

(Aus dem Tuberkulose-Laboratorium des Pathologisch-anatomischen Institutes  
der Universität Wien [Vorstand: Prof. R. Maresch].)

## Über Züchtungsergebnisse alkoholsäurefester Stäbchen aus der Leiche bei „rheumatischen“ Herzerkrankungen.

Von

C. Coronini und H. Popper.

Unter Mithilfe von Richard Neugebauer und Walter Piringer.

(Eingegangen am 19. Oktober 1935.)

Obwohl seit geraumer Zeit die Symptome der rheumatischen Erkrankungen den Ärzten durchaus geläufig sind, war das Wesen des Rheumatismus, war der rheumatische Krankheitsbegriff noch bis in die allerjüngste Zeit völlig umstritten. Erst seit der Beschreibung des rheumatischen Knötchens durch *Aschoff* gelang es, die hierher gehörenden Krankheitsbilder näher zu umgrenzen. Heute rechnet man zum rheumatischen Formenkreis die einleitende Angina, die Gelenk- und Herzklappenentzündung; ferner die Chorea minor, die Purpura Werlhofii und das Erythema multiforme. Einen weiteren Fortschritt verdanken wir den experimentellen und insbesondere den gründlichen histologischen Untersuchungen *Klinges*. Er konnte dem klassischen Knötchen *Aschoffs*, das vor allem die Spätstadien charakterisiert, die Bilder der Frühstadien an die Seite stellen. Und in weiterer Folge konnte man auch die primär chronische Polyarthrititis, einzelne Formen der Iritis, gewisse Leberveränderungen und anderes mehr einbeziehen.

Trotz dieser Umschreibung des rheumatischen Formenkreises fehlt nach wie vor eine zureichende Kenntnis der Ätiologie. Neben Keimen, die als Erreger dieser Krankheit von den führenden Forschern immer wieder abgelehnt werden mußten, wurden besonders die *Streptokokken* als pathogenetisch angesehen. Dabei nahm man zunächst besondere Streptokokkenrassen, später eigentümliche Infektionsformen, endlich ungewöhnliche Reaktionsformen des Organismus als wesentlich an. *Singer* in Wien hat zum ersten Male die ätiologische Rolle der Staphylo- und Streptokokken betont, eine Meinung, die einerseits Widerspruch (*Chvostek*), andererseits vielfachen Nachhall fand, und in jüngster Zeit hat vor allem *Swift* in Amerika die führende Rolle der Streptokokken bei der Genese des Rheumatismus beweisen zu können geglaubt und eine allergische Reaktionsweise des befallenen Organismus in Betracht gezogen.

*Rössle* und *Klinge* sehen im Rheumatismus eine hyperergische Entzündungsform. Dementsprechend konnte *Klinge* im Tierversuch durch

Reinjektionen nach Sensibilisierung mit Pferdeserum rheumatoide Gewebsveränderungen erzeugen. Ähnliches haben auch *Bieling* und *Schwartz* im Tierexperiment gezeigt.

1928 hat *Reitter* in ausführlicher Darstellung die *Tuberkulose bzw. den Tuberkelbacillus als einen wesentlichen ätiologischen Faktor* für das Zustandekommen des akuten Gelenkrheumatismus bezeichnet. Eine bereits vorhandene Grundlage für diese Meinung bot die Lehre *Poncets*, der schon vor Jahren in vielen Fällen von akuter Gelenkentzündung eine eigentümliche, histologisch nicht erkennbare Form der Tuberkulose angenommen hatte, die er als „*Tuberculeuse inflammatoire*“ bezeichnete. Im Anschluß an die Darstellung *Reitters* setzten gemeinsame Untersuchungen mit *Löwenstein* ein, der zu dieser Zeit gerade sein Blutkulturverfahren für Tuberkelbacillen mitgeteilt hatte. Mit dieser Methode konnte *Löwenstein* im strömenden Blute zahlreicher Polyarthritiker Tuberkelbacillen kulturell nachweisen, insbesondere während des akuten Stadiums der Erkrankung, aber auch oft in der Rekonvaleszenz. Diese merkwürdige Tatsache bestärkte die Genannten in der Meinung, daß der Rheumatismus dem Formenkreis der tuberkulösen Erkrankungen angehöre. Weitere Untersuchungen brachten ebenso beim primär-chronischen Gelenkrheumatismus, bei der rheumatischen Endokarditis und der Chorea minor positive Kulturergebnisse. Seither haben *Reitter* und *Löwenstein* in einer Reihe von Publikationen über zahlreiche einschlägige Fälle berichtet, bei denen der Tuberkelbacillennachweis gelang. Nahezu auf der ganzen Welt durchgeführte Nachprüfungen brachten jedoch fast überall negative Ergebnisse, was eine weitgehende Ablehnung dieser Befunde zur Folge hatte. Eine von uns (*Coronini*) hat erst kürzlich auf die Fehlerquellen hingewiesen, die vielleicht solche Ablehnungen verschulden. Daher sollen diese vorgebrachten Einwände hier nicht wieder erörtert werden. Ermutigt durch unsere günstigen Züchtungsergebnisse an Leichen Tuberkulöser (siehe die diesbezüglichen Arbeiten von *Popper*, *Leser* und *Gerzner* und *Popper*, *Bodart* und *Schindler*) sind wir der angeschnittenen Frage in der Art nähergetreten, daß wir versuchten, aus dem Blut und den Organen von an rheumatoider Erkrankung Verstorbener alkoholsäurefeste Stäbchen zu züchten und ihre Identität mit Tuberkelbacillen zu erweisen.

Für diese Fragestellung war naturgemäß das verwertbare Material insofern beschränkt, als Fälle von akutem Gelenkrheumatismus oder anderer frischer rheumatischer Veränderungen so gut wie gar nicht zur Sektion kommen; so waren wir nur auf die Herzklappen- bzw. Herzmuskelentzündungen rheumatischer Herkunft angewiesen. Diese standen uns allerdings mit der Zeit in reichlichem Ausmaße zur Verfügung. Kulturversuche an den Leichen Tuberkulöser hatten uns gelehrt, daß es zweckmäßig sei, Blut aus verschiedenen Stromgebieten zur Prüfung heranzuziehen. Daher wurde in geeigneten Fällen außer aus der rechten

Herzkammer auch aus dem linken Ventrikel oder aus der Vena femoralis Blut entnommen. Diese *Leichenblutkultur* als Ergänzung der *Lebendblutkultur* zur Feststellung der Bacillämie, die *Reitter* und *Löwenstein* bei den rheumatischen Erkrankungen voraussetzen, versprach auch deswegen mehr Erfolg, weil im Leichenblut dank der im Tode anscheinend vollkommen aufgehobenen „Bactericidie“ der Erythrocyten (*Courmont*, *Stempel*) viel größere Aussicht auf ein positives Kulturergebnis besteht. Ebenso konnten Züchtungsversuche aus Organstücken insofern als eine Ergänzung der Blutkultur gelten, als ja bei mangelndem, spezifischen Granulationsgewebe die Züchtung der Keime wahrscheinlich nicht aus dem Parenchym, sondern aus dem in dem Organe befindlichen Blute erfolgt. Hiefür würde auch die Meinung *Reitters* sprechen, daß aus dem rheumatischen Knötchen *selbst*, das als morphologischer Ausdruck der Abwehr des Organismus anzusehen ist, die Züchtung der Keime gar nicht oder nur erschwert gelingt. Da die Erreger aber auf alle Fälle den Organen mit dem Blut zugeführt werden müssen, haben wir zwar die verschiedensten Gewebe zur Kultur herangezogen, hiebei aber ein besonderes Augenmerk dem Myokard zugewendet, das ja der häufigste Sitz *Aschoffscher* Knötchen ist. Die Lunge, als besondere Trägerin der *tuberkulösen* Veränderungen, wurde zur Vermeidung etwaiger Fehler ganz ausgeschaltet. Diese Untersuchungen erschienen uns von größter Bedeutung, weil bei Fehlen einer verallgemeinerten *Tuberkulosekrankheit* der etwaige Nachweis von Mikroorganismen nach Art *Kochscher* Bacillen in den Organen als eine bisher unbekannte Tatsache besonders auffallen mußte. Zur Ergänzung wurde auch nach Tunlichkeit eine genaue histologische Untersuchung, vor allem der zur Züchtung verwendeten Organe vorgenommen, um die Anwesenheit tuberkulösen Granulationsgewebes oder rheumatischer Granulome aufzudecken. Schon bei der Sektion der betreffenden Fälle wurde mit größter Gewissenhaftigkeit nach tuberkulösen Krankheitsveränderungen, vor allem in den Lungen und verschiedenen Lymphdrüsen, insbesondere den tracheobronchialen gefahndet; so wurden verdächtige Drüsen, wie z. B. anthrakotisch indurierte, mikroskopisch untersucht. Ferner wurden vielfach Organe, bzw. das Blut bakteriologisch auf Anwesenheit von Streptokokken und anderen Mikroorganismen geprüft. Endlich wurde Anamnese und klinischer Befund berücksichtigt und hiebei, vor allem auf rheumatische Geschehnisse, auf etwaige Fieberschübe vor dem Tode und auf das Blutbild geachtet.

