

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin [Direktor: Prof. R. Rössle].)

Über die Luftembolie der Capillaren des großen und des kleinen Kreislaufes.

Von
R. Rössle.

Mit 19 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 30. Dezember 1913.)

Wenn man das seit den klassischen Versuchen *Bichats* (1801) angesammelte große Schrifttum über Luftembolie überblickt, so fällt auf, daß trotz seiner für die gesamte Frage grundlegenden Befunde das Hauptaugenmerk der nachfolgenden Forscher auf die sog. venöse Luftembolie gerichtet war; eine Zeitlang war dies sogar ausschließlich der Fall und erst die Beobachtungen über die mit Eingriffen an Lungen und Pleura drohenden Gefahren der arteriellen Luftembolie, vor allem seit *Benekes* und *Brauers* Hinweisen, haben einen gewissen Wandel geschaffen. Aber noch aus den neueren Zusammenfassungen über den Stand des Problems und aus den Einzelarbeiten geht das überwiegende Interesse an der venösen Luftembolie und vor allem an der Frage der letzten Ursachen ihrer tödlichen Wirkung hervor. Dies im einzelnen hier auszuführen, ist nicht nötig. Die pathologische Anatomie hatte hierzu nichts Entscheidendes zu sagen; sie befindet sich hinsichtlich der Feststellung von Luftembolien in der merkwürdigen Lage, daß die Diagnose der venösen Form leicht, die der arteriellen dagegen schwierig, ja oft unmöglich ist; auf die Gründe hierfür wird weiter unten einzugehen sein. Ob wir freilich keine venösen Luftembolien übersehen, ist mir nach meinen jetzigen Erfahrungen, über die im folgenden berichtet werden soll, sehr fraglich. Der kennzeichnende Befund eines den rechten Vorhof und die rechte Herzkammer bis in die Verzweigungen der Lungenschlagader erfüllenden feinblasigen Blutschaums ist doch nur bei Einbruch größerer Luftmengen in Venen des großen Kreislaufs zu erwarten. Wie steht es aber mit den Folgen kleinerer Einbrüche? Fehlt es nicht an systematischen Untersuchungen über diese Teilfrage, gibt es nicht vielleicht eine der Fettembolie des kleinen Kreislaufs entsprechende mikroskopische Form der Luftembolie? Zugegeben, daß eine solche von mäßiger Ausdehnung vielleicht von noch geringerer klinischer Bedeutung als eine entsprechend große Fettembolie der Lungen sein dürfte (wegen der leichten Diffusion des Gasgemisches in die Alveolen), so blieb doch bis heute die Entscheidung darüber offen, ob der kleine Kreislauf für embolisierte Luft überhaupt durchgängig ist, wie es für den großen

bereits *Bichat* einwandfrei festgestellt hat. Ist er es aber, dann ergibt sich noch aus einem weiteren Grunde, d. h. nicht bloß wegen der genannten Gefahren der Thoraxchirurgie, die Notwendigkeit der stärkeren Beachtung der Luftembolien im großen Kreislauf.

Aus verschiedenartigem Anlaß hatte ich Gelegenheit, mich mit der mikroskopischen Feststellung von Luftembolien im Capillargebiet des großen und kleinen Kreislaufs zu befassen. Veranlassung dazu war einmal ein eindrucksvoller Fall von tödlicher Luftembolie des Gehirns aus einer Verletzung einer Lungenvene, sodann die Beteiligung an Versuchen luftfahrtmedizinischer Natur.

Luftembolie des Gehirns.

Es handelte sich um eine 31jährige Frau mit hilusnahen rechtsseitigen Lungenabscessen nach einer vor 8 Monaten schlecht überstandenen Pneumonie. Die klinischen Daten verdanke ich Herrn Kollegen *F. Sauerbruch*. Nachdem wiederholte Blutungen aufgetreten waren und die tägliche Auswurfmenge bis zu 600 ccm gestiegen war, wurde eine Plombe angelegt, dann nach der üblichen Wartezeit die Plombe entfernt und ein Absceß aufgebrannt. Dabei erfolgte eine deutlich hörbare massige Luftembolie mit Erblässung, Bewußtlosigkeit der Kranken und Verdrehung der Augen. Vorübergehend erholten sich Atmung und Puls, aber unter neuer Tachykardie von 140—160 Pulsen trat 7 Stunden nach der Operation der Tod ein.

Die am nächsten Morgen ausgeführte Sektion (S. Nr. 1570/42) ergab den folgenden — abgekürzten — Befund.

Das Herz hat die richtige Lage, Größe und Form; die rechte Kammer und Vorkammer sind nicht aufgetrieben und enthalten wie die Lungenschlagader neben dunkelrotem, flüssigem Blut einige feste Cruorgerinnsel und etwas Speckhaut, keinen Blutschaum; dieser wird auch links vermißt. Herzmuskel und Klappen o. B.; an den Kranzgefäßen nichts Krankhaftes.

Die rechte Lunge zeigt Verwachsungen; nach ihrer Lösung gelangt man in die übermannsfaustgroße leere Operationshöhle des rechten Oberlappens; sie ist im großen und ganzen sauber, aber bräunlich-schwärzlich gefärbt. Einige taschenförmige Ausbuchtungen reichen in den rechten Mittellappen und in die Spitze des rechten Unterlappens; hier befinden sich weitere kleinapfelgroße Absceßhöhlen, die noch mit Eiter und mit zum Teil abgestoßenem Lungengewebe erfüllt sind. Eine Sondierung der rechtsseitigen Lungenvenen findet eine frei in die Operationshöhle mündende, etwa stricknadeldicke Vene; an dieser Stelle liegen der Wundfläche einige Blutgerinnsel an; das umgebende Lungengewebe ist verdichtet.

Gehirnsektion: Schon vor Herausnahme des Gehirns erkennt man in den pialen Gefäßen über dem rechten Schläfen- und Scheitellappen kleine Luftbläschen, welche die Blutsäulen unterbrechen. Sonst äußerlich kein abweichender Befund. Die basalen Hirnschlagadern zeigen keine Veränderungen. Unter den luftgefüllten Gefäßen der Pia und nur in diesen Hirnteilen finden sich in der Rinde und den benachbarten Markteilen ausgedehnte, kleinfleckige Blutungen, die zum Teil zusammenfließen und der Hirnrinde dortselbst das Aussehen leichter roter Erweichung verleihen. Im ganzen hat das veränderte Gebiet die Ausdehnung einer

Kinderhand. Alle übrigen Schnitte durch die verschiedenen Hirnteile ergeben außer leichter Vermehrung der Gewebsfeuchtigkeit nichts Besonderes.

Zusammenfassende Diagnose. Arterielle Luftembolie des rechten Großhirns bei operativer Verletzung einer Lungenvene im Bereich einer durch Kaustik eröffneten, stark verzweigten, älteren Absceßbildung der hilusnahen Lappenteile der rechten Lunge. Blutungen des Hirnmantels im Bereich des rechten Scheitel- und Stirnlappens. Weitere noch nicht eröffnete Abscesse der Spitze des rechten Unterlappens mit kleinen Sequestern und schiefrig indurierender chronischer Pneumonie; Resektion der 4.—6. Rippe. Fast vollständige, zum Teil schwartige Obliteration der rechten Pleurahöhle. Chronische septische Milzschwellung. Vikariierendes Emphysem und eitrig Bronchitis der linken Lunge. Starke Schwellung der bronchialen Lymphknoten. Chronische Leberschwellung. Trübe Schwellung der Niere.

Mikroskopische Untersuchung des Gehirns.

Die mikroskopischen Untersuchungen mit den üblichen Färbungen ergaben im Bereich der schon für das unbewaffnete Auge beschädigten Hirnteile sehr mannigfaltige und durch verschiedenartige Gefäßveränderungen gekennzeichnete Befunde, bemerkenswerterweise aber auch bereits schwere Veränderungen am nervösen Parenchym.

Die schon bei der Sektion gesehenen, bis zu stecknadelkopfgroßen Blutungen fanden sich überwiegend in der Rinde (Abb. 1), die hierdurch zum Teil dicht gesprenkelt, zum Teil streifig durchsetzt war. Vielfach waren es Blutaustritte ohne sichtbare Quelle, sehr oft sah man im Mittelpunkt eine Mikronekrose mit Resten einer Capillare, einen umgebenden Plasmasee mit einzelnen Leukocyten und einer Außenzone von abschwimmenden Erythrocyten, oft lag auch schon das typische Bild sog. Kugel- oder Schalenblutungen vor. Einige Gefäßchen haben einen auffällig leukocytenreichen Inhalt. Zahlreiche Gefäße, offenbar besonders kleine Venen zeigten nur äußerste Hyperämie mit so dicht stehender Blutsäule, daß man wohl eine vollkommene Stase annehmen durfte. Dabei war gelegentlich die Blutsäule von körnigen Haufen von Blutplättchen unterbrochen oder die roten Blutkörperchen begannen in Massen auszutreten (Abb. 2). Manche Präcapillaren und sogar kleine Arteriolen boten das Bild der reinen Plasmafüllung; hierbei konnte man bereits deutliche klumpige Veränderungen oder ein Verschwinden der Endothelkerne erkennen, ferner Durchtränkungen der Gefäßwand mit Verquellung und Austritt von Plasma, dessen Erguß dann gelegentlich von netzigen Fäden (Fibrin) durchzogen war.

Dabei war im Rindenbereich bemerkenswerterweise kein besonderes allgemeines Ödem sichtbar. Die Ganglienzellen erwiesen sich als schwer verändert: Kern- und Plasmagrenzen unscharf, beide geschwollen, zum Teil schlecht färbbar, wolkig oder mehr homogen, die Nucleoli verschwunden; im ganzen das Bild der Nisslschen „schweren Veränderung“ bzw. einer hochgradigen trüben Schwellung; die Gliazellen nur zum Teil geschwollen. Markscheidenfärbungen sind nicht gemacht worden. Erbleichungen waren andeutungsweise vorhanden und Befunde der Luftembolie als solcher in der Rinde nur ausnahmsweise. Die Abb. 3 gibt eine solche Stelle wieder: man erkennt die unregelmäßigen, „leeren“ Stellen des Inhalts, die Veränderungen des Endothels und schwachen Plasmaaustritt. Ob die Abdrängung der Gliagrenzschicht hier durch ausgetretene Luft erfolgt ist, mag bei diesem Bild noch strittig sein.

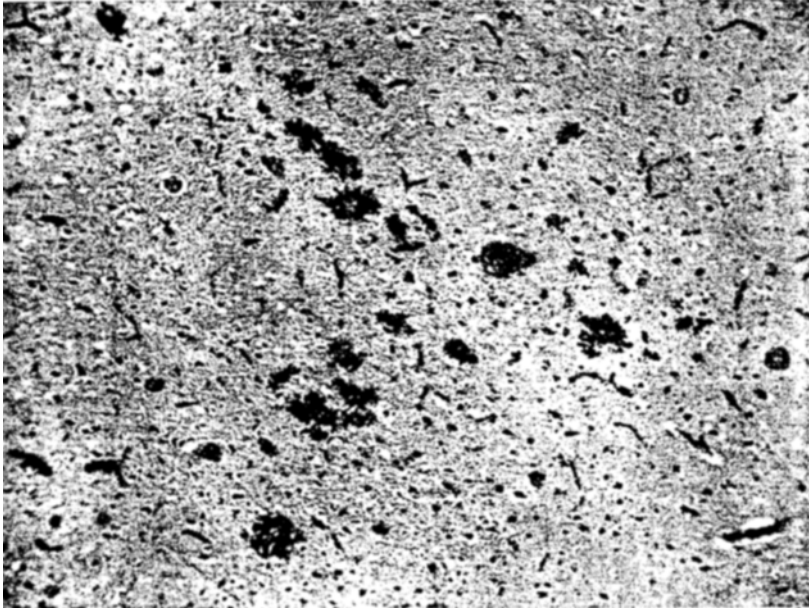


Abb. 1. Luftembolie des Gehirns. Tod nach 7 Stunden. Capillare Rindenblutungen.
Vergr. 1 : 72.



Abb. 2. Luftembolie des Gehirns. Stase eines Markgefäßes mit Diapedesisblutung.
Vergr. 1 : 130.

Soweit über die Rindenveränderungen, deren hauptsächlichste Merkmale die Blutungen und die akute trübe Schwellung sind. Im Mark überwiegen andere, viel eigentümlichere Veränderungen, die an der Hand der beigegebenen Abbildungen beschrieben werden mögen. Ihr gemeinsames Kennzeichen sind die unmittelbaren örtlichen Wirkungen der Luftembolien mit Gefäßwandnekrosen und gleichzeitigem Ausfluten der embolisierten Luft und von Plasma; infolge der Verlegung solcher Gefäßstrecken mit Luft und der hierdurch bedingten Blutleere kommt es auch weniger zur Diapedesisblutung wie die Abb. 4 zeigt. Dabei überwiegt in der schaumigen Mischung von Luft und Plasma bald mehr das Plasma (Abb. 4), bald mehr die paravasale Luftansammlung (Abb. 7 und 8). Die letzteren

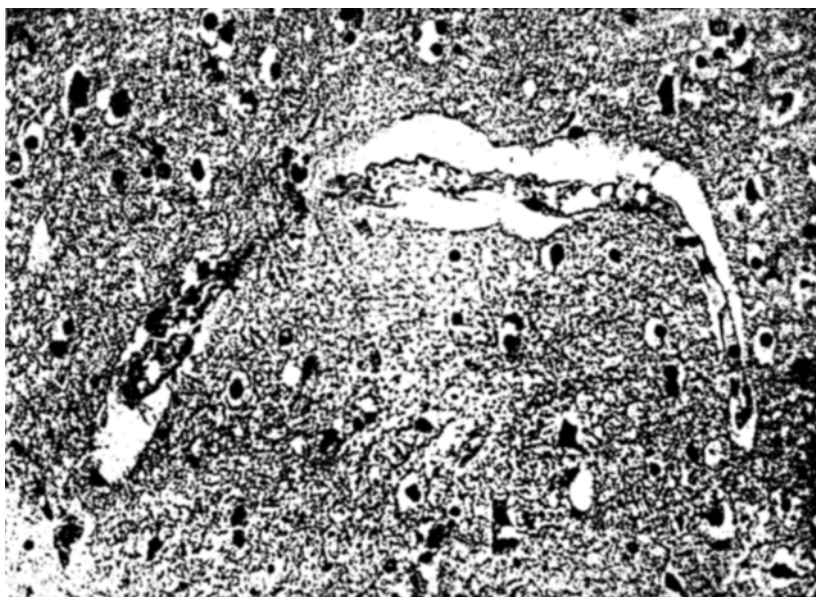


Abb. 3. Luftembolie einer Hirncapillare. Diffusion der embolisierten Luft. Beginnende Nekrobiose der Hirnrinde. Vergr. 1 : 132.

zeigen gleichzeitig, daß sich mehr und größere Blasen angesammelt haben müssen, als im ersten Augenblick der Embolie das Gefäßrohr verlegten. Die Diffusion an Ort und Stelle muß also eine Zeitlang angehalten oder das Gasgemisch sich sonst vergrößert haben. Wir haben es also mit einem Emphysem der Gefäßscheide zu tun. Die Abb. 6, 7 und 8 machen auch den Durchtritt der embolisierten Luft durch die Gefäßwand deutlich. Für eine nachträgliche Vergrößerung der Bläschen außerhalb des Gefäßrohres spricht dessen Kompression wie in Abb. 5 und für eine chemische Veränderung des ausgetretenen Plasmas seine in der gleichen Abbildung sichtbare ungewöhnliche Dichte und klumpige Beschaffenheit. Eine bereits vollendete Nekrose der Gefäßwand mit beginnender Auflösung, auch der umgehenden Glia zeigt endlich noch Abb. 9. An vielen Stellen zeigten die Astrocyten starke Acidophilie ihres Protoplasmas. Soweit es aus Paraffinschnitten zuverlässig zu entnehmen ist, lag im Markbereich auch erhebliches Ödem vor.

Anatomische Befunde von der Art des hier mitgeteilten Falles scheinen bisher im Schrifttum fast völlig zu fehlen; die einzigen

Beschreibungen über Hirnveränderungen beim Menschen durch Luftembolie, die ich habe finden können, sind diejenigen von *Neubürger* und von *Lhermitte* und dessen Mitarbeitern *Ameuille* und *Kudelski*. Dies ist um so erstaunlicher, als die klinische, übrigens sehr bunte Symptomatologie der Luftembolie des Gehirns wohlbekannt ist im Anschluß an operative Eingriffe an Brustkorb, Pleura, Lunge und Hals und dabei seit den schon genannten Untersuchungen *Brauers* auch Todesfälle bekanntgeworden sind. Zeichen der cerebralen Luftembolie können

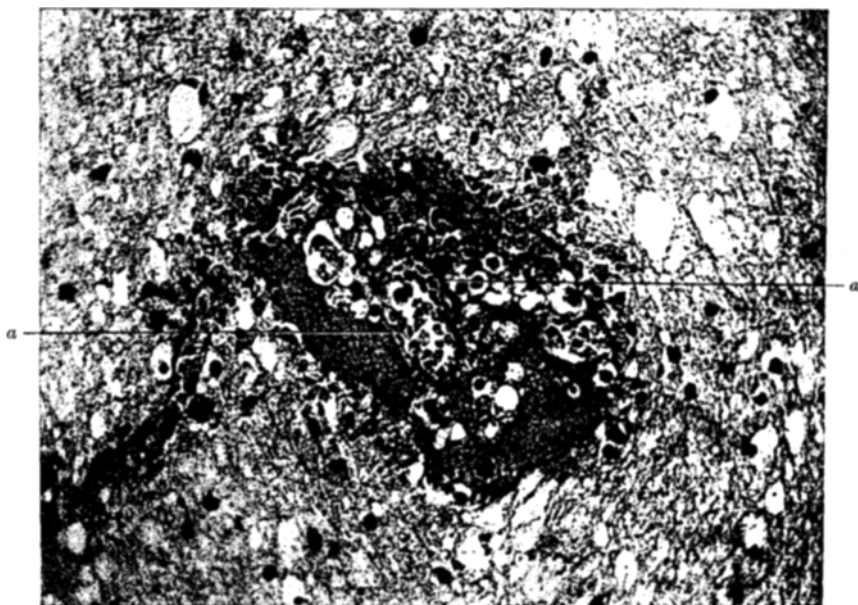


Abb. 4. Luftembolie des Gehirns. Nekrose der Capillarwand und perivasale Ansammlung von Plasma mit Erythrocyten und Luftbläschen. *a* Reste der Capillarwand. Vergr. 1 : 360.

Zwangsbewegungen, Nystagmus, allgemeine und lokalisierte Krämpfe, Hemi- und Paraplegien, epileptiforme Anfälle, Erblindung, Aufschreien, Augenmuskellähmungen, Reflexsteigerungen sein. Nach eigenen Erfahrungen sieht man die gleichen Erscheinungen beim Versuchstier (s. unten). Auf Veranlassung von *Brauer* hat schon *Spielmeyer* die Veränderungen des Gehirns nach experimenteller Luftembolie untersucht. Er fand herdförmige, zur Nekrobiose führende Veränderungen am nervösen Parenchym.

Neubürger vermißte seinerzeit (1925) ebenfalls alle Angaben über histologische Befunde bei cerebraler Luftembolie und wollte dies mit dem Umstande erklären, daß solche entweder sofort tödlich oder heilbar waren. Bis zu einem gewissen Grade trifft dies sicher zu; sowohl die klinischen Ausfalls- und Reizerscheinungen wie der anatomische Befund meines

Falles zeigen, daß die embolischen Störungen nicht gleichmäßig, sondern ausgesprochen herdförmig sind und daß der Ausgang der Gefäßverlegung von der Wertigkeit bzw. von der Lebenswichtigkeit des „zufällig“ betroffenen Hirnteils abhängen wird. Die Frage ist aber nicht bloß eine quantitative und lokalisatorische, sondern zweifellos, worauf oben schon flüchtig hingewiesen wurde, eine qualitative, indem die Verlegung von Arterien und Capillaren durch Luft in mechanischem und chemischen

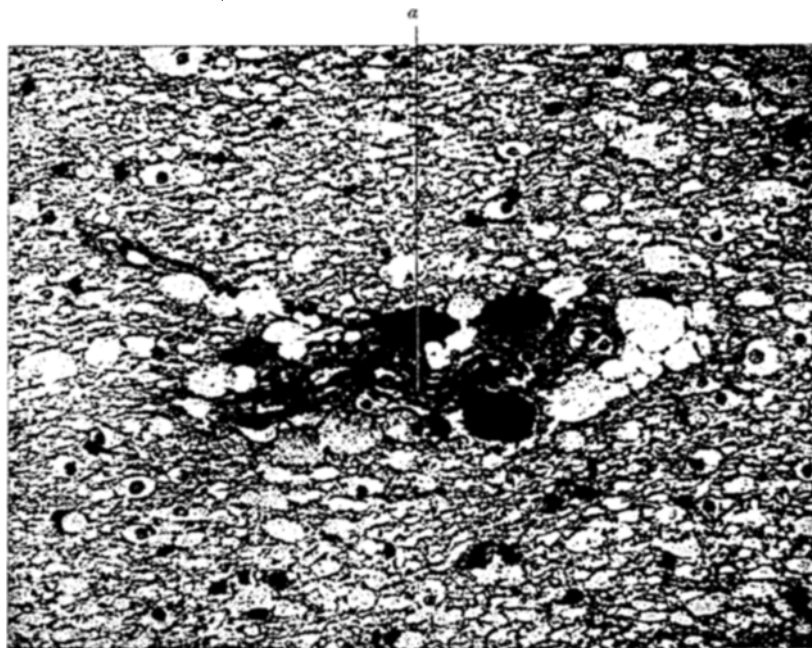


Abb. 5. Luftembolie des Gehirns. Kompression der ursprünglich embolisierten Capillare durch Emphysem der Gefäßscheide, mit Plasmaklumpen gemischt. a Komprimierte Capillare. Vergr. 1 : 377.

Sinn anders zu bewerten ist als die durch Thromben oder Fett. Auf diesen Unterschied der geringeren Folgen und der schnelleren und leichteren Heilbarkeit der Luftembolie hat — gegenüber den künstlichen Embolien mit Fremdkörpern und Fett — auch *Tore Broman* in seiner experimentellen Arbeit über cerebrale Zirkulationsstörungen hingewiesen; er spricht von „rasch“ vorübergehenden Symptomen und vom Fehlen der Parenchymschäden nach Luftembolien des Hirns“ bei seinen Versuchstieren (Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen). *Neubürger* kam für menschliches Untersuchungsgut zu ähnlichen Ergebnissen bei Vergleich von Fett- und Luftembolie des Gehirns.

Was die letztere anbelangt, so beschreibt *Neubürger* das Gehirn eines 22jährigen Weibes, das an Koma und Krämpfen nach einem

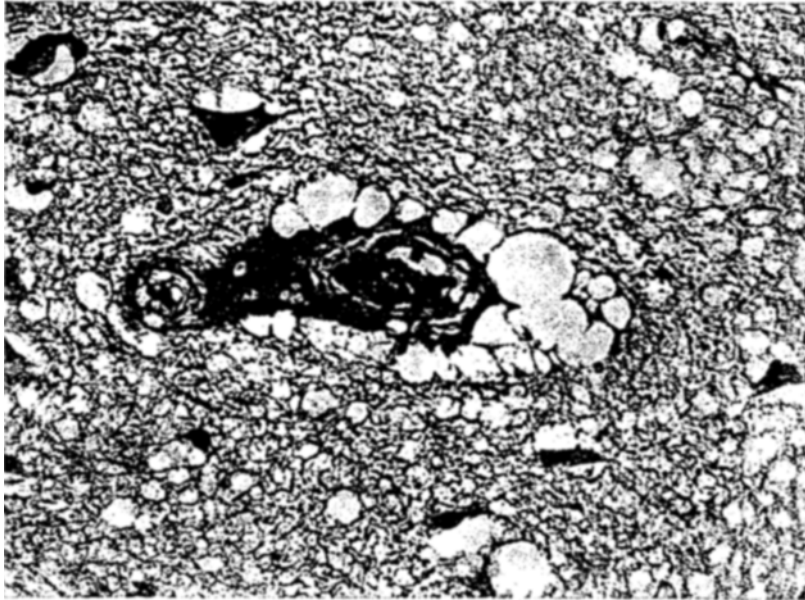


Abb. 6. Luftembolie des Gehirns. Grobblasiges Emphysem der Gefäßscheide und „erstarrte“ Plasmadiapedese. Vergr. 1 : 410.

