

(Aus der Universitätsklinik für Ohren-Nasen-Kehlkopfkrankheiten [Vorstand: Prof. Dr. Heinrich Neumann] und dem Tüberkulose-Laboratorium des Pathologisch-anatomischen Universitäts-Institutes in Wien [Vorstand: Prof. Dr. Rudolf Maresch].)

Über die Bedeutung der Tonsillen, bzw. des peritonsillären Gewebes für das Zustandekommen hyperergisch entzündlicher Gewebsveränderungen auf tuberkulöser Basis.

Von

Franz Altmann,
Assistent der Klinik

und **Leopold Gerzner,**
Demonstrator des Institutes.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 6. November 1935.)

Das Problem des Rheumatismus ist in den letzten Jahren in den Vordergrund des Interesses sowohl der Kliniker, als auch der Pathologen gerückt. Es dürfte dies daher rühren, daß gerade auf diesem Gebiet die Forschung zu wesentlich neuen Anschauungen gelangt ist.

Auf Grund ausgedehnter anatomischer und experimenteller Untersuchungen zahlreicher Autoren, von denen hier nur *Klinge* und seine Mitarbeiter, ferner *Bieling*, *Dietrich*, *Gerlach*, *Rössle* und *Swift* genannt seien, gewann nämlich die Auffassung immer mehr an Boden, daß der Rheumatismus der Gruppe der allergischen Krankheiten zuzurechnen sei. Bestimmend für diese Entwicklung der Anschauungen war in erster Linie die, allerdings auch mit Entschiedenheit bestrittene (*Aschoff*), Tatsache, daß die histologischen Bilder des menschlichen Rheumatismus und die der experimentell hervorgerufenen hyperergischen Entzündungen eine weitgehende Übereinstimmung zeigen.

Das wesentliche Moment für das Zustandekommen des Rheumatismus ist nach dieser Anschauung nicht so sehr die Wirksamkeit eines bestimmten spezifischen Erregers, als vielmehr das Bestehen einer lokalen Gewebsüberempfindlichkeit infolge wiederholter Überschüttung des Körpers mit Antigen (Eiweiß- oder Bakteriengift), als deren morphologischer Ausdruck die sog. hyperergische Entzündung (*Rössle*) angesehen werden kann. Sie verläuft stürmischer als beim normalen, normergischen Individuum und ist im wesentlichen gekennzeichnet durch eine in den verschiedensten Organen in allerdings wechselnder Intensität nachweisbare eigenartige Aufquellung der Bindesubstanzen des Gefäß-Bindegewebsapparates mit oder ohne nachfolgender Zellwucherung und schließlicher Rückbildung bzw. Übergang ins Narbenstadium.

Bezüglich der Frage, welches Antigen beim menschlichen Rheumatismus den häufigsten auslösenden Faktor des Hypergiemechanismus

darstellt, hatte es zunächst den Anschein, als ob hier für Streptokokken, möglicherweise eine im bakteriologischen Sinne spezifische Abart derselben, in Betracht käme.

Die Ergebnisse der Untersuchungen von *Reitter* und *Löwenstein*, sowie anderer Autoren, von denen hier nur *Popper*, *Coronini* und *Popper*, *Mayerhofer*, *Berger* und *Ludewig* genannt seien, welche in einem relativ großen Prozentsatz von Rheumatismusfällen aus dem Lebend- oder Leichenblut, sowie aus verschiedenen Organen, insbesondere der Tonsille und dem Myokard, Tuberkelbacillen nachweisen konnten, ließen sich jedoch in dem Sinne deuten, daß unter Umständen auch Tuberkelbacillen das den Hyperergiemechanismus auslösende Antigen darstellen könnten. In diesem Sinne wird ja auch der akute Rheumatismus von *Reitter* und *Löwenstein* als exsudativ entzündliche Phase im Ablauf einer tuberkulösen Reinfektion aufgefaßt. Überdies sei noch bemerkt, daß es im Hinblick auf die nicht allzu seltenen Fälle, in denen sowohl Tuberkelbacillen, als auch Kokken gemeinsam nachgewiesen werden können, möglich wäre, daß die Hyperergie, wie auch schon *Reitter* und *Löwenstein* hervorheben, unter Umständen eine zusammengesetzte ist und verschiedene Wurzeln haben kann. Weiters sei bemerkt, daß *Schwartz* und *Bieling* unter bestimmten Bedingungen auch experimentell durch Tuberkelbacillen hyperergische Reaktionen mit dem entsprechenden histologischen Bild hervorbringen könnten.

Die Frage, welcher Entstehungsmodus der Veränderungen dabei der häufigste ist, soll jedoch hier nicht erörtert werden.

Neben diesen neuen, unsere Anschauungen vom Wesen der rheumatischen Veränderungen auf eine neue Grundlage stellenden Erkenntnissen, blieb natürlich die durch vielfältige klinische Erfahrung gestützte Tatsache unverändert bestehen, daß in der Regel dem akuten Gelenksrheumatismus katarrhalische Entzündungen der oberen Luftwege, insbesondere Anginen, vorausgehen. Es bestehen demnach zwischen den beiden anscheinend kausale Zusammenhänge, deren Wesen noch nicht ganz geklärt ist; immerhin ist die Annahme am wahrscheinlichsten, daß die den Rheumatismus verursachende Schädlichkeit von der Rachenschleimhaut und insbesondere von den Tonsillen aus sowohl auf dem Wege der Lymph- als auch Blutbahn sich im Körper verbreitet.

Die neueren, allerdings noch umstrittenen Anschauungen über das Wesen des infektiösen Rheumatismus lassen sich demnach im wesentlichen dahin zusammenfassen, daß derselbe den *allergischen Krankheiten zuzurechnen ist*, wobei das den Hyperergiemechanismus auslösende Antigen am häufigsten von der Rachenschleimhaut, insbesondere von der Tonsille aus in den Körper eindringt.

Die letzterwähnte Tatsache erscheint uns auch für die experimentellen Untersuchungen, und zwar im Hinblick auf die Frage von Bedeutung, ob der Ablauf der Erkrankung je nach der Eintrittsstelle des Antigens

Verschiedenheiten aufweist oder nicht, was in den bisher vorliegenden Untersuchungen jedoch noch nicht genügend beachtet worden ist. Von besonderem Interesse erschien uns dabei die Frage, ob auch bei den experimentell hervorgerufenen Erkrankungen der tonsillären Einbruchspforte jene Sonderstellung zukommt, die sie in der menschlichen Pathologie besitzt.

Zum Studium dieser Frage wurden im Tuberkuloselaboratorium des pathologisch-anatomischen Universitätsinstitutes experimentelle Untersuchungen durchgeführt, deren Gang und Ergebnisse im folgenden etwas genauer dargestellt werden sollen. Ihr Ziel bestand kurz gesagt darin, am Kaninchen durch Injektion von Tuberkelbacillen hyperergische Gewebsreaktionen hervorzurufen, wobei durch die Wahl des Ortes der Injektion versucht wurde, auch die Rolle der Tonsillen näher zu beleuchten.

