

(Aus dem Gichtsanatorium Skelskør [Chefarzt: Dr. med. *Aage Nyfeldt*] und dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Kopenhagen [Direktor: Prof. Dr. med. *Poul Møller*].)

## Allergische Arthritis und Myokarditis.

Von  
Egon Bruun.

Mit 10 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 20. Januar 1939.)

Nachdem *Weintraub* im Jahre 1913 die Hypothese aufstellte, daß die rheumatischen Krankheiten rein allergisch bedingt seien, und nachdem *Rössle* im Jahre 1914 die hyperergische Entzündung definierte und beschrieb, wurde auf Ätiologie und Pathogenese der rheumatischen Erkrankungen neues Licht geworfen. *Gerlach*, *Siegmund*, *Klinge* und *Klinge* und Mitarbeiter haben, teils auf Sektionsmaterial fußend, teils mit Hilfe von experimenteller Tierforschung, die Untersuchungen erweitert und dabei Resultate erzielt, die zur Weiterforschung auf diesem Wege anspornen. *Swift* kam auf klinisch-bakteriologischem Wege zu demselben Ergebnis wie *Klinge* auf dem experimentellen Wege.

*Aschoff* und seine Schule, besonders *Fahr* und *Gräff*, haben stets Abstand von der Auffassung der rheumatischen als allergisch bedingten Leiden genommen.

Aber unter allen Umständen ist die Auffassung der rheumatischen Erkrankungen als eine Gewebsallergie eine wichtige Hypothese zur Erklärung der Ätiologie der rheumatischen Leiden und kann auf jeden Fall als eine brauchbare Arbeitshypothese angesehen werden.

*Klinge* ist wohl derjenige, der in der tierexperimentellen Forschung über diese Probleme, in Bezug auf Gleichheit zwischen den histopathologischen Veränderungen bei sensibilisierten Tieren und Patienten, die an rheumatischen Erkrankungen gestorben sind oder solche überstanden, am weitesten gekommen ist. *Klinges* Versuche sollen hier nicht im einzelnen wiedergegeben werden, da sie als bekannt vorausgesetzt werden, sondern es soll nur daran erinnert werden, daß es *Klinge* in der Tat gelungen ist, bei sensibilisierten Kaninchen ein histologisches Bild hervorzubringen, das ganz den pathologischen Veränderungen des *humane febris rheumatica* entspricht. Alle Versuche wurden mit sterilisierten Pferdeserum ausgeführt. Durch Variationen der Reinkjektionsdosis und der Intervalle zwischen den Reinkjektionen wurden Bilder hervorgerufen, die dem chronischen Gelenkrheumatismus mit Übergängen zu einem Endstadium mit Arthrose glichen.

Durch *Klinges* Arbeiten ist demnach gezeigt worden, daß Versuchstiere (Kaninchen) mit Bildung von Zellgranulomen im Herzen reagieren können, Veränderungen, die mit humanen *Aschoffschen* Knötchen im Myokard bei *Febris rheumatica* verglichen werden können. Und dank *Gerlachs* Selbstversuch wissen wir, daß der menschliche Organismus

bei lokalisierter, allergischer Einwirkung mit einem *Arthusschen Phänomen* reagiert, in dem gerade *die Symptome* dominieren, die wir als charakteristische Kennzeichen der allergisch-hyperergischen Entzündung ansehen: Stase, Ödem, fibrinoide Ausschwitzung, Anschwellen der Muskulatur und lympho-leukocytäre Reaktion.

Man ist also auf Grund von Tierversuchen über allergischer Hyperergie gegenüber artfremdem Serum, auf jeden Fall bis zu einem gewissen Maße, berechtigt, die experimentellen Ergebnisse bei Kaninchen mit der humanen Histopathologie zu vergleichen.

Die Resultate, die *Klinge* auf tierexperimentellem Wege erreichte, beeindruckten mich so, daß ich seinen Versuch wiederholte und seinem Arbeitsplan rein systematisch folgte.

### Eigene Untersuchungen.

#### *Material und Technik.*

Zu meinen Versuchen verwandte ich gewöhnlich Landkaninchen, die im Alter von 5-6 Wochen in einen Stall gesetzt und danach mindestens 2-3 Monate lang genau beobachtet wurden, bevor sie in Versuch kamen. *Klinge* und *Fricke* haben, außer Kaninchen, Schweine, Hunde und Meerschweinchen verwendet, und es ist angeblich kein Artunterschied in der Reaktionsart der verschiedenen Tierfamilien in den serum-hyperergischen Versuchen vorhanden.

Die Tiere wurden in einem Alter von 3-4 Monaten in Versuch genommen. Zu jeder Versuchsreihe gehörten Kaninchen von verschiedenen Würfen, um zu vermeiden, daß ein einzelner, vielleicht besonders starker oder schwacher Wurf eine einzelne Versuchsreihe beeinflußte.

Zur Sensibilisierung und Reinkjection wurde stets steriles Serum von nicht-immunisierten Pferden verwendet. Das Serum wurde von dem staatlichen Serum-institut in Kopenhagen geliefert. *Klinge* und *Fricke* versuchten Sensibilisierung und Reinkjection mit verschiedenen Seren (Hunde- und Ziegen serum) ohne wesentliche Unterschiede zu finden. Es ist nur eine absolute Bedingung, daß das angewandte Serum *artfremd* ist. In Verbindung hiermit soll darauf aufmerksam gemacht werden, daß Schweineserum eine primäre toxische Wirkung auf Kaninchen hat, so daß bereits bei einer einzelnen subcutanen Injektion bei nicht sensibilisierten Kaninchen deutliche pathologische Veränderungen beobachtet werden (*Junghans*), weshalb man in Hyperergieversuchen vorsichtig in der Beurteilung der mit Schweineserum hervorgebrachten pathologischen Prozesse sein muß.

Die Versuche umfaßten 56 Kaninchen. 7 von diesen (Nr. 22, 25, 27, 28, 29, 33, 42) wurden während der langfristigen Versuche zunehmend marantisch und erlagen einem spontanen Tod. Sie wurden kurz nach dem Eintreten des Todes seziert, höchstens nach 6-8 Stunden. Die übrigen 49 Kaninchen wurden alle durch Nackenschlag getötet. Diese Tiere wurden unmittelbar nach dem Tode seziert; die Organe körperwarm fixiert.

Es wurde bei den Tieren keine Stallinfektion, Schnupfen oder Erkrankungen anderer Art beobachtet. Alle Tiere wurden mit negativem Resultat auf Coccidiose untersucht. Von allen Tieren wurde Züchtung auf Blutplatten und Schrägagar von steril entnommenen Herzblut vorgenommen. In einem Teil der Fälle wurden Bakterienuntersuchungen von steril entnommenen Gelenkpunktat gemacht, ebenso wie bei verschiedenen Tieren Aussaat von steril entnommenen Herzkäppen, Gelenkkapselstücken und anderen Organen. In keinem Fall konnten Bakterien nachgewiesen werden. Gram-Färbung wurde als Routineuntersuchung in allen Präparaten,

in denen pathologische Veränderungen nachgewiesen wurden, vorgenommen. In keinem Falle konnten in den Gewebeschnitten Bakterien nachgewiesen werden.

Die Versuche wurden so ausgeführt, daß den Tieren nach der Sensibilisierung auf dem „kritischen Zeitpunkt“ 1 oder mehrere Reinktionen von steriles Pferdeserum intraartikulär ins rechte Kniegelenk gegeben wurden. Die Versuche zerfallen in 4 Reihen:

A. Sensibilisierung, danach 1 einzelne Reinkktion von 2 ccm Pferdeserum ins rechte Kniegelenk auf dem kritischen Zeitpunkt (3 bis 6 Wochen nach der Sensibilisierung).

B. Sensibilisierung, danach wiederholte Reinktionen von 0,5—2 ccm Serum ins rechte Kniegelenk. Die Reinktionen wurden mit 4—7 Tagen Pause vorgenommen und wurden 2—3 Monate lang fortgesetzt. Die erste Reinkktion wurde 3—4 Wochen nach der Sensibilisierung gegeben.

C. Sensibilisierung, danach wiederholte Reinktionen von 0,5—1 ccm Serum ins rechte Kniegelenk. Die Reinktionen wurden mit 2—4 Wochen Pause vorgenommen und wurden  $\frac{1}{2}$ —1 Jahr lang fortgesetzt. Die erste Reinkktion wurde 3—4 Wochen nach der Sensibilisierung gegeben.

D. Kontrolltiere.

Die Tiere wurden durch 1 oder 2 subcutane oder intravenöse Injektionen sensibilisiert. Da die subcutan sensibilisierten Tiere eine genau so deutliche Reaktionsfähigkeit, wie die intravenös sensibilisierten aufwiesen, wurde bald ausschließlich die subcutane Sensibilisierungsmethode verwendet.

Unter dem „kritischen Zeitpunkt“ versteht man den Zeitpunkt, wo der Sensibilisierungsgrad seinen Höhepunkt erreicht hat. *Oluf Thomsen* gibt als solches vom 25.—62. Tag an, weshalb die Reinktionen zu dieser Zeit (3—6 Wochen) begannen.

Das Kniegelenk wurde als Versuchsobjekt gewählt, weil es leicht zugänglich und leicht zu beobachten ist, und weil es groß genug ist, um die Injektionsdosis innerhalb der gewünschten Grenzen ( $\frac{1}{2}$ —2 ccm) zu variieren. Mit etwas Übung lernt man leicht intraartikulär zu injizieren ohne die Gelenkteile zu verletzen. Die Injektionen wurden absolut steril vorgenommen: Abreißen des Pelzes an der Injektionsstelle, Jodieren, sterile Spritzen, sterile Kanylen, steriles Serum.

*Versuchsreihe A*: (Kaninchen Nr. 34, 35, 36, 37, 53, 54, 62, 63, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74). Die Tiere dieser Versuchsgruppe wurden subcutan mit 1, 2 oder 3 Dosen steriles Pferdeserum à 2 ccm sensibilisiert. Die sensibilisierenden Dosen wurden innerhalb von höchstens 6 Tagen gegeben. 3—6 Wochen später bekamen die Tiere eine einzelne intraartikuläre Reinkktion ins rechte Kniegelenk (2 ccm). Sie wurden 2—5 Tage nach der Reinkktion getötet.

Die Versuchsergebnisse ersieht man aus folgender Zusammenstellung (Tabelle 1).

Mit dieser Versuchsanordnung hat *Klinge*, wie bekannt, eine *akute anaphylaktische Entzündung* an dem Kniegelenk hervorgerufen. *Klinge* beschreibt die Entzündung als eine stürmisch verlaufende, phlegmonöse, eitrige Synovitis von überwiegend leukocytärer Zusammensetzung und mit charakteristischen, subendothelialen, fokalen Degenerationen im Bindegewebe. Nur das injizierte Kniegelenk zeigte eine Reaktion. *Die anderen Organe zeigten in dieser Versuchsreihe nichts Abnormes (Klinge)*.

Tabelle 1.

