

(Aus dem pathologischen Institut Tübingen [Prof. Dr. A. Dietrich].)

# Über Anfänge der experimentellen Endokarditis<sup>1</sup>.

Von

Wolfgang Dietrich.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 31. Dezember 1936.)

Aufbauend auf früheren Versuchen *A. Dietrichs* und ausgehend von der häufig bestätigten Beobachtung der begünstigten Ansiedlung von Keimen auf resorptiv beanspruchten Endothelstellen (*Siegmund, Freifeld*), suchten wir in einer neuen größeren Versuchsreihe die Bedingungen zur Entstehung einer Endokarditis näher zu bestimmen. Es sollten morphologische Veränderungen des Klappenendothels und Subendothels erzielt werden, die in stärkerer Ausbildung dann zu ausgesprochenen entzündlichen Veränderungen der Herzklappen überleiteten. Die Versuchshypothese war, durch langdauernde, einer Infektion vorangehende Inanspruchnahme der resorptiven Leistungen des Klappengewebes gegenüber fremden, abbaufähigen Substanzen eine „Änderung des Protoplasmazustandes der Zellen“ (*Siegmund*) herbeizuführen. Es mußte gleichzeitig damit auch eine Änderung der zellulären Reaktionen des Endothels und Subendothels eintreten (*A. Dietrich, Siegmund*). Aus der Wechselbeziehung von derartig verändertem Klappengewebe und der Stärke der Bakterieninfektion mußte sich der Erfolg oder Mißerfolg der resorptiven Leistung des Klappengewebes und damit die Entstehung endokarditischer Veränderungen ergeben.

Im Gegensatz zu früheren Forschern, die eine Endokarditis durch mechanische Schädigung bzw. Zerstörung der Klappe und folgender Keiminjektion zu erzielen suchten (*Orth, Ribbert u. a.*), wiesen *Saltykow* und *Lissauer* bereits auf die Bedeutung wiederholter Infektion für die Entstehung der Endokarditis hin. *Siegmund* erkannte in seinen Untersuchungen über Reaktionen der Gefäße bei experimentellen Allgemeininfektionen die nahe Beziehung zwischen der reaktiven Knötchenbildung der Gefäßwände und der Endokarditis und *A. Dietrich* konnte in besonders darauf gerichteten Versuchen feststellen, daß die Entstehung der Endokarditis nicht aus der örtlichen Ansiedlung von Keimen allein, sondern nur unter Beachtung der Reaktionsfähigkeit des gesamten Organismus zu verstehen ist. Die Vorbedingung für das Haften von Keimen am Endokard ist nicht so sehr eine rein mechanische Behinderung der Schlußfähigkeit der Klappe (*Thomson*), sondern mehr die gesteigerte

<sup>1</sup> Dissertation der medizinischen Fakultät Tübingen.

Reaktionsfähigkeit des Klappengewebes in der Folge fortgesetzter Beanspruchung seiner resorptiven Leistungsfähigkeit. Die morphologischen Erscheinungen der experimentell erzeugten Reaktionen an den Herzkappen sensibilisierter Tiere stimmten mit den Befunden überein, die *Königer* und auch *Baldassari* bei menschlichen Infektionskrankheiten zuerst beschrieben und als den Beginn einer Endokarditis deuteten.

Dieser Anschauung sind manche Untersucher entgegengetreten, insbesondere wendet sich *Thomson* gegen die Anerkennung einer Sensibilisierung und Aktivierung des Endothels als Vorbedingung für die Endokarditis; er möchte die Frage nach der Entstehung der Endokarditis vom Endothel auf das Bindegewebe hin verschoben wissen. Er glaubt, keine Wucherung der Endothelzellen im Sinne einer Aktivierung gesehen zu haben und glaubt, alle „theoretischen Betrachtungen *A. Dietrichs* für die Entstehung der Endokarditis“ ablehnen zu müssen; jedoch übersieht er dabei, daß in den mannigfachen Arbeiten von *Siegmund* und *A. Dietrich*, die in seiner Literaturangabe leider gar nicht verzeichnet sind, stets von Endokard oder endothelialem Gewebe gesprochen wird, das an den resorptiven Leistungen mit bestimmten Reaktionen teilnimmt; dabei sind keineswegs nur die Endothelzellen beachtet, sondern auch die subendothelialen Gewebsschichten eingeschlossen worden. Naturgemäß muß das Endothel als erste Zellschicht zwischen dem Blut und dem endokardialen Gewebe sich zuerst in den Reaktionsablauf im Verlauf der Sensibilisierung einflechten: „sein Zustand beeinflußt irgendwie die Durchlässigkeit der endokardialen Deckschicht für die in gelöster Form hindurchtretenden Stoffe“ (*Siegmund*).

Hier knüpfen nun die Versuche an, über die berichtet werden soll. Sie sind ein Teil einer größeren Versuchsreihe, die von *A. Dietrich* und mehreren Mitarbeitern durchgeführt wird und deren Ziel die Verfolgung der durch Vorbehandlung mit artfremden Substanzen erzeugten Reaktionslage nach verschiedenen Gesichtspunkten ist. Der Bereich vorliegender Arbeit umfaßt die an den Herzkappen auftretenden Veränderungen nach Vorbehandlung mit Caseosan, Colivaccine, Serum und Histamin, sowie nach Erfolgsinjektion mit *B. coli* und Staphylokokken.

Von etwa 30 in unsere Versuche genommenen Kaninchen konnten 21 Tiere im Endergebnis verwertet werden. Die Versuche wurden möglichst einheitlich ausgeführt: der mehr oder minder langen intravenösen Vorbehandlung ließen wir eine meist 10—14tägige Pause folgen, nach der wir die Tiere einer kleinen Operation unterzogen (Stauung der V. jugul., die in Verfolgung anderer Versuchsziele vorgenommen wurde). Anschließend spritzten wir neben der vorher verwendeten Sensibilisierungsdosis einige Kubikzentimeter einer Aufschwemmung virulenter Bakterien. Eine Platinöse von einer 24stündigen Staphylokokken- bzw. Colikultur wurde in 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Da wir alle Aufschwemmungen gleichartig herstellten, konnten wir auf eine genügend gleichmäßige Wirkung hoffen und verzichteten auf genaue Keimzahlbestimmungen mittels Testlösungen (*Ohm*). Diese Erfolgsinjektionen (Reizdosis und Bakteriendosis) wurden wiederholt gegeben. 3—5 Tage nach der Operation

wurden die Tiere mit Chloroform getötet. Die Sektion des Tieres wurde sofort nach dem Tode vorgenommen, die Herzkappen auf Kork aufgezogen und in Susalösung fixiert. Es wurden Serienschnitte angefertigt; an Färbemethoden wurde Hämatoxylin-Eosinfärbung, Kresylechtviolettfärbung und Färbung nach Weigert als genügend gefunden.