In Anlehnung an die von *Schwartz* und *Bieling* verwendete Methodik wurden die Tiere zunächst mit einem humanen Tuberkelbacillenstamm (Rückkultur nach Meerschweinchenpassage) vorbehandelt, worauf dann 4 Wochen später eine zweite, den Hypergiemechanismus auslösende Injektion mit dem gleichen Stamm erfolgte.

Die Injektionen wurden in der Weise durchgeführt, daß bei der einen Gruppe von Tieren die erste Injektion intravenös in eine Ohrvene und die zweite in das beiderseitige peritonsilläre Gewebe erfolgte, während bei der anderen Gruppe in umgekehrter Weise die erste Injektion peritonsillär und die zweite intravenös durchgeführt wurde. Die Injektion in das peritonsilläre Gewebe mußte dabei am narkotisierten Tiere erfolgen, da sonst keine Gewähr dafür gegeben gewesen wäre, daß das Bacillenmaterial auch tatsächlich an die richtige Stelle gelangt.

Von einer Injektion in die Tonsillen selbst wurde vor allem aus dem Grunde abgesehen, weil es unter diesen Umständen unkontrollierbar erschien, eine wie große Menge des Bacillenmaterials bzw. ob überhaupt ein solches, von der Tonsille in das peritonsilläre Gewebe bzw. in den Kreislauf gelangt. Außerdem hatte es sich auch bei der histologischen Untersuchung der Tonsillen bei menschlichen Rheumatismusfällen gezeigt, daß im Parenchym derselben niemals irgendwelche als typisch rheumatisch anzusprechende Veränderungen nachgewiesen werden konnten (vgl. *Klinge*), sondern daß dieselben lediglich im peritonsillären Gewebe nachweisbar waren.

Um die Ausbildung spezifisch tuberkulöser Veränderungen möglichst in den Hintergrund treten zu lassen, haben wir für beide Injektionen einen für Kaninchen nur schwach virulenten humanen Tuberkelbacillenstamm gewählt; auch waren die injizierten Mengen zur Vermeidung stärkerer Shockreaktionen stets gering. Zu den Versuchen wurden junge kräftige Tiere mit einem Durchschnittsgewicht von 2 kg verwendet, bei

denen die vorher angestellte intracutane Tuberkulínprobe negativ ausgefallen war.

Zunächst wurden 5 Kaninchen durch intravenöse Injektion von 0,1 ccm einer Aufschwemmung von Tuberkelebacillen in der Verdünnung von 1:50000 vorbehandelt (ein Kontrolltier blieb unbehandelt); 28 Tage später wurde in die Umgebung beider Tonsillen je 0,1 ccm einer Aufschwemmung desselben Stammes in der Verdünnung von 1:500000 nach injiziert. In der Zeit zwischen der ersten und zweiten Injektion zeigten die Tiere kein auffälliges Verhalten. Sie ließen weder deutliche Temperatursteigerungen noch eine Abnahme des Körpergewichtes erkennen.

Bei 2 Tieren (1173 und 1176) trat am 2. Tage nach der Reinjektion eine deutliche Schwellung des rechten Kniegelenkes mit starker Druckschmerhaftigkeit und weitgehender Einschränkung der Beweglichkeit auf. Eines davon (1173) wurde am 8. Tage nach der Reinjektion getötet, das zweite gemeinsam mit den übrigen Tieren am 28. Tage. Die Gelenksschwellung und Druckschmerhaftigkeit hatte allmählich abgenommen, war jedoch noch bis zum Schlusse deutlich nachweisbar, die Bewegungseinschränkung hatte eher noch zugenommen. Bei beiden Tieren wurde auch am Tage nach dem Auftreten der Schwellung eine Gelenkpunktion durchgeführt; die dabei gewonnene Flüssigkeit erwies sich bei der bakteriologischen Untersuchung beide Male, insbesondere in bezug auf a. s. f. Stäbchen, als steril.

Bei der *histologischen Untersuchung* wurden in der Regel folgende Gewebe berücksichtigt: *Leber, Milz, Niere, Lunge, Herz, Aorta, Tonsillen, Lymphdrüsen, Kehlkopf, Muskulatur, Gelenke* (gewöhnlich Knie- und Ellbogen- bzw. Sprunggelenk), ferner *Gehirn* und *Rückenmark*.

Aus Gründen der Raumersparnis sollen im folgenden nur die *histologischen Veränderungen* jener Organe angeführt werden, bei denen sich irgendein mit der Fragestellung zusammenhängender Befund erheben ließ. Über die Ergebnisse der gleichfalls durchgeföhrten *bakteriologischen Untersuchungen* wird von *Gerzner* an anderer Stelle im Zusammenhang berichtet werden.

Tier 1173, getötet am 8. Tage nach der zweiten Injektion:

Im *Myokard* an zahlreichen Stellen, insbesondere im linken Vorhof, im interstitiellen Bindegewebe zwischen den Muskelfasern kleine Zellanhäufungen von länglicher spindelförmiger Gestalt. Dieselben liegen in der Regel in der Umgebung kleiner Blutgefäße und enthalten neben Rundzellen Elemente mit größerem, blassem, länglichem Kern und deutlichem Kernkörperchen, die ihrem Aussehen nach am ehesten gewucherten mesenchymalen Zellen entsprechen. Daneben vereinzelte, umfänglichere, vorwiegend aus den gleichen Zellen aufgebaute Herde von mehr umschriebener knötchenförmiger Gestalt. Dieselben enthalten überdies noch vereinzelte mehrkernige Elemente (Abb. 1). Die Herzmuskelfasern durch die geschilderten, im Interstitium sich abspielenden Zellwucherungen zwar auseinander gedrängt, sonst jedoch ohne weitere Veränderungen. Das Endokard, die Herzklappen sowie das Epikard ohne Besonderheiten. Die Herzgefäße im allgemeinen

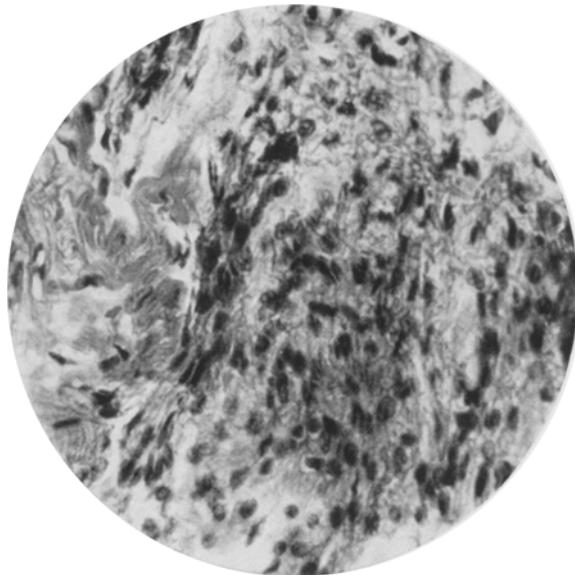


Abb. 1. Kaninchen 1173. Umschriebene, knötchenförmige Zellwucherung im Myokard.

