

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

Über „hämatogene“ Mandelentzündung.

Von
Prof. Dr. Carl Krauspe.

Mit 19 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 22. Februar 1932.)

1. Überblick über Schrifttum und Fragestellung.

Die Frage nach der Beteiligung der Mandeln bei Bakterieninfektionen steht heute im Vordergrund des Interesses, wenn man von der Bedeutung der Mandeln spricht. Ein Blick in das Schrifttum zeigt eine Fülle kühner Behauptungen und lebhafter Erörterungen, die sich im allgemeinen darum drehen, ob die Mandeln von vornherein schwach an Abwehrkräften und durch ihre buchtige anatomische Oberfläche gewissermaßen dazu geschaffen sind, eine Art Schlammfang im Körper darstellen, von dem aus verderbliche Allgemeinerkrankungen sich ausbreiten können, oder ob die Organe doch eine gewisse Abwehrleistung, vielleicht sogar eine besondere Schutzwirkung ausüben. Dabei hat es sich im Lauf der letzten Jahre als fruchtbar erwiesen, die Mandeln nur im Zusammenhang mit der gesamten Schleimhaut zu betrachten.

Im allgemeinen ist die Ansicht verbreitet, daß eine Mandelentzündung meist durch Ansteckung von der Schleimhaut her, also durch Aufsaugung zustande kommt. Diese Meinung ist besonders durch die Arbeiten *Dietrichs*¹ über den Primärinfekt an der Tonsille, die ja eine fast vollständige Gleichsetzung mit den Anschauungen *Aschoffs* über den Primärinfekt des Wurmfortsatzes darstellen, gestützt worden. Es gehören hierher auch die Arbeiten über die Bedeutung der Mandelpröpfe von *Pässler*² und anderen und schließlich ist in diesem Sinne auch die letzte ausgedehnte Veröffentlichung von *Thiessbürger*³ aus dem *Aschoffschen* Institut gehalten.

Es besteht gar kein Zweifel, daß diese Ansteckung durch Aufsaugung in vielen Fällen von Bedeutung ist. Aber eine genaue Betrachtung zeigt

¹ *Dietrich*: Z. Hals- usw. Heilk. **3** (1922); **4**, 403 (1923). — Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. *Henke-Lubarsch*, Bd. IV, 1.

² *Pässler*: Münch. med. Wschr. **1931**, Nr 39 u. 40.

³ *Thiessbürger*: Z. Hals- usw. Heilk. **28**, H. 5 (1931).

immer wieder, daß der Krankheitsverlauf einer Mandelentzündung sehr verwickelt sein kann. Nicht nur die Ansteckungsfähigkeit der Spaltpilze und der Zustand des Gewebes, den wir in dem Wechselspiel zwischen Keimen und Körper als Reaktionslage zu bezeichnen pflegen, spielen bei dem sich entwickelnden Krankheitsbild eine Rolle. Auch der Weg der Ansteckung ist wichtig, und es ist immer wieder von besonders erfahrenen Klinikern darauf hingewiesen, daß man neben den entzündlichen Veränderungen an den Mandeln das ganze Rachengewebe mit untersuchen muß, und daß ein sehr großer Teil dieser entzündlichen Veränderungen, wie das z. B. für den Scharlach angenommen wird, nur der Ausdruck einer Krankheitsabsiedlung im Verlauf einer allgemeinen Infektion sein kann. *Fein*¹ hat sogar in seiner sog. Anginosetheorie die Lehre von der Ansteckung der Gaumenmandel vom Blut aus auf fast alle Tonsillitiden zu erweitern gesucht. Die allgemeinen Krankheitszeichen, die der eigentlichen Mandelentzündung vorausgehen, sind ihm der Ausdruck einer anfänglichen allgemeinen Blutansteckung, auf die erst in zweiter Linie, vielleicht durch besondere Schädigungen der Mundschleimhaut begünstigt, eine Ansiedlung der Krankheitskeime in den Mandeln folgt.

Es lag nahe, diesen Gedankengängen in Tierversuchen nachzugehen, besonders, da über die Entstehung einer Mandelentzündung, mit Ausnahme der verhältnismäßig unbefriedigenden Versuche von *Lexer*², kaum irgendwelche ausgedehnteren Tierversuche bekannt sind. In meinem Bericht über die experimentelle Tuberkulose der Gaumenmandeln des Kaninchens³ konnte ich bereits den Nachweis erbringen, daß es unter Umständen außerordentlich schwierig ist, eine vom Blut aus entstandene von einer resorptiven Tuberkulose der Gaumenmandeln zu unterscheiden. Diese Untersuchungen wurden durch ausgedehnte mikroskopische Nachprüfungen an Kindermandeln zusammen mit *Otto*⁴ bestätigt. Dabei zeigte es sich, daß eine Tuberkulose der Gaumenmandeln als Zweiterkrankung sehr viel häufiger ist, als man gewöhnlich anzunehmen pflegt. Weitere Versuche über die Farbstoffspeicherung mit Mandelgewebe nach Aufsaugung durch die Mundschleimhaut und nach arterieller Zufuhr zusammen mit *Scherf*⁵ hatten zu der Beobachtung geführt, daß die Mandeln nicht nur für Spaltpilze, sondern auch für arteriell zugeführte Kolloide als Ausscheidungsorgan wirksam werden können.

Die Untersuchungen, über die jetzt berichtet werden soll, hatten zum Zweck, das pathologisch-anatomische Bild einer hämatogenen

¹ *Fein*: Die Anginose. Wien 1921. — Med. Klin. 1920, Nr 24.

² *Lexer*: Arch. klin. Chir. 54, 736.

³ *Krauspe, Carl*: Verh. dtsch. path. Ges. München 1931.

⁴ *Otto*: Beitr. Klin. Tbk. 60 (1931).

⁵ *Scherf*: Virchows Arch. 283 (1932).

Mandelentzündung nach arterieller Zufuhr der gewöhnlichen Eitererreger kennenzulernen. Neben Staphylokokken kamen natürlich in erster Linie Streptokokken in Frage, die ja nach allgemeinem Urteil als die Haupterreger der Mandelentzündung anzusehen sind. Von besonderem Interesse war es dabei, nach dem Vorgange von *Swift*¹ den Ablauf der hämatogenen Mandelentzündung bei wiederholter Infektion zu untersuchen. Es ergab sich im Verlauf der Untersuchungen schließlich die Möglichkeit zu prüfen, ob den Streptokokken die Fähigkeit zukommt, besondere, vor allem auch auf das Mandelgewebe wirksame

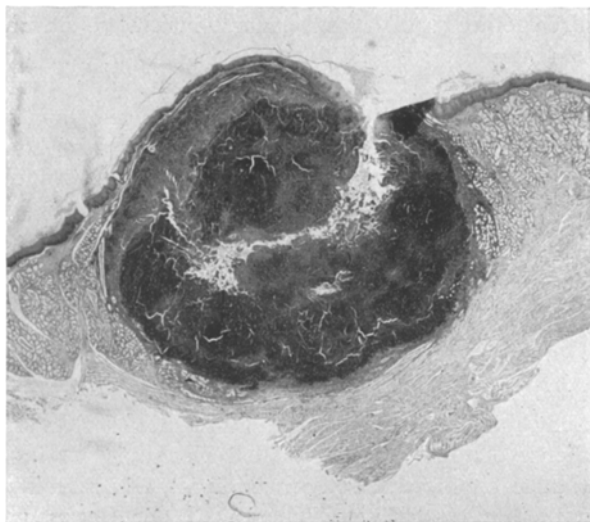


Abb. 1. Spontanerkrankung der Kaninchengaumenmandel durch Nekrosebacillen. Ausgedehnte Nekrose der oberflächlichen Gewebsschichten.

Giftstoffe zu bilden. Bei allen diesen Untersuchungen war natürlich darauf zu achten, ob die Mandeln bei einer Ansteckung auf dem Blutwege wirklich stärker als die anderen Gewebe erkrankten, und in welcher Weise die einzelnen Anteile des Mandelgewebes, besonders die Lymphknötchen an dieser Erkrankung beteiligt waren.

2. Untersuchungen über Spontanerkrankungen der Gaumenmandeln bei Laboratoriumstieren.

Über die spontane Mandelentzündung unserer gewöhnlichen Laboratoriumstiere besitzen wir so gut wie gar kein Schrifttum. Die Kenntnis derartiger Veränderungen ist aber für die Beurteilung der mitzuteilenden Versuche unerlässlich. Glücklicherweise habe ich seit vielen Jahren an dem sehr großen Material des Leipziger Institutes auf Veränderungen

¹ *Swift*: Trans. Assoc. amer. Physicians **43**, 192 (1928).

an den Mandeln der Versuchstiere geachtet, seitdem ich bei meinen Untersuchungen über die Pathogenität des Soorpilzes beobachten konnte, daß nach Einspritzung von Pilzen in Blutadern bei Kaninchen auch die Gaumenmandeln miterkranken können.

Eine genaue Beobachtung ergab an unseren Laboratoriumstieren, daß eine sehr charakteristische Spontanerkrankung der Gaumenmandeln beim Kaninchen gar nicht so sehr selten ist. Es handelt sich um die Nekrosebacilleninfektion. Dabei können beide, oder auch nur eine Gaumenmandel befallen sein. Kennzeichnend ist der starke Gewebsuntergang in den oberflächlichen Schichten (vgl. Abb. 1), und die auffallend geringe entzündliche Reaktion des erhaltenen Gewebes.

In vorgeschrittenen Fällen können die Mandeln auf diese Weise fast vollständig nekrotisch werden (vgl. Abb. 2).

