

(Aus dem Pathologischen Institut der staatl. med. Universität zu Chiba, Japan
[Leiter: Prof. Dr. M. Masugi].)

Über das Vorkommen von Aschoffschen Knötchen in Phthisikerherzen.

Pathologisch-anatomische Beiträge zur Frage des Zusammenhangs zwischen Tuberkulose und Rheumatismus.

Von

M. Masugi, S. Murasawa und Yä-Shu.

Mit 13 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. November 1936.)

Anläßlich der 23. Tagung der japanischen pathologischen Gesellschaft (1933) haben wir berichtet, daß im Herzen einer Phthisikerin, die an einer progradienten Lungen- und Darmphthise zugrunde ging und nach ihrer Vorgesichte keine rheumatischen Beschwerden hatte, zufällig reichliche Aschoffsche Knötchen vorgefunden wurden. Da dieser Befund zur vorliegenden Untersuchung Anlaß gegeben hat, soll der Fall hier zunächst etwas ausführlicher mitgeteilt werden.

Fall 1. 28jähr. Frau. *Friihere Anamnese:* Vor 5 Jahren Fiebersteigerung unbekannter Ursache. Sonst war sie immer gesund. *Beginn und Verlauf der jetzigen Krankheit:* Seit Oktober 1930 traten allgemeine Mattigkeit und Husten mit vermehrtem Auswurf auf. Im Januar 1931 litt die Kranke an Otitis media. Im Februar 1931 Aufnahme in die med. Klinik. Exsudative Phthise beider Lungen mit Darmtuberkulose. Unter zunehmender Verschlechterung des allgemeinen Befindens starb sie am 13. 7. 31. *Klinische Diagnose:* Lungen- und Darmtuberkulose.

Pathologisch-anatomische Befunde. Apiko-caudal fortschreitende exsudativ-käsige und ulcerös-kavernöse Phthise der beiden Lungen mit ausgedehnter Bronchitis caseosa. Pleuritis fibrosa adhaesiva dextra und fibrinosa sinistra. Verkäsende Tuberkulose der Hilus-, Bifurkations- und Paratrachealdrüsen (beiderseits). Tuberkulöse Geschwüre der Trachea. Tuberkulöse Geschwüre in Duodenum, Dünnd- und Dickdarm. Käsige Tuberkulose des Wurmfortsatzes. Ausgedehnte Verkäsung der Mesenteriallymphdrüsen. Infektionsmilz (130 g). Braune Atrophie der Leber und des Herzens. Parenchymatöse Trübung der Nieren. Otitis media purulenta sinistra.

Das Herz wies makroskopisch das Bild der den Phthisikern üblichen hochgradigen braunen Atrophie (Gewicht 175 g) auf und ließ an den Klappen, dem Myo- und Perikard keine Veränderungen wahrnehmen, die etwa den Verdacht auf bestehende oder früher bestandene rheumatische Erkrankung hätten lenken können.

Die *histologische Untersuchung des Herzens* ergab aber folgende Befunde: In dem Interstitium des Myokards, besonders in unmittelbarer Nähe der Arterien, befinden sich zahlreiche Granulome, die dem Aschoffschen Knötchen bei rheumatischer Myokarditis durchaus gleichen (Abb. 1 und 2). Die Zellen des Granuloms sind durchwegs groß mit intensiv basophilem Plasma und plumpem Kern, der in der Regel eine eigenartige Ansammlung der Chromatinpartikelchen im Zentrum aufweisend, eine nahe Verwandtschaft zu dem Kerne der sog. Myocytes (*Anitschkow*) erkennen läßt. Tatsächlich sieht man in der Nähe des Granuloms öfters Wucherung

von Zellen, die durch die eigentümliche Chromatinverteilung im Kern, und zwar in Form eines gezähnten Streifens oder einer Bürste im Kernzentrum gekennzeichnet,

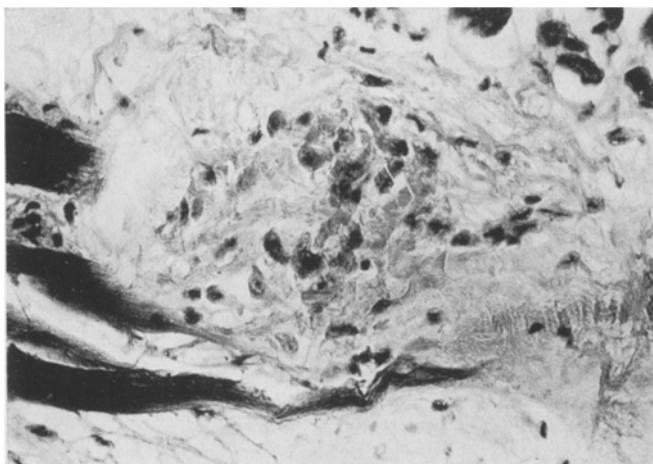


Abb. 1. Ein Aschoffsches Knötchen im Interstitium des Myokards bei einer 28jährigen Phthisikerin (Fall 1). Die Zellen sind groß und intensiv basophil. Man sieht rechts einige spindelige Kerne mit Ansammlung der Chromatinsubstanz im Zentrum in Form eines gezackten Streifens (sog. Myozyten). Der allmäßliche Übergang der Myozyten in die Aschoff-schen Zellen ist auch festzustellen. Zeiß-Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 20 cm.

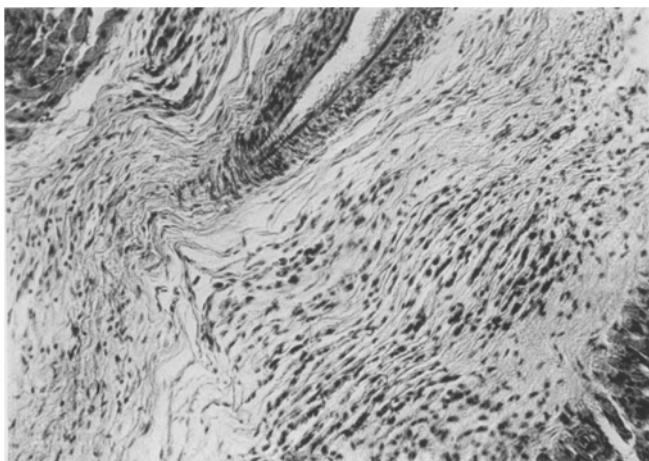


Abb. 2. Derselbe Fall wie Abb. 1. Ein großes perivasculäres Granulom. Die Zellen sind hier parallel angeordnet. Apochr. 16 mm, Hom. I, Auszug 16 cm.

den Myozyten vollkommen entsprechen. Man kann verfolgen, wie solche Myozyten durch die Zunahme der Basophilie des Plasmas in die großen Zellen des Aschoff-schen Knötchens übergehen (Abb. 1). In den Granulomen finden sich auch viele mehrkernige Riesenzellen vor, wie sie für das Aschoffsche Knötchen charakteristisch

sind. Die meisten Granulome sind von spindeliger oder fächerartiger Form: Die Zellen sind in parallelen Reihen angeordnet, zwischen denen bindegewebige Fasern durchziehen (Abb. 2). Bei anderen Granulomen sind die Zellen in unregelmäßiger Anordnung angehäuft (Abb. 1). Die meisten Granulome bestehen ausschließlich aus den obenerwähnten großen Zellen, nur bei spärlichen Granulomen findet sich in ihrer unmittelbaren Umgebung eine geringe lymphocytäre Reaktion.

Die obenerwähnten Knötchen befinden sich am reichlichsten in der linken Kammer, besonders in dem der Ansatzstelle der Mitralklappen nahen Abschnitt derselben. In der rechten Kammer kommen sie nur in spärlicher Anzahl vor. Granulome von fächerartiger Form wurden ferner im Epikard der rechten Kammer festgestellt. Merkwürdig war der Befund, daß in einer Tricuspidalklappe, und zwar in deren klappenwurzelnahem Abschnitt, im linken Vorhofsendokard sowie an der A. pulmonalis (an der Intima-Media-Grenze) je eine kleine knötchenartige Ansammlung von basophilen großen Zellen beobachtet wurde. Der Klappenapparat war zart, ließ weder frische Auflagerung noch pathologische Vascularisation erkennen.

Halsorgane. Im eigentlichen lymphatischen Gewebe der Gaumentonsillen sind zahlreiche typisch aufgebaute Miliartuberkel vorhanden. In der der Tonsillenkapsel angeschlossenen Muskulatur sieht man einzelne Granulome, die vorwiegend aus spindeligen, den jungen Fibroblasten ähnlichen Zellen aufgebaut, dem rheumatischen Knötchen nicht unähnlich aussehen. An anderen Stellen gibt es aber Granulome, die wegen der intensiven lymphocytären Reaktion in der Umgebung oder auch wegen der Beimischung von Riesenzellen von *Langhans*-Typus eine nahe morphologische Beziehung zu dem tuberkulösen Prozesse darbieten. Bei den Granulomen der letzteren Art sind die aufbauenden Zellen öfters von stark aufgeblähtem Aussehen, dann ist ihre tuberkulöse Natur kaum zu bezweifeln. So sind von den dem rheumatischen Knötchen ähnlichen Granulomen bis zu den Granulomen mit tuberkulöser Struktur Übergänge vorhanden. Ferner soll erwähnt werden, daß bei den in Rede stehenden Granulomen in ihrer Mitte öfters ein schmales Spalträumchen sich vorfindet, das durchaus wie ein Lymphspalt aussieht: Befunde, die die lymphogene Ausbreitung der Bacillen andeuten (vgl. Abb. 9). Am *Kehlkopf*, im Bereich des M. thyreoarythenoideus, wurde ein Granulom gefunden, das wieder eine gewisse Ähnlichkeit zu einem rheumatischen Knötchen aufweist. Im Oesophagus wurde kein Granulom gefunden.

Die tuberkulösen Veränderungen der Lungen und des Darms weichen nicht von dem gewöhnlichen Bild der progressiven Phthise ab. In den anderen inneren Organen wurde keine hämatogene Aussaat festgestellt.

Durch die *Ziel-Neelsensche* Bacillenfärbungsmethode gelang es uns bisher nicht, in den Granulomen des Myokards säurefeste Bacillen nachzuweisen. Merkwürdig erscheint uns jedoch, daß im leicht aufgequollenen Bindegewebe des Endokardes, direkt unterhalb der Endothelschicht, oder im Interstitium des Myokards in der Nähe der Gefäße, wo eine spärliche lymphocytäre Infiltration vorkommt, oder auch in einem Lymphocyteninfiltrat des Perikards einzelne säurefeste Bacillen gefunden wurden. In den dem rheumatischen Knötchen ähnlichen Granulomen der Tonsillen wurden einzelne säurefeste Bacillen nachgewiesen.

Wir haben also bei einer Phthisikerin Myokardveränderungen erhoben, deren Ähnlichkeit mit der *Myocarditis rheumatica* so offenbar war, daß, wenn lediglich zur Beurteilung das histologische Bild zur Verfügung gestanden wäre, wir kaum an andere Ätiologie als die rheumatische gedacht hätten. An den Gaumentonsillen sowie am Kehlkopf wurden ferner Granulome beobachtet, die dem dieser Gegend üblichen rheumatischen Knötchen nicht unähnlich aussehen, aber andererseits Über-

gänge zu den Granulomen von tuberkulöser Struktur wahrnehmen ließen.

Wir waren bei der Deutung dieses Falles vor große Schwierigkeiten gestellt. Es erschien uns zunächst notwendig, folgende 3 Möglichkeiten in Erwägung zu ziehen: 1. Es kann sich um eine zufällige Komplikation der schweren Phthise mit akutem Rheumatismus handeln. 2. Die beobachteten *Aschoffschen* Knötchen können mit der bestehenden Phthise in kausaler Beziehung stehen. Dieser ursächliche Zusammenhang läßt sich nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnisse wieder in zweifacher Weise auffassen: Die *Aschoffschen* Knötchen sind zu erachten entweder als auf der direkten Giftwirkung des Tuberkelbacillus beruhende unspezifische celluläre Reaktion, oder als Gebilde, die über den Weg eines allergischen Hyperergiemechanismus gegenüber dem Tuberkelbacillus entstanden sind, wie sich *Klinge* die Entwicklung des rheumatischen Granuloms vorstellt. In dem letzteren Fall hat der Tuberkelbacillus nur die Bedeutung eines Antigens.

Was nun die erste Möglichkeit anbetrifft, so dürfte nicht nur das vollkommene Fehlen der rheumatischen Anamnese sondern vor allem das atrophische Herz mit intaktem Klappenapparat schon an sich gegen sie sprechen. Es erschien uns nicht angebracht, den Fall mit der Annahme als erledigt abzutun, daß in dem letzten Augenblick der schweren Phthise noch eine rheumatische Infektion des Myokards hinzugereten sei. Die zweite Annahme, daß das *Aschoffsche* Knötchen mit der bestehenden Phthise irgendwie in ursächlicher Beziehung steht, war von vornherein sehr verlockend: Auch der Umstand, daß in dem peritonsillären Gewebe sowie am Kehlkopf Gebilde vorkommen, die einerseits mit dem rheumatischen Granulom, andererseits mit dem tuberkulösen Granulom gemeinsame Züge erkennen lassen, sowie auch daß in dem Interstitium des Myokards säurefeste Bacillen sich vorfinden, scheinen in dem Sinne der zweiten Möglichkeit zu sprechen. Allerdings waren wir vorerst davon weit entfernt, uns über den Zusammenhang der *Aschoffschen* Knötchen mit der Tuberkulose eine bestimmte Auffassung zu bilden. Bevor wir auf die Befunde der vorliegenden Untersuchungen eingehen, die unseres Erachtens in diese Zusammenhänge Licht hineinzubringen scheinen, sollen noch 2 ähnliche Fälle von Phthise vorausgeschickt werden, bei denen wieder zufällig das Vorkommen von *Aschoffschen* Knötchen im Herzen festgestellt wurde, ohne daß man irgendwelchen sonstigen Anhaltspunkt für den Rheumatismus erheben konnte. Die beiden Fälle haben wir während der jetzigen Untersuchung zu Gesicht bekommen.