Kaninchen Nr.	Sensibilisierung (subcutan)	Reinjektion (intraarticular)	Getötet	Befunde im rechten Kniegelenk und Herz
34	28. 2. 36: 2 ccm	15. 4. 36: 2 ccm	17. 4. 36	Arthritis, Myo-Perikarditis, Infiltrate in der Skelettmuskulatur.
35	28. 2. 36: 2 "	15. 4. 36: 2 "	18. 4. 36	Myo-Perikarditis
36	28. 2. 36: 2 "	15. 4. 36: 2 "	19. 4. 36	Myokarditis
37	28. 2. 36: 2 "	15. 4. 36: 2 "	20. 4. 36	Myo-Perikarditis, Arthritis
53	26. 10. 36: 1 "	22. 11. 36: 2 "	24. 11. 36	Arthritis
	28. 10. 36: 2 "			
	1. 11. 36: 2 "			
54	28. 10. 36: 1 "	22. 11. 36: 2 "	25. 11. 36	Arthritis, Valvulitis
	1. 11. 36: 2 "			
62	11. 2. 37: 2 "	19. 3. 37: 2 "	23. 3. 37	Endokarditis
	17. 2. 37: 2 "			
63	11. 2. 37: 2 "	19. 3. 37: 2 "	23. 3. 37	Myokarditis
	17. 2. 37: 1 "			
65	28. 10. 36: 2 "	22. 11. 36: 2 "	27. 11. 36	Arthritis, Myokarditis, Zellinfiltrate in der Skelettmuskulatur
	1. 11. 36: 2 "			
67	11. 2. 37: 2 "	19. 3. 37: 2 "	22. 3. 37	Myokarditis, Endokarditis
	17. 2. 37: 2 "			
68	11. 2. 37: 2 "	19. 3. 37: 2 "	22. 3. 37	Arthritis
	17. 2. 37: 2 "			
69	11. 2. 37: 2 "	19. 3. 37: 2 "	21. 3. 37	Arthritis, Myo-Endokarditis, Valvulitis
	17. 2. 37: 2 "			
70	17. 2. 37: 2 "	16. 3. 37: 2 "	18. 3. 37	Zellinfiltrate in der Skelettmuskulatur
	21. 2. 37: 2 "			
71	17. 2. 37: 2 "	16. 3. 37: 2 "	18. 3. 37	Myokarditis
	21. 2. 37: 2 "			
72	17. 2. 37: 2 "	16. 3. 37: 2 "	20. 3. 37	Nihil
	21. 2. 37: 2 "			
73	17. 2. 37: 2 "	16. 3. 37: 2 "	20. 3. 37	Nihil
	21. 2. 37: 2 "			
74	17. 2. 37: 2 "	16. 3. 37: 2 "	21. 3. 37	Myokarditis
	21. 2. 37: 2 "			

In meinen Versuchen habe ich bei der Untersuchung der Kniegelenke der Tiere in 9 von 17 Fällen, d. h. bei 53% sichere pathologische Veränderungen in dem injizierten Gelenk beobachten können. Sie werden in der Synovialmembran und deren Recessus, in den Synovialzotten und in Teilen der Knorpeloberfläche des Gelenkes gefunden. An Zotten und Synovialmembran bemerkt man eine Vermehrung des Endothels, welches in ausgesprochenen Fällen mehrschichtig wird, mit gleichzeitig auftretender kräftiger Infiltration von Zellen von überwiegend lymphocytärer und histocytärer Art. Plasmazellen sind nicht selten, aber Leukocyten findet man nur in geringer Zahl oder sie fehlen völlig. Wenn das Tier kurze Zeit nach der Reinjektion getötet wurde (48 Stunden post inject.), konnten spärliche Leukocyteninfiltrationen beobachtet werden, aber danach (72—120 Stunden post inject.) verschwinden sie

aus dem Entzündungsfeld und weichen vor der Infiltration von lympho-histocytärem Aufbau mit charakteristischen großen, mononukleären Zellen mit klarem, ovalen Kern. In der Synovialmembran und in den Zotten sieht man perivasculäre Zellhaufen, die auch von überwiegend lympho-histocytärem Typus sind mit einem Einschlag von Plasmazellen. So können Synovialmembran (Abb. 1) und Zotte mit Entzündungsinfiltraten übersät sein, die nach ihrer klinischen Entstehungsart von akutem Charakter sind, die aber in der Art der Zusammensetzung ihrer Zellen ein weniger akutes Gepräge zeigen.

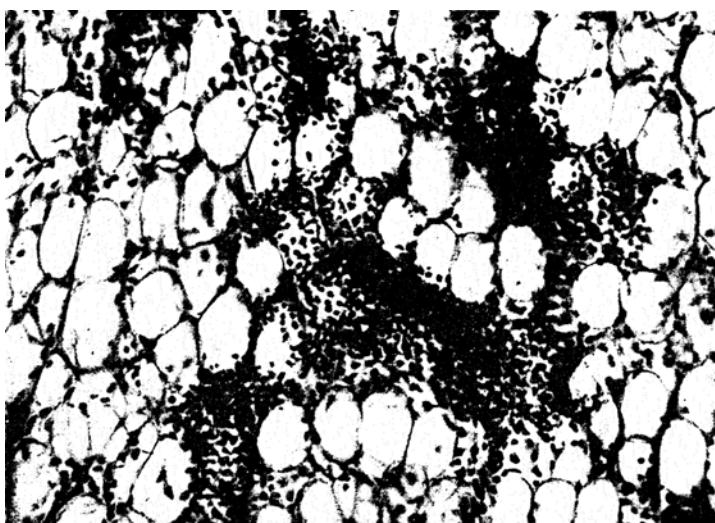


Abb. 1. (Kaninchen 65. Häm.-Eosinfärbung. Etwa 210mal vergrößert.) Akute Synovitis im Kniegelenk. 5 Tage nach der Reinkktion.

Dies wird ferner in den Fällen deutlich, in denen das Tier mehrere Tage nach der auslösenden Reinkjection lebte. Hier sieht man in der Synovialmembran und in den Zotten außer Lymphocyten und großen mononukleären, histioiden Zellen beginnendes Einwachsen von Fibroblasten und Fibrocyten, aber keine Leukocyten. Die kräftige Zellinfiltration von Synovialis kann als *Panus* von überwiegend lymphohistocytärer Zusammensetzung über die Knorpeloberfläche hinweg wachsen.

Panusbildung sieht man hauptsächlich an der Übergangsstelle zwischen Synovialmembran und der Knorpeldecke. Von dieser Stelle schiebt sich der Panus wie eine Haut über die Knorpeloberfläche, oft ein Stück in die Lig. cruciata (Abb. 2), aber lässt die zentrale Knorpeloberfläche des Gelenkes auf der Kuppe des Gelenkes frei. Die Entzündungszellen arrodieren die oberflächliche Schicht des Knorpels, aber in dieser Versuchsreihe durchwachsen sie nicht den Knorpel, sondern

beteiligen nur die allernächsten, oberflächlichen Schichten. Wenn das Tier längere Zeit nach der Reinkjection lebt (Kaninchen 65, das 5 Tage post reinject. getötet wurde), sieht man jedoch einen Pannus, der sich kontinuierlich über die ganze Knorpeloberfläche erstreckt, aber noch nicht in die Tiefe eingedrungen ist.

Außer der Zellinfiltration sieht man in den Zotten und der Synovialmembran merkwürdige, subendothiale, hyaline foci [„Verquellungs-knötchen“ (Gräff)] von charakteristischen, lichtbrechenden Massen, die

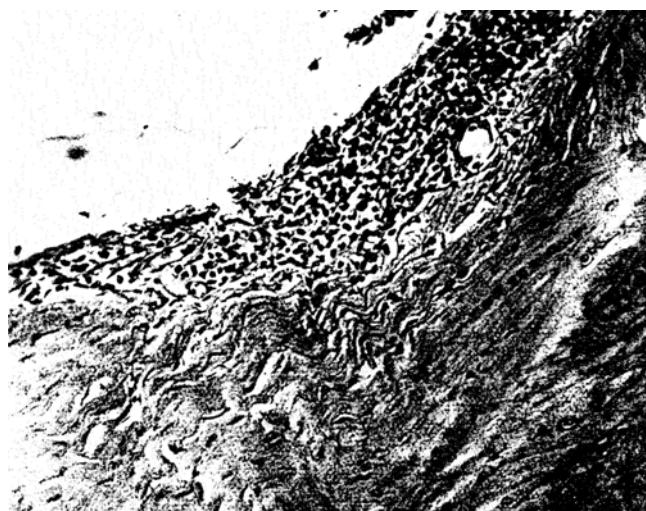


Abb. 2. (Kaninchen 68. Häm.-Eosinfärbung. Etwa 210mal vergrößert.) Gefäßreicher, überwiegend lymphozytärer Pannus greift aus dem Gelenkknorpel auf das Lig. crniatum über. 3 Tage nach der Reinkjection.

sich bei der *van Gieson*-Färbung gelb und mit Hämatoxylin-Eosin stark eosinophil färben und die ab und zu positive Fibrinreaktion zeigen. *Klinge* bezeichnet sie deshalb als fibrinoide, hyaline foci und beschreibt sie als ein charakteristisches „allergisches Frühfiltrat“. Diese Foci liegen in der Regel direkt unter der Endotheloberfläche, die sie gegen die Gelenkhöhle hin erweitern können und sind peripher von lymphozytären und histoiden Zellen umgeben. In der Zellinfiltration, um einen solchen hyalinen Fokus herum, kann man große Zellen mit bläbem, ovalem Kern und ungranuliertem Protoplasma beobachten. Die großen mononukleären, epitheloiden Zellen sind nicht selten, aber mehrkernige Zellen sind nicht beobachtet worden.

In der parartikulären Skelettmuskulatur kann man verstreute Zellinfiltrate finden, mitunter perivasculär ein kleines Gefäß umgebend. Auch hier sind die Entzündungszellen Lymphocyten und Histiozyten.

Diese Herde erreichen keine besondere Größe und enthalten keine mehrkernigen Zellen (Abb. 3).

In keinem Falle sah man pathologische Veränderungen in dem nicht-injizierten Kniegelenk, dagegen aber waren in 1 Falle auch in der linken Seite kleine, perivasculäre Zellinfiltrationen in der parartikulären Skeletmuskulatur.

Im Herzen wurden in 10 von 17 Fällen pathologische Veränderungen gefunden, in der Regel von bedeutendem Ausmaß. Besonders häufig

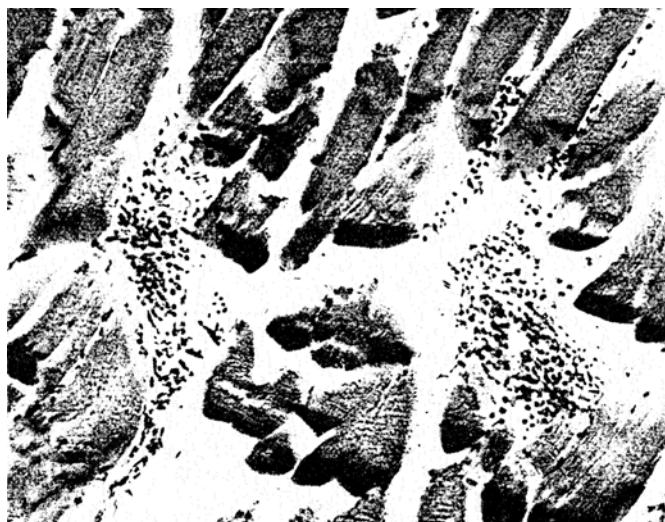


Abb. 3. (Kaninchen 65. Häm.-Eosinfärbung. Etwa 100mal vergrößert.) Celluläre Infiltrate in parartikulärer Skeletmuskulatur (rechter M. quadriceps fem.). — 5 Tage nach der Reinfektion.

war das Myocardium (10 Fälle) angegriffen, seltener das Endocardium (3 Fälle), die Klappen (2 Fälle) und das Pericardium (3 Fälle).