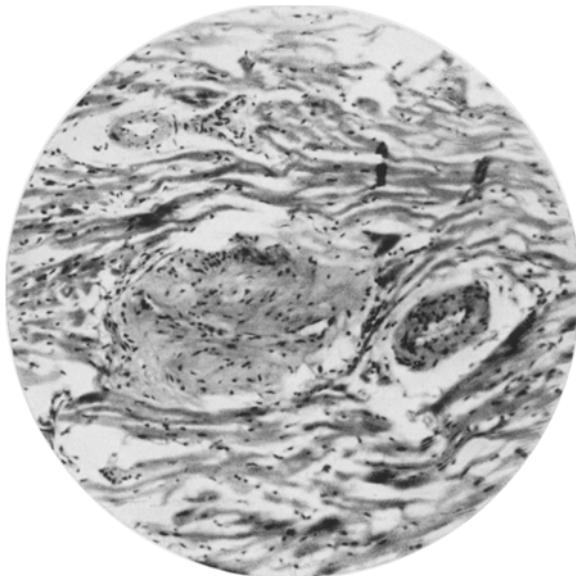


Abb. 2. Kaninchen 1173. Fibrinoide Verquellung der Wand einer kleinen Vene im Myokard.

unverändert, bloß an einer kleinen Vene eine fibrinoide Verquellung, vorwiegend des Gewebes der Intima und Media (Abb. 2).

Im *peritonsillären* Gewebe einzelne kleine Rundzellenanhäufungen.

In der *quergestreiften Muskulatur* stellenweise kleine, aus Rundzellen und gewucherten mesenchymalen Elementen aufgebaute Infiltrate gleicher Art, wie die bereits im Herzen beschriebenen. Mitunter, besonders in sehnennahen Abschnitten, diese Infiltration stärker ausgebildet, von mehr granulomartigen Charakter, mit einzelnen Riesenzellen.

Schwere Veränderungen im Bereich des *rechten Kniegelenkes*, das *linke* hingegen völlig unverändert. Der Gelenksraum erweitert, von einem fibrinreichen, verhältnismäßig zellarmen Exsudat erfüllt. Vielfach auch fibrinöse Beläge an der Gelenksinnenfläche. Hochgradiges Ödem sowohl der Zotten als auch der übrigen Kapselschichten, das sich an vielen Stellen in das umgebende Gewebe und in die

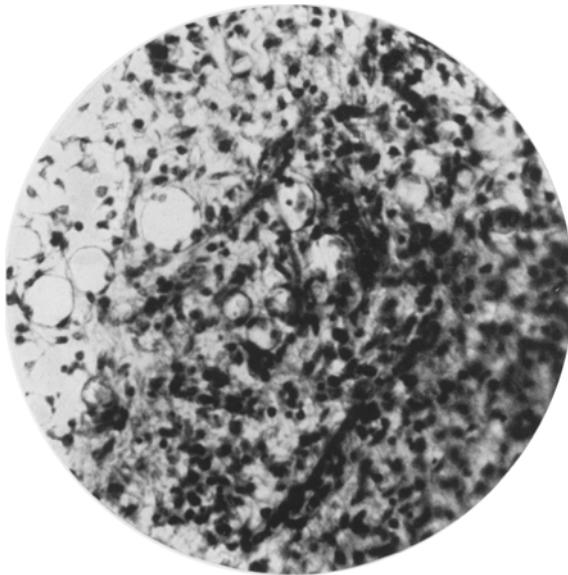


Abb. 3. Kaninchen 1173. Zellwucherungen in der Kapsel des rechten Kniegelenkes.

angrenzenden Teile der Muskulatur erstreckt, deren Fasern und Bündel auseinanderdrängend. Mancherorts auch kleine Blutungen. Im Bereich der Zotten, sowie der gelenksnahen Teile der übrigen Synovialmembran häufig eine fibrinoide Verquellung der Bindegewebsbündel mit Ausscheidung von Fibrinmassen auch zwischen dieselben, die oft mit den oberflächlichen Belägen im Zusammenhang stehen. In größerer Entfernung vom Gelenksraum derartige Verquellungen nur ausnahmsweise zu sehen. Neben diesen Veränderungen ausgedehnte Herde gewucherter mesenchymaler Zellelemente mit spärlichen Rundzellen und polymorphkernigen Leukocyten, sowie vereinzelten mehrkernigen Elementen (Abb. 3). Diese Wucherungen in der Regel von diffusem Charakter, durchsetzen auf größere Strecke die ganze Dicke der Gelenkkapsel und setzen sich in die Bindegewebsspalten des periarthikulären Gewebes, in die umgebende Muskulatur, sowie in das Periost der angrenzenden Knochenabschnitte fort. Nur stellenweise diese Zellwucherungen von mehr umschriebener Art, häufig Reste fibrinoider Massen enthaltend. Das Knorpel- und Knochengewebe der Gelenkenden selbst ohne nennenswerte Veränderungen, im Knochenmark herdförmige Hyperämien und stellenweise frischere Blutungen.

Von den beiden *Sprunggelenken* das *rechte* ohne Besonderheiten, im *linken* ähnliche, aber weniger hochgradige Veränderungen wie im rechten Kniegelenk.

In der Lichtung des Talo-Tibialgelenkes eine mäßige Menge eines sehr fibrinreichen Exsudates. In den Gelenkzotten Hyperämie, Ödem, stellenweise auch fibrinoide Verquellung des Gewebes, sowie kleinere Blutungen. Im periartikulären Gewebe, insbesondere in der Umgebung der Epiphyse der Tibia umfängliche, gegen die Umgebung unscharf abgegrenzte mesenchymale Zellwucherungen. Im Mark der angrenzenden Knochen ausgedehnte Hyperämie und ödematöse Durchtränkung des Gewebes.

Das *Talo-Naviculargelenk* fast frei von Veränderungen.

Die übrigen Organe ohne Besonderheiten.