Die Diagnose der Erkrankung wird gesichert durch den Nachweis der gramnegativen, leicht mit Methylenblau färbbaren Bacillen, die sich besonders an der Grenze von nekrotischem und erhaltenem Gewebe finden und lange Fäden bilden können. Der züchterische Nachweis der Keime ist oft schwierig. Man benutzt am besten serumhaltige Nährböden unter anaeroben Bedingungen (z. B. *McIntosh* and *Fildes*).

Der Gang der Ansteckung ist auch bei dieser Erkrankung außerordentlich verschieden. Neben einer traumatischen Ansteckung durch Nahrungsbestandteile findet zweifellos auch eine Infektion auf dem Blutwege von anderen Herden her statt. So konnte ich bei einer primären Entzündung der Rückenhaut ausgedehnte infizierte Thrombosen in den Gefäßen der inneren Organe nachweisen.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß eine Spontanerkrankung der Gaumenmandeln bei Kaninchen vorkommt. In den von mir beobachteten Fällen handelt es sich um eine Infektion mit Nekrosebacillen. Als kennzeichnende Gewebsveränderung sieht man dabei eine hochgradige Nekrose, in deren Umgebung die zellige Abwehrleistung besonders in Gestalt einer leukocytären Reaktion auffällig gering erscheint. Die Diagnose sichert der Nachweis der Erreger.

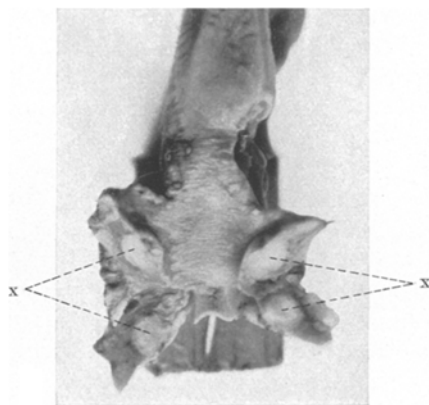


Abb. 2. Spontanerkrankung der Kaninchengaumenmandel durch Nekrosebacillen bei schwacher Vergrößerung. Fast vollständige Nekrose des Mandelgewebes. Bei x die erkrankten Mandeln.

3. Bemerkungen über die allgemeine Technik bei der arteriellen Ansteckung der Mandeln mit Eitererregern.

Im Anschluß an die mit Tuberkelbacillen gewonnenen Erfahrungen wurde als Infektionsweg die Einspritzung in die Halsschlagader gewählt. Einspritzungen in die Ohrvene ergaben sehr viel seltener ausgedehntere Veränderungen und wurden daher verlassen. Selbstverständlich wurden mit sämtlichen benutzten Flüssigkeiten ausgedehnte bakterienfreie Vergleichsversuche vorgenommen. Niemals gelang es damit, schwere Veränderungen an den Gaumenmandeln hervorzurufen.

Wir verwendeten einen aus einer Osteomyelitis herrührenden Stamm gelber Staphylokokken und verschiedene teils indifferent, teils grün, teils hämolytisch wachsende Streptokokkenstämme, die als Haupterreger aus dem Obduktionsmaterial verschiedener Erkrankungen gezüchtet wurden. Die einzelnen Rassen zeigten eine sehr verschiedene Wirksamkeit auf das Mandelgewebe, auf die an anderer Stelle eingegangen werden soll. In den vorliegenden Mitteilungen möchte ich mich im wesentlichen auf die Befunde mit 2 Streptokokkenstämme beschränken, die aus den Organen eines älteren Kindes, das an Angina und nachfolgendem Gelenkrheumatismus gestorben war, gewonnen werden konnten. Nach der *Gundelschen* Einteilung¹ handelte es sich dabei um einen zur Gruppe der Mundstreptokokken gehörigen Stamm und um einen aus der Gruppe „verschiedener Streptokokken“. Ursprünglich als Mischkultur gezüchtet, haben sich beide Stämme über ein Jahr unverändert biologisch fortzuchten lassen.

Für den Ausgang der Versuche war es ziemlich gleichgültig, ob die Schlagader nach der Einspritzung unterbunden wurde oder nicht. Im allgemeinen wurde aber doch die doppelte Unterbindung gewählt, um einer stärkeren Blutung zuvorzukommen.

Die mikroskopische Untersuchung erfolgte in meist vollständigen Schnittreihen. Im allgemeinen wurden auch die inneren Organe mit untersucht. Der Keimgehalt des Blutes und der Tonsillenkrypten wurde bakteriologisch nachgeprüft. Die Tötung der Tiere erfolgte meist durch Äther, und zwar am 2.—4. Tage nach der Einspritzung. Erfahrungsgemäß ist um diese Zeit das entstandene Krankheitsbild für die Untersuchung besonders geeignet.

4. Beschreibung der Versuchsergebnisse².

I. Hauptgruppe.

Die arterielle Staphylokokkeninfektion der Kaninchenmandeln.

Es handelt sich um 2 Versuchsgruppen mit 4 erwachsenen Kaninchen. Als Infektionsmaterial wurde eine Aufschwemmung von Staphylokokken

¹ *Gundel*: Zbl. Bakter. I Orig. 115 44.

² Von einer ausführlichen Mitteilung der Versuchsniederschriften ist Abstand genommen worden, um die Arbeit nicht allzusehr auszudehnen. Verf. ist jederzeit bereit, persönlich über alle Einzelheiten Auskunft zu erteilen.

in 5—10 ccm physiologischer Kochsalzlösung verwendet, die eine bis 660 Millionen Keime enthielt. Es soll hier nur auf die Versuche mit großen Staphylokokkenmengen näher eingegangen werden. Obwohl das Bild bei allen unternommenen Versuchen sehr einheitlich war, führte eine Einspritzung größerer Spaltpilzmengen zu sehr viel anschaulicheren Veränderungen, auf deren Schilderung wir uns hier beschränken können. Auf der Seite der Einspritzung entstand nämlich eine schwere eitrige Tonsillitis. Die betreffende Mandel war geschwollen und durchsetzt

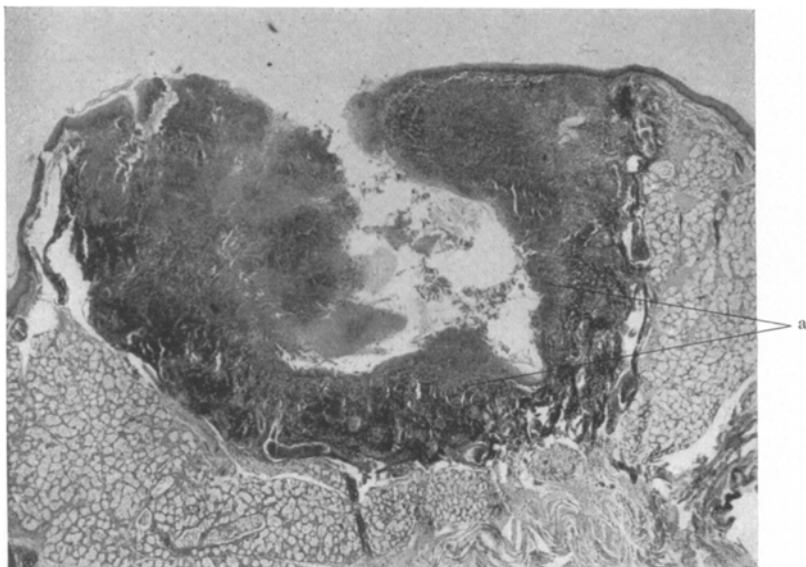


Abb. 3. Arterielle Ansteckung der Gaumenmandel mit Staphylokokken. Herdförmige, zum Teil zusammenfließende Entzündung, bei a oberflächlich gelegene Entzündungsherde.

von gelbgrauen meist knötchenförmigen Herden. In der Mandelbucht fand sich eitrigter Schleim, der auch die Oberfläche bedeckte und reichlich Staphylokokken enthielt. Das mikroskopische Bild war das einer herdförmigen, teils oberflächlich, teils tief gelegenen nekrotisierend eitrigten Entzündung (vgl. Abb. 3).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer Versuche über die Farbstoffablagerung nach Zufuhr vom Blut aus waren Entzündungsherde in jedem einzelnen Abschnitt der Mandelgefäße nachweisbar. Doch ergaben sich einzelne, besonders bevorzugte Infektionsorte. Zu diesen gehören in erster Linie die subepithelialen Bluthaargefäße. Von diesen aus (vgl. Abb. 4 und 5) entstanden entzündliche Veränderungen, die durchaus an das Bild der *Dietrichschen* Primärinfekte erinnerten. Wir haben bei unseren Untersuchungen über die Tuberkulose bereits ganz ähnlich gelagerte subepitheliale Herde beschrieben.

Als zweiter wichtiger Befund ist die sehr starke Beteiligung der Knötchengefäße zu nennen. Diese war nach Einspritzung von Staphylo-

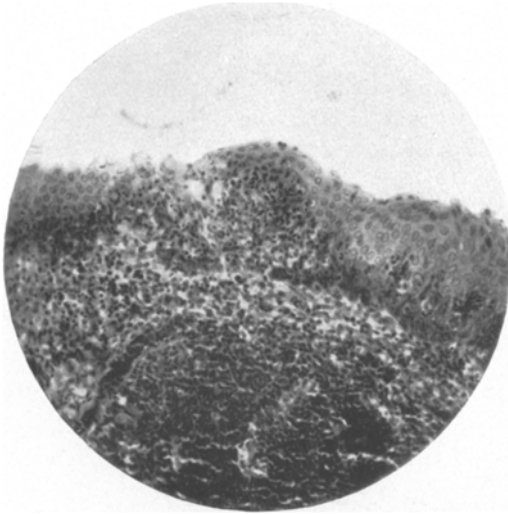


Abb. 4. Intraepithelialer Entzündungsherd bei Staphylokokkeninfektion, Frühstadium.