Das in 3 Jahren, vom 1. 10. 31 bis 1. 10. 34, gesammelte, 161 Fälle umfassende Material mit 588 Organ- und 166 Blutkulturen haben wir in eine Reihe von Gruppen gegliedert, die nachstehend besprochen werden. Materialentnahme und Verarbeitung war die gleiche wie die bei den tuberkulösen Leichen geübte. Einer von uns (*Popper*) hat schon 1933 auszugsweise über diese damals noch nicht abgeschlossenen Befunde

berichtet. Seither haben wir aber, dank der an dem großen Material gewonnenen Erfahrungen, manche neue Kenntnisse sammeln können.

### 1. Die Gruppe des akuten oder subakuten rheumatischen Infektes<sup>1</sup>.

Hier wurden von uns die Kinder mit rheumatischer „Pankarditis“ eingereiht, weiters Erwachsene, bei denen die rheumatische Erkrankung noch durchaus frisch zu sein schien. Der Tod erfolgte hauptsächlich unter septischen Erscheinungen und weniger an kardialer Dekompensation. In der Anamnese: Keine längerdauernden rheumatischen Erkrankungen. Klinisch: Hohes Fieber mit septischen Zacken, Leukocytose, Symptome eines eben aufgetretenen Herzfehlers. Anatomisch: Frische verruköse Endokarditis, daneben auch Zeichen einer ebenfalls frischeren rheumatischen Myokarditis mit *Aschoffschen* Knötchen; häufig eine große Milz, manchmal eine akute, hämorrhagische Glomerulonephritis.

Auffallend erscheint hier der hohe Prozentsatz positiver Kulturen: unter 17 Fällen finden sich 7 makroskopisch und 3 mikroskopisch positive, eine Beobachtung mit einem sog. „gelben“ Stamm.

Als makroskopisch positiv wurde eine Kultur dann bezeichnet, wenn Keime aufgingen, die alle typischen biologischen Eigenschaften des Tuberkelbacillus aufwiesen. In den nach Tunlichkeit (in 11 von 16 Fällen) durchgeführten Meerschweinchenversuchen erlagen die mit dem betreffenden Stamm geimpften Tiere einer Tuberkulose, die sich anatomisch und histologisch sicherstellen ließ. Aus den Organen und dem Blute der verendeten Tiere konnte der Tuberkelbacillenstamm wieder rückgezüchtet werden.

Als „gelb“ wurde ein Stamm dann bezeichnet, wenn er den von *Popper* beschriebenen *Mycobacterium luteum* glich. Doch haben wir diesmal jene Beobachtungen, bei welchen derlei Wuchsformen erzielt wurden, aus später zu erörternden Gründen den makroskopisch positiven Fällen zugezählt, wenn wir sie auch in jeder Gruppe gesondert anführen.

Als mikroskopisch positiv bezeichneten wir mit freiem Auge *nicht* sichtbare Wuchsformen, bei denen nur mikroskopisch alkoholsäurefeste Stäbchen nach Art von Tuberkelbacillen nachzuweisen waren. Über derlei „Kümmerkolonien“ soll noch an anderer Stelle gesprochen werden.

### 2. Chronisch-rekrudeszierende, rheumatische Endokarditis.

In dieser Gruppe wurden jene Fälle vereinigt, die nach der Anamnese öfters einen Gelenkrheumatismus überstanden hatten und Zeichen eines Herzfehlers aufwiesen. Auch hier jedoch stehen knapp vor dem Tode

<sup>1</sup> Diese und die übrigen ausführlichen Tabellen sowohl über die Gesamtfälle als auch über die herausgehobenen positiven Beobachtungen konnten leider, wegen der gegenwärtig bestehenden Bestimmungen, die eine möglichste Kürze einer Veröffentlichung fordern, nicht abgedruckt werden. In die Tabellen können jedoch Interessenten jederzeit im Institute Einsicht nehmen.

fieberhafte Erscheinungen ohne besondere Zeichen einer kardialen Insuffizienz, mit Leukocytose im Vordergrund. Bei der Obduktion: Der Befund einer chronischen Endokarditis, ihre aufgepfropft verruköse und in einzelnen Fällen auch ulceröse Klappenveränderungen mit Thrombenbildung. Akuter Milztumor sowie eine parenchymatöse Degeneration der Organe, in einzelnen Fällen auch Glomerulonephritis.

In dieser Gruppe finden sich unter 15 Fällen 7 positive, davon 4 makroskopisch und 3 mikroskopisch. Also auch hier ein verhältnismäßig hoher Prozentsatz erfolgreicher Züchtungen.

### 3. Vitium mit frischen verrukösen Veränderungen.

Hier wurden jene Fälle vereinigt, bei denen es sich um einen bereits seit längerer Zeit bestehenden Herzfehler handelte, der meistens nach einer rheumatischen Erkrankung aufgetreten war und schon seit längerer Zeit kardiale Beschwerden mit Stauungserscheinungen verursachte. Vor dem Tode keine oder nur geringe Temperatursteigerung. Bei der Obduktion: eine typische proliferative Endokarditis an einer, manchmal auch an mehreren Klappen, sowie ganz frische verruköse Auflagerungen. Im Herzmuskel nicht so selten *Aschoffs*che Knötchen, an den Organen die Zeichen der Stauung, Stauungsmilz; der Tod also offensichtlich durch chronische Kreislaufinsuffizienz verursacht.

Für die Beobachtungen dieser dritten Gruppe stand ein weitaus größeres Material zur Verfügung. Von den 45 Fällen waren 14 positiv: 6 makroskopisch, einmal ein „gelber“ Stamm, 7 mikroskopisch. Man sieht wie hier trotz frisch aufgepfropfter Klappenveränderungen die positiven Fälle im Verhältnis zur Gesamtzahl bereits merklich abnehmen.

### 4. Älteres typisches Vitium.

Hier handelt es sich um das klinische Bild des alten Klappenfehlers. Anamnestisch ein bereits seit geraumer Zeit, oft schon seit Jahren bestehendes Vitium mit Gelenkrheumatismus oder Anginen in der Krankheitsgeschichte. Vor dem Tod schwerste Stauungserscheinungen, reichlich Ödem mit Hydrothorax und Ascites, keine Fieberschübe, keine Leukocytose; der Tod erfolgt durch kardiale Dekompensation. Dementsprechend bei der Sektion eine alte fibröse Endokarditis, gewöhnlich mehrerer Klappen mit Schwielenbildung an den Sehnenfäden, keinerlei Zeichen einer frischen Rekrudescenz. In dem meist beträchtlich hypertrophischen Herzmuskel hin und wieder mikroskopisch frischere und ältere großzellige Granulome nach Art *Aschoffs*cher Knoten, ein Befund, der hier überrascht. An den Organen auch histologisch die Zeichen der schwersten venösen Stauung.

Unter den einschlägigen 57 Fällen dieser Gruppe finden sich trotz den zahlreichen zur Verfügung stehenden Beobachtungen nur 7 positive, von denen nur 2 makroskopisch sichtbare Wuchsformen zeigten (darunter einmal ein „gelber“ Stamm), während die übrigen 5 Fälle nur mikroskopisch

positiv waren. Die Zusammenstellung zeigt recht eindringlich, daß ein positives Züchtungsergebnis um so eher zu erwarten ist, je frischer die rheumatischen Veränderungen sind. Wir kommen auf diese und andere Einzelheiten noch zurück.

### 5. Endocarditis lenta.

Obwohl diese Gruppe zumeist charakteristische Fälle von ulceröser Endocarditis lenta umfaßt und diese Erkrankung auf den ersten Blick in keinem Zusammenhang mit rheumatischen Veränderungen zu stehen scheint, möchten wir doch auf die Tatsache hinweisen, daß bereits *Schottmüller* in der ersten Beschreibung des Krankheitsbildes auf gewisse Beziehungen dieser Form der Herzklappenentzündung zum rheumatischen Formenkreis hingewiesen hat, da in der Anamnese solcher Fälle vielfach Gelenkrheumatismus und Anginen erwähnt werden. Diese anamnestischen Angaben finden sich nahezu *in allen* unseren einschlägigen Fällen. Klinisch ist eine mit wechselnden Fieberschüben verlaufende,  $\frac{1}{2}$  bis 1 Jahr vor dem Tode einsetzende, häufig mit Leukocytose verbundene, mit allmählichem Kräfteverfall einhergehende Krankheit zu verzeichnen. In zahlreichen Fällen während des Lebens Streptokokken, häufig nach Art des *Streptococcus viridans*. Anatomisch eine ulceröse Endokarditis mit Zerstörung der Sehnenfäden und mächtigen thrombotischen Auflagerungen. In einzelnen Fällen leukocytaire interstitielle Durchsetzung des Myokards, in einigen *Aschoffs*chen Knötchen und Reste von solchen sowie regelmäßig ein großer akuter Milztumor und Herdnephritis.