Myokardveränderungen finden sich hauptsächlich interstitiell, oft in der Nachbarschaft von kleinen oder mittelgroßen Gefäßen (Abb. 4). Arterien, sowohl Venen als auch Capillaren. Man sieht jedoch nicht selten Zellinfiltrate ohne nachweisbare Verbindung mit Gefäßen. In vielen Fällen ist eine capilläre Hyperämie mit Stase in den kleinen Gefäßen auffallend, aber als überragender pathologischer Faktor fällt einem die celluläre Infiltration sofort in die Augen. Man sieht Zellproliferationen von verschiedener Größe — doch niemals makroskopisch sichtbare — mit Übergängen von kleinen Gefäße umgebende Zellhaufen, bis zu großen Zellproliferationen mit lokalem Gewebsödem, Alteration und Anschwellung der angrenzenden Muskulatur. Die Form der Zellproliferationen variiert: Innerhalb begrenzter Bezirke kann die Infiltration

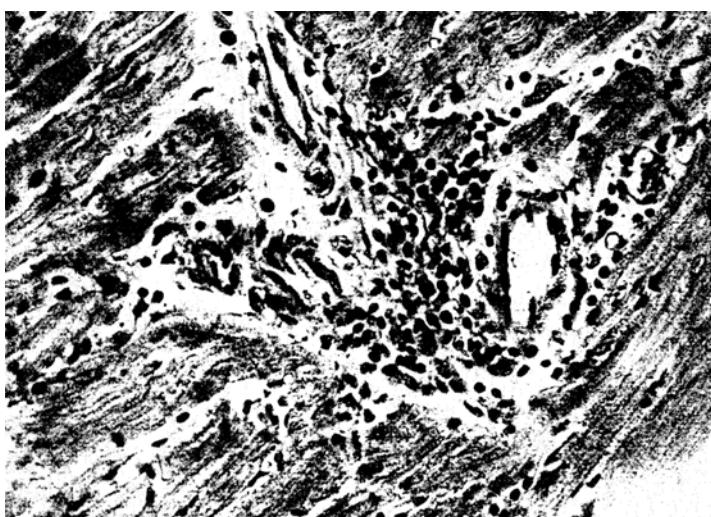


Abb. 4. (Kaninchen 37, van Gieson-Färbung. Etwa 340mal vergrößert.) Perivaskuläres Zellinfiltrat im Myokard (linker Ventrikel). Lymphocyten, Histiocyten, Fibrocyten und große Mononukleäre. 3 Tage nach der Reinfektion.



Abb. 5. (Kaninchen 34, Maximow-Färbung. Etwa 100mal vergrößert.) Interstitielle Myokarditis (linker Ventrikel). — 2 Tage nach der Reinfektion.

den Charakter einer diffusen Myokarditis haben, an anderen Stellen mehr circumscript mit spindelförmigen oder oval-rundlichen Granulomen (Abb. 5) sein. Als Vorläufer dieser Proliferationsformen sieht man oft

streifenförmige Zellanordnungen mit 1—2 Reihen Zellen „auf einem Streifen“ zwischen 2 Muskelbündeln liegend.

Die Zellinfiltrationen liegen in allen Teilen der Herzmuskulatur, sowohl in der rechten als auch in der linken Seite, sowohl in Ventrikeln als auch in Vorhöfen. Im rechten Ventrikel wurden sie in 3 von 17 Fällen, im linken Ventrikel in 10 von 17 Fällen gefunden.

Die Zellkomponenten, die am Aufbau der myokarditischen Prozesse teilnehmen, sind: 1. Sehr vereinzelte Leukocyten — eosinophile und

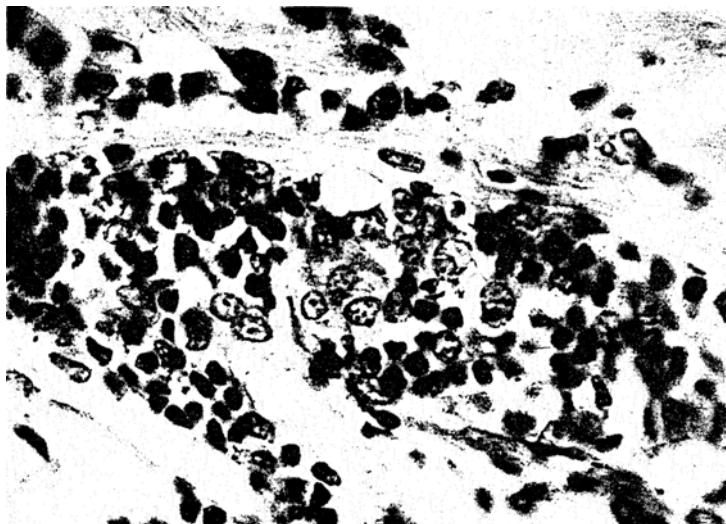


Abb. 6. (Kaninchen 69. Häm.-Eosinfärbung. Etwa 760mal vergrößert.) Großzelliges Granulom im linken Atrium. Im Zentrum mehrkernige Riesenzellen, von Lymphocyten und großen Mononukleären umgeben. Keine Leukocyten. — 2 Tage nach der Reinfektion.

pseudoeosinophile —, 2. zahlreiche Rundzellen vom lymphocytären Typus, 3. große Zellen (über etwa 15  $\mu$ ) mit homogenem, schwach basophilen Protoplasma, das einen großen, blassen Kern mit deutlicher Chromatinsubstanz umgibt. Die Kernmembran scheint durch reichlichen Kernsaft erweitert zu sein. Die Form des Kernes ist nicht selten nierenförmig und die Zelle ähnelt dann einem Monocyt, aber dies ist bei weitem nicht die Regel, oft ist der Kern rundlicher, oval oder elliptisch, in der Regel liegt er zentral im Cytoplasma. Diese Zellen geben positive Reaktion bei der Färbung mit Methylgrünpyronin nach Unna-Pappenheim, und unterscheiden sich dadurch von dem Zelltypus in der von Miller beschriebenen, spontanen interstitiellen Myokarditis. Diese großen Zellen können auch mehrkernig sein (Abb. 6) — 3—5 Kerne sind mit Sicherheit beobachtet worden — und die Zelle erreicht so eine bedeutende Größe und präsentiert sich nun als Riesenzelle. Das Protoplasma ist in diesen

Zellen deutlich basophil mit einem homogenen, „verwischten“ Gepräge. Die Kerne liegen nicht so, wie es für die gewöhnlich bekannten Riesenzellen typisch ist, sie liegen ziemlich gleichmäßig in der Cytoplasmamasse verteilt und die Kernanzahl scheint durch amitotische Teilung des ursprünglichen Kernes entstanden zu sein. — Am Aufbau der Zellinfiltrationen können außerdem teilnehmen: 4. Plasmazellen und 5. Fibroblasten, Fibrocyten und Bindegewebsfäden.

Der Zellaufbau wechselt in den myokarditischen Prozessen ziemlich stark. Oft liegen die Zellen „zufällig“ ohne bestimmte Lagerung; dies ist besonders der Fall, wenn die infiltrierenden Zellen hauptsächlich Lymphocyten, Leukocyten und kleine Histiocyten sind. Wenn dagegen eine bedeutendere Gewebsbeschädigung geschehen ist mit Gewebsödem, Alteration, fibrinoider Ausschwitzung und Anschwellung der angrenzenden Muskelfragmente, bekommt die Zellanordnung ein mehr „geordnetes“ Aussehen und kann in einem solchen Falle ganz charakteristisch aussehen.

In der Mitte einer solchen Zellinfiltration sieht man einen oder mehrere große, multinukleäre Zellen, die in einer zerfallenden strukturlosen Grundsubstanz liegen. Um dieses Zentrum herum sieht man große mononukleäre, epitheloide Zellen, die kranzförmig gestellt sein können: zwischen diesen ist eine lebhafte Infiltration von Lymphocyten und Histiocyten sowie Fibroblasten, Fibrocyten und Bindegewebsfäden vorhanden. Zwischen den Bindegewebsfäden sieht man die angrenzende Muskulatur hyalin angeschwollen mit einer Tendenz zum bruchstückweisen Zerfall. Vereinzelte Leukocyten können gefunden werden, sind aber selten. Endlich kann man bei den kleinen Gefäßen des Myocardiums Zellinfiltrationen sehen, die sich wie ein Mantel um die Gefäße, an deren ganzen Adventitia entlang schmiegen und die ausschließlich von Lymphocyten und kleinen Histiocyten aufgebaut werden.

Die morphologische Zusammensetzung der Proliferationen ist also ziemlich wechselnd. Man kann innerhalb desselben Myokards Stellen sehen, wo man eosinophile und pseudoeosinophile Leukocyten findet und andere Stellen, an denen Leukocyten gänzlich fehlen und wo die Infiltrationen ausschließlich aus Lymphocyten, Histiocyten und Bindegewebszellen zusammengesetzt sind. Aber im allgemeinen ist die leukozytäre Infiltration sehr selten. Es scheint, als ob man hauptsächlich Leukocyten findet, wenn das Tier kurze Zeit nach der Reinkjection (48 Stunden) getötet wird; wenn das Tier aber erst später (72—120 Stunden) getötet wird tritt das leukozytäre Element in den Hintergrund: verschwindet sogar ganz.

Im *Endokard* sieht man ähnliche pathologisch-anatomische Prozesse wie im Myokard. Die deckende Endothelschicht war stets unversehrt und es wurde niemals Thrombenbildung beobachtet. Die Prozesse bestanden aus Zellinfiltraten mit überwiegend lympho-histiozytären Zellen

sowie gelegentlich aus vielen Plasmazellen. Ab und zu hatte man den Eindruck, daß es sich um die myokarditischen Infiltrationen handelte, die sich bis zum Endocardium erstreckt hatten, da man eine Verbindung zwischen Myokardproliferationen und Endocarditisfoci nachweisen konnte. In anderen Fällen sah man solitäre Entzündungsherde, die sich auf das Endocardium beschränkten.

Alle Teile des Endocardium parietale können angegriffen sein: das

rechte sowohl als auch das linke Herz, Arien sowohl als auch Ventrikel. In einem einzelnen Fall (Kaninchen 62) sah man eine deutliche verruköse Endokarditis mit Verquellung der Grundsubstanz, schwacher fibrinoider Exsudation und Einwanderung von histiozytären Zellen.

*Valvulae cordis.* In 3 Fällen sah man am freien Rand der Klappen rötliche, verruköse Excrecenzen und in 6 Fällen sah man eine diffuse, rötliche, blasenartige Verdickung des freien Randes. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand man sowohl in den verrukösen Excrecenzen als



Abb. 7. (Kaninchen 69, van Gieson-Färbung. Etwa 210mal vergrößert.) Mitralklappe. Verruköse Valvulitis. Verquellung und lympho-histio-fibrocytäre Infiltration. 2 Tage nach der Reinkjection.

auch in den diffusen Verdickungen ein schleimähnliches, äußerst zellarmes Gewebe ohne Entzündungszellen.

