

(Aus dem Pathologischen Institut des Katharinenhospitals Stuttgart
[Direktor: Prof. Dr. H. Siegmund].)

Untersuchungen zur Pathogenese der Endokarditis, insbesondere der Frühveränderungen¹.

Von

Prof. Dr. H. Siegmund.

Mit 14 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. März 1933.)

Was heute zeitgemäß und selbstverständlich erscheint, die Entstehungsweise bestimmter Erkrankungsformen unter Berücksichtigung der jeweiligen Reaktionslage des Gesamtorganismus zu betrachten und zu untersuchen, war noch vor einem Jahrzehnt ein Aufsehen erregendes und Widerspruch hervorrufendes Unterfangen. Seitdem aber *Ranke* für die Tuberkulose, *Öller* für den Typhus, *Kuczynski* und *Siegmund* für die Sepsis lenta, den Gelenkrheumatismus und die sog. Periarteriitis nodosa und schließlich *Dietrich* in seinem bekannten Referat auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin in Wiesbaden für die Allgemeininfektionen überhaupt neben die Bedeutung der krankmachenden Keime auch die besonderen Verhältnisse des infizierten Körpers, wie sie durch die jeweilige Immunitäts bzw. Reaktionslage gegeben sind, gestellt und diesen sogar den ausschlaggebenden Einfluß für die Entwicklung *bestimmter Krankheitsformen* zugesprochen hatten, hat diese Betrachtungsweise nicht nur Widerhall und Nachahmung in den verschiedensten Zweigen der medizinischen Wissenschaft gefunden, sondern auch eine Anwendung auf Gebiete erfahren, wo vielfach noch die Grundlagen tatsächlicher Erkenntnis fehlen.

So erscheint oft die rein theoretisierende Verallgemeinerung des Begriffes der „Umstimmung“ und der „Immunitätslage“ leider als eine schlagwortmäßige Phrase, die nur geeignet ist, die ganze Betrachtungsrichtung in Mißachtung zu bringen. Oft genug heißt es auch, daß die von *Dietrich* und seinen Schülern vorgetragene Auffassung jeder tatsächlichen Grundlage entbehre und nur eine am Schreibtisch erdachte Vorstellung sei. Wenn derartige Ansichten überhaupt aufkommen

¹ Das Manuskript der Arbeit wurde Herrn Prof. *Dietrich* in der akademischen Feier anlässlich seines 60. Geburtstages überreicht.

konnten, so mag das hauptsächlich daran liegen, daß die zahllosen Untersuchungen am Leichenmaterial sowie experimenteller, bakteriologischer, serologischer und morphologischer Art, die uns die Grundlage für die seinerzeit entwickelten Vorstellungen abgaben, nun zusammenfassend und meist in kürzester und anspruchslosester Form, zumeist als Vorträge veröffentlicht sind.

Damit hängt es auch wohl zusammen, daß spätere Untersucher vielfach längst bekannte Befunde als neue Feststellungen buchten (*Freifeld, Jaffé*) und gerade hinsichtlich der Frage nach der Entstehungsweise der Endokarditis den früheren Mitteilungen *Dietrichs* und seiner Mitarbeiter nicht immer Rechnung trugen (*Willer u. a.*).

Wenn ich heute erneut Ausschnitte aus unseren ausgedehnten Untersuchungen über das Verhalten des Endokards unter verschiedenen Umständen mitteile, so veranlassen mich dazu einige in der letzten Zeit erschienene Arbeiten über Fragen, mit denen wir uns selbst ausgiebig beschäftigt haben, ohne daß unsere eigenen Feststellungen immer zutreffend oder erschöpfend oder überhaupt berücksichtigt wurden.

Die Grundlage für unsere oft genug vorgetragene Ansicht, daß die Entstehung der Endokarditis verknüpft ist mit einer Änderung der Resorptionsverhältnisse der Herzinnenhaut, die im Verlaufe einer stärkeren resorptiven Beanspruchung des ganzen Speicher- und Uferzellsystems eintritt, liegt in den Ergebnissen unserer Untersuchungen über das

Verhalten des Endokards bei Vitalfärbung mit saueren Farbstoffen.

Bei derartigen Versuchen an Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen läßt sich zeigen, daß vor allem feindisperse Vitalfarbstoffe innerhalb kürzester Zeit schon bei einer einmaligen Injektion (sowohl bei Einbringung der Farbstoffe in die Blutbahn als auch in eine andere Stelle des Körpers) das Endokardgewebe anfärben und in *subendothelial* gelegenen *Histiocyten* gespeichert werden. Über die feineren Verhältnisse der im Endokard vorkommenden Histiocyten und ihr Verhalten bei Speicherungsprozessen sind inzwischen eingehende, besonders darauf gerichtete Untersuchungen von *Pfuhl* erschienen, deren Ergebnisse mit allen früheren und späteren von uns selbst gemachten Feststellungen im wesentlichen übereinstimmen.

Das eigentliche Klappen- und Endokardendothel beteiligt sich auch nach unseren Feststellungen *nicht* an den eigentlichen körnigen Speichungen, weder bei einer einmaligen Speicherung, noch bei wiederholt fortgesetzten und über längere Zeit hin sich erstreckenden Versuchen. Sein Zustand beeinflußt aber irgendwie die Durchlässigkeit der endokardialen Deckschicht für die in gelöster Form und in feinst verteilter Zustand hindurchtretenden Farbstoffe. Man kann zwar (insbesondere bei der Untersuchung im frischen Präparat) kurze Zeit nach der Ein-

bringung von Trypanblau in die Blutbahn eine leichte Anfärbung des Protoplasmas der Endothelzellen erkennen, ohne daß es aber je zu einer Verdichtung des Farbstoffes zu Körnchen und zu einer Anhäufung in Vakuolen käme. Die Durchlässigkeitsgrenze des normalen Endokardendothels ist derart, daß kolloidale Metallösungen, wie Collargol, Goldpräparate, aber auch Tusche die Endothelschicht nicht passieren können. Dagegen werden feindisperse Stoffe rasch und ausgiebig in das subendotheliale Gewebe hindurchgelassen und hier in histiocytären Elementen, die einen normalen Bestandteil des subendothelialen Endokardgewebes darstellen, in der bekannten Weise granulär gespeichert.

Die subendotheliale Gewebsschicht der Herzinnenwand ist, wie wir schon früher betont haben, für den Ablauf verschiedenartiger Reaktionen von allergrößter Bedeutung. Sie ist (allerdings nicht in Zusammenhang mit der Entstehungsweise der Endokarditis) bereits von früheren Untersuchern, so von *Beitzke*, besonders aber von russischen Forschern (*Tretjakoff*) einer genaueren Untersuchung und Beschreibung unterzogen worden. Es handelt sich um ein außerordentlich lockeres, „schleimiges“ Bindegewebe, das sich mit basischen Anilinfarben sehr stark färbt und ausgesprochen basophil ist. Die Unterscheidung dieses basophilen lockeren Gewebes von der straffen bindegewebigen Grundlage der Klappen- und Sehnenfäden, die aus gewöhnlichen kollagenen Fibrillenbündeln gebaut sind, gelingt, vor allem bei geeigneter Färbung, mühelos. Bei Untersuchungen am frischen, unfixierten Präparat ist in ihm eine homogene Grundsubstanz zu erkennen, in der ganz zarte Fibrillen verlaufen. Es scheint sich um das gleiche, noch sehr wenig differenzierte gallertige Bindegewebe zu handeln, das sich insbesondere im Embryonalleben weit verbreitet im ganzen Körper findet, aber auch im späteren Leben an anderen Stellen des Körpers, z. B. in den subendothelialen Gefäßwandschichten der Aorta und den Gelenkinnenhäuten, wiederzufinden ist. Das Vorkommen dieser Endokardschicht ist nicht auf eine bestimmte Tierart beschränkt, sondern findet sich nach unseren eigenen Beobachtungen ebenso bei Mäusen und Meerschweinchen wie beim Kaninchen, beim Hund und beim Menschen, allerdings mitunter in sehr dünner Schicht.