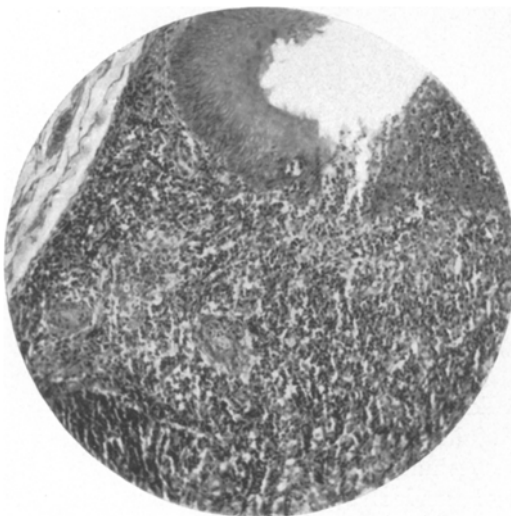


Abb. 5. Oberflächlicher Entzündungsherd bei Staphylokokkeninfektion, fortgeschrittenes Stadium.

kokken sehr viel ausge-

dehnter als wir es in den Tuberkuloseversuchen feststellen konnten. Die Entzündungsherde waren weniger im Bereich der zuführenden Bluthaargefäße, als an den eigentlichen innerhalb der Knötchen gelegenen Gefäße zu suchen. Bevorzugt waren die Gefäße an der Grenze von Kern- und Außenzone. Von hier aus konnte eine weitere Ausbreitung der Entzündung auf das perifollikuläre Capillarnetz und die *Schulzeschen* Venen festgestellt werden. Im Frühstadium fand sich eine Auflockerung und Wucherung der Gefäßwandzellen mit Austritt von Leukocyten in den Follikeln (vgl. Abb. 6).

Stellenweise war auch ein flüssiges unter Umständen blutiges Exsudat nachweisbar. Auf diese Weise konnten die gesamten Knötchengefäße verändert sein. Die ganzen Lymphknötchen sahen dann durch das entzündliche Exsudat aufgehellt aus, und enthielten reichlich gewucherte Mesenchymzellen von teilweise lymphoblastenartiger

Form. Daneben fanden sich Kerntrümmer und mehr oder weniger reichlich Granulocyten. Bei oberflächlicher Lagerung des Herdes war

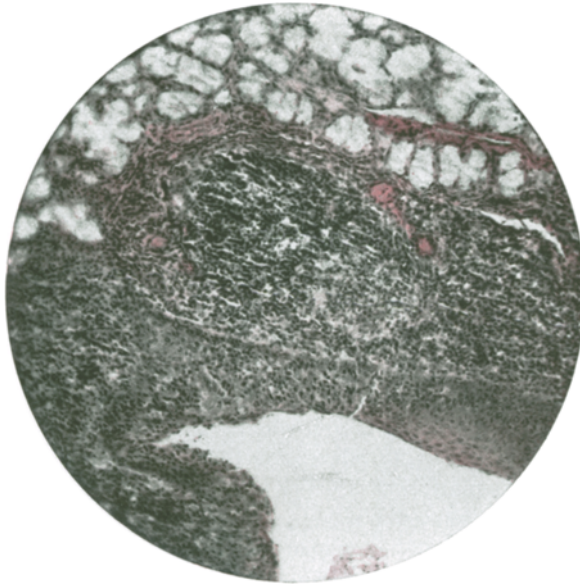


Abb. 6. Entzündung der kleinen Knötchengefäße in der Außenzone des Lymphknötchens bei Staphylokokkeninfektion. Frühstadium.

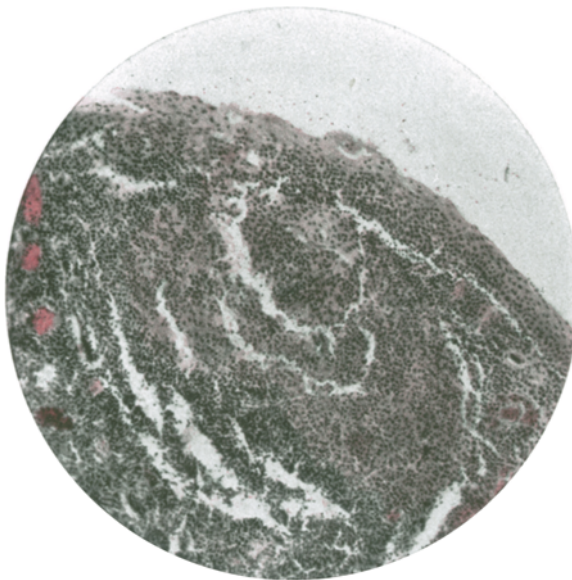


Abb. 7. Vorgeschrittene Entzündung eines Lymphknötchens. Drohender Durchbruch des entzündlichen Materials nach außen durch das Epithel.

an einzelnen Stellen ein Durchbruch der Entzündung durch das Epithel nach außen nachweisbar (vgl. Abb. 7).

Den beschriebenen Veränderungen gegenüber treten die entzündlichen Herde im lymphatischen Grundgewebe etwas zurück. Meist handelt es sich um leukocytenreiche Entzündungen in der Wand perifollikulärer Capillaren, seltener an den *Schulzeschen* Venen. Vielleicht ist es erwähnenswert, daß in einem Fall spaltförmige Hohlräume dicht neben den Blutgefäßcapillaren nachgewiesen werden konnten, die prall mit Lymphocyten angefüllt waren. Bei aller Vorsicht, die bei derartigen Beobachtungen am Platze ist, möchte ich glauben, daß es sich dabei um die von *Schlemmer* nachgewiesenen Lymphräume handelt.

Zusammenfassung. Die Einspritzung einer Staphylokokkenaufschwemmung in die Halsschlagader führt zu einer schweren Entzündung des Mandelgewebes. Von besonderer Bedeutung erscheinen dabei Entzündungsherde, die von den oberflächlich gelegenen subepithelialen Venen ausgehen, und das Epithel durchsetzen. Sie besitzen eine große Ähnlichkeit mit den als Primärfekt beschriebenen Veränderungen des Mandelgewebes. Daneben findet sich eine mehr oder weniger ausgebreitete Entzündung der Lymphknötchen, die in erster Linie mit den Gefäßen der Knötchenaußenzone zusammenhängt. Sie ist gekennzeichnet durch eine Auflockerung der Gefäßwand, Ansammlung von Leukocyten und zunehmende Wucherung der Mesenchymzellen. Auch von hier aus kann ein Durchbruch in die Mandelbucht erfolgen. Eine ausgedehntere entzündliche Reaktion des lymphatischen Grundgewebes findet sich erst in den späteren Stadien.

II. Hauptgruppe.

Untersuchungen über die arterielle Streptokokkeninfektion der Gaumenmandel.

Ich begnüge mich an dieser Stelle mit einer Mitteilung derjenigen Krankheitsbilder, die mit den beiden genauer beschriebenen Streptokokkenstämmen erzielt werden konnten. Beide Stämme waren im Tierversuch ziemlich gleichmäßig wirksam, während sich das Bild von der Staphylokokkenkrankung erheblich unterschied. Die Bedeutung der Gewbsempfänglichkeit, die man unter dem Schlagwort Konstitution zusammenfassen könnte, spielt anscheinend bei den Streptokokkenkrankungen eine sehr viel größere Rolle. Dazu kommt, daß kurz hintereinander wiederholte Einspritzungen mit kleinen Mengen häufig schwerere Erkrankungen herbeiführten als einmalige Einwirkungen großer Bakterienmengen. Den Streptokokken kommt also eine kumulierende Wirkung im pharmakologischen Sinne zu. Für eine Ansteckung mit unseren Stämmen zeigten sich Katzen ganz besonders empfänglich. Bei diesen entwickelte sich z. B. in den ersten Tagen nach der Einspritzung von 2 ccm 48 Stunden alter Serumbouillon eine allgemeine parenchymatöse eitrige Entzündung der entsprechenden Gaumenmandel (vgl. Abb. 8).

Im Gegensatz zu den Staphylokokkenerkrankungen besaß die Entzündung einen mehr diffus phlegmonösen eitrigen Charakter. Auch hier war das Oberflächenepithel zum Teil zerstört. Auch das lymphatische Grundgewebe schien sehr viel stärker an der Entzündung beteiligt. Doch fanden sich auch in diesen Versuchen entzündliche Herdreaktionen an den Knötchen. Auch diesmal gingen sie in erster Linie von den Gefäßen in der Knötchenschale aus, und besaßen überwiegend mesenchymzelligen Charakter (vgl. Abb. 9).

Durch Vereinigung der beschriebenen Veränderungen entstanden zum Teil sehr schwere Zerstörungen der oberflächlichen Gewebsschichten in der Mandelbucht, die eine gewisse Ähnlichkeit mit der Scharlachtonsillitis des Menschen haben konnten. Die Bucht enthielt einen dicken, schleimig-eitrigen Belag, in dem nur vereinzelte Streptokokken nachweisbar waren.

In anderen Fällen traten die eigentlichen Tonsillenveränderungen zurück. Dafür fanden sich herdförmige Entzündungen an den Gefäßen des peritonsillären Gewebes. Es liegt mir daran, diese zum Teil spindelförmigen Infiltrate genauer zu beschreiben, weil man im allgemeinen dazu neigt, Entzündungen im peritonsillären



Abb. 8. Katze 2. Diffuse Tonsillitis mit Knötchenherden nach arterieller Streptokokkeninfektion.