Abgesehen von diesen Prozessen, die kaum als pathologisch angesehen werden können (s. Kontrollreihe), wurden in 2 Fällen sichere pathologische Veränderungen in der subendothelialen Schicht der Klappen beobachtet. Die Veränderungen bestehen in einer Anschwellung der Grundsubstanz, Ablagerung von fibrinoiden Massen und Ausspannung des deckenden Endothels, sowie polsterartiger Vorwölbung (Abb. 7). Sparsame Lymphocytinfiltration vervollständigt das Bild. Die Endothelschicht ist immer intakt. Trombenbildung wurde nicht beobachtet. Es handelte sich in beiden Fällen um Mitralklappen.

*Das Pericardium.* In einem Falle (Kaninchen 35) fand man bei der Sektion eine deutlich seröse, abakterielle Perikarditis. In 3 Fällen

fand man bei der mikroskopischen Untersuchung beim Übergang zwischen Myocardium und Pericardium kleine Entzündungsinfiltrate im Perikard, oft so, daß Myokarditisherde bis zur Oberfläche reichten und hier eine lokale Perikarditis verursachten. Die Entzündungszellen bestanden auch hier hauptsächlich aus Lymphocyten und Histiocyten sowie großen Mononucleären.

*Gefäße.* Bei der Besprechung der Gelenkveränderungen wurde erwähnt, daß in der parartikulären Skelettmuskulatur, sowohl in der rechten als auch in der linken Seite, kleine, perivasculäre Zellinfiltrationen gefunden wurden, die die Adventitia infiltrieren konnten, aber Media und Intima unbeeinflußt ließen. Dasselbe war im Gefäßsystem des Herzens der Fall, wo gerade oft die Zellproliferationen von adventitiellen Elementen auszugehen schienen. Die Zellen infiltrieren die Adventitia der Gefäße, während Intima und Media in dieser Versuchsreihe immer ganz normale Befunde zeigten.

*Zusammenfassung.* Durch eine einzige intraartikuläre Injektion des spezifischen Antigens in einen vorausbehandelten Organismus kann die von *Klinge* benannte und beschriebene akute anaphylaktische Entzündung in dem injizierten Kniegelenk hervorgerufen werden. *Klinge* beschreibt die Entzündung als phlegmonös und von bei weitem überwiegend leukocytärer Zusammensetzung. In meinen Versuchen habe ich in keinem Falle phlegmonöse Arthritiden feststellen können, dagegen nichtpurulente Entzündungsprozesse in Synovialmembran und Zotten und in einigen Fällen mit Pannusbildung über den Gelenkknorpel. In einzelnen Fällen kam eine mäßige, makroskopisch sichtbare Anschwellung des injizierten Gelenkes vor, aber man konnte unter keinen Umständen von phlegmoneähnlichen Zuständen reden. Auch in bezug auf die Morphologie der Zellen war ein Unterschied zwischen *Klinges* und meinen Untersuchungen vorhanden. Arthritiden, in denen die Entzündungszellen hauptsächlich oder ausschließlich Leukocyten waren, habe ich nicht nachweisen können. Die infiltrierenden Zellen waren in dieser Versuchsreihe Lymphocyten, kleine Histiocyten, sowie große mononukleäre Zellen mit blassem, elliptischem oder nierenförmigem Kern. Man fand Plasmazellen in variierender Anzahl, aber nur sehr wenige oder gar keine Leukocyten.

Dies gilt sowohl für die Zellinfiltrate in Synovialmembran und Zotten als auch für die morphologische Zusammensetzung des Pannus. In dieser Versuchsreihe fand sich im Herzen eine Myokarditis mit Zellproliferationen von verschiedener Größe und Form, jedoch niemals makroskopisch sichtbar. Die Zellen waren auch im Herzen überwiegend Lymphocyten, kleine Histiocyten und große Mononukleäre. Man konnte jedoch einen leukocytären Einschlag bemerken, besonders wenn das Tier kurze Zeit nach der Reinkjektion getötet wurde.

Die mononukleären, epitheloiden Zellen geben bei der Färbung mit Methylgrünpyronin nach *Unna-Pappenheim* eine positive Reaktion. Große, mehrkernige Zellen sind nicht selten und können wohl als mehrkernige Riesenzellen aufgefaßt werden, aber sie können nicht ohne weiteres mit den typischen *Aschoff*-Riesenzellen bei *Febris rheumatica* identifiziert werden. Die Kerne liegen kaum so kompakt, ihre Anzahl ist nicht so groß und die Zelle erreicht nicht dieselbe Größe wie die großen Riesenzellen in den *Aschoff*-Knötchen. Überhaupt machen die von mir hervorgebrachten allergischen Riesenzellen einen „ruhigeren“ Eindruck als die *Aschoff*-Riesenzellen, bei denen man den Eindruck einer gewaltigen Produktivität und „inneren Spannung“ in den Zellen hat.

Im Endocardium parietale und in der subendokardialen Schicht der Klappen findet sich eine Endokarditis von ganz ähnlicher Morphologie wie der beschriebenen Myokarditis, nur war die Gewebsverquellung in dem lockeren subendothelialen Gewebe ausgesprochener als im Myocardium. Das deckende Endothel war stets unverändert.

Man fand auch einzelne fokale Perikarditen, in 1 Falle mit ausgesprochener, seröser Perikarditis.

Sowohl im Myocardium als auch in der paraartikulären Skelettmuskulatur zeigten die Gefäße perivasculäre Zellinfiltrate, die mit der adventitiellen Schicht der Gefäße in Verbindung standen. Man fand die Infiltrate bei Arterien, Venen und Capillären, aber hauptsächlich bei den Arterien; die Zellen waren immer Lymphocyten, Histiocyten und Bindegewebsszellen, sowie auch große, monocytaire, epitheloidre Zellen, sowie bei den Gefäßen des Myocardiums mehrkernige Riesenzellen. Die Intima der Gefäße war stets unverändert.

Die hier beschriebene interstitielle Myokarditis, Endo- und Perikarditis, die auf eine einzelne intraartikuläre Reinfektion des spezifischen Antigens in einen sensibilisierten Organismus folgte, ist früher nicht beschrieben worden. *Klinge*, der die akute anaphylaktische Entzündung im Kniegelenk beschrieben hat, gibt an, daß in dieser Versuchsreihe alle anderen Organe — einschließlich Herz — normal waren. *Dschu-Yü-Bi* hat auch keine Myokarditiden nach einer einzelnen Reinfektion nachweisen können. *Junghans* konnte in einer leider kurzen und nicht gleichartigen Versuchsreihe hyperergische Carditis und Arteritis hervorbringen, die der humanen, rheumatischen Arteriitis ähneln soll. Zur Sensibilisierung und Reinfektion verwandte er Schweineserum und die Reinfektionen wurden *intravenös* vorgenommen. Eines von den Versuchstieren erhielt nur eine intravenöse Reinfektion und zeigte bei der Sektion eine hyperergische Myokarditis mit Zellhaufen, die aus Lymphocyten, „basophilen“ Resorptionszellen mit Ansatz zu Riesenzellen“, aber nur sehr wenigen eosinophilen Leukocyten bestanden. Also eine akut entstandene Myokarditis mit nur wenigen Leukocyten und aus

denselben Zellkomponenten aufgebaut wie die Myokarditis in meiner Versuchsreihe A.

*Versuchsreihe B* (Kaninchen 22, 27, 28, 29, 33, 42, 43, 49, 50, 59, 60, 61 und 66).

Diese Reihe umfaßt 13 Tiere, die nach vorausgehender subcutaner oder intravenöser Sensibilisierung mit wiederholten intraartikulären Reinktionen mit Intervallen von 8—14 Tagen 2—3 Monate lang behandelt wurden. Die erste Reinkktion wurde 3—4 Wochen nach der Sensibilisierung gegeben. Bei dieser Versuchsanordnung hat *Klinge* in dem injizierten Kniegelenk eine „chronisch-rezidivierende Entzündung“ hervorgerufen, in der Skelettmuskulatur fokale Degenerationen mit cellulärer Resorption, in den Gefäßen subendothiale hyaline Verquellungen, im Myocardium eine Myokarditis mit großzelliger Granulombildung, die nach *Klinge* mit den *Aschoff*-Knötchen bei *Febris rheumatica* analog ist und in den Klappen eine valvuläre Endokarditis, die durch den Inhalt von hyalinen Foci gekennzeichnet ist, die ganz den homogenen Massen ähneln, die in der Gelenksynovialis beschrieben worden sind. Außer den Zellgranulomen im Myocardium wurden Knoten gefunden, die hauptsächlich aus zellarmem Bindegewebe bestanden, wahrscheinlich ein Übergangsstadium zwischen dem zelligen Granulom und einer Bindegewebsnarbe.

Es war bei der fortschreitenden Versuchsbehandlung dieser Tiere klar, daß die Reinktionen das allgemeine Wohlbefinden der Tiere in nicht geringem Maße beeinflußten. Die ersten 5 Tiere dieser Versuchsreihe (Nr. 22, 27, 28, 29 und 33) wurden intravenös sensibilisiert und erhielten recht große Reinktionen (1,5 bis 2 cm). Sie wurden bei der fortschreitenden Antigendosierung zusehends anämisch und marantisch, verweigerten die Nahrung, wurden schlapp und starben. Wir gingen deshalb zur subcutanen Sensibilisierung und kleinen Reinktionen (0,5 cm) über. Trotz dieser schonenderen Behandlung starb Tier Nr. 42 auch nach zunehmendem Marasmus. Die 7 restlichen Tiere überlebten alle die Behandlung und wurden bei scheinbarem Wohlbefinden zur gewünschten Zeit getötet.

Bei 3 von 13 Tieren wurde bei der Sektion eine makroskopisch sichtbare und fühlbare Anschwellung des rechten Kniegelenkes gefunden, während keines der anderen Gelenke abnorme Befunde aufwies. In 1 Falle (Nr. 43) bemerkte man eine seromyxomatöse Perikarditis, in 6 Fällen sah man eine rötliche Verdickung gleich einer Verbrämung des freien Randes der Klappen oder isolierte, rötlich verruköse Exzessenzen. Die anderen Organe zeigten bei der Sektion keine sicher abnormen Befunde.