An den Klappen, besonders am Mitralsegel, bildet sie gar nicht selten knötchenartige Verdickungen, die mitunter schon mit bloßem Auge zu erkennen sind und aus Anhäufungen eines basophilen Gallertgewebes bestehen. Die in die Grundsubstanz eingelagerten Zellen sind kleine, leicht gestreckte Bindegewebszellen mit deutlichem Kern, aber schlecht abgrenzbarem Protoplasmahof, dessen Ausläufer miteinander in Zusammenhang zu stehen scheinen. Außer solchen kleinen, oft ganz unscheinbaren Zellelementen finden sich schon normalerweise größere Zellen mit deutlichem Protoplasma, zahlreichen Ausläufern und Vakuolen, die in allen ihren Eigenschaften Histiocyten entsprechen.

Nach einer einmaligen Injektion eines feindispersen sauren Farbstoffes sind bereits wenige Stunden nach Beginn des Versuches die im lockeren subendothelialen Gewebe vorhandenen Histiocyten mit Farbkörnchen angefüllt, nachdem vorher eine diffuse Durchtränkung besonders der Grundsubstanz mit Farbstoff stattgefunden hat. Die Zellen liegen dabei vielfach parallel zur Endokardoberfläche und an manchen Stellen, besonders beim Kaninchen, außerordentlich dicht unter dem Endothel, gleichgültig ob es sich um das Endokard der Klappen, der Sehnenfäden oder der muskulären Wand handelt. Besonders reichlich haben wir solche Histiocyten gewöhnlich im Bereich der Mündungsstellen der Venulae Thebesii gefunden.

Die feineren Vorgänge der Speicherung, das Verhalten des Protoplasmas und des Kernes interessieren hier nur wenig, zumal die Verhältnisse genau die gleichen sind wie an jeder anderen Örtlichkeit. Wichtiger für uns ist die Feststellung, daß bei lang dauernden Versuchen *nach mehrmaliger Einverleibung von Farbstoffen in den Körper die Zahl der speichernden Histiocyten zweifellos zunimmt*. Wir haben uns nie überzeugen können, daß es sich dabei um eine Einwanderung neuer Histiocyten von anderen Stellen her oder gar aus dem Blut handelt, oder daß eine Umwandlung von Lymphocyten und Monocyten in Frage kommt. Die Vermehrung der speicherfähigen Elemente bei einem stärkeren und lang dauernden Angebot von Speicherstoffen im Endokard ist vielmehr nur verständlich, wenn man eine örtliche Neubildung von Histiocyten an Ort und Stelle in den basophilen subendothelialen Bindegewebschichten aus den hier vorhandenen indifferenten Bindegewebszellen annimmt. Es gelingt mitunter, insbesondere bei den später noch zu besprechenden Versuchen mit Eiweißstoffen, Aktivierungen dieser ruhenden Zellen, kenntlich an Chromatinvermehrung des Kernes, Verdichtung und stärkerer Basophilie des Protoplasmas, nachzuweisen. Auch Mitosen in solchen aktivierten Zellen kommen vor. Derartige Feststellungen haben uns seinerzeit veranlaßt, das subendotheliale lockere, basophile Bindegewebe unter dem Endothel der Herzhinnenhaut als ein „mesenchymales Keimlager“ zu bezeichnen, dessen Zellen indifferente Mesenchymzellen mit weitgehenden Aktivierungs- und Entwicklungsmöglichkeiten sind. Wir halten die Zellen des gallertigen Bindegewebes im Endokard nicht für so hoch differenziert wie Fibrocyten mit ausgesprochen faserbildenden Tendenzen, sondern müssen sie als eine sehr indifferente mesenchymale Zellform betrachten, deren Entwicklungsmöglichkeiten durch die Art der an sie herantretenden Leistungen bestimmt werden.

Wenn *Pfuhl* auf feine Unterschiede in dem Verhalten der endokardialen Histiocyten bei Trypanblau-, Carmin- und Tuschespeicherung hinweist, so können wir seine Angaben bestätigen. Die starke gewebsschädigende Wirkung des Trypanblau wirkt sich am Endokard nicht anders aus als an anderen Stellen und ist jedem, der sich mit Vital-

färbungen befaßt hat, gut bekannt, wobei übrigens die Giftigkeit des Präparates je nach der Herkunft und Konzentration stark wechselt. Die beim Zellerfall in das Gewebe austretenden Farbstoffgranula werden von anderen Histiocyten erneut gespeichert.

Die feineren Verhältnisse der Speicherzellen im subendokardialen Gewebe reihen sich völlig den Verhältnissen ein, die uns von anderen Örtlichkeiten derartiger Uferzellen gut bekannt sind.

Als wir im Rahmen unserer Arbeit über das aktive Mesenchym dazu übergingen, die Versuche mit sauren Farbstoffen durch solche mit

kolloidalen Eiweißkörpern

zu erweitern (wobei wir in erster Linie Pferdeserum, aber auch Casein, Omnadin und andere in der Therapie gebräuchliche Reizkörper benutzen), zogen wir das Verhalten des Endokards sofort in unsere Untersuchungen ein.

Grundsätzlich ist der morphologische Erfolg insbesondere nach wiederholten Einspritzungen von Eiweißkörpern in die Blutbahn, vor allem wenn man nicht zu spät nach der letzten Injektion untersucht, am Endokard immer der gleiche: Die Zahl der nachweisbaren ausgebildeten Histiocyten ist vermehrt, an zahlreichen Stellen kommt es zur Aktivierung, Vermehrung und Anhäufung von basophilen, langgestreckten, aber auch sich abrundenden Zellen, die mitunter kleine, subendotheliale Zellpolster bilden. Zum Teil handelt es sich dabei um typische Histiocyten mit kleinen Vakuolen im Protoplasma und mit deutlichen Fortsätzen. Mitunter ist der Kern pyknotisch. Daneben finden sich aber auch abgerundete Zellformen, teils von deutlichem histiocytärem Typ mit schaumig-wabigem Kernleib, teils von monocytärem Typ mit nur ganz vereinzelt Körnelungen im Protoplasma und chromatinreichem Kern. Die Veränderungen dieser Art sind dabei nicht immer gleichmäßig über das ganze Herz ausgebildet und an Intensität sehr wechselnd. Ich habe sie am parietalen Endokard gewöhnlich leichter und deutlicher gefunden als an den Klappen, besonders reichlich wiederum an den Mündungsstellen der Thebesischen Venen. Bei Serumtieren haben wir nach wiederholten (6—8) Injektionen großer Serumengen in die Blutbahn einige Male gesehen, daß das ganze subendotheliale Gewebe am Parietalendokard eine zusammenhängende Zellinfiltration aufwies, die aus solchen histiocytären und monocytären Elementen bestand. Auch Zellen, die man nach ihren morphologischen Eigentümlichkeiten als Plasmazellen bezeichnen muß, waren daneben vorhanden.