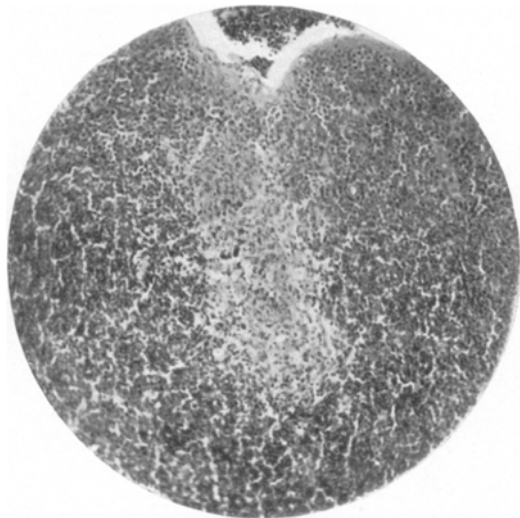


Abb. 9. Follikulärer Entzündungsherd bei arterieller Streptokokkeninfektion.

Bindegewebe als Folgen einer primären Mandelansteckung, also lymphogen aufzufassen. In dem beschriebenen Fall, vgl. Abb. 10, handelte es sich um eine Quellung der Gefäßwand mit Verengung der Lichtung und Ansammlung von Exsudatzellen. Diese bestanden neben wenigen Granulocyten zumeist aus jugendlichen basophilen Bindegewebszellen. Bakterien ließen sich im Schnitt nicht nachweisen.

Versuche mit Kaninchen führten unter Umständen zu sehr ausgehenden, vorwiegend nekrotisierenden Entzündungen der oberflächlichen

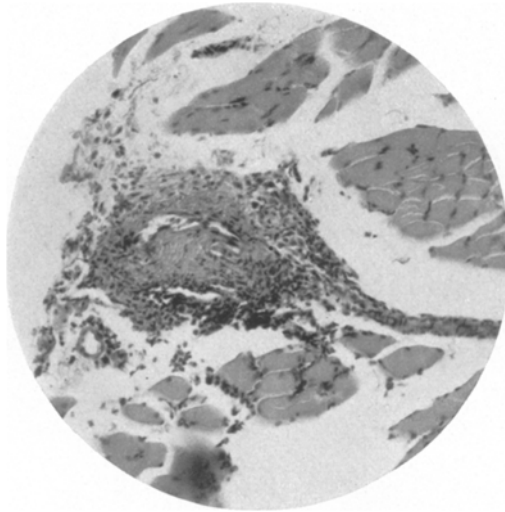


Abb. 10. Peritonsillärer Entzündungsherd im Gefäßbindegewebe der Muskulatur, bei einmaliger arterieller Streptokokkeninfektion.

Gewebsschichten. Auch bei Kaninchen war eine Beteiligung der Knötchengefäße deutlich. Bezeichnend für die Gewebsreaktion des Kaninchens scheint mir die Beobachtung zu sein, daß in verhältnismäßig kurzer Zeit, z. B. bereits am 2. Tag nach der Einspritzung eine Art Granulationsgewebsbildung an der Grenze zum nekrotisch-entzündlichen Gebiet nachweisbar war. In den ersten Anfängen dagegen bestand meist eine deutliche Eiterausschwitzung, die sich besonders in der Ansamm-

lung von manchmal dicken Eiterpfropfen in der Mandelbucht zeigte.

Zusammenfassung. Die arterielle Erstinfektion der Gaumenmandeln mit Streptokokken führt bei Kaninchen und Katzen zu einer schweren parenchymatös-eitrigen Entzündung, die besonders bei Kaninchen nekrotisierenden Charakter annehmen kann. Es kommt so eine gewisse Ähnlichkeit mit der Scharlachinfektion des Menschen zustande. Auch das lymphatische Grundgewebe zeigt neben den Sekundärknötchen eine stärkere entzündliche Reaktion, als bei der Staphylokokkenerkrankung. An einzelnen Stellen führte die Einspritzung von Streptokokken in Schlagadern zur Entstehung peritonsillärer herdförmiger Entzündungen im Gefäßbindegewebe der Muskulatur.

III. Hauptgruppe.

Untersuchungen über die wiederholte Streptokokkeninfektion des Kaninchens mit arterieller Erfolgsinfektion der Gaumenmandeln.

Im Anschluß an die bekannten Beobachtungen von *Swift* und seinen Schülern¹, sowie nach eigenen Untersuchungen über die wiederholte und einfache Pneumokokkeninfektion der Kaninchenlunge, war es zu erwarten, daß im Verlauf wiederholter Streptokokkeninfekte bei Kaninchen ein andersartiger Verlauf der Mandelerkrankung beobachtet werden konnte. Das hat sich in der Tat bestätigt. Es gelingt leicht, durch verschiedene Formen der Vorbehandlung, z. B. durch eine vorangehende arterielle Einspritzung von Streptokokken oder durch einmalige und wiederholte Einspritzungen in die Haut der Tiere eine erhöhte Empfänglichkeit für eine neue Infektion zu schaffen. Ich beschränke mich auf die Mitteilung einiger Versuche an Kaninchen, die durch wiederholte Hautimpfungen sensibilisiert wurden. Und zwar erhielten die Tiere am 1., 2., 3. und 6. Tag je 4 ccm Kultur unter die Haut gespritzt. Erfolgseinspritzung von $\frac{1}{1000}$ —10 ccm Kultur arteriell am 12. Tag. In Übereinstimmung mit den Schilderungen von *Swift* verhielten sich die einzelnen Tiere trotz gleichartiger Vorbehandlung durchaus verschieden. So fand sich merkwürdigerweise einmal trotz deutlich nachweisbarer hochgradiger Gewebsüberempfindlichkeit der Haut ein fast völliges Versagen der Mandelreaktion nach Einspritzung in Schlagadern. Demnach muß die Empfänglichkeit der einzelnen Gewebe durch die Vorbehandlung durchaus nicht immer gleichmäßig gesteigert werden. In Übereinstimmung damit war bei fehlender Hautüberempfindlichkeit im Anschluß an die Vorbehandlung fast stets ein besonderer Verlauf der Mandelentzündung nachweisbar. Dieser zeigte sich nicht allein in einer besonderen Form der geweblichen Reaktion, auf die wir später noch zu sprechen kommen werden, sondern auch in einer besonderen Anfälligkeit des Mandelgewebes. Derartige Beobachtungen konnten sogar nach vorausgehender Infektion eines ganz andersartigen Streptokokkenstammes gemacht werden.

Von den 3 Kaninchen, auf die hier näher eingegangen werden soll, starb das eine nach 48 Stunden, das zweite nach 3 Tagen, das dritte überlebte und wurde erst später getötet. Ein Übersichtsbild über die Tonsille des nach 3 Tagen gestorbenen Tieres (Abb. 11) zeigt eine hochgradige nekrotisierende Tonsillitis mit ausgedehnter Zerstörung der oberflächlichen Gewebsschichten, Beteiligung der Lymphknötchen und hochgradiger Fibroblastenwucherung im angrenzenden Gewebe.

Auffällig ist die sehr starke Mesenchymwucherung und das Zurücktreten der Leukocyten.

¹ *Swift* und seine Schüler: J. of exper. Med. **49**, 615, 637, 883 (1929); **52**, 1 (1930).

Über die ersten Anfänge des Vorganges unterrichtet uns die Untersuchung des nach 48 Stunden verstorbenen Tieres. Man sieht kleine,

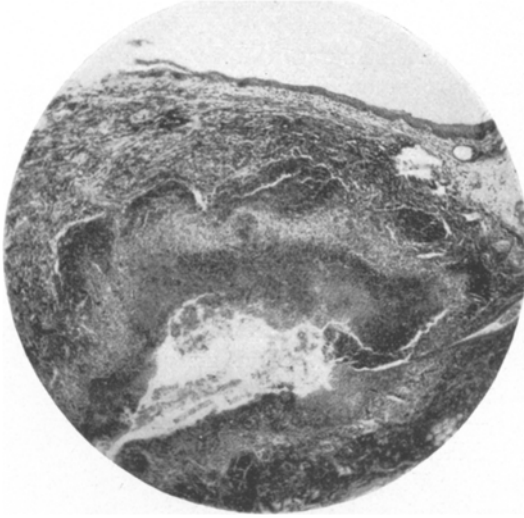


Abb. 11. Nekrotisierende Entzündung nach arterieller Streptokokkeninfektion am vorbehandelten Tier.

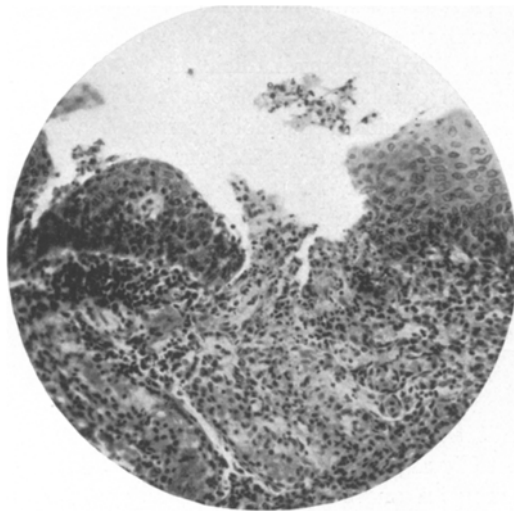


Abb. 12. Oberflächlicher Entzündungsherd mit Zerstörung des Kryptenepithels nach Streptokokkeninfektion.

von den subepithelialen Capillarschlingen ausgehende Entzündungsherde mit Zerstörung des Epithels, Ansammlung von Leukocyten und Wucherung der Gefäßwandzellen. Auch diese Herde erinnern außerordentlich stark an die Veränderungen, die als resorptive Primärinfekte beschrieben worden sind. An anderen Stellen sind die Herde größer (vgl. Abb. 12) und sie können schließlich auch mit entzündlichen Veränderungen in den Lymphknötchen zusammenhängen.