Bei einem der beiden Fälle handelt es sich um ein 20jähriges Weib, das sowohl in der Art der phthisischen Erkrankung als auch in den Befunden des Herzens eine auffällige Ähnlichkeit zu dem erstgenannten Fall aufweist. Der Fall wurde von Herrn Prof. *Kashiwagi* uns zur Verfügung gestellt, dem hier auch gedankt sei.

Fall 2. 20jährige Kellnerin, die im 3. Lebensjahr Masern, im 11. Lebensjahr Pleuritis dextra und im 12. Lebensjahr einen Krampfanfall durchgemacht hatte und im 16. Lebensjahr an profuser Hämoptoe litt. Allgemeine Mattigkeit, Husten, Frösteln, Nachtschweiß usw. sind auch mit der Zeit aufgetreten. Die Hämoptoe wiederholte sich in den folgenden Jahren mehrmals. Der Zustand hat seit einem Jahr eine zunehmende Verschlechterung erfahren. Sie soll an der Außenseite des rechten Oberschenkels zeitweise einen stechenden Schmerz verspürt haben. *Klinische Diagnose:* Phthisis pulmonum.

Pathologisch-anatomische Befunde. Phthisis pulmonum duplex: Beide Lungen sind mit zahlreichen verschiedenen großen, im Zentrum verkästen Tuberkeln durchsetzt (meistens produktiv stabilisierte, im Kern exsudativ-käsige Herde, daneben

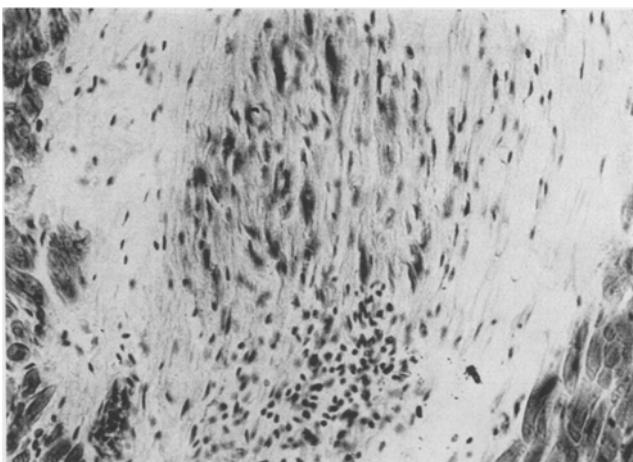


Abb. 3. Ein Aschoff'sches Knötchen des zweiten Falles (eine 20jährige Phthisikerin). Eine geringe lymphocytäre Reaktion in der Umgebung des Knötchens (unten). Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 16 cm.

auch Endobronchitis caseosa und hämatogene Miliartuberkel). Eine große Kaverne im Unterlappen der rechten Lunge. Pleuritis adhaesiva chronica totalis sinistra et partialis dextra. Tuberkel in den Hilusdrüsen (zum Teil verkalkt). Tuberkulöse Geschwüre des Dünndarms. Peritonitis tuberculosa. Tuberkulöse Geschwüre des Kehlkopfes. Meningitis tuberculosa. Miliartuberkel in Leber und Milz (Gewicht der Milz 120 g).

Das Herz war leichenfaustgroß, ließ keine nennenswerte gestaltliche Veränderung erkennen. Der Klappenapparat ist zart und ganz unversehrt. Auf dem Epikard der rechten Kammer wurde ein reiskorngroßes, grauweißliches Fleckchen gesehen (Sehnenfleck? Tuberkel? Leider histologisch nicht untersucht). Das Myokard war von bräunlicher Farbe. An dem Myokard der linken Kammer wurden einzelne miliumgroße, grauweißliche Fleckchen beobachtet (s. unten).

Histologische Befunde des Herzens. Die histologische Untersuchung des Herzens, die leider nur an einigen kleinen Stückchen aus beiden Kammern ausgeführt wurde, erwies aber überraschenderweise das Vorkommen von zahlreichen großzelligen Granulomen, die den Aschoff'schen Knötchen in jeder Hinsicht gleichen (Abb. 3). Die Zellen, die das Granulom aufbauen, sind wieder große ein- oder mehrkernige Elemente mit intensiv basophilem Protoplasma und lassen in ihrer eigenartigen Kernstruktur ihre Abstammung aus den sog. Myocyten vermuten. Die meisten

Granulome bestehen ausschließlich aus solchen Zellen, nur bei spärlichen Granulomen sieht man in der Umgebung eine umschriebene Lymphocyteninfiltration. Die linke Kammer war mit den Granulomen besonders reichlich übersät, während in der rechten Kammer solche nur in spärlicher Anzahl nachweisbar waren. Die Granulome liegen mit Vorliebe in der unmittelbaren Nähe der Gefäße; man sieht auch zahlreiche Granulome am Endokard. An einigen kleinen Arterien war die Intima der Sitz des Granuloms, wodurch eine mehr oder weniger ausgesprochene Einengung des Lumens sich ergab. Einzelne Arterien zeigen perivasculäre, dichte Leukocyteninfiltrate. Das Epikard war, abgesehen von geringfügigen Lymphocyteninfiltraten, kaum verändert. An einem Schnitt der linken Kammer befindet sich im Myokard ein stecknadelkopfgroßes, nekroseartiges Herdchen, das durchaus wie ein frischer anämischer Infarkt aussieht. Das Herdchen entspricht dem auch makroskopisch wahrgenommenen grauweißlichen Fleckchen des Myokards. Als Ursache der Infarzierung kommt die Granulombildung in der Intima von Arterien und die damit zusammenhängende Lumenverengerung in Frage. Die Ziehl-Neelsen-sche Bacillenfärbung in den Granulomen fiel negativ aus.

Die histologische Untersuchung der anderen Organe ergab für die Tuberkulose charakteristische Befunde. Die Tonsillen wurden nicht untersucht. In Milz und Leber wurde eine terminale Aussaat von Tuberkeln nachgewiesen.

Die Befunde des 2. Falles decken sich also bis auf Einzelheiten mit denen des 1. Falles, so daß es sich erübrigts, unsere Überlegungen bezüglich der Deutung der Herzveränderungen zu wiederholen.

Bei dem 3. Fall handelt es sich um ein in unserem Museum aufbewahrtes altes Herzpräparat mit der Diagnose „schwere Aortenlues und Pericarditis adhaesiva tuberculosa (M. Nr. 502)“. Dem Protokoll des Falls kann man folgendes entnehmen:

Fall 3. 51jähriger Kaufmann. In früherer Anamnese Tripper, Lues und Beriberi. Seit April 1924 erkrankte er mit Erkältungsgefühl, Fieber und Dyspnoe. Bald darauf traten nachts anfallsweise schnürrende Schmerzen in beiden Hypochondrialgegenden auf. Im Juni desselben Jahres trat apoplektischer Anfall mit nachfolgender linker Hemiplegie auf. Tod am 12. 9. 24. *Klinische Diagnose* lautet Phthisis pulmonum, Aorteninsuffizienz und Hirnerweichung.

Pathologisch-anatomische Befunde. Gänseegroßer Erweichungsherd im rechten Schläfenlappen. Aortenlues kombiniert mit schwerer Aortensklerose. Relative Insuffizienz der Aortenklappen. Einengung der Mündungsstellen der A. coronaria. Reichliche Schwielenbildungen des Myokards, besonders der linken Kammer. Dilatatorische Hypertrophie der beiden Herzen bei intaktem Klappenapparat. Pericarditis fibrosa adhaesiva totalis. Indurierende Phthise im Oberlappen der beiden Lungen. Pleuritis adhaesiva fibrosa duplex mit Einlagerung einer knöchernen Platte und Käsemasse an der basalen Fläche der linken Lunge. Ein Kalkherd in der rechten Hilusdrüse. Stauung der Leber, Lungen, Nieren und Milz. Distomiasis hepatis mit leichtem Ikterus. Peritonitis fibrosa adhaesiva.

Die mikroskopische Untersuchung des Herzens ergab nun folgende Befunde: Das Myokard der linken Kammer ist von zahlreichen unregelmäßig gestalteten Schwielen von wechselndem Umfang durchsetzt, die meist aus kernarmem, hyalinen Bindegewebe mit eingestreuten, abgeschnürten Bruchstücken von Muskelfasern bestehen. An den Gefäßen innerhalb sowie außerhalb solcher Schwielen sieht man, abgesehen von leichter Intimahyperplasie, nichts Besonderes. Im Bereich solcher Schwielen sowie auch im Zwischengewebe der erhalten gebliebenen Myokardpartien sowie auch im Endokard sieht man spärliche Ansammlungen locker knötchenartig angeordneter, intensiv basophiler, großer Zellen, die den Vergleich mit keinem anderen Gebilde als mit dem Aschoffschen Knötchen gestatten (Abb. 4). Bei

manchen Granulomen ist eine periphere lymphocytäre Reaktion vorhanden. Sonst sieht man hier und da ausschließlich aus Lymphocyten bestehende Infiltrate. Die beiden Blätter des Perikards sind fibrös locker verwachsen. An einer Stelle des Epikards wurde ein miliumgroßer Verquellungsherd mit spärlicher Wucherung von großen Zellen und Lymphocyten festgestellt, der dem Rheumaknötchen des Perikards sehr ähnelt. Daß aber ganz ähnliche Veränderungen auf dem Boden der tuberkulösen Perikarditis zur Wahrnehmung gelangen, wird später noch gezeigt (s. Fall 4). Echte Tuberkel wurden nicht wahrgenommen. Der Klappensapparat war histologisch nicht verändert. Bacillennachweis war negativ.

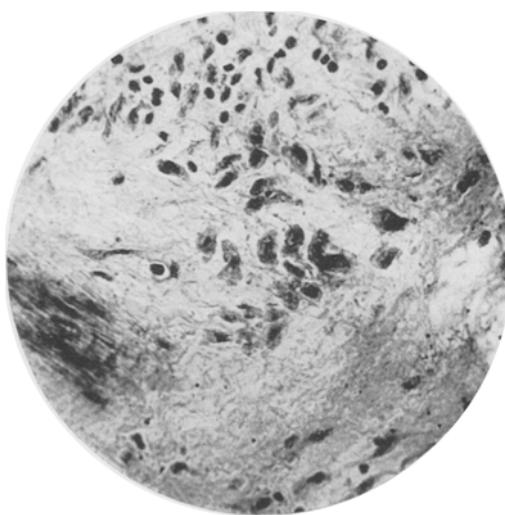


Abb. 4. Ein Granulom aus basophilen großen Zellen in einer Schwiele des Myokards bei einem 51jährigen Phthisiker (Fall 3). Oben eine geringe Lymphocytensammlung. Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 20 cm.

des Herzens, woran der Mann zugrunde ging, lassen sich zwangsläufig mit der schweren Aortenlues sowie als Folge davon aufgetretener Coronarinsuffizienz in Beziehung bringen. Die phthisische Erkrankung selbst war allerdings nicht von so florider Natur wie bei den anderen 2 Fällen.

Man sieht also, daß das Vorkommen von Aschoffschen Knötchen bei Phthisikerherzen keine besondere Seltenheit ist. Bei genauerer Durcharbeitung des Phthisikermaterials werden sich solche Beobachtungen wohl noch häufen. So erfordert die Frage dringend Beantwortung, ob es sich hier um ein zufälliges Zusammentreffen zweier Krankheiten handelt oder ob die Aschoffschen Knötchen mit der Tuberkulose in ursächlichem Zusammenhang stehen. Veranlaßt durch die Beobachtung des 1. Falls, haben wir schon seinerzeit (1933) noch 7 wahllos herausgegriffene Herzen von Phthisikern zur histologischen Untersuchung herangezogen, um dieser Frage näher zu treten. Zwar haben wir schon damals, außer den spezifisch tuberkulösen Veränderungen, bei etlichen Fällen Granulome

An der *Aorta* wurde histologisch schwere Mesoaoartitis luetica gefunden. Die anderen Organe konnten nicht histologisch untersucht werden.

Es handelt sich also wieder um das Vorkommen von Aschoffschen Knötchen bei einem 50jährigen Phthisiker, der sowohl klinisch als auch anatomisch sonst keine Anhaltspunkte für das Vorliegen einer rheumatischen Erkrankung darbietet. Es wäre nicht gezwungen, anzunehmen, daß die alten Perikardialadhäsionen mit der seit früher bestehenden Phthise in Zusammenhang stehen. Die Beschwerden von seiten

festgestellt, die in ihrer Lokalisation und Zellzusammensetzung mehr oder weniger dem *Aschoffschen Knötchen* ähneln, aber da das Material zu klein war, konnten wir vorerst das wahre Wesen solcher Gebilde in Beziehung zu den echten rheumatischen Veränderungen sowie zur Tuberkulose nicht erfassen.

Die vorliegende Untersuchung wurde nun mit der Absicht unternommen, diese unsere Beobachtungen systematischer und an reichhaltigerem Material nochmals zu prüfen. Als Material dienten von den laufenden Sektionen sowie aus dem aufbewahrten Material wahllos herausgegriffene 215 Phthisikerherzen; in dem Material sind allerlei Formen der phthisischen Erkrankungen und alle Lebensalter vertreten. Die histologische Untersuchung wurde gewöhnlich zunächst an einem kleinen Gewebsstückchen aus der linken Kammer ausgeführt; falls irgendwie verwertbare Befunde sich zeigten, wurden die Herzen weiter genauer bearbeitet.