Nach einer einmaligen Injektion von Eiweißkörpern sind die auftretenden Zellaktivierungen im ganzen nur geringfügig. Nach wiederholten Injektionen nehmen sie aber meist starke Ausmaße an, die man dadurch besonders deutlich zur Darstellung bringen kann, daß man

kurz vor dem Tode eine Vitalfärbung mit Carmin oder Trypanblau vornimmt. Vergleicht man dann die Menge der Histiocyten der Eiweißtiere mit einem Normaltier, dann läßt sich der große quantitative Unterschied in der Histiocytenzahl deutlich zeigen. Aber es muß ausdrücklich betont werden, daß bei mit Eiweiß wiederholt behandelten Tieren neben Histiocyten auch monocytäre Zellformen unter Umständen von plasma-cellulärem Charakter auftreten. Neben gut erhaltenen Zellformen sieht man oft auch degenerativ veränderte Zellen und Zellerfallsprodukte. Auch das Auftreten eines braunen Pigmentes, wie es von *Pfuhl* erwähnt wird, können wir für solche Fälle bestätigen.

Für die Entstehung der verschiedenen Zelltypen kommt unseres Erachtens nur das ortsständige subendotheliale schleimige, indifferente Bindegewebe in Frage, dessen ruhende Zellen größtenteils durch Aktivierung und mitotische Teilung neue Zellelemente hervorbringen. Die über den histiocytären Zellproliferationen gelegenen Endothelien erscheinen dabei öfters etwas geschwellt und aufgelockert, mitunter auch ganz leicht abgehoben. An den nichtzelligen Anteilen des subendothelialen Bindegewebes haben wir bei wiederholten Seruminjektionen unmittelbar im Anschluß an die letzte Einspritzung stärkere Auflockerungen und Verquellungen der Grundsubstanz (mitunter schon makroskopisch als glasige Verdickungen feststellbar) nachweisen können.

Dem Wesen nach die gleichen Veränderungen am Endokard lassen sich auch mit abgetöteten

Bakterien und durch Behandlung mit Vaccinen

erzeugen. Insbesondere solche Tiere, die zu wiederholtem Male mit abgetöteten Bakterien (die Art spielt dabei keine besondere Rolle) behandelt waren, zeigten mehr oder minder ausgedehnte Zellaktivierungen und Auflockerungen im basophilen Bindegewebe unter dem Endothel des Endokards. Degenerative Zellveränderungen sind dabei öfters anzutreffen. Aber man hat den Eindruck, daß der Zellerfall selbst wieder erneute Proliferationen ortsständiger histiocytärer Elemente hervorruft, die mit der Aufsaugung der zugrunde gehenden Gewebsbestandteile im Zusammenhang stehen dürften.

Bei den Vaccinietieren sind die Endothelschwellungen über dem veränderten endokardialen Bindegewebe meist sehr deutlich. Einige wenige Male haben wir dabei auch gesehen, daß auf und zwischen dem Endothel jene eigentümlichen homogenen Schlieren zur Entwicklung gekommen waren, die *Dietrich* und *Schröder* in ihren Versuchen über die Anfänge der Thrombose an Venen genauer beschreiben.

Die erwähnten Reaktionen des Endokards bei wiederholter Vitalfärbung und nach mehrfacher Einverleibung von Eiweißkörpern und abgetöteten Bakterien stehen morphologisch und wohl auch ihrem Wesen nach in engster Beziehung zu bestimmten Veränderungen, die man am

Endokard bei Allgemeininfektionen des Menschen

auffinden kann. Freilich sind die im Experiment zu erzeugenden Veränderungen meist viel geringfügiger als man sie bei bestimmten menschlichen und tierischen Erkrankungen zur Entwicklung kommen sieht, und es gehört schon etwas Erfahrung dazu, um sich überhaupt ein Urteil über die erwähnten Abänderungen des Zellbestandes im subendokardialen Gewebe zu erlauben. Beim menschlichen *Scharlach* sind sie aber in einer solchen Großartigkeit entwickelt, daß sie hier mühelos aufzufinden sind.

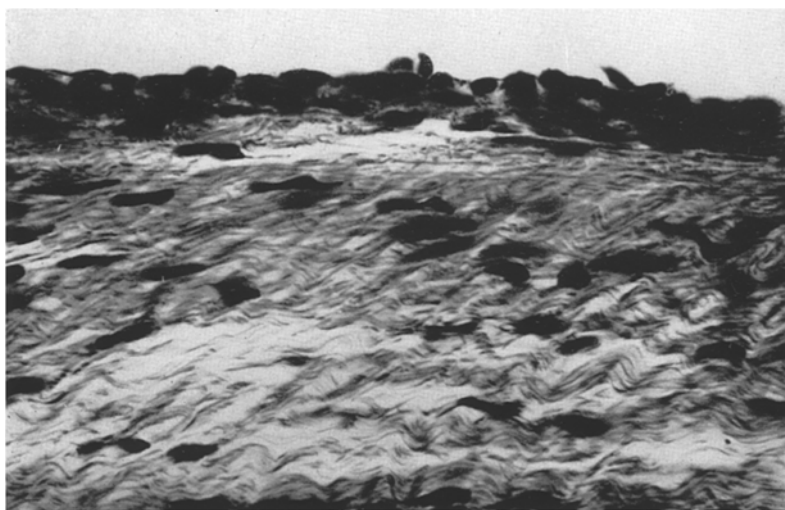


Abb. 1. Beginnende Aktivierung des subendothelialen Endokardgewebes bei Scharlachsepsis.

Ich habe auf der Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft in München 1932 und bereits früher auf der Tagung südwestdeutscher Pathologen in Köln 1925 diese nur wenig bekannten Endokardreaktionen unter Vorweisung der Originalpräparate und von Lichtbildern demonstriert. Außer *Fahr*, der sie vor mir in seiner ersten Mitteilung als Endothelproliferationen und erst später in seiner zweiten Arbeit als subendotheliale Zellwucherungen beschrieben hat, hat anscheinend niemand den interessanten und wie ich glauben möchte für die Entstehungsgeschichte der Endokarditis wichtigen Veränderungen seine Aufmerksamkeit geschenkt.

Man kann nach meinen Erfahrungen an einem Material von fast 60 Scharlachfällen die fraglichen Veränderungen so gut wie ausnahmslos am Herzen finden, sofern man sich nur die Mühe macht, eingehend zu untersuchen. Denn die gleich zu beschreibenden Befunde sind weniger häufig an den Klappen selbst als am parietalen Endokard zu erheben,

und auch hier weniger an den glatten Seitenwänden als an den Sehnenfäden, den Trabekeln und besonders häufig an den Mündungsstellen der kleinen Endokardvenen.