Bei den hierhergehörigen 27 untersuchten Endokarditiden finden sich 4 makroskopisch positiv, davon erweist sich ein Stamm als „gelb“.

### Erörterung.

Überblicken wir die bisher hier mitgeteilten Ergebnisse, so finden wir unter 161 kultivierten Fällen *42 positive Beobachtungen*. Davon sind makroskopisch positiv *24 Fälle* mit 4 von uns als „gelb“ bezeichneten Stämmen, mikroskopisch positiv *18 Fälle*.

Diese positiven Beobachtungen verteilen sich in folgender Weise auf die einzelnen Phasen der rheumatischen Herzerkrankungen bzw. auf die Endocarditis lenta:

Erkrankung	Makro- skopisch positiv	Mikro- skopisch positiv	Gelber Stamm	Negativ	Gesamt
1. Akute rheumatische Infektion	6	3	1	7	17
2. Chronisch rekrudeszierende Endokarditis . . . . .	4	3	0	8	15
3. Vitium mit frischen Auflagerungen . . . . .	6	7	1	31	45
4. Altes Vitium . . . . .	1	5	1	50	57
5. Endocarditis lenta . . . . .	3	0	1	23	27
Gesamtsumme	20	18	4	119	161

Wie ersichtlich, entfallen demnach auf die 17 akut rheumatischen Infektionen 10 positive Fälle, also *mehr als die Hälfte*. In ähnlicher Weise erreicht bei der chronisch-rekrudeszierenden Herzklappenentzündung die Zahl der positiven Fälle (7) nahezu die Hälfte der (15) Beobachtungen. Gleichzeitig überwiegen in beiden Gruppen die makroskopisch positiven Fälle (7 : 3, 4 : 3). Bei den Vitien mit frischen Auflagerungen hingegen nimmt die Zahl der positiven Beobachtungen augenfällig ab. Hier sind nur mehr 14 Fälle von 45 positiv, ebenso halten sich hier die makroskopisch positiven gegenüber den mikroskopisch positiven Fällen mit 7 : 7 die Waage. Die alten Vitien weisen nur 2 makroskopisch positive und 5 mikroskopisch positive Fälle unter 57 Beobachtungen auf. Während also bei Herzfehlern mit frischen Auflagerungen noch nahezu  $\frac{1}{4}$  der Fälle positiv war, ist hier nur mehr  $\frac{1}{8}$  der Fälle positiv. Überraschend erscheinen die 4 positiven Beobachtungen in der Reihe der Endocarditis lenta. Wenn sie auch nur  $\frac{1}{7}$  der Gesamtzahl betreffen, so stellen sie doch einen unerwarteten Befund dar.

Bei Durchsicht der positiven Beobachtungen fällt auf, daß bei jenen mit makroskopisch positiven Züchtungsergebnissen zehnmal *Aschoffsche* Knötchen, vor allem im Myokard nachgewiesen wurden. Da 5 Fälle histologisch nicht untersucht wurden, andererseits 2 weitere Fälle eine herdförmige, wohl nicht großzellige, aber immerhin frische entzündliche Myokarditis aufwiesen, bleiben nur 3 Fälle, die trotz Mangel florider rheumatischer oder anderer mehr unspezifischer entzündlicher Veränderungen auch kulturell positiv waren, wenn man die histologisch nicht untersuchten unberücksichtigt läßt.

Bei den mikroskopisch positiven Fällen wiesen nur 4 *Aschoffsche* Knötchen floriden Stadiums und 3 frischere interstitielle entzündliche Infiltrate des Herzfleisches auf. 6 Fälle zeigten nur Schwielenherde und 1 Fall war überhaupt negativ. Auch hier wurden 3 Fälle histologisch nicht untersucht.

Von den 4 Beobachtungen mit „gelben“ Stämmen beherbergte einer zahlreiche floride *Aschoffsche* Knötchen im Myokard, ein anderer frische interstitielle Entzündungsherde, während ein weiterer einen chronisch-entzündlich infiltrierten Leberumbau, der vierte nur Schwielenherde im Myokard und peritonsillär erkennen ließ.

Während sich die Fälle mit *Aschoffschen* Knötchen, bzw. mit interstitiell entzündlichen Veränderungen bei den makroskopisch positiven, auf *alle Gruppen* der rheumatischen Herzerkrankungen, das alte Vitium mitinbegriffen, erstreckten (allerdings fand sich hier bei dem Fall mit typischem Stamm schon makroskopisch neben dem alten Herzfehler eine frische Myokarditis), vermißt man bei den mikroskopisch positiven Fällen alter Vitien *Aschoffsche* Knötchen und andere entzündliche Veränderungen. Da von den 3 makroskopisch positiven Fällen von Endocarditis lenta mit Züchtung typischer Stämme ein Fall *Aschoffsche*

Knötchen in beiden Kammerwänden des Herzens und in der Mitrals beherbergte, die beiden anderen Fälle eine interstitielle frischere, herdförmige Myokarditis nach Art jener zeigten, die *Klinge* für die Frühstadien der Erkrankung beschreibt, so findet das durch Tierversuch und Rückkultur bekräftigte Züchtungsergebnis von Tuberkelbacillen in Übereinstimmung mit den positiven Fällen aus den Gruppen der einwandfreien rheumatischen Herzerkrankungen seine vorläufige Erklärung. Demgegenüber fällt der Endocarditis lenta-Fall mit dem atypischen gelben Stamm aus dieser Reihe heraus, weil er weder *Aschoffsche* Knötchen noch andere entzündliche Organveränderungen erkennen ließ. Immerhin lassen Schwielenherde im Myokard und in den Tonsillen abgelaufene Veränderungen rheumatischer Art vermuten. Sowohl bei diesem Fall als auch bei zwei der Fälle mit typischen Stämmen konnte aus den Organen *Streptococcus viridans* gezüchtet werden. Vielleicht stellt tatsächlich ein Großteil der Endocarditis lenta-Fälle eine primär rheumatische Herzaffektion dar, wofür die Erwähnung *Schottmüllers* und unsere Fälle sprechen würden, da wir außer den 4 positiven noch über 4 weitere, später unter den „Versagern“ angeführte Beobachtungen verfügen, bei denen floride rheumatische Gewebsveränderungen mit *Aschoffschen* Knötchen vorlagen. Überdies konnte, wie bereits erwähnt, bei fast allen Fällen eine „rheumatische Anamnese“ erhoben werden.

Den angeführten besonders bemerkenswerten Fällen, deren Gewebe rheumatische Veränderungen beherbergten und erfolgreiche Züchtungsergebnisse aufwiesen, stehen andere gegenüber, bei denen trotz Gegenwart von *Aschoffschen* Knötchen die Kultur aus dem Blute und aus verschiedenen Organen negativ blieb. Wir haben diese Beobachtungen als „Versager“ bezeichnet und bringen anschließend ihre Verteilung auf die verschiedenen Gruppen der einzelnen Herzerkrankungen.

Einen Anhaltspunkt für die Erklärung des negativen Kulturausfalles dieser vom histologischen Standpunkt aussichtsreichen Fälle besitzen wir nicht.

Erkrankung	Versager	Positive Fälle	Negative Fälle	Gesamt-fälle
Akuter rheumatischer Infekt . . . . .	5	10	2	17
Chronisch-rekrudeszierend-rheumatische Endokarditis . . . . .	2	7	6	15
Vitium mit frischen verrukösen Veränderungen . . . . .	5	14	26	45
Älteres typisches Vitium . . . . .	5	7	45	57
Endocarditis lenta . . . . .	5	4	18	27
Gesamtsumme	22	43	97	161

Trotz der angeführten Versager gibt die an sich bemerkenswerte Tatsache des häufigen Nachweises von *Aschoffschen* Knötchen und anderen



rheumatoiden Entzündungserscheinungen bei den positiven Fällen, insbesondere den frischen rheumatischen Erkrankungen mit makroskopischen Züchtungsergebnis Anlaß, die *Beteiligung der einzelnen Organe* in bezug auf positiven Kulturausfall festzustellen. Daß die erfolgreiche Züchtung aus den Geweben eigentlich größtenteils nur eine *erweiterte positive Blutkultur* darstellen dürfte, wurde schon eingangs erwähnt, ebenso die hypothetische Annahme *Reitters*, daß sich die Mikroorganismen, vor allem im Blute jener Organe finden müßten, in denen das Vorhandensein zahlreicher *Aschoffscher Knötchen*, wie etwa im Myokard und der Tonsille eine ausgiebige Zufuhr der Keime durch das Blut voraussetzt.

