

# Über die histologischen Veränderungen des Klappenendokards bei der Endokarditis.

Ein Beitrag zur Kenntnis der Histologie der Endokarditiden.

Von

Francisco Suarez-Lopez, Valladolid (Spanien).

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 12. Juli 1939.)

## 1. Einleitung und Fragestellung.

Seit langer Zeit haben die Pathologie des Endokards und hauptsächlich die entzündlichen Prozesse am Klappenapparat den Gegenstand zu sehr wichtigen Studien abgegeben. Ich erwähne von den weiter zurückliegenden Arbeiten nur die Namen von *Luschka*, *Verragut*, *Königer*, *Langer*, *Weber*, *Beitzke*, *Mönkeberg*, *Ziegler*, *Torrigiani*, *Tandler*, *Letulle*, *Ribbert* usw.

Die Rolle der *Bakterien* bei der Entstehung von Endokarditiden wurde gleichzeitig mit deren histologischem Studium durch die Färbung derselben im Schoße der Veränderungen geahnt. Dessenungeachtet konnte diese Rolle erst durch die experimentelle Erzeugung der Endokarditis bei den Laboratoriumstieren sichergestellt werden (*Wyssokowitsch*, *Beitzke*, *Ziegler*, *Mönkeberg*, *de Vecchi*, *Vanzetti*, *Veratti*, *Thomson*, *Thayer* usw.).

Die Rolle der *Toxine* und anderer bakterieller Stoffwechselprodukte bei dem Zustandekommen der Endokarditis wurde ebenfalls in Betracht gezogen (*de Vecchi*, *Baldassari*, *Vanzetti*, *Ziegler* u. a.).

Der Hinweis auf Bakterien und deren Toxine erscheint ungenügend. Es läßt sich nicht erklären, daß in manchen Fällen die Einlagerung der Keime (z. B. bei den septischen Endokardentzündungen) auf dem Endokard gefunden wird, während in anderen Fällen (z. B. bei den verrukösen Endokarditiden usw.) diese Keime vermißt werden. Auch läßt sich nicht aufklären das häufige Vorkommen der Endokarditiden bei gewissen Krankheiten und die Tatsache der sog. „*Endocarditis minima* oder *terminalis*“, welche am Ende gewisser lang dauernder, infektiöser oder auch nichtinfektiöser Prozesse auftritt. Auf diese Weise ist die Hauptrolle, die man den Keimen und deren Toxinen bei der Entstehung der Endokarditis bis vor etwa 15—20 Jahren zuschrieb, in den Hintergrund getreten.

Die Arbeiten *Rößles* (1914—1924), die von *Gerlach* und anderen Schülern des erwähnten Forschers über die histologischen Veränderungen der mit verschiedenen Antigenen behandelten Gewebe sowie auch über die morphologischen Erscheinungen der reaktiven Phänomene,

die man an denselben beobachtet (hyperergische Entzündung!), haben eine neue Ära auf dem pathologischen Gebiet eröffnet und zum Verständnis der umfangreichen, bis heute noch nicht vollständig erklärten Probleme beigetragen. Der Beweis des Vorhandenseins eines allergischen Zustandes der Gewebe und das vergleichende Studium der entzündlichen histologischen Reaktionen bei der normergischen und hyperergischen Entzündung, hat den verschiedenen Forschern als Grundlage zum Beginn einer neuen Etappe in der Erkenntnis der Histogenese und des Mechanismus der Entstehung der Endokarditis gedient, und den *Gewebszustand, auf welchem sich die Veränderung produziert*, in den Vordergrund gestellt und als Hauptfaktor betrachtet. Nach dieser Ansicht beginnt man den *örtlichen Faktor als Hauptgrund* zur Verständigung der vielen pathologischen Prozesse in Betracht zu ziehen neben den besonderen Faktoren, wie z. B. die Typhusaffektionen, die Tuberkulose, der Rheumatismus, die Nierenentzündungen usw. (Kusczinski, Pagel und Huebschmann, Klinge, Masugi, Sato, Löschke, Herzheimer usw.).

In diesen letzten Jahren (1930—1939) hat man sich hauptsächlich dem Studium des Mechanismus der Hervorrufung und des Anfangs der Veränderungen, die zum histologischen Bild der Endokarditiden führen, d. h. der formalen und kausalen Pathogenese zugewendet. Diese neuen Richtlinien kann man als Folge der erwähnten histologischen Kenntnisse über die Allergie und Hyperergie in der Pathologie betrachten; aber auch diese neuen Ansichten finden ihre Rechtfertigung in den neuen Arbeiten über die normale Histologie und Histophysiologie des Endokards. Wir erlauben uns im folgenden eine kurze Übersicht darüber zu geben.

Schon Tretjakoff (1927) bewies das Vorhandensein einer Substanz in der interstitiellen Schicht der Herzklappen von gallertiger Beschaffenheit. Diese „gallertige basophile Substanz“ von Tretjakoff ist kürzlich der Gegenstand von Studien in bezug auf ihre funktionelle Bedeutung geworden (Möllendorf, Benninghoff, Pfuhl usw.).

Diese Befunde beweisen das Vorhandensein von mesenchymatösen Elementen makrophagischer Art im subendothelialen Gewebe der Klappen, die ähnlich den Elementen des Reticuloendothelialgewebes sind. Die Beobachtungen von Pfuhl weisen außerdem auf die topographische Verteilung genannter Zellenelemente hin, welche nicht in diffuser Art im Endokard verteilt sind, sondern sich an gewissen Stellen anhäufen und lokalisieren.

Solche Makrophagenelemente würden mit der „gallertigen basophilen Substanz Tretjakoffs zusammen Reste des mesenchymalen Gewebes vertreten. Ihre Ansiedlung mit Vorliebe am Klappengerüst bildet eine Art *Kolonie oder Mesenchymreserve* am vorher erwähnten Ort, wo, wenn wir die funktionellen Eigenschaften dieser Zellen in Betracht ziehen, dieselben einen sehr bedeutsamen Faktor bei *Stoffwechselercheinungen* und als *Abwehr* des Klappengewebes ausmachen, welches, wie bekannt, keinen Gefäßapparat besitzt. Das Vorhandensein dieses Stoffwechselapparates hat die defensiven Reaktionen des Klappen-

gewebes zu sichern und bedeutet den Grund des Daseins der entzündlichen Erscheinungen in diesem Gewebe, wenn wir die Entzündung (*Röfle*) als *Funktion des Mesenchyms zur Reinigung des Organismus von irgendwelchen Fremdstoffen* auffassen.

Auch *Siegmund* (1933) hat in seinen Arbeiten über die Frühveränderungen bei der Endokarditis die Wichtigkeit der Veränderungen des *subendothelialen Endokardgewebes* als Hauptfaktor und deshalb als Ausgangspunkt in der Histogenese der endokarditischen Schädigungen sowohl an Tierexperimenten als auch in seinen Beobachtungen am Menschenmaterial in den Vordergrund gestellt.

Diese Veränderungen, hauptsächlich produktiver Natur, von den subendothelialen Histiozyten ausgehend, erreichen manchmal eine solche Höhe, daß sie unter dem Klappenendothel wahre mikroskopische Knötchen bilden, die aus lymphoiden und örtlichen Makrophagenelementen zusammengesetzt sind. Wenn an diesen Knötchen nekrotische Erscheinungen ihrer Zellen und Entartung nebst Abstoßung des Endothels, das sie bedeckt, auftreten, so kommt eine Fibrinauflagerung an diesen Stellen zustande, weshalb man diesen histopathologischen Komplex als die Frühveränderungen des endokarditischen Prozesses zu betrachten hat.

Die von *Siegmund* betonten Gesichtspunkte sind in ihren Hauptlinien von anderen bestätigt und aufrecht erhalten worden; *Hueck* z. B. in seiner „Morphologischen Pathologie“ (1937) vertritt ähnliche Anschauungen im Hinblick auf die Formalpathogenese der Endokardentzündungen. Die Untersuchung von *Lieber* (1933) über die Genese der rheumatischen Endokarditis haben die Ausbreitung histologischer Veränderungen von nodösem Charakter am ganzen Endokard bezeugt, wenn dieselben auch zahlreicher am Vorhofsendokard zu finden waren. Nach ihm sind solche Veränderungen unfähig, durch sich selbst die Bildung der warzenförmigen thrombotischen Ablagerungen, welche für die rheumatische Endokarditis typisch sind, entscheidend hervorzurufen nachdem sich diese Warzen nur am „*Schließungsrand*“ der Klappen zeigen, wenn auch die genannten Veränderungen *intensiver an dieser Stelle* als an den restlichen Teilen der Klappenoberfläche sind. Dadurch glaubt er, daß es andere Faktoren geben müsse, die die Produktion der warzenförmigen Thromben nur an bestimmten Stellen begünstigen. Auf alle Fälle betrachtet er nur die erwähnten knötchenförmigen Veränderungen des subendothelialen Gewebes als Hauptfaktor, während die Warzenbildungen ganz nebensächliche Erscheinungen sein würden.