Die am *rechten Kniegelenk* und am *linken Sprunggelenk*, sowie den angrenzenden Weichteilen erhobenen Befunde, wie Ödem und fibrinoide

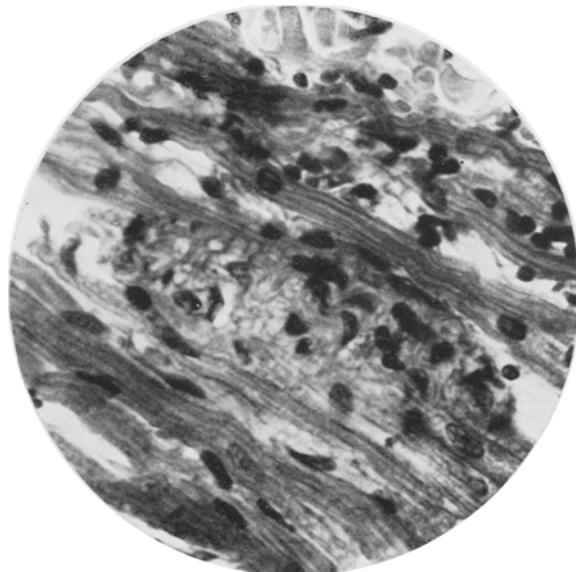


Abb. 4. Kaninchen 1176. Kleiner fibrinoider Verquellungsberg mit gewucherten Mesenchymzellen im interstitiellen Gewebe des Myokard.

Verquellung des Gewebes, sowie die ausgedehnten Wucherungen mesenchymaler Elemente zeigen eine auffällige Übereinstimmung mit den von *Klinge* und seinen Schülern bei der experimentellen Serumhyperergie erzielten Veränderungen, sowie auch mit den Befunden, die *Klinge* beim menschlichen Gelenksrheumatismus erheben konnte. Hier weisen allerdings die mesenchymalen Zellwucherungen einen deutlich umschriebenen, herdförmigen Charakter auf.

Eine gewisse Vorsicht erscheint bei der Deutung der *Myokard*-veränderungen geboten. Sowohl die Anhäufungen von Rundzellen und gewucherten Mesenchymzellen, als auch die knötchenförmigen Zellwucherungen ließen sich zwar ohne weiteres in dem Sinne deuten, wie die Gelenksveränderungen, doch ist zu bedenken, daß ganz die gleichen Veränderungen bei Kaninchen auch *spontan* vorkommen können und

beispielsweise von *Miller* unter 34 gesunden erwachsenen Kaninchen 20mal gefunden würden. Die fibrinoide Verquellung der Intima und Media einer kleinen Vene hingegen, die mit den Gefäßveränderungen bei der experimentellen Serumhyperergie bzw. dem menschlichen Gelenkrheumatismus im Sinne *Klinges* übereinstimmt, dürfte kaum eine spontan aufgetretene Veränderung darstellen, wurde auch unseres Wissens bisher bei nicht vorbehandelten Tieren niemals beobachtet.

Im *peritonsillären Gewebe* bemerkenswerterweise trotz der vorangegangenen Injektionen keine auffälligen Befunde, sondern nur unspezifische, kleine Rundzellenanhäufungen.

Die Veränderungen in der *quergestreiften Muskulatur* gleichen denen im *Myokard*, weshalb zu erwägen wäre, ob sie nicht etwa auch spontan aufgetreten sind. Allerdings fehlen bisher, wie *Arndt* ausdrücklich vermerkt, diesbezügliche Angaben.

Kaninchen 1176, getötet am 28. Tage nach der zweiten Injektion.

Im *Myokard* neben ziemlich zahlreichen kleinen, perivasculär angeordneten, aus Rundzellen und gewucherten Mesenchymzellen bestehenden Infiltraten an einer Stelle ein kleiner fibrinoider Verquellungsherd des interstitiellen Gewebes mit gewucherten Mesenchymzellen (Abb. 4).

Die *Aorta* selbst ohne Besonderheiten. Im *periaortalen Gewebe* an einer *kleinen Arterie* eine ausgedehnte fibrinoide Verquellung des Gewebes im Bereich der Intima und der inneren und mittleren Schichten der Media mit weitgehendem, scholligem Zerfall der elastischen Fasern und Bildungen von elastoider Substanz (Abb. 5a u. b). Die Gefäßlichtung dadurch zu einem schmalen unregelmäßig begrenzten Spalt reduziert. Gegenüber der Verquellung die Wucherung mesenchymaler Elemente hier stark in den Hintergrund tretend. Nur stellenweise in der *Adventitia* Anhäufungen solcher Zellen; Rundzellen und polymorphkernige Leukozyten fast vollständig fehlend.

Rechtes Kniegelenk. Die Gelenkzotten stellenweise von einem mehrschichtigen Epithelbelag überzogen. Das synoviale Bindegewebe ausgedehnt fibrös verdichtet. Mancherorts diese Fibrose noch nicht deutlich ausgeprägt, hier im Gewebe noch ein größerer Reichtum an mesenchymalen Zellen. In der eigentlichen Gelenkkapsel schwerere Veränderungen vor allem im oberen Recessus der Beugeseite. An einer Stelle eine ausgedehnte fibrinoide, durch die ganze Dicke der Kapsel hindurchgehende Verquellung des Gewebes mit relativ geringer cellulärer Reaktion in den Randpartien (Abb. 6). Diese beschränkt sich, soferne sie überhaupt vorhanden ist, auf eine mäßige Wucherung der Bindegewebzellen mit Bildung vereinzelter mehrkerniger Elemente. In einiger Entfernung von diesem Verquellungsherd die Kapsel fibrös verändert, enthält an mehreren Stellen umfängliche, streifenförmig angeordnete, in der Längsrichtung der Kapselfasern verlaufende Herde, welche aus länglichen Mesenchymzellen, wechselnd reichlich kleinen Rundzellen und sehr zahlreichen großen mehrkernigen Elementen bestehen, deren Kerne teilweise unregelmäßig, teilweise mehr randständig gelagert sind. Ihre Zelleiber vielfach von Vakuolen durchsetzt und enthalten nicht selten feinkörniges, braunes Pigment. An einer Stelle besonders große derartige Elemente nach Art der Fremdkörperriesenzellen an längliche, stark lichtbrechende Massen mit angedeutet faseriger Struktur angelagert. Im umliegenden Fettgewebe neben Resten alter Blutungen zahlreiche mit Blutpigment beladene einkernige, sowie vereinzelt auch mehrkernige phagocytäre Zellen, daneben auch hier kleine Infiltrate von dem oben geschilderten