Die Versuche führten wir in drei Reihen durch, denen wir später einer Arbeit Heinleins folgend eine weitere anfügen.

*Reihe a):* Die 4 Tiere erhielten zunächst Colivaccine (Aufschwemmung einer 24stündigen Colikultur in 0,85%iger Kochsalzlösung, sterilisiert bei 70°), später in demselben Turnus virulente Coliaufschwemmung in die Ohrvene in 3—4tägigem Abstand. Tötung 7—12 Tage nach letzter Vorbehandlungsinjektion. Versuchsdauer 83—100 Tage.

*Reihe b):* Die 4 Tiere wurden mit regelmäßigen Gaben von 0,5—1,0 ccm Caseosan vorbehandelt. 10—11 Tage nach letzter Vorbehandlungsinjektion wurde als Erfolgsinjektion zweimal Caseosan-Staphylokokken, einmal Caseosan-Coliaufschwemmung, einmal Caseosan-Trypanblau (5 ccm einer 2%igen Lösung) verwendet. Tötung nach 3 Tagen. Versuchsdauer 70—76 Tage. Ein Tier war mit Unterbrechung (Junge) 169 Tage im Versuch.

*Reihe c):* Vorbehandlung der 7 Tiere mit Gaben von 2 ccm Pferdeserum intravenös. Als Erfolgsinjektion nahmen wir viermal Serum-Staphylokokken, dreimal Serum-Coliaufschwemmung. Die Versuchsdauer war in dieser Reihe am kürzesten (20—32 Tage). Tötung 11—17 Tage nach letzter Vorbehandlungsinjektion.

*Reihe d):* Heinlein hatte gezeigt, daß durch intravenöse Histamingaben Veränderungen des reticuloendothelialen Apparates zu erzielen waren, wie sie auch bei anderen Speicherungsversuchen beobachtet waren. Wir spritzten von einer 0,04%igen Lösung 0,5—1,0 ccm und gaben insgesamt 7 mg bzw. 9,46 mg bzw. 12,44 mg Histamin. Zur Erfolgsinjektion benutzten wir Coli- bzw. Staphylokokkenaufschwemmung und Trypanblau (3,5 ccm). Tötung 3—5 Tage nach letzter Vorbehandlung. Versuchsdauer 15—42 Tage.

Der normale gewebliche Aufbau der Herzkappen, wie er sich uns in Kontrollversuchen darbot, entsprach ganz den Beschreibungen anderer (*Pfuhl, Siegmund, Beitzke*): auf einer straffen, fibrillenreichen Grundplatte liegt ein lockeres, basophil färbbares Gewebe, das oft eine schleimig beschaffene Grundsubstanz zeigt; in dieser liegen kleine Zellen mit deutlichen Kernen und zarten Protoplasmafortsätzen. Oft läßt dieses Zellnetz das Klappengewebe wie mit Vakuolen durchsetzt erscheinen (vesikulöse Form, *Pfuhl*). Dabei ist diese „fibröse Grundsicht“ (*Aschoff*) nicht gleichmäßig von dem subendothelialen Gewebe bedeckt; vielmehr war diese Schicht auf der Vorhofseite der Mitralklappe, die wir vorzugsweise untersucht haben, stets dicker als auf der Ventrikelseite. Weiterhin fielen häufig knötchenartige, manchmal wärzchenförmige Verdickungen des Klappengewebes auf, die meist makroskopisch als kleine glasige Knötchen oder als milchige Flecke auf dem Segel, zumeist etwas oberhalb des Schließungsrandes, erkennbar waren. Sie bestehen aus einer Anhäufung eines zellarmen, gallertig-schleimigen Gewebes, in dem neben kleineren Zellformen größere Zellen mit großen, chromatinreichen Kernen und deutlichem Protoplasma zu finden sind. Über diese Klappenpolster zieht ein deutlicher Endothelsaum; sie finden sich bevorzugt an der Mitralklappe, doch auch an der Tricuspidal- und

Aortenklappe. Diese Befunde stimmen mit den oben erwähnten Beschreibungen von *Pfuhl, Siegmund* überein. Gelegentlich vorkommender Unruhe und stellenweiser Zellvermehrung des Endothels bzw. Subendothels legten wir keine Bedeutung bei; erst deutliche Zellvermehrung mit Aufrichtung der Zellen werteten wir analog unseren anderen Befunden als Folge der Vorbehandlung.

Zunächst seien die Versuche dargelegt, die eine schon makroskopisch erkennbare Endokarditis ergaben.

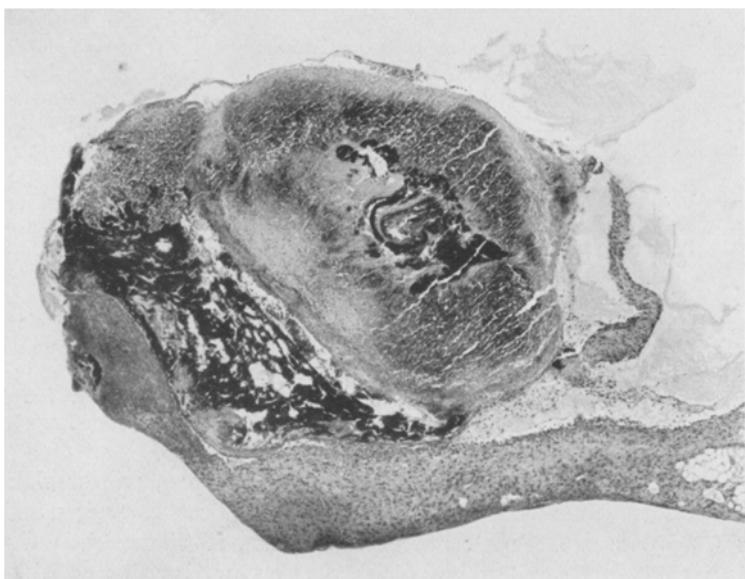


Abb. 1. Versuch 26, Schnitt 120. Endokarditis polyposa an der Mitralis.