Wir haben zwar Fälle gesehen, wo die in Rede stehenden Zellpolster unter dem Endothel des *ganzen* Herzens rechts und links sich ausbreiteten, ohne daß makroskopisch irgend etwas Besonderes zu erkennen gewesen wäre. Aber zumeist sind die Veränderungen ausgesprochen herdförmig entwickelt, indem sie bald flache Polster bilden, bald mehr als

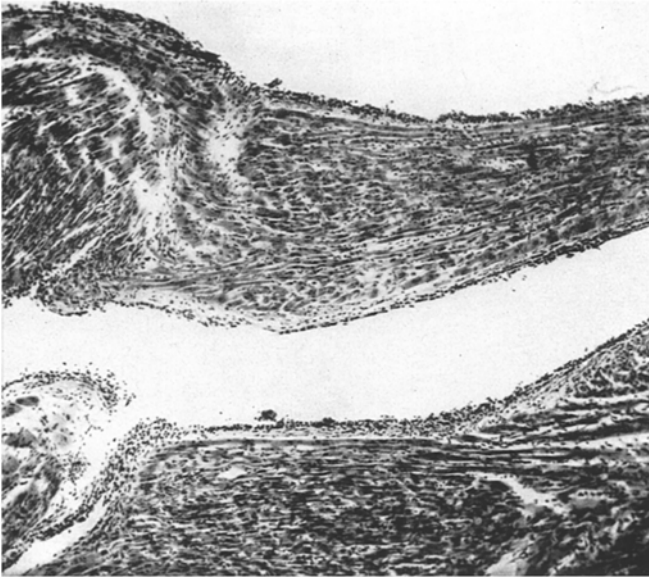


Abb. 2. Diffuse Ausbreitung endokardialer Zellpolster bei Scharlach.

knopfförmige Infiltrate leicht vorspringen. Die leichtesten Veränderungen bestehen darin, daß in dem stark aufgelockerten und ödematösen subendothelialen Gewebe in den äußersten dicht unter dem Endothel gelegenen Schichten Zellanhäufungen zu beobachten sind (Abb. 1, 2). Es handelt sich dabei nicht nur um runde, deutlich abgrenzbare Elemente, sondern mitunter um längsgestreckte, parallel zur Oberfläche verlaufende Zellen, besser noch um dichte Zellkerne, um die herum eine unscharfe Protoplasmaverdichtung darstellbar ist. Das Protoplasma ist dabei oft ausgesprochen basophil, manchmal ganz fein vacuolär. Wenn die Zellen aber abgerundet sind, erscheint es meist gleichmäßig. Gar nicht so selten sind Mitosen innerhalb des zellreicher werdenden subendothelialen Gewebes zu erkennen. In ausgebildeteren Fällen ist das lockere Bindegewebe unter dem Endothel von zwei- bis drei-, mitunter auch mehrreihigen Zellschichten durchsetzt, die größtenteils aus

abgerundeten, leicht basophilen Zellen bestehen (Abb. 3). Oft ist es aber sehr schwer zu entscheiden, ob nicht die Zellelemente doch noch im geweblichen Verband liegen. Diese Zellwucherungen, die durchweg aus oxydasenegativen Zellen bestehen, halten sich eng an die subendothelialen lockeren Bindegewebsschichten und gehen am Klappen-
gewebe und an den Sehnenfäden außerordentlich selten bis an den sehnigen Teil heran. Das Endothel überzieht zumeist als ein deutlicher Zellbelag die vielfach zusammenhängenden Zellwucherungen. Oft ist aber die Endotheldecke auffallend gequollen, und fast in der Hälfte

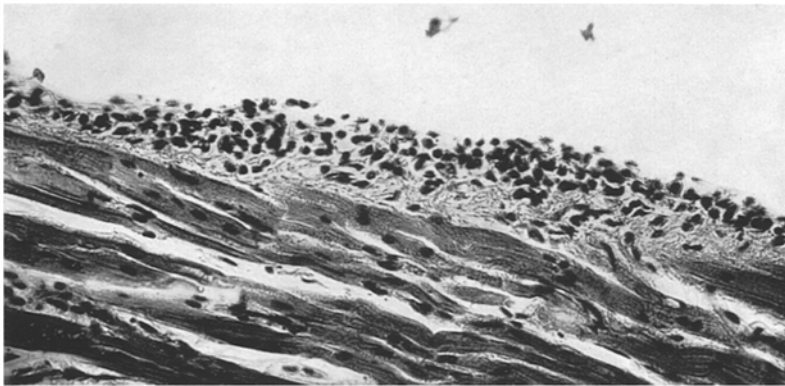


Abb. 3. Subendotheliales Zellinfiltrat mit starker Auflockerung der Grundsubstanz und Abrundung der Zellen.

der Fälle sind kleine Endotheldefekte vom Umfang von 2—3 Zellen vorhanden, die dadurch besonders auffallen, daß an ihrer Stelle eine mit Eosin oder Anilinfarbstoffen stark färbbare homogene, schleierartige Substanz sich abgeschieden hat (Abb. 4, 5). Auch hierbei handelt es sich um ganz genau die gleichen Bildungen die von *Dietrich* und *Schröder* experimentell an Gefäßwänden bei ihren Thromboseversuchen erzeugt wurden. In vielen Fällen kommt es dadurch zur Entwicklung von knopfförmigen Vorsprüngen in die Herzlichtung, wobei die Kuppe des Knopfes aus einer homogenen, in die obersten Zellagen eingelassenen Abscheidung besteht, die mitunter vom Endothel überzogen ist. Wir haben uns an zahlreichen Präparaten bei menschlichen Erkrankungen und im Experiment bei Tieren überzeugt, daß solche Endothelüberkleidungen bereits einen Organisationsvorgang bedeuten bzw. einleiten. Die frischen Fibrinausscheidungen finden sich nur an solchen Stellen, an denen das Endothel aufgelockert und im Zerfall begriffen ist. Nicht zu verwechseln sind solche kleinste organisierte Fibrinwärzchen mit Vorbuckelungen des aufgequollenen ödematösen subendothelialen Gewebes, wie man sie besonders häufig beim Gelenkrheumatismus und der Sepsis lenta sieht.

Wenn man derartige umschriebene Endothelnekrosen mit sekundären Abscheidungen der fibrinartigen Substanz bereits als *Anfänge der*

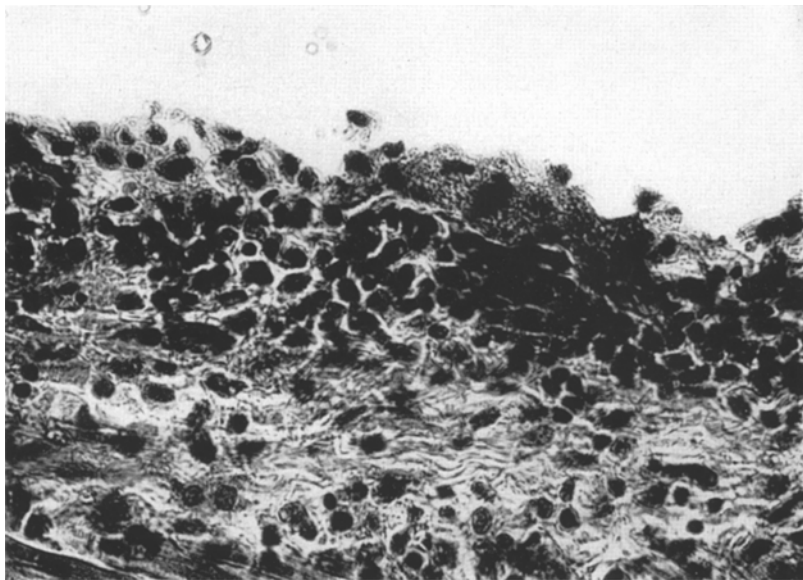


Abb. 4. Scharlachsepsis. Starke endokardiale Zellproliferation mit Auflösung der Grundsubstanz und Bildung von Fibrinschleiern.