In Bestätigung unserer früheren Untersuchung von 1933 hat die vorliegende Studie zunächst festgestellt, daß tatsächlich im Zwischen-gewebe des Myokards der Phthisikerherzen nicht selten granulomatöse Gebilde vorkommen, die von dem gewöhnlichen Erscheinungsbild der spezifischen Tuberkel abweichend eine mehr oder weniger ausgesprochene nahe morphologische Beziehung zu dem *Aschoffschen Granulom* darbieten. Die Zahl der Herzen, bei denen die einschlägigen Granulome nachgewiesen wurden, beträgt 35; bei 24 Fällen wurden sie allein, bei 11 Fällen zusammen mit Miliartuberkeln wahrgenommen; nebenbei sei erwähnt, daß bei weiteren 28 Herzen ausschließlich das bekannte Bild der Miliartuberkulose des Myokardes sich darbot. Es ist sehr wahrscheinlich, daß bei genauerer Durchmusterung die Zahl der positiven Fälle sich noch vermehren wird. Das Bedeutsamste der vorliegenden Untersuchung besteht aber darin, daß es uns gelungen ist, bei etlichen Fällen interstitielle Granulome ausfindig zu machen, deren Ähnlichkeit mit dem rheumatischen Knötchen so großartig war, daß die Wesensverwandtschaft beider Gebilde kaum zu bezweifeln ist. Andererseits ist es uns gegückt, solche Granulome mit den spezifisch tuberkulösen Formationen mit zahlreichen Übergängen zu verknüpfen. So ließ sich hier eine lückenlose Reihe von Übergängen herstellen, die von den Granulomen mit Struktur echt rheumatischer Natur, wie wir oben dargelegt haben, bis zu den banalen tuberkulösen Granulomen hinführt: Es sind also Befunde, die uns durchaus zu berechtigen scheinen, zwischen ihnen auch in kausal-genetischer Hinsicht einen inneren Zusammenhang anzunehmen. Es sei nebenbei erwähnt, daß an den Herzen, bei denen wir die betreffenden Granulome gefunden haben, keine als rheumatisch anzusprechenden Veränderungen sich sonst zeigten. Auch in der Vorgeschichte der Fälle war keine Andeutung über rheumatische Beschwerden vorhanden. Wir wollen im folgenden einige typische Fälle mit Abbildungen belegen.

Die Abb. 5 zeigt zunächst ein Granulom, das dem *Aschoffschen* Knötchen durchaus ähnlich sieht. Das Granulom stammt von der linken Kammer eines 16jährigen Mädchens, das an einer progredienten Lungen- und Darmphthise mit Verkäsung der regionären Lymphdrüsen sowie Polyserositis tuberculosa zugrunde ging. Die das Granulom aufbauenden Zellen sind große polymorphe Elemente mit einem oder mehreren Kernen. Das Plasma der Zellen ist kompakt und leicht basophil tingiert; die Kerne sind reichlich mit Chromatinsubstanz versehen, die öfters im Zentrum des Kerns angesammelt ist. Außer den großen Zellen sieht man

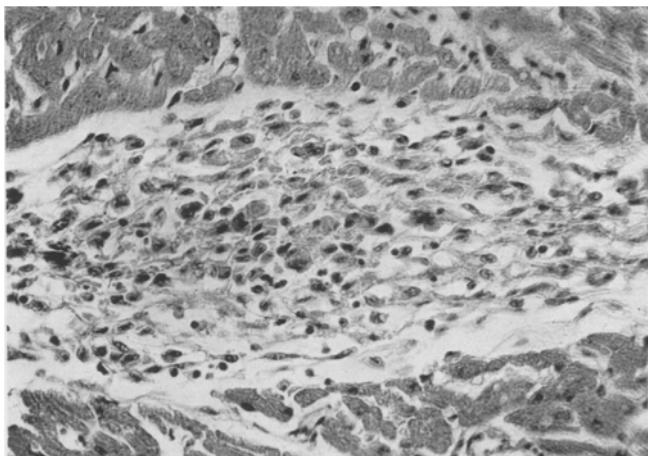


Abb. 5. Ein rheumatoïdes Granulom im Interstitium des Myokards bei einem 16jährigen phthisischen Mädchen. Die Polymorphie der Zellen ist ausgesprochen. Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 16 cm.

nur noch eine ganz geringe Beimengung von lymphozytären Zellen. Ferner ist aus der Abbildung zu ersehen, daß zwischen den Zellen ein Maschenwerk von Bindegewebsfasern vorhanden ist. Das Granulom der Abbildung wurde im Bereich des Interstitiums gefunden, das direkt aus dem Annulus fibrosus in die linke Kammer hineinstrahlt, also diejenige Stelle, wo auch die rheumatischen Granulome mit Vorliebe ihren Sitz haben. Ähnliche Granulome, aber von kleinerem Umfang, waren überall zerstreut in der linken Kammerwand sowie in geringerer Anzahl in der rechten Kammerwand. Kurz gefaßt handelt es sich hier um eine interstitielle Granulomatose des Myokards, die sowohl in ihrer Lokalisation wie auch in ihrer Struktur eine auffällige Ähnlichkeit zu dem Bilde der Myocarditis rheumatica darbietet. Abgesehen von der etwas mangelnden Basophilie des Plasmas gleichen die charakteristischen Zellen denen des *Aschoffschen* Knötchens vollkommen. Merkwürdig sind aber die Befunde, daß bei einzelnen Granulomen des Falles die aufbauenden Zellen entschieden kleiner als die der Abbildung und durchwegs von einheitlicher rundlicher Form

waren und auch die Beimengung von Lymphocyten ausgesprochener war, so daß die Granulome die Ähnlichkeit mit dem *Aschoffschen Knötchen* weitgehend einbüßten und sich dem Erscheinungsbild des Epitheloidzellantuberkels näherten (vgl. Abb. 9). Typische Tuberkel wurden im Myokard des Falles nicht gefunden.

In der Abb. 6 wird wieder ein Granulom mit einer auffallenden Ähnlichkeit zum Rheumaknötchen gezeigt, das im Herzen eines 10jährigen Mädchens sich vorfand, das an einer im Anschluß an eine nicht weit

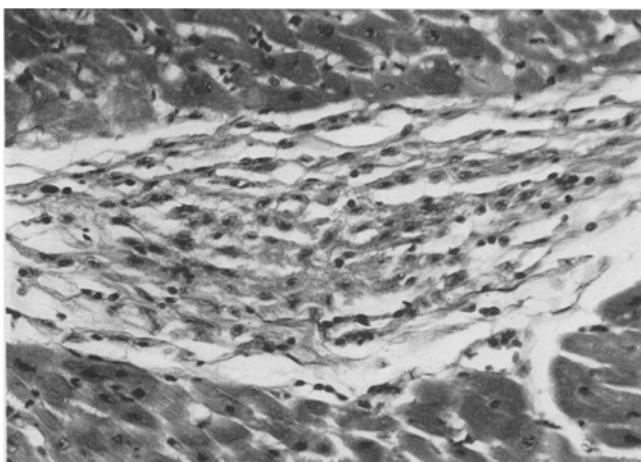


Abb. 6. Ein faseriges rheumatoïdes Granulom des Herzens bei einem 10jährigen Mädchen mit disseminierter Miliartuberkulose. Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 16 cm.

zurückliegende Primärinfektion sich entwickelnden disseminierten Miliartuberkulose zugrunde ging. Das Granulom saß ungefähr an der gleichen Stelle wie das der vorstehenden Abbildung. Es fällt nun gleich auf, daß das Granulom im Vergleich mit dem obigen entschieden faserreicher ist; die zelligen Elemente, deren Beschaffenheit im großen und ganzen mit der des obigen Granuloms sich deckt, sind durch bedeutend entwickelte bindegewebige Fasern zurückgedrängt. Das Granulom ähnelt sehr dem in faseriger Umwandlung befindlichen rheumatischen Knötchen. Bei einigen anderen Granulomen, die wieder in der linken Kammer vorgefunden wurden, wurde eine Beimischung von einzelnen mehrkernigen Riesenzellen gefunden, die manche Anklänge an die *Langhansschen Riesenzellen* haben, so daß die tuberkulöse Genese solcher Granulome nicht zu erkennen war (Abb. 7). Im rechten Herzen wurde im Bereich des Conus arteriosus ein noch ziemlich zellreiches Knötchen, das etwa dem Granulom der Abb. 5 entspricht, gefunden. Im Septum ventriculorum konnte man im Bereich des linken Schenkels des Reizleitungssystems ein großzelliges lockeres Infiltrat von Knötchenform

wahrnehmen. Sonst wurde noch im Endokard des linken Vorhofs ein ähnliches Infiltrat beobachtet. Typische Tuberkel wurden nirgends gefunden. Kurz und gut handelt es sich wieder um Befunde, die der rheumatischen Granulomatose des Herzens durchaus entsprechen. Die Zahl der histologisch nachweisbaren Granulome war bei dem Fall überhaupt sehr gering; es ist sehr möglich, daß bei einer flüchtigen Durchsicht eines kleinen Gewebsstückchens solche Befunde leicht übersehen werden.

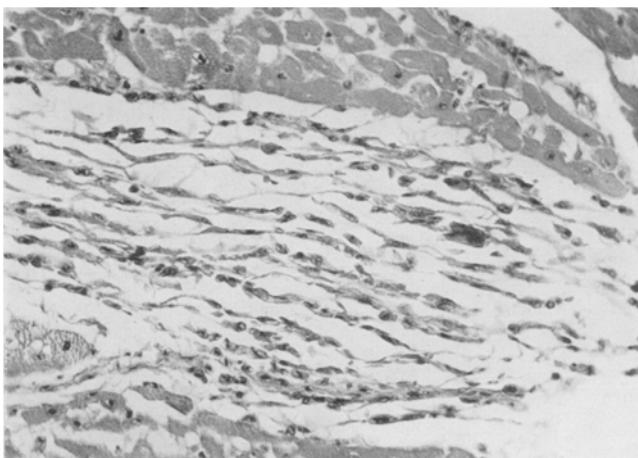


Abb. 7. Derselbe Fall wie Abb. 6. Ein faseriges Granulom mit zwei mehrkernigen Riesenzellen. Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 16 cm.

In der Abb. 8 wird ein anderes Erscheinungsbild der interstitiellen Veränderungen des Phthisikerherzens vorgeführt, das bei einem an disseminierter Miliarartuberkulose zugrunde gegangenen 11 Jahre 7 Monate alten Mädchen aufgefunden wurde. Es handelt sich hier um kein Granulom im echten Sinne, sondern um eine locker zusammengefügte Wucherung von großen, leicht basophilen Zellen im leicht aufgequollenen Bindegewebe in der unmittelbaren Nähe der Arterie. Die großen Zellen kleiden manchmal schmale Gewebslücken aus, die durchaus wie Lymphspalten aussehen. Die gewucherten Zellen lassen zwar jene Basophilie und Polymorphie vermissen, die dem Rheumaknötchen eigen sind, immerhin handelt es sich hier um eine Erscheinung, die in den Rahmen der rheumatischen Gewebsveränderungen des Herzens hineinpaßt. In dem betreffenden Herzen wurden solche und ähnliche interstitielle Herdbildungen in sehr reichlicher Anzahl angetroffen. Bei manchen granulomatösen Herdchen haben die Zellen eine eigenartige Aufquellung erfahren; das Plasma der Zellen hat sein kompaktes Aussehen verloren, ist sehr verwaschen und tingiert sich bei H-E-Färbung nur rötlich; die Kerne sind auch von stark aufgeblähtem Aussehen, die Chromatinanordnung nach Art von Myocytes

ist verloren gegangen. Man erkennt hier also den allmählichen Übergang jener eigenartigen großen Zellen in die banalen Epitheloidzellen. Das Granulom gewinnt das tuberkuloide Aussehen.

Im Gegensatz zu den vorangehenden 2 Fällen wurde in diesem Herzen neben der genannten interstitiellen Herdbildung Aussaat von reichlichen Miliartuberkeln von typischem Aufbau beobachtet. Die Miliartuberkel sitzen mit Vorliebe im Bereich der Muskelbündel und zeigen den für den

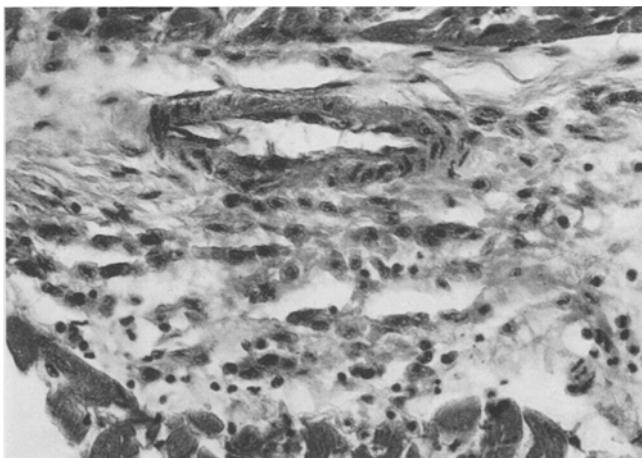


Abb. 8. Eine großzellige Wucherung im Interstitium des Myokards in unmittelbarer Nähe einer Arterie (ein 11 Jahre 7 Monate altes Mädchen mit disseminierter Miliartuberkulose). Die gewucherten Zellen kleiden stellenweise die Innenfläche der Gewebslücken aus
Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 20 cm.

Tuberkel charakteristischen Aufbau, bestehend aus Epitheloidzellen mit verwaschenem Protoplasma und aufgeblähtem Kern, Langhansschen Riesenzellen und Lymphocyten. Die Verkäsung wird in der Regel vermißt. Erwähnenswert erscheint uns auch, daß, während die dem Aschoffschen Knötchen ähnlichen interstitiellen Granulome mit Vorliebe in der linken Kammer, insbesondere in dem der Herzbasis nahen Abschnitt, sich vorfinden, das Vorkommen der echten Miliartuberkel keine Gebundenheit an besondere Herzabschnitte erkennen läßt. Von den allmählichen Übergängen zwischen beiden Gebilden war oben schon die Rede.