Sehr deutlich ausgeprägt sind die Veränderungen an den Lymphknötchen. Teilweise handelt es sich auch hier um eine herdförmige Ansammlung von Leukocyten und eine Wucherung der Mesenchymzellen, wie man sie bei der einfachen Streptokokkenansteckung und der Staphylokokkenerkrankung beobachten kann. Aber die Leukocyteninfiltration tritt doch mehr zurück gegenüber der Wucherung jugendlicher Bindegewebszellen. Besonders im Bereich der

peripheren Knötchengefäße sieht man knötchenförmige perivaskuläre Herde, die stellenweise direkt an Epitheloidzellentuberkel erinnerten.

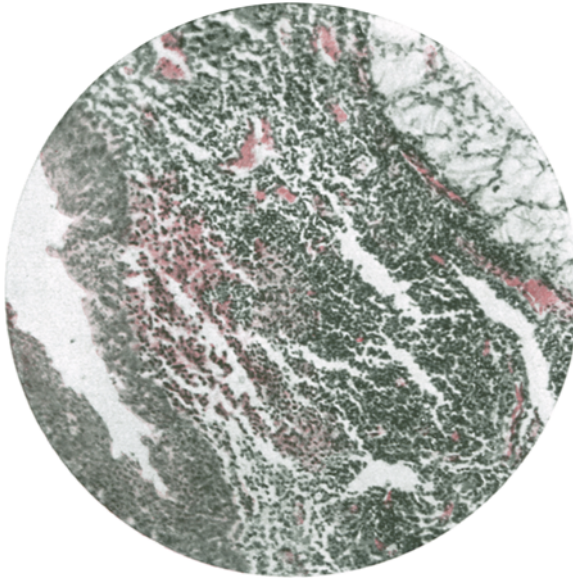


Abb. 13. Wiederholte Streptokokkeninfektion. Frische, perivaskuläre entzündliche Herde in der Knötchenaußenzone. Keine Blutung im Knötchenhof.

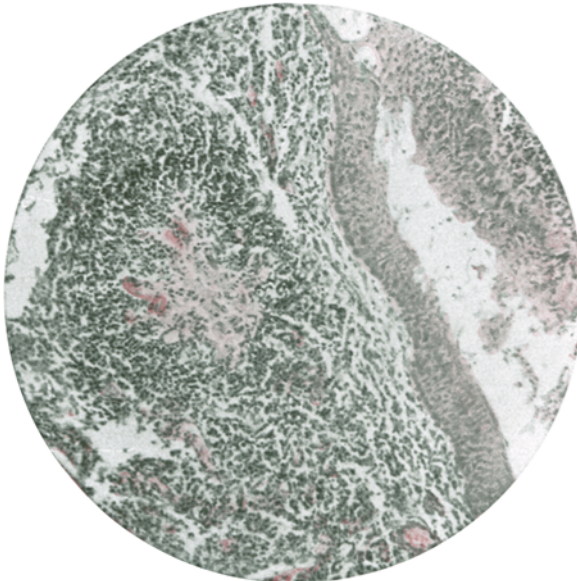


Abb. 14. Wiederholte Streptokokkeninfektion. Entzündungsherd im Folllikelkern.

Hervorzuheben ist ferner der gelegentliche Befund von kleinen Blutungen in der Knötchenaußenzone und im Knötchenhof (vgl. Abb. 13).

In anderen Fällen liegen die entzündlichen Mesenchymzellenwucherungen mehr im Kern des Knötchens, den sie ganz zerstören können.

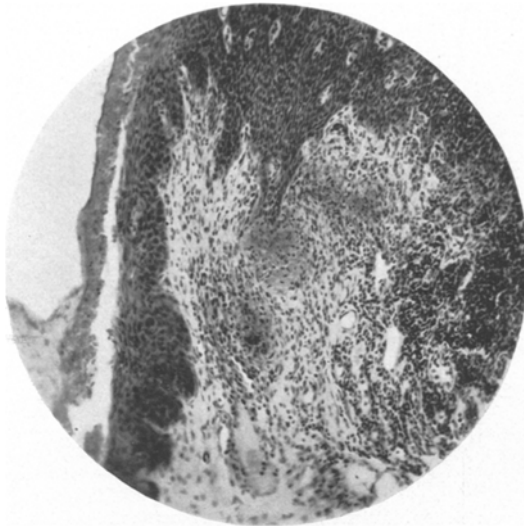


Abb. 15. Streptokokkenvorbehandlung. Peritonisilläre, knötchenförmige Entzündungsherde im Gefäßbindegewebe.

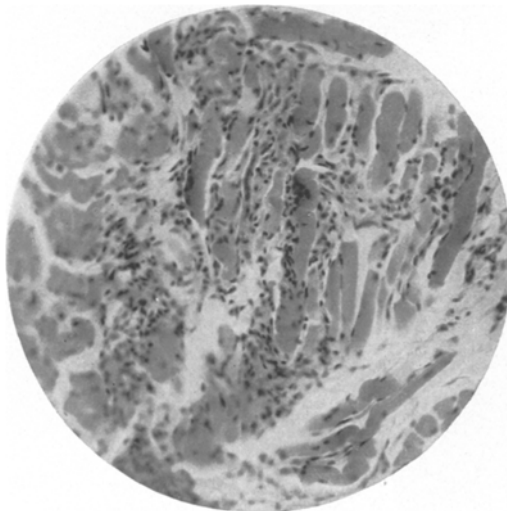


Abb. 16. Streptokokkenvorbehandlung. Herdförmige Entzündung in der Zungenmuskulatur.

Auch hier findet man eine hochgradige Mesenchymzellwucherung, eine Ansammlung von Kerntrümmern und ein Zurücktretreten von Leukocyten (Abb. 14).

Bei anderen Tieren waren die entzündlichen Veränderungen an den Mandeln außerordentlich geringfügig trotz der Vorbehandlung. Man sah dann ähnliche, schwache, entzündliche Veränderungen, wie sie bei den empfänglichen Tieren an der anderen, auf der Gegenseite der Einspritzung gelegenen Mandel beobachtet werden konnten.

Besondere Beachtung verdient es, daß bei den vorbehandelten Tieren auch an den inneren Organen im peritonisillären Gewebe und in der Zunge sehr viel mehr die Neigung zu einer herdförmigen entzündlichen bindegewebszelligen Reaktion hervortrat. Derartige knötchenförmige Granulome fanden sich z. B. im peritonisillären Bindegewebe dicht unter dem Epithel (vgl. Abb. 15).

Abb. 16 zeigt ein mehr diffuses Bindegewebsinfiltrat der Zunge mit

Neigung zur Riesenzellbildung und wachsartiger Entartung einzelner Muskelfasern, Abb. 17, ein privasculäres Granulomknötchen an der

Ansatzstelle einer Herzklappe im Klappenbindegewebe gelegen. Außerdem waren in einigen Fällen entzündliche Wucherungen an den Rindengefäßen der Niere, besonders am Glomerulusapparat nachweisbar.

Zusammenfassung. Am vorbehandelten Tier zeigt sich nach arterieller Erfolgseinspritzung je nach der erreichten Immunitätslage und besonders nach der individuellen Empfänglichkeit des Tieres eine mehr oder weniger ausgeprägte Mandelentzündung. Von der einmaligen Streptokokkenansteckung unterscheidet sich das Krankheitsbild durch das Vorherrschen mehr herdförmiger Veränderungen, die zum Teil im Epithel gelegen, durchaus das Aussehen sog. resorptiver Primärinfekte darbieten können. Daneben findet sich eine anfangs herdförmige Entzündung der Knötchengefäße, die an Epitheloidzellentuberkel erinnern kann. In vorgeschrittenen Fällen wird wie bei einfacher Ansteckung das Bild einer allgemeinen schweren nekrotisierenden Tonsillitis erreicht. Das entzündliche Geschehen im Gewebe ist gekennzeichnet durch ein Überwiegen mesenchymaler Zellwucherungen, die mit kleinen Gefäßen

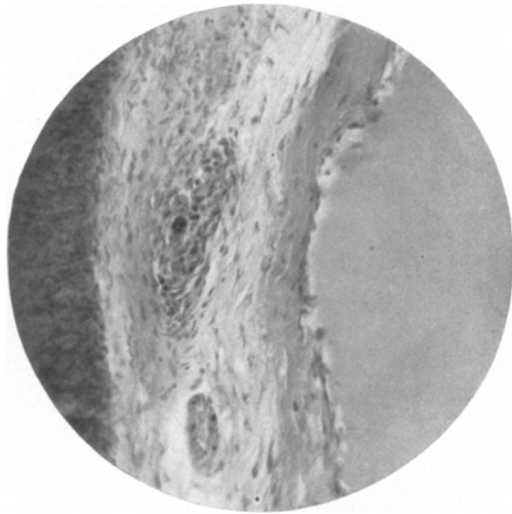


Abb. 17. Streptokokkenvorbehandlung.
Knötchenförmiges Infiltrat im Herzklappenbindegewebe.

zusammenhängen. Dabei entsteht ein herdförmiges Granulationsgewebe, das man auch im peritonsillären Gewebe in der Zunge, in den Nieren und im Herzen finden kann. Der Spaltpilznachweis war in diesen Fällen schwieriger zu führen, als bei einfacher Ansteckung.

Gemeinsame Zusammenfassung der Versuchsgruppen I—III.

Das Bild der „hämatogenen“ Mandelentzündung.