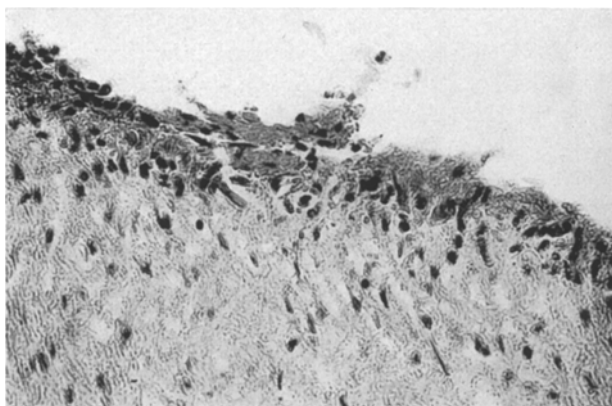


Abb. 5. Allgemeininfektion mit *Streptococcus mucosus*. Subendotheliale Gewebsaktivierung, Nekrose der Deckzellschicht, beginnende fibrinoide Abscheidung.

Endokarditis bezeichnen will, so ist bei der Scharlachinfektion in etwa 50% der Fälle eine solche Endokarditis vorhanden. Zu fortschreitenden und makroskopisch erkennbaren Prozessen kommt es aber beim

Scharlach nur außerordentlich selten; zu allermeist werden die „Fibrin“-wärzchen sehr rasch von Endothel überkleidet und organisiert (Abb. 6, 7). Dabei beteiligen sich die subendothelialen Zellen des lockeren Bindegewebes an dem eigentlichen Organisationsvorgang in der Weise, daß

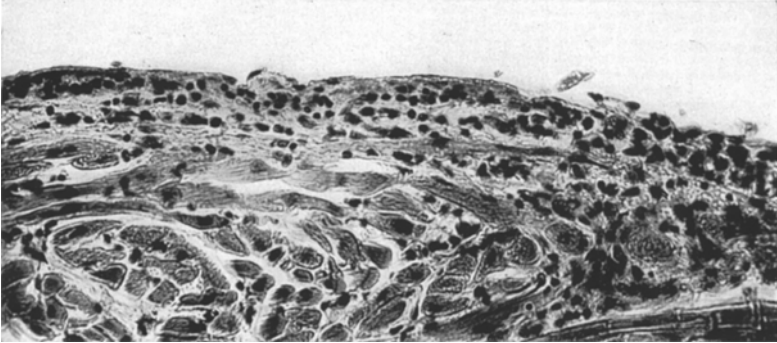


Abb. 6. Endokardiale Zellproliferationen und Fibrinabscheidungen, die vom Endothel wieder überzogen sind. (Scharlach.)

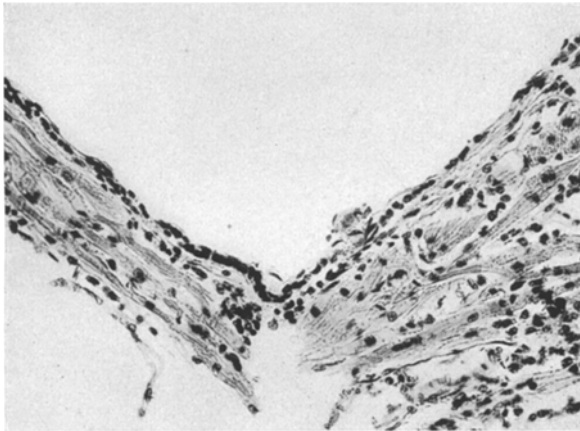


Abb. 7. Kleine, von Epithel überzogene Fibrinwarze neben subendothelialen Zellaktivierungen. (Scharlach.)

sie sich aufrichten, protoplasmareich werden und in die Fibrinabscheidungen hineinwachsen.

Daß sich beim Scharlach entsprechende Veränderungen nicht nur an der Innenhaut des Herzens, sondern auch in verschiedenen anderen Gefäßgebieten, besonders auch in den Venen und an Venenklappen finden, sei nur nebenbei bemerkt.

Der Scharlach ist nach unseren Erfahrungen diejenige Erkrankung des Menschen, bei der derartige Endokardreaktionen am häufigsten sind.

Aber, wenn man nur sucht, findet man genau die gleichen oder sehr ähnliche Veränderungen auch bei verschiedenartigen *anderen Allgemeininfektionen*. Ziemlich regelmäßig scheinen sie bei der Meningitis epidemica vorzukommen. Auch bei der Staphylokokkensepsis sind sie nicht selten. Bei der akut verlaufenden Streptokokkensepsis hypergischer Reaktion, z. B. im Wochenbett, haben wir sie dagegen nicht gesehen. In großartiger Ausbildung sahen wir sie in 2 Fällen von subakuter Gonokokkensepsis, die mit Entwicklung einer ulcerösen Endokarditis an den *Pulmonalklappen* einhergegangen waren. Außer den schweren Zerstörungen der Pulmonalklappen ließen sich bei einer genauen Durchuntersuchung des Herzens am parietalen Wandendokard zahlreiche subendotheliale

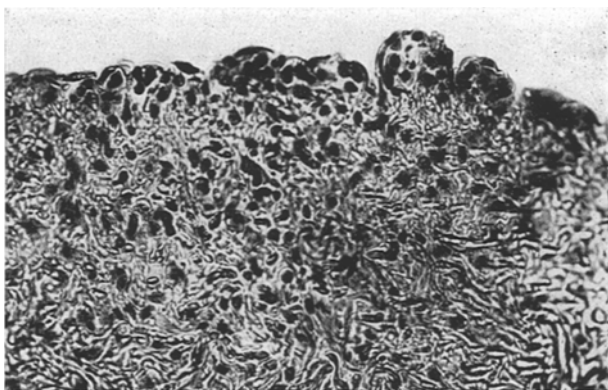


Abb. 8. Knötchenförmige Endokardproliferationen im rechten Vorhof bei Scharlach.

Zellpolster (Abb. 10), vielfach mit degenerativen Epithelveränderungen darüber zur Darstellung bringen. In großartiger Weise waren sie bei einer Allgemeininfektion mit *Streptococcus mucosus* nach Otitis media und Sinusthrombosen vorhanden. Hier entsprachen die Endokardveränderungen zum Teil schon weitgehend den Bildern, die *Dietrich* in seinem bekannten Fall von Thrombophlebopathie mit frischer Endokarditis beschrieben hat. Auch bei Spontaninfektionen weißer Mäuse mit *Paratyphus* haben wir wiederholt im Endokard ausgedehnte Zellproliferationen festgestellt, die den bei dieser Erkrankung vorkommenden myeloiden Zellneubildungen an verschiedenen anderen Stellen des Körpers entsprechen. Bei unseren neuerlichen Untersuchungen haben wir weiter in einer Reihe von Fällen chronischer Glomerulonephritis mit Urämie derartige Endokardreaktionen gesehen. (Vgl. dazu die Arbeit von *Willer* über toxische Endokarditis.)

Wieweit unsere Befunde früheren Beobachtungen von *Czirer* und *Baldassari* entsprechen, läßt sich nicht genau beurteilen. Auf jeden Fall müssen wir feststellen, daß insbesondere beim Scharlach, aber auch

bei anderen septischen Allgemeininfektionen öfters als man vermuten könnte, bei mikroskopischer Untersuchung des Klappen- und Wandendokards subendotheliale Zellwucherungen aus histioeytären und monocytären Elementen in der sich stark auflockernden basophilen Bindegewebsschicht des Endokards zur Entwicklung kommen, über denen mitunter das Endothel zugrunde geht, wodurch die Möglichkeiten für die Bildung eines Abscheidungsthrombus geschaffen werden. Unsere bis in die letzte Zeit hin fortgesetzten Untersuchungen geben uns Grund die Ansicht zu vertreten, daß die Neubildung der subendothelialen Zellen an Ort und Stelle aus einem mesenchymalen Keimlager, dem gallertigen, indifferenten Bindegewebe unter dem Einfluß von gesteigerten resorptiven Beanspruchungen hervorgeht.

