

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig [Direktor: Prof. Dr. W. Hueck] und dem Hospital of the Rockefeller Institute for Medical Research, New York.)

Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus.

V. Mitteilung.

Untersuchungen des rheumatischen Frühinfiltrats auf Streptokokken.

Von

F. Klinge und Currier McEwen.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 24. September 1931.)

Im Laufe der letzten vier Jahrzehnte ist eine große Zahl verschiedener Mikroorganismen als Erreger des fieberhaften Rheumatismus angesprochen worden. Die meisten von ihnen hält man jetzt entweder für Verunreinigungen oder sekundäre Infektionen; nur die Streptokokken, denen zuerst von *Singer*¹ für den Gelenkrheumatismus die Rolle des Erregers zugesprochen wurde, werden auch heute noch von vielen Forschern dafür gehalten. Einige sind der Ansicht, daß bestimmte Typen von Streptokokken als spezifische Erreger in Frage kommen, während andere die Grundlage des Gelenkrheumatismus in einem Zustand der Überempfindlichkeit gegenüber verschiedenen Streptokokken sehen, und vielleicht auch gegenüber anderen Mikroorganismen. Die Aufmerksamkeit an der Streptokokkentheorie wurde neuerdings wieder lebendig durch die Arbeiten von *Small*², *Birkhaug*³ und von *Cecil, Nicholls* und *Stainsby*⁴; die Theorie der Streptokokkenüberempfindlichkeit dagegen wurde von *Herry*⁵, *Faber*⁶, *Swift* und seinen Mitarbeitern⁷, *Zinsser*⁸, *Klinge*⁹ und *Clawson*¹⁰ entwickelt. Schon früher war von *Chvostek*¹¹, *Menzer*¹², *Friedberger*¹³ und *Weintraud*¹⁴ der Rheumatismus in Beziehung zur Allergie gebracht worden; doch wichen die Anschauungen dieser Forscher in mancher Hinsicht von den heutigen ab.

Schon vor der Entdeckung des *Aschoffs*chen Knötchens im Jahre 1904¹⁵, wurden eine Reihe von Untersuchungen auf Spaltpilze in Gewebsschnitten von Rheumakranken ausgeführt. So fand *Nepveu* im Jahre 1890¹⁶ Mikokokken und zarte Bakterien in großer Zahl in einem rheumatischen Knoten des Unterhautgewebes, allerdings in einem zum Teil

vereiterten Knoten. *Poynton* und *Paine* (1900)¹⁷ fanden den sog. „*Micrococcus rheumaticus*“ in Schnitten von Unterhautknoten, von Herzklappen, von Herzbeutel und Gaumenmandeln. Von *Wick*¹⁸ wurden staphylokokkenartige Keime in Schnitten von Unterhautknoten beschrieben; aber diese Knoten entstammten Kranken mit chronischer Arthritis und waren zum Teil vereitert. 1931 werden von *Freund* und *Stein*¹⁹ Diplo-Streptokokken in Subcutanknoten von primär chronischer Polyarthritis histologisch festgestellt und auch gezüchtet. Die Keime werden als auffallend vielgestaltig beschrieben; in Gewebsschnitten konnten sie nach Giemsa und Gram dargestellt werden.

Im Gegensatz zu diesen positiven Befunden sind sehr viel negative bekannt geworden. *Aschoff* und *Tawara*²⁰, *Coombs*²¹, *Takayasu*²², *Bracht* und *Wächter*²³, *Thalhimer* und *Rothschild*²⁴, *Jacki*²⁵ und *Wätjen*²⁶ konnten keine Keime in rheumatischen Myokardknoten nachweisen; ebenso wenig *Roy*²⁷, *Frank*²⁸, *Patella*²⁹, *Jacki*²⁵, sowie *Dawson*, *Olmstead* und *Boots*³⁰ in subcutanen rheumatischen Knoten. Auch *Pappenheimer* und *von Glahn*³¹ berichten über völlig negative Befunde an Mitralklappen³¹, an der rheumatisch erkrankten Aorta³², am Vorhofendokard³³ und an verschiedenen Blutgefäßen³⁴.

