etwa in der Kapsel des Kniegelenks und vielleicht noch andere organbedingte Einflüsse, die wir heute noch nicht übersehen (man könnte daran denken, daß die mesenchymalen Resorptionswucherungen je nach dem aufzusaugenden Stoff (Muskulatur) sich anders gestaltete. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang auch das Zellbild des rheumatischen Infiltrates in den *periostalen* Geweben beim sog. Rheumatismus nodosus. Hier bilden die Zellen des Granuloms zunächst ein mesenchymales Keimgewebe, das sich dann über Knorpel- zu Knochengewebe umwandelt, was wir an periostfernen Infiltraten nie gesehen haben.

Gerade die Abhängigkeit des einzelnen Bildes vom einzelnen Organewebe spricht dafür, daß die „Spezifität“ des geweblichen Produktes beim Rheumatismus nicht mit der eines Tuberkels zu vergleichen ist, denn dieser ist in den Lungen z. B. genau so gebaut wie im Herzen und wie im Gelenk und ist so unabhängig von dem Gewebe, in dem er entwickelt ist.

Die andere mögliche Deutung etwa, daß nur das typische *Aschoffs*che Knötchen in den Herzkammern „spezifisch“ ist, alles andere aber nebensächlich und unspezifisch sei, kann nie und nimmer anerkannt werden, wenn man die Gesamtheit der rheumatischen Gewebsschäden besonders im Stadium des Frühinfiltrats berücksichtigt.

3. Die stets und überall nachzuweisenden wesentlichen Erscheinungen beim Rheumatismusprozeß im Gewebe, degenerativer wie proliferativer Art, kommen nicht *allein bei dieser Krankheit*, sondern bei den verschiedenartigsten Gewebsschäden und Entzündungsvorgängen vor, sie sind in keiner Weise gewebsspezifisch für Rheumatismus. Bei der rheumatischen Bindegewebsschädigung handelt es sich um die früher so umstrittene *Neumanns*che „Fibrinoide Degeneration“, die wir heute im Anschluß an die Anschauungen *Huecks* ⁸ von der räumlichen Anordnung der einzelnen Bestandteile des Bindegewebes als eine Entartung der Grundsubstanz auffassen.

Daß diese auch experimentell durch Chemikalien und Bakterien, z. B. Streptokokken zu erzielen ist, hat schon *Borst* ⁹ 1897 einwandfrei gezeigt. Bemerkenswert an diesen Versuchen *Borsts* ist jedoch, daß eine solche fibrinoide Entartung des Bindegewebes durch Streptokokkeneinspritzung nur bei starker, konzentrierter Gifteinwirkung auftrat. So sah sie *Borst* bei Streptokokkeneinspritzungen in die Bauchhöhle nur dort, wo massenhaft Bakterien zu finden waren, und wo die Keime Gelegenheit zu heften hatten, während sie an solchen Stellen, wie an der Darmserosa, wo die Keime durch Peristaltik am Haften verhindert

wurden, fehlten. Hier waren vielmehr einfache fibrinöse Oberflächenbeläge vorhanden.

So weit wir es heute beurteilen können (vergleichende hist. Untersuchungen mit speziellen Bindegewebsfärbemethoden sind im Gange), ist das Bild der Bindegewebschädigung beim Rheumatismus das gleiche wie bei vielen anderen Entzündungen und *keineswegs irgendwie spezifisch* für Rheumatismus.

Immerhin ergeben sich doch einige beachtenswerte Feststellungen, wenn man sich fragt, ob etwa dieser Bindegewebschaden bei *jedem* Kokkeninfekt, insbesondere bei *jedem Streptokokkeninfekt* zu finden ist. Wenn es auch noch weiterer experimenteller Arbeit bedarf, um diese Frage exakt beantworten zu können, so kann man doch schon jetzt sagen, daß sie sicher nicht bei jeder allgemeinen Streptokokkensepsis und auch nicht bei jedem lokalisiertem Streptokokkeninfekt vorkommen müssen, sondern, daß es um *die* Fälle, in denen diese fibrinoide Entartung des Bindegewebes, insbesondere der Gefäßwände *das Bild beherrscht*, irgendeine besondere Bewandnis haben muß, daß es irgendwie besonders beschaffene Fälle sein müssen, wenn die fibrinoide Degeneration, unabhängig von eitrigen Entzündungen, im ganzen Körper weit verbreitet vorherrscht.

4. Die fibrinoide Degeneration kommt am Gefäßsystem wie beim Rheumatismus in so auffallender, das morphologische Gesamtbild kennzeichnenderweise nur noch bei einigen bestimmten anderen Erkrankungen vor, die mit dem Rheumatismus zwar das klinische Bild einer septischen Allgemeinerkrankung aber auch die Schwierigkeit, ja Unmöglichkeit des morphologischen und biologischen Bakteriennachweises gemeinsam haben: Periarteriitis nodosa, sog. maligne Sklerose (besser Arterio- und Arteriolonekrose) bestimmte Formen chronischer cardiovascularer Sepsis (*Tschilitschin*¹⁰, *Semsroth* und *Koch*¹¹ u. a.) der *Bürgerschen* Arteriitis (*Jäger* ersch. demnächst) und schließlich die *Löhleinsche* Herdnephritis (s. *Dürk*¹²).