Tabelle der positiven Fälle in bezug auf die Beteiligung der einzelnen Organe.

Organ (bzw. Sekret)	Makroskopisch positive Fälle 20			Mikroskopisch positive Fälle 18		Fälle mit „gelben“ Stämmen 4	
	makro- skopisch positiv	mikro- skopisch positiv	negativ	mikro- skopisch positiv	negativ	„gelber“ Stamm positiv	negativ
Tonsille . . . . .	6	0	3	1	9	1	3
Myokard (rechtes und linkes) (8 Fälle; 1 Fall rechtes und linkes Myokard) . . . . .	9	2	13	7	13	0	4
Blut . . . . .	6	0	16	5	12	0	4
Postmortales Gerinnsel aus dem Blut . . . . .	0	0	0	0	1	1	0
Knochenmark . . . . .	1	0	3	2	5	0	3
Milz . . . . .	1	0	11	2	12	1	3
Niere . . . . .	1	0	3	1	3	0	1
Leber . . . . .	0	0	4	0	0	0	0
Lymphdrüse . . . . .	0	0	0	0	1	0	2
Lunge . . . . .	0	0	1	0	0	0	0
Gehirn . . . . .	0	0	1	0	0	0	0
Klappenexcrencenzen und Klappengewebe . . . . .	0	0	9	1	9	1	3
Perikardialexcrencenz . . . . .	0	0	0	0	1	0	0
Synovialzotte . . . . .	0	0	1	0	0	0	0
Herzbeutelflüssigkeit . . . . .	0	0	1	0	0	0	0
Gelenkflüssigkeit . . . . .	0	0	1	0	0	0	0
Galle . . . . .	0	0	2	0	0	0	0

Tatsächlich finden sich, die Erwägungen *Reitters* scheinbar bestätigend, *Tonsille und Myokard an ertser Stelle*. Bei den makroskopisch positiven Fällen betragen die erfolgreichen Tonsillenkulturen sogar mehr als  $\frac{2}{3}$  der Gesamtzahl (7 : 3; der „gelbe“ Stamm miteingerechnet), während von den 22 kultivierten Myokardgeweben 11, also die Hälfte (darunter allerdings auch die zwei mikroskopischen Wuchsformen) positiv sind. Bei den mikroskopisch positiven Fällen sind die Hälfte der

Mandelgewebeskulturen erfolgreich, die Herzfleischkulturen in beiläufigem Verhältnis 1 : 2 (7 : 13).

Bei den Blutkulturen selbst wurden sichtbare Wuchsformen bei den makroskopisch positiven Fällen in etwas weniger als  $\frac{1}{4}$  der Züchtungsproben erzielt (6 : 16), während bei den mikroskopisch positiven Fällen ein Verhältnis 1 : 2 erreicht werden konnte (6 : 12; der aus dem postmortalen Blutgerinnsel gezüchtete „gelbe“ Stamm miteinberechnet). Auffallend ist die *geringe Beteiligung der Milz* ganz im Gegensatz zu den Kulturen bei den tuberkulösen Leichenfällen. Dort stand *die Milz in bezug auf Häufigkeit der Organkultur an erster Stelle*, dann folgte die Leber, aus der wir leider erst in späterem Verlaufe unserer Untersuchungen häufiger Kulturen anlegten, eine große Anzahl unserer positiven Fälle stammen aber aus der ersten Zeit unserer Arbeit. Jedenfalls sind die 4 Leberkulturen der sonst makroskopisch positiven Fälle negativ. Während die Tonsillenkultur bei den tuberkulösen Leichenfällen erst den 3. Platz einnimmt, steht sie bei den rheumatischen Erkrankungen an der Spitze günstiger Züchtungsergebnisse aus den Organen. *Dem bei der Tuberkulose sehr selten positiven Herzfleisch* kommt bei den rheumatischen Erkrankungen neben der Tonsille allergrößte Bedeutung in bezug auf positive Kulturen zu. Hingegen blieben außer einem Fall mit „gelbem“ Stamm und einem mikroskopisch positiven, die spezifischen Züchtungen aus den Klappenexcrencenzen, bzw. dem Klappengewebe ausnahmslos negativ. Dieser Umstand spräche vielleicht für die Ansicht *Reitters*, daß die weichen Klappenexcrencenzen entweder abakterielle Thromben sind, die am Endokard dort haften, wo dieses durch die im Klappeninnern bis an die Oberfläche der Klappe vordringenden produktiv exsudativen Gewebsveränderungen in Mitleidenschaft gezogen ist, oder daß sie unspezifische, sekundär infizierte Auflagerungen darstellen. Versucht man hingegen das Klappengewebe selbst zu verarbeiten, so steht einem bei der geringen Größe der echten produktiven frischen rheumatischen Efflorescenz so wenig Material zur Verfügung, daß ein positives Kulturergebnis kaum zu erwarten ist.

Wenn auch das Knochenmark bei der geringen Zahl der mit *Markgewebe* durchgeführten Kulturen nicht ungünstige Ergebnisse zeitigte, mußten im weiteren Verlauf einschlägige Kulturen wegen schlechter Verarbeitungsmöglichkeiten des fettgewebshältigen Markparenchyms aufgegeben werden.

Obwohl die *Niere* als Ausscheidungsorgan auch bei fehlenden Gewebsveränderungen Mikroorganismen beherbergen dürfte, einschlägige Züchtungen daher Aussicht auf Erfolg hätten, umfaßt leider unser positives Material nur 7 derartige Organkulturen. Diese Kulturen, unter denen sich eine makro- und eine mikroskopisch *positive* findet, gewinnen insofern an Bedeutung, weil diese beiden erfolgreichen Züchtungen sich in zwei Fällen fanden, bei denen kein anderes Organ positiv war. Untersucht

man allerdings Sedimente von Polyarthritikernharnen und überzeugt sich wie selten Kulturen aus derartigen, oft geradezu mit säurefesten Stäbchen überschwemmten Harnen angehen und gewöhnlich nur atypische, abgeschwächte Tuberkulosestämme gezüchtet werden, so muß man wohl annehmen, daß ein Großteil dieser Mikroorganismen tot oder weitgehend verändert bzw. geschädigt ist und daher wahrscheinlich auch die Nierenkultur geringe Aussicht auf Erfolg hat. Ob das Organ selbst, ohne daß es *typisch* rheumatische Gewebsveränderungen beherbergt, oder das Blut der Nierengefäße, bzw. das der Capillaren und ihre Endothelien, die zur Ausscheidung gelangenden Mikroorganismen in so weitgehendem Maße schädigt, entzieht sich heute noch vollständig unserer Beurteilung. Derzeit geht es vielmehr immer noch um die vor allem von *Clairmont* und seiner Schule neuerlich aufgegriffene Frage, ob überhaupt alkoholsäurefeste Stäbchen das intakte Nierenfilter passieren oder nicht. Wir hoffen auf diese Probleme in einer anderen Veröffentlichung von *Stengel* demnächst näher eingehen zu können.

Die in den vorangegangenen Erörterungen auftauchenden Vergleiche mit den Kulturergebnissen unseres tuberkulösen Leichenmaterials leiten zu dem springenden Punkt unserer Untersuchungen über: zur

#### *Beteiligung der Tuberkulosekrankheit*

an den positiven Fällen rheumatischer Herzaffektionen. Am besten veranschaulicht diese Beziehungen eine kleine Tabelle.

Tabelle der positiven Fälle in bezug auf Beteiligung der Tuberkulosekrankheit.

a) Fälle mit florider Tuberkulose oder noch verkästen Drüsen	5 makroskopisch positive und 1 „gelber“ Stamm
b) Fälle mit obsoleter Tuberkulose (Schwielen und Kalkherde)	2 makroskopisch positive und 1 „gelber“ Stamm 7 mikroskopisch positive
c) Fälle mit pleuralen Adhäsionen	8 makroskopisch positive 8 mikroskopisch positive
d) Vollkommen „tuberkulosefreie“ Fälle	5 makroskopisch positive 2 „gelbe“ Stämme 3 mikroskopisch positive

Wenn man die Fälle mit pleuralen Adhäsionen — die nicht immer tuberkulöser Genese sein müssen — auch als „tuberkulosefreie“ bezeichnet, so finden sich 24 derartige Beobachtungen, von welchen 13 makroskopisch positiv sind. Das ergibt in bezug auf die Gesamtzahl aller kulturell positiven, bei Zusammenfassung der makro- und mikroskopisch Erfolgreichen mehr als die Hälfte, bei Berücksichtigung der makroskopisch positiven allein etwas weniger als ein Drittel.