*R. H. Jaffé* (1933) hebt in Fällen von schleichender Endokarditis in ganz besonderer Weise das morphologische Aussehen der Zellen hervor, die das eigentliche Wesen der Klappenveränderungen ausmachen, indem er auf die mehrkernigen Riesenzellen und die spindelförmigen Elemente, die senkrecht an den nekrotischen Herden angeordnet sind, hinweist. Was den Ursprung all dieser Zellen anbelangt, glaubt er nicht, daß dieselben von den histiozytären Elementen der subendothelialen Schichten des Klappenendokards abstammen, weil beim Menschen die subendotheliale Schicht sehr wenig entwickelt sei; vielmehr betrachtet er diese Zellen als gereizte Fibrocyten, die vom Kollagenstützgerüst der Klappe herkommen und beruft sich dabei auf das Ausbleiben von phagozytiertem Material in den weiter oben beschriebenen Elementen. Nach *Jaffé* wäre die morphologische Bereitschaft der Zellenelemente verschieden für die einzelnen Typen der Endokarditiden, und er bezeichnet die sog. Pallisadenbildung als typisch für die Endocarditis terminalis, während bei der schleichenden und auch bei der rheumatischen Endokarditis die Knötchenbildung das Unterscheidungsmerkmal darstellt; bei der

schleichenden Form findet man häufiger die mehrkernigen Riesenzellen um die Knötchenbildungen vor. Im übrigen wäre dann der einzige Unterschied zwischen den zwei letztgenannten Typen der Befund, daß sich bei der rheumatischen Form die genannten Knötchenbildungen organisieren, während sie bei der schleichenden Form nekrotisieren. Bei der Endocarditis lenta konnte *Istamanowa* (1928) die ungeheuerere Reaktion und Vermehrung des RES.-Systems am ganzen Organismus beobachten. Auch in Frankreich haben in den letzten Jahren diese neuen Richtungen der histopathologischen Studien der Endokarditis großes Interesse hervorgerufen, und viele französische Forscher haben sich infolgedessen mit dieser Angelegenheit beschäftigt. Unter anderen nennen wir die Untersuchungen von *Albot* und *Miget* (1934—1935), welche im allgemeinen die Gesichtspunkte *Siegmunds*, *Dietrichs* u. a. über dieses Problem bestätigen. Die von *Albot* und *Miget* erwähnten sog. „sekundären Prozesse“ (Thrombose, Nekrose, Organisation!) haben in ihren histologischen Beschreibungen zu den schon bekannten (siehe in *Henke-Lubarsch*) von *Königer* und *Ribbert* wenig hinzuzufügen.

Die experimentellen Arbeiten von *Dietrich* (1937) über die Erzeugung von polyposer Endokarditis bei den kleinen Laboratoriumstieren sind in dieser Hinsicht ebenfalls sehr bemerkenswert. Endlich möchten wir die Untersuchungen von *Albertini* und *Grumbach* (1937) über die experimentelle Streptokokkeninfektion beim Kaninchen erwähnen.

Es gibt eine durch die verschiedenen Zeitabschnitte der Forschungen über die Entzündungen des Endokards hindurch anscheinend unbestrittene Tatsache betreffend die Wichtigkeit des *mechanischen Faktors* bei der Bestimmung dieser Prozesse. Die Beobachtungen über Beschränkung der Warzenbildungen am sog. „Schließungsrand“ der Klappen wurde hierfür als beweisend angesehen. Ich glaube aber nicht, daß dieser mechanische Faktor nur auf eine rein mechanische Weise wirkt, indem er am „Schließungsrand“ wegen des traumatischen Geschehens einen „locus minoris“ resistentiae schafft, indem er an jenem Niveau die Wirkung und Einlagerung der Agentien, welche die Krankheit erzeugen, begünstigt. Eher glaube ich, daß sich die Rolle des erwähnten mechanischen Faktors auf die *Steigerung der Durchlässigkeit* des Endothels an dem Schließungsrand beschränkt: Das an und für sich schon durch die allergischen Phänomene in seiner Vitalität geschädigte Endothel des Endokards wird am „Schließungsrand“ der Herzklappen durch den beständigen Zusammenstoß der Klappensegel noch mehr leiden, und es wäre nicht zu verwundern, wenn sich an genannter Stelle „Kontinuitätslücken“ wegen der Zerstörung und Abstoßung einiger der genannten Endothelzellen bilden würden, wodurch der Kontakt der Antigene, Bakterien usw., die im Blute kreisen, mit den in den Zellen der subendothelialen Schicht gebildeten Antikörpern stärker sein würde; deshalb wären dann auch die hyperergischen Reaktionen (Fibrinoidentartung, Ödem, Thrombose usw.) an dem sog. Schließungsrand intensiver.

Diese Anschauung begründen wir auf den in der Literatur eingetragenen Erfahrungen über Reaktionen pathergischen Charakters, auf dem bekannten Phänomen von *Sanarelli-Schwarzmann* sowie auch auf den

Untersuchungen *Kneppers* (1935) bei Tieren, die mit verschiedenen Antigenen sensibilisiert wurden.

Wie wir aus allen diesen Erwägungen beobachten konnten, wird das Problem der Endokardentzündung sowohl in morphologischer wie auch in ursächlicher Hinsicht in fast vollkommener Weise aufgeklärt. Dessenungeachtet gibt es auf dem Gebiet der formalen und kausalen Pathogenese eine Reihe von Besonderheiten, die heutzutage noch nicht ganz erforscht erscheinen. Es ist besonders auf dem histologischen Gebiete der Endokardschädigungen notwendig, gewisse Färbemethoden anzuwenden, um die verschiedenen morphologischen Teilprozesse festzustellen, die mit den üblichen technischen Verfahren nicht in Erscheinung treten können. Wir haben strukturelle Details bezüglich der normalen und pathologischen Histologie des Klappenendokards, ferner andere über die Morphologie der Zellen der subendothelialen Schicht der Herzklappen usw. zur Darstellung gebracht und in der gegenwärtigen Arbeit veröffentlicht.

## 2. Material und Methodik.

Das Material, über das wir unsere Beobachtungen gemacht haben, setzt sich aus einer umfangreichen Menge endokarditischer Prozesse der Aorta- und Mitralklappen zusammen, von Leichen, die wir in der „pathologisch-anatomischen Abteilung“ der hiesigen medizinischen Fakultät während der Vorkriegszeit bis zum Ausbruch der Revolution in unserem Lande sezirt hatten.

Aus der Gesamtmenge unseres Materials haben wir zu unseren Studien nur die Fälle von *nichtulzerierender Endokarditis* ausgewählt; also handelt es sich dabei nur um Fälle von verrukösen Prozessen. Die Verteilung dieser Prozesse ist folgende: Endocarditis minima und terminalis, Endocarditis verrucosa simplex und auch die sog. Endocarditis rheumatica, Endocarditis recurrens mit großen Warzenbildungen und in verschiedenen Entwicklungsstadien, endlich solche Formen mit gut ausgewachsenen großen Warzenauflagerungen von lang dauerndem Verlauf der entzündlichen Erscheinungen. In gleicher Weise, bei der sog. Endocarditis simplex und minima, hatten wir zu den verschiedenen Graden entsprechendes Material sammeln können, d. h. von den ganz frühzeitigen Fällen mit halbmikroskopischen Warzen bis zu den vollkommen ausgewachsenen mit recht gut gebildeten thrombotischen „Verrucae“.

Wenn wir von der Endocarditis maligna (ulcerosa) abgesehen haben, geschah es nur, weil diese für den Zweck unserer Studien (welche sich nur auf das Vorhandensein und Verhalten des Gitterfasergerüsts usw. sowie auf die Beschaffenheit der Bindegewebszellen und deren Morphologie usw. beziehen) ganz ungeeignet sein würden, da die Strukturen, die uns interessieren, durch die früheintretenden Prozesse bei der E. ulcerosa ganz zerstört und hochgradig verändert erscheinen.

Die verwendeten Färbemethoden waren die üblichen, welche man

bei solchen Fällen anwendet (Hämatoxylin-Eosin, *van Gieson*, Fibrinfärbung nach *Weigert* usw.). Das Studium besonderer Strukturen, wie z. B. des Gitterfasergerüsts, und die genauere Morphologie der bindegewebigen Zellelemente, welche an den entzündlichen Endokardprozessen teilnehmen, könnte mit den genannten üblichen Methoden nicht in zweckmäßiger Weise durchgeführt werden, sondern man müßte andere Färbeverfahren von außergewöhnlicher Empfindlichkeit zu diesem Zwecke verwenden. Von den spezifischen Methoden zur Färbung der Retikulärgewebe (Gitterfasern!) hatten wir bereits an anderer Stelle gesprochen<sup>1</sup> und dort auf die Tatsache der Unzulänglichkeit der gewöhnlich angewandten Verfahren (*Bielschowski*, *Achucarro* usw.) hingewiesen, wenn man die ganz reine und knappe Gitterfaserstruktur besonders veränderter Organe färben will. Solche Lücken in der Färbetechnik ließen uns nach einem Färbeverfahren suchen, mit dessen Hilfe es möglich werden sollte, Gitterfasergerüste, die man vermuten konnte, vollkommen und dauerhaft zu färben. Die hauptsächlichlichen Vorteile dieses neuen von uns ausgedachten Verfahrens sind an anderer Stelle genau beschrieben worden (siehe Literaturverzeichnis); weshalb wir auf die entsprechende Monographie verweisen für diejenigen, die sich damit bekannt machen wollen.

Aus kleinen Stücken von Herzklappen, mit den entsprechenden Warzenauflagerungen, konnte man nur ausnahmsweise (z. B. in Fällen von Endocarditis recurrens, wo sich die thrombotische Warzenbildung oft wegen ihrer Organisation ziemlich fest an der Klappenoberfläche befindet) Gefrierschnitte gewinnen, welche, wie bekannt, am besten für den Gewinn schöner mikroskopischer Präparate präkollagener Fasern geeignet sind, ohne daß die genannten Warzenbildungen zerreißen oder zerbröckeln. Die Paraffineinbettung ist für den Erfolg von gut gelungenen Imprägnationen der Gitterfasern ungeeignet, weswegen wir in der Mehrzahl unserer Fälle die Gelatineeinbettung ausführen mußten, um auf diese Weise Gefrierschnitte gewinnen zu können. Durch die Gelatineeinbettung haben wir Schnitte von der ganzen Klappe mit der entsprechenden Verrukosität erhalten können; noch dazu verleiht die Gelatine den gewonnenen Schnitten die genügende Kohäsion, so daß sie während den verschiedenen Phasen unserer Imprägnationsmethode nicht zerfielen. Nun aber haben die Gelatineschnitte einen sehr ernsthaften Nachteil, und zwar den, daß sie während ihrer Dehydratation im Alkohol sich aufkräuseln und zusammenrunzeln, so daß das Gelingen brauchbarer Präparate ausgeschlossen ist. Aber auch die Verwendung der dehydratisierenden *Rio-Hortegaschen* Mischung (mit Alkohol, Kreosot und Ammoniak hergestellt), welche im allgemeinen so ausgezeichnete Erfolge zur Dehydratation der Gelatineschnitte bietet, ist für unsere Gelatineschnitte der Herzklappen ungeeignet.