Ehe wir auf eine eingehendere Erörterung der beschriebenen Versuchsergebnisse eingehen, erscheint es notwendig, das Bild der hämatogenen Mandelinfektion schematisch zusammenzufassen. Zum besseren Verständnis diene die schematische Zeichnung Abb. 18. Das Gefäßnetz der Mandel ist dabei ohne Rücksicht auf rekonstruktive Genauigkeit ganz grob angedeutet. Bei einem Vergleich zwischen der Gefäßverteilung und dem Sitz der gefundenen entzündlichen Veränderungen kann man aus der Fülle der beobachteten Infektionsorte einzelne besonders

charakteristisch gelagerte hervorheben. Diese lassen sich zu 2 Hauptgruppen zusammenfassen. Nämlich erstens die Herde im Bereich der Knötchengefäße und zweitens die Veränderungen an den subepithelialen Capillaren. In dem Schema sind die tatsächlich gefundenen Infektionsorte insgesamt durch gestrichelte Kreise hervorgehoben. Als weniger wichtig können wir die Veränderungen an den größeren Venen, z. B. auch den



Abb. 18. Schematische Zeichnung der Gefäßverteilung im Mandelgewebe mit besonderer Berücksichtigung eines Follikels und des subepithelialen Gewebes. E Epithel. Hämatogene Infektionsorte durch gestrichelte Kreise gekennzeichnet. Kreis 1 Zuführendes Follikelgefäß, 2 Intrafollikuläre Capillare, 3 Capillaren in der Außenzone des Knötchens, 4, 5, 6 perifollikuläres Capillarnetz, 4 und 6 Übergang der Capillaren in *Schulzesche* Venen, 7 abführende *Schulzesche* Vene, 8 zuführende subepitheliale Gefäße, 9 subepitheliales Capillarnäuel, 10 abführende subepitheliale Gefäße.

Schulzeschen Venen und an den größeren Schlagaderästen vernachlässigen (vgl. die Kreise 1 und 7). Unter den Follikelherden erscheinen die Kreise 3 und 2 besonders wichtig. Anscheinend am häufigsten beginnen die entzündlichen Vorgänge an den Gefäßen der Knötchenaußenzone (Kreis 3 und 4). Fast ebenso oft findet man Veränderungen im Knötchenkern (Kreis 2). Von den Herden 2 und 3 aus wird dann meist eine diffuse Ausbreitung im Verlauf der ganzen kleinen Gefäßschlingen erfolgen, die zu einer Entzündung des ganzen Knötchens oder auch nur zu einem Übergreifen auf das perifollikuläre Capillarnetz und die *Schulzeschen* Venen führen kann. Neben diesen Knötchenherden verdienen die Ver-

änderungen des subepithelialen Gewebes eine ganz besondere Beachtung (Kreis 8, 9 und 10). Ihre Bedeutung wird offenbar bei einem Vergleich des auf den Blutweg erzeugten Krankheitsbildes mit den bekannten Veränderungen bei resorptiver Mandelentzündung. Es leuchtet ein, daß an dieser Stelle sowohl resorptive wie hämatogene Infekte zu ganz denselben Veränderungen führen können, so daß eine Aussage über die Entstehung derartiger Vorgänge praktisch vollkommen unmöglich werden kann. An erster Stelle muß auf die dem Kreise 9 der Zeichnung entsprechenden subepithelialen Capillarschlingen hingewiesen werden, deren anatomische Besonderheiten zwar bereits von *Alagna*¹ beschrieben worden sind, die aber zweifellos auch für alle krankhaften Vorgänge eine große Bedeutung besitzen. Von hier aus kommen bei Blutinfektion sicherlich Durchbrüche in die Mandelbuchten mit Ausscheidung von Eiter und Spaltpilzen zustande. Darin und in der Ausscheidung anderer schädigender Stoffe liegt eben die Bedeutung dieser Gefäße.

Auf die vom Blut aus erzeugten Entzündungsherde im peritonsillären Bindegewebe wird später näher eingegangen werden.

IV. Hauptgruppe. Untersuchungen über die Giftwirkung entkeimter Streptokokkenkulturen auf das Mandelgewebe.

Die Beobachtung, daß eine ältere Fleischbrühenkultur im Tierversuch im allgemeinen eine größere Virulenz zeigte als eine frische, ließ an die Bildung besonders wirksamer Giftstoffe in den Kulturen denken. Überdies zeigte es sich, daß derartige Zuchten unter Umständen eine außerordentlich starke allgemeine Giftigkeit auf junge Katzen ausübten. Die in den beschriebenen Versuchen benutzten Stämme erwiesen sich dabei als besonders gute Giftbildner. Daß sich in Streptokokkenkulturen gewisse Toxine bilden können, ist eine bekannte Tatsache. Über gewebliche Wirkungen derartiger Streptokokkengifte ist mit Ausnahme der Untersuchungen von *Homèn* und seiner Schüler² so gut wie nichts bekannt. Es gelang leicht, eine derartige Giftwirkung mit keimfreien Filtraten der benutzten Nährlösungen und nach Fällung mit Ammonsulfat an den so gewonnenen Eiweißkörpern nachzuweisen. Die Einspritzung des Kulturfiltrates war in unserem Falle zwar meist nur von geringem Einfluß auf das Allgemeinbefinden, dagegen führte sie im allgemeinen zu einer schweren eitrigen Mandelentzündung auf der Seite der Einspritzung sowie zu einer Entzündung des entsprechenden Auges (vgl. Abb. 19). Dabei waren Katzen für die Versuche geeigneter als Kaninchen.

Die entstehende Entzündung war bei Katzen zum Teil von herdförmigem Charakter, es fanden sich leichtere und schwerere entzündliche

¹ *Alagna*: Anat. Anz. **32** (1908).

² *Homèn* und seine Schüler: Beitr. path. Anat. **25**, H. 1 (1899).

Veränderungen an den Follikelgefäßen, sowie am lymphatischen Grundgewebe. Die Veränderungen bestanden teils in kleinen Blutungen und Gefäßwandzellwucherungen, teils in ausgedehnteren Entzündungsherden mit Ansammlung von Leukocyten und Mesenchymzellen. Auf die



Abb. 19. Nekrotisierend eitrige Entzündung der Mandel nach arterieller Einspritzung eines Streptokokkenkulturfiltrates.

weiteren Untersuchungen soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden, wir werden darüber später berichten.

Zusammenfassung. Es gelingt durch die Einspritzung von keimfreien Filtraten in Schlagadern und nach Ammonsulfatfällung aus Streptokokkenkulturen Giftstoffe darzustellen, die neben einer Schädigung der inneren Organe, z. B. des Herzens und der Leber eine starke Wirksamkeit auf das Mandelgewebe ausüben und selbst schwere, nekrotisierend eitrige

Entzündungen verursachen können. Auch diese Beobachtung ist im Sinne einer Ausscheidungsfunktion der Mandel zu bewerten.

5. Besprechung der Versuchsergebnisse.

a) Die Rolle der Gaumenmandeln bei vom Blut aus erfolgenden Infektionen.

Aus den besprochenen Untersuchungen scheint mir mit Sicherheit hervorzugehen, daß die Mandeln nach Einspritzung von Spaltpilzen in die Halsschlagader besonders schwere entzündliche Veränderungen zeigen. Wenn man einen Vergleich mit der Schädigung anderer Organe bei der Art der Technik überhaupt ziehen kann, so muß hervorgehoben werden, daß die Halslymphknoten, die Hirnhäute, die Hirnsubstanz selbst, sowie die übrigen Kopf- und Halsorgane auch nicht annähernd so schwer erkranken, wie die Gaumenmandeln auf der Seite der Einspritzung. Nur das Auge scheint dabei in vielen Fällen eine Ausnahme zu machen, und es ergibt sich die Möglichkeit durch genaue Beobachtung dieses Organes klinisch alle möglichen Übergänge von einer einfachen Trübung des Kammerwassers mit Tyndall-Kegel bei der Spaltlampenbeobachtung bis zu schweren entzündlichen Veränderungen an der Iris, dem Ciliarkörper und den inneren Augenhäuten nachzuweisen. Dies ist diagnostisch

von Bedeutung und wir werden im einzelnen an anderer Stelle darauf zurückkommen. Es erscheint also der Schluß durchaus gerechtfertigt, daß bei Vorhandensein von Keimen im arteriellen Kreislauf die Gaumenmandeln einer Ansiedlung der Keime ganz besonders ausgesetzt sind. Zusammen mit unseren Untersuchungen über die Tuberkulose der Gaumenmandeln und über die Farbstoffspeicherung müssen wir also annehmen, daß in der Blutbahn enthaltene Keime nicht nur in den Gaumenmandeln haften bleiben können, sondern unter Umständen auch dort ausgeschieden werden. Ähnliches kann, wie wir sahen, für Gifte zutreffen. Dieser Vorgang muß nach unseren Kenntnissen über das Vorkommen von Keimen im Blut häufiger zu beobachten sein, als man geglaubt hat. Die Mandel würde dadurch noch vielmehr zum „Unglücksorgan“ werden, als bisher angenommen wurde, wenn wir nicht mit der Wahrscheinlichkeit rechnen könnten, die sich ebenfalls aus unseren Untersuchungen ergibt, daß ein großer Teil dieser hämatogenen Infekte überwunden wird, ohne daß es zu schwereren Gewebsveränderungen kommt. Die Tatsache, daß Erkrankungen der Mandeln auf dem Blutwege zustandekommen können, ist ja bereits allgemein anerkannt. Besonders für den Scharlach wird, wie ich schon sagte, eine metastatische Erkrankung von sehr vielen Forschern angenommen. Ein Fall von Staphylokokkensepsis, der nach seinem ganzen Aussehen eine große Ähnlichkeit mit unseren Tierversuchen aufweist, ist bereits von *Artusi*¹ als wahrscheinlich vom Blut aus entstanden beschrieben worden. *Artusi* hat auch als erster nachdrücklich auf das Vorkommen von Bakterien in den Lymphknötchen hingewiesen. Doch glaube ich, geben erst die hier beschriebenen Versuche ein anschauliches Bild davon, in welcher Weise eine solche hämatogene Tonsillitis überhaupt ablaufen kann. Von besonderer Bedeutung erscheint mir dabei für die Herausbildung bestimmter entzündlicher Veränderungen die Empfänglichkeitslage des Organismus zu sein. In Übereinstimmung mit *Swift* konnten wir nachweisen, daß die dauernde Überschwemmung des Organismus mit kleinen Streptokokkenmengen zu einer Überempfindlichkeit der Gewebe führt, die von ihm und seinen Schülern im Anschluß an die Untersuchungen von *Rössle* u. a. als Allergie oder Hyperergie bezeichnet wird. Gerade diese wiederholten Infekte spielen aber auch beim Menschen eine große Rolle. Wir wissen doch, daß viele Menschen dazu neigen, wiederholt an Anginen zu erkranken, während andere davon befreit bleiben. Ein Beweis für die Bedeutung der individuellen Gewebsempfänglichkeit, die ebenfalls in unseren Tierversuchen nachweisbar war. Daraus ergibt sich aber eine sehr große Schwierigkeit für die Deutung aller Fälle, bei denen im Krankheitsverlauf eine Angina und ein anderer Entzündungsherd, z. B. eine Endokarditis neben anderen Organveränderungen eine Rolle spielen. Man hat bisher allgemein dazu geneigt, unter dem