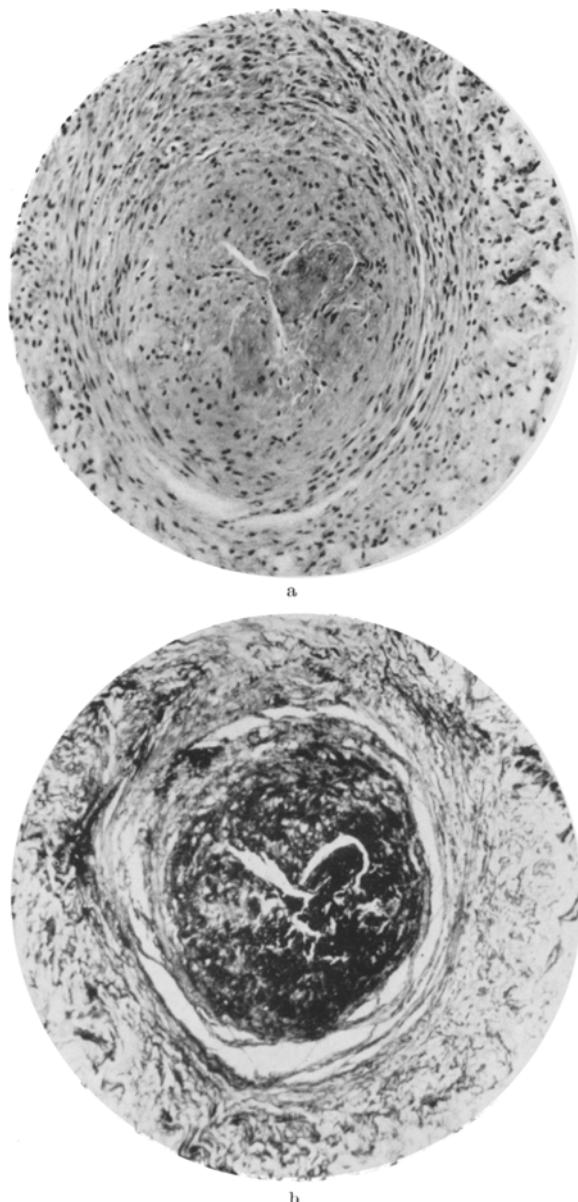


Abb. 5. Kaninchen 1176: Fibrinoide Verquellung im Bereiche der Intima und Media einer Arterie des periaortalen Gewebes. a Hämatoxylin-Eosinfärbung, b Elasticafärbung mit Resorzin-Fuchsin.

Bau. An der Streckseite in der Umgebung des oberen Poles des oberen Gelenkse recessus die Muskulatur deutlich verändert. Die Muskelfasern durch eine diffuse

Wucherung mesenchymaler Zellen auseinandergedrängt und vielfach in deutlicher Atrophie begriffen, daneben Proliferation der perimysialen Zellen und Bildung myogener Riesenzellen. In weiterer Entfernung, sowie auch in anderen Muskelgruppen zwischen den Muskelfasern kleine herdförmige Einlagerungen von Rundzellen und Bindegewebszellen von der Art der im Myokard beschriebenen.

Das linke Kniegelenk ohne krankhafte Veränderungen.

Die am rechten Kniegelenke erhobenen Befunde stellen ein vorgeschritteneres Stadium der im früheren Falle beschriebenen Gewebsschäden dar und lassen die Tendenz zur Narbengewebsbildung erkennen. Auch

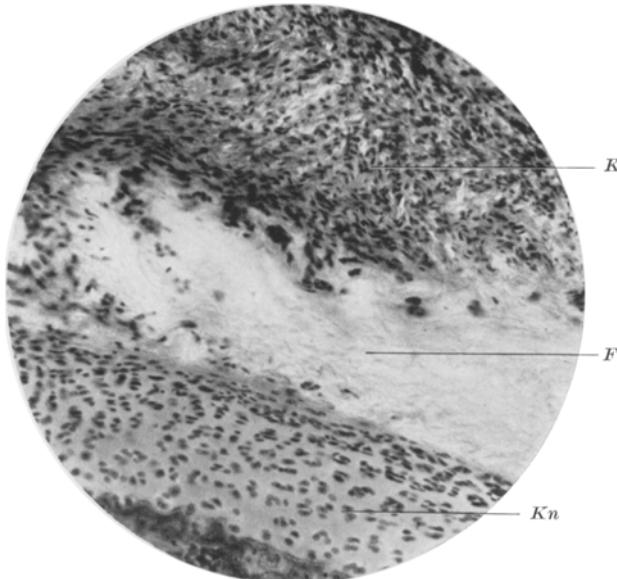


Abb. 6. Kaninchen 1176. Ausgedehnte fibrinoide Verquellung im Bereich der Kapsel, des Kniegelenkes. *F* fibrinoide Verquellungscherd, *K* Zellwucherungen in der Kapsel, *Kn* Gelenksknorpel.

diese Veränderungen können insbesondere im Hinblick auf die ausgedehnte fibrinoide Verquellung der Kapsel sehr gut in das Bild der hyperergischen bzw. rheumatischen Veränderungen nach *Klinge* eingereiht werden, wenn auch umschriebene Veränderungen im Sinne typischer *Aschoffscher Knötchen* fehlen. Die an Riesenzellen reichen Herde zeigen weder den Bau rheumatischer Granulome, noch spezifisch tuberkulöser Veränderungen, lassen sich vielmehr am ehesten als Granulationsgewebswucherungen mit Fremdkörperriesenzellen auffassen, wofür ja auch die beschriebenen, stark lichtbrechenden Massen sprechen. Es ist wahrscheinlich, daß diese Bildungen als nach der erwähnten Punktion aufgetretene Gewebsschädigungen infolge traumatischer Verlagerung von Gewebsteilen mit anschließender Blutung aufzufassen sind. Auf die Resorption kleiner Blutergüsse weisen auch die mit Blutpigment beladenen

phagocytären Elemente hin. Die Veränderungen in der umgebenden Muskulatur entsprechen ebenfalls einem weiter vorgeschrittenen Stadium der im vorigen Falle geschilderten Befunde, wobei hier bereits atrophische Muskelfasern zu verzeichnen sind.

Bezüglich der Zellherde im *Myokard* und auch in der *quergestreiften Muskulatur* gilt das beim vorigen Falle Gesagte; der fibrinoide Verquellungsherd im interstitiellen Gewebe des Myokard hingegen ist offenbar als experimentell gesetzte Veränderung aufzufassen.

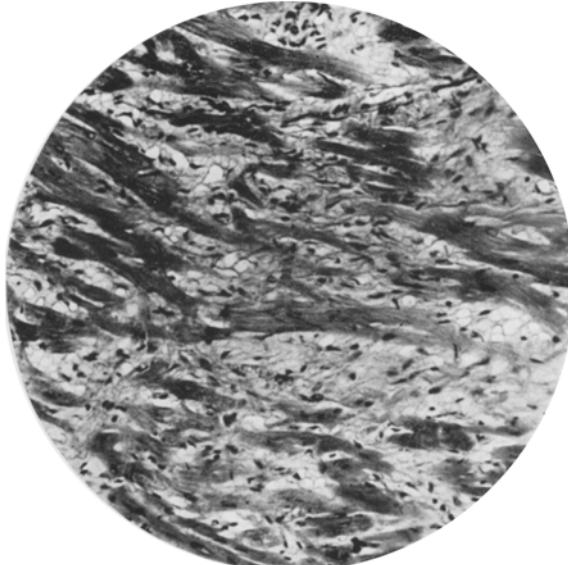


Abb. 7. Kaninchen 1177. Myokarditischer Herd in Septum ventriculorum.