Daß es sich bei diesen Vorgängen nicht um eine direkte Bakterienwirkung handelt, geht nicht nur daraus hervor, daß es uns mit färbereichen Methoden nie gelungen ist, Bakterien irgendwelcher Art zur Darstellung zu bringen, sondern auch aus dem Befund ganz entsprechender Veränderungen bei chronischer Nephritis, Urämie und bei Trichinose, wo wir *Dietrich* aus der Stuttgarter Trichinoseepidemie sehr eindrucksvolle Präparate ganz der gleichen Endokardveränderungen verdanken.

Für die Bedeutung der subendothelialen lockeren Bindegewebsschichten ein als Resorptionsleistungen zugängiges mesenchymales Keimlager sprechen auch unsere

Befunde bei Leukämie am Endokard.

Eine Beteiligung des Herzens an leukämischen Veränderungen gehört, wenn man sich auf das Schrifttum verläßt, zu den allergrößten Seltenheiten. In einem zusammenfassenden Bericht von *Kirch* finden sich eigentlich nur 3 Fälle, wo makroskopisch eine Mitbeteiligung des Herzens bei Leukämien festgestellt wurde. Dabei möchte ich hier jene Fälle nicht mitberücksichtigt wissen wollen, wo es sich um geschwulstmäßige Erkrankungen des hämatopoetischen Systems handelt, bei denen zum mindesten nach eigenen Erfahrungen eine Beteiligung des Herzens insbesondere der großen, in den Vorhof einmündenden Venen gar nicht so selten ist. Wenn ich auch für diese Fälle eine autochthone Entstehung der geschwulstmäßig wachsenden Blutzellen das Wort rede, so läßt sich das doch hier viel schwerer beweisen als für solche leukämische Erkrankungen, bei denen geschwulstartige Wucherungen weder makroskopisch noch mikroskopisch vorhanden sind. Ich verfüge aus dem Material der letzten 4 Jahre über 3 Fälle, bei denen es uns gelungen ist, in den subendothelialen Bindegewebslagen des Herzens Blutbildungsherde nachzuweisen. Unsere Aufmerksamkeit für diese Frage wurde geweckt durch einen noch in Köln von mir sezierten und auf meine Veranlassung von *Gatzweiler* als Dissertation bearbeiteten Fall einer chronischen myeloischen Leukämie, mit klassischen Organveränderungen, aber mit

dem auffallenden Befund großer, keilförmiger Milznekrosen und ungewöhnlicher parietaler Thrombenbildungen an den verschiedensten Stellen des Herzens, sowohl des Wand- wie des Klappenendokards. Eine eingehende mikroskopische Untersuchung des Herzens deckte ausgedehnte myeloide Zellwucherungen in den subendothelialen Endokardschichten auf. Überall dort, wo die sehr lebhaften Zellproliferationen zu Endothelschädigungen geführt hatten, war es zur Entwicklung von großen wandständigen Thromben gekommen, die von der Basis aus durch hereinsprossende Blut- und Bindegewebszellen organisiert waren. Beweisend für eine örtliche Entstehung der sehr ausgedehnten myeloiden Zellproliferationen erscheinen uns solche Stellen, die wir in verschiedenen Teilen des Herzens gefunden haben, wo unter einem unversehrten Endothelbelag kleine herdförmige Ansammlungen blutbildender Zellen nachzuweisen waren, ohne daß ein Zusammenhang dieser Zellwucherungen mit der Blutbahn festzustellen war. Bei dem in Rede stehenden Fall haben wir entsprechende Blutbildungsherde auch im subendothelialen Gewebe der Milzvenen gefunden, wo sie übrigens häufiger vorzukommen scheinen.

Diese selten großartige, schon mit bloßem Auge erkennbare Mitbeteiligung des Endokards bei einer chronischen myeloischen Leukämie gab uns Veranlassung, in Zukunft dem Verhalten des Endokards bei dieser Erkrankung besondere Aufmerksamkeit zu schenken. In weiteren 3 Fällen haben wir, darunter einmal bereits mit bloßem Auge, subendotheliale Blutbildungsherde in ziemlich großer Ausdehnung gefunden. Weshalb die Veränderungen in den Vorhofswänden am ausgesprochensten sind, entzieht sich bisher unserer Kenntnis. Aber auch für den Scharlach und den Gelenkrheumatismus haben wir gerade in den Vorhöfen einige Male besonders deutliche und schwere Veränderungen nachweisen können. Bei den 3 Fällen von Leukämie handelt es sich einmal um eine typisch lymphatische Leukämie; zweimal um myeloische Leukämien, von denen eine als Chloroleukämie zu bezeichnen war. In diesem Falle waren die endokardialen Blutbildungsherde bereits mit bloßem Auge als zart grünlich-graue Flecken zu erkennen. Gerade für diesen Fall ließen sich nicht die geringsten Anhaltspunkte dafür beibringen, daß die endokardialen Zellwucherungen durch Kolonisationen von aus dem Blute stammenden Zellformen herrühren.

Wichtige Aufschlüsse über die Bedeutung des subendokardialen Gewebes für die Entstehung der makroskopisch erkennbaren Endokarditis ergibt die Untersuchung der Herzinnenhaut in Fällen von

Sepsis lenta und beim Gelenkrheumatismus

abseits der eigentlichen Klappenveränderungen. Man ist überrascht, wie häufig man dabei, vor allem an den Papillarmuskeln und an der Mündung der Thebesischen Venen, aber auch am Endokard des

Vorhofes und der Ausflußbahn der Aorta, kleinste und wohl frischeste „endokarditische“ Prozesse zur Darstellung bringen kann. Sie zeichnen sich dadurch aus, daß innerhalb des herdförmig gequollenen und

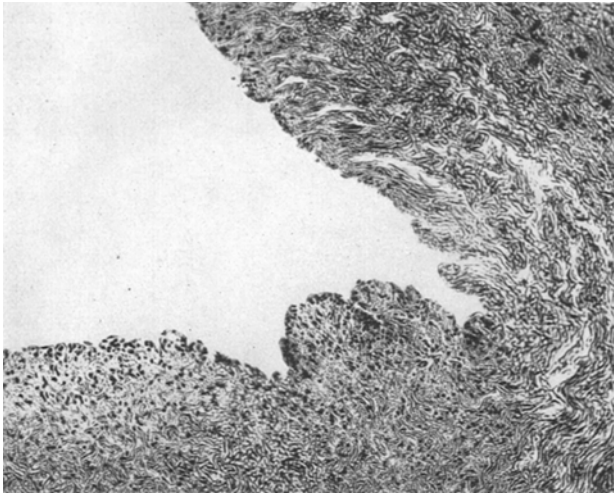


Abb. 9. Knötchenförmige Endokardproliferationen bei chronischer Streptokokkensepsis.

stark aufgelockerten subendothelialen Bindegewebes Anhäufungen von bindegewebigen histiocytären und monocytären Zellformen vorhanden