**Mikroskopische Untersuchung des injizierten Kniegelenkes:** Die ganze Synovialmembran ist der Sitz kräftiger, hyperergischer Entzündungsphänomene. Die pathologischen Prozesse bestehen in einer gewaltigen Zellproliferation und Bindegewebsinfiltrationen von allen Weichteilen des Gelenkes, im Auftreten von charakteristischen subendothelialen, hyalinen Foci und Beschädigung des Gelenkknorpels. Die infiltrierenden

Zellen sind dieselben wie man sie bei der akuten hyperergischen Entzündung in einem Kniegelenk sieht: Lymphocyten, Histiozyten, große Mononukleäre, Plasmazellen und nur ganz vereinzelte oder gar keine Leukocyten. Außerdem sieht man hier zahlreiche Fibroblasten, Fibrozyten und Bindegewebsfäden. Die fibrinoide Exsudation kann recht bedeutend werden und liegt teils als gut abgegrenzte, runde Noduli, teils als wurst- oder streifenförmige Wülste unter der Endothelbekleidung. Entlang der Zirkumferenz infiltrieren die Entzündungszellen die fibrinoide

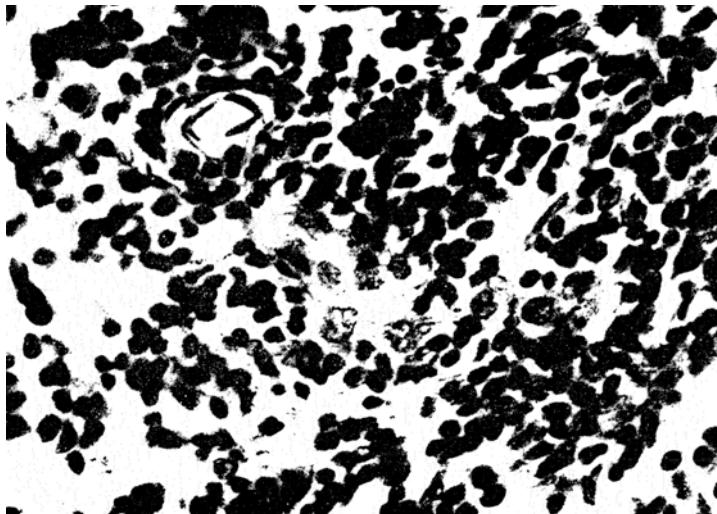


Abb. 8. (Kaninchen 59. Häm.-Eosinfärbung. Etwa 760mal vergrößert.) Gewaltige Zellinfiltration in der Synovialmembran des rechten Kniegelenkes. Wiederholte, intraartikuläre Reinkjektion.

Ausschwitzung wie einen Granulationswall: man kann sogar sehen, daß fibrinoide Massen von der Synovialoberfläche abgeschnürt werden und als Corpora libera (oryzoidea ?) in die Gelenkhöhle abgestoßen werden. In der Synovialis wurden Riesenzellen nicht mit Sicherheit beobachtet, aber die Entzündungszellen ordnen sich oft in knotenförmigen Granulomen an, die sich direkt unter der Endothelbekleidung Seite an Seite legen können und deren morphologische Zusammensetzung ein schwächer färbbares Zentrum mit großen Zellen mit blassem, elliptischem Kern, umgeben von lebhafter lympho-histiozytärer Zellanhäufung, zeigt (Abb. 8). Die Bindegewebsproliferation ist oft sehr ausgesprochen. Die Zotten können sehr verdickt sein mit mehrschichtigem, hochzylindrischem Endothel und gewaltiger Zellinfiltration. Auch im Lig. patellae und Lig. cruciata sind Entzündungsinfiltrate vorhanden. Die Gefäße in der Synovialmembran sind in hohem Grade thrombosiert und man beobachtet zahlreiche neugebildete Gefäße.

Der Gelenkknorpel ist in großen Teilen des Gelenkes von einem kräftigen lympho-histiocytären Pannus bedeckt, der durch die Endothellschicht direkt in den Knorpel dringt. Oberflächliche Knorpelteile können abgestoßen werden, wodurch ein Arthritis ulcerosa-ähnliches Bild entsteht. Die infiltrierten Zotten können sich über den Knorpel legen und diesen entwurzeln, wodurch Adhäsionen zwischen Zotten und Gelenkknorpel entstehen können, also eine beginnende fibröse Ankylose. Die entzündlichen Veränderungen sind in einigen Fällen sehr beträchtlich, in anderen nur gering, aber man hat überall den Eindruck, daß selbst die größten Veränderungen nur Gradunterschiede und keine Artunterschiede gegenüber der akuten anaphylaktischen Arthritis besitzen. Die Versuchsanordnung, bei der wiederholte Dosen gegeben werden und das Tier kurze Zeit nach der letzten Re'niktion getötet wird, bedingt ja auch gerade, daß man neben älteren, fibrösen und bindegewebsartigen Prozessen Veränderungen akuter Natur mit Gewebsödem, Fibrinausschwitzung und Zellinfiltration finden muß. Aber einen morphologischen Unterschied zwischen der akuten und der subchronischen Arthritis, so wie *Klinge* sie auf der einen Seite mit purulent-phlegmonösem Arthritis von leukocytärer Zusammensetzung und auf der anderen Seite mit lymphomonocytärem Aufbau gefunden hat, habe ich nicht beobachten können. *Sowohl die akute als auch die subchronische allergische Arthritis ist in meinen Versuchen von überwiegend lympho-histiocytärer Zusammensetzung.*

Das nichtinjizierte Kniegelenk zeigte in 2 Fällen Zellinfiltrate in Synovialmembran, Zotten und intraartikulären Ligamenten. Pannusbildung wurde nicht beobachtet und die Entzündungsveränderungen waren in dem nichtinjizierten Gelenk immer bedeutend geringer als in dem injizierten Gelenk. Die Entzündungsprozesse waren in den erwähnten Fällen unbestreitbar und ihre Morphologie genau wie die hyperergische Arthritis in dem injizierten Gelenk, so daß man in diesen Fällen berechtigt ist, von einer *hyperergischen Polyarthritis* zu sprechen.

In dem peri- und parartikulären Gewebe findet man einzelne Entzündungsherde mit Zellinfiltraten. Das Lig. patellae inf. kann ganz mit Lympho-Histiocyten infiltriert sein und in der parartikulären Skelettmuskulatur sieht man interstitielle Zellgranulome von verschiedener Größe, meistens perivascular liegend, aus Lymphocyten und mononukleären Histiocyten bestehend. Diese Herde wurden sowohl beim injizierten als auch beim nichtinjizierten Gelenk beobachtet. In diesen Serum-Allergieversuchen wurden in der parartikulären Skelettmuskulatur keine großzelligen Granulome mit mehrkernigen Riesenzellen beobachtet.

In dieser Versuchsreihe ist das Myocardium großen pathologischen Veränderungen ausgesetzt. Die Prozesse können sowohl in den Ventrikeln als auch in den Vorhöfen vorkommen, sowohl im rechten als auch im linken Herzen, sehr oft in inniger Beziehung zu der Adventitia der

Gefäße, so daß man nicht entscheiden kann, ob die Entzündungsinfiltrate ihren Ursprung von adventitiellen Zellen haben oder ob die Gefäßwand sekundär in den Prozeß hineingezogen ist, der in den Interstitien begonnen haben kann und der wegen seiner großen Intensität die Gefäßwand beteiligt hat. Auf jeden Fall muß hervorgehoben werden, daß man Zellinfiltrationen findet, wo man trotz Serienschnitte keinen vasculären Konnex hat nachweisen können.

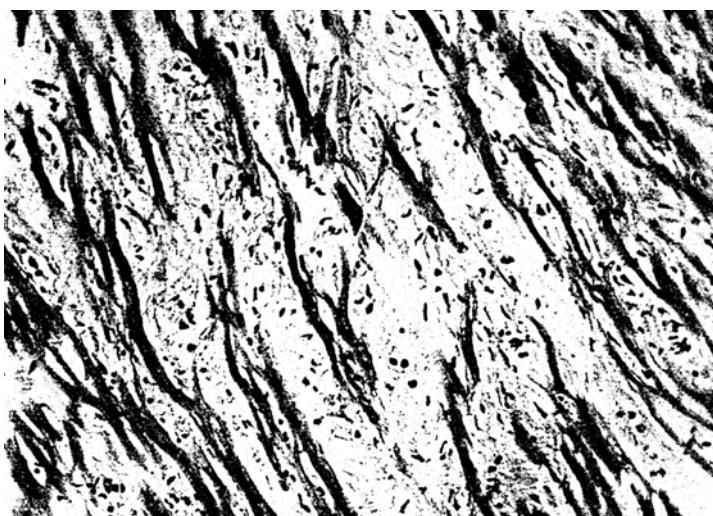


Abb. 9. (Kaninchen 22, Häm.-Eosinfärbung. Etwa 210mal vergrößert.) Fibrosis myocardii (rechter Ventrikel). Die Myofibrillen sind von fibrillärem Bindegewebe auseinander gesprengt. Mäßige Zellinfiltration von Lymphocyten, Histiocyten und Fibrocyten ist noch nachweisbar. -- Wiederholte, intraartikuläre Reinjektionen.

In dieser Versuchsreihe ist das histologische Bild des Herzens dadurch betont, daß die Muskulatur hier bedeutend mehr beschädigt und beteiligt wird als in Versuchsgruppe A. Die infiltrierenden Zellen sind von demselben Typus wie bei der akuten anaphylaktischen Myokarditis: Große mononukleäre Zellen mit blassem, rundlichem Kern. Histiocyten, Lymphocyten, Plasmazellen und nur wenige oder gar keine Leukozyten.

Man sieht aber gleichzeitig in dieser Versuchsreihe zahlreiche Fibroblasten, Fibrocyten und Bindegewebefasern. Das Bild variiert etwas bei den verschiedenen Tieren. Bei einigen Kaninchen überwiegt die Zellinfiltration, bei anderen überwiegt das fibrilläre Bindegewebe, aber man sieht doch noch Entzündungszellen. Es scheint, als ob die celluläre Emigration nach dem akuten Stadium unter Bildung von reichlichen Bindegewebsmassen ausheilt (Abb. 9). In dem subchronischen Stadium geht die Entzündung in fibrillenführendes Bindegewebe über, in welches Fibrocyten und Fibroblasten eingesprengt sind, einzelne Lymphocyten

und Plasmazellen, aber im allgemeinen ist das Bild durch Ausheilungsneigung ausgezeichnet.

Bei dieser Versuchsaufstellung hat *Klinge* Zellinfiltrationen im Herzen beschrieben, teils in Form circumscripter Granulome, teils als diffusere, interstitielle Infiltrate. Bei den Entzündungszellen beschreibt er große mehrkernige Riesenzellen, die den typischen *Aschoff*-Riesenzellen bei *Febris rheumatica* sehr ähneln, vielleicht mit diesen identisch sind. *Solche Riesenzellen habe ich in meinem Material nicht nachweisen können.* Große Zellen sind vorhanden, an einigen Stellen mit mehreren Kernen, aber dies scheint nicht so häufig der Fall zu sein wie bei der Versuchsreihe A. Dagegen ist die Beschädigung der Muskulatur und die Bindegewebsproliferation sehr ausgesprochen, und diese Komponenten können ohne Zweifel eine nicht geringe Schwächung der Arbeitskraft des Herzens bedeuten. Es ist anzunehmen, daß die Tiere, die während der Versuche starben, den Folgen der Herzschwächung erlagen.

Im Endokard sieht man Entzündungsherde, die aus derselben Art Zellen wie die im Myokard zusammengesetzt sind. In der Regel liegen sie wie eine streifenförmige Infiltration des Endokards, ab und zu sieht man subendokardial hyaline, fibrinoide Noduli, die die Endotheloberfläche ausbuchen, aber immer mit unbeschädigter Endothelbekleidung bedeckt sind. In dem lockeren Gewebe an der Basis der Klappen sieht man ab und zu Zellproliferationen. Diese scheinen immer ohne Bewirtung zu den Gefäßen zu liegen.

In den Herzklappen werden fibroinide, subendothiale Quellung, Zellproliferation und Bindegewebsneubildung gefunden. Gleichzeitig mit der Bindegewebsproliferation bemerkt man eine bedeutende Anzahl neugebildeter Gefäße (Abb. 10). Am freien Rande der Klappen, an deren Basis und deren Unterseite, sieht man ab und zu blasenartige, verruköse oder diffuse Excrescenzen mit zellarmem, ödematischem Inhalt (s. Kontrollmaterial).