Was die Natur der floriden Tuberkulosen anlangt, so ist bei keinem der 6 Fälle eine Generalisation der Tuberkulosekrankheit zu verzeichnen, wenn man davon absieht, daß in einem der Fälle neben *Aschoffschen* Knöten im Myokard auch ein typischer Tuberkel im Herzfleisch nachzuweisen war, obwohl sich sonst nur alte beiderseitige pleurale Verwachsungen zeigten.

Wenn wir die seinerzeit von einem von uns (*Popper*) im Verein mit *Bodart* und *Schindler*, sowie *Leser* und *Gerzner* gesammelten Erfahrungen berücksichtigen, demzufolge eine *Tuberkelbacillämie* nur dann gefunden wird, wenn eine tödliche Tuberkulose besteht, während bei allen nicht tödlichen, jedoch aktiven Prozessen sowie bei stationärem tuberkulösen Veränderungen niemals eine Kultur aus dem Blut aufgegangen ist, so reicht die Schwere der aktiven Tuberkulosekrankheit in unseren Fällen rheumatischer Herzveränderungen nicht aus, die *Bacillämie* zu erklären. Wenn wir auch zugeben müssen, daß in letzter Zeit unser Züchtungsverfahren wesentlich erfolgreicher ist und wir daher heute bei unserer verbesserten Technik auch bei spärlich oder gar nicht verallgemeinerter Tuberkulosekrankheit, wie in drei unserer Fälle vielleicht derzeit positive Kulturen erzielen würden, auch wenn der tuberkulöse Prozeß nicht durch eine rheumatische Herzerkrankung kompliziert wäre, so können doch nicht alle jene positiven Fälle mit obsoleten oder gar fehlenden tuberkulösen Veränderungen — und diese sind in der Mehrzahl — auf solche Weise kurzerhand abgetan werden. In diesem Zusammenhang wäre auf vier Fälle unserer Zusammenstellung hinzuweisen, bei denen eine noch floride aber stationäre Tuberkulose bestand, die Kultur aber bei mangelnden *Aschoffschen* Knötchen in dem Gewebe negativ blieb.

Eine andere Möglichkeit des Vorhandenseins der alkoholsäurefesten Stäbchen zu erklären, bestünde darin, sie auf eine *Ausschwemmung* aus einem alten Tuberkuloseherd infolge aktivierender *Kokkeninfektion* zurückzuführen. Diese Kokkeninfektion wurde ja tatsächlich bei einem Großteil der positiven

Fälle durch Blut- und Organkulturen sicher gestellt.

In dieser Hinsicht käme vor allem der Endocarditis lenta Beweiskraft zu, bei welcher in 3 der 4 positiven Beobachtungen *Streptococcus viridans* nachgewiesen wurde, doch zeigten gerade zwei dieser Fälle patho-

Tuberkelbacillenkultur	Kokkenkultur	Zahl	Gesamtzahl
Makroskopisch positiv	positiv	12	20
„ „	negativ	1	
„ „	nicht untersucht	7	
Mikroskopisch positiv	positiv	10	18
„ „	negativ	2	
„ „	nicht untersucht	6	
„Gelber“ Stamm	positiv	2	4
„ „	negativ	0	
„ „	nicht untersucht	2	

logisch-anatomisch *keine* tuberkulösen Veränderungen, ein dritter nur pleurale Verwachsungen. Allerdings besteht die Möglichkeit, daß uns bei allen drei Beobachtungen ein kleiner Kreideherd oder alte unscheinbare Narben entgangen sind. Ähnlich verhält es sich mit den anderen durch Kokkeninfektion komplizierten positiven rheumatischen Herzveränderungen.

An eine eventuelle Streuung der säurefesten Stäbchen auf Grund einer *Resistenzverminderung durch andere nicht infektiöse Gewebsalterationen* zu denken, fehlen in unseren Fällen geeignete Anhaltspunkte, da eigentlich fast in allen Fällen das rheumatische Herzleiden in Kombination mit der Kokkeninfektion die alleinige Erkrankung darstellte. Überdies hat einer von uns (*Popper*) bereits mit *Bodart* und *Schindler* gezeigt, daß bei abakteriellen Resistenzherabsetzungen wie etwa Diabetes und Urämie auch bei Vorhandensein eines stationären oder abheilenden tuberkulösen Herdes keine Bacillen in der Leiche gefunden werden konnten. Wenn wir derzeit vielleicht auch hier infolge der verbesserten Züchtungstechnik mehr positive Fälle erfassen würden als vor einigen Jahren, dürfte wohl auch heute noch in der Mehrzahl derartiger Fälle der Bacillennachweis negativ sein.

Wenn aber in unseren Fällen weder die Schwere der Tuberkulosekrankheit noch eine Resistenzverminderung des Organismus durch andere abakterielle Veränderungen das Kreisen der Keime erklärt und die Rolle der aktivierenden Kokkeninfektion wenigstens für eine Anzahl der Fälle fraglich ist, muß eine sozusagen „*selbständige*“ *Tuberkelbacillämie* angenommen werden. Vielleicht wird diese allerdings in jenen Fällen, wo der Organismus tuberkulöse Gewebsveränderungen beherbergt, die jedoch an sich nicht ausreichen, um ein Kreisen der Mikroorganismen zu bewirken, tatsächlich durch interkurrente Kokkeninfektionen ausgelöst. Aber abgesehen von dem Umstand, ob ein für eine Keimausschwemmung in Betracht kommender tuberkulöser Herd nachweisbar ist oder nicht, erhebt sich die Frage, ob die Tuberkelbacillämie ätiologisch mit dem rheumatischen Krankheitsprozeß zusammenhängt. Da jede Erstinvasion des Blutes durch *Kochs*che Bacillen tuberkulöse Gewebsveränderungen im Gefolge hat, muß die *Bacillämie bei rheumatischen Erkrankungen zumindest eine Zweitinvasion sein*. *Reitter* und *Löwenstein* nehmen an, daß bei einer Reinvansion des Blutes mit Tuberkelbacillen entsprechend dem *Allergiezustand*, der ja eine Folge der Primärinfektion ist, entweder wieder eine Tuberkulosekrankheit oder ein rheumatisches Krankheitsbild oder — bei günstigster Immunitätslage — geringfügigste oder auch gar keine Gewebsveränderungen entstehen. Dabei gehen nach *Reitter* „bei den rheumatischen Erkrankungen die durch das Blut zugeführten Tuberkelbacillen in dem durch den Reinfekt hyperergisch gemachten Bindegewebe zugrunde“, während bei der durch Reinfekt zustandegewordenen Tuberkulosekrankheit, die im Parenchym sich noch

vermehrten Mikroorganismen das spezifische Granulationsgewebe erzeugen. Wenn *Mayerhofer* erklärt, daß die Polyarthrititis *keine* sog. *echte* tuberkulöse Erkrankung, sondern höchstwahrscheinlich eine *Überempfindlichkeitserscheinung* auf Grund eines manchmal ganz kurze Zeit zurückliegenden hämatogenen „Schubes“ ist, so bestätigt er damit die Ansicht seines Lehrers *Wilhelm Neumann*, der gestützt auf positive Kulturbefunde *Löwensteins* bei akuten Polyarthritidfällen seiner Abteilung zu ähnlichen Ergebnissen wie *Reitter* gelangt. Auch *Berger* und *Ludewig* in Graz berichten über einschlägige Fälle, vor allem von chronischer Polyarthrititis, bei denen *Löwenstein* erfolgreiche Züchtungen erzielte. Diese mehr klinischen Erwägungen von *Reitter*, *Mayerhofer*, *Berger* und *Ludewig* im Verein mit *Löwenstein* finden durch die ausgezeichneten tierexperimentellen Arbeiten von *Bieling* und *Schwartz* insofern eine Bestätigung, als diese Autoren den Beweis erbringen konnten, daß bei tuberkulös allergisch gemachten Tieren nach einer quantitativ geringen intravenösen Superinfektion mit Tuberkelbacillen rheumatische Gewebsveränderungen im Sinne *Klinges* zustandekommen. *Schwartz* hat erst kürzlich in einem außerordentlich beachtenswerten Buche über „Empfindlichkeit und Schwindsucht“ seine mit *Bieling* in 8 Jahren gesammelten tierexperimentellen Erfahrungen mitgeteilt. Diese Untersuchungen zur Klärung der Frage „ob Veränderungen der angeborenen Empfindlichkeit *Kochs*chen Bacillen gegenüber vorkommen“, stellen den Ausgangspunkt für jene genannten Arbeiten beider Autoren dar, die zeigen, daß *eine* der Veränderungen des Organismus der angeborenen Empfindlichkeit *Kochs*chen Bacillen gegenüber das rheumatische Krankheitsbild ist. Ähnliches konnten *Altmann* und *Gerzner* vor kurzem in unserem Laboratorium bei einem, wenn auch kleinen Material, von entsprechend superinfizierten Kaninchen dartun.