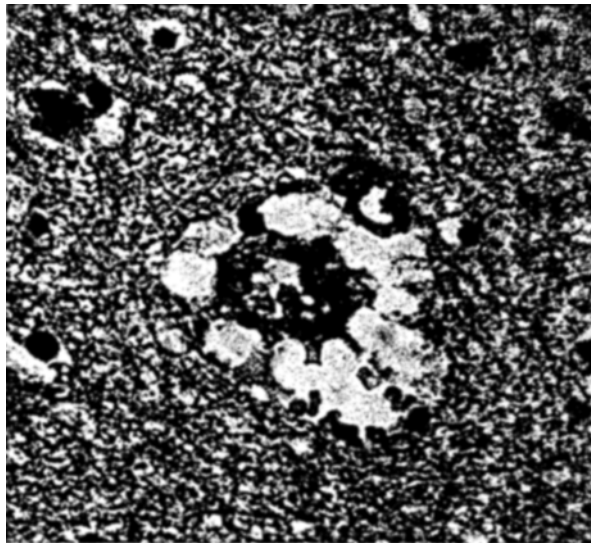


Abb. 7. Luftembolie des Gehirns. Durchtritt der Luft durch die Gefäßwand. Vergr. 1 : 600.

Abtreibungsversuch mittels Einspritzung einer Seifenlösung in die Gebärmutter erkrankte und 55 Stunden später starb. Es ist derselbe

Fall, dessen übrige Befunde *Walcher* (1925) mitgeteilt hat. Die Sektion ergab zwar keine Zeichen einer Luftembolie im rechten und linken Herzen und auch keine solchen an den Kranzgefäßen; es dürfte sich aber doch wohl, zumal das Foramen ovale der Vorhofscheidewand offen befunden war, um eine Luftembolie gehandelt haben, wenn man nicht die Mitwirkung der Seifenlösung als solcher an den geschilderten Veränderungen des Gehirns annehmen will.



Abb. 8. Luftembolie des Gehirns. Füllung der Gliakammern mit Luft. Vergr. 1 : 850.

Da es wie gesagt, nur einige wenige Beschreibungen von Hirnschädigungen beim Menschen durch Luftembolie gibt, seien die Befunde *Neubürgers* etwas ausführlicher wiedergegeben, zumal es künftig darauf ankommen wird, ihren Ablauf nach verschiedenen Zeiten bis zum eingetretenen Tod zu überblicken. Ein eindrucksvolles makroskopisches Bild einer schwersten, akut tödlichen Luftembolie der Hirnarterien gibt *F. Sauerbruch* im 1. Band seiner „Chirurgie der Brustorgane“, S. 659.

Die Befunde *Neubürgers* waren übrigens in den einzelnen Hirnteilen verschieden und im ganzen recht mannigfaltig. Im *Nissl*-Bild ergaben sich ausgelöschte Ganglienzellbezirke in der Rinde des Stirnhirns. Beziehungen zu den Gefäßen wurden deutlich durch die streifen- und keilförmige Verteilung der Veränderung daselbst. An den Gefäßen war hier nichts zu sehen; an anderen Stellen waren aber Veränderungen der Endothelien und Wandnekrosen, wenig Blutungen und Thrombenbildung. Man hatte das Bild einer ischämischen Ganglienzell-erkrankung mit Vergrößerung, Abblassung der Nucleolen vor sich. Die Glia wies

höchstens andeutungsweise Wucherungen auf und Körnchenzellen fehlten. Beginnender Markscheidenschwund bei erhaltenen Fibrillen; Übergänge zu Verdichtungen. Die geschilderten Veränderungen beschränkten sich im wesentlichen auf die Hirnrinde und wurden als eine vorwiegend elektive Erkrankung der 3. und 4. Schicht aufgefaßt. Nicht recht durchsichtig ist der gleichzeitig erhobene Befund einer „metastatischen herdförmigen Meningitis“; es bleibt unklar, ob sie auf Infektion bei dem Abtreibungsversuch, auf die eingespritzte Seifenlösung oder etwa auf die Luftembolie zurückzuführen ist.

Einen anderen Fall cerebraler „protrahierter“ Luftembolie bei Abtreibung teilte *Ponsold* mit, in welchem die im 4. Monat schwangere 19jährige Person noch ungefähr

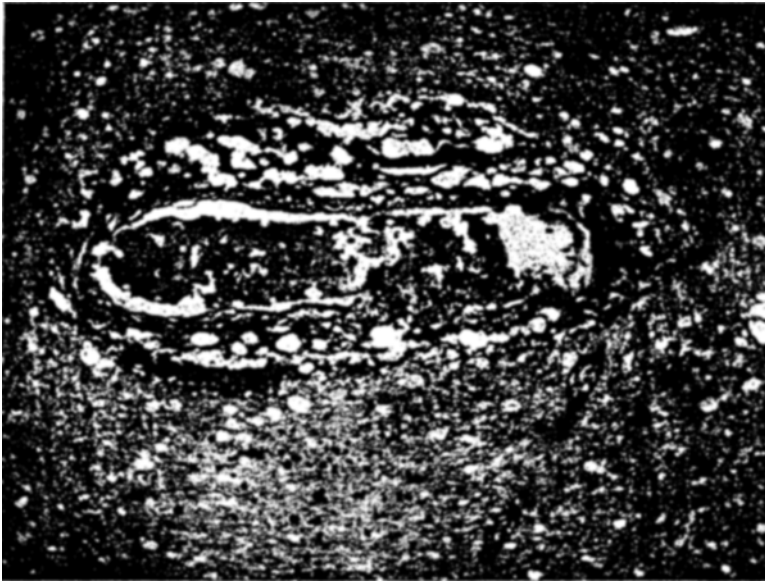


Abb. 9. Luftembolie des Gehirns. Nekrose einer Präcapillare des Marks mit Füllung der Gefäßscheide durch lufthaltige „Lymph“. Vergr. 1 : 115.

2 Tage lebte und unter Bewußtlosigkeit und Krämpfen starb; es bestand Pupillenstarre, Bißwunde der Zunge; Pfötchenstellung der Hände; in beiden Herzhälften noch Luft (ob in den Kranzgefäßen, ist nicht angegeben). Foramen ovale linsengroß offen. Am Gehirn keine makroskopischen Zeichen einer Luftembolie; mikroskopisch Hirnrinde und Adergeflechte o. B.; in den Lungencapillaren „optisch leere Räume“. *Ponsold* zählte bis dahin nur 5 gesicherte Fälle von cerebraler Luftembolie, davon scheint anatomisch genügend untersucht nur der durch *Spielmeier* nachgeprüfte Fall von *Merkel* mit „sehr zahlreichen frischen Herden des Gehirns mit ischämischen Ganglienzellveränderungen ohne Reaktion der Glia“ (Tod nach 16 Stunden!).

J. Lhermitte verdanken wir neben *Neubürger* bisher die einzigen genauen Beschreibungen von Hirnveränderungen bei cerebraler Luftembolie. In einem ersten Fall hatte *Lhermitte* mit *Burrelet* Gelegenheit, das Gehirn eines Menschen zu untersuchen, der eine wiederholte Luftembolie von der rechten Jugularis aus bei Operation am Halse

mit linksseitigen Hemiplegien überstanden hatte und 2 Monat später gestorben war. Foramen ovale geschlossen. Sie fanden Nekrobiose der Gefäßwände, Schwund der Nervenzellen, besonders der 1.—3. Schicht, einen schon ausgeprägten Status spongiosus. Bei Injektion von Luft in die Ohrvene bei Kaninchen (wobei 3 ccm schon sich als tödlich erwiesen), sah *Lhermitte* mit *Cassaigne* cerebrale Störungen (Monoplegie, Paraplegie, Epilepsie) und histologisch Ganglienzell-Verfärbungen, besonders in der 6. Schicht. Von einem weiteren Fall beim Menschen gibt *Lhermitte* mit *Ameuille* und *Kudelsk* einen genaueren Bericht: eine 35jährige Frau erhielt wiederholte Füllungen ihres Pneumothorax ohne Zwischenfälle; bei der letzten plötzliche allgemeine Krämpfe, Kontrakturen von Armen und linkem Bein. Vorübergehende Erholung. Vollständige Bewußtlosigkeit mit linksseitiger Hemiplegie; Fieber von 40°, Tachykardie von 140 Schlägen; beides hält bis zum Tode am übernächsten Tage an (an anderer Stelle steht Tod nach 8 Tagen, wieder an anderer Stelle am 21. Tag!). Die Sektion am Brustkorb ließ einen Stichkanal erkennen, der zwischen Verwachsungen führte. Makroskopisch am Gehirn äußerlich nur Hyperämie der Hirnhäute, auf Frontalschnitten ausgedehnte rote Erweichungsherde besonders im Stirn- und Hinterhauptslappen. Mikroskopisch fanden sich mehr Blutungen in der weißen als in der grauen Substanz, gelegentlich Leukocyteninfiltrate; keine perivaskuläre Exsudation. Leichte Entmarkung und Ödembildung mit einem gewissen Status spongiosus. Vorkommen von Körnchenzellen, Gliakerne vielfach entartet, Ganglienzellen geschwunden; im ganzen nekrobiotische Vorgänge mit teilweiser ödematöser Imbibition. Es ist bedauerlich, daß hinsichtlich des Alters der Veränderungen widersprechende Angaben vorliegen.

Bevor ich auf Tierversuche über cerebrale Luftembolie eingehe, erwähne ich noch kurz einen Sektionsfall von einem 41jährigen Mann mit Magenkrebs, bei dem ein junger Arzt in der Absicht einer Euthanasie eine Injektion von Luft in die Ellbogenvene vorgenommen hatte; nach seiner Aussage und zu seiner Verwunderung waren bei dem Sterbenden sehr große Mengen — schätzungsweise 300 ccm — notwendig gewesen, um den Tod herbeizuführen. Die Sektion ergab bei geschlossenem Foramen ovale Blutschaum im rechten, weniger im linken Herzen; die Kranzschlagadern zeigten Luftbläschen, der Herzmuskel war fleckig; Leichengerinnsel fehlten, es bestand allgemeine Cyanose; mit bloßem Auge waren Luftbläschen in den Hirnhautarterien zu sehen, besonders im Bereich des Stirnhirns. In den Blutleitern der Dura nur dunkles Blut. Im übrigen kachektischer Zustand bei handtellergroßem, polypossem Magenkrebs mit multiplen Metastasen. Am fixierten Gehirn war von der Luftembolie weder an den Ober- noch an den Schnittflächen etwas zu erkennen. Mikroskopisch war natürlich nichts von Folgeerscheinungen zu erwarten. Was die Verteilung der eingespritzten Luft

anbelangt, so war es erstaunlich, wie schwierig bzw. wie weitgehend negativ ihr Nachweis im Gehirn und seinen Häuten war. Die kleinen Hirnarterien fielen durch ihre starke Zusammenziehung auf. Im Gegensatz dazu fanden sich geradezu ungeheuerliche Mengen in den Lebercapillaren; sie waren mächtig erweitert, ihre Wände lagen dabei den Leberzellbalken an, einzelne Sternzellen fanden sich immer noch über die Lichtung quer gespannt; diese enthielt nur stellenweise und nur spärliche rote Blutkörperchen, meist von veränderter, etwas zackiger Gestalt. Die Pfortaderäste waren zum Teil noch mit Blut einigermaßen gefüllt. In den Nieren sah man an vielen Glomeruli, besonders in der äußeren Rinde, weite geblähte, leere Capillarschlingen bei sonstiger guter Blutfüllung des Gefäßbaumes. Im Herzen eine Anzahl Capillaren und kleiner Venen weit und blutleer, um die Capillaren oft leere Räume, hierdurch Bilder wie von Zerspaltungen von Muskelfasergruppen, ganz vereinzelt auch Bläschen oder Vakuolen in der Wand von Präcapillaren.

Auf Grund der später wiederzugebenden Tierversuche lag der Gedanke nahe, daß in allen Fällen, in denen es aus irgendeinem Grunde zur „Undichtigkeit des Lungengewebes“ kommen mußte, die Vorbedingungen für den Eintritt von Luft in Lungengefäße, zumal in Capillaren und Venen und damit in den großen Kreislauf gegeben waren. Schon die Physiologen *Ewald* und *Kobert* haben bei ihrer grundlegenden Prüfung der Frage, ob „die Lunge luftdicht sei“, auf die Wahrscheinlichkeit hingewiesen, daß beim Menschen Preßatmung zum Einbruch von Luft ins Blut führen könne und auf entsprechende ältere ärztliche Erfahrungen hingewiesen. Ich habe seit längerer Zeit mein Augenmerk darauf gerichtet, ob bei interstitiellem Emphysem, das als die leichteste Form des Platzens von Lungenlufträumen und von Einrissen der Lungen anzusehen ist, Zeichen von arterieller Luftembolie sich finden, bisher mit negativem Ergebnis. Bis zu einem gewissen Grade gibt eine systematische Untersuchung des interstitiellen Lungenemphysems dafür eine Erklärung: es handelt sich bei diesem höchstens um ein Ausweichen der gestauten Luft in das Bindegewebe der Lunge, nicht mal eigentlich in deren perivaskuläre Lymphbahnen. Dabei treten, wie eines von vielen Präparaten erweisen möge (Abb. 10), auch keine Blutungen auf, obwohl Alveolarsepten schon bei geringfügigeren akuten Blähungen zerrissen werden, wie jedem Gerichtsmediziner vom Erstickungstode bekannt ist. Ob Luft auch ohne innere Lungenrisse in die Alveolen oder die Bronchialcapillaren eingepreßt werden kann, wie schon behauptet worden und auch mir wahrscheinlich ist, scheint unentschieden. Im Zustand einer fixierten maximalen Dehnung dürften die Capillaren der Alveolarsepten zum mindesten für Blut kaum mehr passierbar sein; wenn sie in diesem Augenblick reißen, dürften weder die Bedingungen für Blutaustritt noch solche für einen Eintritt von Luft oder wenigstens für solche Luftmengen vorliegen, die zur Auslösung funktioneller Störungen

an Herz und Gehirn genügen. Denn auch das darf wohl hervorgehoben werden, daß vermutlich kleinere arterielle Luftembolien häufiger sein dürften als man bisher angenommen hat. Findet sich also arterielle Luftembolie neben interstitiellem Emphysem, so ist letzteres nicht Ursache der ersteren, sondern beide zusammen Folgen eines erhöhten Gasdruckes in den Alveolen. Den Übertritt von Gasen (Luft) in die (bloßliegenden?) Capillaren der Alveolen kann man mit *Hoffheinz* als „Diffusionsembolie“ bezeichnen.

Schon seit längerer Zeit ist es in der Klinik bekannt, daß Krampfhusten verschiedener Art von neurologischen Symptomen begleitet oder gefolgt sein kann. Beim Keuchhusten sind Bewußtseinsstörungen („Wegbleiben“) und Krämpfe auch bereits Veranlassung gewesen, als Grundlage der „Keuchhusteneklampsie“ an organische Störungen durch Luftembolie zu denken (*Spielmeyer, Neubürger, Husler und Spatz*).

Ich verdanke Herrn Professor *Hallervorden* Präparate eines durch Dr. *von Törne* beobachteten Keuchhusten-Falles, in dem zahlreiche Stellen nach Art der in Abb. 11 wiedergegebenen an der Mark - Rindengrenze zu sehen waren. Ein Vergleich mit den oben beschriebenen Veränderungen bei Luftembolie und den Abbildungen der experimentellen Luftembolie (S. 20/21) läßt wenigstens dieselben

plasmatischen Ergüsse um Präcapillaren und Capillaren erkennen, die auf schwere dysorische Gefäßwandschädigungen zurückgeführt werden müssen; freilich ist der Beweis, daß dies durch vorübergehende Verlegung der Lichtung durch embolisierte Luft geschehen ist, histologisch in diesem Falle nicht mehr zu erbringen.

Kürzlich beschrieb *A. Knapp* „apoplektiforme Bewußtseinsverluste bei krampfhaftem Husten Erwachsener, die er durch Hyperventilation erklären möchte; die Betroffenen schildern dabei ein „Rauschen im Kopf“, erleben Stürze und



Abb. 10. Interstitielles Emphysem; 3jähr. Knabe. Die Abbildung zeigt die Abwesenheit von Blutungen und damit das gewöhnliche Ausbleiben von Lufteintritt in die Blutbahn bei derartigen Lungenrissen.

verletzen sich dabei; sie werden blau, erholen sich, können diese Anfälle mehrfach durchmachen; diese hören bei erfolgreicher Behandlung auf.

Wahrscheinlich wird man bei kindlichen und erst recht bei Neugeborenen-Lungen mit einer stärkeren Vulnerabilität des Lungengewebes und somit einer größeren Häufigkeit der Embolien im großen Kreislauf rechnen müssen. *Beneke* sowie *Marchand* sahen solche bei Neugeborenen mit Aphyxie, darunter *Beneke* eine bei lange durchgeführten *Schultzeschen* Schwingungen. *Landblom* zählte bis 1924 6 solche Fälle. *Berblinger* (1942) sah bei einem Neugeborenen nach *Schultzeschen* Schwingungen neben interstitiellem starkem Emphysem kleine Nekrosen und Blutungen

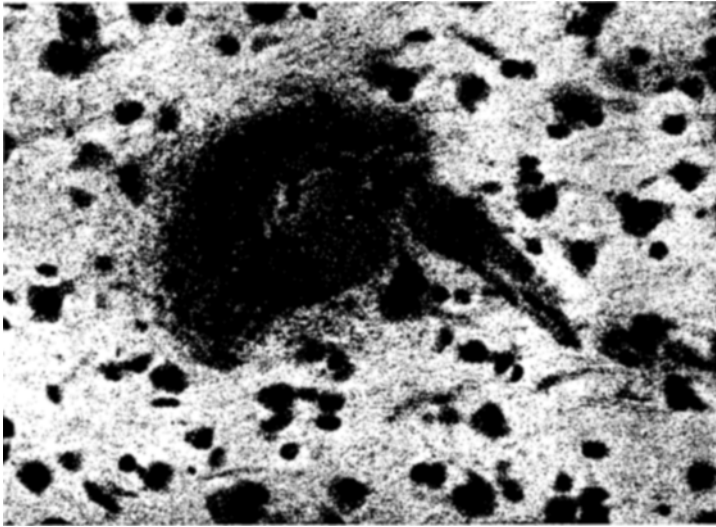


Abb. 11. Plasmorrhagie einer tiefen Rindencapillare des Gehirns bei Keuchhusten, wahrscheinlich im Anschluß an Luftembolie (Präparat von *Hallervorden*). Vergr. 1:450.

in der Medulla oblongata. Nach den Versuchen von *Ewald* und *Kobert* ist wiederholte Erhöhung des intratrachealen Druckes und anhaltender solcher gefährlicher als ein einzelner kräftiger Stoß. Dies dürfte nach eigenen Erfahrungen, auf die ich in anderem Zusammenhang zurückkommen möchte, nur beschränkt richtig sein.

Wenn Preßatmung, wie bei Wehen, beim Keuchhusten usw. imstande ist, Luft in die Blutbahn zu befördern, dann liegt es nahe, daran zu denken, daß auch der eine oder andere bisher ungeklärte Fall von sog. *Sporttod* auf arterielle Luftembolie von Herz und Hirn zurückgeführt werden könnte. Ich verdanke den Herren Kollegen *Büchner* und *Kloos* Präparate von dem kürzlich durch den letztgenannten veröffentlichten Fall von Sporttod [dieses Archiv 311 (1943)]; es handelte sich um einen überraschenden Tod eines gesunden, kräftigen, 20jährigen Mannes

während eines Ringkampfes; die nach 7 $\frac{1}{2}$ Stunden ausgeführte Sektion ergab neben allgemeiner Cyanose eine solche des Herzens, seine Füllung mit flüssigem dunklem Blut, Erweiterung besonders rechts, histologisch geringe Ödeme der linken Kammerwand, dabei die Bindegewebsfasern etwas verquollen. Leider stand das Gehirn nicht mehr zur Verfügung, an dem freilich höchstens frische vasale Luftfüllungen zu sehen gewesen wären; wohl aber konnte ich in Lungencapillaren sicher, und zwar in der Lungenperipherie massenhaft, weniger sicher in Capillaren des Myokards Unterbrechungen der Blutsäulen finden, die auf Luftembolien äußerst verdächtig waren. Die ersteren wenigstens entsprachen genau den weiter unten geschilderten Befunden von Luftfüllung der subpleuralen Capillarbezirke der Lungen.

Der Verfasser (*Kloos*) schreibt selbst über den mikroskopischen Befund am Myokard noch folgendes: „Vor allem sieht man um die Capillaren an einzelnen Stellen auch zwischen Herzmuskelfasern *optisch leere weite Räume*. Auch die *klaffenden Capillaren sind meist leer*¹. Vereinzelt sieht man auch umschriebene Muskelfaserbestandteile mit Ablassung und scholligem Zerfall. Der letztere Befund könnte vielleicht skeptisch gegen die hier gegebene Deutung stimmen, wenn nicht *E. v. Balogh* (1941) bei Kaninchen durch experimentelle venöse Luftembolie ebenfalls in kürzester Zeit hätte Zerklüftung der Herzmuskelfasern, besonders der Vorhofwand und der rechtsseitiger Papillarmuskeln hätte auftreten sehen!

Besonders bestärkte mich ein Fall von *Hedinger* in dem Verdacht des Vorkommens von Luftembolie bei Sporttod: ein 37jähriger Ringkämpfer wurde vom Gegner über die Achsel „geschluckt“, verlor nach wenigen Minuten, nachdem er zuerst unsicheren Gang, Schwanken und Atemnot gezeigt hatte, das Bewußtsein; später trat Gaumen- und Zungenlähmung, sowie rechtsseitige Hemiparese hinzu. Nach 2 Tagen plötzliche Verschlimmerung mit neuer Bewußtlosigkeit und rechtsseitigen Krämpfen; Tod 3 Tage nach dem Ringkampf. Die Sektion ergab zahlreiche Blutungen der Lungen, in den Bronchien blutigen Schleim; im linken Schläfenlappen einen 5 cm im Durchmesser großen Blutherd und im unteren Halsmark kleine frische Blutungen.

Diese Befunde erinnern so sehr an denjenigen bei Luftembolie des Gehirns, daß der Gedanke an die Entstehung durch solche beim Sporttod sehr nahe liegt. Aber es fehlt natürlich der Nachweis nicht nur der örtlichen Luftembolie als solcher, sondern auch ihrer Quelle, als welche am ehesten eine (blutende) Ruptur in der Lunge vorausgesetzt werden müßte, falls man nicht, wie es schon geschehen ist (*Beneke* u. a.) zugeben mag, daß auch ohne eine solche die Lungenluft ins Alveolarblut eingepreßt werden kann.

Wenn es nach unseren bisherigen Darlegungen unwahrscheinlich ist, daß beim gewöhnlichen interstitiellen Emphysem Luftembolien auftreten, weil dabei keine Verletzungen von Venen, vielfach trotz Alveolarwandrissen auch aus Capillaren keine nennenswerten Blutungen auftreten, so müssen andererseits bei jeder Art von Lungenruptur die Vorbedingungen für arterielle Luftembolie gegeben sein; sofern nicht die entstehende Blutung die Gefäßwunden vor dem Eindringen von Luft

¹ Von mir kursiv. *Rössle*.

verschließt. Damit dürfte man also bei der Mehrzahl der Schuß- oder Stichverletzungen, bei den Anspießungen der Lungen durch gebrochene Rippen rechnen. Immerhin mußte man sein Augenmerk hierbei mehr als bisher auf Zeichen von Luftembolien des Gehirns und des Herzens lenken. *Borst* sagt im „Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg 1914—1918“ bei seiner Darstellung der Luftembolie nach Kriegsverletzungen folgendes über die Embolie im großen Kreislauf: „Bei Kriegsverletzungen wird diese „capilläre“ Form der Luftembolie im großen Kreislauf kaum vorkommen können. Höchstens könnte die Luftdruckerhöhung bei Granatexplosionen in Frage kommen“. Über gesammelte Erfahrungen aus dem gegenwärtigen Kriege ist es noch nicht an der Zeit zu berichten, dagegen bieten Explosionen bei chirurgischen Narkosen eine Gelegenheit, Lungenverletzungen mit einem möglichen Eintritt von Luft in die Blutbahn zu beobachten.