¹ *Artusi*: Beitr. path. Anat. 75, 11 (1929).

Eindruck der einfachen resorptiven Ansteckung des Mandelgewebes von der Schleimhaut her eine solche Erkrankung als primäre Infektion der Gaumenmandeln aufzufassen. Darnach wäre z. B. die Endokarditis, wie man sich ausdrückt, postanginös. Das mag zweifellos für viele Fälle zutreffen. Jeder, der aber mit Infektionen des Nasen-Rachenraumes im Tierversuch arbeitet, weiß, daß die Mandeln gar nicht immer im Vordergrund des Infektionsgeschehens zu stehen brauchen, sondern daß im allgemeinen virulente Keime an allen möglichen Stellen des Nasen-Rachenraumes einzudringen vermögen. Ebenso werden viele, die ihre Mandeln durch eine Radikaloperation verloren haben, beobachten, daß sie zwar nicht mehr an einer Mandelentzündung erkranken können, daß dagegen eine Entzündung des Rachenschleimhautorganes, die man sehr wohl als Angina bezeichnen kann, trotzdem noch eintritt, und zwar ebenfalls mit schweren Allgemeinerscheinungen. Dabei kann man weiterhin feststellen, daß dann die Neigung zur Lokalisation in den Mandeln, die während des Besitzes der Mandeln in Gestalt schwerer Schädigungen noch vorhanden war, fehlt. Sicherlich werden resorptive Entzündungen eine Rolle spielen. Aber man kann, wie ich glaube, in vielen Fällen eben-
sogut annehmen, daß eine Herdinfektion, z. B. eine Endokarditis, auch von einer anderen Eintrittspforte aus entstehen kann, und daß die als primär gedeutete Tonsillitis gerade umgekehrt sekundär im Anschluß an eine Herzklappenentzündung zustandegekommen ist. Diese Entwicklung würde ja direkt den von mir gewählten Versuchsbedingungen entsprechen.

Die starke Beteiligung der Mandeln an allgemeinen infektiös-toxisch bedingten Störungen kann man auch daraus erkennen, daß die Organe verhältnismäßig häufig bei Amyloiderkrankungen mitbefallen sind. Bei Kindern handelt es sich meiner Erfahrung nach dabei besonders um Ablagerungen in den Knötchen und zwar stimmt der Ort der Ablagerung ziemlich genau mit der Anordnung der entzündlichen Veränderungen bei meinen experimentellen Streptokokkeninfektionen überein. Auch hier ist oft neben einer Beteiligung der ganzen Follikel besonders das Gebiet der peripheren Follikelgefäße beteiligt. Nach dem Gesagten ist also gar kein Zweifel daran möglich, daß die Tonsillen einer Einschwemmung von Bakterien und Giftstoffen auf dem Blutwege weitgehend zugänglich sind und als Ausscheidungsorgan dienen können.

b) Beobachtungen über das anatomische Bild des sog. „Primärinfektes“ der Tonsillen.

Es wäre nun weiter zu fragen, ob nicht die Art des pathologisch-anatomischen Bildes eine Trennung in resorptiv und hämatogen entstandene Mandelentzündung erlaubt. Ich verweise dazu auf die zusammenhängende Darstellung der hämatogenen Mandelinfektion am Schluß der Versuchsreihen I—III. Im Gegensatz zu den dort gemachten

Ausführungen scheint nach den im Schrifttum niedergelegten Kenntnissen eine Unterscheidung der resorptiven und hämatogenen Tonsillitis aus dem mikroskopischen Befunde leicht möglich. Wir kennen ja die sog. Primärintefkte, wie sie von *Dietrich* im Anschluß an die bekannten Arbeiten *Aschoffs* über die Entzündung des Wurmfortsatzes beschrieben worden sind. Aber gerade beim Lesen der *Dietrichs*chen Arbeiten hat man den Eindruck, daß der Verfasser selbst nicht immer sicher zwischen resorptiv und hämatogen unterscheidet, was ja nach dem klinischen Verlauf der Fälle, es handelt sich meist um Allgemeininfektionen, auch außerordentlich schwierig erscheint. Auch *Waldapfel*¹ hat weitgehende Bedenken gegen die Beschreibung dieser oberflächlichen Tonsillitiden erhoben. Er konnte an Frühstadien beim menschlichen Operationsmaterial nachweisen, daß gerade die einfache Angina lacunaris eine sehr viel stärkere Beteiligung des gesamten Tonsillengewebes zeigt als man bisher angenommen hatte. Es war für mich von außerordentlicher Wichtigkeit, in seiner Arbeit den Hinweis darauf zu finden, daß in der Bezeichnung „Angina follicularis“ für das erwähnte Krankheitsbild ein ganz besonders wichtiger aber anders deutbarer Sinn steckt. *Waldapfel* hat nämlich als erster darauf hingewiesen, daß bei diesem klinisch anscheinend ganz oberflächlich verlaufenden Tonsillitiden die Keimzentren, d. h. die Knötchen, fast stets mehr oder weniger mitbeteiligt sind. Ein Vergleich seiner Abbildungen, in denen er auf die Leukocytenherde in den Knötchen und den Durchbruch der Follikelherde in die Lacunen hinweist, war mir besonders eindrucksvoll wegen der ungeheuren Ähnlichkeit, die ich mit einem Teil meiner hämatogen erzielten Streptokokkentonsillitiden feststellen konnte. Hinsichtlich der oberflächlichen Primärintefkte konnte ich finden, daß sich nach hämatogener Infektion von den oberflächlichen subepithelialen Capillarschlingen aus ebenfalls die verschiedenartigsten katarrhalischen, geschwürigen und verschorften Herdchen entwickeln konnten, die genau dasselbe Aussehen besaßen, wie sie sog. Primärintefkte (vgl. dazu die Abb. 4, 5, 12). Im Verlauf meiner Tuberkuloseuntersuchungen waren derartige oberflächliche Herde bei geeigneter niedriger Dosierung oft sogar als einzige Veränderungen in der Tonsillé zu erzielen.

Es liegt nahe, anzunehmen, daß auch bei der Infektion mit Streptokokken die Ausdehnung der Veränderungen bei geeigneter Dosierung auf ein Mindestmaß herabgedrückt werden kann. Es zeigte sich ja auch schon in unseren Versuchen bei Durchmusterung der Schnittserien, daß die Ausbreitung der entzündlichen Veränderungen in verschiedenen Schnitthöhen außerordentlich wechselte. Vom Fehlen jeder Schädigung im Schnitt über das Auftreten einzelner kleiner „Primärintefkte“ bis zu ausgedehnten schweren Organveränderungen. Für eine befriedigende Untersuchung menschlicher Tonsillen käme also eigentlich auch nur die

¹ *Waldapfel*: Mschr. Ohrenheilk. 54, H. 6 (1925).

Zerlegung in möglichst lückenlose Schnittserien in Frage. Man stößt dann oft in benachbarten Krypten auf schwere Gewebsveränderungen, von deren Vorhandensein man sich nichts hat träumen lassen. Man könnte natürlich gegen meine Resultate den Einwand machen, daß ich mit zu hohen Dosen gearbeitet habe. Das ist zunächst aus der einfachen Überlegung heraus geschehen, grobe Veränderungen zu erzielen. Auch mit kleinen Infektionsmengen lassen sich brauchbare Resultate erreichen, auf deren Darstellung ich an dieser Stelle verzichten möchte.