*Protokollauszug Versuch 26.* Das 3 kg schwere Kaninchen erhielt in 3—4tägigen Abständen neumal 0,3 ccm Colivaccine, siebenmal 0,5 ccm Colivaccine und achtmal 0,5 ccm Coliaufschwemmung intravenös. Am 9. Tag nach letzter Injektion 0,6 ccm virulenter Staphylokokkenaufschwemmung intravenös, am nächsten Tag 0,7 ccm. Tötung mit Chloroform 2 Tage später (Versuchsdauer 100 Tage).

*Makroskopischer Befund.* Hanfkörnigroße gelbe Auflagerungen und mehrere weiße Knötchen am Rand des vorderen Mitralsegels (Papillarmuskelansatz). In Nähe des hinteren Papillarmuskelansatzes mehrere kleine warzige Höcker. — Herzmuskel ohne Abscesse, kleiner Milzinfarkt. Niere: einige streifige Infarkte und Abscesse.

*Mikroskopischer Befund.* Es finden sich am Klappenansatz ventrikelwärts dicke Klumpen von Kokken, die dem aufgelockerten, von Leukocyten durchsetzten und von Endothel entblößten Klappengewebe aufsitzen; in diese Klumpen fließen Fibrinschlieren und Fibrinwirbel ein, dazwischen feinkörnige Massen und zerfallene Leukocyten. Die Schlieren gehen von einer homogenen, geronnenen Schicht aus (Fibrin), die mit den oberen Zellagen der Klappe zusammenfließt und die Stelle des fehlenden Endothels einnimmt (Abb. 1 und 2). — An anderer Stelle noch zwei

weitere kleinere Herdchen mit großen Kokkenklumpen, Fibrinwirbeln und krümeligen Zerfallsmassen. Ein Wall von Leukocyten und großen Zellen, die aufgequollenen Endothelzellen gleichen, begrenzt jeweils die Nekrose der Klappe. Ablösung des Endothels, dem ein homogener Fibrinbelag aufliegt; in diesem wie auch auf dem Endothel einige Kokken, die an anderer Stelle deutlich in der Endothelschicht liegen: die Endothelzellen scheinen verwaschen und gleichsam in eine bläuliche Schicht (Fibrin) gehüllt. — Es sind auch kleine Häufchen blasser, violetter Tröpfchen zwischen den aufgelockerten Endothel- und Subendothelzellen erkennbar. Auch geht (bei Kresylechtviolettfärbung deutlicher als bei Fibrinfärbung) die homogene, die Kokken einhüllende Masse unmerklich in das Plasma der Zellen

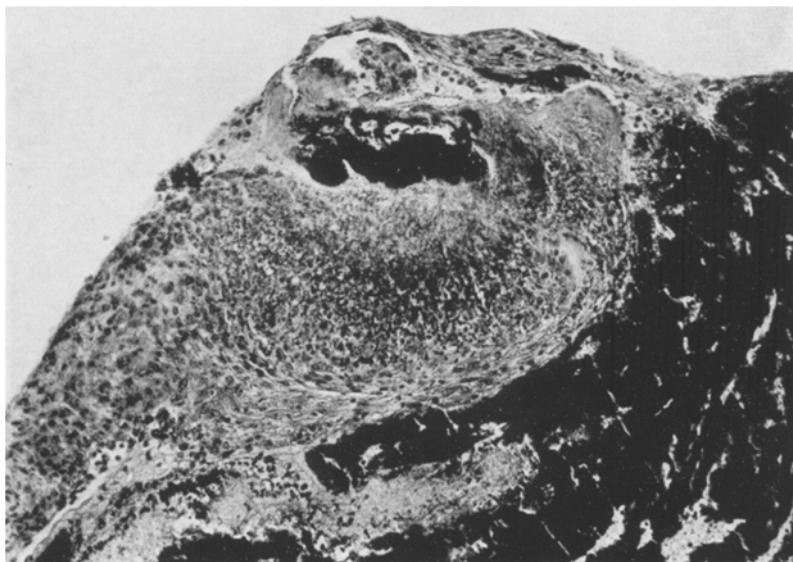


Abb. 2. Versuch 26, Schnitt 120. Endokarditis polyposa der Mitralis (stärkere Vergr.)

der Klappe über. — Phagocytose von Kokken durch Zellen, die nicht Leukocyten sind, ist allenthalben zu beobachten. An einer Stelle liegen Kokken in Endothelzellen; dort, wo Kokken in oder auf dem Endothel liegen, sind keine (noch keine?) besonderen zelligen Reaktionen des Klappengewebes deutlich.

*Protokollauszug Versuch 27.* Das 2,1 kg schwere Tier erhält in 3—4tägigen Abständen 15mal Colivaccine (0,5 und 1,0 ccm intravenös) und 7mal Coliaufschwemmung (1,0 und 0,5 ccm). Am 4. Tag nach letzter Injektion Gefäßstauung, anschließend Injektion einer Staphylokokkenaufschwemmung (1 ccm). Das abgemagerte Tier wird sehr hinfällig und stirbt am 3. Tag nach Operation. Sektion des verendeten, im Stall gefundenen Tieres ungünstigstenfalls 12 Stunden post mortem (Versuchsdauer 89 Tage).

*Makroskopischer Befund.* Am hinteren Mitralsegel Gruppe kleiner Knötchen, ein größeres Wärzchen am Ansatz des hinteren Papillarmuskels. Herzmuskel o. B. Niere ohne Abscesse.

*Mikroskopischer Befund.* Das Endothel weist stellenweise einen feinen homogenen Saum (Fibrin) mit darin eingeschlossenen Kokken auf. Einige Endothelzellen haben verwaschene Kerne, ihnen liegen dichtere Kokkenhaufen auf. An

anderer Stelle scheinen die Endothelzellen verschwunden oder völlig in Zerfall befindlich. Die Kokken liegen in einem feinen Schleier der Klappe auf, solche Stellen zeigen geringe subendothiale Zellvermehrung (Histiocytenervermehrung). Es finden sich auch tiefer greifende Nekrosen mit dichtem Wall von Zellen und Kerentrümmern. In diesen Nekrosen dichte Kokkenhaufen in einer homogenen Fibrinmasse. — An der Aortenklappe ist ein kleines Zellpolster aus dunkel gefärbten Histiocyten erkennbar.