Ein von *Killian* zitierter Fall von *Jessup* betrifft ein 16jähriges schwangeres Mädchen, das zwecks Entbindung sich in Äthylarkose befand, als der Apparat explodierte: die Kranke richtete sich auf, brach große Mengen schaumigen Blutes und zeigte kurz darauf ein sich vom Nacken ausbreitendes Hautemphysem, sowie „luftgefüllte Hautvenen“. Tod unter Dyspnoe. Die Sektion zeigte eine Zerreißung des rechten Bronchus mit einem 1 cm großen Loch. Leider ist nicht ausdrücklich auf Luftembolie gefahndet worden. Das gleiche trifft für weitere Fälle von Explosionen bei Narkosen zu, die *Ehlers* kürzlich (1942) gesammelt hat, und unter denen sich mehrere finden, wo neben blutig-schaumigem Auswurf Emphysem der Halshaut, Lungenrupturen, Pneumothorax gesehen wurden.

Auch in einem Fall eigener Beobachtung (S. Nr. 161/34) ist vielleicht nicht genügend genau auf Luftembolien untersucht worden. Allerdings finden sich bei der durch *Schürmann* ausgeführten sorgfältigen Zerlegung der fixierten Lungen in dünne Scheiben und ihrer Betrachtung im binokularen Mikroskop keinerlei Einrisse des Lungengewebes; es bestanden aber schwere parenchymatöse Lungenblutungen. Es handelte sich um eine Explosion bei Anwendung des Glühbrenners zwecks Verschließung der Bronchien nach Abtragung des rechten Mittellappens wegen Bronchiektasen bei einem 8jährigen Knaben bei einer Äther-O₂-Überdrucknarkose. Narkotiseur und Operateur (*Sauerbruch*) erlitten Verletzungen. Der Kranke starb nach 5 Min. Die Leiche zeigte Verbrennungen der Lippen, Nase, Augenlider. Im rechten Herzen war etwas schaumiges Blut; Leichengerinnsel fehlten, Foramen ovale geschlossen. Blut und Schleim in den Luftwegen, Blutungen im häutigen Teil der Luftröhre, große Teile der Lungen blutig durchtränkt, teilweise verdichtet. Das Gehirn durfte leider nicht seziiert werden. Ich erwähne den Fall, um zu zeigen, daß es gerade darauf angekommen wäre, zumal der Lungenbefund dafür spricht, daß eine capilläre Luftembolie des Herzens oder des Gehirns die eigentliche Todesursache war. In einem Falle von Tod binnen 2 Stunden nach Explosion in unmittelbarer Nähe fand ich noch nach Tagen makroskopisch neben blutiger und ödematöser Anschoppung der Lungen mit geringen inneren Lungenrissen die Zeichen der Luftembolie an Herz und Gehirn.

Wie schwierig es sein kann, eine Luftembolie des Gehirns festzustellen, wenn alle Begleitumstände dafür sprechen, bzw. eine solche auszuschließen, zeigte mir der Fall eines 10jährigen Knaben (S. Nr. 677/43), der 2 Tage nach einem schweren Kraftwagenunfall mit Einriß des rechten Hauptbronchus, rechtsseitigem Pneumothorax und hochgradigem mediastinalem und Hautemphysem des ganzen Körpers bis zu den Beinen starb. Trotz besonders darauf gerichteter Aufmerksamkeit

gelang es mir weder makroskopisch noch mikroskopisch im großen Kreislauf Luftembolien zu finden; dabei bestand (ohne Fettembolie) eine ausgedehnte Purpura cerebri mit Hirnswellung; mikroskopisch außer den ringblutungartigen Hämorrhagien lediglich mit Plasma gefüllte Capillarstrecken.

Experimentelle Untersuchungen.

Im Anschluß an die Beobachtung des oben geschilderten Falles von Luftembolie des Gehirns nach Verletzung einer Lungenvene bei einer Lungenlappenexstirpation habe ich einige Versuche an Hunden und Kaninchen mit Injektion von Luft in Lungenvenen und direkt in die Carotis ausgeführt. Die Verträglichkeit der cerebralen Luftembolien ist besonders bei Hunden oft erstaunlich, schwankt aber bei den verschiedenen Versuchstieren gleicher Art beträchtlich und ist z. T. von der Schnelligkeit der Injektion, z. T. von unberechenbaren Bedingungen, wie von der zufälligen Erreichung lebenswichtiger Zentren abhängig. Es ist daher, wenn man nicht große Versuchsreihen anstellen will, einem günstigen Zufall zu verdanken, wenn man Fälle erhält, die weder akut starben noch ungeschädigt überleben, und die erst nach mindestens 6 Stunden oder Tagen nach deutlichen klinischen Hirnstörungen eingehen. Ein solcher Fall ist unten beschrieben und ermöglichte einen Vergleich mit der eingangs wiedergegebenen Beobachtung am Menschen.

Zuvor sei noch der Befund eines akut tödlichen Versuchs mitgeteilt, weil er zwei Feststellungen ermöglichte. Einem kräftigen Kaninchen wurden durch die rechte Arteria carotis 5 ccm Luft mit fast sofort tödlicher Wirkung eingespritzt (30. 10. 43). Die makroskopische Untersuchung ergab keine Auskunft über den Verbleib der injizierten Luft. Die mikroskopische Untersuchung des Gehirns zeigte nur ganz vereinzelte leere Gefäßstrecken, u. a. blasig-leere Capillaren der Adergeflechte. Anscheinend befanden sich zahlreiche Arterien in ausgesprochenem Kontraktionszustand, der engen Lichtung und der starken Faltung der Elastica nach zu schließen. Wichtiger war mir die Lückenbildung in Gefäßwänden auch der Meningen, so daß mir ein schon sehr früher Durchtritt von Luft wahrscheinlich geworden ist (vgl. die Abb. 3—9 des menschlichen Falles S. 5—10). Dies war der eine der beiden Befunde; der andere war die Auffindung von luftgefüllten Lungencapillaren nach Art der weiter unten (S. 26, Abb. 19) zu besprechenden, womit auch mikroskopisch der schon von *Bichat* geführte makroskopische Nachweis der Passage der Luft- und Gasembolien durch die Capillaren des großen Kreislaufs erhärtet wird. Letzteres ist nochmals, und zwar schon makroskopisch sichtbar an einem weiteren Kaninchen bestätigt worden: 5 ccm Luft in rechte Carotis bei narkotisiertem Tier, Luft im stark dilatierten rechten Herzen (30. 10. 43)!

Bei einem Kaninchen, dem ich unter gütiger Hilfe von Dr. *Friedrich Sauerbruch* in Ätherüberdrucknarkose 5 ccm Luft in die linke Herz-

kammer injizierte, zeigte sich nach einigen Stunden Schiefhaltung des Kopfes, es erholte sich dann aber bis zum nächsten Tag vollkommen.

Bei einem kleinen Hunde legten wir in Morphium-Äthernarkose unter Überdruckatmung den linken Lungenhilus frei und injizierten in die linke Lungenvene 5 ccm Luft, worauf fast sofortiger Stillstand der Atmung, sodann gleich des Herzens erfolgte. Dieselbe Erfahrung eines plötzlichen reflektorischen Todes hat beim Menschen schon *Ferdinand Sauerbruch* (1925) bei Unterbindung des Lungenhilus gemacht. Bei der nach einer halben Stunde vorgenommenen Sektion fand sich bei dem Tiere noch etwas Luft im Vorhof, dagegen konnte mit unbewaff-

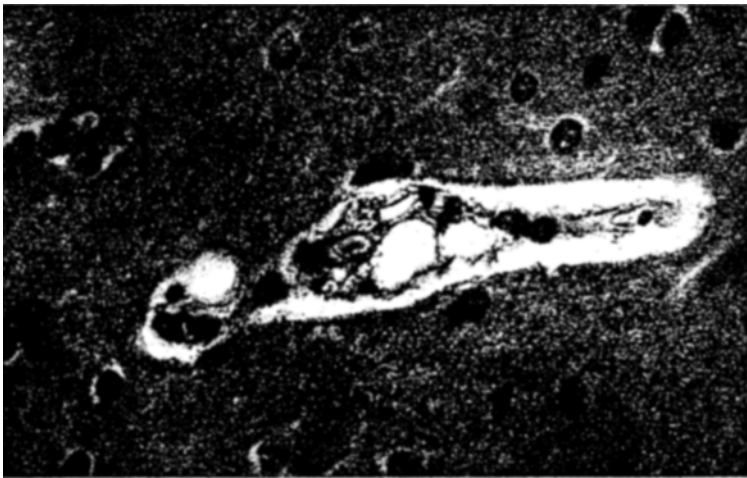


Abb. 12. Luftembolie des Gehirns. Injektion von 5 ccm Luft in Lungenvene eines Hundes. Vergr. 1: 490.

netem Auge keine solche in Arterien entdeckt werden. Die mikroskopische Untersuchung des Gehirns ergab aber nur in Gefäßen der Hirnhaut und innerhalb der Rinde Kettenbläschen in Capillaren, Ausweitungen solcher durch Luftembolie und pericapilläre Höfe, die an Diffusion der embolisierten Luft in den *Virchow-Robinschen* Raum denken lassen (Abb. 12).

Bei demjenigen weiteren Versuch, dessen Hirnbefunde sich mit den beim Menschen gesehenen Veränderungen noch eher vergleichen lassen, handelt es sich um einen kleinen braunen Bastard-Hund von 6,5 kg Gewicht, der schon eine gut überstandene Luftembolie des Gehirns hinter sich hatte und nach 3 Wochen nochmals in Versuch genommen wurde. Er erhielt am 14. 8. in Lokalanästhesie 10 ccm Luft in die rechte Carotis. Nach den ersten Kubikzentimetern heult er auf und ist nach dem rasch nachgespritzten Rest zunächst benommen und wie gelähmt; er speichelt stark, hat vorübergehend Schaum vor dem Maul, eine

hochgradige Pulsverlangsamung, zeitweise *Cheyne-Stockessches* Atmen, Arrhythmie. Auf den Rücken gelegt, macht er mit den Vorderbeinen Laufbewegungen. Nach 1 Stunde Abgang von Kot und Urin, sowie starkes Erbrechen. Er heult und ist dann wieder ruhig; bellt und richtet sich mit dem Vorderkörper auf; versinkt dann wieder in Bewußtlosigkeit. Dieser Zustand dauert bis zum nächsten Tag an; er stirbt 24 Stunden nach der Injektion.

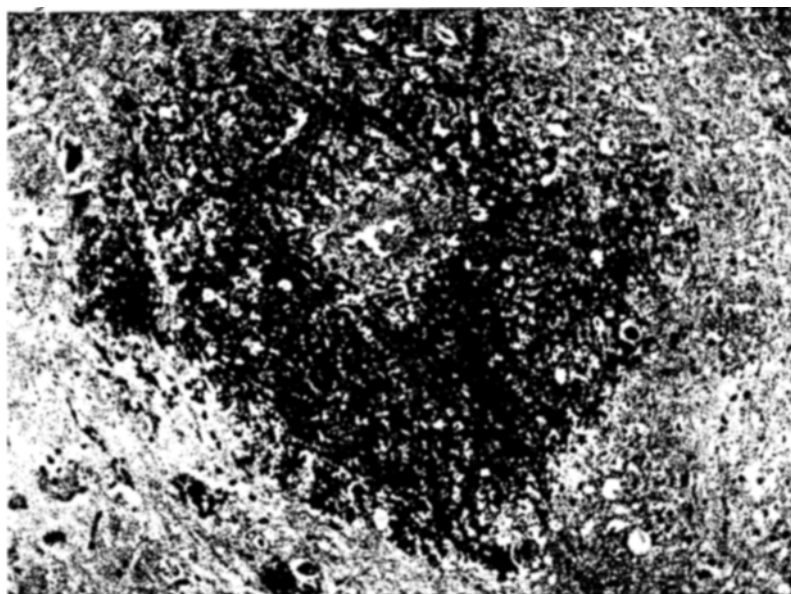


Abb. 13. Größere Ringblutung des verlängerten Marks bei experimenteller Luftembolie des Gehirns (Hund). Vergr. 1 : 160.

Die 1 Stunde nach dem Tod ausgeführte Sektion ergab nirgends Luftblasen in Arterien, auch nicht in Kranz- und Hirnslagadern, desgleichen nicht im Herzen, dagegen neben Ästen der Coronarien und von meningealen Gefäßen bei Lupenbetrachtung kleine „knospenartige“ Blutungen. Nach Fixation des Gehirns finden sich, schon mit bloßem Auge sichtbar, winzige Blutungen im verlängerten Mark, keine solche im Rückenmark. In der Lunge kleine Blutaustritte in die Alveolen, keine Luftembolien und kein interstitielles Emphysem. Herzmuskel und Nieren o. B. Dagegen ergab die *mikroskopische Untersuchung des Gehirns* folgende bemerkenswerte Befunde:

Die Blutungen des verlängerten Marks sind, wie Abb. 13 zeigt, vergrößerte Kugelblutungen um nekrotische Capillaren; andere Gefäße zeigten Stase ihres Inhalts oder erschienen lichtungslos, wie zusammengefallen; wieder andere boten das Bild unregelmäßig luftgefüllter

Schläuche mit mehr oder weniger verquollenen Grundhäutchen (Abb. 12 und 14); die Endothelien waren oft schwer zu sehen, oft erschienen

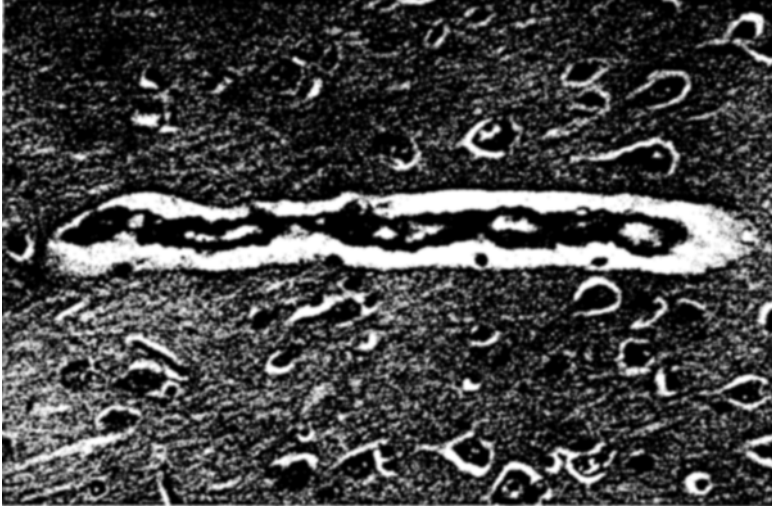


Abb. 14. Luftembolie des Gehirns (24 Stunden alt). Diffusion der Luft in die Gefäßscheide. Vergr. 1 : 520.

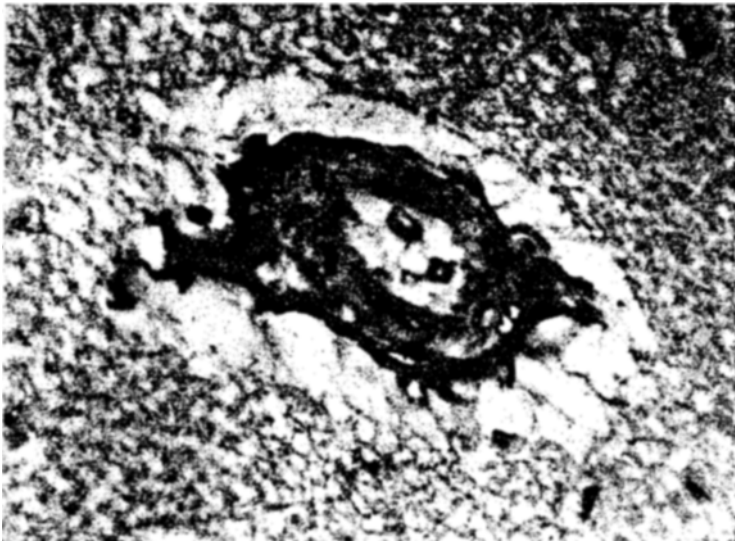


Abb. 15. Experimentelle Luftembolie des Gehirns. Durchtritt der Luft durch die Gefäßwand (Hund). Vergr. 1 : 600.

sie von ihrem Platz verdrängt; in der verquollenen Wand von Arteriolen waren Lücken, um das Gefäß leere Räume, vermutlich Luft (Abb. 15).

Wieder andere Gefäße zeigten überwiegend Plasmorrhagien, gemischt mit Luft (Abb. 16) und Untergang der Gefäßwand in einer schaumigen

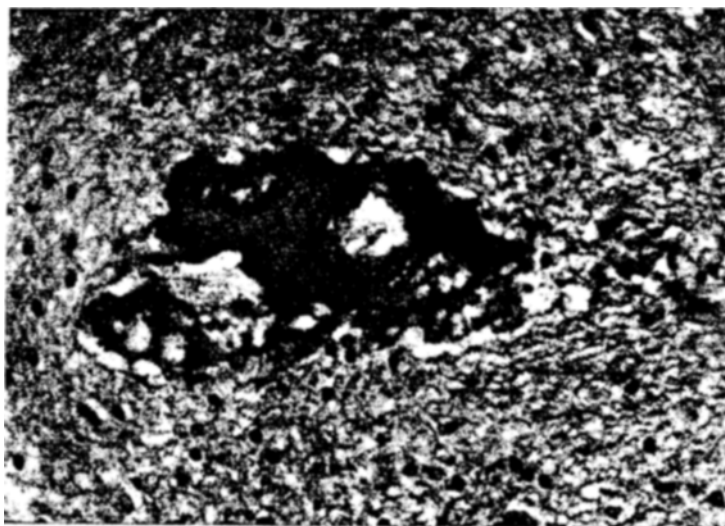


Abb. 16. Experimentelle Luftembolie des Gehirns (Hund). Mit Luft gemischte Plasmorrhagie. Vergr. 1 : 300.

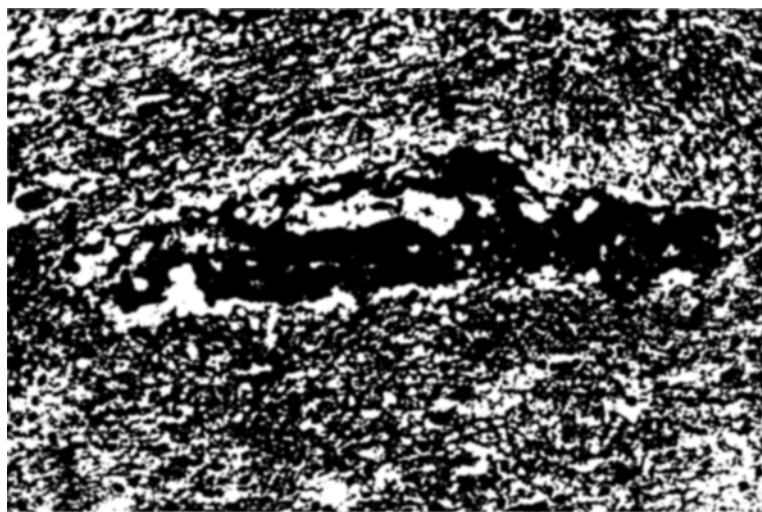


Abb. 17. Experimentelle Luftembolie des Gehirns (Hund). Nekrose der Gefäßwand und beginnende perivaskuläre Histolyse. Vergr. 1 : 200.

Masse (Abb. 17). Die Blutungen sowohl der weichen Hirnhaut wie diejenigen des Gehirns zeigten keine unmittelbaren Beziehungen zu

sichtbaren Luftembolien, wohl aber zeichneten sich die von Hämorrhagien durchsetzten Teile auch durch das Vorhandensein von Ödemen aus. Untersucht wurden das Großhirn in frontalen Schnitten, das Kleinhirn und das Rückenmark. Vom Großhirn boten nur Rinde und Mark die beschriebenen Veränderungen, dagegen waren die zentralen Kerne und das Kleinhirn frei. Recht eigentümlich war schließlich das Verhalten der Blutungen des großen weißen Marklagers (Abb. 18). Sie

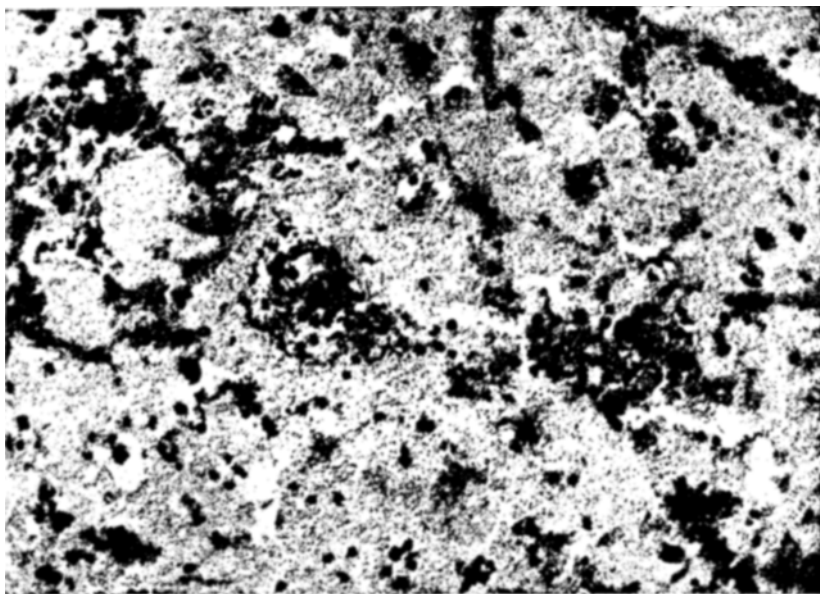


Abb. 18. Blutungen mit Leukocytenansammlungen bei experimenteller Luftembolie des Gehirns (Hund). Vergr. 1 : 272.

zeichneten sich durch eine so starke Beimengung von Leukocyten aus, daß man auf den ersten Blick an eine hämorrhagische Encephalitis erinnert wurde. Übrigens sind starke Leukocytosen auch bei traumatischen Hirnblutungen (durch Kontusionen) sowohl vom Menschen *K. Wolff, Helfand*) als vom Tierversuch her (*G. Peters*), und zwar schon nach der kurzen Zeit von 4—7½ Stunden wohlbekannt. (Bei den Blutungen des Gehirns durch Luftembolie hat auch *Lhermitte*, wie oben S. 11 angegeben wurde, Leukocyteninfiltrate gesehen.)

Fassen wir die Befunde bei cerebraler Luftembolie zusammen, so ergibt sich eine Übereinstimmung zwischen den experimentell erzeugten Veränderungen und denjenigen beim Menschen. Kleinere Luftembolien, die je nach Sitz auch schon vorübergehende Ausfalls- oder Reizerscheinungen machen können, verschwinden, offenbar ohne Hinterlassung von histologisch greifbaren Dauerschäden. Verstopfungen von Prä-

capillaren und Capillaren, welche länger als 4—5 Stunden bestehenbleiben, erzeugen Gefäßwandnekrosen und je nach Schwere, Dauer und Entfernung von der definitiv verlegten Stelle Stasen, Blutungen, prästatische Leukocytosen mit Emigration von Leuko- und Histiocyten, Plasmorrhagien, Luftdurchtritt durch die Gefäßwände, trübe Schwellung des nervösen Parenchyms, schwere Ganglienzellveränderungen und Erbleichungsherde. Noch spätere Veränderungen sind bisher nicht bekannt.

Capilläre Luftembolien des Herzens.