Wir glauben diese erwähnten Krankheitsbilder in gewisser Übereinstimmung mit *Fahr*¹³ wegen der das Bild beherrschenden fibrinoiden Nekrosen der Gefäßwände zu einer morphologischen Gruppe zusammenfassen und sie den gewöhnlichen Kokkensepsisformen gegenüberstellen zu sollen, bei denen zwar ähnliche Bilder vorkommen, die jedoch nie so die Gesamtlage beherrschen wie bei den genannten Erkrankungen.

5. Während man durch *direkte* Einspritzung von Streptokokken ins Gewebe oder in seröse Höhlen, also bei massigen Angreifen der krankmachenden Keime, eine fibrinoide Schädigung des Bindegewebes erzielen kann, so liegen die Verhältnisse bei Einspritzung in *Blutadern* schon anders. Hier gelingt es nur bei *ganz bestimmter Versuchsanordnung* die besprochene Schädigung des Bindegewebes der Gefäßwände — dann zugleich mit Endokarditis — zu erzeugen: Nicht durch einmalige Einspritzung

virulenter Keime in die Blutbahn, wohl aber dann, wenn man den Tieren vorher schon *wiederholt* abgeschwächte Keime in Blutadern eingespritzt hat (*Kuczynski* und *Wolff*¹⁴, *Dietrich*¹⁵, *Siegmund*¹⁶) und ebenso auch durch *wiederholtes* Einbringen selbst kleinster Mengen artfremden Eiweißes in den Tierkörper (s. frühere eigene experimentelle Untersuchungen²⁸). Schließlich sind diese sog. Fibrinknötchen der Gefäße und zugleich Endokardschädigungen auch zu erzielen, wenn man vor der *Kokkeneinspritzung* im Blut wiederholte sensibilisierende Einspritzungen irgendeines artfremden Serums oder Eiweißkörpers (Kaseosan) vornimmt. (*Dietrich*, *Semsroth* und *Koch*¹⁷).

6. Wie durch Vorinfektion des Versuchstieres durch schwach virulente Streptokokken eine intravenöse Nachinfektion mit virulenten Keimen im ganzen Gefäßsystem weit verbreitete Wandschädigungen entstehen (wobei die allgemeine Sepsis verhindert wird und die Tiere länger leben), so bedingt auch eine starke *Immunisierung* der Tiere eine ganz andere Reaktion des Organismus gegen nachfolgende — an sich zur tödlichen Allgemeinsepsis führenden Spaltpilzeinspritzungen im Blut. Dabei macht sich die auffällige Erscheinung geltend, daß bei vorimmunisierten Tieren eine Einspritzung in Blutadern zu einer das Bild beherrschenden Herzklappen- und Gelenkentzündung führt. *Bieling*¹⁸ berichtet darüber, auf Grund der Erfahrungen an den Serumfabrikationsstätten: „Die Immunisierung wird bekanntlich so durchgeführt, daß man einem Individuum, also beispielsweise einem Pferd, immer wieder lokale Krankheitsherde, lokale Infektionen, insbesondere ins Unterhautgewebe setzt und dann steigend bei allmählich zunehmender Immunität immer größere Mengen von Krankheitskeimen nachspritzt. Geht man dann zur intravenösen Behandlung über, so entstehen nicht mehr Allgemeininfektionen, wie sie beim frischen, nichtimmunisierten Pferd unvermeidlich werden, sondern die Krankheitserreger werden durch die vorausgegangene Immunisierung in ihrer krankmachenden Wirkung abgeschwächt und in bestimmte Organe abgedrängt, vor allem in die Gelenke und das Endokard. Unabhängig davon, ob die Immunisierung mit Streptokokken oder Pneumokokken oder gar mit Rotlaufbacillen durchgeführt wurde, stets entsteht in dem spezifisch vorbehandelten Organismus dasselbe klinische Bild, Arthritis und Endokarditis. Die Immunitätslage des infizierten Tieres ist also wesentlicher für die Entstehung der Organerkrankung als die primären Eigenschaften der Bakterien selbst.“