**Zusammenfassung.** Bei subcutaner Sensibilisierung und danach wiederholten, intraartikulären Reinjektionen des spezifischen Antigens während 2—3 Monaten, entstehen in dem injizierten Gelenk pathologische Veränderungen. Sie zeigen sich in Kapsel und Zotten als eine subchronische, hyperplastische Entzündung; subendothelial in Synovialis mit kräftiger Zellinfiltration und Bildung von hyalinen, fibrinoiden Noduli, die ins Lumen hineingestoßen werden können. Auf der Knochenoberfläche sieht man eine Pannusbildung von demselben morphologischen Charakter wie bei der akuten, anaphylaktischen Arthritis, jedoch mit tiefer gehender Tendenz.

In 2 Fällen waren in dem nichtinjizierten Kniegelenk Zellinfiltrationen der Synovialmembran, in den Zotten und den intraartikulären Ligamenten. Pannusbildung wurde nicht beobachtet, aber die entzündlichen Veränderungen waren so ausgesprochen und in ihrer Morphologie

so typisch, daß man berechtigt ist von einer *hyperergischen Polyarthritis* zu sprechen. Zwar ist sie nur mikroskopisch erkennbar, indem das nicht-injizierte Gelenk niemals objektiv Symptome aufwies, aber sie ist mikroskopisch unbestreitbar.

In der parartikulären Skelettmuskulatur bemerkte man in vielen Fällen knotenförmige, perivasculäre Zellinfiltrate in den Muskelinterstitien mit leichterer Beschädigung der Muskulatur und Neigung zur

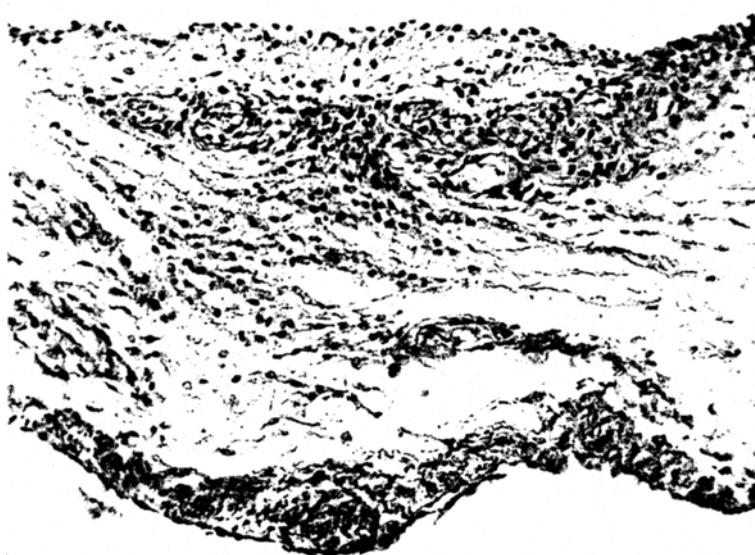


Abb. 10. (Kaninchen 66, van Gieson-Färbung. Etwa 190mal vergrößert.) Verdickte Mitralklappe. Einwucherung von neugebildetem, gefäßreichem Bindegewebe. Infiltration von Lymphocyten, Plasmazellen und Histiocyten. Wiederholte, intraartikuläre Reinjektionen.

Ausheilung bei Bindegewebssbildung. Diese Zellgranulome sind sowohl in der rechten als auch in der linken Seite vorhanden.

Im Herzen wurden bedeutende pathologische Veränderungen gefunden. Im Myokard sieht man Zellproliferationen, teils in Beziehung zur Adventitia der Gefäße, teils interstitiell ohne nachweisbare vasculäre Verbindung. Die Zellinfiltrate sind von derselben Art Zellen wie bei der akuten anaphylaktischen Myokarditis, jedoch mit bei weitem größeren Gehalt an Fibrocyten, Fibroblasten und Bindegewebsfasern. Die Beschädigung der Myokardmuskulatur war auffallend. Unter den infiltrierenden Zellen sah man große, mehrkernige Zellen, aber keine typischen Aschoff-Riesenzellen. An den meisten Stellen neigte die Zellinfiltration zur Ausheilung unter Bildung von fibrillärem Bindegewebe.

Die Myokardverletzungen waren so groß, daß man sehr gut vermuten kann, daß sie den spontanen Tod der Tiere verursachten. In einem Falle

(Kaninchen 33) fand man im Myokard, zentral in der Zellinfiltration, eine lokale Nekrose der Muskulatur, so daß ein kleiner, allergischer Infarkt entstand.

Im Endo- und Perikard waren Entzündungsherde von demselben Aufbau wie die myokarditischen Herde. Die deckende Endothelschicht war immer unverändert. In den Herzklappen konnten Bindegewebsinfiltrationen, Zellproliferationen und das Einwachsen von neugebildeten Gefäßen beobachtet werden.

Das gesamte Bild zeigt also einen morphologischen Gradunterschied, aber keinen Artunterschied von den pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der akuten, allergischen Entzündung. In beiden Versuchsreihen waren die Zellkomponenten in den Gelenken hauptsächlich Lympho- und Histiocyten mit charakteristischen großen Zellen mit blassem, rundlichem Kern. Dasselbe gilt von den Myokardinfiltrationen. Aber während die Prozesse in den Gelenken Zeichen zur Progression zeigen, scheinen die Myokardverletzungen Zeichen zur Ausheilung unter Bildung von fibrillenführendem Bindegewebe zu zeigen.

*Versuchsreihe C* (Kaninchen 12, 16, 17, 41, 44, 45, 46, 47, 48). Subcutane Sensibilisierung, danach wiederholte, intraartikuläre Reinjektionen mit kleinen Dosen ( $\frac{1}{2}$ —1 cem) sterilen Pferdeserums ins rechte Kniegelenk während  $\frac{1}{2}$ —1 Jahre. Die Reinjektionen wurden mit ziemlich großen Intervallen von 2—8 Wochen vorgenommen.

Es war auffallend, daß die Tiere in dieser Versuchsreihe die Versuchsbehandlung viel besser als die Tiere in Reihe B vertrugen. Allen Tieren ging es gut, und sie wurden bei schienbarem Wohlbefinden getötet. Die kleinen Dosen, die mit größeren Intervallen gegeben wurden, haben die Tiere scheinbar weniger gestört, als die häufigeren und größeren Dosen, wenn sich auch das Experimentieren dieser Versuchsreihe über einen Zeitraum bis zu einem Jahre erstreckte.

Die Versuche dauerten absichtlich nicht länger als etwa 1 Jahr. Das Lebensalter eines Kaninchens rechnet man durchschnittlich bis zu 3 Jahren. Wenn man die Tiere in einem Alter von  $1\frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$  Jahren tötet, müßte man die größeren senilen und arteriosklerotischen Veränderungen außer Betracht lassen können.

Meine Versuchsreihen sollen nur ganz kurz erwähnt werden, da meine Beobachtungen hier ganz mit entsprechenden Mitteilungen von *Klinge* zusammenfallen.

Bei der Sektion zeigten 6 von den Tieren makroskopisch sichtbare Schwellung des injizierten Kniegelenkes, während die anderen Gelenke nichts objektiv Abnormes aufwiesen.

Die mikroskopische Untersuchung des injizierten Gelenkes zeigt den höchsten Grad hyperergischer Entzündung mit Zellinfiltration und Bindegewebsproliferation von Zotten und Synovialmembran. Die infiltrierenden Zellen sind Lymphocyten, Histiocyten und Plasmazellen, Fibroblasten, Fibrocyten und Bindegewebsfasern. Außerdem sieht man zahlreiche neugebildete Gefäße, und in vielen Gefäßen thrombosierte Massen. Zell- und bindegewebsinfiltrierte Zotten haben die Neigung

sich über die gleichfalls zellinfiltrierte Knorpeloberfläche zu legen und mit dieser zusammenzuwachsen, wodurch eine fibröse oder fibroossöse Ankylose entsteht. Der Gelenkknorpel wird von einem kräftig lymphohistiozytären Pannus überwachsen, der durch die Endothelbekleidung des Knorpels direkt in die Knorpelschicht eindringt, die mit Entzündungszellen durchwachsen werden kann. Hierdurch können die oberflächlichen Knorpelteile abgestoßen werden, wodurch ein Arthritis ulcerosaähnlicher Zustand entsteht. Die ganze Knorpelschicht kann mit Infiltratzellen durchwachsen werden, wodurch eine Verbindung mit der subchondralen Markhöhle zustande kommt. Es ist einleuchtend, daß pathologische Prozesse von einem solchen Umfange eine wesentliche Beeinträchtigung der Gelenkfunktionen bedeuten.

Die entzündlichen Veränderungen sind in einigen Fällen äußerst schwer und scheinen rücksichtslos progredienz zu sein, in anderen Fällen — auch wenn das Tier genau so behandelt wurde — scheint sich der Organismus auf irgendeine Weise mit der Lage abzufinden, so daß der Entzündungsprozeß auf einem gewissen Stadium stehen bleibt.

In der Gelenkumgebung sieht man gleichfalls Zellinfiltration und Bindegewebsbildung. Bald überwiegt das eine Moment, bald das andere. Periarthritis destruens-ähnliche Bilder sind nicht selten. In der partikulären Skelettmuskulatur sieht man sowohl auf der rechten als auch der linken Seite perivaskuläre Entzündungsinfiltrate, ebenso wie in Versuchsreihe B.

Im großen ganzen hat man den Eindruck, daß der Zustand in den Gelenken und in deren Umgebung eine direkte Fortsetzung der in der Versuchsreihe B genannten pathologischen Prozesse ist, nur unter weniger akuten, aber oft tiefergehenderen Formen.

Das Auffallendste bei der Untersuchung des Myokards war, daß die pathologischen Veränderungen in dieser Versuchsreihe viel weniger ausgesprochen waren als in Versuchsreihe B; nicht nur in der Zahl, sondern auch in der Intensität, da die vorhandenen Prozesse nur wenige und kleine und vermutlich ohne größere Bedeutung für die Herzfunktion waren. In 4 Fällen fehlten sichere pathologische Veränderungen sogar völlig. In den restlichen Fällen war die Myokardmuskulatur stellenweise zu fibrillärem Bindegewebe umgebildet, hier und da mit einzelnen Fibroblasten und Fibrocyten, aber die eigentlichen Entzündungszellen waren total verschwunden. Lymphocyten, Mononukleäre und große mehrkernige Zellen fehlten völlig. Aus den in den Versuchsreihen A und B beschriebenen Zellinfiltraten war eine Bindegewebsnarbe geworden. Diese konnte ohne nachweisbare Verbindung mit Gefäßen frei in der Muskulatur liegen, oder sie konnte sich in anderen Fällen wie eine kräftige Vermehrung des die Gefäße umgebenden Bindegewebes ausnehmen.

Es wurden subendokardial ähnliche Bindegewebsmassen gefunden. Im Perikard wurden keine sicheren, pathologischen Veränderungen beobachtet.

*Zusammenfassung.* Beim Vergleich zwischen den 3 Versuchsreihen A, B und C ist es auffallend, daß in der letzten so ausgesprochene und gewaltige pathologisch-anatomische Veränderungen in dem injizierten Gelenk gefunden werden, gleichzeitig mit den quantitativ so geringen Veränderungen im Herzen. Sowohl die Gelenk- als auch die Myokardveränderungen waren von zweifellos allergischem Charakter und scheinen an beiden Stellen Fortsetzungen der bei Reihe A und B erwähnten Prozesse zu sein. Während die Myokardverletzungen Neigung zur Ausheilung unter Bildung von faserigem Bindegewebe zeigten, hatten die Gelenkveränderungen unverkennbare Neigung zur fortgesetzten Verschlimmerung.