Für uns selbst wäre es sehr verlockend, in die Fußtapfen von *Löwenstein* und *Reitter* sowie der übrigen Forscher zu treten, da unsere Untersuchungen rheumatischer Herzfehler deren Meinung über den Tuberkelbacillus als „Erreger“ oder zumindest als „Vermittler“ der rheumatischen Erkrankungen weitgehend zu unterstützen scheinen. Leider halten wir aber heute noch nicht so weit, da uns ausgiebige an einem umfangreichen Material gewonnene Kontrolluntersuchungen derzeit noch fehlen, die zu beweisen hätten, daß die Tuberkelbacillämie sozusagen für die rheumatischen Erkrankungen spezifisch ist und sich nicht auch bei wahllos untersuchten Leichenmaterial nachweisen läßt, sofern bei der Leiche irgendwelche Reste einer stattgehabten Tuberkelbacilleninfektion aufgedeckt werden konnte. Diese Kontrollen, die allerdings schon im Gange sind, erfordern eine längere Zeit, weil sie in ganz analoger Weise wie die Untersuchungen der rheumatischen Fälle auch an einem zahlenmäßig größeren Material durchgeführt werden müssen. Erst diese Nachprüfungen werden dartun, ob die Tuberkelbacilleninvasion des Blutes

eine eigentümliche ist oder ob sie auf ein ubiquitäres Kreisen der *Koch*-schen Stäbchen im Blute zurückgeführt werden kann, das nach der Meinung der Franzosen *Troisier* und *de Sanctis Monaldi* sowie anderer vor allem im Verlaufe nicht tuberkulöser Erkrankungen *verschiedener* Ätiologie zustandekommt.

Die genannten Autoren meinen, daß in diesen Fällen die Tuberkelbacillen die Rolle untätiger Saprophyten ohne pathologische Aktivität spielen. Demgegenüber erscheint jedoch der erste der 3 positiven Fälle von *Troisier* und *de Sanctis Monaldi* in einem anderen Lichte, wenn man ihn mit unseren hier mitgeteilten Beobachtungen vergleicht, ihn also nicht nur vom Standpunkt des unspezifischen septikämischen Prozesses allein, sondern von dem des der Erkrankung zugrunde liegenden rheumatischen Geschehens beurteilt, was die Autoren leider unterlassen.

Dieser Fall betrifft einen 17jährigen Kranken, bei dem klinisch ein altes Mitralvitium sicherer *rheumatischer Ätiologie* nachgewiesen wurde und dessen Vater an käsiger Pneumonie verstarb. Trotzdem aus dem Lebendblut des Patienten *Koch*-sche Bacillen gezüchtet wurden, soll sich bei der Autopsie keine Tuberkulose gefunden haben, sondern nur eine auf das alte Vitium aufgepfropfte Streptokokkenendokarditis mit Septikämie und Streptokokken im Blute. Obwohl Angaben über rheumatische Gewebsveränderungen fehlen, fällt die Analogie mit einer Reihe unserer Beobachtungen auf.

Ähnliches gilt für den Fall der beiden *Mach* aus ihrer zweiten einschlägigen Veröffentlichung (Fall 4 ihrer Beobachtungen): 30jährige Frau, die mit 12 Jahren eine *Chorea* und mit 20 Jahren einen *Gelenkrheumatismus* durchgemacht hat, leidet an einer septischen Endokarditis mit *Staphylococcus aureus* und *Pfeifferschen* Bacillen im Blute. Im Verlaufe der Erkrankung treten *Gelenkschmerzen* auf und es gelingt 5 Tage nach Einsetzen des polyarthritischen Anfalles *Kochsche* Bacillen aus dem Blute zu züchten (*Löwenstein-Wien*). Der Tod erfolgt 6 Wochen nach Einsetzen der Gelenkerscheinungen. Bei der Autopsie verruköse Mitralendokarditis mit verstreuten, zum Teil infizierten „Infarkten“ in der Milz, den Nieren und im Gehirn. Im Mesenterium eine verkreidete Drüse und andere anthrakotische. Im Herzblut der Leiche *Staphylokokken* und *Kochsche* Bacillen (*Löwenstein-Wien*). Auch hier leider keine Erwähnungen über rheumatische Gewebsveränderungen.

Ebenso betrifft der Fall von *Rist* eine „herzkrank“ Frau, bei der ohne Zeichen einer Tuberkulose zwei Harne innerhalb von 6 Monaten für geimpfte Meerschweinchen tuberkulosepathogen waren. Bei der Autopsie keine tuberkulösen Nierenveränderungen, *nur* in der rechten Lungenspitze in der Nachbarschaft einer alten Schiele einige frische tuberkulöse Knötchen. Angaben über die Herzkrankheit und über rheumatische Gewebsveränderungen wurden bedauerlicherweise nicht gemacht.

Bemerkenswert erscheint trotz mangelnder rheumatischer Anamnese der 1. Fall der beiden *Mach* aus ihrer ersten einschlägigen Publikation, betreffend eine 25jährige Frau mit *Endokarditis* und *Viridanssepsis* sowie Schmerzen im rechten Kniegelenk. Knapp vor dem Tode konnte neben den Streptokokken auch *Kochsche* Bacillen aus dem Blute gezüchtet werden (*Löwenstein-Wien*). Bei der Autopsie fanden sich verruköse Excrezenzen an der Mitralis und Aorta. Trotzdem Angaben über alte Klappenveränderungen fehlen, werden umschriebene Fibrosen im Herzmuskel erwähnt, die vielleicht Narben nach *Aschoffschen* Knötchen darstellen. Neben frischen Infarkten von Milz und Nieren eine sero-fibrinöse Perikarditis und Pleuritis. Keine tuberkulösen Veränderungen.

Die beiden *Mach*, die für ihre Beobachtung den Ausdruck einer „zweiten stummen Tuberkelbacillämie“ geprägt haben, vernachlässigen in ihren Fällen ebenso wie *Troisier* und *de Sanctis Monaldi* rheumatische Vorkommnisse der Anamnese, des klinischen Verlaufes und einschlägige Gewebsveränderungen. *Rist* spricht sogar von einer reaktiven ausgiebigen Immunität gegen Tuberkulose, die ein auch noch so kleiner inaktiver tuberkulöser Herd hervorzubringen imstande ist, so daß die Zirkulation der Tuberkelbacillen keine tuberkulöse Schädigung mehr hervorrufen kann. Dies stimmt insofern als nach *Reitter* ja tatsächlich die Tuberkulosekrankheit ausbleibt, hingegen rheumatische Gewebsveränderungen mit Vernichtung der Bacillen einsetzen, auf welche *Rist* trotz der vorliegenden Herzkrankheit nicht rekurriert. Wenn der „aktivierenden“, nicht tuberkulösen Infektion nach Meinung von *Troisier* und *de Sanctis Monaldi* für die Bacillämie *Kochscher* Stäbchen jene Deutung zukommt, welche die Autoren ihr geben, so ist es verwunderlich, daß die Verfasser bei 76 untersuchten Fällen schwerer „aktivierender Erkrankungen“ nur 3mal eine solche Bacillämie fanden, wobei überdies — wie erwähnt — einer ihrer positiven Fälle umgedeutet werden müßte. Demgegenüber möchten wir bemerken, daß wir bei Herausgreifen der rheumatischen, auch durch Kokkennachweis vielfach komplizierten Herzveränderung bei etwas mehr als doppelt so viel Fällen, wie die der beiden Autoren 14mal so viele positive Beobachtungen machen konnten. Allerdings weisen auch bei uns zahlreiche negative Fälle positive Kokkenkulturen auf.

Tuberkelbacillenkultur	Kokkenkultur	Zahl	Gesamtsumme
Negativ (mit 12 Versagern und 5 Fällen mit florider Tuberkulose) . . . . .	positiv	61	119
Negativ (mit 4 Versagern) . . . . .	negativ	15	
Negativ (mit 6 Versagern und 2 Fällen mit florider Tuberkulose) . . . . .	nicht untersucht	43	

Eine besondere Rolle spielt der Fall 2 der beiden *Mach*. Es handelt sich um ein 14jähriges Mädchen, das außer einem Scharlach keine Kinderkrankheiten überstand. Sie zeigte eine Lupus erythematosus-ähnliche Veränderung mit leicht schuppenden, flächenhaften, geröteten Bezirken im Gesicht, am Hals und den Armen. Kontinua zwischen 38 und 39, ausgesprochener Galopprrhythmus mit Tachykardie über 100. Die Lungen frei. Im Harn mächtige Albuminurie und Blutbeimengung. Die tuberkulöse Intracutanreaktion 1/1000 positiv und 1/10 000 negativ. Die Cuti-reaktion leicht positiv. Eine Blutkultur (*Löwenstein-Wien*) ist für *Kochsche* Bacillen positiv. Der Tod erfolgte unter Zunahme der bedrohlichen Herzerscheinungen etwa 4 Wochen nach Beginn der Erkrankung. Bei der Leichenöffnung findet sich eine Glomerulonephritis mit Kokkenhaufen in der Niere, in der Milz und im Knochenmark. Kulturell *Staphylococcus albus*. In der Lunge nur kleine unspezifische bronchopneumonische Herde. Die Herzklappen frei, makro- und mikroskopisch keine tuberkulösen Veränderungen.