Dasselbe trifft auch für den an einer *kleinen Arterie des periaortalen Gewebes* erhobenen Befund zu, der eine sehr weitgehende Übereinstimmung mit gewissen Bildern beim menschlichen Rheumatismus (vgl. *Klinge*, Abb. 21, S. 29) bzw. bei der experimentellen Hyperergie zeigt.

Kaninchen 1172, getötet am 28. Tage nach der zweiten Injektion, ohne Besonderheiten.

Kaninchen 1177, getötet am 28. Tage nach der zweiten Injektion.

In der *Lunge* fleckförmige Hyperämie und Alveolarödem. Stellenweise, insbesondere subpleural, kleine Herde mit gewucherten, epitheloiden Zellen in den Alveolen, daneben vereinzelt Riesenzellen von *Langhans*-Typus, sowie lympho- und leukocytäre Infiltration. Das umgebende Lungengewebe von gewöhnlichem Bau und normalem Luftgehalt.

Im *Myokard* stellenweise aus kleinen Rundzellen und mesenchymalen Elementen aufgebaute kleine Infiltrate. In einem größeren Bezirk des Septum ventriculorum das bindegewebige Interstitium ödematos gequollen, die gequollenen Abschnitte vielfach bläulich verfärbt. Hier auch Fibroblastenwucherungen, sowie kleine Rundzellansammlungen. Die Struktur des Herzmuskels im Bereich dieser

Veränderungen deutlich geschädigt, d. h. die Fasern auseinandergedrängt, teilweise vakuolisiert und vielfach schlecht farbbar (Abb. 7).

Bezüglich der *kleinen Zellherde im Myokard* gilt das bereits früher Gesagte. Der im Septum ventriculorum gelegene *frische myokarditische Herd* stellt offenbar eine Folge der experimentell gesetzten Veränderungen dar und könnte vielleicht mit den auch beim menschlichen Rheumatismus zu beobachtenden diffusen myokarditischen Veränderungen in Analogie gesetzt werden. Sein Aufbau zeigt eine gewisse Ähnlichkeit mit den von *Rössle* als seröse Myokarditis beschriebenen Gewebsschäden, bei denen allerdings eine celluläre Reaktion fehlt.

Kaninchen 1180, getötet am 28. Tage nach der zweiten Injektion.

In der *Lunge* vereinzelte von normalem Gewebe umgebene, aus Lymphocyten und Epitheloidzellen aufgebaute Herde nach Art miliarärer Tuberkel.

Im *Myokard* an zahlreichen Stellen kleine, aus gewucherten Mesenchymzellen und kleinen Rundzellen aufgebaute perivasculäre Infiltrate.

Einzelne solche auch in den *Skelettmuskeln*.

Im *peritonsillären Gewebe* stellenweise kleine Rundzellenanhäufungen.

In den *Leptomeningen* des Großhirns stellenweise ähnliche kleine Herde. Die *Hirnsubstanz* selbst ohne Besonderheiten.

Bezüglich der Veränderungen im *Myokard*, der *Skelettmuskulatur* und dem *peritonsillären Gewebe* sei auf das früher Gesagte verwiesen.

Auch hier finden sich in der *Lunge* ähnliche tuberkulöse Herde, wie im vorhergehenden Falle.

Die Tiere der *zweiten Versuchsreihe* (erste Injektion peritonsillär, zweite Injektion intravenös) wurden am 28. Tage nach der zweiten Injektion getötet. Die *untersuchten Organe* zeigten bei allen Tieren, abgesehen von einer verschieden stark ausgeprägten kleinrundzelligen Infiltration im Bereich der periportalen Felder der *Leber* keinerlei pathologische Veränderungen. Bei dem überhaupt nicht vorbehandelten *Kontrolltier* (1210) fanden sich im *Myokard* des linken Ventrikels vereinzelte kleine, aus kleinen Rundzellen und gewucherten Mesenchymzellen aufgebaute Infiltrate, sonst keinerlei krankhafte Veränderungen.

Die Tatsache, daß auch bei dem Kontrolltier im Myokard stellenweise die Zellinfiltrate sich fanden, steht in Übereinstimmung mit den Angaben von *Miller* über die Häufigkeit des spontanen Auftretens derselben und zeigt gleichfalls, wie große Vorsicht bei der Deutung der Befunde im Myokard am Platze ist.

Überblicken wir die *Ergebnisse der histologischen Untersuchung* im Zusammenhange, so finden wir bei *drei* von den *fünf* Tieren der *ersten Versuchsreihe* Veränderungen (am *Myokard*, den *Gefäßen*, der *quer-gestreiften Muskulatur* und den *Gelenken*), die ihrem Aussehen nach mit denen bei der experimentellen Serum- und Streptokokkenhyperergie eine weitgehende Übereinstimmung zeigen.

Entsprechend den erwähnten Angaben von *Miller*, sowie dem an unserem Kontrolltieren erhobenen Befunde, wurde das Auftreten kleiner

interstitieller Infiltrate im Myokard allein noch nicht als der Ausdruck einer experimentell gesetzten Gewebsveränderung angesehen.

Bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß bei *keinem einzigen* Tiere im peritonsillären Gewebe, abgesehen von vereinzelten kleinen, kaum als spezifisch anzusehenden Rundzellanhäufungen irgendwelche auf die stattgehabte Tuberkelbacilleninjektion zu beziehende Veränderungen nachgewiesen werden konnten. Bei den 2 Tieren (1177, 1180) fanden sich in der Lunge spärliche, ihrem Bau und ihrer Lage nach anscheinend hämatogen entstandene, jüngere, tuberkulöse Herde, während sich alle übrigen untersuchten Organe als tuberkulosefrei erwiesen.

Hält man sich vor Augen, daß einerseits, wie *Schwartz* hervorhebt, die nach Injektion von avirulenten Stämmen sich abspielenden Prozesse außerordentlich langsam vor sich gehen, andererseits die Herde umschrieben und von normalem Lungengewebe umgeben sind, so wird man in der Annahme wohl kaum fehlgehen, daß die Herde im Gefolge der ersten intravenösen Injektion entstanden sind und die durch die Reinfektion im Lungengewebe etwa gesetzten Veränderungen, soferne sie überhaupt zur Ausbildung gelangten, kein hohes Ausmaß erreicht haben und zum Zeitpunkte des Todes bereits sich so gut wie vollkommen zurückgebildet hatten.

Was die als Folge einer experimentellen Gewebshyperergie gedeuteten Veränderungen anlangt, so sei darauf hingewiesen, daß bereits von *Bieling* und von *Schwartz* nach Doppelinfektion von Kaninchen mit Tuberkelbacillen im Myokard Veränderungen erzielt werden konnten, die nach Ansicht der beiden Autoren ihrem Bau nach *Aschoffschen* Knötchen entsprachen. Die von ihnen in Anwendung gebrachte Versuchsanordnung unterschied sich allerdings von unserer dadurch, daß dort die erste Injektion in den Hoden, die zweite intravenös erfolgte und auch die injizierten Tuberkelbacillenmengen größer waren. Auch bei Injektion von für Kaninchen stark virulenten bovinen Tuberkelbacillen konnten von den beiden Autoren am Myokard ähnliche Veränderungen erzielt werden.