In der nächsten Abbildung (Abb. 9) ist ein interstitielles Granulom dargestellt, das als Beispiel der Übergangsform zwischen der rheumatoïden und tuberkulösen Herdbildung dienen soll (linke Kammer einer 29jährigen Phthisikerin). Solche Granulome sind allein oder zusammen mit anderen oben angeführten Veränderungen bei Phthisikerherzen öfters anzutreffen. Die aufbauenden Zellen sind durchwegs kleiner als bei den oben abgebildeten Granulomen, sind auch von einheitlicher

Form; das Plasma der Zellen erscheint allerdings kompakter als das der gewöhnlichen Epitheloidzellen; die Kerne sind auch wohl gebaut, lassen Ansammlung der Chromatinsubstanz im Zentrum erkennen. In der Mitte des Granuloms sind 2 schmale spaltförmige Lücken erkennbar, die unseres Erachtens als erweiterte Lymphspalten aufzufassen sind: Befunde, die auf die lymphogene Ansiedlung der Bacillen hindeuten. Am Rand des Granuloms beobachtet man eine geringe Lymphocytenansammlung. In anderen Granulomen dieser Art trifft man ab und zu

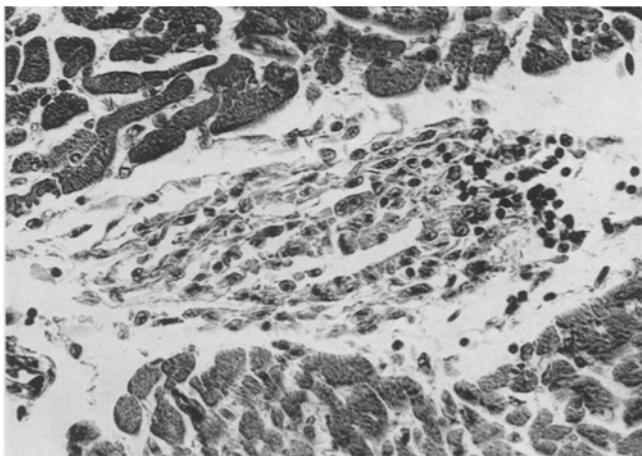


Abb. 9. Ein interstitielles Granulum des Herzens mit tuberkuloidem Aussehen (ein 29jähriges Weib mit käsigter Pneumonie). Inmitten des Granuloms sind zwei schmale Spalträumchen vorhanden, die durchaus wie Lymphspalten aussehen. Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 20 cm.

Riesenzellen von ausgesprochenem *Langhans*-Typus. Die tuberkulöse Natur solcher Gebilde liegt auf der Hand.

Zuletzt sei hier noch eine eigenartige zelluläre Reaktion abgebildet, die bei Phthisikerherzen in einer so großen Häufigkeit zur Wahrnehmung gelangt, daß man diese nicht zahlenmäßig feststellen konnte (Abb. 10). Es handelt sich um gegenüber den bisher angeführten Granulomen entschieden kleinere, unscheinbare Ansammlungen locker knötchenartig angeordneter rundlicher Zellen, die durch die eigenartige Kernstruktur — Ansammlung der Chromatinpartikelchen in der Form eines gezackten Streifens oder eines Sterns im Kernzentrum — ihre myozytäre Natur deutlich erkennen lassen. Solche Zellansammlungen haben ihren Sitz mit Vorliebe in der unmittelbaren Umgebung der Arterien. Die gewucherten Zellen liegen hierbei sehr oft in Lücken des Bindegewebes, die den Eindruck der erweiterten Lymphspalten machen. Es sei hier ausdrücklich betont, daß wir auch bei rheumatischen Herzen ganz ähnliche Zellwucherungen nicht selten zu Gesicht bekommen.

Wir haben oben die verschiedenen Erscheinungsformen der interstitiellen Granulome der Phthisikerherzen aufgezählt. Aus den beigefügten Abbildungen wird man die morphologische Beziehung solcher Gebilde zu dem *Aschoffschen* Knötchen gleich erkennen. Die Basophilie und die Polymorphie der Zellen, die man als Charakteristika der *Aschoffschen* Knötchen erachtet, sind keine absoluten Unterscheidungsmerkmale zwischen beiden Gebilden, insofern als in dieser Hinsicht fließende Übergänge vorkommen.

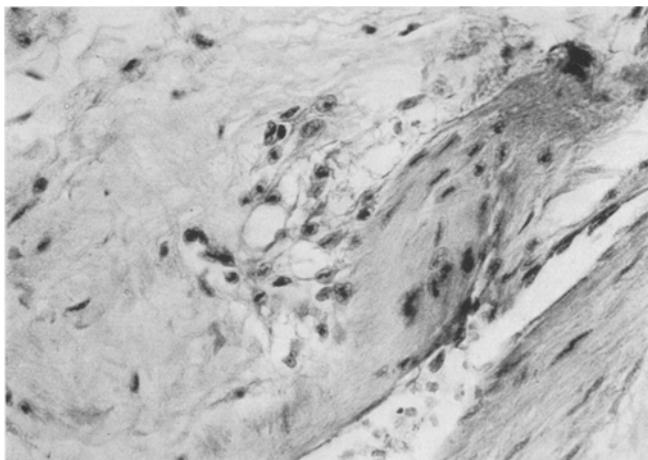


Abb. 10. Eine knötchenförmige Ansammlung von spärlichen großen Zellen im Interstitium des Myokards in unmittelbarer Nähe einer Arterie (eine 45jährige Phthisikerin). Die gewucherten Zellen lassen jene für die Myocytes charakteristische Kernstruktur deutlich erkennen. Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 25 cm.

Bei der Durchsicht der Fälle, bei denen die rheumaknötchenähnlichen Granulome vorkamen, läßt sich in der Natur der zugrundeliegenden tuberkulösen Erkrankungen keine strenge Gebundenheit an eine besondere Phase oder ein Stadium der Tuberkulosekrankheit erkennen. Solche interstitielle Herdbildung wurde nämlich sowohl bei Phthisis im Generalisationsstadium als auch bei solcher im Tertiärstadium beobachtet. Im allgemeinen werden die mit sog. Pubertätsphthise behafteten jugendlichen Individuen im 2. und 3. Dezennium bevorzugt. Bei ganz kleinen Kindern unterhalb des 10. Lebensjahres oder bei älteren Individuen oberhalb des 40. Lebensjahres sind solche Veränderungen kaum zu finden, obwohl echte Tuberkelbildung hier nicht fehlt. Es ist sehr charakteristisch, daß die Fälle, bei denen die dem *Aschoffschen* Knötchen besonders nahestehenden Granulome festgestellt wurden, mehr dem weiblichen Geschlecht zugehören. Es sei in diesem Zusammenhang daran erinnert, daß auch bei Rheumatismus ein ganz gleicher Sachverhalt obwaltet, daß nämlich mehr Frauen als Männer daran erkranken.

Worauf beruht nun aber die strukturelle Besonderheit der in Rede stehenden Granulome? Wie aus den vorangehenden Ausführungen ersichtlich ist, ist für das rheumatoide Aussehen der tuberkulösen Prozesse im Myokard ihre interstitielle Lokalisation eine notwendige Vorbedingung. Während nämlich die gewöhnliche hämatogene Aussaat im Myokard, die den Sitz im Bereich der Muskelfasern hat, stets die spezifisch tuberkulöse Struktur annimmt, erscheinen die Ansiedelungsherde im interstitiellen Bindegewebe, die anscheinend ihre Entstehung der lymphogenen Ausbreitung der Tuberkelbacillen auf dem perivaskulären Lymphwege verdanken, unter dem hier in Rede stehenden rheumatoiden Bilde. Der Übertritt der Bacillen in den Lymphweg kann hierbei entweder auf dem Wege der Blutbahn (von A. coronaria oder vom Endokard her) oder direkt von den verkästen mediastinalen Lymphdrüsen aus (solche wurden bei den meisten dieser Fälle beobachtet) erfolgen. Da aber bei den sämtlichen einschlägigen Fällen, bei denen die interstitielle Granulomatose des Myokards festgestellt wurde, eine mehr oder weniger ausgesprochene hämatogene Aussaat der anderen Organe — entweder als eine disseminierende Miliartuberkulose oder als eine terminale Aussaat — vorhanden war, so liegt die Annahme nahe, daß hier die Tuberkelbacillen zunächst auf dem Blutwege zum Herzen zugeführt wurden und mit oder ohne Bildung von hämatogenen Ansiedelungsherden (echte Miliartuberkel) in den perivaskulären Lymphweg übergetreten und hier sich weiter ausgebreitet haben. Jedenfalls muß man annehmen, daß für die Besonderheit der Erscheinungsbilder der tuberkulösen Prozesse des Interstitiums des Myokards die Eigentümlichkeit des Entzündungsfeldes eine wichtige Rolle spielt. Wie weit hierbei der mechanischen Funktion des genannten Gewebes die Bedeutung zukommt, entzieht sich einer Erklärung. Sehr bemerkenswert erscheint uns aber die Tatsache, daß die betreffenden Granulome stets aus Zellen sich zusammensetzen, die durch die eigenartige Anordnung der Chromatinsubstanz des Kerns ihre Abstammung von den sog. Myocytes verraten (owl-eyed nucleus nach den Amerikanern). Obzwar *Anitschkow*, der erste Beschreiber der Myocytes, diese als von myogener Herkunft erachtete, so scheinen sie doch nach den neueren Untersuchungen von *Ichteimann*, einem Schüler von *Anitschkow*, sowie von *Murasawa* mittelst Vitalfärbung eher zu derjenigen Zellgruppe zu gehören, die unter dem Sammelbegriff der histiozytären Zellen zusammengefaßt wird. Es handelt sich um diejenigen Zellen des Herzinterstitiums, die bei jedem sich hier abspielenden pathologischen Vorgang, vor allem bei entzündlichen und regeneratorischen Prozessen, stets in Wucherung geraten und aktiv daran teilnehmen. Diesen Zellen kommt nun die Eigentümlichkeit zu, daß sie bei solchen Anlässen in große basophile Elemente sich umwandeln und das Aussehen erlangen, wie es für die Zellen des *Aschoffschen* Knötchens als charakteristisch erachtet wird. Auch in Herzen gewisser Laboratoriumstiere (insbesondere

Kaninchen) findet aus verschiedenen Anlässen (z. B. Serumallergie, Spontaninfektion) sehr leicht Wucherung von basophilen großen Zellen im perivaskulären Bindegewebe des Myokards statt, die eine gewisse morphologische Ähnlichkeit zu dem menschlichen rheumatischen Gewebsschaden erkennen läßt. So erscheint uns die Folgerung durchaus berechtigt, daß für die besondere Ausprägung der tuberkulösen Prozesse des Interstitiums des Myokardes die Eigentümlichkeit der dort ansässigen Mesenchymzellen eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt. Anbei sei hinzugefügt, daß das Bindegewebe des Perikards (s. unten) sowie der Klappen sich in dieser Hinsicht dem Interstitium des Myokardes ganz gleich verhält.

Woran liegt es aber, daß die interstitielle Herdbildung einmal unter dem ausgesprochen rheumatoiden Bilde, ein andermal unter dem mehr tuberkuloiden sich zeigt? Wodurch sind diese wechselnden Erscheinungsbilder eines einheitlichen Vorgangs bedingt? Wir können hierfür vorläufig keine endgültige Antwort geben. Entsprechend der allgemein anerkannten Tatsache, daß der Ausdruck der tuberkulösen Prozesse überhaupt durch die augenblickliche Gewebsvirusrelation weitgehend beeinflußt wird, glauben wir vorderhand annehmen zu dürfen, daß für die verschiedene Ausprägung der interstitiellen Granulome des Herzens das Kräfteverhältnis zwischen dem Gewebe und dem Virus eine ausschlaggebende Rolle spielt. Die Wucherung der basophilen großen Zellen kennzeichnet unseres Erachtens gerade diejenige örtliche Reaktion gegen den Tuberkelbacillus, bei welcher die Abwehrkraft des Gewebes entschieden der Virulenz der eingeschleppten Bacillen überlegen ist. Dagegen, falls die Giftwirkung der Tuberkelbacillen die Oberhand gewinnt, so ergeben sich die krankhaften Ausschläge, die dem spezifisch tuberkulösen Granulome eigentlich sind. Mit dieser Annahme vereinbar ist der Befund, daß der Nachweis der säurefesten Bacillen in den rheumatoiden Granulomen in der Regel nicht gelingt, während er in den Granulomen mit tuberkulöser Struktur mit Leichtigkeit positiv ausfällt. Bezieht sich diese biologische Besonderheit der rheumatoiden Reaktionsart auf die Avirulenz der örtlich eingeschleppten Bacillen oder eher auf die verstärkte Abwehrfähigkeit des Gewebes? Handelt es sich bei der letzteren Beschaffenheit des Gewebes um Folge der spezifischen Immunität? Spielen hier daneben die individuellen biologischen Reaktionsunterschiede des Bindegewebes eine Rolle? Wir wollen auf solche Fragen nicht ausführlich eingehen, weil wir einstweilen hierauf keine vollgültig begründete Antwort geben können. Auch der Umstand, daß überwiegend mehr Frauen als Männer die rheumatoide Granulomatose darbieten, spricht dafür, daß hier ein derzeit vollständig unbekanntes Moment vorhanden ist. Jedenfalls möchten wir glauben, daß die Verschiedenheit der gegenseitigen Beziehung zwischen Virus und Gewebe weitgehend unterschiedliche Erscheinungsbilder der tuberkulösen Prozesse des

Herzbindegewebes — nämlich basophile großzellige Granulome oder Epitheloidzellengranulome — bedingen kann. Befunde, die etwa dafür sprechen, daß die rheumatoiden Granulome auf dem Boden der primären fibrinoiden Verquellung des Bindegewebes entstanden wären, also Befunde, die der allergisch-hyperergischen Auffassung von *Klinge* bezüglich der rheumatischen Granulome entsprechen würden, wurden im Bereich des Myokards nicht erhoben.