Die autopsische Feststellung arterieller Luftembolie an den Kranzschlagadern des Herzens bietet bei Mensch und Tier nur insofern einige Schwierigkeit, als nicht selten die Äste der Coronararterien im epikardialen Fett stark versteckt sind. Nach allem, was man weiß, ist die Luftembolie der Coronararterien ein weitaus lebensgefährlicheres Ereignis als diejenige des Gehirns. Ob die eine oder die andere eher eintritt, ist im Experiment zum Teil von der Lage des Versuchstieres abhängig; bei aufrechter Stellung sollen die Embolien aus dem linken Herzen bevorzugt das Gehirn erreichen (*v. Allen, Hrdina* und *Clark*), bei horizontaler Lage die hintere Körperhälfte und besonders die Kranzschlagadern (*Polak* und *Adams*). *Jehn* und *Nägeli* (1928) sahen bei experimenteller venöser Luftembolie, daß Heben des Kopfes bei einem Versuchstier den Tod auslöste. Auch *Brauer* und *Schläpfer* (zit. nach *Frey*) machten ähnliche Beobachtungen.

Fehlt am Herzen der makroskopische Befund der Luftembolie, so ist der mikroskopische Nachweis einer solchen, wie ich mich an einer Reihe von Versuchen, die erst später bekanntgegeben werden sollen, überzeugte, schwierig und in seiner vitalen Bedeutung unsicher. Für die menschliche Pathologie ist darüber bisher meines Wissens nichts bekannt; ich verweise auf die oben wiedergegebene mikroskopische Beschreibung des von mir nachgeprüften und als Luftembolie gedeuteten mikroskopischen Befundes in dem von *Kloos* mitgeteilten Falle von Sporttod (S. 15). Herzmuskelveränderungen habe ich in unseren Tierversuchen nur ausnahmsweise in Form von Myokardblutungen gesehen¹. Ob die arteriellen Luftembolien die Capillaren des Myokards passieren können, ist zweifelhaft; *Gundermann* bezweifelt es, *R. Beneke* gibt es zu. Findet man bei Luftembolie vom linken Herzen aus Luft im rechten Herzen, so ist viel eher anzunehmen, daß sie über den übrigen großen Kreislauf und nicht über den Coronarkreislauf ihren Weg genommen hat. Nach *Bichat* und nach *Beneke* erfordert der Weg über periphere Capillaren auch nur Minuten; bei der Annahme offener arteriovenöser Anastomosen wäre dies noch weniger verwunderlich.

¹ *M. Lucas* beobachtete Blutungen und Nekrosen der Muskulatur des linken Ventrikels bei arterieller Luftembolie nach Stichverletzung einer Lungenvene bei Füllung eines Pneumothorax.

Die oben zitierten amerikanischen Untersucher *Polak* und *Adams* (1932) waren bei ihren Versuchen über Luftembolie aus Undichtigkeit der Lunge ausgegangen von klinischen Erfahrungen bei Verunglückung von Marineangehörigen beim Auftauchen mittels eines Rettungsapparates (sog. „Momsen-Lunge“) aus geringen Tiefen. Aus dem letzteren Grunde lehnten sie für das Entstehen der gefundenen Luftembolie den Mechanismus der Caissonkrankheit ab; sie machten vielmehr die Ausdehnung der in den Atemwegen während des Aufstieges im Wasser sich ausdehnenden Luft verantwortlich, falls diese bei geschlossenen Atemwegen (z. B. infolge fälschlich angehaltenen Atems) nicht entweichen konnte. Bei einer entsprechenden Versuchsanordnung sahen sie bei Erhöhung des intratrachealen Druckes auf 80—90 mm Hg Luftblasen im Carotisblut auftreten; hierbei muß also die Lunge der Versuchstiere (Hunde) undicht geworden sein. Die Sektionen ergaben mediastinales Emphysem, Luft in peripheren subpleuralen Blutgefäßen, Blutungen ins Lungengewebe und unter die Pleura, sowie um die Bronchien; Luft in beiden Herzventrikeln, Kranzgefäßen, Meningen und Gekrösearterien. *Polak* und *Adams* waren der Ansicht, daß als die eigentliche Ursache der Luftembolie in ihren Versuchen die Überdehnung der Alveolarsepten anzusehen sei, daß die Luft an dieser Stelle in die Blutbahn eindringe, wogegen erhebliche Einwände gemacht werden und näher liegende Erklärungen gegeben werden können. Wichtig ist aber ihre Feststellung, daß die embolisierte Luft in den Coronararterien höchstens eine halbe Stunde nachgewiesen werden kann, wohingegen sie in peripheren Arterien gelegentlich mehrere Stunden (am lebenden Tier!) bleibe. Die in die Lungencapillaren beförderte Luft werde dort in die Alveolen wieder ausgeschieden (vgl. *Wolf*).

Die Luftembolien des Herzens sind aber in einer Hinsicht verwickelter als diejenigen anderer Organe, nämlich insofern als neben den eben erörterten Embolien von der arteriellen solche von der venösen Seite her retrograd ins Myokard erfolgen, wenn Luft entweder in der gewöhnlichen Weise in Körpervenen eindringt oder von der Lunge über das linke Herz die Capillaren und arteriovenösen Anastomosen des großen Kreislaufs passiert hat. Ich habe öfter bei Luftembolien des rechten Herzens in unseren Tierversuchen Luftfüllung der Coronarvenen zusammen mit maximaler Dilatation des rechten Herzens gesehen; dies ist aber schon älteren Beobachtern, wie ich aus dem Schrifttum ersah, wohlbekannt gewesen; ich führe nur *Jehn* und *Nägeli* (1918), sowie *Kerber* (1938) an; letzterer gibt der hiedurch bedingten Coronarinsuffizienz schuld an dem Tod nach Luftembolie und beruft sich auf eine entsprechende Auffassung von *Clairmont*; danach wäre die Abflußbehinderung des Coronarvenenblutes das Entscheidende in der Lebensgefahr durch die klassische venöse Luftembolie. Auf diese alte Streitfrage hier einzugehen, ist um so weniger nötig, als entscheidende Versuche über Behebung der Lebensgefahr durch künstliche Erhöhung des atmosphärischen Drucks zwecks Verkleinerung der Blutschaumblasen unternommen durch *E. v. Balogh* (1941) ausgeführt worden sind. Im vorliegenden Zusammenhang seien aus seinen Beobachtungen nur der Befund des Eindringens der embolisierten Luft aus dem rechten Herzen in die Thebesischen Venen und ihr retrograder Transport bis in die Coronarvenen, sowie die überraschend schnell erfolgende Zerklüftung

von Muskelfasern, besonders der rechten Vorhofwand und der rechtsseitigen Papillarmuskeln wiedergegeben, wobei im Elektrokardiogramm eine rechtsbetonte Coronarinsuffizienz sichtbar wurde.

In einem Versuch an einem in Narkose befindlichen sterbenden Kaninchen habe ich mich davon überzeugt, daß es leicht ist, vom linken Ventrikel aus nicht nur das rechte Herz über den großen Kreislauf mit Luft zu füllen, sondern auch die Herzvenen zu blähen. Bei der folgenden Sektion ließ sich auch Schaum aus den parenchymatösen Organen wie Nieren und Leber ausdrücken. Die eingespritzte Luftmenge betrug 40 ccm.

Zusammengefaßt ergibt sich hinsichtlich der capillären Luftembolien des Herzens, daß unsere Kenntnisse hierüber in experimenteller Hinsicht unvergleichlich besser gefördert sind als die Erfahrungen am menschlichen Herzen, die geradezu als dürftig und mangelhaft zu bezeichnen sind. Es wird künftig die Aufgabe sein, nachzuprüfen, ob und inwieweit die Befunde am Tier für den Menschen bestätigt werden können.

Die Luftembolie der Lungencapillaren.

Eine ähnliche Unstimmigkeit wie für die capillären Luftembolien des Myokards besteht für diejenigen der Lungen. Ich stieß sehr bald in unseren Versuchen auf das charakteristische Bild der luftgefüllten Lungencapillaren und muß gestehen, daß es mir aus der menschlichen Pathologie weder aus eigener Erfahrung noch aus dem Schrifttum geläufig war. Dagegen stellte ich fest, daß es schon verschiedenen früheren Experimentatoren bekannt war. Während *Wolf* den Vorgang mehr theoretisch erörtert und die Ansicht ausspricht, die Luft gehe aus den embolisierten Capillaren in die Alveolen über, wobei Einrisse und Blutungen erfolgen, haben andere die embolisierten Capillaren unter der Pleura teils capillar-mikroskopisch, teils in mikroskopischen Schnitten wirklich gesehen. Es ist in der Tat, wie ich mich überzeugt habe, nicht schwer, noch an der überlebenden Lunge des Versuchstieres die Kettenbläschen in den subpleuralen Gefäßen zu sehen. Die Abb. 19 gibt einen Schnitt einer Rattenlunge mit Luftembolie der pleuranahen Blutcapillaren; es ist eine Eigentümlichkeit dieser Luftembolie der Lungen, fast ganz auf die periphersten Capillaren beschränkt zu sein, was irgendwie mit den Besonderheiten der örtlichen Zirkulationsverhältnisse zusammenhängen muß. Ein unmittelbares Einpressen der Alveolarluft, wie es auch angenommen wurde (*Beneke*, *Joannides* und *Tsoulos*) scheint nicht ausgeschlossen¹; jedenfalls führen die mannigfachsten Umstände, die zur Luftembolie oder Gasbildung im rechten Herzen führen, auch zu den capillären Luftembolien des kleinen Kreislaufs.

Während der Transport kleiner Luftblasen bei nicht allzu massiver Luftembolie des rechten Herzens verständlich ist und dieser Mechanismus

¹ *Joannides* (1931) will hierfür den Beweis dadurch erbracht haben, daß er bei gleichzeitiger Blähung der Lungen und Füllung der Alveolen mit Fixationsflüssigkeit letztere in die Lungengefäße einpressen konnte.

im Tierversuch auch durch unmittelbare Lufteinführung in die Lungen-schlagader schon von *E. v. Balogh* erhärtet wurde (seine Abbildung entspricht genau unserer Abb. 19), macht der Befund capillärer Luft-füllungen bei intratrachealer Druckerhöhung dann, wenn im rechten Herzen nichts von Luft gefunden wird, einige Schwierigkeiten. Ich verfüge über eine Anzahl Ratten- und Hundelungen, die mir zur Begut-achtung von Dr. phil. et med. habil. *Th. Benzinger* überlassen wurden,

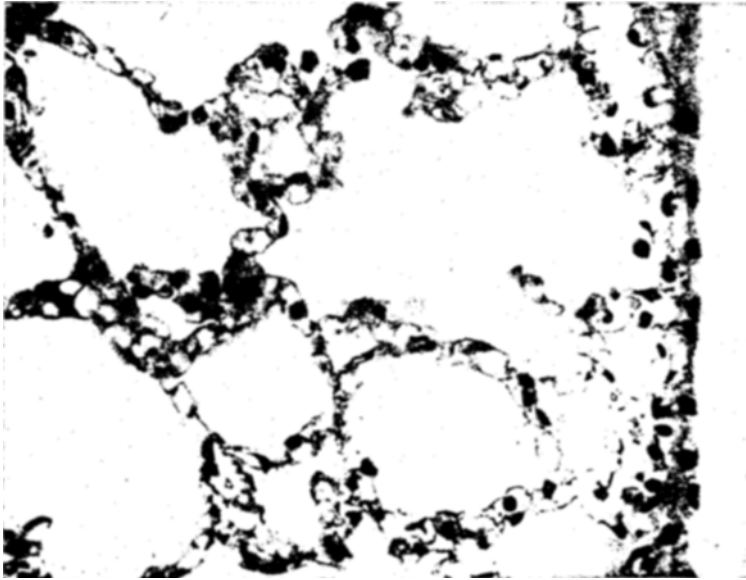


Abb. 19. Luftembolie der subpleuralen Lungencapillaren bei Erhöhung des intratrachealen Drucks auf 40 mm Hg. Rattenlunge.

bei denen auf verschiedene Weise anhaltende oder plötzliche Überlastungen der Atemweg-Wände herbeigeführt wurden. Die Wege, auf denen dabei Luft in die Blutbahn gelangt, sollen an anderem Orte kritisch betrachtet werden. Im Falle der bereits S. 13 erörterten sog. „Diffusionsembolie“ (*Hoffheinz*) kann man in strengem Sinn gar nicht von „Embolie“ sprechen. Im vorliegenden Zusammenhang mag nur kurz auf diese Entstehungsweise der Luftfüllung von Lungencapillaren hingewiesen werden. Häufig findet man unter denselben Umständen auch Blutungen und innere Lungenrisse. Über die Frage, ob die Luftembolien die Lungencapillaren passieren können und damit nun die Gefahr arterieller Luftembolien im großen Kreislauf sich ergibt, gehen die Meinungen auseinander; bejaht wird die Frage z. B. von *Stratmann* und *Uhlenbruck* sowie von *E. v. Balogh*, *Villaret* und *Cachera*. Aus der Tatsache, daß die Abdichtung der Lunge bei Mensch und Tier verhältnis-

mäßig leicht versagt zumal bei kleinen Kindern und kleinen Tieren die Lunge eher „undicht“ wird, ist zu vermuten, daß Luftembolien des großen Kreislaufs aus Überdehnungen des Lungengewebes häufiger sind als bisher angenommen wurde. Dafür würden auch die oben wiedergegebenen klinischen Erfahrungen sprechen.

Zusammenfassung.

Es wird über einen Fall von Luftembolie des Gehirns berichtet; die gefundenen Veränderungen werden mit den Folgen experimenteller cerebraler Luftembolien verglichen.

Sodann wird das Vorkommen und die Bedeutung der capillären Luftembolien des großen und des kleinen Kreislaufs erörtert.

Schrifttum.

- Allen, van C. M., L. S. Hrdina and J. Clark: Arch. Surg. **19**, 567 (1929). — Ameuille, M. M., J. Lhermitte et Kudelski: Revue neur. No 6. **1935**. — Balogh, E. v.: Virchows Arch. **307**, 362 (1941). — Verh. dtsch. path. Ges. 31. Tagg Tübingen **1938**. — Beneke, R.: Embolie. Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II. Leipzig 1913. — Verh. dtsch. path. Ges. 16. Tagg Marburg **1913**, 263. — Berblinger, W.: Schweiz. Rdsch. **1943**, Nr 20. — Bierhaus, H. u. H. E. Hintze: Arch. klin. Chir. **201** (1941). — Borst, Max: Allgemeines über die Wirkung der Geschosse, Waffen usw. Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg, Bd. 8, S. 233. — Brauer, L.: Verh. 30. Kongr. inn. Med. Wiesbaden **1913**. — Broman, Tore: Acta path. scand (Köbenh.) Suppl. **42** (1940). — Ehlers: Dtsch. Z. Chir. **255**, 485 (1942). — Ewald u. Kobert: Pflügers Arch. **31**, 100 (1883). — Frey, S.: Die Luftembolie. Leipzig 1933. — Gundermann: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **33**, 261 (1921). — Hedinger, E.: Schweiz. med. Wschr. **1922** I. 134. — Hoffheinz, S.: Die Luft- und Fettembolie. Neue deutsche Chirurgie. 55. Stuttgart: Ferdinand Enke 1933. — Huster u. Spatz: Z. Kinderheilk. **1929**, 428. — Iljin, F.: Ref. Zbl. Chir. (russisch) **1914**, Nr. 19, 851. — Jehn, W. u. Th. Nägeli: Z. exper. Med. **6**, 64 (1918). — Joannides, M.: Arch. int. Med. **47**, 196 (1931). — Joannides, M. and Tsoulos: Arch. Surg. **21**, 333 (1930). — Kerber, Bruno: Fortschr. Röntgenstr. **57**, 439 (1938). — Kilian, H.: Neue deutsche Chirurgie, Bd. 60. Stuttgart: Ferdinand Enke 1939. — Kloos, K.: Virchows Arch. **311**, 92 (1943). — Knapp, Alb.: Münch. med. Wschr. **1943**, 583. — Lhermitte, Jean: J. Sci. méd. **53**, Nr. 5 (1935). — Lindblom, A.: Virchows Arch. **252**, 197 (1924). — Lucas, M.: Beitr. Klin. Tbk. **88** (1936). — Neubürger, K.: Z. Neur. **95**, 278 (1925). — Peters, G.: Zbl. Neurochir. **8**, 172 (1943). — Polak and Adams: U. S. nav. med. Bull. **30**, 165 (1932). — Ponsold, Alb.: Z. gerichtl. Med. **32**, H. 4/5, 255. — Sauerbruch, Ferd.: Die Chirurgie der Brustorgane. Berlin: Springer 1928. — Schmidt, O.: Dtsch. gerichtl. Med. **31**, 231 (1929). — Spielmeyer: 30. Kongreß innere Medizin, Wiesbaden 1913. — Stratmann u. Uhlenbruck: Z. Kreislaufforsch. **20**, 190 (1928). — Villaret u. Cachera: Les embolies cérébrales. Masson, Paris 1939. — Walcher, K.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **5**, 561 (1925). — Wolf, L. P.: Virchows Arch. **174**, 454 (1904).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Über die Ursachen der Arterienthrombose.

Von
Prof. Dr. K. Apitz.

Mit 13 Abbildungen (14 Einzelbildern) im Text.

(Eingegangen am 28. Dezember 1943.)

In Schlagadern mit unveränderter Wand wird so gut wie nie Thrombose angetroffen. Infolgedessen ist es herkömmlich geworden, die Pfropfbildung in Arterien nur als Folgeerscheinung oder als notwendigen Endausgang einer — gewöhnlich arteriosklerotischen — Wand-erkrankung anzusehen. Gewiß wurde dabei nicht übersehen, daß Thromben oft schon bei leichteren Wandschäden auftreten, andererseits bei schwerster Destruktion der Gefäßwand ausbleiben können. Doch hat man — besonders am Beispiel der Coronarsklerose — versucht, dieses Mißverhältnis damit zu erklären, daß nicht jede beliebige, sondern nur eine besonders geartete Wandschädigung zur Thrombose führe. Bezüglich der genaueren Natur dieses für die Thrombose verantwortlichen Wandschadens gibt es allerdings etwa ebensoviel Meinungen wie Untersucher. So wurden subendotheliale Blutungen, Aufbrüche von Atheromen, endothelschädigende Nekrosen, anoxämische Gefäßwandschäden, fibrinoide Umwandlung der Deckschicht, echte endarteriitische Vorgänge und besondere örtliche Kreislaufverhältnisse als Thromboseursachen herausgestellt; aber von jedem dieser Vorkommnisse mußte zugegeben werden, daß es auch ohne Thrombose angetroffen werden kann.

Angesichts solcher Verhältnisse wird man vermuten dürfen, daß die örtlich umschriebenen Schäden zwar eine notwendige Voraussetzung der Schlagaderthrombose sind, aber allein noch nicht genügen um diese herbeizuführen. Dann rücken aber diejenigen anderen Thromboseursachen in den Vordergrund, welche auch bei der Entstehung der Fernthrombose in Venen maßgeblich sind, und die von der Gefäßlichtung aus — durch „Fernwirkung“ — angreifen. Eine solche Betrachtungsweise einmal folgerichtig durchzuführen, ist die Aufgabe der folgenden Untersuchung. Dabei ist in mehreren Richtungen ein Gewinn zu erwarten. Die bisher als unabwendbare Folge der Wanddestruktion angesehenen Schlagaderverschlüsse eröffnen sich dem therapeutischen Zugriff, wenn z. B. die Gerinnungsverhältnisse des Blutes von Bedeutung sind. Die gutachtliche Beurteilung der Unfallsfolgen wird abgewandelt

werden müssen, wenn nicht nur die Venen, sondern auch die Arterien zum Sitz der posttraumatischen Fernthrombose werden können. Besonders aber erscheinen manche Thromboseprobleme, deren Lösung bei der Pfropfbildung in Venen Schwierigkeiten bereitet, in einer neuen und aufschlußreichen Beleuchtung.

Grundsätzlich kann jede schadhafte Schlagader von der Pfropfbildung befallen werden. Als klinisch bedeutsame Krankheitsbilder heben sich jedoch einige Formen derartig bedingter Gefäßverschlüsse besonders heraus: Die Thrombose der Kranzschlagadern, der A. carotis, der Hirnschlagadern, der Bauchaorta und Beinarterien und der A. centralis retinae. Die eingangs gekennzeichnete Problematik ist all diesen Vorkommnissen gemeinsam. In der folgenden Untersuchung werden hinsichtlich der anatomischen Befunde besonders die Coronarthrombose und die Parietalthrombose der Aorta behandelt; die zugrundeliegenden Wandveränderungen sind wegen der Häufigkeit ihre Vorkommens am leichtesten einer systematischen Untersuchung zugänglich.

Im ersten Abschnitt der Abhandlung wird die Natur und Bedeutung des Wandschadens erörtert. Dies geschieht zunächst durch Wiedergabe einiger Musterfälle, bei denen das Mißverhältnis zwischen leichtem Wandschaden und tödlicher Auswirkung der Pfropfbildung besonders augenfällig ist; sodann durch die nähere Kennzeichnung der anatomischen Verhältnisse am Ort der Thrombenbildung. Im zweiten Abschnitt wird ein möglichst vollständiger Überblick gegeben über die Rolle thrombosebegünstigender Einflüsse, deren Bedeutung schon auf dem Gebiet der Venenthrombose bekannt ist; das sind z. B. die Fernwirkungen von Operationen, Traumen, Infekten, Blutverlusten, Blutkrankheiten und Kreislautschäden. Es soll so gezeigt werden, daß die Entstehung der Schlagaderthromben erst dann voll verständlich wird, wenn man die Erfahrungen und Begriffe der Fernthrombose auch hier anwendet und sich nicht auf die Betrachtung der örtlichen Abläufe im kranken Gefäß beschränkt.

1. Die ursächliche Bedeutung der Gefäßwandveränderungen.

a) Die Schlagaderthrombose bei leichtem arteriosklerotischem Wandschaden.

Das Mißverhältnis zwischen Schwere der arteriosklerotischen Wandveränderungen einerseits und Eintritt und Umfang der Thrombose andererseits kann einmal dadurch augenfällig werden, daß jüngere Menschen mit geringer Sklerose an der hinzukommenden Thrombose zugrunde gehen, sodann durch den umgekehrten Fall, daß nämlich bei schwerster destruierender Sklerose die Thrombusbildung gewöhnlich ausbleibt. Anhand einiger Beispiele sei zunächst das erstere Vorkommnis erläutert, welches das Leben bedroht, wenn z. B. Kranzschlagadern, Aorta oder Hirnarterien betroffen sind.

1. Beispiel: Coronarthrombose bei nicht einengender umschriebener Lipoidsklerose.

Eine 45jährige Frau erkrankt plötzlich unter dem Bilde schwerster Coronarinsuffizienz, die klinisch den Verdacht auf Coronarthrombose erweckt. Der Tod erfolgt eine halbe Stunde nach der Einlieferung in die Klinik. Über frühere Beschwerden ist nichts bekannt.

Bei der *Leichenöffnung* (S. N. 744/43) findet man einen thrombotischen Verschuß des absteigenden Astes der linken Kranzschlagader; derselbe beginnt über einem atherosklerotischen Beut, das an der prädisponierten Stelle (etwa 1 cm unterhalb der Teilungsstelle) liegt. Dicht unterhalb davon gabelt sich das Gefäß nochmals in 2 gleichstarke Äste, die beide auf mehrere Zentimeter durch dunkelrote Pfröpfe verschlossen sind. Die rechte Kranzschlagader und der umschlingende



Abb. 1. Obliterierende Coronarthrombose bei kaum verengender, wenig vorgeschrittener Intimasklerose (1. Beispiel, 744/43, Masson, 1 : 24).

Ast der linken haben eine zarte Wand, in die nur wenige gelbe Stippchen eingelagert sind. Im Herzmuskel keine Schwielen, das Spitzengebiet und die Vorderwand der linken Kammer lehmig verfärbt. Vom übrigen Befund ist nur eine mäßige Fettsucht und das Fehlen sonstiger Arteriosklerose und Thrombose bemerkenswert.

Mikroskopisch findet sich in den thrombosierte Gefäßstrecken auf Schnitten durch 10 verschiedene Höhen eine typische, mäßig ausgeprägte, das Lumen nirgends merklich verengende Lipoidsklerose (Abb. 1). Keine Verkalkung, ein vereinzeltes kleines Atherom, sonst lediglich Intimasklerose mit zahlreichen Pseudoxanthomzellnestern, ohne nennenswerte Vascularisation. Auf einem Schnitt ist die innerste Lage der sklerotischen Intima etwas aufgefasert. Hier liegt der Wand ein plattenförmiger Bezirk des Thrombus an, in dem die Plättchen zu dichten, klumpigen Massen zusammengefloßen sind und von Spindelzellen sowie einigen Capillaren durchzogen werden; dieser Thrombusteil dürfte also einige Wochen alt sein. Die restlichen Abscheidungen zeigen noch zarte körnige Struktur der Plättchenmassen und keine Spur von Organisation; sie sind demnach ganz frisch.