7. Es soll hervorgehoben werden, daß zwar der fieberhafte Rheumatismus zu den infektiös septischen Krankheiten nach seinem ganzen klinischen wie anatomischen Bild zu zählen ist, daß aber im eigentlichen Wortsinn der Rheumatismus nicht ansteckend ist, sondern nur die Angina, bzw. der Katarrh der oberen Luftwege, aus denen sich erst nach Ablauf einiger Zeit (bis zu mehreren Wochen) der Rheumatismus entwickelt. Hier müssen wir auf das umfassende Tatsachenmaterial klinischer wie bakterio-

logischer Art hinweisen, das *Coburn*¹⁹ in einem eben erschienenen Buch „The Factor of Infektion in the Rheumatic State“, bekannt gegeben hat. Hier wird von dem Ergebnis systematischer Untersuchungen an 3000 Rheumatismuskranken aus New York und entsprechender Zahl Vergleichsuntersuchungen berichtet und eine Fülle höchst bemerkenswerter Befunde bekannt gegeben. Es kann nur auszugsweise darauf hingewiesen werden, daß — an über 50 000 bakteriologischen Untersuchungen — kein bestimmter spezifischer Erreger weder in den erkrankten Halsorganen, noch im Blut nachgewiesen werden konnte, daß vielmehr im Nasenrachenraum bei Rheumatikern mit großer Gesetzmäßigkeit Streptokokken, und zwar hämolysierende gefunden wurden. Es wird das Parallelgehen von Auftreten rheumatischer Erkrankungen mit katarrhalischen (grippösen) Hals-Naseninfekten beobachtet und eine Fülle von überzeugendem Material dafür beigebracht. Bei Rheumatikern mit positivem Streptokokkenbefund der Halsschleimhaut verschwanden die Streptokokken und das rheumatische Fieber, wenn man sie aus dem rauhen Klima New Yorks in das tropische Porto Ricos gebracht hatte; beides trat bald nach der Rückkehr nach New York wieder auf. Bei weitaus dem größten Hundertsatz der beobachteten Kranken war der Rheumatismus im Anschluß an eine „Erkältungskrankheit“ des oberen Respirationstraktus aufgetreten.

8. So glauben wir es als Tatsache hinstellen zu können, daß die Angina (der Hals-Naseninfekt), auf die der Rheumatismus folgt, keineswegs irgendwie spezifisch ist und wir haben unter unserem Material mehrere Fälle, aus denen hervorgeht, daß das morphologische Bild der Angina auch nicht das Gepräge des Rheumatismus hat, wie man es später findet. So haben wir ein ganz junges Rheumatismus-Frühinfiltrat 10 Wochen nach Beginn einer Pharyngitis beobachtet (Tod am 17. Tag nach Beginn der Polyarthritits) und ebenso viel Fälle mit typischem subchronischem Rheumatismusbild im peritonsillären Gewebe bei vollkommen abgeheilten Gaumenmandel-, bzw. Rachenentzündung. In einem Fall, über den wir schon ausführlich berichtet haben, konnten wir ein ganz frisches auf 8—14 Tage zu schätzendes rheumatisches Frühinfiltrat in der Nähe einer mit hämolytischen Streptokokken gefüllten Tonsillencyste nachweisen, wobei die Vorgeschichte ergab, daß viele Wochen vorher eine Rachenentzündung aufgetreten und wieder abgeheilt war.

Alles dieses läßt sich dahin zusammenfassen, daß das für Rheumatismus charakteristische Gewebsbild in der Tonsillenumgebung erst *nach* einer klinisch, wie anatomisch, wie bakteriologisch unspezifischen Entzündung *nicht gleichzeitig* mit ihr herausbildet. Systematische Untersuchungen über das Bild der Gaumenmandeln beim Rheumatismus sind im Gange.

Es verdient festgestellt zu werden, daß klinisch eine Entscheidung gar nicht immer möglich ist, ob Angina mit Gelenkschmerzen, ob Angina

mit Rheumatismus, ob Angina mit Sepsis vorliegt (septischer Gelenkrheumatismus).

9. Ein spezifischer Erreger des Rheumatismus ist bis heute noch nicht bekannt und auch in den Gewebsschnitten färberisch nicht darzustellen. An systematischen Untersuchungen, die *Mac Ewen* an unseren allerfrischesten rheumatischen Infiltraten in Herz, Rachen und Gelenk vorgenommen hat, konnten bisher keine Spaltpilze nachgewiesen werden. Inzwischen ist eine positive Angabe in einer Mitteilung von *Freund* und *Stein*²⁰ erfolgt, wonach in den großen Hautknoten beim Rheumatismus nodosus Diplo-Streptokokken gefunden wurden. Es muß der Zukunft überlassen bleiben, ob sich diese Befunde allgemein in den rheumatischen Gewebsherden bestätigen lassen.

Neuerdings werden systematische Untersuchungen zu dieser Frage von *Dawson*, *Olmstead* und *Boots*²¹ mitgeteilt. Bei 16 in der Unterhaut gelegenen Knoten, die mit allen möglichen bakteriologischen Methoden verarbeitet wurden, werden ebenso wie im Blut und in Synovialflüssigkeit keine krankmachenden Keime gefunden. Auch die Untersuchungen von *Riesak*²⁶ hatten das gleiche Ergebnis in der Gelenkflüssigkeit.