Die Gewebe, an denen die oben ausgeführten Untersuchungen gemacht wurden, stammten von Kranken, die ziemlich lange nach dem Beginn des Rheumatismus gestorben waren, und bei denen zur Zeit des Todes die rheumatischen Schäden ziemlich weit fortgeschritten waren; die positiven Spaltpilzbefunde bezogen sich überhaupt nur auf Hautknoten, meist bei chronischer Polyarthritis.

In der 1. Mitteilung dieser Untersuchungsreihen beschrieb *Klinge*³⁵ im einzelnen das Gewebsbild ganz frischer, rheumatischer Schäden, in denen es noch nicht zur Entwicklung von *Aschoffschen* Knötchen gekommen war, und es schien deshalb von Bedeutung, diese „rheumatischen Frühinfiltrate“ systematisch auf Spaltpilze zu untersuchen; es wäre ja möglich, daß krankmachende Keime in *frischen* rheumatischen Herden nachzuweisen wären und im voll entwickelten Granulom nicht mehr, eine Ansicht, zu der sich auch *Fr. v. Müller*³⁶ bekannt hat.

Zu diesem Zweck schien das Material von 2 Kranken geeignet, die 17 und 19 Tage nach dem Beginn des fieberhaften Rheumatismus verstorben waren und bei denen somit die ältesten Herde nicht älter als 19 Tage und sehr viele viel jünger waren. Der erste Nr. 238/29 ist früher³⁵ ausführlich beschrieben; der 43jährige Mann ist am 17. Tage dem akuten rheumatischen Anfall selbst erlegen. In dem zweiten Fall (Nr. 207/24 H. R. I.) trat der Tod während einer Tonsillektomie ein, am 19. Tage der akuten Krankheit, deren rheumatische Natur durch den Nachweis rheumatischer Infiltrate sichergestellt wurde. Als dritter Fall wurden die Gaumenmandeln von einem Kind mit halbjähriger Krankheitsdauer herangezogen, das an Herzschwäche gestorben war;

die mikroskopische Untersuchung ergab das Bild eines rezidivierenden Rheumatismus mit jungen Narben, mit voll entwickelten Granulomen und mit ganz frischen rheumatischen Frühinfiltraten, besonders auch im peritonsillären Gewebe (Fall 404/30)³⁷. Ferner wurden noch zwei rheumatische Unterhautknoten untersucht, die 11 und 15 Tage nach ihrem Auftreten operativ entfernt waren, und außerdem noch eine Reihe Hautknoten etwas älterer Fälle.

Jeder Block wurde in Reihen geschnitten; die meisten Schnitte nach Gram gefärbt, nur jeder zehnte nach Hämatoxylin-Eosin, um die rheumatischen Herde genau ansprechen und lokalisieren zu können. Zahlreiche Schnitte von den gleichen Blöcken wurden auch nach Tibor-Pap versilbert und mit GiemsaLösung gefärbt. Wenn an den Präparaten irgendwelche gefärbte Körnchen ausgefallen waren, wurden diese ganz mit der Öl-immersion durchmustert; wenn nicht, wurde starkes Trockensystem (Vergr. 790fach) verwandt und nur an verdächtigen Stellen Ölimmersion.

Ergebnisse.

Herzfleisch (Fall Nr. 238/29): 144 fortlaufende Serienschritte werden durchsucht; sie enthalten 49 rheumatische Frühinfiltrate, deren Bild, wie es früher beschrieben wurde, an Abb. 1 zu erkennen ist. Zum Teil ist die leuko-lymphocytaire Zellreaktion erheblich stärker als sie die Abbildung zeigt. Unter den 49 Infiltraten wurden 37 vollständig in der Schnittserie getroffen, so daß von diesen jeder Abschnitt untersucht werden konnte. Nur in *einem* einzigen Schnitt wurde an *einer* Stelle eine kurze Kette deutlicher Kokken gefunden; doch erwies sich diese bei genauer Einstellung als unter dem Deckglas und nicht im Gewebe liegend. Nicht ein einziger deutlicher Keim war in irgendeinem der Präparate zu finden, und nur in 4 fand sich etwas, das entfernt an Mikrokokken erinnerte. Diese verdächtigen grampositiven Körnchen lagen in unregelmäßiger Linie und machten am ehesten den Eindruck von Zellkerntrümmern; wenn auch die Möglichkeit nicht völlig auszuschließen war, daß es sich um teilweise zerstörte Kokken handelt.