Es gilt jetzt zu der eingangs aufgeworfenen Frage bezüglich der Deutung der *Aschoffschen Knötchen*, die am Herzen der rheumatismusfreien Phthisiker als Zufallsbefund zur Beobachtung gelangen, Stellung zu nehmen. Es handelte sich um die Entscheidung zwischen 2 Möglichkeiten: Tuberkulose und Rheumatismus oder Tuberkulose. Wer die vorangehenden Zeilen gelesen hat, in denen wir hervorgehoben haben, daß die tuberkulösen Prozesse, die sich im Interstitium des Myokards abspielen, unter gewisser Gewebsvirusrelation aus dem Rahmen der spezifisch tuberkulösen Struktur heraustreten und sich dem Erscheinungsbild der rheumatischen Granulomatose nähern können, wird ohne weiteres erkennen, daß dadurch die Stellungnahme schon vorweggenommen ist. Man war bisher genötigt, aus der mutmaßlichen morphologischen Sonderstellung der *Aschoffschen Knötchen* auf die ätiologische Sonderstellung zu schließen. Die vorliegende Untersuchung hat aber gezeigt, daß zwischen den echten rheumatischen Knötchen, den rheumatoiden und den tuberkuloiden Granulomen der Phthisikerherzen keine Wesensunterschiede vorhanden sind, sondern nur solche des Grades und der Intensität. Vom gemeinsamen Gesichtspunkte aus betrachtet lassen sie sich alle zu einer geschlossenen Gesamtheit zusammenfassen. Nach diesem Standpunkte stellt das *Aschoffsche Knötchen* das Endglied in der Reihe der durch den Tuberkelbacillus bewirkten atypischen interstitiellen Herdbildungen des Herzens dar; es handelt sich um den Ausdruck der tuberkulösen Entzündung unter der maximalen Verschiebung der Gewebsvirusrelation zugunsten des Gewebes. Soweit es sich um das *Aschoffsche Knötchen* der Phthisikerherzen handelt, wie sie eingangs angeführt wurden, glauben wir also annehmen zu dürfen, daß sie letzten Endes als Produkte der Kochschen Bacillen aufzufassen sind. Die Annahme, daß es sich hier um eine Komplikation mit dem akuten Rheumatismus im Sinne einer spezifischen Infektionskrankheit handelt, erscheint uns überflüssig zu sein.

Was nun die Ursache der Verschiebung der Gewebsvirusrelation betrifft, die die Entstehung des *Aschoffschen Knötchens* bedingt, können wir keine über die bloße Annahme hinausgehende Antwort geben. All die Momente, die wir für die Entstehung der rheumatoiden Granulome in Betracht gezogen haben, sollen hier wieder überlegt werden. In Hinblick auf die Tatsache, daß das Vorkommen der *Aschoffschen Knötchen* bei Phthisikerherzen entschieden seltener zu beobachten ist

als das der rheumatoiden, müßte man annehmen, daß hier die konstitutionellen Faktoren eine besonders wichtige ursächliche Rolle spielen.

Schließlich sei hier noch ein Fall von Pericarditis adhaesiva tuberkulösen Ursprungs angeführt, bei dem wir im Bereich der perikardialen Adhäsionen neben tuberkulöser Aussaat Aufsprießen von Granulomen vorgefunden haben, die dem rheumatischen Knötchen als gleichwertig an die Seite zu stellen sind. Hier lag der genetische Zusammenhang solcher Gebilde zu der Tuberkulose deutlich zutage.

Fall 4. 21jähr. Arbeiter am Eisenwerk. Aus dem Protokoll des kurz nach der Einlieferung in das Hospital verstorbenen Mannes kann man entnehmen, daß er seit Geburt immer gesund gewesen ist, bis er im Juli 1934 mit Appetitlosigkeit, Herzklopfen, Kurzatmigkeit, Auftriebung des Bauches, Ödem an Fußkanten, Gesicht und Armen erkrankte. Durch Bettruhe besserten sich die Beschwerden, so daß der Kranke im Dezember 1935 seine Arbeit wieder aufnahm. Aber in 3 Tagen kehrten alle Erscheinungen wieder zurück und außerdem traten noch Husten und vermehrte Sputa hinzu. Tod am 25. 3. 36. *Klinische Diagnose:* Pericarditis tuberculosa et Peritonitis tuberculosa.

Pathologisch-anatomische Befunde (Sekt.-Nr. 806 des Doai Charité-Hospitals). Schwere akute disseminierte Miliartuberkulose. Pericarditis adhaesiva totalis. Peritonitis tuberculosa chronica. Reichliche tuberkulöse Geschwüre des Darms.

Das Herz. Die beiden Blätter des Herzbeutels sind vollständig narbig verwachsen. Im Bereich der Adhäsionen befinden sich einzelne gelbliche wie tuberkulöser Käse aussehende Herdchen eingesprengelt vor. Die Gestalt und Größe des Herzens ist, abgesehen von leichter Erweiterung der rechten Hälfte, von der Norm nicht besonders abweichend (das Gewicht des Herzens zusammen mit dem Herzbeutel beträgt 348 g). Das Myokard ist getrübt. Der Klappenapparat ist vollkommen zart und intakt. An der Aortenwurzel sind mehrere anthrakotische Lymphdrüsen angewachsen, die im Durchschnitt Käseherde aufweisen.

Mikroskopische Untersuchung des Herzens. Beide Blätter des Herzbeutels sind durch dickes, derb-hyalines Narbengewebe miteinander fest verwachsen; nur hier und da sieht man innerhalb dieses Narbengewebes längliche Spalträume, die die Überbleibsel des unorganisierten fibrinösen Exsudates enthalten. Im Bereich des Narbengewebes sowie auch im Fettgewebe des eigentlichen Epikards sieht man nun miliumgroße oder noch größere, fleckförmige, nekroseartige Herde, die in ihrer Eosinfärbbarkeit sowie in cellulärer Reaktion sehr wechselnde Bilder zeigen. Einerseits handelt es sich um Herde, die mit Eosin homogen rötlich sich anfärbend den Eindruck einer käsinigen Verquellung machen. Manche solche Herde lassen keine celluläre Reaktion erkennen, bei anderen wieder stellt man aber in ihrem Randgebiet Infiltration von Lymphocyten, Epitheloidzellen und Langhansschen Riesenzellen fest, so daß bezüglich ihrer tuberkulösen Genese kein Zweifel vorliegt. Andererseits handelt es sich um Herde, die partienweise mit Eosin filzig oder netzig sich anfärben und den Eindruck erwecken, als hier neben Verquellung des eigentlichen Gewebes auch Abscheidung von fibrinösem Exsudat stattgefunden hätte. Im Bereich solcher Herde, zwischen dem Maschenwerk von fibrinösem Exsudat hat nun eine Wucherung von eigenartigen großen Zellen mit basophilem Protoplasma und plumpem Kern, untermischt öfters mit Riesenzellen von Sternberg-Typus, stattgefunden (Abb. 11). Die Kerne lassen hierbei öfters die Ansammlung der Chromatinpartikelchen im Zentrum erkennen, wie sie für die Myocytes charakteristisch ist. Die Ähnlichkeit solcher Zellwucherung mit dem rheumatischen Granulom ist so weitgehend, daß die gegenseitige Abgrenzung in morphologischer Hinsicht überhaupt nicht möglich ist. Merkwürdig ist ferner, daß es auch Herde gibt, welche, neben dem genannten großzelligen Infiltrat mehr oder weniger

ausgesprochen lymphocytäre Reaktion und Beimischung von *Langhansschen* Riesenzellen aufweisend, das Mittelding zwischen dem rheumatischen und tuberkulösen Granulom darstellen. Im Bereich des epikardialen Fettgewebes sowie an der dem Pleuraraum zugekehrten Seite des parietalen Blattes des Perikardes finden sich weiter typisch aufgebaute Miliartuberkel eingestreut vor. Im Myokard wurden neben Aussaat von spärlichen Miliartuberkeln hier und da Anhäufungen von spärlichen myocytären Zellen beobachtet, die der in Abb. 10 abgebildeten Veränderung entsprechen. Der Klappenapparat war völlig frei. Die Veränderungen anderer Organe waren für die Tuberkulose charakteristisch. Die *Ziehl-Neelsensche* Färbung hat in den großzelligen Granulomen des Perikardes keine Bacillen nachweisen können.

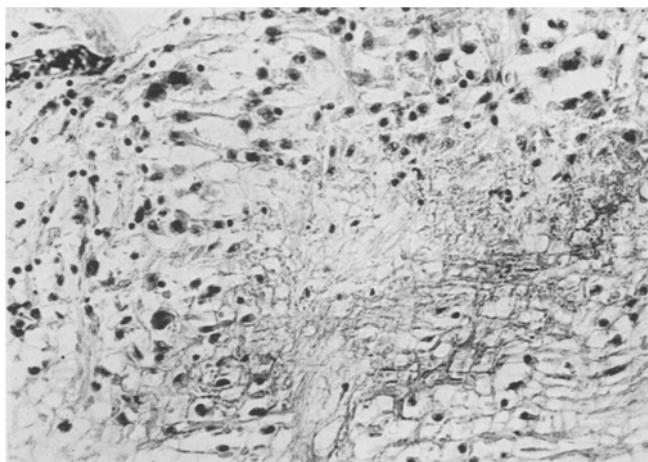


Abb. 11. Eine basophile großzellige Wucherung im Bereich eines fibrinoiden Verquellungsherdes im Perikard bei einem 21jährigen Phthisiker. Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 16 cm.

Kurz zusammengefaßt handelt es sich um das gemeinsame Vorkommen von echt rheumatischen großzelligen und spezifisch tuberkulösen Granulomen in alten perikardialen Adhäsionen bei einem 21jährigen Phthisiker, der weder klinisch noch anatomisch sonst einen Anhaltspunkt für eine rheumatische Erkrankung darbietet. Die Herzbeutelverwachsungen lassen sich in Hinsicht auf ihre Entstehung mit der seit langem bestehenden Phthise des Mannes in Einklang bringen. Die nahe räumliche Beziehung der rheumatischen und tuberkulösen Granulome im Perikard sowie auch der allmähliche Übergang von einem zum anderen, sprechen hier unseres Glaubens besonders kräftig dafür, daß sie beide Produkte einer einheitlichen ätiologischen Noxe, nämlich des Tuberkelbacillus sind. Sehr merkwürdig war der Befund, daß die Wucherung von großen basophilen Zellen gerade im Bereich der Verquellungsherde stattgefunden hat, deren fibrinoider Zustand sehr an das sog. rheumatische Frühfiltrat von *Klinge* erinnert. Demgegenüber zeigten sich in den dichter aussehenden Verquellungsherden Zellreaktionen nach Art spezifisch tuberkulöser

Struktur. Wir gewinnen hierbei den Eindruck, daß die letzteren Herde durch allmähliche Eindickung der Verquellungsmasse aus den ersten hervorgegangen sind, daß die beiden nur zeitlich verschiedene Erscheinungsbilder eines einheitlichen Vorgangs darstellen. Wir sehen hier also, daß die Beschaffenheit des Verquellungszustandes auf die nachfolgende Zellreaktion einen unverkennbaren Einfluß ausübt, und daß die *Klingesche* Ansicht über die Entstehung des rheumatischen Granuloms, daß nämlich die großzellige Wucherung erst im Anschluß an die fibrinoide Nekrosis der Grundsubstanz erfolgt, in morphologischer Hinsicht zu Recht besteht. Die Frage bleibt aber offen, ob die fibrinoiden Verquellungsherde des Falls auf dem Wege des Hyperergiemechanismus entstanden seien; wir glauben auch mit der Annahme auskommen zu können, daß es sich hier um eine auf die direkte örtliche Giftwirkung der Tuberkelbacillen zurückzuführende Veränderung des Bindegewebes handelt. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß wir durch die histologische Untersuchung von weiteren 9 Herzen mit einwandfreier tuberkulöser Perikarditis uns davon überzeugten, daß im Bereich des Perikards tatsächlich auf dem Boden der tuberkulösen Prozesse eine dem hier besprochenen Granulom sehr ähnliche großzellige Wucherung ab und zu zur Wahrnehmung gelangt. Was nun die Ursachen für derartige besondere Ausprägung der tuberkulösen Prozesse im perikardialen Gewebe anbelangt, werden die gleichen Faktoren heranzuziehen sein, die beim Myokard bereits erwähnt worden sind.

Wir wollen jetzt kurz zusammenfassend alle uns zugängliche Literatur, die sich mit der unspezifischen Granulombildung bei Phthisikerherzen befaßt, wie sie das Hauptthema dieser Arbeit darstellt, einem Rückblick unterziehen und unsere Ergebnisse mit denjenigen der früheren Forscher vergleichen. Wir sehen hierbei natürlich von den zahlreichen Arbeiten ab, die sich mit den histologisch spezifischen Prozessen des Herzens befassen. Auch die reichhaltige Literatur, die die unspezifischen Veränderungen des Herzmuskels angeht, die aber mit unseren vorliegenden Untersuchungen nichts zu tun hat, findet keine Berücksichtigung. Wir verweisen auf die diesbezügliche Zusammenstellung von *Raviart* (1906), sowie von *Pic* und *Morenas* (1930).

Fiessinger (1906) hat in 24 Fällen von Phthise den Herzmuskel genau histologisch untersucht. Abgesehen von den spezifisch tuberkulösen Prozessen hat er nur geringste Veränderungen der Muskelfasern und des Interstitiums wahrgenommen. Als interstitielle Veränderungen wurde leichte Bindegewebzunahme, vor allem um die Arterien herum, und geringe Meso- und Periarteritis hervorgehoben.