Diese Beobachtung erinnert uns an einen sehr ähnlichen Fall eines Lupus erythematosus, den wir vor einiger Zeit beobachten konnten. 32jährige Frau, bei der im Mai 1934 nach intensiver Sonnenbestrahlung ein Erythem des Gesichtes mit Blasen- und Schuppenbildung sich einstellte. Im Juli 1934 Verbreiterung der Rötung auf die Arme. Unregelmäßige Temperaturen bis 38°. Tuberkulin negativ. Lunge und Herz o. B. Im Nativsediment zahlreicher Harnproben *alkoholsäurefeste Stäbchen*, die nicht gezüchtet werden konnten. 3 Tage vor dem Tode Anfälle von Bewußtlosigkeit und Zuckungen in den unteren Extremitäten mit Temperaturen bis 39°.

Bei der Autopsie am 15. 10. 34 finden sich kaum nennenswerte pneumonische Herde in den Lungen und ein leicht erschlafftes Herz ohne Klappenveränderungen, mikroskopisch kann jedoch eine ziemlich beträchtliche frische leukocytär-interstitielle Myocarditis (rheumatisches Frühstadium nach *Klinge*) nachgewiesen werden. In dem stark gequollenen, wie myxomatösen Bindegewebe des Herzfleisches neben den Leukocyteninfiltraten kleine Zellherde, die spindelige und rundliche Elemente, sowie fibrilläre Wucherungen beherbergen. Diese an *Aschoffsche* Knötchen erinnernden Zellansammlungen fanden sich subendocardial, an welchen Stellen der Herzinnenhaut kleine parietale Thromben anhafteten. Aus der *Tonsille* und der *Milz* wurden alkoholsäurefeste Stäbchen nach Art Tuberkelbacillen gezüchtet. Ein am 10. 12. 34 mit dem Tonsillenstamm injiziertes Meerschweinchen lebt derzeit noch. Weitere Tierversuche sollen noch durchgeführt werden.

In diesem Fall der beiden *Mach* steht klinisch neben der Nephritis eine schwere Schädigung des Herzens im Vordergrund, der aber leider mikroskopisch nicht Rechnung getragen wurde, weil sich auch hier das Hauptaugenmerk der Kokkeninfektion zuwandte. *Es ist daher auf jeden Fall sorgfältigst nach rheumatischen Gewebsveränderungen zu fahnden, ehe ein abschließendes Urteil gefällt wird.* *Reitter* betont immer wieder, daß ein Großteil der Nachprüfer als Folge der Bacillämie *nur* wieder eine *Tuberkulosekrankheit* erwarten und es nicht wahr haben wollen, daß entsprechend dem Empfindlichkeitsgrad auch rheumatische Gewebsveränderungen entstehen können, in denen die Tuberkelbacillen sich nicht wie bei der Tuberkulosekrankheit vermehren, sondern zugrundegehen.

Der Fall *Mach* und unser eigener von Lupus erythematosus mit Myokarditis leitet zu jenen Beobachtungen über, die vor allem *Liebermeister* beschrieben hat. Er bewies, daß oft histologisch ganz unspezifisch aussehende Myokardschädigungen auf die Anwesenheit von Tuberkelbacillen zurückzuführen sind. Herzfleischstücke mit derartigen Veränderungen, die Meerschweinchen eingepflegt wurden, riefen eine Tuberkulose hervor. Trotzdem *Liebermeister* solche Myokarditiden bei gleichzeitiger Lungentuberkulose fand, geht diesen interstitiellen Herzfleischläsionen die histologische Struktur der Tuberkulose ab. Auch *Lüscher*, der zwei einschlägige Fälle beschrieb, betont, daß wenn in seinem zweiten Fall *lediglich zur Beurteilung das histologische Bild* zur Verfügung gestanden wäre, er kaum an die spezifische Ätiologie dieser Affektion gedacht haben würde. So bestand aber eine rechtsseitige Nierentuberkulose und eine Tuberkulose der unteren cervicalen Lymphdrüsen, weshalb zwei Meerschweinchen mit Myokard des Falles beimpft wurden. Die beiden Tier-

versuche brachten ein tuberkulosepositives Resultat. Allerdings wies diese Beobachtung schon anamnestisch einen chronischen Herzfehler auf, zeigte pathologisch-anatomisch eine chronisch verrukös-rekrudeszierende Aortenendokarditis und „Sklerose“ der Mitrals und Aortenklappen, steht demnach vielleicht unseren *rheumatischen* in vorliegender Arbeit beschriebenen Myokardschädigungen mit positiver Kultur nahe. Wir selbst haben bei einer Reihe von an Klappenveränderungen freien mehr produktiven Myokarditiden, wie die Fälle von *Liebermeister*, jedoch *ohne floride* Tuberkulose auffallend oft, vor allem aus dem Myokard Tuberkelbacillen züchten können. Auf diese Fälle soll in einer anderen Veröffentlichung näher eingegangen werden. Wenn auch durch die vorgebrachten Untersuchungen eine innige und vermutliche ätiologische Beziehung zwischen Tuberkelbacillämie und rheumatischen Gewebsveränderungen wahrscheinlich gemacht wurde, so muß das allerdings nicht für alle Fälle gelten. Vielleicht können auch andere Keime unter bestimmten, ähnlichen allergischen Bedingungen das Krankheitsbild und die geweblichen Veränderungen des Rheumatismus hervorrufen und in gleicher Weise vielleicht auch durch unmittelbare Wirkung bestimmte Gifte, ohne daß eine Umstimmung des Organismus vorangegangen sein muß.

#### „Mikro“-Kulturen.

Daß wir unsere Mikrokulturen sozusagen den Makrokulturen gleichgeschaltet haben, obwohl wir uns bewußt sind, hier etwas freizügig gehandelt zu haben, hat seinen besonderen Grund. *Kobl Müller* und *Vierthaler* haben gelegentlich ihrer Arbeit mit dem von ihnen konstruierten Mikromanipulator auch die Isolierung von Tuberkelbacillen versucht. Dabei fiel es ihnen auf, daß bei frisch überimpften und üppig angegangenen Stämmen eine ganze Reihe von Einzelkeimen unmittelbar nach der Isolierung wohl deutliche Vermehrung und Wachstum mit Bildung einer für das freie Auge nicht sichtbaren Mikrokolonie zeigten, nach Tagen aber die Kolonie sich nicht mehr vergrößerte und ihr Weiterwachsen einstellte, während andere Keime sich ordnungsgemäß bis zu einer mit freiem Auge sichtbaren Makrokultur entwickelten. Ein besonderer Grund für diese „Verkümmerung“ der Kolonie war nicht nachzuweisen. Übereinstimmend mit diesen Befunden erscheint es immerhin zulässig, derartige „kümmernde“ Wuchsformen als das Substrat unserer mikroskopisch positiven Fälle anzusehen, doch wissen wir allerdings nicht, ob sozusagen noch „endogene“ von Ausgangsmaterial nachwirkende oder exogene, beispielsweise auch durch das Nährmedium bedingte Schädigungen die Weiterentwicklung der Keime ungünstig beeinflussen. Gegen letztere Annahme als alleinige Ursache spricht vielleicht die Tatsache, daß *Kobl Müller* und *Vierthaler* auf ein und derselben Platte sowohl weiterwachsende als auch „Kümmerkolonien“ auftreten sahen. Auch

nehmen die Mikroulturen bei den älteren Fällen unserer Herzerkrankungen sowohl absolut als auch relativ ab, was für eine vielleicht schon im Organismus zustandegekommene Schädigung der Keime sprechen würde. Dadurch erführe die Meinung *Reitter* von der Abschwächung und Vernichtung der Bacillen durch das rheumatische Gewebe eine weitere Stütze. Versuche über „Mikro“ulturen sollen demnächst von *Lengh* mitgeteilt werden.

„Gelbe“ Stämme.