Die Fälle der eben beschriebenen Art sind durchaus nicht ungewöhnlich. Die nähere Beschreibung sollte nur auf einige Punkte hinweisen,

welche in unserem Zusammenhang wesentlich sind. Der hier vorgefundene Grad von Sklerose wird als klinisch stummer Nebenbefund bei zahlreichen Leichenöffnungen jenseits des 40. Lebensjahres festgestellt, ohne daß sich auch nur die Spur eines Gerinnsels bildet. Auch histologisch ist ebenso wenig wie makroskopisch eine Besonderheit der Sklerose am Ort der Thrombose festzustellen. Derartige Beobachtungen nötigen dazu, in der Coronarsklerose mehr den Anlaß oder eine Voraussetzung, in den unbekannten, mit dem Blut an das Gefäß herangetragenen thrombosefördernden Einflüssen aber die eigentliche Ursache des verhängnisvollen Gefäßverschlusses zu sehen.

2. Beispiel: Tod an wiederholter Hirnembolie bei polypöser Aortenthrombose.

Verlauf. Ein 40jähriger Oberamtmann erleidet morgens im Bett einen „Schlaganfall“; er kann plötzlich nicht mehr sprechen. Nach etwa 2 Stunden ist der Zustand behoben, eine Lähmung oder sonstige Störung bleibt nicht zurück. Zwei Jahre später bricht er während einer dienstlichen Besprechung plötzlich zusammen, und die rechte Körperhälfte wird vollkommen gelähmt. Bei der klinischen Untersuchung wird außerdem eine zentral bedingte Aphasie festgestellt; die spastische Natur der Lähmung bzw. Parese wird erst mit der Zeit erkennbar. Stumpfe Euphorie, emotionelle Inkontinenz, Blutdruck 105/85 bis 115/90. Nach mehrmonatigem Lazarettaufenthalt wird der Kranke in häusliche Pflege entlassen, in körperlich schwer beeinträchtigtem und recht hilflosem Zustand. Nach weiteren 13 Monaten ganz plötzlich Bewußtlosigkeit, epileptiforme Krämpfe. Die klonischen Zuckungen lassen im Lazarett allmählich nach; ein tonischer Krampfzustand bleibt an allen Gliedern bestehen. Ohne das Bewußtsein wieder zu erlangen, stirbt der Kranke 24 Stunden nach der Einlieferung.

Leichenöffnungsbefund (207/43): Als Ursache des letzten Schlaganfalles findet sich eine frische, zum Teil hämorrhagische Erweichung großer Teile des rechten Schläfen- und Stirnhirns; der vorausgegangene, zur rechtsseitigen Lähmung führende Anfall hinterließ eine große, cystisch vernarbte Erweichung des Gebietes der linken Insel mit entsprechend starker Verkleinerung dieser Hemisphäre. Die basalen Hirnschlagadern sind zartwandig und nicht verlegt. Die Ursache der embolischen Erweichungen wird bei der Präparation der Brust- und Halsschlagadern deutlich. In der Aorta findet man kugelige oder längliche Thromben, die mit schmaler Grundfläche der Gefäßwand aufsitzen und dadurch polypöse Gestalt haben; die größeren derartigen Bildungen, die in Abb. 2 wiedergegeben sind, sitzen an den Abgangsstellen der großen Halsschlagadern, weitere in der Bauchaorta. Nur die letzteren wurden histologisch untersucht und erwiesen sich als ganz frische Plättchenabscheidungen. (Über die sonstigen histologischen Befunde



Abb. 2. Polypöse Aortenthrombose bei geringfügiger Lipoidsklerose (2. Beispiel, 207/43).

im Bereich der Thromben vgl. S. 43). Die linke Art. carotis ist durch teils fibröse, teils braungefärbte Massen verschlossen. Es besteht eine wenig ausgeprägte, nicht geschwürige und nicht verkalkende Aortensklerose. Die Intima ist im ganzen etwas dick und glasig; vereinzelt sind stippchen- oder streifenförmige gelbe Herde eingesprengt, die im Gebiet der Thromben zu flachen Platten zusammenfließen.

Bei einem frühen Stadium von Aortensklerose, das sonst als symptomloser Nebenfund bei einem hohen Hundertsatz von Leichenöffnungen in höheren Jahren nachgewiesen wird, sind hier also massige — *polypöse* — Parietalthromben¹ entstanden, die durch Hirnembolie zum Tode geführt haben. Nach der histologischen Untersuchung waren die jetzt sichtbaren Thromben frisch; also müssen die früheren Schübe auf ähnlichen, jeweils abgelösten (zum Teil in der linken A. carotis festgehaltenen) Gerinnselbildungen beruht haben. Die im Laufe mehrerer Jahre stets erneut auftretenden Thromboseschübe werden kaum anders als durch eine konstitutionell bedingte Neigung zur Thrombenbildung verständlich. Ohne Parietalthrombose würden die anatomisch nachweisbaren Organveränderungen nicht über den gewöhnlichen Befund bei einem Mann dieses Alters hinausgehen; das trifft in verstärktem Maße für den noch jüngeren Mann des folgenden Beispiels zu.

3. Beispiel: *Infarzierung des Ileums infolge Lösung eines frischen Parietalthrombus über fettiger Usur der Aorta.*

Ein 34-jähriger Soldat erkrankt plötzlich aus voller Gesundheit mit Schmerzen im Oberbauch. 3 Tage danach erfolgt die Einweisung in das Lazarett; sofortige Laparotomie, Entfernung des auf akute Entzündung verdächtigen Wurmfortsatzes, Drainage der Bauchhöhle. Zunehmende Zeichen von Ileus, allgemeiner Verfall, Tod nach weiteren 3 Tagen.

Leichenöffnungsbefund (1641/40): Infarzierung des gesamten Ileums mit Phlegmone des zugehörigen Mesenteriums; embolischer Verschluß eines großen Astes der A. mesenterica sup. infolge fast vollständiger Lösung eines frischen Parietalthrombus auf flachem arteriosklerotischen Geschwür der Aortenintima im Bereich der Narbe des Ductus Botalli. Geringfügige Lipoidsklerose der Bauchaorta. Zustand nach Appendektomie und Drainage der Bauchhöhle. Blutiger Ascites. Ileus des oberen Dünndarms und Magens. Zeichen terminaler Aspiration.

Es bestand keine allgemeine Arteriosklerose; bezüglich der Gefäßveränderung sagt das Sektionsprotokoll: „Die Aorta ist mittelweit und elastisch, ihre Intima zeigt im Arcus, etwa der Narbe des Duct. Botalli entsprechend, eine gut linsengroße muldenförmige Vertiefung, an deren einem Rande ein etwa reiskorngroßes graurotes Gerinnsel sitzt, das der Wand ziemlich fest anhaftet. In der übrigen Aorta nur gelbliche feine Fleckung, die nach der Teilungsstelle zu in etwas größere flache gelbliche Platten, jedoch ohne Geschwürsbildung, übergeht. Die Kranzschlagadern haben eine zarte Intima mit ganz vereinzelter spritzerförmigen gelben Herden“.

¹ Kaufmann teilt in seinem Lehrbuch drei Beobachtungen mit, die dem 2. und 3. Beispiel gleichen. Sie betreffen einen 35-jährigen Mann (Tod an Coronar-embolie, S. 50), ein „junges anämisches Weib“ (Tod an Hirnembolie, S. 90) und einen 56-jährigen Mann (Nebenfund bei Magenkrebs, embolische Infarkte der Milz und Nieren, Abb. 44). Auch bei Clark ist ein entsprechender Fall geschildert und durch histologische Abbildungen belegt.

Histologischer Befund: Ein Schnitt durch die *Aorta* im Bereich der Narbe des Duct. Botalli zeigt normalen Aufbau der Media und Adventitia. Die schon makroskopisch beschriebene wärzchenförmige Auflagerung besteht histologisch aus viel grobkörnigem Fibrin, das ohne scharfe Grenze in geballte Plättchenmassen übergeht und vereinzelte Erythrocyten umschließt. Man findet in diesen Gebilden einige längliche Zellkerne, wohl Fibroblasten entsprechend, die von der Basis her einwuchern. Das ganze haftet in einigen Schnitten mit breiter Fläche an der Intima (vgl. Abb. 3). Neben diesem Gebilde ein größerer Bezirk, in dem die Intima etwas verdickt und aufgelockert ist; zum Teil sieht man Aussparungen herausgelöster Cholesterinkristalle sowie schaumig gebaute lipoidführende Zellen. Das Endothel fehlt hier fast durchweg.

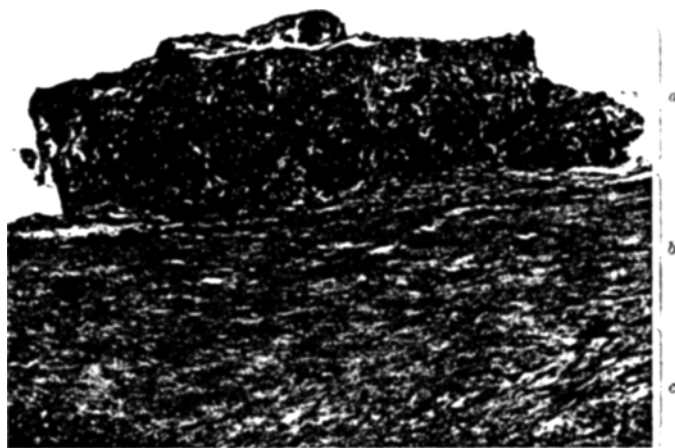


Abb. 3. Kleiner frischer Parietalthrombus des Aortenbogens als Quelle tödlicher Embolie der Gekrösearterie. *a* Thrombus, *b* Intimasklerose, *c* Media (3. Beispiel, 1641/40. Masson, 1 : 58).

Ein einziges, flaches Geschwür der Aorta genügte hier also, um einen noch jungen, sonst gesunden Mann durch Thrombose und Embolie zu töten. Im höheren Alter hat die Mehrzahl der Menschen einige oder viele Intimadefekte der Aorta; wären die Parietalthrombose und deren Ablösung bei solcher Geschwürsbildung nicht so seltene Ereignisse, so würde die im allgemeinen harmlose Aortensklerose zu einer Quelle zahlreicher Komplikationen und Todesfälle.

An wenigen, aber eindrucksvollen Beispielen läßt sich also zeigen, daß leichte arteriosklerotische Wandveränderungen zur üppigen Abscheidung von Plättchenmassen und dann durch Embolie zum Tode führen können. Dieses Ereignis tritt aber nur bei sehr wenigen (vielleicht einem unter Tausenden) Trägern des gleichen Wandschadens ein. Bevor man hieraus den Schluß auf die Mitwirkung besonderer Blut- oder Kreislaufveränderungen zieht, muß naturgemäß sorgfältigst erwogen werden, ob am Ort der Thrombenbildung etwa feingestaltliche Besonderheiten vorliegen, die sich nicht mit freiem Auge, aber bei

mikroskopischer Untersuchung aufdecken lassen. Hierbei sind verschiedenartige Befunde zu berücksichtigen, die nunmehr betrachtet werden.

b) Die Wandveränderungen im Thrombosebereich.

Das gewöhnliche Leichengut bietet reiche Gelegenheit, die Veränderungen an der Grenzfläche arteriosklerotischer Wandschäden gegen das Blut zu untersuchen. Am übersichtlichsten sind die Veränderungen in der Bauchaorta, von der Geschwüre, Atherome und sklerotische Platten in größerer Zahl entnommen und auf Abscheidungen aus dem Blut geprüft werden. Die dort erhobenen Befunde wurden in mehrfachen Stichproben an sonstigen Schlagadern bestätigt gefunden.

Bei den *geschwürig zerfallenden Atheromen* sind zwei Bedingungen erfüllt, welche nach den bisherigen Anschauungen Thrombose verursachen können: Verlust der gerinnungsverhütenden Endotheldecke und Freiwerden von Thrombokinasen aus dem Atherombrei. Trotzdem bleibt die Mehrzahl der Geschwüre von jeglicher Abscheidung überhaupt frei. Die stark cholesterinhaltigen, breiigamorphen Massen grenzen dann unmittelbar an das strömende Blut. Das liegt nicht etwa daran, daß diese Massen geradezu gerinnungswidrige Eigenschaften hätten; denn in einem Teil der Fälle (8 von 22 untersuchten Geschwüren) findet sich eine Ausfällung hyalinen Fibrins. Dasselbe wird am deutlichsten mit der Azan- oder Massonfärbung, dargestellt, wo es als homogene, leuchtendrote Masse erscheint. Von der *Weigertschen* Fibrinfärbung hingegen wurde nur gelegentlich Gebrauch gemacht, weil sie, auch bei gewöhnlichem fädigen Fibrin, nicht so selten versagt und andererseits nicht fibrinöse Fasern, wie z. B. Kollagen und Hyalin, oft anfärbt.

Die fibrinöse Durchtränkung spielt sich gewöhnlich an der Oberfläche der Atherommassen ab, wie aus dem in Abb. 4 wiedergegebenen Beispiel ersichtlich ist. Das breiige Material wird durch den Fibrin gehalt steif; so wird es möglich, daß auch pilzförmig vorquellende Massen vom Blutstrom nicht weggeführt werden. Bei der Betrachtung mit freiem Auge können sie dem weniger Erfahrenen parietale Abscheidungsthromben vortäuschen. Histologisch ist eine gleichartige herdförmige Fibrindurchtränkung übrigens auch nicht so selten in der Tiefe der Atherommassen nachzuweisen, selbst dann, wenn im Schnitt eine Lücke der bedeckenden kollagenen Faserschicht nicht zu erkennen ist.

Hinsichtlich der Bedingungen, unter denen eine fibrinöse Durchtränkung zustandekommt, ist nur so viel sicher, daß das Eindringen von Blutplasma hierfür noch nicht genügt; denn man sieht nicht selten eine lockere erythrocytäre Durchsetzung der obersten Atheromlagen ohne begleitende Fibrinfällung. Zusammen mit den Blutkörperchen muß Blutplasma eingeschwenmt worden sein, das in solchen Fällen gleichwohl ungeronnen geblieben ist.

Im ganzen ist man erstaunt zu sehen, daß die schwer destruierende Atherosklerose auch bei mikroskopischer Kontrolle in der Regel jegliche Abscheidungsthrombose vermissen läßt. Damit wird der entsprechende makroskopische Eindruck von *Lubarsch* bestätigt; ähnlich findet *Hultquist* bezüglich der Carotitisthrombose: „Eine starke Korrelation zwischen erheblichem Arterienschaden und großer Thromboseausbreitung



Abb. 4. Atheromatöses Geschwür mit fibrinöser Durchtränkung der vorquellenden Atherommassen. *a* fibrinös durchtränkte Atherommasse (in Bild schwarz, in Präparat rot), *b* Atherom, *c* Rand des Geschwürs, *d* abdeckende sklerotische Faserplatte, *e* Media, *f* Adventitia (1084/43, Masson, 1 : 25).

scheint nicht zu bestehen.“ Schließlich ist noch daran zu erinnern, daß die Arterienwandschäden bei Gefäßnaht (*Borst* und *Enderlen*, *Sato* u. a.) und Kriegsverletzungen (*Borst*, *Dietrich*, *v. Meyenburg* u. a.) selten von größerer Thrombenbildung gefolgt sind, wenn eine Infektion des Wundgebietes ausbleibt. Man kann dieses Verhalten besser verstehen, wenn man bedenkt, daß die Produkte des Gewebszerfalles ja erst in die Gefäßlichtung gelangen müssen, um eine Blutverfestigung bewirken zu können. Das wird in Venen verhältnismäßig leicht und häufig geschehen. Wird dagegen die Arterienwand undicht, so trägt der Plasmaström infolge des hohen Blutdruckes die gerinnungsaktiven Stoffe in

Richtung auf die Adventitia fort, ehe sie Gerinnungsvorgänge auslösen können. Daher sieht man gerade vor „Barrieren“, z. B. vor der Elastica oder lichtungswärts von größeren Atheronmassen, nicht so selten ausgefallenes Fibrin.

Die *fibrös abgedeckten Atherome und die geschlossenen sklerotischen Platten* werden anscheinend, solange sie von einer unbeschädigten Endothellage bedeckt sind, nicht von echter Abscheidungsthrombose befallen. Hierfür sind vielmehr Veränderungen ihrer Oberfläche Voraussetzung, die in verschiedener Art und Stärke vorkommen. Vereinzelt genügt ein flacher Oberflächendefekt im Sinne der „fettigen Usur“ (vgl. 3. Beispiel auf S. 32). Gelegentlich werden Zerklüftungen und Einrisse sklerotischer Faserplatten zum Sitze der Thrombose (vgl. 4. Beispiel S. 47). Solche oberflächlichen Trennungen des Gewebeszusammenhangs sind häufiger, als man vermuten würde. Sie sind oft schon mit freiem Auge zu erkennen durch das Eindringen von Blut zwischen die zerklüfteten Fasern; in der Wand der Bauchaorta ist das Blut gewöhnlich durch Darmgase verfärbt, so daß man mit freiem Auge einen schwärzlichen Bezirk an einer sklerotischen Platte erkennt. Diese Veränderung allein genügt nicht, um Abscheidungen zu veranlassen; denn gewöhnlich sieht man in den Nischen zwischen den auseinandergewichenen Fasern, so wie in Abb. 5, nur rote Blutkörperchen und keine Fibrinniederschläge oder agglutinierte Plättchen.

Die wichtigste Wandveränderung, welche eine sekundäre Plättchenabscheidung manchmal im Gefolge hat, besteht in einer *fibrinösen Durchtränkung* der lichtungnahen Teile der Skleroseherde. Diese Veränderung ist schon von *Neumann* als ein Beispiel für „fibrinoide Entartung“ angeführt, sodann von *Mallory* als in Organisation begriffenes Fibrin gedeutet worden. *Jäger*, *Jucker* und *Leary* haben gleichfalls auf das Vorkommen von „Fibrinoid“ hingewiesen; die von ihnen gegebenen Deutungen werden noch erörtert werden.

Die eigenen Befunde ergeben in wesentlichen Punkten eine Bestätigung der ähnlich angelegten Untersuchung von *Clark*, *Graef* und *Chasis*.

Der Stoff, dessen Ablagerung hier in Rede steht, ist *fürberisch* durch sein Verhalten bei Azan-, *Masson*-, *Weigert*- und *van Gieson*-Färbung als Fibrin gekennzeichnet. Er unterscheidet sich von frisch ausgefallenem Faserstoff durch den Aufbau aus breiten, völlig hyalinen Balken. Die hyaline Beschaffenheit beruht auf einer Alterung des Faserstoffs, vielleicht unterstützt durch mechanische Kompression; denn man findet sie auch beim Altern entzündlich entstandener, fibrinöser Ausschwitzungen auf serösen Häuten, besonders dem Epikard. Das hyaline Fibrin wird manchmal in solchen Massen ausgeschieden, daß es schon mit freiem Auge als hornartige, gelbliche Platte erkennbar ist; die Platten können in sklerotischen Aorten zusammenfließen, so daß sie eine Röhre

bilden, deren Wand bis zu 10—15 mm dick werden kann; ein solches Präparat (838/37) befindet sich im Museum des Pathologischen Instituts Berlin.

Wenn azanrote Massen im Bereich kollagener Fasern gefunden werden, erhebt sich sofort die Frage, ob es sich um Fibrin oder sog. Fibrinoid handelt. Hierüber sind entgegengesetzte Ansichten geäußert worden. Wie schon *Clark* und Mitarbeiter betont haben, ist bei dieser Frage die



Abb. 5. Geschwülig aufgebrochenes Atherom ohne fibrinöse oder thrombotische Abscheidungen. *a* Durchbruchsstelle, *b* zerklüftete Fasern mit eingedrungenen Erythrocyten, *c* Atherombrei, zum Teil bluthaltig (1053:43, Masson, 1 : 73).

besondere *Lagerung* des Stoffes von größter Bedeutung. Man findet ihn nämlich gewöhnlich nicht nur *in* den oberflächlichen Schichten der sklerotischen Faserplatten, sondern auch diesen *aufgelagert*. Der azanrote Stoff bildet im Schnitt Streifen, welche gestreckt verlaufen. Da Schräg- und Querschnitte von azanroten Massen kaum zu sehen sind, muß man sich die Abscheidung — räumlich gesehen — plattenförmig denken. Solche Platten liegen nun zwischen und auf den kollagenen Faserplatten, welche der Lichtung zunächst liegen, und nicht so selten trifft man Frühstadien, wo lediglich eine azanrote Platte dem Skleroseherd *aufgelagert* ist. Die Endothelien sind in solchen Fällen meist nicht mehr deutlich nachzuweisen. Es liegt nahe zu vermuten, daß der Niederschlag im Gebiet von Endotheldefekten erfolgte; aber daß er häufig *oberhalb* der kollagenen Fasern stattfindet, ist über jeden Zweifel sicher und wird auch von *Clark* usw. sowie für manche Fälle von *Jäger* angegeben. Nach der Tiefe der Platte zu sind nun die azanroten und

azanblauen Platten ineinandergeschoben, die letzteren dabei häufig stark zerklüftet und in Bruchstücke zerlegt; so entsteht ein Bild, wie es schematisch in Abb. 6 wiedergegeben ist. Die eigentümliche Verzahnung von azanroten und azanblauen Massen ist so angeordnet, daß sie am ehesten durch eine *Infiltration* der Skleroseplatte von der Lichtung verständlich wird.

Wie verhält sich nun das hyaline Fibrin zum Fibrinoid? Mit dieser Frage wird ein Gebiet von größerem, allgemeinpathologischem Belang



Abb. 6. Schema über das färberische Verhalten bei fibrinöser Infiltration einer sklerotischen Faserplatte; vgl. Tabelle 1.

Tabelle 1. Das färberische Verhalten der in Abb. 6 schematisch dargestellten sklerotischen Platte der Aorta mit fibrinöser Infiltration.

Stoff	Hyalines Fibrin	Entartetes Kollagen	Sklerotische Faserplatte
In Abb. 6 dargestellt als	Punktierung	schwarze Balken	geschlängelte Fäserchen
Bei Azan- und Masson-Färbung	rot	blau	blau
Bei Versilberung	gelb	schwarz	violett
Bei Weigert-Färbung	schwarzblau	ungefärbt	ungefärbt
Bei v. Gieson-Färbung	gelb	rot ¹	rot

angeschnitten. Nach der von *Klinge* gegebenen Darstellung ist das Fibrinoid eine Entartung kollagener Fasern, welche ihnen bei *Azan-* und *Weigert*-Färbung das Verhalten des Fibrins verleiht und sie bei Silberimprägnation als Bündel stark imprägnierbarer, schwarz dargestellter Retikulumfäserchen erscheinen läßt. Danach wäre die Anwendung der Silberimprägnation ein einfaches Mittel Fibrin und „Fibrinoid“ zu unterscheiden; azanrote Massen, die sich imprägnieren lassen, wären „Fibrinoid“, solche, die keine Silberfärbung annehmen, Fibrin. Ausgiebige eigene Untersuchungen des „Fibrinoids“ haben mich aber davon überzeugt, daß ein Stoff mit der von *Klinge* angegebenen Färbbarkeit, wenn überhaupt, dann nur äußerst selten vorkommt. Ich finde vielmehr, ähnlich wie *Bahrmann* das schon andeutet, und wie das auch aus *Klinges* Bildern (z. B. Abb. 7), nicht aber aus dem bekannten Schema Abb. 1 in den *Erg. Path.* Bd. 27) hervorzugehen scheint, als

¹ Die entgegengesetzte Angabe *Juckers* (Gelbfärbung) kann ich nicht bestätigen.

gewöhnliches färberisches Substrat des sog. Fibrinoids zwei in enger Nachbarschaft gelegene, färberisch unterscheidbare Stoffe: stark imprägnierbare, *azanblaue* und *nicht* imprägnierbare, *azanrote* Massen; mit anderen Worten liegen *nebeneinander* Fibrin und eigentümlich entartete kollagene Fasern¹. Solche Bilder erhält man auch sonst häufig, z. B. regelmäßig bei der Untersuchung rheumatisch entzündeter Herzklappen. Es sind die gleichen Veränderungen, wie sie sich an der Oberfläche der arteriosklerotischen Beete abspielen.