Wir benutzten die Gelegenheit der serienmäßigen Durchsuchung von Herzmuskelstücken, die rheumatischen Infiltrate auf ihre Lagebeziehung zu den Blutgefäßen zu prüfen, da hierüber die Meinungen getrennt sind, ob die rheumatischen Granulome stets in Verbindung mit den Blutgefäßwandungen liegen, oder ob dieses keine gesetzmäßigen Beziehungen sind. Wir fanden, daß die meisten Herde in der Gefäßwand ihren Sitz haben oder doch kleine Arteriolen bzw. Capillaren enthielten. Nur in 5 völlig serienmäßig durchgemusterten Infiltraten war kein Gefäß zu erkennen.

Herzbeutel (Fall 238/29): 60 Serienschritte wurden geprüft. Große grampositive und -negative Bacillen und verschiedenartige Streptokokken ließen sich leicht finden; doch lagen sie alle in und auf der oberflächlichsten Lage der Perikardauflagerungen, an den Stellen, die der früheren Oberfläche des Perikards entsprachen, bevor die Stücke zur Bearbeitung herausgeschnitten wurden. Nicht ein einziger fand sich in den tieferen Gewebsschichten. Der Befund ist ohne weiteres als Verunreinigung zu deuten; denn bei der Sektion ist das Herz mit Wasser und mit dem Sektionstisch in Berührung gekommen, wodurch bakterielle Verunreinigungen sich ohne weiteres erklären.

Mitralklappe (Fall 238/29): Die 60 untersuchten Schnitte zeigten alle typische Veränderungen, die man bei rheumatischer Klappenentzündung findet, einschließlich

kleiner Wärrchenbildungen. Auf zwei benachbarten Objektträgern mit je 5 aufeinanderfolgenden Schnitten fanden sich einige Kokken und diphtheroide Bacillen, dagegen waren alle in der Serie vorhergehender und nachfolgender Schnitte frei von Keimen.

Dies macht es wahrscheinlich, daß die gefundenen Mikroorganismen als Verunreinigung bei der Herstellung der Schnitte aufzufassen sind, zumal es andererseits nicht zu erklären ist, daß die Bakterien auf dem einen Objektträger so häufig sind und auf dem nächsten völlig fehlen, und daß es sich um verschiedenartige Keime

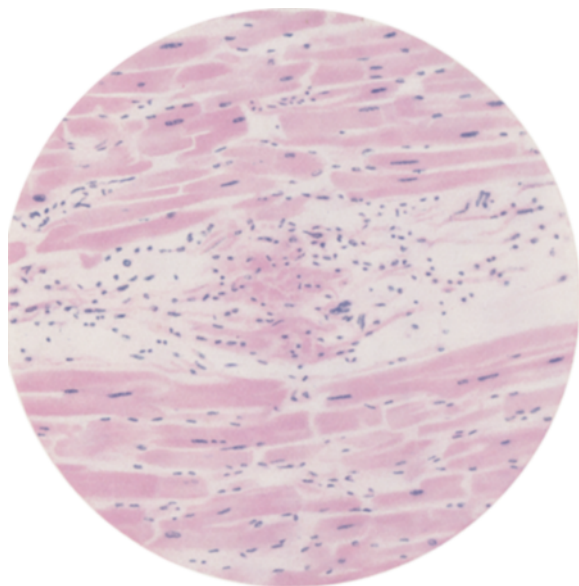


Abb. 1 zeigt den Typ des hier untersuchten rheumatischen Frühinfiltrates im Zwischengewebe des Herzmuskels von einem am 17. Tage des Anfalls von typischem Gelenkrheumatismus verstorbenen Menschen. Es zeigt noch die ursprüngliche, ganz frische Schädigung des Bindegewebes (fibrinoide Verquellung im ödematösen und spärlich lympho-leukocytär infiltrierten Herzmuskelzwischengewebe); nur an einer Stelle ist schon die eben beginnende Wucherung einzelner großer basophiler Bindegewebszellen zu erkennen (mehrkernige Riesenzelle an der rechten Seite des fibrinoiden Infiltrats).