<sup>1</sup> *Suarez-Lopez, F.*: Frankf. Z. Path. 47, 385 (1934).

Diese technischen Schwierigkeiten und das Bedürfnis, für unsere Studien nützliche und dauerhafte mikroskopische Präparate von unserem Material herzustellen, hat uns gezwungen folgendes Verfahren einzuschlagen: 1. Sobald die Gelatineschnitte einmal mittels unserer Imprägnationsmethode fertig gefärbt sind, werden sie direkt aus dem Wasser auf den Objektträger ganz sorgfältig ausgebreitet; nachher werden die Objektträger schief gehalten, um das Wasser von den Schnitten abtropfen zu lassen. 2. Wenn die Schnitte halb ausgetrocknet sind (aufpassen, daß die Schnitte nicht ganz ausgetrocknet werden, denn sonst würden dieselben ganz unbrauchbar für unseren Zweck werden!), trocknet man dann mit Fließpapier die Oberfläche des Objektträgers rings um die Schnitte herum ab; sofort wird ein Tropfen neutralen Glycerins auf das Präparat gesetzt und dieses mit einem Deckgläschen zugedeckt.

Um jedweden Verlust des Glycerins zu vermeiden, haben wir die Ränder des Deckgläschens bei jedem mikroskopischen Präparat mit Canadabalsam verkittet, indem man solche Ränder mit einer konzentrierten Chloroformlösung von Canadabalsam in wiederholter Weise fest pinselt. Das Chloroform verdunstet sofort, so daß das Deckgläschen vollkommen in solchem Harz verkittet bleibt, und so kann das Glycerin aus den Präparaten nicht austreten.

Auf diese Weise konnten wir haltbare mikroskopische Präparate (unsere gegenwärtigen Präparate wurden schon vor 4 Jahre hergestellt!) von einer genügenden Durchsichtigkeit gewinnen, so daß man sie mit der Ölimmersion mikroskopieren kann.

Die genauere Morphologie der Zelleiber, die in dem Klappengewebe liegen, konnten wir vermittels der zur Protoplasmenfärbung von *Rio-Hortega* speziell erdachten Methode darstellen. Die Anwendung dieser Methode ist wie folgt:

1. Die erhaltenen Gefrierschnitte aus unserem Material, das wir nur kurze Zeit in einer 10%igen Formalinlösung fixiert hatten (das Material darf höchstens 15 Tage in Formalin verweilen!) müssen mehrere Male in Aqua dest. gewaschen werden, um jede Spur von Formalin zu entziehen. Das Vorhandensein der warzenförmigen Auflagerungen bei unserem Material macht das Gelingen von Gefrierschnitten sehr schwierig, ohne daß diese verrukösen Bildungen zerstückelt oder zertrümmert werden.

Aus diesem Grund haben wir uns der Paraffineinbettung bedient, in Fällen, in welchen Gefrierschnitte nicht zu erreichen waren. Die Paraffinschnitte wurden dann entparaffiniert, indem man sie in ein Uhrglas mit Xylol hineinlegt; dann bringt man sie in Alkohol 90°, Alkohol 60° und zuletzt in Aqua dest. (man vermeidet die Schnitte gleich auf der Oberfläche des Wassers liegen zu lassen, sondern man hält sie mit den Glasstäbchen tief ins Wasser hinein, sonst würden die Schnitte vielleicht durch die Oberflächenspannung zerrissen oder zertrümmert werden!). Von hier aus werden diese entparaffinierte Schnitte genau wie einzelne Gefrierschnitte behandelt. Die Gelatineeinbettung gibt sehr schlechte Resultate, wenn man die Protoplasmafärbung der Zellen wünscht, deshalb haben wir sie nicht verwendet.

2. Man bringt die Schnitte dann, einen nach dem anderen, in die Silbercarbonatlösung von Rio-Hortega und läßt sie dort 5 Min. bei Zimmertemperatur.
3. Übertragen der Schnitte, einen nach dem anderen, in ein Uhrglas mit Alkohol 70° (nur einige Sekunden!).
4. Reduktion in Formalin 10%.
5. Wasserabspülung, Dehydratation und Canadabalsam.

Mit solchen Verfahren haben wir wunderschöne Präparate gewonnen, in welchen man sogar die zartesten Protoplasmaausläufer der Zellen des Klappengewebes verfolgen konnte.

### 3. Ergebnisse.

Im folgenden möchten wir auf eine methodische und geordnete Weise die ganze Serie der Befunde darstellen. In diesem Sinne werden wir mit unseren Auslegungen beginnen, indem wir von dem normalen Grenzgebiet zum pathologischen übergehen, um dann in diesem vom Frühstadium aus zu den verschiedenen weiteren Stadien bis zum Schluß- oder Reparationsstadium zu kommen. Auf diese Weise werden unsere mannigfaltigen Beobachtungen einen engeren Zusammenhang in Übereinstimmung mit dem naturgetreuen Lauf des entzündlichen Prozesses am Herzklappenapparat bieten.

Am normalen Klappenendokard, sowie an den unversehrten Abschnitten der Klappen, welche der „Endocarditis minima“ anheimgefallen sind, glauben wir zum ersten Male das Vorhandensein eines zarten Gitterfasengerüsts unmittelbar unter dem Klappenendothel nachweisen zu können. Bis jetzt ist keine solche Struktur beschrieben worden; in den verschiedenen Handbüchern und wissenschaftlichen Veröffentlichungen über die feine Histologie des normalen Klappenendokards wurde bis jetzt keine Erwähnung von einem vollständig entwickelten Gitterfasengerüst gemacht. Nur *Benninghoff*<sup>1</sup> bezieht sich vorübergehend (in seinen Darstellungen über die subendotheliale Schicht des Herzklappenapparates) auf das Vorhandensein spärlicher Fibrillen, die sich durch die *Mallorysche* Methode in einen bläulichen Ton färben, was in Klammern und mit einem Fragezeichen als „Gitterfasern“ bezeichnet ist. Die Tatsache, daß die Anwesenheit einer solchen Gitterfasernstruktur nicht schon früher dargelegt wurde, kann man vielleicht der Unzulänglichkeit der angewandten Methoden zuschreiben, was uns aber nicht zu wundern braucht, wenn wir in Betracht ziehen, daß man bei Paraffinschnitten (die am häufigsten angewendet wurden) zur Erhaltung einer vollständigen Imprägnation der Präkollagenfasern mit Schwierigkeiten zu kämpfen hat, besonders wenn diese sehr fein und spärlich sind oder wenn die Zustände des zu untersuchenden Organs uns ihre Darstellung außerordentlich erschweren. Auch die Imprägnationsverfahren zur Färbung des retikulären Gewebes auf Silberkolloidal-

<sup>1</sup> *Benninghoff*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, 1930.



basis, die bis jetzt mit großer Zuverlässigkeit und Empfindlichkeit angewandt wurden (Methoden von *Bielschowski*, *Achucarro*, *Rio-Hortega*, *Papp* usw.) erweisen sich als ungenügend, sobald es sich um die tadellose Darstellung des Gitterfasergerüsts einiger Organe handelt, welche pathologisch verändert sind.

Aus dem vorher Gesagten ist anzunehmen, daß alle diese technischen Einzelheiten unter sich zur Unvollständigkeit der Befunde bezüglich des Gitterfasergerüsts beigetragen haben.

Mittels unseres Doppelimprägnationsverfahrens, das wir bei Schnitten des Herzklappengewebes nach den im Kapitel 2 beschriebenen technischen Angaben verwendet haben, ist es uns gelungen, das fragliche Gitterfasergerüst nachzuweisen. Es handelt sich um eine richtige Schicht,

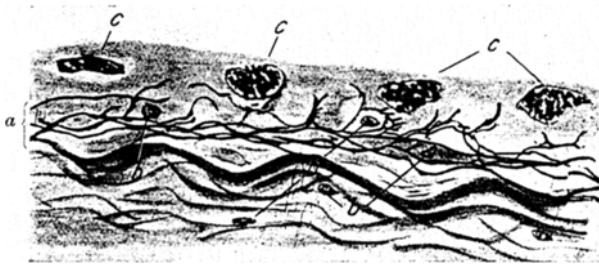


Abb. 1. Längsschnitt aus einem Klappenegel der Mitrals. Ölimin. (Zeichnung). Man bemerkt die Gitterfaserschicht. *a* und *b* Kerne der Bindegewebszellen, *c* Kerne vom Endothelbelag der Klappe.

die sich im Bereiche des subendothelialen, amorphen Teiles befindet, wo die Gitterfasern ein dichtes, im Sinne der Klappengestalt ein längliches Netz bilden. Aus den durch die Silberlösung schwarz gefärbten, das erwähnte subendotheliale Netz bildenden Fasern gehen feine geschlängelte Verzweigungen aus, welche die Endothelzellen, die die Klappen bekleiden, umgeben und sich zwischen die Zellen hindrängen (Abb. 1). Aus dem unteren tiefen Teil der Gitterfaserschicht gehen auch Verästelungen der Fibrillen aus, die sich allmählich in die darunter gelegenen kollagenen Fasern fortsetzen, um sich schließlich unter den letzteren zu verlieren. In den Zwischenräumen der Kreuzungen und der Verästelungen der Gitterfasern erscheinen in ihren oberen Teilen einige rundliche oder leicht eingekerbte Zellkerne, welche ihrem Aussehen nach zu den mesenchymalen Bindegewebelementen dieses subendothelialen Teiles der Klappen zu gehören scheinen. An der Kammerseite der Zipfelklappen (oder an der arteriellen Seite der Taschenklappen) ist das erwähnte Gitterfasergerüst sehr zart und weniger ausgebildet als an der Vorhofseite der Zipfelklappen oder an der Kammerseite der Taschenklappen. Diese Gitterfaserschicht setzt sich ohne Unterbrechung von einer Klappenseite auf die andere fort. Ebenso finden wir sie an den

Sehnenfäden der Zipfelklappen, wo das Gitterfasergestüt unter dem Endothel eine sehr zarte Schicht bildet, die sowohl bei Längs- als auch bei Querschnitten als eine feine, schwarze Linie erscheint, die sich von der roten Farbe, die die kollagenen Bündel der Klappenschne aufweist, sichtlich abhebt.