Wie aus Abb. 7 und 8 und dem Schema der Abb. 6 zu entnehmen ist, wird die hyaline, in der Faserplatte abgelagerte Substanz durch die Silberimprägnation nicht dargestellt, ist also Fibrin. Sie wird aber gewissermaßen *umrahmt* von stark versilberbaren Fasern, die sich schon durch ihre schwarze Farbe stark von dem gewöhnlichen, violett gefärbten Kollagen abheben; sie haben auch nicht den fein gewellten Verlauf des Kollagens, sondern eine fast gestreckte Form. Bei Betrachtung mit Immersionsmethoden löst sich der schwarze Strang in ein „Gestrüpp“ starrer, vielfach in Bruchstücke zerfallener Fäserchen auf, deren Natur als Entartungsprodukt

unverkennbar ist; von den normalen Retikulumfasern, welche leicht gebogen, gleichmäßig dick und nicht unterbrochen sind, ist dieses Fasergestrüpp jedenfalls stark verschieden. Die Herkunft vom Kollagen gibt sich kund in der Blaufärbung mit der Azan- und *Masson*-Methode und in der Rotfärbung nach *van Gieson*. Die verschiedenen Färbungsausfälle



Abb. 7. Fibrinöse Infiltration einer sklerotischen Faserplatte im Silberbild. *a* homogengraues Fibrin, umrahmt von tiefschwarz imprägniertem, entartetem Kollagen; *b* fibrinfreier Teil der Faserplatte; *c* Media (105/43, Pap. 59, 1 : 59).

¹ Auf seltere, andersartige Bilder gehe ich hier nicht ein; sie sind bei *Bahrman* annähernd übereinstimmend mit meinen Erfahrungen geschildert; es handelt sich um zusammengesinterte, azanrote Entartungsprodukte des Knorpels und um fibrindurchtränkte, nur an der Oberfläche fein versilberbare, entartete kollagene Fasern.

sind in Tabelle 1, welche gewissermaßen die Legende zu Abb. 6 bildet, zusammengestellt.

Die Bedeutung, welche diesen Beobachtungen für die sonstige Würdigung des „Fibrinoids“ zukommt, möge beiseite gelassen und hier nur die Frage erörtert werden, was sich daraus für die Auffassung der Veränderungen im Bereich sklerotischer Wandveränderungen ergibt. Der Name „Fibrinoid“ paßt so wenig auf die Veränderung, daß er ausgemerzt zu werden verdient; er hat nur solange einen Anschein von Berechtigung, als man sich auf die gemeinsame rötliche Färbung bei der Hämatoxylin-Eosinmethode bezieht. Aber jede der in der Tabelle 1 genannten Färbungen erweist, daß in Wirklichkeit *zwei* Stoffe vorliegen: erstens echtes, hyalines Fibrin, dem die Endung „-oid“ nicht zukommt, zweitens ein degeneratives Kollagenderivat, das in keiner der genannten Färbungen mit Fibrin Ähnlichkeit hat. Ich ziehe es daher vor, von *fibrinöser Infiltration* zu sprechen; *die begleitende Entartung benachbarter Bindegewebsfasern ist dann im gleichen Sinne als Folgeerscheinung der fibrinösen Gewebsdurchsetzung aufzufassen, wie die Atrophie von Leberzellen eine Folge der amyloiden Gewebsdurchsetzung ist.*

Bezüglich des Wesens der Veränderung, insbesondere der Frage ihrer entzündlichen Natur, findet man bei *Bahrman* folgende Meinung: „Es kann als eine regelmäßige Erscheinung bezeichnet werden, daß überall im Körper, wo netziges Exsudatfibrin in kollagenes Bindegewebe ausgeschieden wird, dieses sich in unmittelbarer Nachbarschaft des Fibrins durch entzündliches Ödem in versilberbare Fasern aufsplittert, welche der Auflösung verfallen können. Doch können auch ohne jede Anwesenheit von Fibrin oder fibrinartigen Massen kollagene Faserbündel durch Stauungsödem und histolytische Fermente in versilberbare Fasern übergehen.“

Auch andere Untersucher, insbesondere *Jäger* sowie *Boyd*, haben sich für die entzündliche Genese des sog. Fibrinoids ausgesprochen; die oben erwähnte färberische Übereinstimmung mit der rheumatischen Endocarditis könnte dazu verleiten, mit *Jäger* in derartigen Veränderungen den Ausdruck eines allergisch-hyperergischen Geschehens zu erblicken. In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, daß ich die stärkste und ausgebreiteste Infiltration mit Fibrin bei rheumatischer Aortitis angetroffen habe. Trotzdem halte ich es nicht für berechtigt, den Nachweis der azanroten Massen an oder in Skleroseplatten als Zeichen rheumatischer oder hyperergischer Entzündung anzusehen. Hiergegen spricht die *Häufigkeit*, die *Entstehungsweise* und das *sonstige Vorkommen* der Veränderung.

Was erstens die *Häufigkeit* anlangt, so habe ich selbst 50 nicht-geschwürige, atherosklerotische Herde untersucht; von diesen waren 17 an der Oberfläche, 5 nur im Bereich tiefergelegener Atherommassen

mit Fibrin infiltriert; doch wurden bevorzugt solche Herde untersucht, die schon makroskopisch den Verdacht auf „Fibrinoid“ erweckten. *Clark* und Mitarbeiter untersuchten wahllos 40 Aorten mit Atherosklerose und 38 mit syphilitischer Mesoarteritis. Innerhalb der fibrösen Platten fanden sie die Veränderung bei 15 sklerotischen und bei 17 syphilitisch veränderten Aorten. Die etwas höheren Werte dieser Untersucher erklären sich, wenn man bedenkt, daß sie sich auf *ganze Aorten* beziehen, während meine Zahlenangabe *einzelne Platten* betrifft. Die

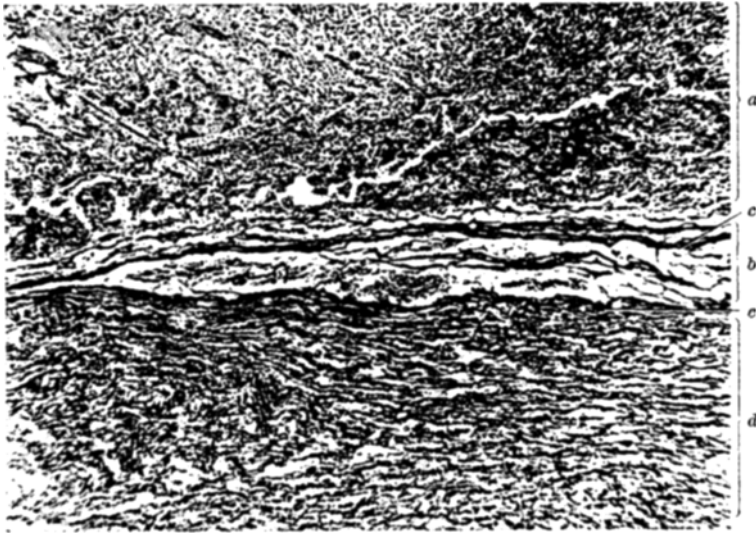


Abb. 8. Abscheidungsthrombose (a) auf hyaliner Fibrinplatte (b), die von entarteten kollagenen Fasern (c) umrahmt ist; d nicht entartete kollagene Fasern des Skleroseherdes; die feinfleckige schwarze Zeichnung in der Mitte des hyalinen Fibrins ist durch Silber-niederschläge hervorgerufen (297/43, Pap, 67,5, 1:67,5).

Veränderung ist zu häufig, als daß ihr Vorkommen auf die weit seltenere Form der *rheumatischen* Aortensklerose beschränkt sein könnte.

Die *Entstehungsweise* der Fibrinablagerung ist insofern mit ihrer entzündlichen Natur nicht zu vereinbaren, als es sich oft um *Auflagerungen* handelt. Gefäße, aus denen eine entzündliche Exsudation erfolgt sein könnte, sind in den lichtungnahen Teilen der Skleroseherde im allgemeinen nicht enthalten; also kann es sich nicht um eine Ausschwitzung, sondern nur um eine Niederschlagsbildung handeln. Daß die Fibrinmassen aus der Gefäßlichtung stammen, wird auch dadurch nahegelegt, daß die Faserplatten, wie schon erwähnt, zerklüftet und auseinandergedrängt sind; die oberflächliche Bedeckung ist dadurch oft in grober Weise undicht geworden.

Schließlich ist das *sonstige Vorkommen* der fibrinösen Infiltration nicht mit einer Abhängigkeit von allergisch-hyperergischen Vorgängen,

insbesondere rheumatischer Art, zu vereinbaren. Bereits erwähnt wurde die von *Clark* und Mitarbeiter festgestellte Häufigkeit bei Mes-aortitis luica. Grundsätzlich gleiche fibrinöse Durchtränkung (nur öfters mit Nekrose vergesellschaftet) findet man an kleineren Schlagadern bei maligner Sklerose; derartige Bilder sind im Tierversuch allein durch Hypertonie (Nierenarteriendrosselung) bei der Ratte zu erzielen. Die einfachmechanische, nicht entzündliche Entstehung der Fibrineinlagerung ist hier kaum zu bezweifeln. Auch die oben geschilderte Fibrindurchtränkung der Atheromherde beweist, daß es sich nicht um eine vitale Reaktion des Bindegewebes, sondern um eine Niederschlagsbildung handelt.

So gelangt man zu dem Schluß, daß die *fibrinöse Infiltration der atherosklerotischen Platten mit Entzündung nichts zu tun hat, sondern entsteht, weil die zerklüfteten oder in feinerer Form undicht gewordenen Faserplatten für das Blutplasma durchlässig werden.*

Will man die fibrinöse Infiltration in bestimmte Kapitel der allgemeinen Pathologie einordnen, so stellt sie eine extracelluläre Stoffablagerung dar, mithin eine Störung der Saftströmung im Gewebe, wie sie ähnlich durch Amyloid oder Hyalin bedingt sein kann; ebenso wie diese hat sie degenerative Veränderungen der durchsetzten Gewebezirke zur Folge. *Leary* gebraucht den Ausdruck „fibrinöse oder fibrinoide Nekrose“ ohne nähere Begründung; *Jucker* spricht von einer „Nekrose der Grundsubstanz“ und gibt andererseits zu, daß „die zur Diagnose und Definition der Nekrose gehörenden Zellveränderungen nicht immer da sind“. Ob man bei der — hier vorhandenen — Entartung kollagener Fasern, also paraplastischer Substanzen, von Nekrose sprechen darf, möge dahingestellt bleiben. Ich habe nicht den Eindruck, daß die Faserentartung bis zur vollkommenen Auflösung fortschreitet. Eine gewisse Schwierigkeit in der begrifflichen Zuordnung des Vorganges ist durch seine Beziehung zur Thrombose gegeben. Wie bei allen *großen* Durchbrechungen der Blutgewebsschranke, z. B. auch der malignen Sklerose, und der rheumatischen Endocarditis, ist es oft nicht möglich, die intravasculäre Ausfällung von derjenigen innerhalb der Gefäßwand genau zu trennen, da sie ohne Grenze ineinander übergehen; der Fällungsvorgang im Gewebe setzt sich dann als Abscheidungsthrombose in die Lichtung hinein fort. Damit komme ich zu derjenigen Besonderheit der fibrinösen Infiltration, welche ihre Kenntnis für die Entstehung der arteriellen Thrombose so wichtig macht.

Die große Mehrzahl aller arteriellen Abscheidungsthromben entwickelt sich auf dem Boden plattenförmiger fibrinöser Abscheidungen. Für die Coronarthrombose hat bereits *Leary* diese Feststellung getroffen, nachdem er eine oberflächliche fibrinöse „Nekrose“ bei 6 von 8 untersuchten Kranzschlagaderthrombosen (bei jüngeren Menschen) vorgefunden hatte. *Meeßen* hat „fibrinoide Verquellungen der subendothelialen Binde-

gewebsschicht“ gesehen, meist gleichzeitig eine frische Thrombose. Von *Clark* und Mitarbeiter wurde in einem großen Teil der von ihnen untersuchten Coronarthromben gleichfalls eine basale Fibrinplatte festgestellt; an 8 blanden Thromben der Aorta erhoben sie folgenden Befund: „Zwischen dem Skleroseherd und den geformten Thrombuselementen wurde mit einer Ausnahme bei allen Fällen eine gut begrenzte Schicht mehr oder weniger homogenen Materials angetroffen, das sich färberisch wie Fibrin verhielt. In 5 Fällen war ebensolches Material auch in der angrenzenden fibrösen Platte vorhanden. Die fibrinoide Schicht war in den meisten, durch die Thromben gelegten Schnitten nachzuweisen und erstreckte sich gelegentlich horizontal als eine an oder unter der Oberfläche gelegene Schicht über den Skleroseherd hinweg, noch über den Bezirk hinaus, auf dem eine Ablagerung geformter Blutelemente sichtbar war. Die Schicht hatte schätzungsweise eine Dicke von 0,1 bis 0,4 mm. Sie ging oft allmählich in die Plättchen, Fibrinfäden und zelligen Elemente des Thrombus über“ (S. 192).

Meine eigenen Untersuchungsergebnisse stimmen hinsichtlich der feingestaltlichen Befunde mit denen von *Clark* und Mitarbeitern weitgehend überein. Bei den meisten Aortenthromben fand sich — in wechselnd starker Ausprägung — die von *Clark* und Mitarbeitern beschriebene basale Fibrinplatte. Abb. 9 gibt ein besonders deutliches Beispiel wieder. Hier war die Abscheidung auf einer breiten sklerotischen Platte erfolgt, die lediglich weit in der Tiefe einen atheromatösen Zerfallsherd aufwies. Im Falle der Abb. 8 war die hyalinfibrinöse Abscheidung weit geringer; sie war ganz in die Faserplatte eingelassen. Die näher beschriebenen Entartungsvorgänge der kollagenen Fasern sind auch hier vorhanden und an der tiefschwarzen Silberimprägnation erkennbar. Es ist also keineswegs so, daß die basale, zwischen Thrombus und Gefäßwand eingeschobene Schicht hyalinen Fibrins einfach einem vorwiegend fibrinösen Thrombusmaterial entsprechen würde. Jedoch ist *Clark* usw. darin beizustimmen, daß Fibrinplatte und sekundärer Thrombus manchmal auch ohne eine schärfere Grenze ineinander übergehen. So gibt es fibrinreiche Thromben, die nur wenig Plättchen enthalten, und gewissermaßen einen Grenzfall bilden; hierfür ist der 3. Fall mit Abb. 3 ein Beispiel. *Clark* und Mitarbeiter sind der Meinung, daß die hyalinfibrinöse Grundplatte meist als erster Schub einer echten Abscheidungsthrombose anzusehen wäre, die hyalin umgewandelt und in Organisation begriffen wäre. Tatsächlich aber ist die angrenzende Faserentartung, welche zur Versilberbarkeit führt, gerade kennzeichnend für eine Ausfällung von Fibrin im Gewebe; als Folge der Organisation ist etwas dergleichen nicht bekannt. Daran ändert es auch nichts, daß nach *Clark* usw. gelegentlich an kleinen Stellen eine zusätzliche, spätere Bildung feiner Reticulumfäserchen nachzuweisen ist. Es muß festgehalten werden, daß die Plättchenabscheidung auf fibrinösen Grund-

platten *nicht* ein Thromboserezidiv, sondern etwas grundsätzlich Neues darstellt, indem sich an eine fibrinöse Infiltration der lichtungsnahen Wandteile eine Abscheidungsthrombose in der Lichtung anschließt.

Das Zusammentreffen beider Ereignisse ist zwar weitgehend typisch, aber nicht unbedingt gesetzmäßig. Gelegentlich sieht man große Abscheidungsthromben, deren Plättchen unmittelbar oder nur unter Zwischenschaltung einer dünnen Fibrinlamelle (vgl. Abb. 10) dem Skleroseherd aufsitzen. Ungleich häufiger aber ist das umgekehrte Vorkommnis, nämlich Fibrinplatten *ohne* Plättchenthrombus. In meinem Untersuchungsgut haben sich auf 17 atherosklerotischen Fibrinplatten nur in 5 Fällen Thromben entwickelt; dieser Wert ist noch viel



Abb. 9. Übersicht über eine Abscheidungsthrombose auf hyalinfibrinöser Grundplatte (im Bild schwarz) bei Aortensklerose mit flachem Atherom (858/43, Masson, 1 : 10).

zu hoch, da ja die Fälle von Arterienthrombose besonders beachtet und ausgelesen wurden. Ähnliches gilt für die Werte von *Clark* usw., auch bezüglich der Auslese. Man darf also sagen, daß *sich nur in einem Bruchteil der Fälle auf den Fibrinplatten Abscheidungsthromben entwickeln, daß aber Abscheidungsthromben nur selten ohne basale Fibrinplatte gefunden werden. Die hyaline Fibrinbildung ist also ein begünstigender und lokalisierender Faktor, aber allein keine ausreichende Ursache der Arterienthrombose.*

Die übrigen feingestaltlichen Untersuchungen haben keinen Anhaltspunkt dafür ergeben, daß es für Thrombose spezifische Wandveränderungen geben würde. Die *Geschwürsbildung* wurde früher von vielen Untersuchern, so neuerdings noch bei der Coronarsklerose von *Leary* (bei älteren Menschen) als Grundlage der Thrombose angesehen. Eine *Zerklüftung* der Skleroseherde, die manchmal zur intramuralen Blutung führt, wird in den Befundberichten von *Koch* und *Kong*, ferner von *Benson* und *Paterson* hervorgehoben. Es ist nicht zu leugnen, daß Oberflächendefekte im Sinne der Geschwürsbildung oder Zerklüftung bei Arterienthrombosen häufig vorgefunden werden. Meist aber ist zwischen

den Thrombus und das defekte oder zerfallende Gewebe eben eine Fibrinbarriere eingeschaltet; die Abgabe gerinnungsaktiver Stoffe aus der geschädigten Gefäßwand kann also wohl bei der fibrinösen Infiltration, doch keineswegs bei der später nachfolgenden Plättchenanlagerung eine Rolle spielen. Auch bleibt zu bedenken, daß die meisten Geschwüre und Zerklüftungen von jeglicher Gerinnung und Thrombose frei bleiben.

Verschiedentlich wurde die Vaskularisation der sklerotischen Platten betont, welche nach *Meessen*. bei der jugendlichen Coronarsklerose besonders erheblich ist und „ihrerseits zu ödematösen Aufquellungen und Blutungen in der Intima und zu einer evtl. Thrombose“ führen kann. Anscheinend möchte *Meessen* das „Ödem“ und die Fibrindurchtränkung der Skleroseherde, auf denen er Thromben entstehen sah, als Ausschüttung aus den sekundär eingewucherten Gefäßen auffassen und diese in solchem Zusammenhang als eigentliche Ursache der Thrombenbildung betrachten. Im vorausgehenden wurde jedoch gezeigt, daß die Fibrinmassen schon nach ihrer Lage aus der Lichtung und nicht aus capillären Gefäßen des Skleroseherdes stammen; in der Aorta ist die Vaskularisation der Platten überdies spärlich und auf ihre Basis beschränkt. Ein derartiger Zusammenhang zwischen Vaskularisation, Fibrinablagerung und Thrombose ist also nicht anzunehmen.

Örtliche Kreislaufstörungen dürften kaum einen wesentlichen Anteil am Zustandekommen der Thrombose haben, trotz der gegenteiligen Meinung von *Paterson* und *Clark*. Sonst müßten die Arterienäste, welche auf einen Infarkt zuführen, regelmäßig sekundär thrombosieren, da in ihnen der Blutstrom durch den Ausfall großer Teile des belieferten Capillarnetzes stark verlangsamt ist. Umgekehrt würde dann die Thrombose nicht, wie es häufig der Fall ist, gerade in den Engpässen der erkrankten Gefäße beginnen; denn hier ist die Strömung schneller als vor oder hinter der Verengerung. Daß besondere Strömungsverhältnisse nicht ohne Einfluß auf Wachstumsgeschwindigkeit und Größe des Thrombus bleiben, ist selbstverständlich; doch wird ein schneller Blutstrom die Thrombose nicht verhindern, und ein langsamer wird sie nicht hervorrufen, falls nicht andere Bedingungen erfüllt sind.

Ein Überblick der örtlichen Veränderungen im Bereich der Schlagaderthrombose ergibt also keine feingestaltliche Wandveränderung, die mit einiger Regelmäßigkeit gesetzmäßig von Thrombose gefolgt wäre. Man kommt nicht ohne die Annahme aus, daß ortsferne Einflüsse auf dem Blutwege das Ausbleiben oder Zustandekommen der Thrombose bestimmen. Hierzu müssen dann allerdings gewisse örtliche Vorbedingungen erfüllt sein. Selten genügt bereits ein oberflächlich zerklüfteter Skleroseherd als Haftstelle der Thromben. Meist wird eine fibrinöse, an der Oberfläche besonders ausgeprägte Infiltration zum Sitz der Abscheidungsthrumbose.

Das hyalinisierte Fibrin besitzt also eine besondere Anziehungskraft für die agglutinationsbereit gewordenen Blutplättchen. Dabei sind die fibrinösen „Grundplatten“ der Abscheidungsthromben nicht als erster Schub einer Thrombose, auch nicht als Entzündungsprodukt, sondern als Ausfällung aus einer plasmatischen Wanddurchtränkung aufzufassen.

2. Die Natur der thrombosebegünstigenden Fernwirkungen.

Nachdem im ersten Abschnitt gezeigt wurde, daß die örtlichen Veränderungen der Schlagaderwand keine ausreichende Erklärung für das Zustandekommen der Thrombose abgeben, sollen nun Beobachtungen erörtert werden, welche nur im Sinne einer thrombosebegünstigenden Fernwirkung gedeutet werden können. Es handelt sich um das Vorkommen von arteriellen Thrombosen nach Traumen, Operationen, Infekten, bei Blutkrankheiten und nach Blutverlust; die konstitutionelle Bereitschaft zur Thrombose ist — als ein nichtörtlicher Faktor — gleichfalls zu berücksichtigen. Wie bei der Venenthrombose wird man sich zunächst derartige Fernwirkungen damit erklären, daß ein „thrombosebereites“ Blut an dieschadhaften Arterienstrecken herangetragen wird. Erst in der Schlußbesprechung wird dann auf die für das Thromboseproblem wichtige Frage eingegangen, ob die Fernwirkung auch in einer Beeinflussung der örtlichen Kreislaufverhältnisse bestehen kann.

a) Die posttraumatischen Schlagaderthrombosen.

Die arterielle Fernthrombose nach Traumen hat in neuester Zeit Aufmerksamkeit erregt, und zwar besonders ihr Vorkommen in Kranzschlagadern. *Meeßen* hat 2 einschlägige Beobachtungen mitgeteilt und auf frühere vielleicht ebenso zu deutende Mitteilungen von *Randerath*, *Schmincke* u. a. verwiesen; ein weiterer Fall ist von *Bayer* veröffentlicht worden. Allen Fällen ist gemeinsam, daß die Verletzung ganz oder zum Teil den Brustkorb betroffen hat. Infolgedessen wird der Kranzaderverschluß von *Bayer* aufgefaßt „als Folge der durch das Brustwandtrauma hervorgerufenen Störung der Coronardurchblutung (Stromverlangsamung) in einem atherosklerotisch veränderten Gefäß“.

Wenn diese Deutung zuträfe, würde das Trauma nicht durch Fernwirkung, sondern durch unmittelbare mechanische Erschütterung das Herz beeinträchtigen. Tatsächlich aber verhält es sich anders. Zunächst einmal stellen die oben genannten Veröffentlichungen bereits eine „Interessantheitsauslese“ dar. Tritt die Coronarthrombose nach einem Trauma ein, das fern vom Herzen den Körper trifft, so hält man das im allgemeinen nicht für einen mitteilenswerten Befund; man erklärt sich eine solche posttraumatische Thrombose so wie andere Coronarthrombosen auch, also als Folge von Aufregung, vermehrter Kreislaufbelastung, Blutverlusten usw., also durch besondere Beanspruchung des Coronar-

kreislaufs, wobei ich die Richtigkeit dieser Deutung zunächst dahingestellt sein lasse.