handelt. Ein anderer Grund, das Vorhandensein der Keime als Verunreinigung aufzufassen, ist die Tatsache, daß sie sowohl in den frischen Veränderungen gefunden wurden, als auch im Bereich alter Narben und vor allem auch in völlig normalen Partien der Klappen.

Aortaklappe (Fall 207/24 H. R. I.): An 166 Reihenschnitten findet sich das Bild einer sehr frischen Endokarditis mit feinsten Wärrchen. Nur in einem Schnitt liegen über 1000 paar Diplokokken nicht weit von der Basis der Wärrchen, in einem Bezirk der etwa 90×60 Mikromillimeter groß ist, und keinerlei entzündliche Reaktion zeigt. Genau wie an der Mitralklappe sind alle vorhergehenden und nachfolgenden Schnitte frei von Kokken. Wenn man bedenkt, daß die Schnittstärke nur 5 Mikromillimeter beträgt, so ist damit bewiesen, daß die einzigen gefundenen Streptokokkenhaufen als Kunstprodukt, bei der Verarbeitung des Schnittes hineingebracht, aufgefaßt werden müssen.

Zunge (Fall 238/29): In 96 Präparaten mit zahlreichen Frühinfiltraten sind keine Spaltpilze nachzuweisen.

Kniegelenkscapsel (Fall 238/29): Zahlreiche, typische, ganz frische Verquellungs-herde der Kapsel und des periartikulären Gewebes, sowie die fibrinoiden Auflagerungen und Verquellungen der Synovia zeigen an 30 Präparaten keine Keime.

Linke Mandel (Fall 238/29): In 192 Schnitten fanden sich viele, zum Teil große Frühinfiltrate in der Tonsillenkapsel, zum Teil auf die Muskulatur übergreifend. Alle sind frei von Spaltpilzen, auch die leukocytenreicheren Stellen. An einer einzigen Stelle eines Präparates lag eine deutliche Kette von Kokken im normalen Bindegewebe ohne jede Reaktion. Reichlich Mikroorganismen der verschiedensten Art, darunter massenhaft Diplokokken und Streptokokken waren in den Buchten der Mandel zu sehen.

Rechte Mandel (Fall 404/30)*: Es wurden wieder 192 Schnitte durchgemustert mit zahlreichen rheumatischen Infiltraten, darunter sehr viele ganz frische fibrinoide Verquellungsherde. Das Ergebnis hinsichtlich Bakterienbefunde war völlig negativ.

Hautknoten (Fälle T. G. und F. A.-H. R. I. 31): 65 Reihenschnitte von 2 Hautknoten, die 11 bzw. 15 Tage nach ihrem Entstehen entfernt wurden, ergaben keinerlei Bakterien in den typisch rheumatisch veränderten Bindegewebsbezirken.

Außer diesen 2 ganz frischen Hautknoten wurden noch 8 andere von 6 verschiedenen Fällen subchronischer und chronischer Rheumatismen untersucht mit dem gleichen negativen Ergebnis.

Besprechung der Untersuchungsergebnisse.

Die kritische Betrachtung unserer Untersuchungsergebnisse führt zu dem Schluß, daß im allgemeinen keine Bakterien histologisch nachzuweisen sind, und daß in den wenigen Schnitten, in denen sich Mikroorganismen finden, alles, besonders auch die Ungleichheit der Keime in demselben Fall, und ihre Lagerung im Schnittpräparat dagegen spricht, sie als ursächlichen Faktor für die Gewebsschäden anzusehen. Aber — wie *Bracht* und *Wächter*²³ betont haben, und wie auch *Oberndorfer* in der Rheumatismusaussprache im ärztlichen Verein München hervorhebt³⁸ — die Tatsache, daß Spaltpilze in den rheumatischen Infiltraten nicht zu finden sind, schließt nicht aus, daß sie nicht doch von ursächlicher Bedeutung für das Entstehen der Gewebsschäden sind.