Diese von einem von uns (*Popper* und seinen Mitarbeitern) bereits eingehend beschriebenen Stämme schienen sich damals nicht nur durch ihr morphologisches, sondern auch durch ihr biologisches Verhalten, insbesondere aber durch die vollkommen negativen Tierversuche von echten Tuberkelbacillen wesentlich zu unterscheiden. Da sich aber 3 der vorliegenden sowie andere uns noch zur Verfügung stehende „gelbe“ Stämme, wenn auch vielfach erst nach längerer Zeit als tierpathogen erwiesen, die Tiere teilweise echte tuberkulöse Veränderungen zeigten und man aus den Organen „weiße“ Stämme rückkultivieren konnte (die Tiere wurden in vorher sterilisierten Eimalkäfigen gehalten, um Infektionen aus der Umwelt auszuschließen), erscheinen diese Stämme doch vielleicht in ein anderes Licht gerückt. *Saenz*, der die Dissoziationen des Tuberkelbacillus in Anlehnung an *Calmette* auf eine einzige primitive Form zurückführen möchte, die sich entsprechend der Tiergattung aber auch entsprechend dem Wachstumsmilieu aufspaltet und anpaßt, beschreibt unter diesen Dissoziationsformen eine „chromogene“ gelbe, leicht wachsende, wenig pathogene Variante, deren Pigmentgehalt, entsprechend der Zugehörigkeit zum Typus *humanus*, *bovinus* und *gallinaceus* verschieden ist. Der Beschreibung nach scheinen unsere „gelben“ Stämme diesen chromogenen Varianten von *Saenz* sehr nahezustehen und es wäre vielleicht möglich, daß Dissoziationen typischer Tuberkelbacillensämme zu „gelben“, unter Einfluß des „rheumatischen Gewebes“ abgeschwächten, erfolgen.

*W. Neumann* rekurrierte auf diese von *Popper* beschriebenen Keime in Zusammenhang mit den von ihm als „blande Streuung“ bezeichneten Tuberkelbacillämien, die nur geringfügige anatomische Veränderungen setzen und für welche nur besondere virulenzgeschwächte Tuberkelbacillen verantwortlich zu machen sind, wie etwa diese „gelben“ Stämme. Es bliebe natürlich die Frage offen, ob die geringe Pathogenität solcher Stämme durch die „besonders abschwächende Empfindlichkeit“ des Trägers, insbesondere bei einer Neuinvasion des Blutes mit den Bacillen zustandekommt, oder ob es sich schon beim Primärfekt um einen wenig virulenten, dissoziierten Stamm handelt. Die Züchtungsmöglichkeit, insbesondere aus den Geweben bei rheumatischen Erkrankungen und aus den Harnen von Polyarthritikern würde in diesen Fällen für die Dissoziation durch den Träger sprechen. Über unsere, die „gelben“

Stämme betreffenden Untersuchungen soll in absehbarer Zeit ausführlich berichtet werden.

### Zusammenfassung.

1. Es wird über das Ergebnis der Kultur von Tuberkelbacillen aus den Organen und dem Blute von an rheumatischen Erkrankungen Verstorbener berichtet, wobei 161 Fälle mit 588 Organ- und 166 Blutkulturen untersucht wurden.

2. Die Züchtungsergebnisse gingen dem Alter der Veränderungen parallel. So waren unter 18 Fällen von akuten und subakuten rheumatischen Infekten 7 makroskopisch und 3 mikroskopisch positiv. Bei chronisch rekrudeszierenden rheumatischen Endokarditiden waren unter 15 Fällen nur mehr 4 makroskopisch und 3 mikroskopisch positiv. Bei 45 Fällen von Vitien mit frischeren verrukösen Veränderungen ergaben 6 Beobachtungen ein makroskopisch positives, 7 ein mikroskopisch positives Ergebnis. Unter 57 älteren Herzfehlern ohne frischen Erscheinungen fanden sich nur 2 makroskopisch positive und 5 mikroskopisch positive Fälle.

3. Auch bei Fällen von *Endocarditis lenta* wurden *positive Züchtungsergebnisse erzielt*, was ebenso wie die histologischen Untersuchungen und die Angaben der Anamnese für Beziehungen zum rheumatischen Formenkreis spricht.

4. Die Pathogenität der gezüchteten Stämme konnte in den meisten Fällen durch den Tierversuch erwiesen werden.

4. Die Kultur gelang am *häufigsten aus Tonsille und Myokard*, seltener aus dem Blut, auffallend selten aber war im Gegensatz zu den Kulturergebnissen bei der Tuberkulosekrankheit die geringe Beteiligung der Milz und das nahezu negative Ergebnis der Züchtung aus dem Klappengewebe.

6. Histologisch konnte man bei den *makroskopisch positiven* Fällen fast immer *rheumatische Gewebsveränderungen nachweisen*, während diese bei den mikroskopisch positiven viel seltener waren.

7. Bei *mehr als der Hälfte* aller positiven Fälle waren *tuberkulöse Veränderungen* nicht aufzufinden (bei Berücksichtigung der makroskopisch positiven in etwas weniger als  $\frac{1}{3}$  der Fälle), aber auch bei Fällen mit florider Tuberkulose fehlten die Zeichen einer Generalisation.

Da sich bei der Tuberkulose eine Bacillämie nur bei schwerer tödlicher Erkrankung und auch meist nur bei Anwesenheit miliärer Knötchen nachweisen läßt, reicht die tuberkulöse Erkrankung in den untersuchten rheumatischen Fällen nicht aus, die Anwesenheit von Tuberkelbacillen im Blut und den Organen zu erklären.

8. Demnach müßte bei den rheumatischen Erkrankungen eine „*selbständige*“ *Tuberkelbacillämie* angenommen werden, die als eine „*Zweit-invasion*“ des Blutes bei Fehlen spezifisch tuberkulöser Gewebsveränderungen allergische Reaktionen im Organismus hervorzurufen imstande wäre.

9. Da neben den Tuberkelbacillen auch Kokken in dieser Untersuchungsreihe verhältnismäßig häufig aus Blut und Organen gezüchtet werden konnten, wurden die Beziehungen zwischen Kokkeninfektion und der Anwesenheit von Tuberkelbacillen unter Berücksichtigung der im Schrifttum mitgeteilten Fälle erörtert.

### Schrifttum.

*Altman* u. *Gerzner*: Im Erscheinen. — *Aschoff*: Verh. dtsch. path. Ges. **1904**. *Berger* u. *Ludewig*: Med. Klin. **1935**, 23. — *Bieling*: Medizin und Chemie, Bd. 2. — Abhandlungen aus den medizinisch-chemischen Forschungsstätten der I. G. Farben A.G. **1933**; **1934**. — *Calmette*: Zit. bei *Saenz*. — *Clairmont*: Alpenländer Ärztagung, 8. u. 9. Okt. Graz **1934**. — *Coronini*: Dtsch. med. Wschr. **1935** I. — *Courmont*: S. vor allem J. Méd. Lyon **1933**, No 331. — *Klinge*: Erg. Path. **27** (1933). — *Kobl Müller* u. *Vierthaler*: Zbl. Bakter. **I** **1933**, Juli. — *Lengh*: In Vorbereitung. — *Liebermeister*: Virchows Arch. **197**, 332 (1909). — *Löwenstein*: Dtsch. med. Wschr. **1930** I. — *Lüscher*: Schweiz. med. Wschr. **1921** II. — *Mach, R. et E. Mach*: Bull. Soc. méd. Hop. Paris S. 25. Nov. **1932**, No 30 u. Se. 27. Okt. **1933**, No 26. — *Mayerhofer*: Beitr. Klin. Tbk. **85**, H. 3 (1934). — *Neumann, W.*: Klin. Mbl. Augenheilk. **92** (1934). — *Popper*: Wien. Klin. Wschr. **1933** II. — Klin. Wschr. **1933** II. — *Popper, Bodart* u. *Schindler*: Wien. Klin. Wschr. **1931** II. — Virchows Arch. **285**; **286** (1932). — *Popper, Leser* u. *Gerzner*: Im Erscheinen. — *Reitter*: Wien. klin. Wschr. **1934** II. — Med. Klin. **1934** II. *Reitter* u. *Löwenstein*: S. die zahlreichen Arbeiten der Autoren insbesondere in der Wien. Klin. Wschr. — *Rist*: Bull. Soc. méd. Hop. Paris Se. 25. Nov. **1932**, No 30. *Rösle*: Wien. klin. Wschr. **1932** I, 609, 648. — *Saenz*: La Médecine **1934**, No 7. — *Singer*: Med. Klin. **1925**, 41. — *Swift, H., C. Derick* and *C. Hirschcock*: J. amer. med. Assoc. **90**, 906 (1928); **92** (1929). — *Schottmüller*: Münch. med. Wschr. **1903** I, 849. *Schwartz*: Empfindlichkeit und Schwindsucht. Leipzig: Gg. Thieme **1935**. — *Schwartz* u. *Bieling*: Verh. dtsch. path. Ges. **1931**. — *Stengel*: Erscheint demnächst. — *Strempel*: Zbl. Bakter. **133**, H. 3/4 (1935).