*Protokollauszug Versuch 64.* Das 2,3 kg schwere Tier erhält 7 mal 2 ccm Pferdeserum in 18 Tagen. Am 11. Tag nach letzter Injektion Stauungsoperation, anschließend 1 ccm Serum und 0,5 ccm Staphylokokkenaufschwemmung. Einen



Abb. 3. Versuch 64, Schnitt 500. Fibrinwirbel an der Aortenklappe.

leichten Serumshock überwindet das Tier rasch. Am nächsten Tag nochmals 1 ccm Serum mit 0,5 ccm Bakterienaufschwemmung. Am 3. Tag nach Operation Tötung (Versuchsdauer 32 Tage).

*Makroskopischer Befund.* 4—5 stecknadelkopfgroße Wärzchen neben einer größeren endokarditischen Auflagerung auf der Mitralklappe. Im Herzmuskel einige gelbe Flecke. Tricuspidalklappe zeigt einige wenige weiße Flecke, sonst o. B.

*Mikroskopischer Befund.* An der Aortenklappe sieht man eine Auflockerung der oberen Schichten, das Endothel fehlt zum Teil. Innig den Zellschichten aufliegend ein fibrinöses Gerinnsel mit eingeschlossenen Leukocyten (Abb. 3). — Am freien Ende der Mitralklappe ist eine Verdickung mit Auflockerung des Stomas und Endothels zu erkennen; teilweise sind die Kerne der Endothelzellen aufgerichtet. In weiteren Schnitten bildet das Polster ein kleines Grübchen, in dem ein runder Fibrinwirbel mit einigen Leukocyten haftet. Auf dem Endothel ist ein feiner homogener Saum sichtbar, in dem Kokken und Leukocyten liegen (Abb. 4, 5, 7). Unter dem Endothel findet sich eine Vermehrung der Histiocyten mit Kernteilungsfiguren; in solchen subendothelialen Zellen sieht man vereinzelt Kokken. Auf vielen Schnitten liegt eine homogene Schicht (stellenweise als Wirbel) auf dem

aufgelockerten Endothel. Solche Endothelauflockerungen finden sich meist auf der Vorhofseite der Klappe. Wie auch an der Aortenklappe fehlt an der Mitralis das Endothel stellenweise und Fibrinschlieren sind innig mit der Klappe verbunden.

*Protokollauszug Versuch 67.* Das 2,2 kg schwere Tier erhält 8mal 2,0 ccm Pferdeserum intravenös. Operation nach 14 Tagen, anschließend 0,8 ccm Serum mit 0,5 ccm Staphylokokkenaufschwemmung. Am nächsten Tage 1,0 ccm Serum mit 0,5 ccm Staphylokokkenaufschwemmung. Tötung in Narkose 4 Tage nach Operation (Versuchsdauer 32 Tage).

*Makroskopischer Befund.* Am inneren Segel der Tricuspidalis 3—4 weiche, hanfkorngröÙe weiße Auflagerungen. An der Mitralis keine deutlichen Knötchen oder Auflagerungen; gegen den Klappenrand weiße, verquollene, streifige Flecke, die Klappe im ganzen wenig durchsichtig.

*Mikroskopischer Befund.* Die Tricuspidalklappe bietet das Bild einer mächtigen ulcerösen Endokarditis mit Anhäufung von Kokken, Nekrose des Klappengewebes, Zerfall von Leukocyten und Histiocyten. Die Klappe erscheint an anderen Stellen stark aufgelockert, das Endothel zum Teil fehlend, zum Teil abgehoben und aufgerichtet; stellenweise ist das Endothel so abgelöst, daß rote Blutkörperchen unter das Endothel gelangten. Phagocytose von Kokken in subendothelialen Zellen. Stellenweise liegen dem Endothel Kokken in Reihen auf.

Die Mitralklappe ist an einzelnen Stellen des Randes stark ödematos, blasig aufgetrieben, das Endothel ist aufgelockert und wie in Ablösung begriffen. Im Gewebe blasige Histiocyten mit kleinen Kokkenhaufen (Abb. 6), stellenweise Zellzerfall um Kokkengruppen. Die Zwischensubstanz erscheint oft von bläulich wolkigen Ausfällungen durchsetzt. Einige Histiocyten neben verklumpten Kokkenhaufen erscheinen in Auflösung begriffen; ein Klappenhöcker zeigt große Zellunruhe im Endothel und Subendothel, darin aber keine Kokken. Allenthalben ist Auflockerung, Aufquellung und blasige Aufreibung des Klappengewebes erkennbar.

Es zeigen also von unseren 21 Tieren 4 Tiere eine makroskopisch deutliche ulceröse Endokarditis. Bei diesen 4 Tieren bestand die Erfolgsinjektion aus einer Aufschwemmung virulenter Staphylokokken, wie sie auch *A. Dietrich* in früheren Versuchen und ebenso *Thomson* verwandt hat. *Thomson* konnte bei 12 Tieren 2mal eine echte Endokarditis erzielen, unter Verwendung von Farblösungen (Carmin, Trypanblau, Tusche) zur Vorbehandlung. *A. Dietrich* erhielt unter 24 Versuchen ebenfalls unter Benutzung virulenter Staphylokokkenaufschwemmung 17mal endokarditische Veränderungen. Es spielt also die Virulenz der Bakterien, die an den durch die Vorbehandlung zur Reaktion und Resorption bereiten Stellen begünstigt zur Ansiedlung kommen, eine wichtige Rolle: weniger virulenten Keimen gegenüber behält das Klappengewebe in seiner gesteigerten Fähigkeit zur resorptiven Leistung die Oberhand. Es kommt zu einer Keimvernichtung z. B. der injizierten Colibakterien, so daß wir in unseren Versuchen niemals Colibakterien

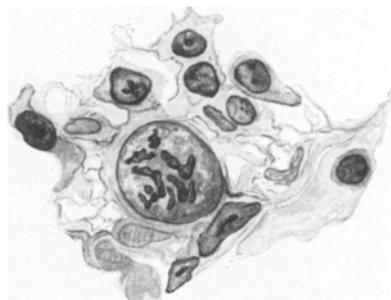


Abb. 4. Versuch 64, Schnitt 500. Kernteilung von subendothelialen Histiocyten. Fibrinaum mit Leukozyt.

in oder auf den Klappen gesehen haben, obwohl Colibakterien sonst sehr wohl im Gewebe zu erkennen sind (Thromboseversuche von *A. Dietrich und Schröder*); auch in den Schnitten von Leber und Milz der gleichen