Unsere vorliegenden Untersuchungsbefunde lassen bezüglich der Ätiologie folgende Deutungen zu: 1. Ganze Streptokokken sind in erheblich großer Zahl im ersten Beginn der Gewebsschädigung vorhanden gewesen, sind aber vom Gewebe zerstört, bevor es zur Untersuchung kam.

2. Ganze Mikroorganismen sind nie in den Herden vorhanden gewesen, die Schädigung ist bedingt durch irgendeine chemische Schädlichkeit oder durch ein Spaltpilzgift.

3. In rheumatismuskranken Menschen, die gegenüber Streptokokken überempfindlich sind, ist die Reaktionsfähigkeit der Gewebe so groß, daß Gewebsschäden schon hervorgerufen werden durch Mikroorganismen in so geringer Zahl, daß sie mikroskopisch nicht gefunden werden können.

* Der Fall ist beschrieben in Virchows Arch. 279, 25.

4. Es liegt eine Kombination von mehreren dieser Möglichkeiten vor.
5. Streptokokken haben mit dem fieberhaften Rheumatismus nichts zu tun.

Der dritten dieser Möglichkeiten kommt eine besondere Bedeutung für die Theorie zu, die im fieberhaften Rheumatismus den Ausdruck einer Überempfindlichkeit des Körpers gegen Streptokokken sieht. *Birkhaug*³, *Kaiser*³⁹, *Irvine-Jones*⁴⁰, *Swift*, *Wilson* und *Todd*⁴¹, *Coburn*³⁴, *Derick* und *Fulton*⁴³ und *Reichel*⁴⁴ haben nachgewiesen, daß Rheumatiker auf Einspritzung von in der Hitze abgetöteten Streptokokken oder deren Produkten in die Haut mit einer erheblich stärkeren entzündlichen Reaktion antworten als normale Vergleichspersonen. Ferner haben *Swift* und seine Mitarbeiter den Beweis erbracht⁴⁵, daß es möglich ist, Kaninchen derart mit Streptokokken zu sensibilisieren, daß eine Einspritzung von 0,00 00 01 cem einer Bouillonkultur dieser Organismen in die Haut eine entzündliche Hautreaktion von der Stärke und Ausdehnung hervorruft, wie sie beim (nicht sensibilisierten) Normaltier bei gleicher Technik erst mit 0,001 cem der entsprechenden Kultur zu erzielen ist.

Um diese experimentellen Untersuchungsbefunde mit der vorliegenden Studie in Beziehung zu bringen, wurden 4 Kaninchen nach der Methode von *Swift*⁴⁶ sensibilisiert und diese Tiere dann zusammen mit normalen Vergleichstieren in die Haut mit titrierten Verdünnungen einer Kultur nicht hämolytischer und nicht hämoglobinbildender Streptokokken eingespritzt. Dann wurde die Anzahl von Keimen, die in jedem Kubikzentimeter der Kultur vorhanden war, bestimmt. So wurde festgestellt, daß die Reaktionsherde der Haut, die beim *Normaltier* durch Einspritzung von 200 000 Streptokokken in die Haut hervorgerufen werden, nach Grad und Ausdehnung denen entsprechen, die beim *sensibilisierten* Tier nach Einspritzung von 20 Keimen auftreten. Die so gesetzten Entzündungsherde der Haut, die eine Ausdehnung von $10 \times 5 \times 0,5$ mm hatten, wurden nach 48 Stunden herausgeschnitten, in Reihen verarbeitet und nach Gram gefärbt. Sorgfältige Durchsuchung der ganzen Reihen hatte das Ergebnis, daß in den von Normaltieren nach Einspritzung von 200 000 Keimen gewonnenen Präparaten nur ganz gelegentlich und teilweise degenerierte Streptokokken zu finden waren. Es versteht sich dann von selbst, daß in den Schnitten der gleich großen geschädigten Hautbezirke von sensibilisierten Tieren, die nur 20 Keime erhalten hatten, auch nicht ein einziger Streptococcus entdeckt werden konnte.