*Klinge* hat, in einer mit meiner Versuchsreihe C analogen Versuchsreihe, die Veränderungen in der Gelenkumgebung als eine Periarthritis destruens beschrieben, auf der Knochenoberfläche und in den Gelenken als eine Arthrose, jedoch mit gleitenden (stufenweisen) Übergängen zwischen Arthritis und Arthrose. Nach meinen Versuchen halte ich es für berechtigt, diesen Anschauungen beizutreten.

Es wurden in allen 3 Versuchsreihen nicht nur Gelenk und Herz, sondern auch Leber, Niere, Milz, Lungen und Aorta systematisch auf pathologische Veränderungen von hyperergischer Entstehung untersucht. Hier soll nur ganz kurz berichtet werden, daß bei den Versuchsreihen A und B in der Leber eine Aktivierung des ruhenden, lymphoiden Apparates in der Glisssonschen Kapsel und deren Nähe gefunden wurde, so daß deren normale, dreilappige Sternform, auf Grund perivaskulärer Zellinfiltrate eine rundlichere Form angenommen hatte. Die Zellen sind ausschließlich Lympho- und Histiozyten. Außerdem wurde in der Versuchsreihe A in mehreren Fällen eine Quellung der Leberzellen festgestellt, wodurch die normale Leberbalkenkonstruktion verwischt wird. Die Leberzellen scheinen der Sitz akuter hydropischer Verquellung zu sein. Die Beschädigung ist universell und muß rückbildungsfähig sein, da sie sich sonst in den Reihen B und C durch totale Leberbeschädigung auswirken würde. Hier ist das Parenchym jedoch immer unbeschädigt.

*Apitz* beschrieb eine solche akute hydrophische Quellung der Leberzellen nach einer massiven, intravenösen Reinfektion auf ein sensibilisiertes Tier.

Die perivasculären Zellinfiltrate bei den Gefäßen der Leber wurden von mehreren Verfassern, nach wiederholten Proteininjektionen, beschrieben. *Pentimalli* spricht in dieser Verbindung von „pseudoleukämischen Proliferationen“.

Nach *Königer* findet man in der Niere, ebenso wie in der Leber, einen ruhenden lymphoiden Apparat, der bei parenteraler Antigeneinwirkung Zellproliferation zeigen können soll. In 4 Fällen habe ich eine interstitielle lymphocytäre Reaktion in der Niere beobachtet, in der Regel

bei Übergang zwischen Mark und Rinde, oft perivaskulär. Es waren nur wenige und verstreute Prozesse, und sie haben kaum eine Einschränkung der Nierenfunktion zufolge gehabt. Die Glomeruli waren immer intakt.

In der Milz wurden keine sicheren Veränderungen nachgewiesen.

In der Versuchsreihe A sieht man in den Lungen, bei etwa der Hälfte der Fälle, deutliche Anzeichen von Stase. In Versuchsreihe B ist dies ausgesprochener mit deutlicherer Septumzeichnung und mäßiger Endothelproliferation. Es wurden weder Herzfehlerzellen noch pneumonische Herde gefunden.

In Versuchsreihe B wurden in 3 Fällen genau dieselben Entzündungsveränderungen in der Adventitia der Aorta, wie in der Adventitia der Gefäße des Myokards beobachtet: Infiltrate bestehend aus Lympho- und Histiocyten und großen Mononukleären, außerdem fibrinoide Exsudation und Quellung der Grundsubstanz. Die Veränderungen wurden immer in der Aorta thoracica im oberen Teil der Pars descendens oder im Arcus gefunden. Weder in Reihe A oder C wurden adventitielle Veränderungen gefunden; dagegen wurden in 3 Fällen der Reihe A in der Media der Aorta cystische Aufhellungen mit klarem, zellarmen Inhalt beobachtet. Die Veränderungen ähneln sowohl in der Morphologie als auch der Lage den von *Erdheim* beschriebenen Fällen von *Cystenocrosis mediae aortae idiopathica* beim Menschen. Die Beziehung dieser Prozesse zur Serumhyperergie ist wohl problematisch, aber es soll doch bemerkt werden, daß sie in diesen Versuchen gefunden wurden, und daß sie bei normalem Kaninchenmaterial wohl kaum angetroffen werden.

In allen Versuchsreihen war die Intima der Aorta unverändert.

*Reihe D Kontrolltiere.* Diese Reihe zerfällt in 3 Gruppen.

I. 10 Tiere, die einige Monate lang in Käfigen waren und bei völligem Wohlbefinden, ohne Anzeichen einer Erkrankung, getötet wurden. Sie können deshalb als Normaltiere angesehen werden.

Bei 3 von den Tieren sah man entlang dem freien Rande von Herzklappen oder an deren Unterseite am Übergange zum Endokard parietale ganz kleine, makroskopisch gerade sichtbare, rötlich, blasenartige Excrecenzen. In einigen Fällen waren sie wie isolierte *Verrueae* gelagert, in anderen Fällen fast wie eine diffuse Verdickung an dem freien Rande der Klappen. Es zeigte sich bei der Mikroskopie, daß sie aus äußerst zellarmen, ödematischem Gewebe ohne die geringsten Zeichen entzündungsartiger Zellinfiltration bestanden.

2 Tiere hatten eine makroskopisch sichtbare, streifenförmige, subendokardiale Blutung im linken Ventrikel. Im Mikroskop zeigte sich eine kräftige, capilläre Hyperämie mit kleinen Blutungen direkt unter dem Endocardium. Die Blutungen erstreckten sich nie ins Myocardium, sie schienen ganz frisch, unorganisiert und ohne Infiltration mit Entzündungszellen zu sein. Bei einem makroskopisch normalen Tier sah man

mikroskopisch in der Mitralklappe ein kleines Gefäß, das ganz reaktionslos in dem umgebenden Gewebe lag. Sonst wurden weder mikro- noch makroskopisch abnorme Befunde in den untersuchten Organen (Herz, Gelenk, Leber, Niere, Lungen, Milz, Aorta) gefunden.

II. Bei drei nichtsensibilisierten Tieren, die nach einer einzelnen intraartikulären Injektion von 2 ccm sterilem Pferdeserum 48, 72 und 96 Stunden nach der Injektion getötet wurden, wurden weder in dem Kniegelenk noch in den anderen Organen abnorme Befunde festgestellt.

III. Subeutane Sensibilisierung mit 2 ccm sterilem Pferdeserum. 5 Wochen danach wurde eine intraartikuläre Injektion von 2 ccm steriler, physiologischer Kochsalzlösung ins rechte Knie gegeben. Es wurde weder mikro- noch makroskopisch irgend etwas Abnormes beobachtet, und besonders das injizierte Kniegelenk war völlig normal.

Die rötlichen, ödematischen, verrukösen Excrecenzen auf und unter den Klappen wurden ursprünglich von *Klinge* als Allergieprodukte angesehen. Später hat auch er sie bei Normaltieren gefunden, bei denen man alle Übergänge von den kleinsten, „pünktchengroßen“, *Verrucae* bis zur rötlichen Verdickung gleich einer Verbrämung an dem ganzen Rande der Klappen entlang sehen kann. Diese Prozesse müssen als eine physiologische Variante aufgefaßt werden, auf jeden Fall haben sie kaum etwas mit Allergie zu tun.

Die streifenförmige, subendokardiale Blutung wird vermutlich durch den gewaltsamen Tod (Nackensehlag) verursacht.

Die Vascularisation der Herzklappen. Bei Menschen werden normalerweise keine Blutgefäße in den äußeren Teilen der Klappen gefunden, aber bei Kaninchen können sie also vorkommen, ohne daß pathologische Prozesse beobachtet werden können. Auch *Klinge* hat gelegentlich bei Normalkaninchen Vascularisation in Herzklappen bemerkt, aber diese Gefäße liegen immer *völlig reaktionslos* in dem normalen Klappengewebe. Wenn man in der Nähe des Gefäßes Entzündungsprozesse sieht, Bindegewebsproliferation usw. gleichzeitig mit Neubildung von Gefäßen, so muß dies unbedingt als pathologisch angesehen werden. Dies wurde jedoch beim Kontrollmaterial nicht beobachtet.

Im großen ganzen muß die Untersuchung des Kontrollmaterials dahin zusammengefaßt werden, daß die Tiere in Gruppe I gestunde Normaltiere gewesen sind, und die Tiere in Gruppe II und III, die einer kontrollierenden, experimentellen Behandlung unterworfen waren, in keinem Punkte vom Norm abwichen.

*C. Phillip Miller jr.* beschrieb 1924 eine sog. spontane, interstitielle Myokarditis bei Kaninchen. Sie sollte im allgemeinen recht verbreitet sein. Sie wurde in *Millers* Material bei 20 Fällen von 34 (60 %) beschrieben. Die Verletzungen wurden hauptsächlich im *Myocardium* in der Nähe eines mittelgroßen Gefäßes gefunden und waren aufgebaut von: 1. Lymphocyten, 2. Zellen mit großen, blassen, elliptischen Kernen

(„Makrophagen“), 3. ab und zu eosinophilen Leukocyten, Fibroblasten, einzelnen Plasmazellen, 4. und in einem einzigen Fall sah man eine echte Riesenzelle mit vielen Kernen. — *Miller* gibt an, daß sich die großen Zellen mit blassem, elliptischem Kern nicht mit Methylgrün-pyronin nach *Unna-Pappenheim* färben lassen, und sich dadurch von dem Zelltyp in den Aschoff-Knötchen unterscheiden.

*Miller* gibt zu, daß die „spontane“ Myokarditis in den Jahren besonders häufig war, wo ein Teil seiner Kaninchen mit Schnupfen, Coccidiose oder Diarrhöe infiziert war. Wenn auch die untersuchten Tiere scheinbar normal und gesund waren, wagt er es trotzdem nicht auszuschließen, daß die „spontane“ Myokarditis Resultat einer mild verlaufenden Infektion mit einer der erwähnten Krankheiten ist. Er gibt außerdem an, daß die beschriebene Myokarditis häufiger war, je älter die Tiere waren.

Bei 16 Kontrolltieren habe ich in keinem einzigen Falle die erwähnte spontane, interstitielle Myokarditis beobachten können. Man kann perivascular ganz vereinzelt und isoliert kleine Zellhaufen von 4—6 Zellen, rein lymphocytärer Beschaffenheit, finden, aber dieser — übrigens sehr seltene — Befund kann doch kaum als Myokarditis bezeichnet werden. Ich habe niemals größere, geordnete Zellformationen mit großen Zellen des mono-histiozytären Typus gefunden, geschweige mehrkernige Riesenzellen. Dies fällt ganz mit *Longcopes* Untersuchungen an einem normalen Kaninchenmaterial zusammen, und auch *Klinge* hat in keinem Falle spontane, interstitielle Myokarditis beobachtet.

#### Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die Zusammenfassungen am Ende jeder Versuchsreihe sollten eine weitere Beschreibung der pathologischen Befunde erübrigen. Nur über ihre Bedeutung möchte ich gern noch einige Bemerkungen machen.