Der Nachweis der neuen strukturellen Befunde, die wir soeben beschrieben haben, führt uns neuerdings die Dienste vor Augen, welche die pathologische Anatomie, der Histologie im allgemeinen, und im

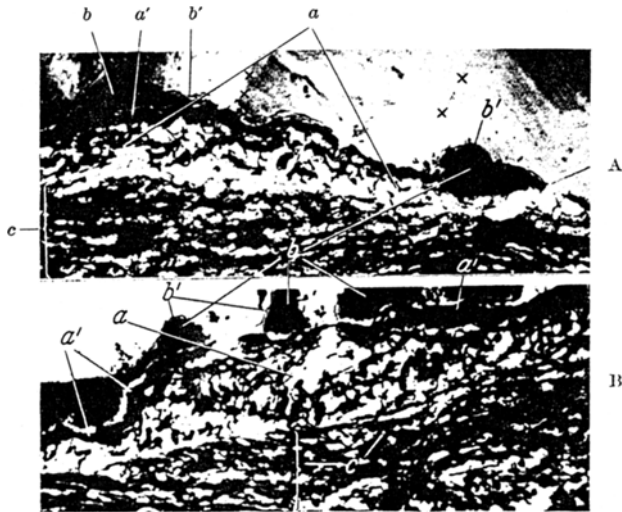


Abb. 2 A und B. Endokarditis, minimal an der Mitrals (ganz frisches Stadium). Mittlere Vergrößerung. Es ist zu bemerken die ausgesprochene Veränderung der Gitterfaserschicht (Hypertrophie und Vernichtung des Gittergerüsts). *a* subendotheliales Gitterfasergestüt (bei *a'* sieht man die ungeheure Verdickung der Gitterfasern unter den Warzen), *b* thrombotische Warzen (bei *b'* sieht man die Überziehung der Warzen mit feinen Fäserchen). *c* Kollagenfasern. *x x* sind Spalten in der Gelatine.

gegenwärtigen Falle der Histologie des Klappenendokards geleistet hat; andererseits ist nicht zu vergessen, daß die Kenntnisse seiner Struktur zum größten Teil den Patholog-Anatomen (*Königer, Mönckeberg, Ribbert, Beitzke, Verragut* usw.) zu verdanken ist.

A. — Bei der ganz frisch entstandenen „Endocarditis simplex“, wo die Warzenbildungen nur die Größe des Kopfes einer gewöhnlichen Stecknadel erreicht haben, sowie auch bei der Endocarditis terminalis, konnten wir durch Anwendung der im vorhergehenden erwähnten technischen Hilfsmittel das Verhalten der verschiedenen Bestandteile der Warzenbildungen studieren. Das subendotheliale Bindegewebsgerüst (Abb. 2) erscheint an dieser Stelle in seiner Dicke sehr vergrößert und die Fäserchen, die dasselbe bilden, treten sowohl bedeutend vermehrt als auch verdickt auf. Diese Verdickung und das grobe, plumpe Aussehen der

Gitterfasern beurteilen wir als Folge eines kolloidalen Quellungsprozesses, der durch physikalisch-chemische Faktoren verursacht wird, die auch zur Herbeiführung des Ödems in dem entzündlichen Gebiet im allgemeinen beigetragen haben. An diesen plumpen Fasern läßt sich mittels starker Vergrößerung beobachten wie sich feine Fäserchen loslösen (ebenfalls mit der Silberlösung in Schwarz gefärbt), die sich in die Zwischenräume des Gerüsts der verdickten Fasern weiterverästeln. In den Spalten oder Lücken des Gerüsts, welche durch die reichliche Quantität der Gitterfasern gebildet sind, kann man rundliche oder mehr irreguläre Zellkerne beobachten, die ohne Zweifel den vielen Zellen an der Stelle, wo sich der entzündliche Prozeß abspielt, zuzuschreiben sind. An den ganz oberflächlichen Gebieten und unmittelbar unter den warzenförmigen Auflagerungen erscheint das Gitterfasergerüst sehr verdickt und zieht sich als grobe Linie (Abb. 2, a) parallel mit der Ansatzstelle der Warze hin, indem sich diese mit jener Linie in intimer Berührung befindet. Es ist uns nicht gelungen, bei diesem Stadium der endokarditischen Prozesse bei unseren mikroskopischen Präparaten (auch nicht bei Verwendung der stärksten Vergrößerungen) ein Eindringen von retikulären Fibrillen in die Thrombuswarze zu bemerken. Aber was man zu sehen pflegt, wenn auch selten, ist die Bildung geringer kammförmiger Erhebungen, die sich etwas in die Basis der verrukösen Thrombenauflagerungen vorwölben. Den Gegensatz zum Gesagten bildet eine Tatsache, die von uns an verschiedenen histologischen Präparaten bei ganz frischem Stadium der „Endocarditis simplex“ wahrgenommen wurde: Es handelt sich um das Gitterfasergerüst, welches eine auffallende Neigung zeigt, die auf den Herzklappen liegenden Warzenauflagerungen zu umhüllen. Je nach der Größe der Warzen ist diese Erscheinung etwas verschieden. Wenn die Warze nicht größer als ein gewöhnlicher Stecknadelkopf ist, dann bemerkt man wie an der Grenze der Ansatzstelle der Warze und der freien Oberfläche der Klappe sich von dem subendothelalem Gittergerüst (das Deckendothel fehlt ja an dieser Stelle!) feine Fäserchen loslösen, die mit der Silberlösung schwarz gefärbt sind und die Warzenoberfläche in ihrem ganzen Bereich umranden und umhüllen, um an der anderen Berührungsstelle zwischen Warze und Klappe sich in das erwähnte subendotheliale Gerüst wieder fortzusetzen (Abb. 2, b').

Bei größeren Warzenbildungen ist die Gitterfasernumhüllung der Warzen weder vollständig, noch ununterbrochen, sondern sie beschränkt sich nur auf kurze Oberflächenstrecken der Warze in der unmittelbaren Nähe der freien Klappenoberfläche.

Diese soeben beschriebenen Auseinandersetzungen sind insofern bemerkenswert, als sie die Einverleibung der Warzenauflagerung schon am Anfang ihrer Bildung an der Klappenoberfläche zeigen, um später die Aufsaugung und Organisation durchzumachen. Dadurch erklärt sich auch die Tatsache der festen Verklebung der Warzen mit der Klappen-

oberfläche, und der Widerstand gegen die Ablösung durch die natürlichen Kräfte (Blutkreislauf, Zusammendrückung bei Klappenschluß usw.). Diese so feste Verklebung der Warzen dürfte hauptsächlich durch das eigenartige Verhalten des Gitterfasergerüsts bedingt sein, während umgekehrt die Fibrinfäden, die wie *Ribbert* annimmt, von der Warze aus tief in das Klappengewebe hineindrängen, eine sekundäre Rolle spielen würden. Ich konnte mich von dem Vorhandensein solcher Fibrinbälchen, die in den Schoß der Klappen eindringen, nicht überzeugen, nachdem ich bei den zahlreichen Präparaten mit der *Weigertschen* Fibrinfärbungsmethode niemals solche Bildungen, im Gegensatz zu *Ribbert*, beobachten konnte. Schließlich befindet sich das erwähnte Verhalten des Gitterfasergerüsts, welches die Warzenbildung an seiner Oberfläche bekleidet, in vollständiger Übereinstimmung mit den Beobachtungen von *Siegmund*, *Albot* und *Migel*, *Albertini* und *Grumbach*, welche bestätigen konnten, daß das Endothel der Klappe eine Neigung zur Umhüllung der Warze zeigt und sie auf diese Weise von der Berührung mit dem Blutkreislaufe isoliert, denn wie von *Albertini* nach seinen Erfahrungen bei Tieren berichtet, geschieht das schon 3 Tage nach Beginn des endokarditischen Prozesses.

Aus all unseren Beobachtungen geht hervor, daß das Gitterfasergerüst, welches sich unter dem Endothel der Klappe ausbreitet, bei entzündlichen Zuständen der Klappen einen richtigen hyperplastischen Prozeß durchmacht, d. h. es handelt sich um eine tatsächliche *Fibrillen-neubildung* in solchen entzündeten Gegenden, die sich durch einen größeren Umfang des genannten Gerüsts, sowie auch durch eine Verdickung seiner Fasern anzeigt. Wir können also die Ansicht von *Heringa* und in letzter Zeit von *Roulet* (1937) nicht teilen, nach welcher es sich bei entzündlichen Prozessen im allgemeinen nur um eine *scheinbare Neubildung* genannter Gitterfasern handeln würde, und zwar in folgender Weise: durch das zellige und plasmatische Infiltrat der Kollagenfasern würde eine Ausfaserung derselben zustande kommen, wodurch sich die so entstandenen feinen Fibrillen mit der Silberlösung (infolge ihrer Zartheit mit einer größeren Argentophylie begabt), tiefschwarz färben lassen (im Gegensatz zu den kollagenen Fasern, welche infolge ihrer Dicke weniger argentophil sind und dadurch nur einen rötlichen Ton annehmen. Anzunehmen wäre in diesem Falle, daß der Färbungsunterschied dieser Fibrillen gegenüber den kollagenen Fasern von keinem spezifischen, sondern von einem rein physikalischen Charakter wäre (Dicke der Fasern!).