Alle Versuche einer *ursächlichen Deutung* des Rheumatismus müssen von der durch *Paessler*²² zuerst festgestellten und begründeten Anschauung ausgehen, wonach der Rheumatismus als allgemeine Erkrankung sich an einen primär lokalisierten Infekt anschließt (Oralspesis), wobei es offen bleiben muß, ob es sich um eine Sepsis im Sinne einer Bakteriämie (*Friedrich von Müller*²³) oder um eine Toxinämie handelt oder um Übertritt irgendwelcher Eiweißstoffe ins Blut. Eine Bakteriämie anzunehmen ist, wenn auch nicht beweisbar, so durchaus berechtigt, denn der mangelnde Nachweis im Blut und in dem Gewebe schließt natürlich eine Bakterienwirkung nicht aus.

Wir wollen jetzt für unsere ursächlichen Betrachtungen drei, wie es uns scheint, wichtige Möglichkeiten ins Auge fassen.

1. Der Rheumatismus ist ausgelöst durch einen (bisher unbekannt) spezifischen Erreger im Sinne *Kochs*. Das *Aschoffsche Knötchen* schien eher für, als gegen einen besonderen Keim zu sprechen, schien es doch als ob ihm eine einzig-artige Sonderstellung zukäme, die am leichtesten als Ausdruck einer Erkrankung mit einem besonderen Erreger zu verstehen war — so etwa wie man den Tuberkel als Ausdruck der Infektion mit dem Tuberkelbacillus auch als spezifisches Gewebsprodukt ansieht. Freilich gibt ja dieser Analogieschluß zu denken, da die *Spirochaeta palida* ein ähnliches Gewebsprodukt hervorbringen kann, das unter Umständen dem Tuberkel gleicht. Immerhin ist es verständlich, daß man früher, solange man das *Aschoffsche Knötchen* im Herzen als das spezifische morphologische Substrat des Rheumatismus ansah, in Analogie mit Tuberkulose und Lues auf einen spezifischen Erreger geschlossen hat, wenn gleich die Frage noch unbeantwortet blieb, ob nicht bei anderen

Erkrankungen, z. B. bei Scharlach, die gleichen Gebilde im Herzen auftreten können (*Siegmund*)*.

Bei dem heutigen Stand unserer morphologischen Kenntnisse liegen aber, wie uns scheint, die Dinge doch anders; das Rheumatismusknötchen hat von seiner morphologischen Sonderstellung ein gut Teil eingebüßt, seitdem es als vorübergehende Phase im Werdegang der rheumatischen Gewebsveränderung erkannt wurde, die freilich im Herzen besonders deutlich ausgebildet, sonst aber nach Wesen und Gestalt gleichartig im ganzen Bindegewebe und in den Gefäßwänden auch außerhalb des Herzens beobachtet wird. Das Zellknötchen als mesenchymale Resorptionsleistung der Bindegewebszellen gegenüber dem degenerativen Rheumatismusschaden des Bindegewebes *muß* überhaupt *nicht* zur Ausbildung kommen; es ist im Herzen wie überall im Körper häufig nur ganz angedeutet entwickelt. Natürlich sind alle diese angeführten Gründe kein direkter Gegenbeweis gegen ein spezifisches Virus. Wir glauben aber doch, daß in dem Maße, wie die Gewebsspezifität des rheumatischen Schadens an Eindeutigkeit verliert, so auch die ursächliche Spezifität im Sinne eines besonderen Virus.

Nimmt man ein solches Virus an, das gewiß alle anderen Erklärungen und Forschungsmethoden überflüssig machen würde, so müßte man es auch wohl für die Periarteriitis nodosa, für die maligne Sklerose, für die Arteriitis Bürger und für die anderen oben erwähneter Formen chronischer cardiovasculärer Sepsis ebenfalls tun. Nach der heute maßgebenden Auffassung wird aber ein spezifischer Erreger für die Periarteriitis nodosa ziemlich allgemein abgelehnt und diese Erkrankung als eine besondere Reaktionsform des Organismus auf einen unspezifischen Infekt hingestellt (*Gruber*²⁴). Auch wissen wir durch *Fahr* (l. c.), daß die maligne Sklerose (Arterionekrose) sich nach Syphilis *und* bei Rheumatismus entwickeln kann.

2. Es könnte sich beim Rheumatismus um einen der uns bekannten unspezifischen Erreger der Angina handeln (nach *Rosenow*²⁵ um einen Streptococcus), der am Ort seiner ersten Einwirkung unter dem Einfluß von Gegenwirkungen der Zellen und Flüssigkeiten immunbiologisch derart abgeändert wäre (Mutation), so daß er erst im Körper die spezifischen biologischen Eigenschaften erwürbe, um Gefäße, Herz, Gelenk usw. krank machen zu können.

Dann läge eine Sepsis mit einem Infektionskeim vor, dessen im Körper erst erworbene spezifische Eigenschaften ihn befähigten arthrotope, angiotope, cardiotope Spielarten zu bilden (*Rosenow*²⁵).

Dieser Annahme steht aber, wie jeder anderen, die eine Streptokokkensepsis schlechthin zugrunde legt, die Tatsache entgegen, daß auf dem Höhepunkt der Krankheit weder in den Gelenkpunktaten (*Riesak* und *Winkler*²⁶), noch in der Blutkultur diese Streptokokken auch nur annähernd regelmäßig nachzuweisen sind, so daß die Deutung als einfache Metastase

* *Siegmund*: Verh. dtsh path. Ges. 1931, 231.

des infolge Mutation spezifisch gewordenen Streptococcus auf größte Schwierigkeiten stößt.