Eine direkte Gewalteinwirkung auf das Herz müßte, falls *Bayers* Auffassung zuträfe, in den klassischen Fällen von *Commotio cordis* gleichfalls Thrombose bewirken. Dergleichen ist im Schrifttum nicht bekannt und auch in den Tierversuchen *Schlomkas* offenbar nicht aufgetreten; in einer eigenen Beobachtung (Aufschlagen eines 35jährigen Kyphoskoliotikers auf den Brustkorb bei Sturz durch Glatteis, Tod an Kreislaufversagen nach 3 Tagen) war keine Spur von Thromben gebildet, obwohl „im absteigenden Ast der linken Kranzschlagader eine größere Zahl dicht zusammenfließender, flacher, gelber Beete“ vorhanden war. Auch die *Commotio* des Gehirns bedingt keine Neigung zu Thromben.

Der einfachste Gegenbeweis gegen die Annahme *örtlicher* Einwirkung des Traumas ergibt sich aber aus der Tatsache, daß Trauma und Thrombose nicht örtlich aneinander gebunden sind; vielmehr werden sowohl herzerferne Thrombosen nach Brustwandtraumen wie Coronarthrombosen nach herzfernen Traumen beobachtet. Bereits im 2. Falle *Meeßens* waren außer dem absteigenden Ast der Kranzschlagader fernerhin befallen: die linke Art. carotis comm. und cerebri media sowie die rechte Art. iliaca und femoralis; dabei bestand allgemeine Arteriosklerose. Zwei eigene Beobachtungen, bei denen gleichfalls die Thrombose vom Ort der traumatischen Einwirkung entfernt war, seien im folgenden angeführt. Bei der ersten traf die Gewalteinwirkung den Brustkorb; die Thrombose entstand aber außerhalb des Herzens; beim 2. Fall entwickelte sich eine Coronarthrombose nach intraabdominellem Eingriff.

4. Beispiel: *Polypöse Aortenthrombose mit Embolie der Niere bei Tod durch Verschüttung.*

Ein 59jähriger Oberst wurde 3½ Tage vor dem Tode infolge Hauseinbruchs bei einem Fliegerangriff verschüttet. Er wurde mehrere Stunden später in bewusstungslosem Zustand im Lazarett eingeliefert und starb nach Temperaturanstieg an Kreislaufschwäche.

Die Leichenöffnung (272/43) ergab als Verletzungsfolgen: „Verschüttung: multiple Rippenfrakturen mit beidseitiger trockener Pleuritis und paravertebralen Atelektaseherden, starkes mediastinales sowie subcutanes Emphysem, Fissur des linken Orbitaldaches, Abspaltung der Lamina cribrosa mit der Crista galli, Fettembolie mäßigen Grades, Brand- und Platzwunden bzw. Schorfe der Haut des Gesichtes und beider Hände sowie am linken Oberschenkel“. Außerdem fand sich eine allgemeine, mäßig stark ausgeprägte Arteriosklerose mit leicht einengender Kranzschlagadersklerose, arteriosklerotischer Narbung der Nieren, Verengung der linken Art. vertebralis und Aortensklerose. Über die Aorta sagt der Befundbericht: „Die Brustaorta ist ziemlich weit, in ihrer Intima zahlreiche gelbe, meist ziemlich flache, linsen- bis daumennagelgroße Beete. An der Vorderwand der absteigenden Brustaorta haften der Intima 3 etwa bohrengroße graurote, sehr feste Gerinnsel mit teils breiter, teils flacherer Basis an. Die Wand in der Umgebung ist nicht besonders auffällig verändert. Die Bauchaorta hat in der Intima zahlreiche zusammenfließende flache gelbe Beete, auch einige Kalkplatten und in der Höhe des Zwerchfellansatzes zwei etwa daumennagelgroße, mit einem matt-rötlichen

Schorf bedeckte Stellen“. Von den Aortenthromben aus ist durch Embolie ein rechtsseitiger Niereninfarkt entstanden.

Histologisch zeigen die polypösen Plättchenmassen den wohl erhaltenen Bau ganz frischer Abscheidungen und keinerlei Zelleinsprossung. An ihrer Basis findet man nur eine schmale Fibrinlamelle (Abb. 10), die sogar streckenweise fehlt; die sklerotischen Platten unter den Thromben sind nicht zerfallen, lediglich ganz in der Tiefe ein wenig verfettet und im Bereich der Thrombose stark zerklüftet. In der Bauchaorta handelt es sich um eine nodöse Atherosklerose gewöhnlichen Baues; im Bereich von Endotheldefekten ist vielfach hyalines Fibrin in meist dünner Schicht abgelagert. Der Niereninfarkt erweist sich histologisch als frisch; Zeichen der Organisation fehlen.



Abb. 10. Abscheidungsthrombose (a), durch eine dünne, doppelte Fibrinlamelle (b) mit sklerotischer Platte (c) verbunden (272/43, Masson, 1 : 387).

Nach einem schweren Brustkorbtrauma haben sich also Parietalthrombosen der Aorta gebildet; daß sie erst nach dem Unfall entstanden sind, läßt sich aus dem histologischen Bau und dem frisch entstandenen Niereninfarkt ablesen. Wieder wird deutlich, daß die arteriosklerotische Wandveränderung allein keine Parietalthrombose, sondern höchstens die im Bauteil nachweisbare Fibringerinnung verursacht.

5. Beispiel: Coronarthrombose und parietale Aortenthrombose nach Laparotomie.

Klinischer Verlauf: Bei einem 43jährigen Arbeiter wird wegen krebsiger Stenose des Colon transversum ein Anus praeternaturalis am Coecum angelegt. Etwa 5 Wochen später, nachdem sich der Allgemeinzustand gebessert hat, Resektion der Geschwulst mit dem Pylorusmagen, auf den der Krebs übergegriffen hat. Am Tage nach der Operation, die zunächst gut überstanden wurde, schnelle Verschlechterung der Herztätigkeit; stark beschleunigter, kaum fühlbarer Puls. Tod etwa 48 Stunden nach der Operation. Über Herzbeschwerden vor dem 1. Eingriff ist nichts angegeben.

Die *Leichenöffnung* (858/43) ergibt (neben den Operationsfolgen) eine frische Coronarthrombose der rechten Kranzschlagader bei stenosierender Atherosklerose

dortselbst; die Hinterwand der linken Kammer weist einen entsprechenden Infarkt auf, in den jüngere und ältere Schwielenherde eingestreut sind. Ferner findet man eine parietale, stark vorspringende Abscheidungsthrombose auf dem Boden atherosklerotischer Platten in der Aorta, parietale, fast obturierende Thromben beider Schenkschlagadern sowie eine frische Thrombose der Vv. iliacae in den neugebildeten Lichtungen nach rekanalisierter Thrombose.

Dem *histologischen* Befund sei entnommen, daß die Lichtung der rechten Kranzschlagader an umschriebener Stelle größtenteils durch ein mächtiges atherosklerotisches Beet, zum kleineren Teil durch offenbar frisch abgelagerte Plättchenmassen verschlossen ist; in anderen Höhen rote Thrombusmassen bei weniger veränderter Wand. Der Parietalthrombus der Aorta sitzt in ganzer Ausdehnung einer etwa 1 mm breiten hyalinen Fibrinabscheidung auf, die ihrerseits ein flaches Atherom abdeckt (vgl. Abb. 9).

In offenbarem zeitlichem Zusammenhang mit einer Operation entwickeln sich hier also zahlreiche arterielle Thrombosen auf dem Boden der Atherosklerose; nicht der Eingriff als solcher, sondern die Coronarthrombose führt den Tod herbei, ähnlich wie sonst eine Lungenembolie.

Derartige, gewiß nicht seltene Beobachtungen nötigen dazu, in Übereinstimmung mit *Meeßen* auch die posttraumatische Coronarthrombose nicht auf örtliche Gewalteinwirkung, sondern auf eine Blutveränderung zurückzuführen. *Meeßen* erwägt zwei Möglichkeiten, wie Trauma und Thrombose miteinander verbunden sein können. Die erste wäre eine Hypoxämie, bewirkt durch Wundchock, evtl. auch durch Lungenkollaps bei offenen Brustkorbverletzungen. Im Sinne eines solchen Zusammenhangs ließe sich das Vorkommen von Coronarthrombosen bei subletaler CO-Vergiftung (vgl. S. 62) verwerten. Ebenso wie durch CO cerebrale Gefäßschäden entstünden, könnten auch die Kranzschlagaderwände hypoxämisch geschädigt werden und dadurch eine Thrombose entstehen. Nun entwickelte sich aber die posttraumatische Coronarthrombose in allen bisher mitgeteilten, gesicherten Fällen auf dem Boden arteriosklerotischer Herdbildung, also auf einer an sich schon schwer schadhafte Wandstelle. Die Hypoxämie wird an der abdeckenden Fibrinplatte, dem zerklüfteten, fast kernlosen Fasergewebe oder an der atheromatösen Geschwürsfläche kaum wesentliche Veränderungen hervorrufen. Gerade an den Orten der arteriellen Thrombusbildung ist also eine zusätzliche anoxämische Wandschädigung zur Erklärung der Thrombose weder erforderlich noch an sich wahrscheinlich.

„Daneben“ ist nach *Meeßen* „vorstellbar, daß durch Einstrom von Thrombokinase aus dem Wundgebiet“ die Thrombenbildung vorbereitet würde. Dafür würde sprechen, daß bei den Lungenverletzungen, welche bei Coronarthrombose offenbar besonders häufig sind, die Kinase unmittelbar in den großen Kreislauf gelangt. Will man aus dem kleinen Beobachtungsgut keine allzu weittragenden Folgerungen ziehen, so muß man vielleicht noch allgemeiner sagen, daß offenbar nicht die örtlichen, sondern ortsferne Einflüsse den Eintritt der Thrombose bestimmen. Um aber zu der wichtigen Frage Stellung nehmen zu können,

ob diese Einflüsse den Blutkreislauf oder die Blutbeschaffenheit betreffen, muß noch auf weitere Ursachen arterieller Thrombose anhand von Beispielen eingegangen werden. *Zunächst ist die Tatsache festzuhalten, daß nach Traumen und Operationen nicht nur venöse, sondern auch arterielle Fernthrombosen auftreten können, falls die Schlagadern arteriosklerotisch verändert sind.*

b) Die postinfektiöse Schlagaderthrombose.

Unter den arteriellen Thrombosen, die im Anschluß an Infektionskrankheiten auftreten, lassen sich mühelos zwei Typen unterscheiden. Wenig beachtet, aber sicher häufig ist die Thrombose arteriosklerotisch veränderter Gefäße, welche sich bei älteren Menschen als Nachklang banaler Infekte entwickelt. Wegen ihres klinisch eindrucksvollen Verlaufes sind dagegen die weit selteneren Schlagaderthrombosen im Schrifttum öfter behandelt worden, welche bei jugendlichen Menschen nach Scharlach, Diphtherie, Fleckfieber, Grippe usw. in der Aorta oder in Extremitätenarterien auftreten und dann gewöhnlich zur Extremitätengangrän führen. Hier hat *Eichhorst* das Verdienst, die arteriitische Grundlage der Pfropfbildung herausgestellt zu haben.

Was zunächst den erstgenannten Typ postinfektiöser Thrombose anlangt, so handelt es sich häufig um banale Infekte, welche den Kranken nicht zum Arzt führen. Entwickelt sich dann z. B. eine Coronarthrombose gegen Ende oder nach Ablauf des Infektes, so ist der ursächliche Zusammenhang wenig auffällig und erst aus einem näheren Studium der Anamnese zu ersehen.

6. Beispiel: Thrombose von sklerotisierten Hirnschlagadern nach Grippe.

Verlauf: Ein 53jähriger Amtsgehilfe leidet seit 2 Jahren an Angina pectoris. Etwa 2 Monate vor dem Tode starke Grippe; dieselbe dauerte 14 Tage und ging mit Temperaturen von 38—39° einher. 6 Wochen vor dem Tode plötzlich Verlust der Sprache, Parästhesien und (nach Angabe rechtsseitige) Parese, kein Gefühl beim Stuhlgang. — Anschließend zunächst Erholung; die Sprache besserte sich. 5 Tage vor dem Tode Aufnahme in die Nervenlinik der Charité, da er seit einigen Tagen schwindelig und beim Gehen unsicher sei; Parästhesien in der linken Hand. In der Klinik stand eine anfallsweise auftretende Atemnot mit Blausucht im Vordergrund, klinisch als Asthma bronchiale gedeutet. Der Tod erfolgt in einem derartigen Anfall.

Die *Leichenöffnung* (634/43) ergibt als Hauptbefunde: „Ausgedehnte Atherosklerose mit multiplen Thromben (R. circumflexus der linken sowie der rechten Coronararterie, Aortenbogen, Bauchaorta, Extremitätenarterien, Aa. vertebrales und basilaris). Ältere ischämische Erweichung im Versorgungsgebiet der re. A. cerebri media, Hydrocephalus internus.

Chronisches Lungenemphysem; Thoraxstarre, chronische Bronchitis. Hochgradige Cyanose der Lungen. Starke rechtsseitige Herzhypertrophie, Dilatation des linken Herzens mit Hinterwandinfarktschwiele und hierdurch bedingter Mitralinsuffizienz. Stauungslungen. Hochgradige Stauungsinduration von Nieren und Leber. Mäßige rote Hyperplasie und Hämosiderose des Knochenmarks. Fettsucht“.

Der Tod ist also an Herzversagen aus doppelter Ursache eingetreten: die rechte Herzkammer war durch ein chronisches Lungenemphysem, die linke durch Coronar-

sklerose mit Infarktbildung überbelastet. Ein Anhaltspunkt für Asthma bronchiale war auch bei der mikroskopischen Untersuchung der Lungen nicht gegeben.

Die Arterien verschiedener Körperregionen wurden untersucht und ergaben folgende Verhältnisse: Der umschlingende Ast der linken Kranzschlagader war durch eine fast völlig organisierte Thrombose verschlossen; die Auflagerungen der Aorta bestanden aus dicken Platten hyalinen Fibrins über geschwürigen Zerfallsflächen; in den Schenkelschlagadern eine mäßig starke Intimaasklerose ohne thrombotische Auflagerungen. In den Aa. vertebrales und basilaris ist die Intima durch derbe gelbe Beete verdickt, in der Lichtung lange, obturierende, teilweise fast an der Wand anhaftende Gerinnsel. Mikroskopisch findet man die Lichtung der A. basilaris ziemlich stark eingeengt durch fibröselastische Polster ohne Atherombildung und ohne bemerkenswerte Lipoidspeicherung. Ein Thrombus füllt die Lichtung aus und enthält Plättchenbalken, die bereits hyalinisiert sind, besonders in jenen Teilen, die einem ganz leicht zerklüfteten Intimabezirk anliegen. Ganz geringe Zelleinsprossung an umschriebener Stelle. Im umschlingenden Ast der linken Kranzschlagader eine rekanalisierte Thrombose. In den neuen Lichtungen dünne Beläge mit hyalinem Fibrin. Massige Auflagerungen des gleichen Materials, aber keine Plättchenthromben, findet man ferner in der Bauchaorta über zerfallenden Atheromen.

Nach dem histologischen Bild ist also nur die Thrombose der Hirnslagadern jüngerer Datums und als Folge der Infektion aufzufassen.

Dieser als Beispiel angeführte Fall zeigt, daß eine bis dahin symptomlose cerebrale Sklerose durch einen banalen grippalen Infekt zum Sitz arterieller Thrombose werden kann; dadurch tritt in den gesamten Krankheitsverlauf eine entscheidende Wendung zum Schlechten ein. Einzelne Hinweise auf diesen Zusammenhang sind auch im Schrifttum enthalten; so betonen *Fischer-Wasele* und *Tannenbergl*, daß nach Infektionen, z. B. Pneumonien, häufig Thromben auf atherosklerotischen Geschwüren entstehen, wofür man eine veränderte Blutbeschaffenheit verantwortlich machen müsse; auch *Seurig* glaubt an einen Zusammenhang der Aortenthrombose mit Infektionen. *Meeßen* schließt aus einem großen Untersuchungsgut, daß Infekte (banaler Art, Grippe, Tracheobronchitis, Tonsillitis usw.) in einem Drittel der Fälle als auslösende Ursache der Coronarthrombose in Betracht kommen; *Boyd* kommt zur gleichen Schlußfolgerung auf Grund mehrerer Einzelfälle.

Ebenso wie eine postoperative gibt es also eine postinfektiöse Thrombose in Arterien; im Gegensatz zur entsprechenden Venenthrombose setzt sie aber einen Wandschaden am Ort ihrer Entstehung voraus. Von dieser wichtigen Gesetzmäßigkeit scheinen nun auf den ersten Blick jene arteriellen Thrombosen abzuweichen, welche sich in den zartwandigen Gefäßen jugendlicher Menschen nach Diphtherie, Scharlach usw. entwickeln können; erst die genauere mikroskopische Untersuchung der befallenen Gefäßstrecke belehrt eines anderen.

7. Beispiel: Aortenthrombose nach Scharlach.

Verlauf: Der 12jährige Junge befand sich wegen auffälligen psychischen Verhaltens bei „hyophysär gefärbter Fettsucht“ zur Beobachtung in der Psychiatrischen Klinik der Charité. Am 18. Tage nach der Aufnahme trat ein typischer Scharlach in Erscheinung: Exanthem, Tonsillitis (Diphtherieabstriche negativ),

Leukocytose mit Linksverschiebung, Temperatur 39,8—40,2°, im Sediment vereinzelt Erythrocyten. Vorbeugend wurden im Beginn der noch nicht sicher diagnostizierten Erkrankung 16000 E Diphtherieheils Serum gegeben. Am 3. Krankheitstag Entfieberung; am 6. Tag Durchblutungsstörung des linken Beins; Aufhebung der Schmerzempfindung bis zum III. Lumbalsegment, Lähmung beider Beine, beiderseits kein Fußpuls zu tasten. — Am 8. Tage hat sich eine blaue Verfärbung des linken Beins entwickelt, die dicht unter dem Knie mit scharfer Grenze absetzt; das rechte Bein beginnt sich zu verfärben. — Am 10. Tag ist rechts das gleiche Bild wie links erreicht. Temperatur war bisher meist um 37, fällt jetzt unter 37, Puls 120. — Am 13. Krankheitstag Serumkrankheit: großfleckige Urticaria, 38,6° Temperatur, Puls 140, 6% Eosinophilie im Blutbild. — Am 15. Tag plötzliche Atemstörung, cyanotische Verfärbung des Gesichtes, Puls steigt über 160; 2 Stunden später tritt der Tod ein.

Die *Leichenöffnung* (1230/37) ergibt unter anderem Zeichen schwerer Allgemeininfektion mit subakuter Milzschwellung, abklingende Serumkrankheit, Lungen- und Hirnödeme, einen Habitus nach Art der Dystrophia adiposogenitalis. Bezüglich der hier besonders interessierenden Gefäßveränderungen werden folgende Befunde erhoben: Eine Thrombose der unteren Baucharterie mit Fortsetzung in die Aa. iliacae und A. mesenterica inf.; ischämische Gangrän beider Unterschenkel mit beginnender Mumifizierung der Füße; autochthone Thrombose von Nierenarterien mit ausgedehnten anämischen Infarkten beider Nieren; anämische Milz- und Hodeninfarkte. Die Ausbreitung und Gestalt der Aortenthrombose ist in Abb. 11 zu erkennen; das obere Ende reicht bis in die Höhe der Nierenarterienabgänge; erst etwa 3 cm tiefer liegt der Pfropf der Aortenwand fest an.

Aus der *histologischen* Untersuchung gehe ich nur den Befund der Schlagadern ausführlich wieder; von sonstigen Organveränderungen ist eine wenig ausgebreitete knötchenförmige Myocarditis sowie eine ziemlich leichte akute leukocytaire Cholangitis bemerkenswert. Die Wand der Aorta und der A. iliaca ist im Bereich der obтуриierenden Thrombose auf das schwerste verändert. Die intimanahen Teile der Media sind nekrotisch, mit fast völligem Verlust der Kerne; der äußere, erhaltene Ring der Media ist von dem abgestorbenen inneren meist durch eine bläuliche Zone abgegrenzt, die aus Kerntrümmern besteht, vermutlich von eingewanderten und dann zerfallenen Leukocyten herrührend (vgl. Abb. 12). Die Adventitia ist in mäßig breiter Zone von locker infiltrierenden Zellen durchsetzt, überwiegend Lympho- und Histiocyten, daneben auch einigen, meist schon geschädigten Leukocyten. Während die genannten Veränderungen einem anämischen Infarkt zu vergleichen sind und auf Ernährungsstörung der Media beruhen, gibt es daneben auch entzündliche Wandschäden, allerdings von geringer Ausdehnung. An verschiedenen Stellen werden die sonst intakten Lamellen der Media auseinandergedrängt durch entzündliches, eiweißreiches, aber nicht fibrinöses Exsudat, in dem Leukocyten locker verteilt sind. Ein solcher Herd liegt in den lichtungsnahen Teilen der Media am Abgang der Art. mesenterica inf. und greift hier auf die Intima über; ein anderer liegt ziemlich entfernt davon, nahe der Adventitia.

Die Entzündungsherde kommen nur in der Baucharterie vor; hier ist der Blutpfropf ein reiner Abscheidungsthrombus mit schönem Korallenstockbau. Streckenweise liegen die Blutplättchen unmittelbar an der Gefäßwand, an anderen Stellen ist eine schmale Fibrinlamelle dazwischengeschaltet, die ebenso aussieht wie die Fibrinbezüge, welche die Plättchenbalken rings umsäumen. In der Art. iliaca fehlt die Entzündung; hier ist der Thrombus gemischt, aber überwiegend rot. Die Wand der A. mesenterica inf. ist weder entzündet noch nekrotisch; in der Lichtung liegt hier ein fast reiner Gerinnungsthrombus.

Mehrere Stellen aus der thrombusfreien Aorta sowie aus den Beinarterien ergeben normalen Wandbau.

In der Niere ist an zahlreichen mittleren und kleineren Arterien die Wand ganz oder zum Teil von Fibrin durchtränkt, meist mit Nekrose der Muskelzellen. In der Adventitia hat sich ein breiter Saum lymphohistiocytärer Zellwucherung entwickelt, der sich nach außen zu locker in die Interstitien verliert. Mehrere anämische Infarkte sind von gewöhnlichem Bau. In ihrem Bereich werden verschiedentlich Arterien gefunden, deren Wand in der beschriebenen Weise fibrinoid-nekrotisch ist, und die außerdem einen Plättchenpfropf enthalten. Demnach sind die Niereninfarkte mindestens zum Teil arteriitischer, nicht embolischer Genese. Bei den Hodeninfarkten dagegen handelt es sich um die Folgen embolischer Gefäßverschlüsse.

Der hier geschilderte Typ arterieller Thrombose, der als zwar seltenes, aber stets eindrucksvolles Ereignis wiederholt im Schrifttum (z. B. von *Goebel*, *Eichhorst*, *v. Warburg*, *Kottwitz*, *Sutherland*, *Blumberger*) behandelt wurde, bietet etwas andere Verhältnisse als die vorher besprochenen Formen der Schlagaderthrombose, bei denen der Sitz der Pfropfbildung vom arteriosklerotischen Wandschaden bestimmt wird. Bei akuten Infektionskrankheiten, die jugendliche, arteriosklerosefreie Menschen betreffen, ist der Wandschaden nicht von vornherein gegeben; er entwickelt sich als Auswirkung der Infektion in Gestalt einer Arteriitis, die im geschilderten Beispiel außer der Aortenwand auch die Schlagaderäste der Nieren betrifft. Daß es hierdurch innerhalb kürzester Zeit zu einer verschließenden Thrombose der größten Schlagaderstämme kommt, ist wohl nur zu verstehen, wenn man wiederum eine thrombosebegünstigende Blutbeschaffenheit annimmt; denn aus dem Bilde destruierender Aortensklerose ist bekannt, daß noch viele schwerere Wandveränderungen frei von Plättchenabscheidung bleiben können.