In unseren Fällen dagegen handelt es sich um eine wahre Gitterfaserneubildung, nachdem an den von uns vorher erwähnten Stellen gewöhnlich keine kollagenen Fasern vorhanden sind. Außerdem sind die erwähnten Gitterfasern auch dicker als in normalen Fällen, und schließlich steifen wir uns noch auf die Tatsache der Umhüllung der

Warzenbildungen durch feinere Gitterfasern, die von der subendothelialen Schicht ausgehen, was nicht in Übereinstimmung mit der These von *Roulet* ist. Dessenungeachtet wollen wir nicht leugnen, daß bei manchen pathologischen Zuständen sich Gitterfaserneubildungen im Sinne von *Heringa* und *Roulet* finden, und schließlich könnte eine solche Ansicht auch bei unseren eigenen Fällen teilweise anerkannt werden, wenn wir annehmen, daß beide Anschauungen einander nicht ausschließen und sowohl einzeln als auch zusammen bestehen können.

Das Studium über das Verhalten der *Zellen* in frischen Stadien der Endokarditis, bietet uns auch interessante Einzelheiten. Die mit Hilfe der Imprägnationstechnik zur Protoplasmafärbung (nach *Rio-Hortega*) gewonnenen Präparate lassen uns eine deutliche Vermehrung der Zellen von makrophagischer Art erkennen, sowohl in den subverrukösen, entzündlichen Herden wie auch in denen, die keine Warzenauflagerungen aufweisen. Die Verteilung dieser Zellen ist sehr ungleichmäßig, sie zeigen sich an verschiedenen Stellen der entzündeten Bezirke zusammengegruppert, während sie sich in den ödematösen Gegenden im allgemeinen selten vorfinden, um dann an deren Peripherie zahlreicher zu erscheinen. Es kommen aber auch Fälle vor, bei denen das Ödem des entzündeten subendothelialen Teiles sehr intensiv ist, und wo man nicht selten eine ringförmige Anordnung der Zellen um die ödematösen Stellen beobachten kann. Im allgemeinen beobachtet man eine Konzentration genannter Bindegewebs Elemente in der unmittelbaren Gegend des Warzenthrombus (Abb. 3) ohne dabei eine Invasion der erwähnten Elemente in die Warze wahrzunehmen. Die Orientierung der Zellen ist sehr verschieden, und häufig erscheinen sie länglich in der Richtung zur Oberfläche der Klappe, aber in den tieferen Schichten (besonders wenn die Ödemerscheinungen eine gewisse Höhe erreichen) kann man die mannigfachste Anordnung ihrer Protoplasmen bestätigen. In manchen Fällen von akuten endokarditischen Ausbrüchen bei (infolge früherer entzündlicher Prozesse) schon verdickten Klappen haben wir die sog. „Pallisadenbildung“ solcher Zellen beobachtet, die senkrecht zur Klappenoberfläche orientiert sind, genau wie es von den Verfassern als charakteristisch für die „Endocarditis verrucosa simplex“ beschrieben wurde. Nun sind wir der Ansicht, daß eine so eigentümliche Anordnung der Zellen vielleicht infolge der Richtung der Fasern des Bindegewebsgerüsts, die dieselbe Orientierung wie die Zellen einnehmen, dadurch bedingt sein könnte, daß sich die Zelleiber der vorherrschenden Richtung der festeren Faktoren (Fasern!) anpassen (Stereotropismus nach *Harrison*).

Wir können behaupten, daß die Morphologie dieser Zellen in Hinsicht auf das Verhalten des Bindegewebsgerüsts, eine gründliche Veränderung erfährt. Sie neigen im allgemeinen zu einer Verästelung und zu einer dendritenförmigen Bildung ihrer Protoplasmen, obwohl sie die verschiedensten Gestaltungen einnehmen können (ein Merkmal, das den

Makrophagen eigen ist). Aber bei akuten Stadien der Endokarditiden, wo das Subendothelialgewebe durch die Entzündung sehr geschwollen und aufgelockert ist (Abb. 3), wird die verästelte und dendritische Beschaffenheit der Zellen gestört; ihre Protoplasma-Ausläufer bilden sich zurück oder verschwinden, indem dieselben dicker und kürzer werden oder sich sogar losreißen (Klasmotodendrose!), um im Schoß des entzündeten Herdes frei zu liegen, wodurch der Zelleib ein mehr

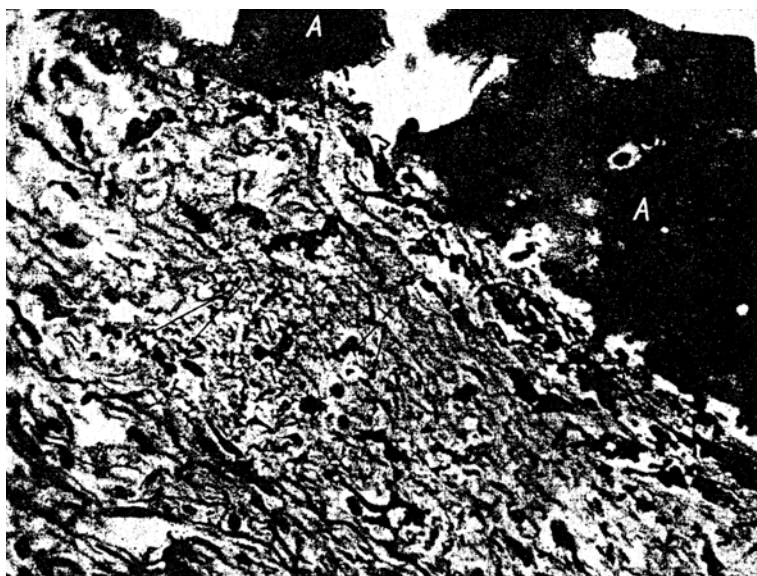


Abb. 3. Endocarditis verrucosa simplex (frisches Stadium). Starke Vergrößerung. A Thrombus (Warze). Es ist das starke Ödem der Subendothelialschicht zu sehen, sowie die Verteilung und Morphologie der Zellen (bei  $\times$  Trümmer der protoplasmischen Ausläufer der Zellen).

abgerundetes Aussehen annimmt. In den subchronischen und rekurrierenden Stadien, in denen die Verdichtung und Hyperplasie des Bindegewebsgerüsts als Ergebnis der Reparations- und Organisationserscheinungen charakteristisch sind, werden dagegen die mit langen Ausläufern verästelten Gestaltungen der Zellen im höchsten Grade, wie wir später sehen werden, übertrieben (Abb. 5 und 6).

Schließlich wollen wir noch einige Hinweisungen bezüglich des Aufbaues der Warzenbildungen geben, die den Klappenentzündungen ihren typischen Stempel aufdrücken. In den verschiedenen Beschreibungen über die pathologische Histologie der nichtfulcerierenden Endokarditiden gibt man im allgemeinen mit wenig Genauigkeit Angaben über die strukturelle Zusammensetzung solcher Warzenauflagerungen, indem man sie als Folge einer Ablagerung und Zusammenklebung von Eiweißstoffen des Blutes, Blutplättchen, Fibrin und Leukocyten, alles unter

sich zu einem Ganzen gemischt, bezeichnet und bemerkt, daß sich noch rote Blutkörperchen in größerer oder geringerer Zahl beimischen. In späteren Studien über diese Angelegenheit (*Albot und Miget*, 1935) kann man ebenfalls wenig Neues darüber erfahren; ausgenommen ist eine gewisse Umgestaltung des Fibrins, welches an der Bildung der Warzen teilnimmt, und zwar in bündelartigen Formen (das ist die von diesen Autoren sogenannte „Kollagenumwandlung des Fibrins“). In letzterer Zeit betont *Hueck* (1937), daß die Bildung und Entstehungsart genannter Warzen, denen der „geschichteten Thromben“ in den Venen ähnlich sein dürfte. Wir haben die Architektur genannter Warzenbildungen in ihrem am meisten geeigneten Moment, d. h. in ihrem Frühstadium bei der „Endocarditis terminalis“ bearbeitet, also zu einer Zeit als diese Bildungen ganz frisch waren und noch keine Veränderung und Umwandlung erlitten hatten, wie das im späteren Verlauf des entzündlichen Prozesses der Fall wird. Von dem soeben erläuterten Material haben wir Serienschnitte gemacht, die wir den Fibrinfärbungsmethoden unterzogen, wobei wir folgende Beobachtungen machen konnten:

Die Morphologie dieser Thrombusbildungen ist der von *Aschoff* beschriebenen Morphologie der spontanen Thromben der Schenkelvene<sup>1</sup> in ihren herzwärts gerichteten Abschnitten (Kopf- und Halsteil des Thrombus) ähnlich; die verschiedenen anatomischen Verhältnisse an der Höhe des Klappenendokards gegenüber denen der Schenkelvene müssen jedoch auch einen Einfluß auf bestimmte morphologische Eigentümlichkeiten solcher Warzenauflagerungen haben. Das Skelet oder Hauptgerüst dieser Warzen ist aus einem Balkensystem gebildet, deren Balken zur Klappenoberfläche in mehr oder weniger senkrechter Richtung orientiert sind (Abb. 4, a). Die Struktur dieser Balken hat ein feinkörniges Aussehen, wobei man manchmal eine geschichtete Beschaffenheit beobachtet, welche wahrscheinlich aus Eiweiß des Blutplasmas und Blutplättchen gebildet wird, denn man kann in dem Substrat der Balken weder eine Zellen- noch eine fadenförmige Struktur wahrnehmen. Die Verbindung dieser Balken unter sich durch sekundäre Bälkchen umgrenzt eine Serie von Straßen oder Tunnels (Abb. 4, b), die sich in den verschiedensten Richtungen ausbreiten und an der Warzenoberfläche frei und ungehindert ausmünden müssen, da Bestandteile des kreisenden Blutes (Leukocyten, Erythrocyten) in genannten Straßen enthalten sind. Die Wände, welche diese Räume begrenzen, zeigen zuweilen angeklebte Leukocyten und die *Weigertsche* Fibrinfärbungsmethode färbt das aus Fibrinfäden gebildete Gespinnst, welches den Wänden anhaftet. An einigen Stellen dieser Strecken, welche die Warzen durchziehen (Abb. 4, c) beobachtet man, wie die Fibrinnetze ein feines Gitter bilden, das sich in der ganzen Länge dieser Tunnels ausdehnt und wobei sich in den Maschen Erythrocyten und vereinzelte Leukocyten befinden. Schließlich kann man noch bemerken, daß sich einige jener Tunnels, mit Fibrinfäden besetzt, in feste Züge umgewandelt haben, die sich von dem übrigen Warzensubstrat deutlich abheben, weil sie bei der Fibrinfärbung einen tieferen violetten Ton annehmen (Abb. 4, d), wo man manchmal Reste von Fibrinfäden ahnt und wo die veränderten Erythrocyten beitragen, um diesen Kontrast noch augenfälliger zu machen.