3. Da weder die Theorie des spezifischen Rheumavirus noch die eines durch Mutation abgeänderten erst sekundär spezifischen Streptococcus sich für den menschlichen Gelenkrheumatismus beweisen lassen, ist die Frage nach einer anderen von diesen beiden abweichenden ursächlichen Erklärungen schon lange aufgeworfen. Eine dritte Möglichkeit der Erklärung des rheumatischen Komplexes entsteht durch Zurückgreifen auf die hyperergische Entzündung, die sog. Gewebsanaphylaxie, das ist die Eigenschaft der Gewebe bei wiederholter Einwirkung eines Antigens mit einer verstärkten, einer hyperergischen Entzündung zu antworten. Die Auffassung, die sich anschließt an klinische Beobachtungen von Ähnlichkeit der Serumarthritis mit Gelenkrheumatismus, von der Flüchtigkeit der entzündlichen Veränderungen in den Gelenken (*Chvostek, Weintraud*²⁷) ist heute durch Tierversuche so weit gestützt, daß sie mehr als eine einfache Annahme darstellt. Tierversuche haben gezeigt, daß gerade bei *wiederholten* Einspritzungen von Stoffen mit Antigen-Charakter in Blutadern die in Rede stehende typische Gefäßschädigung, wie die fibrinoide Verquellungsnekrose des Bindegewebes überhaupt, leicht zu erzielen sind; gleichgültig ob man *mehrfach* Spaltpilze oder artfremdes unbelebtes Eiweiß parenteral dem Versuchstier beibringt, wie das oben schon ausgeführt ist.

Die Eiweißversuche sind ein Beweis dafür, daß unter entsprechenden Versuchsbedingungen der Körper aus einem selbst an sich gar nicht schädlichen Antigen ein Gift bilden kann, mit der Wirkung ausgedehnter fibrinoider Schädigung des Bindegewebes. Sie zeigen ferner, daß — gewissermaßen als Modellversuch — die Verquellungsnekrose des Bindegewebes zusammen mit Wucherung der Gewebszellen *allein* schon durch den Mechanismus der Gewebshyperergie zustande kommt.

All den oben besprochenen Formen der durch wiederholte Einspritzung, sei es von Eiweiß, sei es von Bakterien zustande gekommenen Schäden ist gemeinsam, daß das Bild der fibrinoiden Nekrose des Mesenchyms in den Vordergrund tritt, selbst bei Kokken, die sonst zu den Eitererregern gerechnet werden.

Dieser fibrinoiden Schädigung des Bindegewebes beim menschlichen Rheumatismus und dem Fehlen eitriger Entzündungen kommt nach unserer Meinung deshalb so große Bedeutung zu, weil sie der Deutung des Geschehens in den Geweben beim Rheumatismus und daher der Auffassung dieser Krankheit überhaupt ganz bestimmte Bahnen weist. Sie zwingt dazu, den Rheumatismus in eine Gruppe mit Periarteriitis nodosa, mit der malignen Sklerose, mit der *Bürgerischen* Arteriitis und anderen chronischen Sepsisformen, mit der Herdnephritis einzuordnen.

Wir möchten gerade im Anschluß an unsere Eiweißversuche den Ausdruck der Überempfindlichkeit, oder wenn man will, der konzentrierten

Giftwirkung auf die Gewebe, der „Giftkumulation“, bei diesen Krankheiten darin sehen, daß hier trotz fehlenden Bakteriennachweises (oder bei der Herdnephritis trotz geringer Virulenz der Streptokokken) so schwere Gewebsschädigungen entstehen, wie sie sonst nur bei starker Giftkonzentration und bei nachweisbarer, also sehr massenhafter Bakterien- oder Giftwirkung auftritt.

Alle die oben erwähnten Versuche (5 und 6) zeigen, daß auch bei bakteriellen Infektionen im Wechselspiel des immunbiologischen Geschehens die *gleichen* Keime ganz verschiedene Wirkungen haben können, je nach der augenblicklichen Reaktionslage, d. h. der gerade vorhandenen Fassung des Körpers und seiner Gewebe: tödliche Sepsis ohne Gewebsreaktion, eitrige Entzündung mit oder ohne fibrinoider Schädigung des Bindegewebes, mit überwiegender fibrinoider Verquellung ohne Eiterung, zugleich mit Herzklappen- und Gelenkentzündung.

Es darf hier, worauf *Fahr* nachdrücklich hingewiesen hat, die Schwierigkeit nicht verkannt werden, aus dem Gewebsbild zu entscheiden, welche Schäden auf Rechnung der unmittelbaren Bakterienwirkung und welche auf die der Gewebshyperergie zu setzen sind. Sicher liegen bei den primär toxischen, bakteriellen Antigenen die Dinge nicht so einfach und übersichtlich, wie bei der Hyperergie gegenüber unbelebtem Eiweiß. Und man wird sich stets kritisch dessen bewußt sein müssen, daß hier Deutungen nur auf Grund eines großen Tatsachenmaterials berechtigt sind.