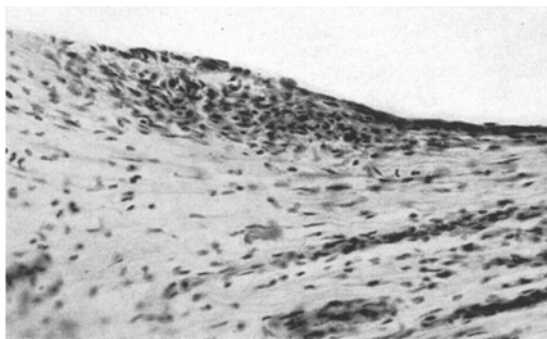


Abb. 10. Frischer endokarditischer Herd bei Gonokokkensepsis.

sind, über denen das Endothel fehlt und vielfach durch eine rauchschwadenartige Fibrinabscheidung ersetzt ist (Abb. 9). Auch die Grundsubstanz zwischen den Zellen wird fibrinoid. Im Grunde genommen handelt es sich um genau die gleichen Veränderungen, die man beim Scharlach und anderen Allgemeininfektionen zu sehen

bekommt. Nur nimmt die Entwicklung der Veränderungen hier einen anderen Verlauf. Während beim Scharlach so gut wie regelmäßig ein entstehender Endotheldefekt zur Heilung gelangt, wird bei der Sepsis lenta durch die nicht restlose Vernichtung der sich an dem Endotheldefekt ansetzenden Keime und die stärkere Giftwirkung seine Heilung

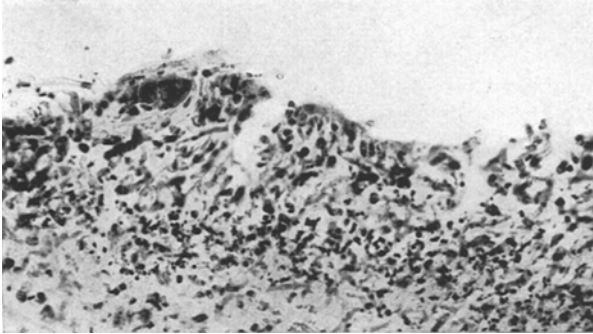


Abb. 11. Ganz frische Nekrosen und Fibrineinlagerungen in einem subendothelialen Zellherd bei Sepsis lenta viridans.

nicht nur verhindert, sondern die Gewebse Nekrose durch die peptolytischen Wirkungen der Bakterien vergrößert. Durch zellige Abscheidung aus dem Blute kommt es zur Entwicklung parietaler Thromben auf

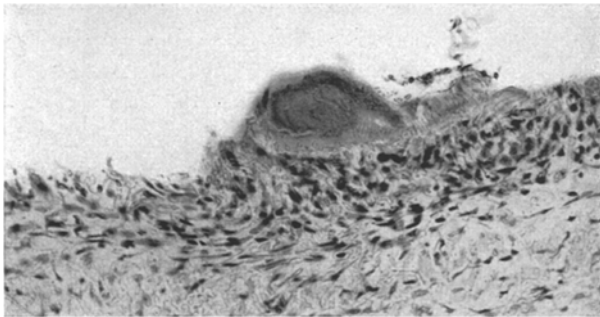


Abb. 12. Ganz frische Fibrinabscheidungen auf einem Endotheldefekt über subendothelialen Zellproliferationen bei Sepsis lenta.

der Grundlage der fibrinoiden Gewebse Nekrose, deren weiteres Schicksal von der Wechselwirkung zwischen den vorhandenen Keimen und den Organisationsvorgängen, die vom subendothelialen Bindegewebe ausgehen, abhängig ist. Die Befunde, welche *R. H. Jaffé* vor kurzem beschrieben hat, entsprechen völlig unseren Erfahrungen. Daß wir aber bereits früher die allerersten Anfänge dieser Endokardreaktionen ausführlich beschrieben und gewürdigt haben, hat *R. H. Jaffé* wohl übersehen.

Auch die Untersuchungen von *Holsti* aus dem Jahre 1928, in denen als früheste und unscheinbarste oberflächliche Klappenveränderungen Endotheldefekte mit Ansammlung von Zellen bindegewebiger Herkunft in der subendothelialen Schicht beschrieben werden, ebenso wie die Ergebnisse experimenteller Untersuchungen von *Koch* und *Semsroth*, entsprechen völlig den von uns bereits früher mitgeteilten Befunden über die Anfänge der Klappenentzündung bei Mensch und Tier. *Die ersten Anfangsstadien für die Endokarditis sind auch bei der Sepsis lenta nicht im Endothel selbst, sondern im subendothelialen Bindegewebe zu suchen*, und zwar in Befunden, die sich in der Richtung der auch



Abb. 13. Frische endokarditische Warze bei Sepsis lenta, durch Zerfall eines endokardialen Infiltrates entstehend.

sonst bei Allgemeininfektionen vorkommenden Veränderungen bewegen. Wir finden als früheste Veränderungen starke, zumeist herdförmige Aufquellungen des ödematös sich auflockernden subendothelialen Bindegewebes mit Aktivierung und Vermehrung der ortsständigen Mesenchymzellen, die zu großen, vielfach sich abrundenden und protoplasmareichen, schließlich aus der Grundsubstanz sich herauslösenden Elementen umgewandelt werden. Unter gleichzeitiger Gerinnung der Gewebsflüssigkeit kommt es bei vorgeschrittenen Veränderungen zum Zelluntergang, der in den obersten Schichten beginnt, auch das Endothel in Mitleidenschaft zieht und sich auf die tieferen Schichten ausbreitet (Abb. 11, 12, 13). Dann sind auch Bakterienrasen auf den oberflächlichen Fibrinschleiern zumeist färberisch darstellbar. Ist es einmal zur Entwicklung eines Endotheldefektes gekommen und haben Bakterien Ansiedlungsmöglichkeiten gefunden, dann ist das weitere Schicksal der Veränderungen leicht ableitbar.

Das gilt nicht nur für die Sepsis lenta, sondern in entsprechender Weise auch für den Gelenkrheumatismus. Vor der Entwicklung der eigentlichen endokarditischen Wärrchen kommt es hier nach unseren

Feststellungen zu jenen eigentümlichen Verquellungen und Nekrosen des subendothelialen Bindegewebes, die für diese hyperergische Erkrankungsform charakteristisch sind. Auch subendotheliale histiocytäre Zellproliferationen, zum Teil ganz vom Bau *Aschoffscher* Knötchen und vielfach in engster räumlicher Beziehung zu solchen Gewebsverquellungen kommen oft genug beim akuten Gelenkrheumatismus im Endokard vor. Auch bei den keineswegs seltenen Fällen von herdförmiger nekrotisierender Gefäßerkrankung, die heute noch mit dem Sammelnamen der Periarteriitis nodosa bezeichnet werden und von uns zuerst als Ausdruck einer hyperergischen Gewebsreaktion bei Allgemeininfektionen aufgefaßt wurden, leiten entsprechende Veränderungen mit Verquellung des subendothelialen Gewebes die Entwicklung der bei

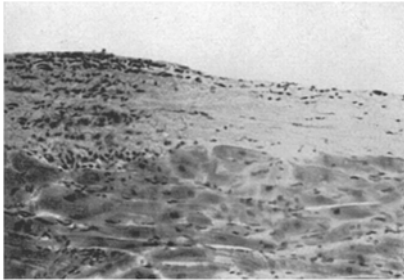


Abb. 14. Rheumatisches Infiltrat im Endokard.

dieser Erkrankung nicht seltenen Endokarditis ein. Sobald eben im Verlaufe der am subendokardialen Gewebe sich einstellenden Reaktionen das Endothel in Mitleidenschaft gezogen wird, sei es, daß durch die Aufquellung des Gewebes seine Durchlässigkeit sich ändert oder es unter Entwicklung von fibrinoiden Abscheidungen zerstört wird, sobald es zu regressiven Veränderungen und zur Fibringerinnung kommt, ist die Möglich-

keit für die Entwicklung von thrombotischen Abscheidungen und Bakterienansiedlungen gegeben, deren weiteres Schicksal zur Ausbildung der bekannten makroskopischen und mikroskopischen Bilder der ulcerös-nekrotisierenden oder proliferierend-polypösen Endokarditis (je nach dem Erfolg der Wechselwirkungen von Bakterien und infiziertem Organismus) führt.