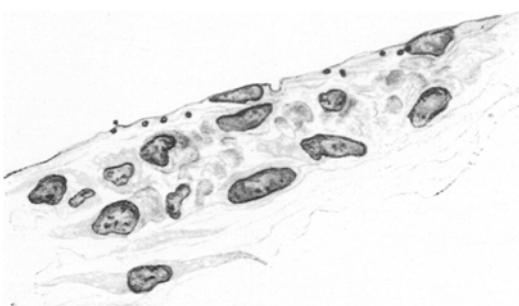


Abb. 5. Versuch 64, Schnitt 330. Kokken im Endothel.

endothels mit den weniger virulenten Keimen kann die Abwesenheit der Colibakterien durch eine erschwerete Haftung bei den besonderen

Versuchstiere sind Colibakterien erkennbar, wie es von anderer Seite näher beschrieben wird. Jedoch erscheint es nicht ausgeschlossen, daß eine verschiedenartige Wechselbeziehung zwischen aufnahmefähigen Endothelzellen und eingebrachten Colibakterien eine Rolle spielt: eine schwächere Reaktion des Klappengebietes ist möglicherweise die Ursache für die Abwesenheit der Bakterien.



Abb. 6. Versuch 267, Schnitt 80. Mächtiges Ödem der Mitralklappe, Kokken in Histiocyten.

färbung) liegt dazwischen. Das Endothel fehlt an solcher Stelle völlig, der Zerfall greift auf die tieferen Schichten der Klappe über, die leukocytäre Abwehr ist als dicker Zellwall erkennbar. Diese homogene Masse, die wirbelartig mit den Kokkenklumpen und Zelltrümmern verschmilzt, ist Fibrin und stellt einen Befund dar, der stets einer endokarditischen Auflagerung vergesellschaftet ist.

Die erzielten Klappenveränderungen bieten also bei stärkster Ausprägung das typische Bild einer Thrombo-Endokarditis am Klappensatz mit Fibrinwirbelbildung, dicken Kokkenhaufen, Leukocyten und Leukocytenresten. Diese endokarditischen Massen sitzen dem Klappengewebe nicht direkt auf, sondern eine homogene strukturierte, bläulich gefärbte Masse (bei Kresyl- und Weigertscher Fibrinfärbung) liegt dazwischen. Das Endothel fehlt an solcher Stelle völlig, der Zerfall greift auf die tieferen Schichten der Klappe über, die leukocytäre Abwehr ist als dicker Zellwall erkennbar. Diese homogene Masse, die wirbelartig mit den Kokkenklumpen und Zelltrümmern verschmilzt, ist Fibrin und stellt einen Befund dar, der stets einer endokarditischen Auflagerung vergesellschaftet ist.

Aber wir wenden unsere Aufmerksamkeit anderen Stellen der gleichen Klappe zu, die noch keine ausgesprochenen Auflagerungen darbieten. Hier liegt einem deutlichen Endothel mit gut färbbaren Zellen und Kernen ein homogener Fibrinsaum auf, in dem sich stellenweise Kokken und einzelne Zellen (Leukocyten) finden (Abb. 4 und 7). Es kann sich bei diesen Fibrinsaumbildungen nicht um postmortale Gebilde handeln, da die Klappen nach dem Tode des Tieres sehr rasch präpariert und nach kurzem Abspülen sofort fixiert wurden. Es finden sich auch nur selten weiße Blutzellen in diesen homogenen Auflagerungen und nur einmal beobachteten wir rote Blutkörperchen, die in solche Säume eingehüllt der Klappe auflagen. Oft beobachtet man das Eindringen der Fibrinmasse zwischen die obersten Zellen der Klappe; sie ist als Häufchen blaßblauer Tröpfchen zwischen den Zellen zu sehen. Es erscheinen uns also diese Fibrinsäume als Folge der Vorbehandlung und als Ausdruck einer irgendwie geänderten Reaktion zwischen Endothel und Blut; sie sind

in Parallele zu setzen mit Befunden, die *A. Dietrich* und *Schröder* als Ausdruck einer erhöhten Reaktionsbereitschaft durch Sensibilisierung an Gefäßen beschrieben. Sie zeigten an unterbundenen wie auch an gestauten Venen die Abscheidung und Ausfällung einer „gallertigen Phase, die als Fibrin angesprochen werden kann“, als Zeichen einer lebhaften Reaktion einer sensibilisierten Gefäßwand. Diese Fibrinabscheidungen führten in ihren Versuchen weiterhin zum Haften von Keimen und die Strömungsverhältnisse förderten Schlieren- und Wirbelbildungen, die unter Einschluß von Blutzellen und agglutinierten Keimen zu thrombenartigen Bildungen geformt wurden. Auch *Troschütz* zeigte, daß bei Wandbeschädigungen in Venen eine Reaktion zwischen Gefäßendothel und Blut zur Bildung homogenen Fibrins führt, welches nicht als Ausdruck einer einseitigen Exsudation gedeutet werden kann.

In diesen Fibrinsäumen auf dem Endothel liegen nun einzeln und in Reihen Kokken; an den Endothelzellen selbst ist an solchen Stellen nichts besonderes nachzuweisen: sie liegen als ziemlich große Zellen mit deutlichen hellen Kernen und einem unauffälligen Protoplasma in ununterbrochener Reihe. Im subendothelialen Gewebe sind größere Zellen mit chromatinreichen, oft vielgestaltigen Kernen als Histiocytentyp zu erkennen. Meist findet sich keine besondere Zellvermehrung (Abb. 5 und 7).

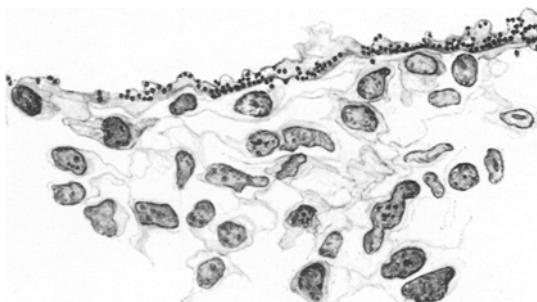


Abb. 7. Versuch 26, Schnitt 280. Dichter Kokkensaum auf dem Klappenendothel.

Andere Stellen lassen unter einem dicken Kokkensaum die Endothelzellen nicht so deutlich erscheinen, der Fibrinsaum liegt der Klappe dicht auf und zeigt im Schnitt bizarre (wohl durch die Strömung bestimmte) Formen (Abb. 7).