Nimmt man zu diesen Befunden die oben ausgeführten Tatsachen hinzu, daß bei Rheumatikern eine Überempfindlichkeit gegen Streptokokken besteht, so ist anzunehmen, daß die Gewebe dieser Menschen schon auf so kleine Mengen von Streptokokken reagieren können, daß die Keime histologisch nicht nachweisbar sind. Man wird auch mit der Möglichkeit

zu rechnen haben, die auch *Fr. v. Müller*³⁶ erwägt, daß die pathogenen Keime im Gewebe überempfindlicher Tiere schneller zerstört werden, wenngleich ein exakter Beweis dieser Annahme heute noch nicht erbracht ist. Das eine steht aber fest: Die Tatsache, daß Streptokokken in den rheumatisch geschädigten Geweben nicht gefunden wurden, wie wir es in dieser Arbeit berichtet haben, ist kein Beweis dafür, daß sie für die Entstehung der Gewebsschäden belanglos sind.

Zusammenfassung.

Weit über 1000 Reihenschnitte von rheumatischen Frühinfiltraten in Myokard, Perikard, Endokard, einschließlich Herzklappen, Mandeln, Synovia und Kapsel der Gelenke, Zunge und Unterhautgewebe von mehreren akuten Fällen von fieberhaftem Rheumatismus wurden auf Streptokokken durchsucht. Es wurden keine Keime gefunden, denen eine ursächliche Beziehung zu den rheumatischen Gewebsschädigungen zugesprochen werden konnte.

Diese negativen Ergebnisse jedoch sprechen keineswegs zwangsläufig dagegen, daß Streptokokken die Ursachen der rheumatischen Gewebsschäden sind, besonders, wenn die Theorie zu Recht besteht, daß dem fieberhaften Rheumatismus eine Gewebsüberempfindlichkeit (Gewebshyperergie) zugrunde liegt; denn es konnte gezeigt werden, daß ausgedehnte Gewebsschädigungen bei sensibilisierten Kaninchen experimentell zu erzielen sind durch Streptokokken in so geringer Zahl, daß sie schon nach 48 Stunden im geschädigten Gewebsabschnitt histologisch nicht mehr nachweisbar waren.

Schrifttum.

- ¹ *Singer, G.*: Ätiologie und Klinik des akuten Gelenkrheumatismus. Wien: Wilhelm Braumüller 1898. — Weitere Erfahrungen über Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus. Verh. 19. Kongr. inn. Med. 1901. — Ätiologisches in der Rheumatismusfrage. Wien. med. Wschr. 1914, Nr 22. — Zur Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus. Dtsch. med. Wschr. 1914, Nr 16. — Die akute rheumatische Polyarthritits als Streptokokkenkrankheit. Med. Klin. 1925, Nr 41. — ² *Small, J. C.*: The Bacterium Causing Rheumatic Fever and a Preliminary Account of the Therapeutic Action of Its Specific Antiserum. Amer. J. med. Sci. 173, 101 (1927). — Observations Bearing on the Specificity of Streptococcus Cardioarthritidis in Rheumatic Fever and Sydenhams Chorea. Amer. J. med. Sci. 175, 638 (1928). — ³ *Birkhaug, K. C.*: Bacteriologic Studies of a Non-Methemoglobin Forming Streptococcus with Special Reference to Its Soluble Toxin Production. J. Inf. Dis. 40, 549 (1927). — ⁴ *Cecil, R. L., Nicholls, E. E. and W. J. Stainsby*: Bacteriology of the Blood and Joints in Rheumatic Fever. J. of exper. Med. 50, 617 (1929). — *Nicholls, E. E. and W. J. Stainsby*: Streptococcal Agglutinins in Rheumatic Fever. J. clin. Invest. 10, 337 (1931). — ⁵ *Herry*: Contribution à l'étude du rhumatisme articulaire-aigu. Bull. Acad. Méd. Belg. 28, 76 (1914, 4). — ⁶ *Faber, H. K.*: Experimental Arthritis in the Rabbit: A Contribution to the Pathogeny of Arthritis