Aus dem Vorhergesagten geht hervor, daß der Thrombus, welcher die Warze bildet, eine schwammige Architektur zeigt, in welcher die

<sup>1</sup> Vorträge über Pathologie, 1925.

Schwammbälkchen aus Blutplättchen und amorphem Eiweiß gebildet sein würden, und nur in den Zwischenräumen findet der Niederschlag des Fibrins statt, sobald der Blutkreislauf innerhalb dieser Tunnels zum Stillstand kommt, wodurch die roten Blutkörperchen eingeschlossen werden. Auf diese Weise entsteht dann in den bewußten Tunnels eine rote Thrombusbildung in ähnlicher Weise, wie sich das an dem Schwanzteil eines spontanen Thrombus in der Schenkelvene abspielt.



Abb. 4. Endocarditis verrucosa der Mitralis (Ölmm.). „Die Architektur der Warze“. Man merkt die Balkensysteme (*a*) und die Straßen, die sie umgrenzen (*b*), sowie die Fibrinniederschläge (*c*). *E* Erythrocyten, *d* halb mit Fibrinmaterial verstopfte Straßen. *K* Klappengewebe.

Nun aber, wenn wir die kleine Anzahl erwähnter Straßen oder Tunnels gegenüber den zahlreichen Balkenbildungen in Rechnung ziehen, ergibt sich, daß der rote Bestandteil (Erythrocyten) bei dem Bau der endokarditischen Warzen bedeutungslos wird. Nur durch den Lauf der Zeit (größere Eindichtung und festeres Aussehen des Thrombus usw.) und durch die Einwirkung der Tätigkeit von Seite des Klappengewebes auf die Warzen (Einverleibung des Thrombus, Organisation usw.) wird die Architektur solcher Warzen stark verändert und erscheinen diese nachher als feste, fein gekörnte Massen, in welchen man Spuren von Hämoglobinmaterial, eingewanderte Zellen von makrophagischem Charakter usw. vorfindet.

B. — Bei subchronischem oder schleichenden Stadien der Endokarditis, wo die Warzenauflagerungen von ziemlicher Größe (wie z. B. der Kopf



einer kleinen Stecknadel) sind, spielen sich die aktiven Phänomene der Aufsaugung und Organisation in einem relativ langen Zeitraum ab; und auch bei der sog. „Endocarditis recurrens“ zeigen die vorgefundenen histologischen Veränderungen eine andere Physiognomie als die unter dem Abschnitte A. besprochenen.

Die unter der Thrombuswarze liegenden Zellen zeigen eine sehr eigenartige Morphologie, die zu der auch sonderbaren strukturellen Beschaffenheit des Bindegewebsgerüsts dieser Gegenden im Verhältnis

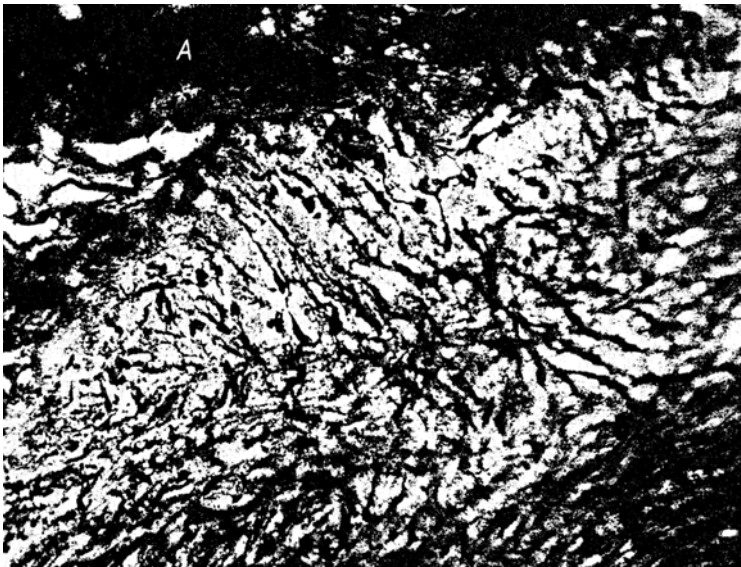


Abb. 5. Endocarditis recurrens der Aortenklappen. Starke Vergrößerung. Man sieht die besondere Morphologie der Bindegewebszellen sowie ihre Orientierung. „A“ Warzenauflagerung.

steht. Tatsächlich veranschaulicht uns die Anwendung der speziellen Technik für Protoplasmafärbung die Zellenelemente dieser entzündeten Gegenden, indem erstere längliche und hagere Formen die sog. Stäbchenformen (Abb. 5) annehmen und von deren Protoplasmaenden feine und zarte Verzweigungen ausgehen. Der Zellkern, welcher ebenfalls eine längliche Form annimmt, kann im Zentrum der Stäbchengestalt liegen oder sich auch etwas nach deren Enden verschieben (Abb. 5). Die vorherrschende Orientierung dieser Zellen kann aber sehr mannigfach sein, indem dieselben im allgemeinen die Richtung der Bindegewebsfasern einschlagen. Da nun diese letztgenannten an den entzündeten Stellen eine mehr oder weniger senkrechte Richtung zum Warzenansatz einnehmen (als Folge des Organisationsprozesses!) erklärt sich, warum die Zellen ebenfalls die perpendikuläre Richtung zur Klappenoberfläche

einschlagen. Die längliche Form dieser Zellen, wie ihre eigentümliche Orientierung, ist einzig und allein die Folge der Größe und der Anordnung der Zwischenräume, worin sich die Zellen befinden. Da nun diese Räume sehr eng sind und sich nur auf die Spalten zwischen den zahlreichen neugebildeten Kollagenbündeln beschränken, erklärt es sich, weshalb die betreffenden Zellen durch Anpassung an die neuen Strukturverhältnisse die erwähnte spezielle Morphologie zeigen. Dieses Geschehen ließe sich gewissermaßen mit dem Beispiel der Mikroglia des Nervensystems

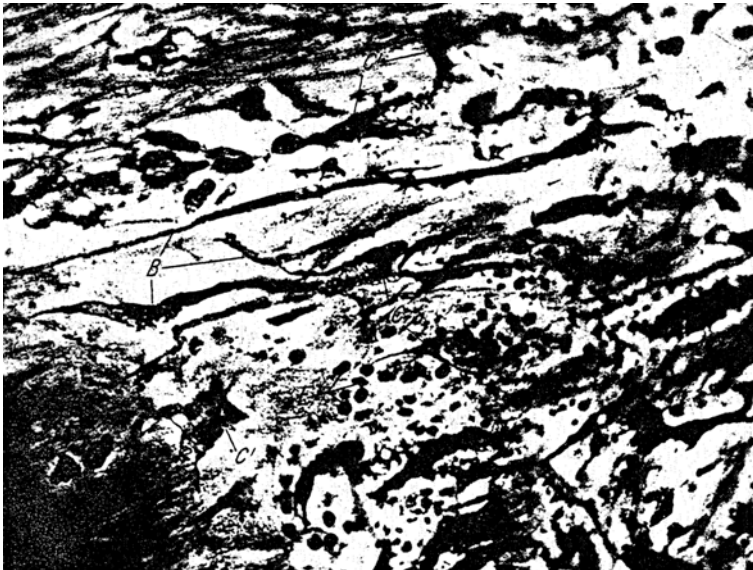


Abb. 6. Subchronische Endokarditis der Aorta mit großen Warzen. Starke Vergrößerung. Verschiedene Zelltypen von der subendothelialen Schicht. *B* Stäbchenzellen. *C* und *C'* sternförmige und Amöboidtypen. *E* Erythrocyten.

vergleichen, deren Form (bald länglich, bald verästelt) das Resultat der eigenartigen Architektur der Nervensubstanz (Nervenfaser, verästelte Nervenzellen!) ist.

Andere Male zeigen die soeben erwähnten Zellen eine mehr verästelte Gestalt und besitzen eine größere Menge Protoplasma um den Nucleus usw.; alles dies hängt von dem architekturellen Zustand der Gegend ab, in der sich diese Zellen befinden (mehr oder weniger reichlich kollagene Fasern, mehr oder weniger starke Auflockerung der Gegend durch das entzündliche Ödem usw.), so wie es an der Abb. 6 bewiesen wird. In dieser Abbildung kann man außerdem noch ganz auffallende Gestalten der genannten Zellelemente (wie z. B. die mit den Buchstaben *B* und *C* bezeichneten) betrachten, wo ihre Zelleiber sowie auch die Stäbchenform, die sie annehmen, eine ungeheure Länge erreichen.

Übrigens wird der Makrophagencharakter aller dieser erwähnten Zellen tatsächlich durch die große Beweglichkeit ihrer Protoplasmen und durch das reichliche Vorhandensein von Vakuolen in denselben, sowie auch durch den Befund von fadenähnlichen Ausläufern (sog. Filipodien!) ganz offen dargelegt. Selten ist es auch nicht, kleine Brocken phagocytierten Materials innerhalb des Protoplasmas solcher Zellen zu finden (Abb. 6, c c).