Ob die Neigung der subendothelialen Zellen sich mit ihrer Längsachse senkrecht zur Oberfläche zu stellen und zur Bildung von Zellpallisaden zu führen, eine spezifische Frühreaktion des Gelenkrheumatismus als Ausdruck eines hyperergischen Zustandes ist (*Leary*), erscheint mir außerordentlich zweifelhaft. Wir haben genau die gleichen Veränderungen nicht nur beim Scharlach, sondern auch bei der Endokarditis lenta und bei der Gonokokkenendokarditis gefunden, und zwar auch an Stellen, die abseits der Klappen am Wandendokard gelegen sind.

Im Grunde sind also nach unseren Untersuchungen die Veränderungen am Beginn der Endokarditis stets die gleichen. Sie spielen sich nicht am Endothel, sondern dem resorptiv beanspruchten mesenchymalen Bindegewebe des Endokards ab. Erst durch die Weiterentwicklung, die unter dem Einfluß wechselnder Reaktionslagen erfolgt und bald zu einer

Selbstreinigung des Gewebes von sich ansiedelnden Keimen bald zu Gewebsstörungen durch Bakterien führt, wird die Entstehung verschiedener Formenkreise produktiver, nekrotisierender und vernarbender Art bestimmt. Die Veränderungen an der Oberfläche sind sekundär und bestehen zum größten Teil aus der Bildung eines gerinnenden Exsudates, das bei der Schädigung der Endothelschicht zur Entwicklung kommt. Es liegt in der besonderen Natur des allergischen Zustandes beim Gelenkrheumatismus, wenn hier in der Regel ein Zerfall des Knötchens und eine Ansiedlung und Weiterentwicklung der Erreger nicht eintritt, sondern eine baldige bindegewebige Organisation die Bildung einer Narbe einleitet.

Eine Frage bedarf noch dringend der Aufklärung, weshalb bei der weiten Verbreitung der subendothelialen Reaktionen im ganzen Herzen die Entwicklung eines zur Endokarditis führenden fortschreitenden Prozesses den Schließungsrand der Klappen in so auffallender Weise bevorzugt. Hier werden wohl in allererster Linie mechanische Gesichtspunkte zu berücksichtigen sein.

Die Erkenntnis, daß den eigentlichen endokarditischen Klappenveränderungen Reaktionen im subendothelialen Endokardgewebe vorausgehen, die auf eine verstärkte resorptive Beanspruchung des hier vorhandenen Bindegewebes zu beziehen sind, war uns wegweisend bei unseren

Versuchen zur Erzeugung einer fortschreitenden Klappenendokarditis am Tier.

Daß es uns tatsächlich in zielbewußten Versuchen gelungen ist, durch spezifische und unspezifische Vorbehandlung und eine anschließende Infektion mit virulenten Keimen *gesetzmäßig* eine echte Endokarditis zu erzeugen, hat *Dietrich* zu wiederholten Malen ausführlich dargetan.

Daß die gewählte Versuchsanordnung und wohl auch die damit verknüpften Vorstellungen richtig waren, bestätigen auch die Ergebnisse anderer Untersucher. So ist es *Silberberg* gelungen, nach ausgiebiger Vitalspeicherung mit Carmin durch eine einmalige Injektion mit Staphylokokken eine Endokarditis zu erzeugen. Diese Feststellung entspricht ganz unseren eigenen früheren Ergebnissen. Auch die 1928 mitgeteilten Untersuchungsergebnisse von *Freifeld* über Vaccination und Endokarditis gliedern sich zwanglos in unsere früheren Untersuchungsreihen ein und bestätigen weitgehend unsere eigenen Befunde.

Wenn *Dietrich* früher geschrieben hat, daß die Endokarditis bei bestehender Allgemeininfektion auf einem bestimmten erworbenen Reaktionszustand des Endokards beruht, durch den kreisende Erreger zum Haften gebracht werden, und an einer anderen Stelle darauf hinweist, daß die vorbereitenden Reaktionen für die Entstehung der Endokarditis noch nicht ganz durchsichtig sind, so möchte ich heute auf

Grund jahrelanger und bis in die neueste Zeit fortgesetzter Untersuchungen ergänzend hinzufügen, daß *die Grundlagen für die Entstehung thromboendokarditischer Prozesse in den Reaktionen des indifferenten mesenchymalen Gewebes in den subendothelialen Endokardschichten zu suchen sind.* Sie sind im Modellversuch durch Farbstoffspeicherungen, durch Behandlung mit verschiedenen eiweißhaltigen Reizkörpern und avirulenten Bakterien zu erzeugen und in ihren Anfängen bei verschiedenartigen menschlichen und tierischen Allgemeininfektionen aufgedeckt. Der Entstehung von Endothelveränderungen mit folgender Abscheidung fibrinartiger und corpusculärer Blutelemente geht eine Beanspruchung des aktiven Mesenchyms in den subendothelialen Endokardschichten voraus.

Für die Gewährung einer Forschungsbeihilfe sei der *Johann Hampson-Stiftung* an der Universität Köln auch an dieser Stelle gedankt.

Schrifttum.

Dietrich, A.: Verh. 37. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1925. — Versuche über Herzklappenentzündung. Z. exper. Med. 50 (1926). — Endokarditis und Allgemeininfektion. Münch. med. Wschr. 1928, Nr 31. — Experimentelle Endokarditis. Klin. Wschr. 1930, Nr 21, 105. — *Freifeld:* Vaccination und Endokarditis. Klin. Wschr. 1928. — *Holsti:* Arb. path. Inst. Helsingfors 5 (1928). — *Jaffé, R. H.:* Herzklappenveränderungen bei der Endocarditis lenta. Virchows Arch. 287 (1932). *Koch u. Semsroth:* Arch. of Path. 8 (1929); 10 (1930). — *Pfuhl:* Die Histiocyten der Herzklappen, ihre Form und ihr Verhalten gegen Vitalfarbstoffe und verschiedene Reizstoffe. Z. mikrosk.-anat. Forsch. 17 (1929). — Die Histiocyten der Herzklappen, 2. Mitt. Z. mikrosk.-anat. Forsch. 24 (1931). — *Siegmund:* Über einige Reaktionen der Gefäßwände und des Endokards. Verh. dtsh. path. Ges. 1925. — Die pathologische Anatomie der chronischen Streptokokkensepsis. Münch. med. Wschr. 1925. — Reticuloendothel und aktives Mesenchym. Beih. Med. Klin. 1927. — Veränderungen des Herzens und der Gefäßwände bei septischem Scharlach. Verh. dtsh. path. Ges. 1931. — *Silberberg:* Das Verhalten des aleukocytären und vital gespeicherten Körpers gegenüber der septischen Allgemeininfektion. Virchows Arch. 267 (1928). — *Tretjakoff:* Das basophile Gallertgewebe. Z. mikrosk.-anat. Forsch. 12 (1927). — *Willer:* Toxische Endokarditis. Zbl. Path. 56 (1932).