Liebermeister (1909) hat bei seiner Untersuchung über 22 Fälle von Phthisikerherzen in 7 Fällen, neben Entartung der Muskelfasern, Wucherung und Kernvermehrung im Zwischengewebe, stellenweise kleine, strichförmige oder flächenhafte Infiltrate, auch Hyperämie und kleine Blutungen hervorgehoben. Er rechnet hierbei mit der örtlichen Wirkung verschleppten, wenig aktiven Bacillenmaterials. Diese bemerkenswerten Befunde von *Liebermeister* wurden aber später von *Töppich* (1924) nicht bestätigt. *Pagel* (1930) erwähnt ausdrücklich, er hätte in seinen 150

ad hoc verarbeiteten Phthisikerherzen die interstitiellen Veränderungen ebenfalls völlig vermißt.

Brockhausen (1930) war anscheinend der erste, der auf das Vorkommen von an *Aschoff'sche* Knötchen erinnernden Bildungen im Myokard bei tuberkulöser Erkrankung des Herzmuskels aufmerksam gemacht hat. Der von ihm beobachtete Fall betrifft einen 41jährigen Mann, bei dem eine ausgedehnte Durchsetzung des Herzfleisches, vor allem der Vorderwand der linken Kammer, mit Tuberkeln von typischem Aufbau gefunden wurde. Neben solchen spezifischen Granulationsgewebsbildungen wurden nun im Interstitium des Myokards, besonders in der Nachbarschaft kleiner Gefäße, Granulome beobachtet, die aus großzelligen Gebilden, vielfach großkernigen Zellen, außerdem Lymph-, Bindegewebszellen und ganz vereinzelten Leukocyten bestehend, derartige Beziehungen zu den Noduli rheumatici aufweisen, daß ohne Beachtung der erstgenannten Veränderungen nicht nur die Diagnose der Tuberkulose unmöglich gestellt werden könnte, sondern vielmehr an eine vielleicht nicht typische rheumatische Myokarditis gedacht werden müßte. Allerdings wird auf manche unterscheidende Merkmale hingewiesen: Nämlich das Fehlen der für die Noduli rheumatici typischen Konfiguration der Zellanhäufung sowie eine Lymphzellenreaktion in unmittelbarer Umgebung, die ebenso stark wie bei den echten Tuberkeln zu sein pflegte. *Brockhausen* macht für das Auftreten derartiger atypischer Granulome die Einwirkung von Toxinen bei einer bestimmten Immunitätslage des Organismus verantwortlich. Bemerkenswert war, daß bei dem Fall, abgesehen von einem verkalkten tuberkulösen Herd im rechten Lungenoberlappen, die anderen Organe tuberkulosefrei waren. Die zugleich vorkommende Mitralklappenstenose und rezidivierende Endocarditis tricuspidalis wurden vom Verfasser in ursächliche Abhängigkeit von der nebenher bestehenden chronischen Nephritis gebracht.

Gouley, Bellet und McMillan (1933) haben in ihrer Mitteilung über 6 Fälle von Herzmuskeltuberkulose kurz erwähnt, daß bei einem Fall von massiver käsiger Tuberkulose des Herzmuskels größere und kleinere interstitielle Infiltrate beobachtet wurden, die aus endothelialen Zellen, Lymphocyten, Plasmazellen, typischen *Langhans'schen* Riesenzellen und gelegentlichen polymorphkernigen Leukocyten bestehend, eine große Ähnlichkeit zu den rheumatischen Granulomen aufweisen. Sie waren allerdings gegenüber den echten rheumatischen Knötchen stets umfangreicher, oft begleitet von gelatinösem Ödem des Interstitiums, und ließen die für das Rheumaknötchen charakteristische Polymorphie der Zellen vermissen. Die parenchymatöse Degeneration der Muskelfasern, wie sie bei der rheumatischen Myokarditis zu beobachten ist (?), fehlt durchwegs bei der tuberkulösen Myokarditis; bei der letzteren sind die Arterien stets entschieden stärker mitaffiziert. Wieweit die von ihnen beobachteten Gebilde dem *Aschoff'schen* Knötchen ähneln, ist, zumal da die Abbildung fehlt, nicht aus der Beschreibung zu ersehen.

Schließlich soll die Angabe von *Stoeber* (1935) aus dem *Aschoffschen* Institut angeführt werden, die in einer nebensächlich angestellten Untersuchung über Phthisikerherzen, abgesehen von einer bei einem Fall beobachteten spärlichen Ansammlung locker knötchenartig angeordneter, runderlicher bindegewebiger Zellen, das Vorkommen von den mit dem *Aschoffschen* Knötchen gleichzusetzenden Gebilden nicht bestätigen konnte. *Stoeber* hat unsere Angabe von 1933 vollständig in Abrede gestellt.

Aus der Revision der Literatur geht also hervor, daß schon von manchen die Aufmerksamkeit darauf hingelenkt worden ist, daß auf dem Boden der tuberkulösen Erkrankung granulomatöse Gebilde im Herzbindegewebe zur Entstehung gelangen, die in gewisser morphologischer Beziehung zu den rheumatischen Knötchen stehen. Nirgends finden sich aber im Schrifttum Angaben, die bei Phthisikerherzen auf die Gleichheit der histologischen Bilder mit den Besonderheiten unserer Befunde schließen lassen.

Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, daß nach dem Zitat von *Brockhausen Lubarsch* (1915) in dem Jahreskurse für Ärztliche Fortbildung erwähnt hat, daß er 2mal in Fällen, in denen bei der Leichenöffnung nichts gefunden wurde, was für eine rheumatische Erkrankung sprach, *Aschoffsche* Knötchen im Herzmuskel nachweisen konnte, und daß ein Fall davon eine Lungentuberkulose war. Er hat später in Berlin noch 2mal gleichartige Befunde erhoben, ein Fall von schwerer Lungentuberkulose und ein Fall von chron. rezidiv. hämorrhag. Nephritis, in dem daneben eine geringe indurierende Spitzentuberkulose vorhanden war. Zu den Befunden bemerkte *Lubarsch*, daß das noch nicht gegen die rheumatische Natur der Knötchen spräche, weil nicht ausgeschlossen sei, daß die Betreffenden zu irgendeiner Zeit ihres Lebens einen Gelenkrheumatismus durchgemacht hätten und man nicht wisse, wie lange sich derartige Knötchen unverändert erhalten. Es sind also Befunde, die sich denen unserer eingangs angeführten Fälle sehr ähnlich verhalten. Unter Betonung der gebotenen Zurückhaltung und Vorsicht wollen wir nur hervorheben, daß auch bei *Lubarschschen* Herzbefunden die Deutung durchaus zulässig erscheint, daß es sich nicht um eine Komplikation mit Rheumatismus im Sinne einer spez. Infektionskrankheit gehandelt hat, sondern die Granulomatose tuberkulösen Ursprungs vorgelegen hat.

Wir wollen uns jetzt zu der Frage wenden, ob aus den vorliegenden Befunden irgendwelche Folgerungen für die Ätiologie des Rheumatismus abgeleitet werden können. Hinsichtlich der Pathogenese des Rheumatismus stehen sich heute die verschiedensten und widersprechendsten Anschauungen gegenüber. Einerseits wird er als eine spezifische Erkrankung durch einen spezifischen, uns einstweilen unbekannten Erreger angesehen (*Gräff*: Rheumatismus infectiosus specificus). Andererseits wird von manchen Autoren, vor allem aber von *Klinge*, die Anschauung

vertreten, daß für die Pathogenese des Rheumatismus nicht die ursächliche Spezifität eines stets gleichen Erregers das Wesentliche sei, sondern die Änderung der Reaktionsweise des Organismus, also die Allergie, die bei Infektionen verschiedenster Art zur Geltung komme. Den Angelpunkt solcher Meinungsverschiedenheiten bildet vor allem die Erklärung des *Aschoffschen Knötchens*, des morphologischen Substrates des Rheumatismus. Während nämlich die einen, die für den Rheumatismus einen spezifischen Erreger annehmen, das *Aschoffsche Knötchen* als eine spezifische Gewebsreaktion gegen einen spezifischen Erreger, wie Tuberkeil gegen Tuberkelbacillus, betrachten, erblickt *Klinge* den wesentlichen Vorgang des *Aschoffschen Granuloms* in der fibrinoiden Entartung der Grundsubstanz des Bindegewebes, die sich mit der ähnlichen, das Merkmal der Gewebsallergie darstellenden Veränderung des Arthusphänomens gleichstellen läßt. Im Anschluß an diese fibrinoide Nekrose des Mesenchyms soll sekundär die resorptive Wucherung der Bindegewebszellen stattfinden, was zur Bildung des *Aschoffschen Granuloms* führt. Wegweisend in dieser Ansicht war bekanntermaßen die experimentelle Feststellung, daß bei Tieren, die der Allergisierung mit artfremdem Serum unterworfen werden, nicht nur an der Injektionsstelle (z. B. Gelenk), sondern weit verbreitet im Körper, vor allem aber im Herzmuskel, Veränderungen sich zeigen, die mit dem rheumatischen Gewebsschaden in morphologischer Beziehung stehen. Zwar haben die *Klingeschen Untersuchungen* manche neue Gesichtspunkte in die Pathogenese des Rheumatismus beigebracht, doch hat seine Ansicht noch keine allseitige Anerkennung erfahren. Vor allem wurde gegen die Gleichstellung der durch die experimentelle Allergie erzeugbaren Gewebsveränderungen mit dem menschlichen rheumatischen Gewebsschaden von manchen Autoren wie *Aschoff*, *Gräff*, *Fahr* usw. Bedenken erhoben, denen wir uns auf Grund eigener diesbezüglicher Untersuchungen angeschlossen haben (s. *Masugi* und *Isibasi*, 1936).

In diesem Zusammenhang erwähnenswert erscheint uns ferner, daß *Coles*, *Schlesinger*, *Signy* und *Amies* ganz neuerdings virusartige Elementarkörperchen in der Perikardialflüssigkeit in frischen Fällen von Rheumatismus beschrieben haben, deren Bedeutung als spezifische Erreger des Rheumatismus sich vorläufig noch nicht beurteilen läßt. In dieser Hinsicht sei auf die Ausführung von *Swift* (1936) verwiesen, der gegen die Viruslehre des Rheumatismus Bedenken geltend macht.

Die Ansicht, daß für den Rheumatismus der Tuberkelbacillus irgendwie eine ursächliche Rolle spielt, röhrt von *Poncet* her. *Poncet* war der Ansicht, daß die spezifische Tuberkelbildung nicht die einzige Wirkung des Tuberkelbacillus darstelle, sondern zahlreiche, histologisch nicht spezifische entzündliche Veränderungen, die er unter der Bezeichnung „Tuberculose inflammatoire“ zusammenfaßt, lassen sich auf die Wirkung seines Toxins zurückführen. Dem Rheumatismus soll auch diese „Tuber-

culose inflammatoire“ zugrunde liegen. Die wichtigste Stütze für die tuberkulöse Ätiologie des Rheumatismus wurde besonders von *Reitter* und *Löwenstein* geliefert. Es gelang ihnen, mit ihrem Kulturverfahren im strömenden Blute zahlreicher Polyarthritiker Tuberkelbacillen kulturell nachzuweisen, insbesondere während des akuten Stadiums der Erkrankung, aber auch oft in der Rekonvaleszenz. Weitere Untersuchungen brachten ebenso beim primär chronischen Gelenkrheumatismus, bei der rheumatischen Endokarditis und der Chorea minor positive Kulturergebnisse. *Coronini* und *Popper* (1935) berichten vor kurzem, daß es ihnen gelungen ist, aus dem Blute und den Organen von an rheumatischer Erkrankung Verstorbenden säurefeste Bacillen zu züchten und ihre Identität mit Tuberkelbacillen zu erweisen. (Zusammenstellung von zahlreichen Einzelbeobachtungen über den tuberkulösen Rheumatismus findet sich bei *Roulet* 1934 und *Copeman* 1936.)

Die recht bemerkenswerten Ergebnisse von *Löwenstein* und *Reitter* haben aber bisher in der pathologischen Anatomie und Histologie des Rheumatismus keine beweiskräftige Stütze gefunden. Der allgemeinen Annahme dieser Ansicht stand vor allem der Umstand im Wege, daß man damit die morphologische Spezifität des *Aschoffschen* Knötchens nicht in Einklang zu bringen vermochte. Auch die seit *Rokitansky* bekannte gegenseitige Ausschließung von Rheumatismus und Tuberkulose war wohl der Anerkennung dieser Ansicht hinderlich.

Nachdem uns aber unsere obigen Untersuchungen die Möglichkeit dargetan haben, daß auf dem Boden der tuberkulösen Erkrankung im Herzen die dem *Aschoffschen* Knötchen völlig gleichwertigen Granulome zur Entstehung gelangen können, erschien es uns durchaus angebracht, die Fälle von einwandfreiem Rheumatismus auf die Möglichkeit ihrer genetischen Zusammenhänge mit der Tuberkulose vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt aus zu prüfen. Unser Material besteht aus 24 Fällen von Rheumatismus, die wir meistens der rheumatischen Karditis wegen untersucht und gesammelt haben. Unter den 24 Fällen ist das weibliche Geschlecht mit 16 und das männliche mit 7 Fällen vertreten (ein Fall unklar); man sieht hier also ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechtes. Das Lebensalter der 24 Fälle variiert von 8 bis 61 Jahren; und zwar kommt nur 1 Fall auf das 1. Dezennium, 7 Fälle auf das 2., 5 auf das 3., 6 auf das 4. Fälle jenseits des 4. Dezenniums belaufen sich auf 4. In der Anamnese ist Gelenkrheumatismus bei 8 Fällen ausdrücklich verzeichnet, bei 2 davon mit Chorea minor; bei den anderen 16 Fällen standen die Herzbeschwerden im Vordergrund der klinischen Erscheinungen. Bei sämtlichen war Endokarditis vorhanden in Form von frischer verruköser (2 Fälle) oder chronischer fibröser mit (8) oder ohne (14) verruköse Rekrudeszenz; regelmäßig waren die Mitralklappen befallen, die Aortenklappen in 12 Fällen und die Tricuspidalklappen in 15 mitbeteiligt. Die Beteiligung des Perikards war bei 7 Fällen festgestellt.