Berichte über das Verhalten der übrigen in unseren Fällen betroffenen Organe, insbesondere der Gelenke, liegen bei *Bieling* und *Schwartz* nicht vor. Hervorgehoben sei nur, daß klinisch sichtbare Gelenksveränderungen nicht bestanden zu haben scheinen, was wir aus den folgenden Ausführungen *Bielings* entnehmen zu können glauben: „Es muß hiernach angenommen werden, daß nach mehrfachem Reinfektionsschock im Verlaufe dieser *Koch*-Bacilleninfektion zu diesem ersten Symptom (Myokardknötchen) auch die weiteren für die reaktiv rheumatischen Erkrankungen charakteristischen Veränderungen, nämlich die an den Gelenken, hinzutreten können es wird daher notwendig sein, die analogen Geschehnisse auch in den Gelenkhöhlen zu verfolgen bzw. zu betrachten...“

In die Augen springend ist die sehr weitgehende Übereinstimmung unserer Befunde mit denen bei der experimentellen Serum- (*Klinge* und *Mitarbeiter*) und Streptokokkenhyperergie (*Swift, Bieling*).

Durch eine geeignete Versuchsanordnung und Dosierung gelang es uns demnach, beim Kaninchen das deutliche Bild einer hyperergischen Gewebsreaktion hervorzurufen, wobei insbesondere darauf verwiesen sei, daß hier zum ersten Male durch Tuberkelbacillen auch entsprechende Gelenksveränderungen erzielt werden konnten.

Die geschilderten Versuche erscheinen uns in zweifacher Beziehung bedeutungsvoll. Steht man nämlich auf dem Standpunkte der Wesensgleichheit der histologischen Veränderungen bei der experimentellen Gewebshyperergie und dem menschlichen Rheumatismus, so bedeuten die Versuche eine Bestätigung der von *Popper* entwickelten Anschauungen, daß die dem Rheumatismus entsprechende, sozusagen unspezifische und durch eine bestimmte Immunitätslage ausgezeichnete allergische Reaktion unter bestimmten Umständen durch den Tuberkelbacillus herbeigeführt werden kann. Die Frage, ob und wie häufig derselbe als ursächlicher Faktor für den menschlichen Rheumatismus tatsächlich in Betracht kommt, soll jedoch an dieser Stelle unerörtert bleiben.

Weiters muß auf den auffallenden Umstand hingewiesen werden, daß all die geschilderten Veränderungen ausschließlich bei den Tieren der ersten Versuchsreihe nachgewiesen werden konnten, während die der zweiten Versuchsreihe keinerlei Veränderungen zeigten. Schreibt man den in der Rachenschleimhaut bzw. in den Tonsillen sich abspielenden Entzündungsprozessen für die Pathogenese des menschlichen Rheumatismus die eingangs erörterte Bedeutung zu, so verdienen unsere Versuche einige Beachtung. Sie scheinen nämlich dafür zu sprechen, daß der Hyperergiemechanismus vom Rachen aus leichter auszulösen ist als von anderen Stellen, was eine experimentelle Bestätigung unserer klinischen Erfahrungen darstellen würde. Vielleicht liegt auch darin die Erklärung dafür, daß wir mit geringen Bacillendosen und mit einer einzigen Reinkjection weit ausgeprägtere und dem menschlichen Rheumatismus angepaßtere Veränderungen erzielen konnten als *Bieling* und *Schwartz* in ihren an einem sehr großen Material, aber mit einer anderen Versuchsanordnung durchgeführten Untersuchungen. Dasselbe gilt auch für die Ergebnisse der bisher unveröffentlichten Untersuchungen von *Gerzner* und *Tripes*, in denen, gleichfalls bei Kaninchen, eine intravenöse Erst- oder Zweit-Infektion mit einer Injektion in das subcutane Ge- webe oder in die Muskulatur kombiniert waren.

Neben diesen örtlich dispositionellen Faktoren, deren Bestehen durch unsere Versuche wahrscheinlich gemacht worden ist, spielen für die Art und Intensität der hyperergischen Gewebsreaktion zweifellos noch zahlreiche andere, im Einzelfalle nicht immer mit Sicherheit zu eruierende

Faktoren eine entscheidende Rolle. Dies geht auch aus den Ergebnissen weiterer, von uns angestellter experimenteller Untersuchungen hervor.

Es wurden nämlich *neun weitere Kaninchen* (ein Kontrolltier) in gleicher Weise und mit dem gleichen Tuberkelbacillenstamm, wie bei der beschriebenen ersten Versuchsreihe zunächst intravenös vorbehandelt, worauf dann 4 Wochen später die Reinfektion in das peritonsilläre Gewebe erfolgte. In dem darauffolgenden Tagen boten die Tiere mit Ausnahme eines einzigen krank aussehenden (1232) keinerlei besondere

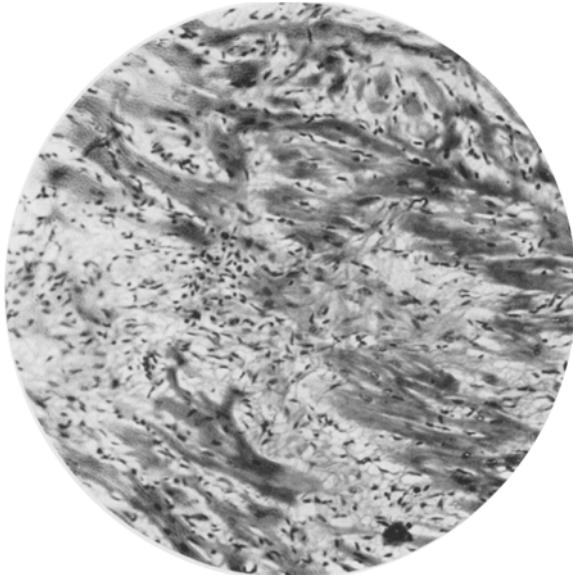


Abb. 8. Kaninchen 1232. Myokarditischer Herd im Septum ventriculorum.

Krankheitserscheinungen. Da der verwendete Stamm nach Überimpfung auf den Platten ein auffallend kümmerliches Wachstum zeigte, ohne allerdings völlig abzusterben, wurde 6 Tage nach der Reinfektion bei allen Tieren mit Ausnahme des offensichtlich kranken eine neuerliche Injektion in das peritonsilläre Gewebe mit einem anderen, gut wachsenden humanen Stamm vorgenommen; die Tiere zeigten aber auch jetzt keine deutlichen Krankheitserscheinungen. Sie wurden dann zu verschiedenen Zeitpunkten (50—106) Tagen) nach dieser zweiten Injektion getötet und histologisch untersucht.