in Rheumatic Fever. J. of exper. Med. **22**, 615 (1915). — ⁷ *Swift, H. F., Derick, C. L.* and *C. H. Hitchcock*: Rheumatic Fever as a Manifestation of Hypersensitiveness to Streptococci. Trans. Assoc. amer. Physicians **43**, 192 (1928). — Bacterial Allergy to Nonhemolytic Streptococci. J. amer. med. Assoc. **90**, 906 (1928). — *Swift, H. F.*: Rheumatic Fever. J. amer. med. Assoc. **92**, 2071 (1929). — Factors Favoring the Onset and Continuation of Rheumatic Fever. Amer. Heart. J. **6**, 625 (1931). — ⁸ *Zinsser, H.* and *H. Yu.*: The Bacteriology of Rheumatic Fever and the Allergic Hypothesis. Arch. int. Med. **42**, 301 (1928). — ⁹ *Klinge, F.*: Die Eiweißüberempfindlichkeit (Gewebsanaphylaxie) der Gelenke. Beitr. path. Anat. **83**, 185 (1929). — Über Rheumatismus. Klin. Wschr. **9**, 586 (1930). — *Klinge, F.* u. *E. Vaubel*: Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. IV. Mitteilung: Die Gefäße beim Rheumatismus. Zugleich Betrachtungen zur Ätiologie des fieberhaften Rheumatismus vom pathologisch-anatomischen Standpunkt. Virchows Arch. **281**, 701 (1931). — ¹⁰ *Clawson, B. J.*: Experimental Streptococcal Inflammation in Normal, Immune and Hypersensitive Animals. Arch. of Path. **9**, 1141 (1930). — ¹¹ *Chvostek*: Zur Ätiologie des Gelenkrheumatismus. Wien. klin. Wschr. **26**, 419 (1895). — ¹² *Menzer, A.*: Serumbehandlung bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus. Z. klin. Med. **47**, 109 (1902). — ¹³ *Friedberger*: Über aseptisch erzeugte Gelenkschwellungen beim Kaninchen. Berl. klin. Wschr. **50**, 88 (1913). — ¹⁴ *Weintraud, W.*: Über die Pathogenese des akuten Gelenkrheumatismus. Berl. klin. Wschr. **50**, 1381 (1913). — Der akute Gelenkrheumatismus. In *Kraus-Brugsch*, Spezielle Pathologie und Therapie Bd. 2, II. 1919. — ¹⁵ *Aschoff, L.*: Zur Myokarditisfrage. Verh. dtsh. path. Ges. **8**, 46 (1904). — ¹⁶ *Nepveu*: Sur l'origine embolique des nodosités éphémères du rhumatisme. C. r. Soc. Biol. Paris **2**, 328 (1890, 9). — ¹⁷ *Poynton, F. J.* and *A. Paine*: The Etiology of Rheumatic Fever. Lancet **2**, 861 (1900). — ¹⁸ *Wick, L.*: Über rheumatische Knoten bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus. Wien. med. Presse **45**, 1118, 1173, 1234 (1904). — ¹⁹ *Freund u. Stein*: Zbl. Path. **50**, 375 (1931). — ²⁰ *Aschoff u. Tawara*: Die heutige Lehre von den pathologisch-anatomischen Grundlagen der Herzschwäche. Jena: Fischer 1906. — ²¹ *Coombs, Carey*: Rheumatic Myocarditis. Quart. J. Med. **2**, 26 (1908/09). — ²² *Takayasu, R.*: Zur Kenntnis der sog. Endarteriitis infectiosa und der Knötchenbildung bei rheumatischer maligner Endokarditis. Dtsch. Arch. klin. Med. **95**, 270 (1909). — ²³ *Bracht u. Wächter*: Beitrag zur Ätiologie und pathologischen Anatomie der Myocarditis rheumatica. Dtsch. Arch. klin. Med. **96**, 493 (1909). — ²⁴ *Thalhimer, W.* and *M. A. Rothschild*: On the Significance of the Submiliary Myocardial Nodules of Aschoff in Rheumatic Fever. J. of exper. Med. **19**, 417 (1914). — ²⁵ *Jacki, E.*: Über rheumatische Knötchen in der Galea aponeurotica und ihre histologische Übereinstimmung mit den Aschoffschen Myokardknötchen. Frankf. Z. Path. **22**, 82 (1919). — ²⁶ *Wätjen*: Ein besonderer Fall von Myocarditis rheumatica. Verh. dtsh. path. Ges. **1921**, 223. — ²⁷ *Roy, P.*: Les nodosités du rhumatisme articulaire aigu. Paris 1910. — ²⁸ *Frank, P.*: Über den Rheumatismus nodosus mit besonderer Berücksichtigung des pathologisch-anatomischen Befundes. Berl. klin. Wschr. **49**, 1358 (1912). — ²⁹ *Patella, V.*: Noduli Sottocutanei nella Poliartrite Reumatica Acuta. Pathologica (Genova) **6**, 649 (1913/14). — ³⁰ *Dawson, Olmstead* and *Boots*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 419 (1931). — ³¹ *Pappenheimer, A. M.* and *W. C. v. Glahn*: Studies in the Pathology of Rheumatic Fever. Two Cases Presenting unusual Cardiovascular Lesions. Amer. J. Path. **3**, 583 (1927). — ³² *Pappenheimer* and *v. Glahn*: A Case of Rheumatic Aortitis with Early Lesions in the Media. Amer. J. Path. **2**, 15 (1926). — ³³ *Glahn, v.*: Auricular Endocarditis of Rheumatic Origin. Amer. J. Path. **2**, 1 (1926). — ³⁴ *Glahn, v.* and *Pappenheimer*: Specific Lesions of Peripheral Blood Vessels in Rheumatism. Amer. J. Path. **2**, 235 (1926). — ³⁵ *Klinge, F.*: Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. Virchows Arch. **278**, 438 (1930). — ³⁶ *Müller, F. v.*: Ärztlicher Verein München. Münch. med. Wschr. **1931**, Nr 4