Das Vorkommen von *Aschoffschen Knötchen* im Myokard wurde in 20 Fällen wahrgenommen; in den übrigen 4 Fällen konnte man nur Narben nachweisen. Das *Aschoffsche Knötchen* wechselte in seinem histologischen Bilde von einem Fall zum anderen. Bei 10 Fällen war das Granulom durchwegs zellreich und bot das klassische Bild des blühenden *Aschoffschen Knötchens*. Bei anderen 5 Fällen bestand das Knötchen aus Ansammlung von spärlichen basophilen Riesenzellen, öfters in den Gewebslücken in der unmittelbaren Nähe der Arterien liegend. Daneben wurden bei diesen Fällen auch Granulome gesehen, bei denen die aufbauenden Zellen jene intensive Basophilie des Plasmas und Polymorphie vermissen lassen und eher den hypertrophierten Myocytes ähnlich ausschen (vgl. Abb. 10). Es sind also Gebilde, die der interstitiellen Herdbildung bei Phthisikerherzen in naher histologischer Beziehung stehen. Zwischen den myozytären Zellen und den typischen basophilen Zellen des *Aschoffschen Knötchens* lassen sich verschiedene Übergangsformen finden. Bei den restlichen 5 Fällen wurden vorwiegend die atypischen Knötchen aus myozytären Zellen vorgefunden. Hier ist also eine große Variationsbreite des rheumatischen Granuloms vorhanden. Man hat bisher die Verschiedenheit der Erscheinungsbilder des *Aschoffschen Knötchens* mit der Verschiedenheit ihrer Entwicklungsstadien in Beziehung gebracht, indem man annimmt, daß das Granulom aus myozytären Zellen eine vorübergehende Phase in der Rückbildung des *Aschoffschen Knötchens* bis zur hyalinen Narbe darstellt (vgl. *Groß* und *Ehrlich* 1934). Daß dem nicht immer so ist, sondern das *Aschoffsche Knötchen* von vornherein als uncharakteristisches, aus myozytären Zellen bestehendes Granulom in Erscheinung treten kann, kann man dem folgenden Fall entnehmen. Es handelt sich um ein in unserem Museum unter der Diagnose von rheumatischer Karditis aufbewahrtes Herz, das wegen der fehlenden Angabe der Quelle in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt werden konnte (Museum-Nr. 397). Das makroskopische Bild ist für die Endocarditis recurrens mitralis und acuta tricuspidalis rheumatica durchaus charakteristisch. Im Myokard konnten wir nun durch die histologische Untersuchung zahlreiche Knötchen feststellen, die beim flüchtigen Anblick dem frischen zellreichen rheumatischen Granulom vollkommen entsprechen, aber bei genauerer Besichtigung demgegenüber manche Abweichungen darbieten. Die gewichtige Abweichung besteht darin, daß die Zellen, die das Granulom aufbauen, durchwegs kleinere Elemente nach Art von Myocytes sind und jener für die *Aschoffschen Zellen* charakteristischen Basophilie und Polymorphie entbehren (Abb. 12). Solchen Zellen beigegeben finden sich einzelne Riesenzellen, die in Hinsicht auf die Anordnung der Kerne gewisse Anklänge an solche von *Langhans*-Typus aufweisen. Das Granulom ist meistens von spindeliger Form und läßt mehr oder weniger Beimengung von Lymphocyten erkennen. Die Ähnlichkeit derartiger Knötchen zu

den interstitiellen Granulomen bei Phthisikerherzen liegt also auf der Hand. Sehr merkwürdig war ferner, daß im Myokard sowie im Epikard des Herzens spärliche Miliarknötchen von spezifisch tuberkulösem Bau wahrgenommen wurden. Die *Ziehl-Neelsensche* Färbung hat einzelne säurefeste Bacillen auf der Endothelschicht der Klappe aufliegend oder im Blutgerinnsel, das dem Endokard aufsitzt, zum Nachweis gebracht. Da uns die klinischen und anatomischen Daten des Falls fehlen, ist es schwierig, die hier erhobenen Befunde vollgültig zu verwerten. Immerhin

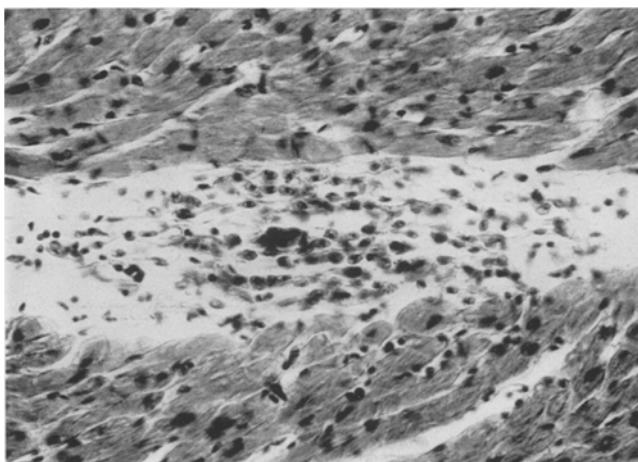


Abb. 12. Ein *Aschoffsches* Knötchen mit tuberkuloidem Aussehen in einem rheumatischen Herzen. Die es aufbauenden Zellen sind klein und lassen die Basophilie des Plasma und die Polymorphie vermissen. Eine mehrkernige Riesenzelle ist zu sehen. Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 20 cm.

kann man hieraus ersehen, daß unter dem Bilde der rheumatischen Karditis morphologische Veränderungen des Myokardes nach Art von tuberkulöser interstitieller Herdbildung verborgen sein können, und daß zwischen der rheumatischen und der tuberkulösen Granulomatose des Herzens manche verwandtschaftliche Beziehungen bestehen. In diesem Zusammenhang soll unerwähnt bleiben, daß auch *Geipel* (1907) bei einem Fall von schwerer rheumatischer Myokarditis perivaskuläre Knötchen von ausgesprochen tuberkuloidem Aussehen gefunden hat. *Saigo* (1908) fand in einem Fall von Mitral- und Aorteninsuffizienz fast in jedem Knötchen Riesenzellen, die zunächst in ihm die Vermutung erweckten, es möchte sich zunächst um Tuberkel handeln. Auch *Fahr* (1921) gibt bei einem seiner Fälle (Fall 13) ausdrücklich an, daß manche Myokardknötchen ein tuberkelähnliches Aussehen hatten. Das Zusammentreffen von *Aschoffschen* Knötchen und Tuberkeln im Myokard wurde weiter bei einem anderen Fall festgestellt, wovon unten noch die Rede sein wird.

Was nun die Zusammenhänge unserer rheumatischen Fälle mit der Tuberkulose anbelangt, so wurde zunächst bei 11 unter den 24 Fällen als Zeichen der stattgefundenen Tuberkuloseinfektion das Vorkommen von obsoleten Primärherden in den Lungen oder der zugehörigen Lymphdrüsen (9 Fälle) oder in den Mesenteriallympdrüsen (2 Fälle) festgestellt. Bei 2 Fällen hiervon wurde weiterhin spärliche Streuung von verkalkten Tuberkeln in den Lungen gesehen. Den genannten 11 Fällen mit nur ruhender Tuberkulose stehen nun 5 weitere Fälle gegenüber, bei denen wir das Vorhandensein von aktiver Tuberkulose angetroffen haben. Bei 3 Fällen handelte es sich um floride Lungentuberkulose, die merkwürdigerweise sowohl in Lokalisation als auch in histologischer Hinsicht ein einheitliches Bild darbot. Den 3 Fällen gemeinsam wurde nämlich auf den Mittel-(2 Fälle) oder Unterlappen (1 Fall) der rechten Lunge beschränkt ein ziemlich umfangreicher tuberkulöser Herd vorgefunden, der durch Zusammenfließen von acinös-käsigen und käsig-endobronchitischen Herdchen entstanden war. Die acinös-käsigen Herdchen ließen in der Umgebung stets eine lebhafte produktive Neigung erkennen. Den 3 Fällen gemeinsam wurde verkäsende Tuberkulose der regionären Lymphdrüsen der rechten Lunge sowie auch vereinzelte hämatogene Aussaaten von Tuberkeln in Lungen und anderen Organen gesehen. Bei einem Fall von diesen drei (ein 16jähriges Mädchen mit notorisch rheumatischer Anamnese) wurde im Myokard neben typischen *Aschoffschen* Knötchen auch Aussaat von echten Tuberkeln sowie auch Zellgebilden, deren Zugehörigkeit zum Tuberkel oder zum Rheuma-knötchen nicht leicht zu entscheiden ist, vorgefunden.

Bei den zwei anderen Fällen, wo das Zusammentreffen von Rheumatismus und aktiver Tuberkulose festgestellt wurde, handelt es sich einmal um käsige Lymphadenitis der Hals-, Mediastinal- und Mesenteriallympdrüsen, ein anderes Mal um Tuberkulose der Nebennieren mit einer terminalen Miliaraussaat in allen Organen.

Man sieht also, daß das gemeinsame Vorkommen des Rheumatismus mit einer aktiven Tuberkulose keine äußerste Seltenheit darstellt, wie man anzunehmen pflegt, sondern daß das Ineinandergreifen der beiden Erkrankungen in allen Abstufungen möglich ist. All diese Beobachtungen schlagen eine Brücke zu den Befunden der eingangs erwähnten Fälle, wo bei schwerer, das Krankheitsbild beherrschender Phthise das Vorkommen von *Aschoffschen* Knötchen im Myokard als Zufallsbefund entdeckt wurde.

Schließlich bei den restlichen 8 Fällen unseres Materials ist es uns nicht gelungen, makroskopisch erkennbare tuberkulöse Herde nachzuweisen. Da aber auch bei solchen Fällen öfters Befunde vorkamen, deren tuberkulöse Natur nicht mit Sicherheit auszuschließen war — z. B. Pleuritis adhäsiva chronica (abgesehen von 2 Fällen stets vorhanden) —,

so muß man mit der Möglichkeit rechnen, daß kleinste obsolete tuberkulöse Herde unserer Untersuchung entgangen sind.

Sehr merkwürdig erscheint uns aber, daß wir bei 2 unter den 8 tuberkulosefreien Fällen Befunde erhoben haben, die auf die Möglichkeit hindeuten, daß hier eine ganz frische tuberkulöse Infektion von den Gaumenmandeln aus stattgefunden habe. Bei diesen Fällen handelte es sich je um einen 22jährigen Mann und ein 8jähriges Mädchen, bei denen frische Pancarditis rheumatica vorlag. Die histologischen Bilder der Tonsillen waren insofern sehr eigenartig, als wir hier eine in dieser Form nicht

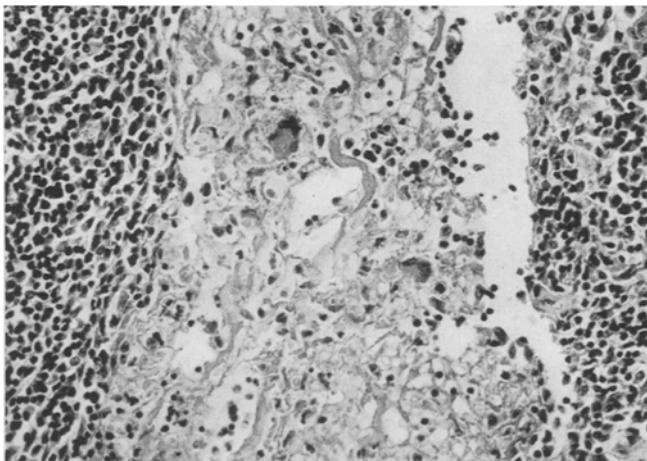


Abb. 13. Tonsillitis lacunaris tuberculosa bei einem 8jährigen rheumatischen Mädchen. Zwei Riesenzellen von *Langhans*-Typus in der Exsudatmasse der Lacune (Mitte). Rechts und links das angrenzende lymphoide Gewebe der Tonsille. Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 16 cm.

bekannte lacunäre Entzündung vorfanden, die am zutreffendsten als Tonsillitis lacunaris tuberculosa bezeichnet werden könnte (Abb. 13). In den Lacunen der Tonsillen, die sonst keine spezifisch tuberkulösen Veränderungen aufweisen, hat nämlich Abscheidung von faserigem Eiweißexsudat stattgefunden, daß in seinem färberischen Verhalten wie die käsite Verquellung durchmachende Fibrinfasern imponiert. Zwischen den Maschen des Exsudates finden sich Leukocyten und größere, wie Epitheloidzellen aussehende Elemente mit aufgeblähtem Kern in mäßiger Anzahl vor. Ferner wurden bei einem Fall untermischt mit den genannten Zellen einzelne Riesenzellen wahrgenommen, die die für die *Langhans*schen Riesenzellen charakteristische periphere Anordnung der Kerne erkennen lassen. Das ganze Bild erweckt, da zumal das angrenzende lymphatische Gewebe einen Lymphocytenwall um das Exsudat bildet, den Eindruck eines frisch verkäsenden Tuberkels. Tatsächlich gelang es uns durch *Ziehl-Neelsensche* Färbung einzelne säurefeste Bacillen im Bereich des

Exsudates nachzuweisen. In dem interstitiellen Bindegewebe der Muskulatur, die sich der Tonsillenkapsel anschließt, wurden bei beiden Fällen einzelne spindelige rheumatische Knötchen beobachtet. Auch in diesem Bereich wurde unabhängig von den Granulomen das Vorkommen von spärlichen säurefesten Bacillen festgestellt. Wegen der fehlenden kulturellen Identifizierung solcher Bacillen mit den Tuberkelbacillen ist die Möglichkeit einer erschöpfenden Beurteilung der Befunde nicht gegeben. Es soll aber daran erinnert werden, daß man bisher den Gaumentonsillen als Eintrittspforte des rheumatischen Virus eine große Bedeutung beigelegt hat, und daß *Amersbach*, *A. Löwenstein* und *E. Löwenstein* bei Polyarthritikern öfters den positiven kulturellen Nachweis der Tuberkelbacillen erhoben haben in den Tonsillen, die klinisch und histologisch keinen Anhaltspunkt für die spezifische Veränderung darboten. Alles zusammengenommen ergibt sich die Annahme, daß auch bei tuberkulosefreien Rheumatikern die Tuberkelbacillen direkt von den Tonsillen aus in die Blutbahn eindringen können mit Bildung von nur sehr uncharakteristischen Veränderungen der Tonsillen, wie sie hier beschrieben wurden, oder ohne dort spezifisch tuberkulöse Veränderungen überhaupt zu hinterlassen. (Bezüglich der Tonsillentuberkulose siehe *Zink* 1936.)