Es ist niemals behauptet worden, daß die hyperergische Entzündung eine spezifische, nur bei dieser Form in Erscheinung tretende Gewebsveränderung auslöse, es ist vielmehr stets betont worden, daß bei der hyperergischen Entzündung eine sehr geringe unter Umständen an sich unwirksame Giftmenge zu *dem* morphologischen Gewebsbild führt, das sonst nur bei stärkster Giftkonzentration in Erscheinung tritt und ferner, daß durch Vorbehandlung mit einem Antigen die Wirkung der Entzündung und der entsprechende Gewebsschaden sich *anders* herausstellt als beim Normaltier gegen das gleiche schädigende Antigen. Es handelt sich also hier um grad-, nicht artverschiedene Verhältnisse, wie es von jeher betont wurde (*Röfle*³¹, *Gerlach*³²).

Die Anaphylaxie-Hyperergie-Theorie, d. h. die Deutung des rheumatischen Gewebsbildes als Ausdruck einer im Verlauf des immunisatorischen Geschehens sich ergebenden verstärkten Gewebsreaktion gibt am ehesten eine Erklärung für die sonst schwer verständliche Erscheinung ab, nämlich des Zusammentreffens stärkster Gewebsschädigung und geringster Menge krankmachender Gifte (Fehlen von Bakterien in Schnitt und Kultur).

So ist es heute gewiß nicht vage Spekulation, den Rheumatismus wie auch die Periarteriitis nodosa vom Gesichtspunkt einer verstärkten, einer hyperergischen Entzündungsbereitschaft irgendwie sensibilisierter Gewebe gegen einen Infekt zu betrachten und das Gewebsprodukt dieser

Infektion als den Ausdruck einer Gewebsüberempfindlichkeit, einer Gewebshyperergie zu deuten, wie es für die Periarteriitis schon längst allgemein anerkannt ist.

Wir sind uns dessen durchaus bewußt, daß diese Auffassung auch nur eine „Deutung“ ist und daß von einem exakten Beweis keine Rede sein kann. Wir wollen aber doch betonen, daß bei dem heute bekannten Tatsachenmaterial diese Auffassung hinreichend gestützt und berechtigt erscheint. Sie würde nicht nur ihre Geltung behalten, sondern noch gestützt werden, wenn sich das regelmäßige Vorkommen von Streptokokken in rheumatischen Gewebsherden bestätigen sollte.

Mit der Annahme einer hyperergischen Reaktion ist ja nun freilich zunächst an sich noch nichts über die Natur des Antigens ausgesagt, das diese hyperergische Entzündungserscheinung auslöst. Keineswegs ist es aber so, daß die Annahme einer Gewebshyperergie auch die Annahme eines *unbelebten* Eiweißkörpers verlange. Im Gegenteil ist bei bakteriell-bakteriotoxisch-septischen Erkrankungen genau so gut mit hyperergischer Reaktion zu rechnen. Unsere Auffassung steht keineswegs im Gegensatz zu der von *Friedrich von Müller* (l. c.) entwickelten; denn *Gewebshyperergie* (sog. *Gewebsanaphylaxie*) und *Sepsis schließen sich nicht aus*.

Wenn man, wie ein Schüler *Graeffs*, *Yoshitake**, einen besonderen Streptococcus oder eine Gruppe von Streptokokken und zugleich Allergie-Phänomene annimmt, so erscheint der Standpunkt *Graeffs* und der hier entwickelte nicht mehr so ganz verschieden; wenn auch *Graeff* den *besonderen Erreger* in den Mittelpunkt stellt und wir die *Allergie*.

Die Serumanaphylaxie deckt uns als Modellversuch den Mechanismus auf, der bei septischen Allgemeininfekten gegenwärtig sein muß, wenn das Bild des fieberhaften Rheumatismus und nicht das der banalen Sepsis entstehen soll. Dieser Mechanismus ist also zu deuten als eine Sepsis mit besonderer, hyperergischer Reaktion. Ob das auslösende Antigen ein besonderer Keim oder ein gewöhnlicher Streptococcus ist, ob es zu einer Bakteriämie oder nur zu einer Ausschüttung von Toxinen oder irgendwelchen Eiweißkörpern vom lokalen Herd kommt, das *wissen* wir heute noch nicht, darüber gibt es nur Vermutungen, Deutungen.

Erlaubt und durch experimentelle Untersuchungen gesichert, ist heute die Erklärung des rheumatischen Gewebsschadens als Ausdruck einer hyperergischen Entzündung im Gefolge einer Einwirkung eines unbelebten Eiweißstoffes von Antigencharakter; denn unsere experimentellen Untersuchungen^{28, 30} haben gezeigt, daß beim Versuchstier den rheumatischen Schäden wesensgleiche Gewebsbilder entstehen, wenn ein unbelebtes artfremdes Eiweiß (Blutserum) *wiederholt* in die Gewebe gelangt.