Es finden sich aber auch einzelne Stellen an denen *Kokken innerhalb des gut erhaltenen Endothels* liegen (Abb. 5): dicht an einem Endothelzellkern liegen drei Kokken, zwei andere liegen unter der äußersten Klappenbegrenzung (der zugehörige Zellkern liegt wahrscheinlich außerhalb des Schnittes). Vier weitere Kokken befinden sich ebenfalls innerhalb des Klappengewebes, ein einzelner Coccus liegt noch außen an. Derartige Befunde, die wir in anderen Fällen (Versuch 227, 264) ebenso deutlich fanden, müssen als *Keimaufnahme durch Endothelzellen* gedeutet

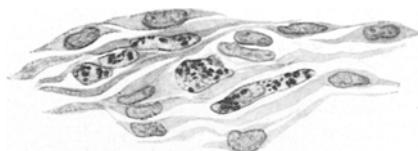


Abb. 8. Versuch 81, Vorbehandlung: Histamin-Trypanblau. Speicherung in subendothelialen Zellen.

werden. Ich weise auf diese Befunde besonders hin: sie stehen in Gegensatz zu anderen Beobachtern, die eine Speicherleistung der Endothelzellen ablehnen (*Aschoff, Pfeuh, Siegmund, Thomson*). Wir müssen diese Feststellung einer gewissen phagocytären Leistung der Endothelzellen auch aus-

dehnen auf die Speicherung von Farbstoffen. Wir spritzten einem Tier nach Vorbehandlung mit Caseosan (Tier 255) als Erfolgsinjektion nach der beschriebenen Operationen statt virulenter Keime Trypanblau in 2%iger Lösung (2mal 2,5 ccm). Makroskopisch zeigten sich alle Organe diffus blau gefärbt; die Herzklappen erschienen bläulich und zeigten einige knötchenförmige, weniger gefärbte Stellen. Mikroskopisch sahen wir kleine Klappenpolster mit geringer subendothelialer Zellvermehrung und unregelmäßigen großen Zellen (Histiocyten). Diese zeigten meist ein diffus bläuliches Plasma, in einigen eine feine schollige Farbspeicherung (Abb. 8). Eine ebensolche Farbspeicherung ließ sich an einigen Endothelzellen feststellen (Abb. 9): neben dem flachen Kern liegen in einem besonders in ungefärbten Schnitten bläulich erscheinendem Plasma dunkel blaue, feine Farbkörnchen. Auch in den nach *Pfeuh* mit Bismarckbraun gegengefärbten Schnitten lassen sich in einzelnen Endothelzellen solche, nun etwas dunkler, mehr schwarz erscheinende Farbkörnchen nachweisen. Wir gaben uns große Mühe, uns nicht durch dicht unter dem dünnen Endothelsaum liegende Speicherzellen (Histiocyten) täuschen zu lassen. Einzelne braune körnige Speicherungen in Histiocyten waren Pigment bzw. Caseosankörner, wie sie auch *Pfeuh* u. a. beobachteten. Freie Farbkörner im Klappengewebe sowie auffälligere Zeichen eines histiocytären Zellunterganges, wie sie *Pfeuh, Siegmund* beschrieben, konnten wir nicht finden; unsere injizierten Farbstoffmengen waren wohl zu klein, um die bekannte Giftwirkung des Trypan-

blaues auf die speichernde Zelle in Erscheinung treten zu lassen. Ein weiterer Versuch mit Trypanblauinjektion nach Vorbehandlung mit Histamin ließ eine körnige Farbspeicherung nur in den subendothelialen Zellen (Histiocyteten) erkennen, die ebenfalls keine Vermehrung zeigten. Der geringere Befund cellulärer Speicherung ist auf die weniger intensive Sensibilisierung zurückzuführen; es konnte mit den geringen Farbmengen (3,3 ccm Trypanblau) zwar eine diffuse Färbung der Zellen (auch der Endothelzellen) hervorgerufen werden, aber es trat nur in den subendothelialen Zellen eine körnige Speicherung als Ausdruck einer bestimmten Speicherleistung auf. Die beschriebenen Befunde zeigen, daß eine vielleicht selten erreichte Sensibilisierung der Endothelzelle



Abb. 9. Versuch 55, Vorbehandlung: Kaseosan-Trypanblau. Speicherung in Endothelien.

sie zur Speicherung befähigt, im Gegensatz zu den Beobachtungen von *Pfuhl, Siegmund, Thomson*.

Tier 227 zeigt ebenfalls die erwähnten Veränderungen an der Mitralklappe. Es besteht eine typische Thrombo-Endokarditis, daneben finden sich dichte Kokkensäume, die in eine homogene, nach *Weigert* nicht besonders blau gefärbte Schicht eingehüllt, dem intakten Endothel aufliegen. Nun wurde das Tier verendet im Stall gefunden und ungünstigenfalls 12 Stunden post mortem seziert; es ist also eine gewisse postmortale Weiterentwicklung der Kokken möglich. Jedoch müssen vorher schon Kokken in solchen Säumen gelegen haben, um sich in dieser Gleichmäßigkeit entwickeln zu können. Ebenso finden sich manche Endothelzellen, in denen Kokken liegen. Jedoch möchten wir diesen Befunden nicht zu große Bedeutung beimessen, sie aber erwähnen.

Versuch 264 zeigt sehr schön die homogene Fibrinschicht auf dem Endothel. Ein kleines Grübchen an der Spitze eines Klappenpolsters, das stellenweise aufgerichtete und vorspringende Endothelzellkerne zeigt, wird von einer solchen homogenen Fibrinmasse wirbelartig ausgefüllt; es finden sich in diesem Wirbel einige Zellen (Leukocyten). Auch an der Aortenklappe formt sich der Fibrinbelag zu einem größeren Wirbel, der stellenweise einen maschigen Bau aufweist und reichlich polymorphe kernige Zellen einschließt (Abb. 3). Diese Wirbelbildung entspricht den Befunden, die *A. Dietrich* und *Schröder* hinter den Venenklappen an gestauten Venen sensibilisierter Tiere fanden. Weiterhin zeigen viele Schnitte dieses Versuches eine Phagocytose von Kokken in subendothelialen Zellen, die oft vermehrt und vergrößert unter einem aufgerichteten, unruhigen Endothel liegen. Oft sieht man Kern-

teilungen als Ausdruck der Vermehrung dieser histiocytären Zellen (Abb. 4).