Nach dem Gesagten müssen wir also folgendes annehmen: Findet sich bei einer Tonsillitis eine sehr starke, zum Teil isolierte Veränderung der Follikel, so ist es nicht möglich, ohne weiteres einen Schluß auf die Genese zu machen. Man kann sie zwar nach Beobachtungen von *Waldapfel* und den Tierversuchen von *Lexer* nicht mit Sicherheit auf eine hämatogene Pathogenese zurückführen, aber auf Grund meiner Tierversuche kann man diese Möglichkeit doch auch nicht bestreiten. Außerordentlich mißlich aber scheint es mir zu sein, mit Sicherheit etwas über oberflächliche Veränderungen des Kryptenepithels auszusagen, da sie sich zweifellos auf hämatogenem Wege ebensogut erzielen lassen, wie von der Krypte aus. Besonders gilt das auch für die Ansiedlung von Bakterien in der Tiefe einer Lacune. Man kann leicht die Beobachtung machen, wie das besonders schön von *Thiessbürger* gezeigt ist, daß die eigentliche Tonsillenflora in der Tiefe der Krypten sich anders zusammensetzt als die allgemeine Mundflora. Das kann zweifellos seinen Grund in den von *Thiessbürger* angeführten Ursachen haben: Ausbildung von Retentionspfropfen, entzündlichen Verwachsungen usw. Aber nach meinen Untersuchungen ist nun auch der Vorgang in den Bereich der Möglichkeit gerückt, daß von der Blutbahn her Bakterien in die Krypte ausgeschieden werden und hier unter ungünstigen Bedingungen, die in den Lacunen der Tonsillen leicht eintreten können, liegen bleiben. Dadurch gewinnen die von *Pässler* beschriebenen toten Räume in den Tonsillen eine noch stärkere Bedeutung. Dieser Vorgang kann sich aber sicher abspielen, ohne daß schwerere Veränderungen am Tonsillengewebe selbst nachgewiesen werden können. So fand ich 4 Tage nach einer Injektion von 3 ccm einer schwach virulenten Streptokokkenbouillon in der Krypte der entsprechenden Gaumenmandel einen kleinen Eiterpfropf, der die grün wachsenden Streptokokken enthielt, während die andere Mandelbucht frei davon war. Daß auf diese Weise also ebensogut wie auf resorptivem Wege Herde in den Tonsillen entstehen können, scheint mir ziemlich sicher.

c) Über die Entstehung peritonsillärer Entzündungsherde auf hämatogenem Wege.

Es wäre jetzt schließlich noch einiges über die Beteiligung des peritonsillären Gewebes bei den Infektionsversuchen zu sagen. Nach den

grundlegenden Untersuchungen von *Gräff*¹ und *Klinge*² wissen wir, daß z. B. bei sog. Rheumatismus gerade das peritonsilläre Gewebe, das Bindegewebe des Rachens, des Oesophagus und der Zunge herdförmige entzündliche Infiltrate aufweist. Es entspricht nun durchaus unserer Vorstellung über das Lymphgefäßsystem der Tonsille und des Rachens, wie ich das ja auch in meiner Arbeit mit *Scherf* durch die Vitalfärbung bestätigen konnte, daß peritonsilläre Herde im allgemeinen lymphogen entstehen. Ich habe aber schon in der erwähnten Arbeit darauf hinweisen lassen, daß die Eintrittspforte der Keime durchaus nicht immer im Tonsillengewebe selbst zu suchen ist. Ich möchte jetzt noch einen Schritt weiter gehen. Genau so, wie wir das bei den Vitalfärbungsversuchen beobachten konnten, zeigen auch die Infektionsversuche, daß peritonsilläre Herde im Rachengewebe und in der Zunge ebenso gut nach arterieller Ansteckung hämatogen zustandekommen können. Ja, in einem Falle fehlten nennenswerte Veränderungen im Tonsillengewebe selbst überhaupt. Dabei muß auf Grund der mikroskopischen Untersuchungen die Feststellung gemacht werden, daß im vorbehandelten Tier durch die hämatogene Erfolgsinjektion eine Neigung zur Abgrenzung in Form von granulomartigen Entzündungsherden entsteht. Diese Herde, die besonders im peritonsillären Gewebe, in der Zunge und im Herzmuskel gefunden werden, können eine außerordentlich große Ähnlichkeit mit den von *Gräff* und *Klinge* beim echten Rheumatismus beschriebenen Veränderungen besitzen. Ob man daraus nun berechtigt ist, den Schluß zu ziehen, daß der Rheumatismus eine Streptokokkenerkrankung ist, ist eine andere Frage, da ja verschiedene Reize sehr ähnliche anatomische Krankheitsbilder erzeugen können. Auffällig ist vielleicht, daß derartige Veränderungen sich gerade mit einem Keim im Tierexperiment erzielen ließen, der aus den Organen eines Rheumatismuskranken stammt. Damit ist natürlich noch nichts über die Genese des akuten Gelenkrheumatismus gesagt. Nur soviel kann man behaupten, daß nicht alle Streptokokken imstande sind, dem Rheumatismus ähnliche Veränderungen im Tierversuch zu verursachen, und daß unter Umständen auch eine einmalige Infektion genügt, peritonsilläre, granulomartige Infiltrate hervorzurufen.

d) *Die Bedeutung der Streptokokkentoxine für die Entstehung von Gewebsschäden.*

Von ganz besonderem Wert für die weitere Erforschung der Streptokokkenerkrankungen erscheint mir die letzte Gruppe meiner Untersuchungen. Ich glaube damit den Nachweis geführt zu haben, daß die Streptokokken imstande sind, unter geeigneten Kulturbedingungen

¹ *Gräff*: Dtsch. med. Wschr. 1930, Nr 15; Verh. dtsch. path. Ges. München 1931.

² *Klinge*: Virchows Arch. 278, 438; 279, 1 (1930); 281, 709 (1931).

Giftstoffe zu bilden, die nach Einspritzung in die Blutbahn Gewebsschädigungen, besonders entzündliche Veränderungen an den Mandeln hervorrufen. Damit wird ein alter Streit aufs Neue in den Vordergrund des Interesses gerückt, der vielleicht auch gerade für die Frage des Rheumatismus eine gewisse Beachtung verdient. Das ist die Frage nach dem Nachweis der Streptokokken im Gewebe. Jeder, der sich eingehender mit diesen Dingen beschäftigt hat, wird mir zugeben, daß es ungeheuer schwierig ist, nur vereinzelte Kokken in Entzündungsherden nachzuweisen. Durch meine Untersuchungen ergibt sich, ähnlich wie das bereits von *Homèn* und seinen Schülern behauptet wurde, die Möglichkeit, daß entzündliche Veränderungen im Körper gar nicht durch die Keime selbst verursacht zu sein brauchen. Es ist sehr gut vorstellbar, daß genau so, wie in der Kultur, auch in entzündlichen Herden des Körpers Giftstoffe gebildet werden, die mit der Blutbahn verschleppt, an anderen Stellen schwere Organveränderungen machen können. Vielleicht ist es auch von besonderem Interesse, daß neben einer besonderen Empfänglichkeit des Herzmuskels gerade das lymphatische Gewebe der Mandeln auf diese Giftstoffe reagiert und sie ausscheidet. Natürlich befinden sich meine Untersuchungen über dieses überaus schwierige Gebiet erst in den Anfängen. Es wird sehr ausgedehnter Arbeit bedürfen, um die Wirksamkeit dieser Gifte, ihre Natur, ihre praktische Bedeutung und Bildungsmöglichkeiten weiter zu erforschen. Nach den bisherigen Untersuchungen scheint es so, als ob man neben den sog. Endo- und Ektotoxinen die biologische Wirksamkeit einer dritten Gruppe von Giftstoffen noch weiter herausarbeiten müßte, die durch das Wechselspiel zwischen Spaltpilze und Nährboden entsteht und etwa den *Kruse*-schen Stoffwechselgiften entspricht. Gerade diese Stoffe scheinen bei den Streptokokken eine sehr große Rolle zu spielen. Jedenfalls gelingt ihre Darstellung anscheinend nur unter Verwendung besonders geeigneter Nährstoffe, in denen tierisches Eiweiß als Bildungsstoff enthalten ist. Es zeigt sich weiter, wie ja zu erwarten ist, daß manche Stämme die Fähigkeit der Giftbildung in besonderem Maße besitzen, während sie anderen fehlt, und auf Grund einer Beobachtung möchte ich glauben, daß auch die Symbiose verschiedener Streptokokkenrassen, vielleicht auch anderer Bakterien unter Umständen zu einer besonders starken Giftbildung mit besonderen Gewebsschäden führt. Über all diese Dinge soll nach Abschluß der Untersuchungen an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

6. Zusammenfassung.

1. Einspritzung von Staphylokokken und Streptokokken in die Halsschlagader führte bei Kaninchen und Katzen zur Entstehung von zum Teil sehr ausgedehnten Mandelentzündungen.

2. Das Bild der vom Blut aus entstandenen Mandelentzündung bei Verwendung der verschiedenen Spaltpilzarten wird beschrieben und mit den Veränderungen bei der Spontan tonsillitis des Kaninchens durch Nekrosebacillen verglichen.

3. Besonderes Augenmerk wird dabei den Streptokokkeninfekten gewidmet, die sich durch eine starke Beteiligung der Follikel und des Grundgewebes auszeichnen und zu schweren nekrotisierend eitrigen Mandelentzündungen führen.

4. Nach Vorbehandlung mit Streptokokken entstehen bei der arteriellen Erfolgseinspritzung mehr begrenzte Entzündungsherde mit starker Beteiligung der Mesenchymzellen.

5. Derartige, zum Teil herdförmige Granulome lassen sich auch im peritonsillären Gewebe, in der Zunge, im Herzmuskel und in den Nieren nachweisen.

6. Auch bei Infektion vom Blut aus können also in den Mandeln oberflächlich gelegene Herde entstehen, die den sog. resorptiven „Primärinfekten“ so ähnlich sehen, daß eine Entscheidung über die Entstehungsweise in vielen Fällen kaum möglich sein dürfte.

7. Aus Streptokokkenkulturen lassen sich z. B. durch Filtration oder Fällung mit Ammonsulfat Giftstoffe reingewinnen, die nach Einspritzung in die Halsschlagader schwere Organschädigungen, neben Herzmuskelentzündungen auch entzündliche Mandelveränderungen verursachen. Es ergeben sich daraus neue Gesichtspunkte über die Entstehung und Deutung der geweblichen Veränderungen im Verfolg von Streptokokkenkrankungen und über die Stellung der Mandeln als Ausscheidungsorgan.