*Klinge* und seine Mitarbeiter haben durch systematische Untersuchungen eine gute Übereinstimmung zwischen den rheumatischen, humanen Infektionen und der serum-allergischen Entzündung bei Kaninchen, sowohl in bezug auf die Morphologie der Prozesse als auch hinsichtlich des zeitnäßigen Verlaufes der beiden Noxen, nachgewiesen. Meine Versuchsanordnung habe ich möglichst genau derjenigen *Klinges* angepaßt, und die Ergebnisse bestätigen in den Grundzügen die große Bedeutung der Serumallergie als Modellversuch für die rheumatischen Erkrankungen und deren Histologie und Pathogenese, so wie dies von *Klinge* aufgestellt wurde. Nur in einzelnen Punkten will ich mir erlauben, der im Augenblick herrschenden Auffassung der Probleme zu widersprechen oder diese zu ergänzen:

Die von *Klinge* beschriebene, akute anaphylaktische Arthritis ist phlegmonös, purulent und von überwiegend leukocytärer Zusammensetzung gewesen. In meinen Versuchen ist die akute Arthritis nicht-

purulent und von überwiegend lymphocytärer Zusammensetzung. Herr Prof. *Klinge* war so liebenswürdig, dieses Problem mit mir zu besprechen und hat darauf hingewiesen, daß die zwei einzigen Möglichkeiten für den Unterschied in unseren Versuchen das verwendete Kaninchenmaterial und die angewandten Seren sein müssen. Die erste Möglichkeit ist fraglich; Kaninchen reagieren bei diesen Versuchen in Deutschland kaum anders als in Dänemark. Die andere Möglichkeit enthält vielleicht eine Erklärung. *Klinge* hat zu seinen Versuchen *frisches* Pferdeserum gebraucht, das durch Zentrifugieren und Erhitzen auf  $56^{\circ} 1/2$  Stunde sterilisiert wurde, während das von mir verwendete Serum (vom „Statens Serum Institut“ in Kopenhagen geliefert) folgender Prozedur unterworfen war: Zusatz von  $1\%_{\text{oo}}$  Chinosol, Erhitzen  $1/2$  Stunde lang bei  $56^{\circ}$  C, danach filtrieren. Nach Lagerung von  $1/2$  Jahr wurde nochmals  $1/2$  Stunde bei  $56^{\circ}$  pasteurisiert, bevor das Serum zum Verbrauch versandt wurde. Es besteht also eine Möglichkeit dafür, daß das von *Klinge* verwandte, frische Serum eine gewisse „toxische“ Wirkung gehabt hat, und daß der „toxische“ Komponent im Serum an der Entstehung der phlegmonösen, leukocytären Arthritiden beteiligt war, während ein „reineres“ (in seiner Wirkung mehr allergisches) Serum eine nicht so gewaltige, überwiegend lymphohistiozytäre Entzündung hervorgerufen hat. Diese Erklärung ist nur eine Hypothese, aber es ist doch eine Tatsache, daß ein Stoff wie Komplement durch längeres Stehenbleiben aus dem Serum verschwindet, auch wenn das Serum nicht erhitzt worden ist. Die erwähnte „toxische“ Komponente im Serum kann in ihren Eigenschaften nicht komplementär sein, da das von *Klinge* verwendete Serum  $1/2$  Stunde auf  $56^{\circ}$  erhitzt worden war. Man muß also vermuten, daß es thermostabil ist, aber bei Stehenbleiben verschwindet.

Auf jeden Fall ist es auffallend, daß in all meinen Versuchen die allergische Entzündung in Gelenk, Herz und anderen Organen von überwiegend lymphohistiozytärer Zusammensetzung war mit einem Einschlag von großen, mononukleären Zellen, während die Anzahl der Leukozyten so verschwindend klein blieb.

*Klinge* schreibt in seiner Versuchsreihe über die akute anaphylaktische Arthritis, daß die anderen Organe keine abnormen Befunde aufwiesen. In meinen Versuchen sah man in 10 Fällen, d. h. in 58 %, Myokarditiden von lymphohistiozytärem Aufbau mit zahlreichen großen, mononukleären Zellen, und nicht selten mit großen, mehrkernigen Zellen, aber nur selten mit einem Leukozyteneinschlag. Außerdem sah man in einigen Fällen Endo- und Perikarditis von ähnlicher histologischer Zusammensetzung wie die Myokarditis. Diese Myokarditis ist in meinen Versuchen so häufig und intensiv, und ihre Morphologie so charakteristisch, daß kein Zweifel darüber bestehen kann, daß sie allergisch bedingt ist. *Junghans* (1933) hat in einem Falle eine Myokarditis nach einer einzelnen *intravenösen* Reinjektion beschrieben, die in seiner Zusammensetzung der von mir

beobachteten sehr ähnelt. *Metz* (1934) hat gleichfalls nach einer intravenösen Reinfektion auf ein sensibilisiertes Tier (Ratte) in einem Falle unter 12 ein Myokardgranulom gefunden, das einem *Aschoff*-Knoten glich. Bei dem klassischen Bilde der lokalen, allergischen Entzündung, nämlich dem Arthusphänomen, sind die ersten pathologischen Veränderungen Stase, Ödem, fibrinoide Exsudation und Verquellung der anliegenden Muskulatur. Danach — oder vielleicht gleichzeitig hiermit — werden die Gewebszellen mobilisiert, zuerst wahrscheinlich die Leukozyten. Diese scheinen in meinen Versuchen sehr schnell wieder zu verschwinden, falls sie überhaupt vorhanden gewesen sind. Auf jeden Fall sind sie nach 48 Stunden äußerst selten oder ganz verschwunden. Danach überwiegen Lympho-Histiocyten und die großen, mononukleären Zellen. *Aber bereits zu dieser Zeit findet man auch mehrkernige, große Zellen.* *Junghans* spricht in dieser Verbindung von „Ansatz zu Riesenzellen“, während ich fertig ausgebildete, mehrkernige Zellen beobachtet habe.

Während *Klinge* mit dem Vorhandensein von gigantocellulärer Myokarditis (sowohl beim human Rheuma als auch bei Serum-Hyperergieversuchen) erst nach einem Verlauf von Wochen bis Monaten rechnet, wird solche in meinen Versuchen bereits nach 48—120 Stunden gefunden. Dies stimmt gut mit den früheren Erfahrungen überein, daß die *allergischen Gewebsreaktionen ungewöhnlich schnell verlaufen* (*Rössle, Frölich*).

Aber die in meinen Versuchen hervorgebrachten Riesenzellen waren nicht mit den Riesenzellen in den *Aschoff*-Knoten bei febris rheumatica identisch; die Versuche zeigen deshalb nur, daß bei Serumallergie bereits zu einem frühen Zeitpunkt eine Tendenz zur Bildung von Riesenzellen, die ähnlich wie die Riesenzellen in den *Aschoff*-Knoten gelagert sind, vorhanden ist. Um eine typische *Aschoff*-Riesenzelle zu bilden, ist wahrscheinlich — außer einer allergischen Umstimmung des Organismus — noch ein Faktor notwendig (Streptokokken, Gift- oder Toxineinwirkung?).

In 2 Fällen wurden auch in dem linken Kniegelenk der nichtinjizierten Seite arthritische Veränderungen gefunden, so daß man hier berechtigt ist von einer *allergischen Polyarthritis* zu sprechen. Dies wurde in der Versuchsreihe B gefunden, also nach einer parenteralen Antigeneinwirkung während längerer Zeit. Diese Untersuchungen ergänzen die früheren Erfahrungen und ergeben noch einen Gleichheitspunkt zwischen menschlichem Rheuma und hyperergisch allergischer Entzündung.

Es ist *Klinge* gelungen, in der Versuchsreihe über die subchronische anaphylaktische Entzündung Myokardgranulome hervorzubringen, die den *Aschoff*-Knoten analog sind. In meinem Material habe ich solche *Aschoff*-Knoten nicht nachweisen können. Auch dies läßt sich vielleicht durch die verwendeten Seren erklären. In einem allergischen Organismus ist — wie bereits erwähnt — ein Hang zur Produktion von großen ein- und mehrkernigen Zellen. Irgend ein Impuls (Streptokokken, Toxine oder andere Faktoren) ist vermutlich nötig, um die „unspezifische“

allergische Riesenzelle zu einer Riesenzelle mit einem mehr spezifischen Gepräge umzuwandeln. Vielleicht enthält das frische, sterile Pferde-serum einen solchen Impuls, der dem gelagerten Serum fehlt. Hierdurch kommt man dazu, *Aschoff*-Riesenzellen als Produkt der histologischen Reaktion eines allergischen Organismus gegen irgend einen Impuls — hier deutet vieles auf Streptokokken<sup>1</sup> — anzusehen.

#### Literaturverzeichnis.

- Apitz*, K.: Virchows Arch. **289**, 46 (1933). — *Aschoff*, L.: Verh. dtsch. path. Ges. **8**, 46 (1904). — *Dschu-Yü-Bi*: Beitr. path. Anat. **91**, 361 (1933). — *Erdheim*: Virchows Arch. **273**, 454 (1929); **276**, 187 (1930). — *Fahr*, Th.: Klin. Wschr. **1929 II**, 1994. Beitr. path. Anat. **85**, 445 (1930). — *Frölich*: Z. Immun.forsch. Orig. **20**, 476 (1914). — *Gerlach*, W.: Verh. dtsch. path. Ges. **19**, 126 (1923). — Virchows Arch. **247**, 294 (1923). — *Gräff*, S.: Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 603. — *Junghans*: Beitr. path. Anat. **92**, 467 (1933). — *Klinge*, F.: Beitr. path. Anat. **83**, 185 (1929). — Monographie. Jena: Gustav Fischer 1933. — *Klinge*, F. u. *Fricke*: Klin. Wschr. **9**, 81 (1931). — *Königer*: Zit. nach *Klinge* (Monographie). — *LongCOPE*: Arch. int. Med. **15**, 1079 (1915). — *Metz*, W.: Beitr. path. Anat. **88**, 17 (1934). — *Miller*, C. Ph.: J. of exper. Med. **40**, 525, 543 (1924). — *Pentimalli*: Virchows Arch. **275**, 193 (1930). — *Rössle*, R.: Verh. dtsch. path. Ges. **1914**, 281. — *Z.* Immun.forsch. Orig. **26**, 589 (1917). — Klin. Wschr. **1933 I**, 574. — *Siegmund*, H.: Verh. dtsch. path. Ges. **20**, 260 (1925). — Zbl. Path. **44**, 314 (1928/29). — *Swift*: J. of exper. Med. **39**, 497 (1924). — *Thomsen*, O.: Z. Immun.forsch. Orig. **26**, 213 (1917). — *Weintraub*, W.: Berl. klin. Wschr. **1913 II**, 1381.

<sup>1</sup> Hierdurch werden neue Möglichkeiten für die Genese der Riesenzellen bei verschiedenen Erkrankungen, z. B. bei Tuberkulose, eröffnet. Die tuberkulöse Riesenzelle kann ebenso gut wie die *Aschoff*sche als ein Allergieprodukt angesehen werden, wo die allergische Riesenzelle ihr spezifisches Gepräge durch *Bac. Koch* erhält.

Bei anderen Erkrankungen, bei denen Riesenzellen in dem histologischen Bilde gefunden werden, kann sich ein ähnlicher Gedanke geltend machen.