Zusammenfassend ist also zu sagen: wir konnten viermal eine typische (Thrombo-) Endokarditis erzeugen, jedesmal unter Benutzung von Staphylokokkenaufschwemmung zur Erfolgsinjektion. Neben den typischen Veränderungen finden sich geringere, aber wichtige Befunde: Fibrinauflagerungen, die saumartig das Endothel bedecken; stellenweise Kokken in solchen Säumen oder in der Endothelschicht. Die Fähigkeit zu einer wenn auch vielleicht geringen Speicherleistung wird erwiesen durch Befunde von blauen Farbstoffkörnchen in Endothelzellen.

In den Versuchen nun, die keine typische Endokarditis zeigten, fanden sich an den Klappen Veränderungen, die den oben beschriebenen sehr nahe stehen.

*Protokollauszug Versuch 223.* Das 3,3 kg schwere Tier erhielt 18mal 0,5ccm Colivaccine und 5mal 1,0 ccm Coliaufschwemmung. Nach 5tägiger Pause Erfolgsinjektion mit 4mal 0,5 ccm und einmal 1,0 ccm Coliaufschwemmung innerhalb 4 Tagen. Tötung mit Äther-Chloroform (Dauer 92 Tage).

*Makroskopischer Befund.* Einige kleinere weiße Knötchen auf der Mitralis, sonst kein besonderer Befund.

*Mikroskopischer Befund.* Größeres Klappenpolster mit aufgelockerten und aufgerichteten Endothelzellen, stellenweise Vermehrung der subendothelialen Zellen. Subendothiale Gruppe eng aneinander stehender Zellkerne erscheint riesenzellartig. An der Aortenklappe ist neben der Aufrichtung und Lockerung des Endothelüberzuges eine feine Schlierenbildung erkennbar. Bakterien sind nicht mit Sicherheit nachzuweisen.

*Protokollauszug Versuch 61.* Das 2,2 kg schwere Tier wird mit 8mal 2ccm Pferdeserum intravenös vorbehandelt. Nach 10tägiger Pause Stauungsoperation, nachfolgend Erfolgsinjektionen mit je 2mal 1 ccm Serum und 0,5 ccm Coliaufschwemmung. Tötung nach 2 Tagen (Dauer 29 Tage).

*Makroskopischer Befund.* Einige weiße Flecke und warzige Knötchen an der Mitralklappe; keine deutlichen Auflagerungen. Andere Klappen o. B.

*Mikroskopischer Befund.* Gegen den Schließungsrand der Mitralis zu eine Aufquellung der Klappe (Klappenpolster) mit geringer Zellvermehrung. Auf dem Endothel allenthalben ein sehr feiner wolkig-schlierenartiger Belag, stellenweise losgelöste Zellen enthaltend. Keine Bakterien sichtbar, wie auch keine subendothiale stärkere Zellvermehrung.

*Protokollauszug Versuch 218.* Das 2,6 kg schwere Tier erhält 41mal 1,0 ccm Caseosan (mit 18tägiger Unterbrechung wegen Schwangerschaft). Erfolgsinjektion mit Caseosan und Staphylokokkenaufschwemmung 14 Tage nach letzter Vorbehandlungsdosis (Versuchsdauer 169 Tage).

*Makroskopischer Befund.* Mitralklappe im allgemeinen zart und durchsichtig; am vorderen Segel eine glasig-weiße, verquollene, durchsichtige Verdickung. Ähnliche längs der Sehnenfadenansätze. An Tricuspidalklappe ein Klappenhämatom, sonst nichts Besonderes.

*Mikroskopischer Befund.* Mitral- und Aortenklappe sehr stark aufgequollen und fast blasig aufgetrieben. Endothiale und subendothiale Zellen in lockerem Verband. Kokken stellenweise neben körnigen Partikelchen (Caseosan), einzelne geringere subendothiale Zellvermehrung. Sonst nur starkes Ödem auffällig.

*Protokollauszug Versuch 60.* Das 2,5 kg schwere Tier erhält in 10 Injektionen wechselnder Stärke insgesamt 7,0 mg Histamin in 12 Tagen. Erfolgsinjektion

mit 2,0 bzw. 1,0 mg Histamin und 2mal 1,0 ccm Coliaufschwemmung. Tötung am 3. Tag nach der ersten Erfolgsinjektion (Versuchsdauer 15 Tage).

*Makroskopischer Befund.* Am Mitralisrand einige trübraue Flecke; Klappe sonst glatt und zart.

*Mikroskopischer Befund.* Die Klappe zeigt einen typischen geweblichen Aufbau; das Endothel über der vorhofwärts gelegenen breiteren Schicht lockeren subendothelialen Gewebes erscheint aufgerichtet und stellenweise mehrschichtig. Es haften an solchen Stellen feine schleierartige Gerinnsel, zum Teil mit einzelnen roten Blutkörperchen. Bakterien sind nicht zu erkennen, ebenso nirgends Anzeichen einer Phagocytose.

In allen diesen Versuchen fielen zunächst immer wieder die Klappengewebspolster auf: kleine vorspringende Buckel des Klappengewebes mit meist lockerem, oft ödematösem und nicht sehr zellreichem Grundgewebe. Häufig sahen wir das Endothel dieser Polster in Unruhe, einzelne Zellen waren aufgerichtet und der endotheliale Zellverband erschien sehr locker, stellenweise fehlte das Endothel. An anderen Stellen wieder fanden sich Gruppen großer Zellen unter dem Endothel, in einigen Versuchen sogar riesenzellartige Formen als Ausdruck rascher Vermehrung der subendothelialen histiocytären Elemente (wie in Abb. 4). Jedoch konnten keine größeren subendothelialen Zellvermehrungen, die etwa rasenartig im Endokard lagen (*Siegmund*), gefunden werden. Auch waren keine größeren Fibrinknötchen oder Monocytenthromben zu finden, wie sie *Siegmund* beschrieben hat. In vielen Versuchen mit Serum- und vor allem mit Caseosanvorbehandlung zeigte sich ein mächtiges Ödem der Klappe; oft ist das normalerweise schon lockere Bindegewebe zu einem mächtigen Gitterwerk und grotesken Formen aufgetrieben (wie Abb. 6). An solchen Stellen sind in Histiocyten dunkle Punkte (Kokken) erkennbar. Diese mächtigen ödematösen Quellungen scheinen uns der hyperergischen Reaktion im Arthusschen Versuch gleich zu stehen.

Die Befunde der Versuche mit Histamin stimmen gut mit den Ergebnissen der anderen Reihen überein; eine besonders intensive Wirkung der Histaminvorbehandlung konnten wir (was die Verhältnisse am Endokard betrifft) nicht finden.