173. — ³⁷ *Klinge*: Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. *Virchows Arch.* **279**, 1 (1930). — ³⁸ *Oberndorfer*: Ärztlicher Verein München. *Münch. med. Wschr.* **1931**, 173. — ³⁹ *Kaiser, A. D.*: Skin Reactions in Rheumatic Fever. *J. Inf. Dis.* **42**, 25 (1928). — ⁴⁰ *Irvine-Jones, E. I. M.*: Skin Reactivity of Rheumatic Subjects to Streptococcus Filtrates. *Arch. int. Med.* **42**, 784 (1928). — ⁴¹ *Swift, Wilson and Todd*: Skin Reactions of Patients with Rheumatic Fever to Toxic Filtrates of Streptococcus. *Amer. J. Dis. Childr.* **37**, 98 (1929). — ⁴² *Coburn, A. F.*: The Factor of Infection in the Rheumatic State. Baltimore: Williams and Wilkins Company 1931. — ⁴³ *Derick, C. L. and M. N. Fulton*: Skin Reactions of Patients and Normal Individuals to Protein Extracts of Streptococci. *J. clin. Invest.* **10**, 121 (1931). — ⁴⁴ *Leipziger Med. Ges. Sitzung vom 30. 6. 31.* *Klin. Wschr.* **1931**, 1726. — ⁴⁵ *Andrewes, C. H., C. L. Derick, and H. F. Swift*: The Skin Response of Rabbits to Nonhemolytic Streptococci: I. Description of a Secondary Reaction Occurring Locally after Intradermal Inoculation. *J. of exper. Med.* **44**, 35 (1926). *Derick and Swift*: Reactions of Rabbits to Nonhemolytic Streptococci: I. General Tuberculin-like Hypersensitiveness, Allergy, or Hyperergy Following the Secondary Reaction. *J. of exper. Med.* **49**, 615 (1929). — ⁴⁶ *Derick, C. H. Hitchcock, and Swift*: Reactions of Rabbits to Nonhemolytic Streptococci. III. A Study of Modes of Sensitization. *J. of exper. Med.* **52**, 1 (1930).
-