So viel ist aber sicher, daß die Hyperergie (Anaphylaxietheorie), doch sehr wohl die Annahme gestattet, daß ein belebtes Virus als wirk-

* *Yoshitake*: Z. Hals- usw. Heilk. 26, H. 4.

sames Antigen auftritt. Ja sie macht es sogar möglich, von dem angenommenen *spezifischen* Virus abzusehen und das ganze Krankheitsbild als hyperergische Gewebsreaktion des Körpers auf die von den Mandeln her eingedrungenen Gifte eines ganz unspezifischen Coccus aufzufassen. Sie gestattet die Vorstellung, daß es sich beim Rheumatismus um die Fortsetzung gewissermaßen die gradmäßige Steigerung, der bei jeder Angina auftretenden Übersättigung des Körpers mit bakteriellen Antigenen (wer kennt nicht die rheumatischen, bei fieberhaften Katarrhen und Anginen auftretenden Gelenkschmerzen!) handelt, derart, daß bestimmte Individuen (Konstitution) bei wiederholter Ausschüttung des Antigens gewebsüberempfindlich werden, mit hyperergischer Entzündung antworten.

Die weitere Vorstellung, daß es auch nur eine graduelle Steigerung darstellt, wenn es von dem primären Entzündungsherd zu allgemeiner Sepsis, zu schrankenloser bakterieller Aussaat kommt, hat dann weiter keine Schwierigkeiten der Erklärung.

Die hyperergische Reaktion könnte bei dieser Auffassung als die *Gewebsreaktion* des immunen Organismus gegen bakterielle Gifte gedeutet werden. Durch die immunbiologischen Umstimmungen wird eine tödliche Sepsis verhindert, der Erfolg einer Infektion insofern abgeschwächt. Die verstärkte, hyperergische Gewebsreaktion dieses vorbehandelten Tieres gegen nachfolgende Infekte könnte dann gedeutet werden, als ein Mittel des Organismus den Infekt zu lokalisieren, die schrankenlose Verallgemeinerung, die Blutvergiftung zu verhindern. Erlischt der immunisatorische Schutz und zugleich die Fähigkeit der Gewebe hyperergisch zu reagieren, so wäre eine allgemeine Sepsis die Folge.

Mit dieser Darstellung deckt sich die von *Friedrich von Müller* entwickelte Auffassung, daß es nach Aufhören der Hyperergie zu einer Anergie mit schrankenloser Sepsis kommt.

Wenn wir so für den Rheumatismus einen ähnlichen Mechanismus der Entstehung annehmen, wie für die Periarteriitis nodosa und andere Krankheitsbilder, so müssen wir, um Mißverständnissen vorzubeugen, nochmals betonen, daß all diesen Krankheiten das eine Gemeinsame der gleichartigen Gewebsreaktion zugrunde liegt, woraus der Schluß auf einen gemeinsamen Entstehungsmechanismus gezogen wird. Daß aber überdies die einzelnen in dieser Gruppe zusammengefaßten Krankheiten natürlich *völlig* gleichzustellen sind, erlaubt schon das verschiedene klinische Bild und auch die verschiedene Lokalisation der Gewebsschäden nicht.

Von dem Bild der Periarteriitis nodosa unterscheidet sich z. B. der Rheumatismus dadurch, daß bei ihm die hyperergische, degenerativ entzündliche Veränderung nicht nur in der Intima, der Media, der *Adventitia* der Gefäße auftritt, sondern darüber hinaus im Bindegewebe sich abspielt, und zwar an Stellen, die einer besonders starken mechanisch funktionellen Beanspruchung unterliegen. Der Rheumatismus zeigt also

eine Verschiebung der Bindegewebsschäden von den größeren, kleineren Gefäßen bis zu den Präcapillaren ins Bindegewebe. Es ist außerordentlich schwer, ja oft unmöglich, bei Beurteilung mancher Schnittpräparate von frischen Rheumatismussfällen zu entscheiden, ob die charakteristische fibrinoide Verquellung der Wand eines kleinen Gefäßes oder dem Bindegewebe angehört, wie sich das bei dem geweblichen Bau des Bindegewebes leicht versteht (s. Abb. 1).

Wir kommen also auf Grund pathologisch-anatomischer und experimentell-anatomischer Befunde zu dem gleichen Ergebnis wie *Swift*²⁹ auf Grund klinischer, bakteriologischer, experimenteller Arbeiten zu der Auffassung, daß nach dem Stand unseres heutigen Wissens die Hyperergie-Anaphylaxie-Theorie des fieberhaften Rheumatismus mehr als andere an Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Wenn auch noch nicht alle zum Zustandekommen des rheumatischen Komplexes notwendigen und hinreichenden Bedingungen bekannt sind, so kann man die Anaphylaxie-Theorie heute dahin fassen: der Rheumatismus ist eine *besondere*, eine hyperergische *Reaktionsform* bestimmter Individuen auf *wiederholte* Übersättigung mit einem sei es von den Mandeln, oder von einem anderen „Fokus“ aus einwirkenden unter Bakterienwirkung entstandenen Antigenen (Bakterien, Toxin), das unter *anderen* Bedingungen *andere* Krankheitsherde auslöst.