In einigen Fällen von Endocarditis recurrens konnten wir in den tieferen Schichten des Klappengewebes (wo das sog. Kollagenskelet



Abb. 7. Endocarditis recurrens der Aortenklappen. Starke Vergrößerung. Besondere verästelte Zellen in den tieferen Schichten (Klappenskelet!) der Klappe. F Fibrocyten.

der Klappe liegt) das Vorhandensein besonderer Zellen mit etwas eingekerbten oder ovoidalen Kernen, deren Protoplasman mehrere lange und dünne Ausläufer zeigen, beobachten (Abb. 7). Ein solches morphologisches Bild dieser Zellen erinnert mit ziemlicher Genauigkeit an dasjenige der Zellen, die in den Bezirken unter den thrombotischen Würzchen liegen. Die Anwesenheit genannter Zellelemente in so weitem Abstände von dem entzündlichen Herd wird sich mit diesem letzteren schwer in Zusammenhang bringen lassen. Es ist kaum anzunehmen, daß sie von der Entzündung an der Oberfläche der Klappen herrühren, also in die soeben erwähnten tieferen Zonen des Klappenskelets (wo jedes Zeichen reaktiven Charakters fehlt) eingewandert wären. Wir sind deshalb der Meinung, solche Zellen als Abkömmlinge der in diesem

Bereiche vorhandenen Fibrocyten zu betrachten, da an diesem Niveau die Fibrocyten die einzigen Elemente sind, die zwischen den kollagenen Bündeln liegen, welche das Klappenskelet bilden, nachdem an dieser Stelle jeder Rest oder Kolonie von Mesenchymelementen fehlt. In diesem Sinne würden die an dem erwähnten Ort befindlichen Fibrocyten durch die (aus dem entzündlichen Herd herkommenden) anspornenden Stoffe gereizt, jedoch nur, wenn diese Reizung eine gewisse Höhe erreichen würde (vielleicht durch die große Reaktionstätigkeit in dem Entzündungsbereiche). Auf diese Weise würden sie bei den genannten Fibrocyten sehr tiefe Veränderungen hervorrufen und sie in Makrophagenelemente umwandeln. Das Endresultat von all diesem würde eine neue Makrophagenreserve schaffen, die als Ersatzdepot für die subendothelialen Schichten (wo die Entzündung sich abspielt!) dienen könnte, wenn an dieser Stelle, durch den entzündlichen Prozeß, die Fähigkeit zur Bildung neuer Zellelemente beschränkt wäre.

Diese von uns dargelegte Anschauung würde eine Unterstützung durch die interessanten Untersuchungen von W. und M. von Möllendorf (1926—1931) finden. Diese brachten sowohl bei verschiedenen Versuchstieren, wie bei der Gewebezüchtung von Bindegewebe, den Nachweis der Umwandlung von Fibrocyten in Makrophagen. Ähnliche Tatsachen teilen auch A. Fischer, Carrel, Ephrussi usw. bei Gewebszüchtungen mit. Wie Levi (1935) sich ausgedrückt hat, ist der „Makrophagenbegriff“ kein bestimmtes Merkmal, das nur einer gewissen Zellart angehören könnte, sondern dieser Begriff würde eher nur einen *funktionellen Zustand* bedeuten, welchen die verschiedensten Zelltypen erreichen könnten. Wir sind allerdings der Meinung, daß besonderen Zellen (wie die Histiocyten, Mesenchymzellen usw.) ein *Makrophagenzustand* geläufiger ist.

Das Verhalten des Bindegewebsgerüsts, insbesondere der subendothelialen Gitterfasern, in den Fällen, auf welche wir uns soeben bezogen haben, ist auch ganz verschieden von dem, was wir bei dem frischen und akuten Stadium der Endokarditis beobachtet haben. Während in der Tat bei den ganz frischen Prozessen (Abb. 2) das subendotheliale Gitterfasengerüst in sehr hervorragender Weise auftritt und von den darunterliegenden kollagenen Schichten gut begrenzt erscheint, wird man sowohl bei den rekurrierenden als auch bei den subchronischen Fällen (wo die Reparationserscheinungen mit denen von rein reaktionellem Charakter vermischt sind) bemerken, daß die genannte Abgrenzung ganz verwischt ist. In den Bereichen, die sich unter der Warzenbildung befinden, kann man bestätigen (Abb. 8, k), wie das Gitterfasengerüst durch ein anderes (aus verdichteten kollagenen Bündeln gebildet), ersetzt wird, in welchem die Kollagenbündel in verschiedenen Richtungen orientiert sind. Trotz der verschiedenen Richtungen dieser Kollagenbündel überwiegen am häufigsten diejenigen, welche in mehr oder weniger senkrechtem Sinne zur Ansatzstelle der Warze gerichtet

sind, aber in den von der Warzenbildung entfernten Stellen nehmen die genannten Bündel eine mehr parallele Richtung zur Oberfläche der Klappe. In den Zonen, die unmittelbar an der Warzenbildung anliegen, da wo die Organisationsvorgänge der Warze ihre Höhe erreichen, beobachtet man ein sehr unregelmäßiges Geflecht von Gitterfasern (Abb. 8, *b*), das sich ganz entlang der Ansatzstelle des verrukösen Thrombus erstreckt. Die Gitterfasern dieses Geflechtes zeigen eine große Neigung in den Thrombus einzudringen, während sich an den subverrukösen

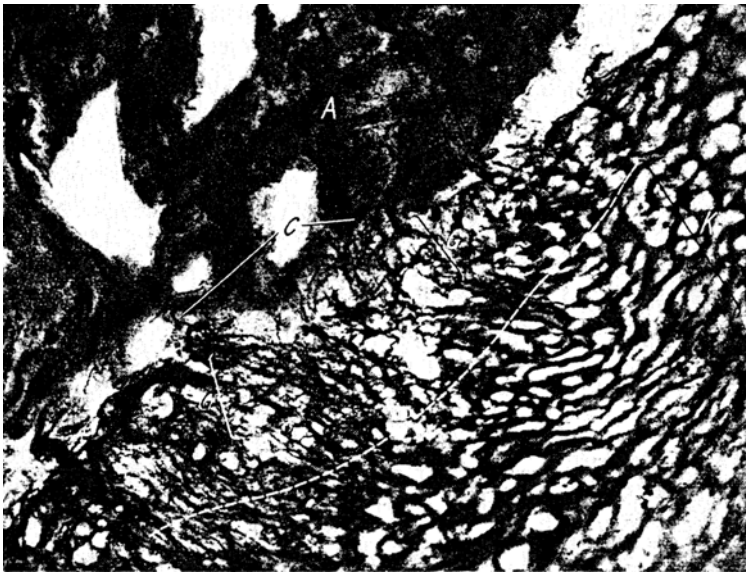


Abb. 8. Endocarditis recurrens der Aorta. Ölimmersion. „Organisationstadium“. In der Subendothelialschicht ist das Gitterfasergewirrt verschwunden. An seiner Stelle treten Kollagenfasern (*K*) auf. Ganz unmittelbar an der Warze (*A*) ist ein Gitterfasergewirr (*b*) von welchem einzelne Fasern (*C*) in den Thrombus eindringen. Es ist auch die Fortsetzung der Gitterfasern in die darunterliegenden Kollagenfasern zu sehen.

Stellen solche Fasern aneinander gruppieren und sich zusammenknäueln, so daß sich verwirrte Faserhäufchen bilden, die durch die Silberlösung in einem schönen schwarzen Ton gefärbt sind (Abb. 8, *b, c*). Das Eindringen der Gitterfasern in die Thrombuswarze (deswegen auch die Organisation derselben!) wird sehr langsam stattfinden. Denn, wie wir oftmals bei den verschiedenen histologischen Präparaten an diesen organisierenden Stellen beobachten konnten, bemerkt man, wie die Gitterfasern, welche sich innerhalb des Thrombus befinden, in dicke, gleichartige (mit der Kolloidalsilberlösung tief gefärbte) Kollagenbündel verwandelt sind, von denen sich kein Fäserchen löst, das weiter in den Thrombus eindringen könnte. Diese lange Dauer bei der Aufsaugung und Organisation der Warzenauflagerungen, die eine gewisse Größe

erreicht haben, könnte vielleicht die Tatsache bestimmter Veränderungen (Verkalkung, Hyalinisierung der Warzen usw.) erläutern.

Sehr interessant und in die Augen springend ist folgendes: Sowohl bei Fällen von Endocarditis recurrens wie auch bei den entzündlichen Zuständen der Herzklappen, die mit Bildung von großen Thrombenwarzen begleitet sind, konnten wir kein einziges Gitterfäserchen beobachten, welches die Oberfläche der Warze umrandet und diese Auflagerung bedeckt hätte trotz der peinlichkeit bei unseren Untersuchungen, ein Befund, der im Gegensatz zu dem, was wir bei ganz frischen Stadien mit Bildung von sehr kleinen Wäzchen sahen (siehe Abb. 2) steht. Bei der Aufklärung solcher Eigenart ist es schwierig festzustellen, ob diese negativen Befunde als Folge der Unzulänglichkeit in der Technik anzusehen sind, oder ob sie durch den großen Umfang der Warze bestimmt sein könnten. Uns scheint es noch wahrscheinlicher, daß die Ursache in der Kollagenisierung liegt, welche bei den erwähnten Fällen die subendothelialen Gitterfasern (Abb. 8 K) erleiden. Bei Endocarditis recurrens bilden sich die frischen warzenförmigen Auflagerungen auf einem fibrösen Gewebe, das als Folge der Ausheilung eines vorhergehenden entzündlichen Prozesses der Klappe entstanden ist; und bei Fällen von subchronischem langsamem Verlauf beginnen die organisierenden Prozesse, so wie auch die fibröse Umwandlung des Bindegewebes, schon eher als die vollkommene Organisation der Warze stattgefunden hat. Die auf diese Art entstandenen Kollagenbündel, die übrigens eine große Neigung zur Hyalinisierung zeigen, würden ganz unfähig sein, feine Fäserchen loszulösen, die die darüberliegende Warzenbildung umranden könnten.