Nachfolgend die *Ergebnisse der histologischen Untersuchung*.

Kaninchen 1232, getötet am 6. Tage nach der ersten peritonsillären Injektion: Im *Myokard* des linken Ventrikels eine schwere, ziemlich diffuse, teils seröse, teils produktive, interstitielle Myokarditis mit Ausfall zahlreicher Herzmuskelfasern. Die Veränderungen im Bereich des Ventrikelseptum besonders stark ausgeprägt (Abb. 8).

Kaninchen 1237, getötet am 84. Tage nach der zweiten peritonsillären Injektion: Im *Myokard* des Septum ventriculorum das interstitielle Bindegewebe in größeren Bezirken stark aufgelockert, stellenweise auch wie myxomatös verändert und von gewucherten mesenchymalen Elementen und spärlichen kleinen Rundzellen durchsetzt. Stellenweise ist es auch zum Untergang von Herzmuskelfasern gekommen. In der *Lunge* die Zeichen älterer Stauung.

Kaninchen 1239, getötet am 100. Tagé nach der zweiten peritonsillären Injektion. In der Wand und den Papillarmuskeln des *linken Ventrikels* einzelne kleine Fibroseherde mit gewucherten Mesenchymzellen.

Kaninchen 1236, getötet am 76. Tage nach der zweiten peritonsillären Injektion. In der Wand des *linken Ventrikels* einzelne kleine Fibroseherde mit gewucherten Mesenchymzellen.

Kaninchen 1234, getötet am 72. Tage nach der zweiten peritonsillären Injektion. In der Wand des *linken Ventrikels* ein umschriebener Fibroseherd mit Ausfall von Herzmuskelfasern. In der *Lunge* ausgedehnter Desquamativkatarrh, sowie größere, vielfach miteinander konfluierende, epitheloidzellige Herde mit Riesenzellen von *Langhansschem Typus*.

Kaninchen 1230, getötet am 56. Tage und *1233*, getötet am 70. Tage nach der zweiten peritonsillären Injektion:

In der *Lunge* in beiden Fällen stellenweise ein leichter Desquamativkatarrh, sonst o. B.

Kaninchen 1231, getötet am 50. Tage und *1235*, getötet am 106. Tage o. B.; ebenso das am 126. Tage getötete Kontrolltier *1238*.

Im Gegensatz zu der vorangehenden Serie fehlen hier *Gelenks-* und *Gefäßveränderungen* vollständig. Hingegen finden sich, zumindest bei den ersten zwei angeführten Tieren *Myokardveränderungen* im Sinne einer *Myokarditis*. Die Fibroseherde bei den drei folgenden stellen offenbar Endstadien weniger ausgedehnter derartiger Prozesse dar. In gleicher Weise wie beim Kaninchen 1177 der ersten Versuchsreihe möchten wir auch hier die Veränderungen als experimentell gesetzt auffassen.

Bezüglich der *Lungenveränderungen* sei nur bemerkt, daß bei den frischen tuberkulösen Herden des Tieres 1234 im Hinblick auf ihren Aufbau und den lang zurückliegenden Zeitpunkt der Injektionen die Möglichkeit nicht auszuschließen ist, daß es sich um eine nicht mit denselben im Zusammenhang stehende frische exogene Infektion handelt. Die Veränderungen bei den Tieren 1230 und 1233 sind zu geringfügig, um eine tuberkulöse Natur derselben in Erwägung zu ziehen.

In den geschilderten Versuchen glauben wir, einen Beitrag zur Frage der Ätiologie der hyperergischen Gewebsveränderungen geliefert und gleichzeitig auch die seit langem bekannte klinische Bedeutung der Racheninfektionen als auslösenden Faktor für ihr Zustandekommen experimentell gestützt zu haben. Wir sind uns bewußt, daß das vorliegende Material recht klein ist, um einigermaßen sichere Schlüsse zu gestatten; wenn wir trotzdem die Ergebnisse unserer Untersuchungen bereits jetzt mitteilen, so geschieht dies vor allem aus dem Grunde, weil sie uns von prinzipieller Bedeutung zu sein scheinen und einen Weg weisen, auf dem sich weitere derartige Untersuchungen zu bewegen hätten, wie sie auch bereits in Aussicht genommen sind.

Verzeichnis der erwähnten Arbeiten.

Arndt, H. J.: Bewegungsapparat in Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere; herausgeg. von *R. Jaffe*, S. 392. Berlin: Julius Springer 1931. — *Aschoff, L.:* Über die Ursachenforschung der Myocarditis rheumatica. *Rheumaprobleme*, Bd. 3. Leipzig: Georg Thieme 1934. — *Berger, W. u. P. Ludewig:* *Med. Klin. 1935 I*, 733. — *Bieling, R.:* Allergie und Infektionsablauf. *Medizin und Chemie*, Bd. 2, S. 76. Leverkusen a. Rh.: Bayer-Meister Lucius 1934. — Experimentell erzeugte chronische Infektarthritiden. *Rheumaprobleme*, Bd. 2. Leipzig: Georg Thieme 1931. — *Coronini, C. u. H. Popper:* Über Züchtungsergebnisse alkohol-säurefester Stäbchen aus der Leiche bei rheumatischen Herzerkrankungen. Erscheint in *Virchows Arch. 296*. — *Dietrich, A.:* *Dtsch. Ges. inn. Med. 37. Kongr. 1925*, 180. — *Gerlach, W.:* *Virchows Arch. 247*, 294 (1923). — *Klinge, F.:* *Erg. Path. 27* (1933). — Die rheumatischen Erkrankungen der Knochen und Gelenke und der Rheumatismus. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*; herausgeg. von *Henke-Lubarsch*, Bd. 9, Teil II, S. 107. 1934. — *Mayerhofer, H.:* Beitr. *Klin. Tbk.* 85, 139 (1934). — *Müller, C. Ph.:* *J. of exper. Med. 40*, 543 (1924). — *Popper, H.:* *Klin. Wschr. 1933 II*, 1650. — *Reitter, C. u. E. Löwenstein:* *Wien. klin. Wschr. 1932 I*, 293. — *Rössle, R.:* *Verh. dtsch. path. Ges. 19* (1924). — *Wien. klin. Wschr. 1932 I.* — *Virchows Arch. 288*, 780 (1933). — *Verh. dtsch. path. Ges. 1934*, 152. — *Schwartz, Ph.:* Empfindlichkeit und Schwindsucht. Leipzig: Ambrosius Barth 1935. — *Schwartz, Ph. u. R. Bieling:* *Verh. dtsch. path. Ges. 1931*, 226. — *Swift, H. F.:* *J. of exper. Med. 39*, 497 (1924). — *J. amer. med. Assoc. 92*, 2071 (1929). — *Swift, H. F., C. C. Derrick and C. H. Hitchcock:* *Trans. Assoc. amer. Physicians 43*, 192 (1928).