Zusammenfassung der ursächlichen Betrachtungen.

Der fieberhafte Rheumatismus entsteht durch eine Verallgemeinerung eines bakteriell-toxischen Giftes von einem primär lokalisierten Infektionsherd aus. Das Gewebsbild entspricht dem einer septischen bakteriell-toxischen Schädigung in den verschiedensten Abschnitten des Körpers. Ob es sich um einen spezifischen Erreger im Sinne *Kochs* mit beständigen dem Virus anhaftenden Eigenschaften, oder ob es sich um einen der bekannten Kokken handelt, der erst im Primärherd die Rheumatismus auslösenden biologischen Fähigkeiten und Eigenschaften erwirkt, oder ob sonst andere im Wechselspiel von Wirkung und Gegenwirkung sich ergebende immunbiologische Reaktionsweise bei einem an sich unspezifischen Keim (Hyperergie-Anaphylaxie-Mechanismus) ausschlaggebend sind, läßt sich heute mit der nötigen Sicherheit noch nicht entscheiden. Es ist heute noch nicht zu entscheiden, ob das wirksame Gift, das mit dem Säftestrom den Körper überschwemmt, ein belebtes Virus, ein Toxin oder ein anderes Eiweiß mit Antigeneigenschaften ist.

Vieles spricht für die Hyperergie (Anaphylaxie-Theorie); sie hat heute ihr Recht ebenso wie die anderen. Sie bringt neue Gesichtspunkte in die Erörterung und ist als Arbeitshypothese fruchtbar.

Schrifttum.

- ¹ *Klinge*: Virchows Arch. **278**, 438; **279**, 1. — ² *Schulz*: Erg. Path. **22 II**, 224 (1927). — ³ *Serge* u. *Keller*: Zbl. Path. **32**, 561 (1922). — ⁴ *Hueck*: Münch. med. Wschr. **19** (1920). — ⁵ *Erdheim*: Virchows Arch. **173**, 454 (1929). — ⁶ *Erdheim*: Virchows Arch. **276**, 187 (1930). — *Mac Callum*: Hopkins Hosp. Bull. **35**, 329 (1924). ⁸ *Hueck*: Beitr. path. Anat. **64**. — ⁹ *Borst*: Verh. physik. Med. Ges. Würzburg, N. F. **31**, 1. — ¹⁰ *Tschilitshin*: Krkh.forschg **8**, 443 (1930). — ¹¹ *Semsroth* u. *Koch*: Krh.forschg **8**, 191 (1930). — ¹² *Dürck*: Münch. med. Wschr. **1931**, 173 (ärztl. Verein München). — ¹³ *Fahr*: Arch. f. Dermat. **130**, 1 (1921). — ¹⁴ *Kuczynski* u. *Wolff*: Klin. Wschr. **1920**, Nr 33/34; **1921**, Nr 29, 794. — ¹⁵ *Dietrich*: Z. exper. Med. **1926**, 85; Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **27**, 188 (1925). — ¹⁶ *Siegmund*: Verh. dtsh. path. Ges. **1925**, 260. — ¹⁷ *Semsroth* u. *Koch*: Arch. of Path. **8**, 921 (1929); **10**, 869. — ¹⁸ *Bieling*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1930**, Nr 19. — ¹⁹ *Coburn*: *The Factor of Infection in the rheum. State*. Baltimore, U.S.A.: The Williams and Willkins Comp. 1931. — ²⁰ *Freund* u. *Stein*: Zbl. Path. **50**, 373 (1931). — ²¹ *Dawson*, *Olmstead* u. *Boots*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **38**, 419 (1931). — ²² *Pässler*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1909**, 321; **1911**, 189. — ²³ *v. Müller*, *Friedrich*: Internat. Kongreß für innere Medizin in London 1913; Münch. med. Wschr. **1931**, 173. — ²⁴ *Gruber*: Virchows Arch. **245** (1923); **258** (1925). — ²⁵ *Rosenow*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1930**. — ²⁶ *Riesack*: Dtsch. Arch. klin. Med. **165**, 129 (1929). — ²⁷ *Weintraud*: Berl. klin. Wschr. **1913**, 1381. — ²⁸ *Klinge*: Klin. Wschr. **1930**, 586. Beitr. path. Anat. **83**, 185 (1929); Klin. Wschr. **1927**, 2265. — ²⁹ *Swift*: Zusammenstellung der Arbeiten von *Swift* siehe *Swift*: J. amer. med. Assoc. **92**, 2071 (1929). — ³⁰ *Klinge* u. *Fricke*: Krkh.forschg **9**, 81 (1931). — ³¹ *Rößle*: Verh. dtsh. path. Ges. **1923**, 18. — ³² *Gerlach*: Virchows Arch. **247**, 294 (1923).
-