Die Darlegung, die wir in bezug auf das Verhalten des Bindegewebsfasergerüsts bei den genannten endokarditischen Vorgängen gebracht haben, hat uns die wichtige Rolle, welche die Gitterfasern bei den organisierenden und ausheilenden Erscheinungen, die sich an den verrukösen Bildungen abspielen, geoffenbart. Es ist das subendotheliale Gitterfasergerüst des Klappengewebes, welches mit ersichtlichen, morphologischen Veränderungen bei dem akuten Stadium der Klappenentzündung reagiert, und welches auch bei den ausheilenden Prozessen dieser Erkrankung beteiligt ist. Die Gitterfasern der Subendothelialschicht dringen in das Substrat der Warzenbildung tief ein, zeigen dort die Neigung, weiter vorzudringen, während diejenigen dieser Fibrillen, die sich mehr entfernt von einer solchen Einfallzone (wo die hyperplastischen Erscheinungen dieser Gitterfasern am stärksten sind!) befinden, eine große Neigung zeigen, sich in Kollagenfasern zu verwandeln (Abb. 8). Es ist doch die Kollagenumwandlung der warzenförmigen Auflagerungen, welche mit einer Neubildung der vorhandenen subendothelialen Gitterfasern des Klappensegels beginnt, um dann unter Vermehrung dieser Fasern in die verruköse Thrombenbildung

einzudringen. Mit der Zeit wird das genannte Gitterfasermaterial der Kollagenisierung anheimfallen.

Diese aktive Rolle des Gitterfasergerüsts beim Organisationsvorgang beweist die große Lebenstätigkeit desselben, sowie auch seine Wachstums- und seine Wucherungsfähigkeit; ferner werden alle diese Eigenschaften noch einen weiteren Beweis gegen die allzu ausschließliche Meinung von *Heringa* und *Roulet* bilden, nach welcher die Hyperplasie der Gitterfasern die Folge der Auflockerung der vorhandenen Kollagenfasern sein würde. In unseren Fällen sind aber kollagene Fasern nicht von vornherein da, und tatsächlich nimmt man bei diesen Thromben ein Einwachsen feiner Fasern von retikulärer Beschaffenheit wahr, welche mit anderen Fasern gleicher Art in Schichten, die weit von den Warzen entfernt liegen, zusammenhängen. Alle diese Einzelheiten werden durch die soeben erwähnte aktive Rolle der Gitterfasern noch weiter hervor- gehoben.

Es ist selbstverständlich, daß auch die Zellen bei jenen Ausheilungs- vorgängen teilnehmen, indem sie sich vermehren und in die Warzen- bildung eindringen, eine Tatsache, auf welche wir uns nicht bezogen haben, weil sie schon seit langem bekannt ist. Auf alle Fälle möchten wir hier noch die innigen Beziehungen, sowohl funktionellen wie auch nachbarlichen Charakters betonen, die solche histiocytäre Zellen mit den Gitterfasern immer unterhalten. Tatsächlich wird schon beim normalen Klappenendokard in dem subendothelialen Gitterfaserengerüst, wo sich die Zellelemente mesenchymalen Charakters befinden, eine Teilnahme dieser Zellen mittels gewisser Stoffe oder sezernierter Produkte (*Maximow* 1929) an der Entwicklung und dem Wachstum der argentophilen Fi- brillen anzunehmen sein.

#### 4. Zusammenfassung.

Bei unseren Studien an Hand eines sehr umfangreichen Materials, das aus Fällen *nichtulzerierender* Endokarditis, sowie auch aus normalen Klappenendokard zusammengesetzt war, konnten wir folgendes nach- weisen:

In dem normalen Klappenendokard ist eine subendotheliale Schicht vorhanden, die aus einem netzförmigen Geflecht feiner Gitterfasern gebildet wird, welches die darüberliegenden Endothelzellen begrenzt und berührt. Dieses Gitterfaserengeflecht enthält in seinen Maschen mesenchymale Bindegewebelemente und setzt sich in die darunter- liegenden Kollagenfasern allmählich fort. An der Kammerseite der Zipfelklappen (bei den Taschenklappen an der Arterienseite!) sowie auch an den Sehnenfäden derselben, ist das genannte Gitterfasergerüst viel dünner und knapper wie sonst.

Bei den akuten Stadien der verrukösen Endokarditis, sowohl E. simplex wie E. *minimalis*, konnten wir eine Verdickung und aus-

gesprochene Hyperplasie des subendothelialen Gitterfasergerüsts finden. Außerdem liegen solche Gitterfasern an der Grenze zu den thrombotischen Warzen in Form einer dicken Haut (in den mikroskopischen Präparaten von Herzklappen als starke Linie erscheinend!) zusammen, welche sich mit der Silberlösung in schwarzem Tone färbt. Diese aus Gitterfasermaterial gebildeten verdickten Linien zeigen kammförmige Erhebungen, die in das Substrat der thrombotischen Warzenbildungen etwas vordringen. Aus der erwähnten verdickten Membran, die von den Gitterfasern gebildet wird, entspringen ganz feine argentophile Fäserchen, welche die ganze Warzenbildung (wenn sie nur klein ist) umsäumen und überkleiden. Ist die Warze größer, d. h. wenn sie die Größe eines gewöhnlichen Stecknadelkopfes überschreitet, so ist ihre Überkleidung durch die Gitterfasern nur teilweise vorhanden, denn nur an begrenzten Stellen der Oberfläche der Warze kann man die Gitterfasernbekleidung nachweisen, und zwar an den Stellen, welche sich an der Grenze zwischen Warze und der Klappenoberfläche befinden. Diese morphologische Besonderheit würde in wirksamer Weise zur Befestigung der thrombotischen Auflagerungen an der Klappenoberfläche beitragen, während die Rolle, welche in dieser Hinsicht die Fibrinfäden spielen, eine nebensächliche, wenn nicht ganz bedeutungslose wäre.

Die subendothelialen Zellelemente des Klappengewebes nehmen an den erwähnten reaktionellen Vorgängen auch teil, indem sie sich vermehren und eine sehr verästelte Gestalt mit ganz dünnen protoplasmatischen Ausläufern annehmen, die sich manchmal von den Zelleibern in Bröckeln ablösen. Die Verteilung und Orientierung solcher Zellen in dem entzündeten Bereich des Klappengewebes hängt ganz von dem strukturellen Beschaffenheit dieses letzteren ab, insbesondere von dem Reichtum und der Anordnung der Bindegewebsfasern.

Bei der Endocarditis recurrens sowie auch bei akuten Fällen der Endocarditis simplex, die wegen der Größe der Warzen einen schleichenden Verlauf zeigten, haben wir in sehr ausgezeichneter Weise die eigenartigen Ausgestaltungen, welche die Makrophagenelemente aufweisen (Stäbchenform mit sehr zarten protoplasmatischen Ausläufern, Spinnenform usw.) sowie auch den Makrophagencharakter dieser Zellen bestätigen können. In gleicher Weise konnten wir in den tieferen Schichten des Klappenskelets das Vorhandensein von platten Zellen mit ganz ausgesprochen langen und dünnen Ausläufern nachweisen. Wir sprachen auch die Vermutung der wahrscheinlichen Abstammung dieser Makrophagen von den Fibrocyten, die in diesem Gebiete des Klappengewebes liegen, aus.

Das Bindegewebsfasergerüst nimmt in ganz aktiver Weise, vermittels der Hyperplasie der Gitterfasern, an den organisierenden und ausheilenden Erscheinungen der Endokardsentzündung teil. In dieser Hinsicht sind die Gitterfasern die ersten und einzigen, welche in die



warzenähnlichen Thrombenbildungen eindringen, um sich nach gewisser Zeit in Kollagenfasern umzuwandeln. Auch haben wir auf den schleichenden Verlauf der Organisationsprozesse aufmerksam gemacht, welche hauptsächlich von den argentophilen Fasern durchgeführt werden. Ein solch langsamer Verlauf ist die Ursache, daß die thrombotischen Auflagerungen gewissen Veränderungen (Verkalkung, Hyalinisierung usw.) anheimfallen.

Schließlich haben wir auch die Tatsache der innigen Wechselbeziehungen zwischen Gitterfasergerüst und histiocytären Zellelementen der Klappen bei der Teilnahme an den histologischen Reaktionen, die sich im Laufe der entzündlichen Vorgänge abspielen, betont.

#### Literaturverzeichnis.

*Albertini u. Grumbach*: Erg. Path. **33** (1937). — *Albot, G. et A. Miget*: Ann. d'Anat. path. **11**, No 6 (1934); **12**, No 1 (1935). — *Bennighoff*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VI/1, S. 163—190. 1930. — *Borst, M.*: Pathologische Histologie. Berlin: Julius Springer 1938. — *Dietrich, W.*: Virchows Arch. **299**, H. 1/3 (1937). — *Fuhr, Th.*: Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 2. 1936. — *Hueck, W.*: Morphologische Pathologie. Leipzig: Georg Thieme 1937. — *Istamanowa, T.*: Virchows Arch. **268** (1928). — *Jaffe, R. H.*: Virchows Arch. **287** (1933). — *Kaufmann*: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. I. 1932. — *Klinge*: Erg. Path. **1934**. — *Knepper, R.*: Virchows Arch. **296**, H. 2 (1936). — *Krehl-Marchand*: Handbuch der allgemeinen Pathologie, 1924. — *Lieber, M. H.*: Zieglers Beitr. **91** (1933). — *Möllendorf, W. von*: Arch. exper. Zellforsch. **11** (1931). — *Petersen, H.*: Histologie und mikroskopische Anatomie, H. 4/5. 1931. — *Pjuhl, W.*: Z. Zellforsch. **1933**. — *Ribbert, H.*: Pathologische Anatomie der Endokarderkrankungen. In *Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 2. 1924. — *Rössle, R.*: Ref. über die Entzündung. Verh. dtsch. path. Ges. **1924**. — *Roulet*: Erg. Path. **1937**. — *Siegmund, H.*: Virchows Arch. **290**, H. 3 (1933). — *Suarez Lopez, F.*: Zbl. Path. **61**, Nr 5 (1934); Frankf. Z. Path. **47** (1934).

Siehe auch die Literaturberichte, zusammengestellt von *Schmincke, Wurm* und *Tesseraux* in Zbl. Path. bis zum Jahre 1939.