#### Schlussbetrachtung.

Aus dem Vergleich der dargelegten Befunde geht hervor, daß in unseren Versuchen zwei verschiedene Ergebnisse zu beachten sind: einmal eine echte Endokarditis in der einen Reihe, das andere Mal ohne typische Endokarditis Veränderungen durch Sensibilisierung, deren morphologischer Ausdruck uns schon durch frühere Arbeiten bekannt ist. Zellunruhe und Aufrichtung der Endothelzellen, Anzeichen einer Zellvermehrung (Kernteilungen), größere saumartige Fibrinbeläge auf dem Endothel, schließlich auch Aufquellungen und mächtige Ödembildungen des Klappengewebes finden sich in wechselndem Maße in allen

unseren Versuchen, ob sie nun weiterhin eine Endokarditis aufweisen oder nicht. Aus der Übereinstimmung dieser Befunde sind wir berechtigt, den Schluß zu ziehen, daß durch eine lange Vorbehandlung Veränderungen der Herzkappen zu erzielen sind, die als Vorstufen endokarditischer Bildungen zu werten sind. Wir wollen sogar sagen, daß diese Veränderungen wesentliche Vorstufen einer Endokarditis darstellen.

Im normal reagierenden, nicht sensibilisierten Organismus fallen die aufnehmenden und verdauenden Leistungen gegenüber parenteral eingebrachten Stoffen den Uferzellen zu, die als reticuloendotheliales System erfaßt sind. Durch die wiederholte Beanspruchung dieser Verdauungsleistung (Sensibilisierung) tritt eine Ausdehnung solcher Fähigkeiten auf weitere Uferzellgebiete ein. In diese werden auch die Zellen des Herzkappengewebes einbezogen, wobei sowohl subendotheliale Zellen (Histiocytten) als auch endotheliale Zellen die Fähigkeit zu einer gewissen Resorptionsleistung erhalten. In einem Stadium der Überempfindlichkeit zwischen Vorbehandlung und Erfolgsinjektion tritt durch letztere mächtige Ödembildung des Klappengewebes ein, die vielleicht die mechanische Beweglichkeit der Klappe zu behindern imstande ist. Aber es kommt auch zu fibrinartigen Ausfällungen auf dem Endothel und zwischen den Endothel- und Subendothelzellen, wodurch das Haften und die Ansiedlung von Keimen begünstigt wird.

Aus der Virulenz der zum Haften gebrachten Bakterien und der Stärke der Sensibilisierung des endokardialen Gewebes ergibt sich Erfolg oder Mißerfolg der Resorption, an welcher die Endothelzellen mit einer gewissen phagocytären Leistung nicht unwesentlich beteiligt sind. Rasch versagende Resorption muß zur ulcerösen Endokarditis führen, während langsames Erlahmen der Leistungsfähigkeit mehr in polypös-endokarditischen Bildungen den morphologischen Ausdruck finden wird.

### Zusammenfassung.

1. Es werden Befunde an Herzkappen geschildert, wie sie nach lange fortgesetzter Beanspruchung der resorptiven Leistungsfähigkeit (Sensibilisierung) durch parenteral eingebrachte, abbaufähige Stoffe und nach anschließender Infektion in Erscheinung treten.

2. Zur Vorbehandlung wurden Injektionen von Pferdeserum, Colivaccine bzw. Coliaufschwemmung, Caseosan und Histamin verwendet. Die ausgeprägtesten Befunde wurden mit Pferdeserum und Caseosan erzielt, die geringeren Befunde der anderen Versuchsreihen liegen in derselben Richtung. Zur Erfolgsinfektion dienten frische Kulturen von Staphylokokken und *B. coli*.

3. Entgegen den Angaben von *Pfuhl* und *Siegmund* ließen sich bei sensibilisierten Tieren Speicherleistungen des Endothels der Klappen und zwar von Trypanblau und Kokken in geringem Maße nachweisen.

4. Als erste Folgen der Erfolgsinjektion und der damit verbundenen Infektion waren Auflockerung und Aufrichtung der Endothelzellen, sowie starke Auflockerung des subendothelialen Gewebes und Zellvermehrung in diesem festzustellen, bis zu mächtigen Ödemen. Die Kokken kamen zum Teil in feinen Fibrinsäumen auf dem Endothel zum Haften und zur Vermehrung, zum Teil auch in subendothelialen Zellen.

5. In dieser Reaktion zwischen dem Klappengewebe und den im Blute kreisenden Stoffen und Keimen bestehen die Frühveränderungen, die zur Endokarditis führen. Bei geringer Virulenz der Keime (*B. coli*) finden sich nur diese Stadien der umschriebenen zelligen Anhäufung und Aufquellung. Bei stärkerer Virulenz (*Staphylokokken*) kommt es zu dem ausgeprägten Bild der ulcerösen Endokarditis.

6. Die Bedeutung der Reaktionslage des Körpers für die Entstehung und die Form der Endokarditis wird auch durch diese Versuche bestätigt.

---

#### Literaturverzeichnis.

*Beischer*: Beitr. path. Anat. **94**, 501. — *Böhmg - Krückeberg*: Beitr. path. Anat. **94**, 163. — *Dietrich, A.*: Virchows Arch. **235** (1921). — Verh. 37. Kongr. dtsch. Ges. inn. Med. **1925**. — Z. exper. Med. **50**, H. 1/2 (1926). — Münch. med. Wschr. **1928 II**; **1929 I**. — Klin. Wschr. **1931 I**. — Verh. dtsch. Ges. Kreislauforsch. 7. Tagg **1934**. — *Dietrich, A. u. K. Schröder*: Virchows Arch. **274**, H. 2 (1929). — *Freifeld*: Klin. Wschr. **1928**. — *Heinlein*: Virchows Arch. **296** (1935). — *Klinge*: Dtsch. med. Wschr. **62**, Nr 38. — *Kusama*: Beitr. path. Anat. **1913**. — *Ohm*: Beitr. path. Anat. **96**, H. 3. — *Pfuhl*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **17** (1929); **34** (1931). — *Siegmund*: Klin. Wschr. **1922**. — 89. Verhlg dtsch. Naturforsch. u. Ärzte Düsseldorf. — Verh. dtsch. path. Ges., 19. Tagg **1923**; 20. Tagg **1925**. — Virchows Arch. **290**, H. 1 (1933). — *Thomson*: Beitr. path. Anat. **95** (1935). — *Troschütz*: Diss. Tübingen 1934.

---