Schließlich haben wir bei 27 rheumatischen Herzen auf das Vorkommen von durch die *Ziehl-Neelsensche* Methode nachweisbaren Bacillen im Myokard gefahndet. Im Einklang mit den einschlägigen früheren Untersuchern gelang es uns nicht, innerhalb der *Aschoffschen* Knötchen säurefeste Bacillen zu entdecken. Durch die ausführlichste Untersuchung gelang es uns jedoch bei 3 Herzen im subendokardialen und interstitiellen Bindegewebe des Myokards sowie auch im Perikard unabhängig von den *Aschoffschen* Knötchen den positiven Bacillennachweis zu erbringen. Sehr bedeutungsvoll erscheint uns, daß diese Feststellung die oben angeführten 2 Fälle von frischer rheumatischer Karditis betrifft, bei denen wir, abgesehen von den tuberkuloseverdächtigen Veränderungen der Gaumenmandeln, nirgends im Körper spezifisch tuberkulöse Veränderungen aufdecken konnten. Bei dem anderen Fall handelt es sich um eine 29jährige Frau mit rezidivierender rheumatischer Karditis, bei welcher die Organe bis auf einen verkalkten Tuberkel in einer der Mesenteriallymphe drüsen vollkommen tuberkulosefrei waren. Den erhobenen Befunden jede Bedeutung für die Beurteilung der Ätiologie abzusprechen, erscheint uns nicht angängig, zumal da bei den betreffenden Fällen wegen des vollkommenen Fehlens der aktiven Tuberkulose die Möglichkeit der banalen terminalen Ausschwemmung der Tuberkelbacillen in den Blutkreislauf ausgeschlossen war.

Wir sind uns wohl bewußt, daß das hier verwendete Material zu klein und die Untersuchung zu lückenhaft ist, um aus den erhobenen Befunden bindende Schlüsse auf ätiologische Bedeutung des Tuberkelbacillus für den Rheumatismus zu ziehen. Jedenfalls geht aus unseren

vorliegenden Untersuchungen hervor, daß die pathologisch-anatomischen Befunde des Rheumatismus keine Hindernisse für die Annahme der Lehre der tuberkulösen Ätiologie dieser Erkrankung darstellen. Die innige histologische Beziehung des *Aschoffschen* Knötchens zu den interstitiellen Granulomen bei Phthisikerherzen, sowie auch die Nachweisbarkeit von der Infektionsquelle, von wo aus die Streuung von Tuberkelbacillen möglich ist, scheinen eher für diese Ansicht eine gewichtige Stütze abzugeben. Der Mangel des färberischen Nachweises der Bacillen innerhalb der *Aschoffschen* Knötchen ist keine so schwerwiegende Lücke in der Beweisführung, sondern dieser Zustand läßt sich auch in dem Sinne auswerten, daß hier eine besondere, im biologischen Sinne verstärkte Form von Lokalreaktion gegen den Tuberkelbacillus vorliegt, wo die Tuberkelbacillen zur mikroskopischen Unkenntlichkeit sehr rasch vernichtet werden. Damit vereinbar erscheint uns die Tatsache, daß bei einigen rheumatischen Herzen der Tuberkelbacillennachweis zwar nicht innerhalb der eigentlichen Granulome, doch im Zwischengewebe des Myokards gelungen ist, wo noch keine Granulombildung eingesetzt hatte. Wenn man also die Annahme zulassen könnte, daß das Wesentliche des Rheumatismus eben in der besonderen Reaktionsweise des Organismus gegen den Tuberkelbacillus besteht, die dadurch charakterisiert ist, daß nicht die typische tuberkulöse Struktur zur Entwicklung kommt, sondern daß die Herdbildung im Stadium der großzelligen Granulome arretiert wird, so scheint die tuberkulöse Auffassung von Rheumatismus im Möglichkeitsbereich zu liegen. Der vollen Geltung dieser Ansicht stellen sich selbstverständlicherweise noch manche Unklarheiten entgegen. Z. B. die Frage, warum hierbei die Herdbildung sich vorwiegend auf die Bewegungsapparate, vor allem den Gelenkkapparat, und das Herz beschränkt, also diejenigen Organe, die in der Regel von einer phthisischen Erkrankung verschont bleiben, entzieht sich ja vorläufig vollständig einer Erklärung. Man könnte vielleicht dieser Frage damit gerecht werden, daß man daran erinnert, daß es Tuberkuloseformen gibt, die ausschließlich ein Organ oder ein Organsystem angreifen (z. B. Hauttuberkulose). Das sind aber lauter Annahmen, die ja weiterer Begründung bedürfen.

Vorausgesetzt, daß es sich bei dem Rheumatismus um eine abgeänderte Form von Tuberkulosekrankheit handelt, drängt sich die Frage auf, worauf diese Abänderung zurückzuführen ist, also dieselbe Frage, die wir schon bei der Deutung der Entstehungsbedingungen der *Aschoffschen* Knötchen bei Phthisikerherzen berührten. Hiermit betreten wir ja das uns derzeit völlig geschlossene Gebiet der Pathologie. Ohne uns in grundlosen Hypothesen auszulassen, wollen wir uns mit dem Hinweis begnügen, daß für die Verschiedenheit des biologischen Geschehens — ob Tuberkulosekrankheit oder Rheumatismus — 2 Ursachen in Frage kommen: Entweder eine besondere Art der Bacillen oder eine besondere

Beschaffenheit des Gewebes. Da nach den Untersuchungen von *Reitter* und *Löwenstein* bisher für die erstere Annahme kein Anhaltspunkt gegeben ist, so muß das Wesen des Rheumatismus in der besonderen Reaktionsart des Bindegewebes selbst gesucht werden. Man hat bisher versucht, dieser Besonderheit der Reaktionsart mit der Annahme gerecht zu werden, daß es sich hier um Folge einer spezifischen Sensibilisierung, also um eine allergische Erscheinung handelt. In Anlehnung an *Klinge* meinen *Reitter* und *Löwenstein*, daß das *Aschoffsche Knötchen* auf dem Wege über den Hyperergiemechanismus gegenüber dem Tuberkelbacillus bei sensibilisiertem Organismus zur Entstehung gelange. Für diese Annahme liegen aber noch keine genügend beweiskräftigen Unterlagen vor. Die von *Reitter* und *Löwenstein* in ihrem Sinne gedeuteten experimentellen Untersuchungen von *Altmann* und *Gerzner*, die durch tonsillogene Infektion von vorher tuberkulisierten Kaninchen das Krankheitsbild des Rheumatismus nachzuahmen versuchten, sind nicht imstande, uns zu überzeugen, daß damit schon die rheumatischen Gewebsschäden reproduziert wurden. Es soll auch daran erinnert werden, daß unsere vorliegende Untersuchung uns gezeigt hat, daß der Rheumatismus kombiniert mit verschiedenen Erscheinungsformen der tuberkulösen Erkrankung — obsolete Primärherde, fortschreitende Tuberkulose oder tonsillogene frische Infektion — auftreten kann. Wenn man schließlich daran denkt, daß bei der großen Zahl der tuberkuloseinfizierten Individuen nur ein kleiner Prozentsatz derselben an Rheumatismus erkrankt, so müßte man annehmen, daß die biologische Besonderheit der Reaktionsart, die die Grundlage des Rheumatismus bildet, in der Hauptsache in der konstitutionellen Besonderheit des Organismus wurzeln dürfte.

Zusammenfassung.

Bei 3 Herzen von Phthisikern, die jeden Anhaltspunkt für das Vorhandensein von Rheumatismus vermissen ließen, wurde als Zufallsbefund das Vorkommen von Granulomen festgestellt, die in morphologischer Hinsicht dem *Aschoffschen Knötchen* vollkommen gleichen. Durch histologische Untersuchung von 215 Phthisikerherzen gelang es bei etwa 35 eigenartige interstitielle Granulombildungen des Myokards ausfindig zu machen, die morphologisch der rheumatischen Granulomatose näher stehen. Es läßt sich von den echt rheumatischen Granulomen über solche mehr rheumatoide Natur bis zu den tuberkuloiden eine fließende Reihe von Übergängen aufstellen. Hieraus wird auf die Möglichkeit der tuberkulösen Genese der *Aschoffschen Knötchen* gefolgert. Weiter wurden 24 Fälle von Rheumatismus (rheumatischer Karditis) auf etwaige Zusammenhänge mit Tuberkulose untersucht. Das gemeinsame Vorkommen mit aktiver Tuberkulose traf für 5 Fälle zu; bei 11 Fällen wurden nur obsolete Herde gesehen; bei den restlichen 8 Fällen war kein makroskopisch nachweisbarer tuberkulöser Herd vorhanden. Bei 2 von

den tuberkulosefreien Fällen wurde jedoch eine eigenartige Veränderung der Gaumentonsillen beobachtet, die für die Möglichkeit des Eindringens der Tuberkelbacillen von hier aus zu sprechen schien. Die *Aschoffschen* Knötchen bei echt rheumatischen Fällen treten nicht immer unter dem wohl charakterisierten Bilde auf, sondern lassen morphologische Beziehungen zu der interstitiellen Granulombildung der Phthisikerherzen erkennen. Es gibt auch Fälle von rheumatischer Karditis (2 Fälle), in deren Herzen das Zusammentreffen von rheumatischen und tuberkulösen Granulomen wahrgenommen wurde. Der histologische Nachweis der säurefesten Bacillen gelang zwar innerhalb der *Aschoffschen* Knötchen nicht, aber bei 3 rheumatischen Herzen fiel er in dem Bindegewebe des Herzens, wo noch keine Granulombildung stattgefunden hatte, positiv aus. Die Möglichkeit der tuberkulösen Ätiologie des Rheumatismus wird zugegeben.

Die Ausführung der vorliegenden Arbeit wurde durch pekuniäre Unterstützung von Seite des jap. Vereins für die Beförderung der Wissenschaften ermöglicht, dem hier auch gedankt sei.

Schrifttum.

- Altmann, F. u. L. Gerzner:* Virchows Arch. **296**, 480 (1935). — *Amersbach, K., A. Löwenstein u. E. Löwenstein:* Münch. med. Wschr. **1931**, 1078. — *Anitschkow, N.:* Beitr. path. Anat. **55**, 373 (1913). — *Aschoff, L.:* Münch. med. Wschr. **1935 II**. — *Brockhausen, K.:* Virchows Arch. **274**, 302 (1930). — *Coles, A. C.:* Lancet **1935 II**, 125. — *Copeman, W. S. C.:* Reports on chronic rheumatic diseases, Nr. 2. London 1936. — *Coronini, C. u. H. Popper:* Virchows Arch. **296**, 422 (1935). — *Fahr, Th.:* Virchows Arch. **282**, 134 (1921). — Beitr. path. Anat. **85**, 445 (1930). — *Fiessinger:* Arch. méd. expér. et anat. path. **18**, 141 (1906). Zit. Zbl. inn. Med. **1907**, 785. — *Geipel:* Münch. med. Wschr. **1907 I**, 1057. — *Gouley, B. A., S. Bellet u. M. McMillan:* Arch. int. Med. **51**, 244 (1933). — *Gräff, S.:* Rheumatismus und rheumatische Erkrankungen. 1936. — *Gross, L. and J. C. Ehrlich:* Amer. J. Path. **10**, 467, 1489 (1934). — *Ichteimann, I.:* Virchows Arch. **292**, 186 (1934). — Z. exper. Med. **93**, 212 (1934). — *Klinge, Fr.:* Erg. Path. **27** (1933). — *Liebermeister, G.:* Virchows Arch. **197**, 332 (1909). — *Löwenstein, E.:* Die Tuberkelbacillämie. 1936. — *Masugi, M. u. T. Isibasi:* Beitr. path. Anat. **96**, 391 (1936). — *Masugi, M., Y. Tomizuka, Y. Sato u. S. Murasawa:* Trans. jap. path. Soc. **23**, 533 (1933). — *Murasawa, S.:* Trans. jap. path. Soc. **25**, 206 (1935). — *Pic, A. et L. Morenas:* Tuberculose cardiovasculaire. Paris 1930. — *Poncet, A. et R. Leriche:* Le rhumatisme tuberculeux. Paris 1909. — La tuberculose inflammatoire. Paris 1912. — *Raviart, G.:* Arch. méd. expér. et anat. path. **18**, 141 (1906). — *Reitter, C.:* Löwensteins Tuberkelbazillämie. 1936. — *Roulet, Fr.:* Zbl. Tbkr. forsch. **41**, 545 (1934). — *Saigo, Y.:* Verh. dtsch. path. Ges. **12**, 165 (1908). — *Schlesinger, B., A. G. Signy and C. R. Amies:* Lancet **1935 I**, 1145. — *Stoeber, E.:* Arch. Kinderheilk. **105**, 193 (1935). — *Swift, H. F.:* J. Labor. a. clin. Med. **21**, 551 (1936). — *Töppich, G.:* Virchows Arch. **249**, 420 (1924). — *Zink, A.:* Acta Davos **4**, 1 (1936).
-