Ohne weitere Bedeutung für unser Problem, aber von großem sonstigem Belang ist die Nekrose der inneren Wandschichten im thrombotischen Teil der Aorta und Aa. iliacae. Daß es sich dabei um die Folge einer Ernährungsstörung und nicht um eine nekrotisierende Arteriitis handelt, läßt sich einmal daraus entnehmen, daß die nicht thrombotisierten Aortenabschnitte frei von jeglicher Nekrose sind, so dann aus dem Charakter der Nekrose selbst, welche bei entzündlicher oder „dysorischer“ Genese Zeichen der vermehrten Endotheldurchlässigkeit bieten würde, z. B. im Sinne der fibrinoiden Nekrose wie bei maligner Sklerose, wie bei *Periarteriitis nodosa* oder wie bei den Nierenarterien des gleichen Falles. Überdies muß man bei obturierender Thrombose eine Ernährungsstörung der subintimalen Media geradezu erwarten; denn es fällt nicht nur der ernärende Diffusions-



Abb. 11. Obliterierende Thrombose der Bauchaorta und Aa. iliacae bei Scharlach (7. Beispiel. 1230/37).

strom aus der Aortenlichtung weg, sondern überdies muß notwendig die Durchblutung der Vasa vasorum leiden, deren Abgänge gleichfalls verlegt sind; für die von ihnen gespeisten Mediagefäße sind aber die lichtungnahen Mediaschichten an sich schon am schwersten erreichbar; sie werden daher auch als erste der anoxämischen Nekrose verfallen.

Aus der näheren Untersuchung der juvenilen, postinfektiösen Extremitätengangrän läßt sich die wichtige Lehre ziehen, daß die



Abb. 12. Aortenthrombose bei Scharlach. *a* Abscheidungsthrombus, *b* nekrotische Schicht der inneren Media, *c* Kerntrümmerzone, *d* erhaltene äußere Schicht der Media, *e* zellig infiltrierte Adventitia (7. Beispiel, 1230/37, H. E., 1:109).

Wandschädigung zum Zustandekommen der arteriellen Thrombose unentbehrlich ist; war sie in den vorher besprochenen Beispielen arteriosklerotischer, so ist sie hier entzündlicher Natur. Die Seltenheit dieser fürchterlichen Komplikation von Infekten ist dem Umstande zu verdanken, daß zwei Infektionsfolgen zusammentreffen müssen, ehe es zur Aortenthrombose kommt: die Aortitis sowohl wie eine erhöhte Thrombosebereitschaft. Daß die letztere bei oder nach Infektion öfters eintritt, darf aus dem Auftreten der postinfektiösen Thrombose in arteriosklerotisch veränderten Gefäßen geschlossen werden.

So tritt also — in vollkommener Analogie zur Venenthrombose — zu der posttraumatischen und postoperativen Schlagaderthrombose auch die

postinfektiöse. Im Gegensatz zur Venenthrombose aber ist in Schlagadern ein — sklerotischer oder arteriitischer — Wandschaden unerläßliche Voraussetzung, damit die vorhandene Thromboseneigung sich verwirklichen kann.

c) Die polycythämische und posthämorrhagische Schlagaderthrombose.

In den vorausgegangenen Beispielen wurde die thrombosebegünstigende Blutbeschaffenheit nicht als solche nachgewiesen, sondern nur erschlossen. Etwas besser sind die Verhältnisse bei solchen arteriellen Thrombosen zu übersehen, denen eine auffällige, klinisch als solche behandlungsbedürftige Blutveränderung vorausgeht. Die beiden Zustände, um die es sich dabei hauptsächlich handelt: Polycythämie und sekundäre Anämie, sind bezüglich der Thrombosebedingungen nicht so gegensätzlicher Natur, wie es auf den ersten Blick scheinen könnte; denn beiden ist eine übermäßige Knochenmarkstätigkeit gemeinsam, die sich u. a. in einer Fehlbeschaffenheit der Blutplättchen äußern kann.

8. Beispiel: Polycythämie mit großer Hirnerweichung durch entsprechende Schlagaderthrombose und mit Lungeninfarkten bei Venenthrombose.

Klinisch handelt es sich um eine 50jährige Frau mit typischer Polycythämie (140% Hämoglobin und 7,7 Mill. Erythrocyten). Etwa 10 Wochen vor dem Tode hat sich langsam eine Halbseitenlähmung (links) entwickelt, die 4 Wochen a. e. vollständig wurde. Tod an Kreislaufschwäche und an Lungenerscheinungen, die als Pneumonie gedeutet wurden. Die Plättchenzahlen sind leider zur Zeit von der Klinik nicht zu erfahren.

Die *Leichenöffnung* (611/48) ergibt eine partielle rote Hyperplasie des Femurmarks und cyanotische Blutüberfüllung der Organe; histologisch fällt im Femurmark eine starke Vermehrung der Megakaryocyten und lebhaft Erythropoese ins Auge. Beide Lungen weisen bis zu apfelgroße hämorrhagische Infarkte auf; es besteht eine Thrombose der linken Becken- und Schenkelvenen und der beidseitigen Wadenvenen. Das Versorgungsgebiet der rechten Art. cerebri media ist erweicht. In der Lichtung des Gefäßes findet sich ein graurotes, schmales, der Wand fest anhaftendes Gerinnsel. Die Wand der Hirnschlagadern ist dabei zart. Offenbar handelt es sich also um einen älteren embolischen Pfropf, der aus der A. carotis stammt. Der Carotissinus ist beiderseits erheblich erweitert, die Intima feinhöckerig oder durch flache Platten verdickt, mit gelblicher Fleckung, aber ohne eigentliche Geschwürs- oder Kalkplattenbildung. Im rechten Carotissinus sitzt der Wand ziemlich locker ein graurotes Gerinnsel auf, welches mit einem stumpfen Sporn auch noch ein wenig in die sonst thrombosefreie rechte Art. carotis externa hineinragt (Abb. 13). Das Gerinnsel ist etwa 4 cm lang und von konischer, nach kranial spitz auslaufender Gestalt. Es folgt eine mehrere Zentimeter lange, thrombusfreie Strecke. Sodann beginnt etwa 2 cm vor dem Eintritt in den Canalis caroticus eine neue Verlegung der Lichtung durch einen roten Pfropf. Sie erstreckt sich durch den ganzen weiteren Verlauf des Gefäßes bis kurz vor dem Austritt aus der Dura. Auf Querschnitten sind mit freiem Auge keine sicheren Intimaveränderungen zu erkennen. Histologisch ist die Intima nur in umschriebenen Bezirken und ganz geringfügig durch fibröselastische Hyperplasie verdickt; der Blutpfropf ist gemischt, überwiegend rot; keine Zeichen von Organisation. Auch die übrigen Carotiden (abgesehen vom schon beschriebenen Anfangsstück der internae) sind fast ganz zartwandig; die Brust- und Bauchorta weist nur wenige gelbliche Herde auf.

Als tödliche Komplikation bei Polycythämie haben sich hier also arterielle und venöse Thromben gebildet: auf dem Boden einer nicht geschwürigen, flachen Atherosklerose des Carotissinus ist eine Abscheidungsthrombose entstanden, die durch wiederholte embolische Verschleppung Hirnerweichung verursacht hat; ausgebreitete Thrombosen der unteren Körperhälfte haben dann durch Lungenembolie mit großen Infarkten dem Leben ein Ende gesetzt. Die Hauptmasse der jetzt vorgefundenen Thromben ist noch nicht in Organisation, also offenbar frisch entstanden; lediglich das wandständige Gerinnsel einer

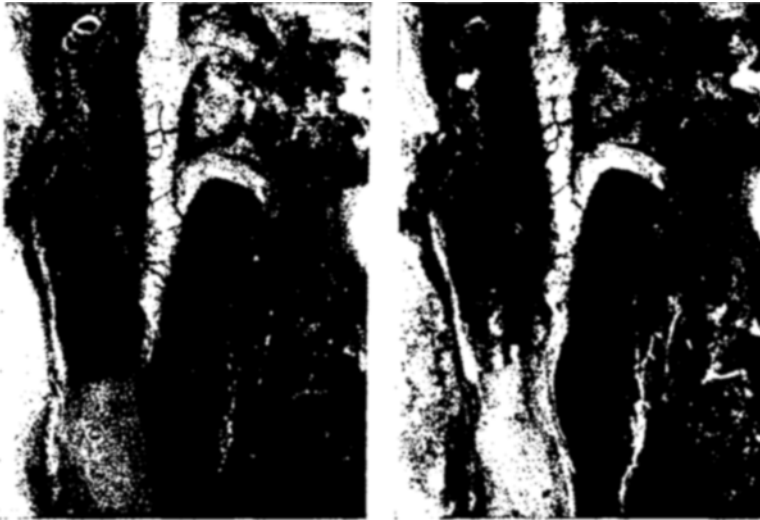


Abb. 13. Thrombose der rechten A. carotis interna bei Polycythämie: Links der Thrombus im aufgeschnittenen Gefäß; rechts die lipoidsklerotischen Herde, auf denen sich die Thrombose entwickelt hat, nach Herausnahme des Blutpfropfes (S. Beispiel, 611/38).

Hirnschlagader dürfte einer früheren Äußerung von Thromboseneigung entsprechen und ist nach dem klinischen Verlauf etwa 10 Wochen vor dem Tode entstanden. Dieses schubartige Auftreten der Thromben ist bemerkenswert; es läßt vermuten, daß nicht in einer dauerhaften Blutveränderung des Polycythämikers, z. B. Thrombocytose oder Hyperinose, sondern eher in einem noch unbekannten, wiederholt auftretenden Ereignis die Ursache der Thrombose zu suchen ist.

Es ist besonders auffallend, daß unter den hin und wieder mitgeteilten Fällen von „essentieller“ Thrombophilie zum Teil erhebliche Thrombocytosen vermerkt werden, so z. B. in 2 Fällen (mit 2480000 bzw. 875000 Plättchen) unter den 5 Beobachtungen von *Nygaard* und *Brown*. Auch hier darf man aber die (oft nur vorübergehende) Thrombocytose nicht als ausreichende Ursache der Thrombosen ansehen; denn im Schrifttum sind wiederholt höchstgradige Thrombocytosen mit-

geteilt (*Brugsch* sowie *Drake*: bis zu $2\frac{1}{2}$ Millionen; *Akazaki* und *Hamaguchi* bis zu 2770000/cmm), ohne daß sich Spontanthromben eingestellt haben. Die Thrombocytose ist also auch bei der „essentiellen“ Thrombophilie wohl nur als Zeichen anzusehen, daß die Funktion des Plättchenapparates gestört ist; tatsächlich glauben *Jürgens* und *Bach* bei Polycythämie Störungen in der Agglutinationsfähigkeit der Plättchen nachgewiesen zu haben.

Lüdeke hat die bisher bekannt gewordenen Fälle von Thrombophilie bei Polycythämie zusammengestellt, und großen Wert auf die Feststellung einer Megakaryocytenvermehrung im Knochenmark gelegt. Sie war auch im eben geschilderten Beispiel vorhanden. Doch wird man diesem Befund, so wichtig er als einziges anatomisches Merkmal ist, nicht unbedingt entscheidende Bedeutung zuerkennen, da es ja offenbar nicht auf quantitative, sondern qualitative Abweichungen des Plättchenapparates ankommt. Sind die Knochenmarksriesenzellen nicht vermehrt, so kann wohl trotzdem noch die Funktion der Megakaryocyten in thrombosefördernder Weise gestört sein. Ich habe in verschiedenen Fällen arterieller Thrombose, die ohne erkennbare Ursache auftraten, ohne Erfolg nach einer Megakaryocytenvermehrung gesucht, und halte es für möglich, daß trotzdem funktionelle Störungen der Plättchenbildung vorgelegen haben.

Die größte Häufung arterieller Thrombosen findet sich zweifellos bei der Polycythämie; bezüglich der Venenthromben aber steht ihr die *Chlorose*, die auch mit einer Thrombocytose einhergeht, nur wenig nach; so hat *Otten* schon klinisch in 5% der von ihm untersuchten chlorosekranken jungen Mädchen Thrombosen nachweisen können. Dagegen fehlten dort arterielle Thromben so gut wie vollkommen. Aus diesem Unterschied ersieht man die maßgebliche Bedeutung der Gefäßwandschäden für die *Lokalisation* der Thrombose. Als Krankheit der zweiten Lebenshälfte läßt die Polycythämie die Thromben auf arteriosklerotischen Herden entstehen, während der Chlorose als einem Leiden junger Mädchen dieser Angriffspunkt fehlt, so daß hier gewöhnlich nur die Venenthrombose vorkommt. Die lokalisierende Bedeutung der Sklerose erhellt auch aus dem Sitz der arteriellen Thrombosen der Polycythämiker: Nach der Zusammenstellung von *Lüdeke* entspricht die Verteilung der Thromben auf die verschiedenen Organe etwa der relativen Häufigkeit der Arteriosklerose in diesen Gefäßbezirken.

Eine weitere Blutveränderung, auf deren Boden arterielle Thrombosen entstehen können, ist die Blutungsanämie. Zunächst eine hergehörige Beobachtung:

9. Beispiel: *Anämie nach Blutung aus Magenkrebs; Coronarthrombose mit Herzinfarkt; Thrombose des Plexus prostaticus.*

Verlauf: Ein 48jähriger Kaufmann erkrankt 6 Monate vor dem Tode mit Magenbeschwerden und starker Gewichtsabnahme; klinisch wird ein Geschwür

angenommen. 18 Tage vor dem Tode treten starke Blutungen aus dem Magendarmtrakt auf, so daß sich eine schwere Anämie entwickelt. Einige Tage vor dem Tode hören die Blutungen auf; der Allgemeinzustand bessert sich; jedoch tritt überraschend nachts der Tod ein.

Die *Leichenöffnung* (1505/41) ergibt als Hauptbefund: „Mäßig stenosierender, umfangreicher, zentral tief geschwürig zerfallender Krebs des Pylorusmagens mit krebsiger Durchsetzung der perigastrischen und periportal Lymphknoten sowie vereinzelt kleinen Lebermetastasen. Starke allgemeine Anämie. Starke Coronarsklerose mit Einengung der rechten Kranzschlagader und frischer Thrombose im eingeeengten Abschnitt. Jüngerer Infarkt in der Hinterwand der rechten Herzkammer. Thromben des Plexus prostaticus. Mäßige, im Bauchteil wenig geschwürrige Aortensklerose, Sklerose der basalen Hirnarterien; arteriosklerotische Narben der Nieren. Mäßige Fettsucht“. Aus der Beschreibung der Kreislauforgane entnehme ich: „In der Rückwand der rechten Kammer erkennt man a. d. S. einen etwa kinderhandtellergrößen Bezirk, in dem das Gewebe fahlgelb verfärbt ist; derselbe setzt sich mit fleckigen inselförmigen Ausläufern in die Umgebung fort. Die rechte Kranzschlagader ist etwa 3 cm hinter dem Abgang von der Aorta verengt, die Wand ist überall durch gelbe Massen verdickt; an der verengten Stelle findet man in der Lichtung ein bleistiftminendickes, graurotes, der Wand nicht anhaftendes Gerinnsel. Die beiden Äste der linken Kranzschlagader weisen gleichfalls eine erhebliche beelförmige Einlagerung gelber Massen auf. Aorta mittelweit, im Anfangsteil mit vereinzelt spritzerförmigen Herden. In der absteigenden Aorta, besonders im Bauchteil noch zahlreichere gelbe Platten, die kurz vor der Teilung konfluieren und in der Mitte ein flaches Geschwür zeigen“.

Der Magenkrebs hat also zur Anämie, diese zur Coronarthrombose und damit zum Herztod geführt; die Sklerose war zwar nicht unerheblich, wäre aber für sich allein wohl noch für Jahre mit dem Leben vereinbar gewesen. Die tödliche Schlagaderthrombose ist durch das Zusammenwirken zweier Krankheiten — Krebs und Coronarsklerose — herbeigeführt worden.

Auch Venenthrombosen werden von vielen Untersuchern auf vorausgehende starke Blutverluste zurückgeführt; denn nicht so selten findet man am Sektionstisch schwere Ausblutungen mit mehr oder weniger ausgebreiteten Blutpfropfbildungen verknüpft. Auch im eben angeführten Beispiel ist das Zusammentreffen der Coronarthrombose mit etwa gleichzeitiger Thrombose der periprostatichen Venen sicher nicht zufällig. *Jürgens* hat zwar abgestritten, daß ein Blutverlust zu erhöhter Thromboseneigung führen könne. Zum Beweise stützt er sich darauf, daß bei sehr blutigen Operationen Thrombosen nicht häufiger seien als bei schwachem Blutverlust; ebenso bringe das Blutspenden für Transfusionszwecke keine Thrombosegefährdung mit sich. Jedoch stellen diese beiden Vorkommnisse nur einmalige Blutverluste dar; die Thrombose scheint aber gerade durch die längerdauernde Blutung gefördert zu werden, welche das Knochenmark bis an die Grenze seiner Leistungsfähigkeit oder sogar darüber hinaus beansprucht.

Zur Erklärung dieses Zusammenhanges hat man sich auf die posthämorrhagische Verkürzung der Blutungszeit bezogen (Zitate bei *Morawitz* sowie *Drinker* und *Drinker*). Daneben ist eine Plättchen-

vermehrung bei sekundärer Anämie nachgewiesen (*Crawford, Mizuta*), wodurch sich wieder eine Beziehung zur Polycythämie ergibt. Bei unbehandelter perniziöser Anämie sind Thromben auffallend selten, entsprechend der dabei bestehenden Plättchenarmut; steigen die Plättchenzahlen durch Behandlung mit Leberextrakten an, so kommen auch Thrombosen vor (*Morawitz*). Wird das Blut von Hunden künstlich „defibriniert“, so verschwinden zusammen mit dem Faserstoff auch die Plättchen: schon nach 5 Tagen ist die alte Plättchenzahl dann wieder erreicht (*Duke*). Aus dieser ihrer hohen Leistungsfähigkeit läßt sich verstehen, daß die Knochenmarksriesenzellen beim Ersatz verlorener Blutmengen den erythropoetischen Markzellen weit vorausseilen können. Auch hier wäre wieder daran zu denken, daß weniger eine zahlenmäßige Vermehrung als die Ausschwenkung besonders gearteter, vielleicht jugendlicher Plättchenformen die Bereitschaft zur Thrombose schafft.

Im Vorkommen arterieller Thrombosen bei Polycythämie und nach Blutverlusten äußert sich also die ausschlaggebende Bedeutung der Blutveränderungen für die Bildung solcher Thromben; ihr Ausbleiben bei Chlorose andererseits belehrt darüber, daß in Schlagadern nur dann Thromben entstehen, wenn zur thrombosefördernden Blutveränderung ein Gefäßwand-schaden hinzukommt.

Besprechung.

Vergegenwärtigen wir uns den Gang der bisherigen Darstellung, so wurde ausgegangen von dem Mißverhältnis, das zwischen der Schwere einer arteriosklerotischen Wanderkrankung einerseits, dem Zeitpunkt und der Häufigkeit des Auftretens arterieller Thrombose andererseits besteht. Dieses Mißverhältnis trat besonders augenfällig in einigen Todesfällen jugendlicher Personen zutage, bei denen eine leichte, sonst als Nebebefund zu wertende Arteriosklerose zum Sitz von Blutpfropfen wurde, die den Tod herbeiführten; in einem derartigen Krankheitsverlauf gibt sich eine weitgehende Selbständigkeit des Thrombosegeschehens zu erkennen.

Fragt man umgekehrt nach den Folgen der schweren, destruierenden Arteriosklerose, so ergibt sich die bisher viel zu wenig gewürdigte Tatsache, daß der geschwürige Wandschaden, wenn überhaupt, dann in der Regel durch hyaline Fibrinmassen abgedeckt wird, die wechselnd dicke Platten, aber keine polypösen Gebilde darstellen. Gefäßverschließende und zur Embolie neigende, in der Aorta oft polypöse Pfröpfe aber sind aus Plättchenagglutinatn aufgebaut; gewöhnlich dient ihnen dann eine Fibrinplatte als Haftstelle. Man muß also die Vorstellung aufgeben, daß der geschwürige Zerfall und die vielleicht damit verbundene Abgabe von Thrombokinasen für die Plättchenablagerung von Bedeutung sei. Vielmehr ist die fibrinöse Grundplatte weder rauh noch kinasenspendend und bildet daher in der Regel einen endgültigen Abschluß des atheromatösen Geschwüres gegen die Gefäßlichtung. Dann

ist aber die Ursache der sekundären Plättchenabscheidung, welche sich in einem kleinen Bruchteil der Fälle anschließt, nicht am Ort der Abscheidung zu suchen, sondern muß mit dem Blutstrom — durch Fernwirkung — herangezogen sein. Das ist die gleiche Anschauung, die bei der Venenthrombose als die herrschende bezeichnet werden kann.

Die Ähnlichkeit mit den Verhältnissen bei der Venenthrombose springt noch viel mehr ins Auge, wenn man diejenigen Fälle heranzieht, bei denen sich das Auftreten der Thrombose auf ein vorausgehendes Ereignis zurückführen läßt. Dann erweisen sich bei der Arterienthrombose, wie anhand geeigneter Beispiele dargetan wurde, die auch sonst bekannten thrombosefördernden Fernwirkungen als wirksam, nämlich vorgängige Traumen, Operationen, langdauernde Blutverluste und Infekte.

Was die konstitutionelle Verwurzelung der Schlagaderthrombose anlangt, so ergibt sich gleichfalls eine überraschende Gleichheit mit der Venenthrombose. Hier ist zunächst eine Anzahl von Fällen durch die Neigung zur wiederholten oder mehrfachen Thrombose auffällig, im Schrifttum als „Thrombophlebitis migrans“ oder „essentielle Thrombophilie“ bezeichnet. Wir hatten Anlaß, auch bei den hier mitgeteilten Fällen arterieller Thrombose wiederholt den rückfälligen Charakter des Leidens zu betonen¹. Ebenso war eine Bevorzugung fettleibiger Personen unverkennbar. Unter den klinisch nachweisbaren, konstitutionellen Ursachen der Thrombophilie trat besonders die Fehlbeschaffenheit des Plättchenapparates hervor, die bei Polycythämie, vermutlich aber auch bei anderen Blutkrankheiten (wie bei Chlorose) vorkommen kann. Es wurde darauf hingewiesen, daß weniger das zahlenmäßige Verhalten als die Agglutinationsneigung der Plättchen die Thromboseneigung verursachen dürfte.

Alle diese Feststellungen geben eine ausreichende und sichere Grundlage für die Anschauung, daß die Thrombose in Schlagadern unter dem Einfluß ähnlicher Fernwirkungen entsteht wie in Venen. Was die Natur dieser Fernwirkungen anlangt, so spricht vieles für eine veränderte Blutbeschaffenheit, insbesondere für eine vermehrte Agglutinationsbereitschaft der Blutplättchen. Dagegen ist die Bedeutung allgemeiner (nicht örtlich bedingter) Kreislaufstörungen noch nicht besprochen worden; das soll nunmehr geschehen.

Das Zustandekommen der Venenthrombose wird durch eine Herabminderung der Herzleistung zweifellos gefördert, in vielen Fällen sogar erst ermöglicht. Der große Hundertsatz herzkranker Menschen unter den Thrombosebefallenen kann kaum anders erklärt werden. Ein

¹ Die Neigung zur Multiplizität ist auch in den Beobachtungen des Schrifttums deutlich. Hyland hat 3 Fälle von Hirnarterienthrombose genauer beschrieben; einer davon ging mit Coronarthrombose, ein anderer mit Lungenembolie nach Schenkelvenenthrombose einher.

gewisser Prozentsatz von Leichenöffnungen ergibt Venenthrombosen bei Herzkranken ohne jederlei Infekt; daß die Zahl solcher Beobachtungen klein ist, erklärt sich ohne weiteres aus der großen Häufigkeit terminaler Infektionen, besonders Bronchopneumonien; niemand kann sagen, ob in dieser Hauptmasse der Fälle die Thrombose nicht auch ohne Bronchopneumonie aufgetreten wäre.

Im Schrifttum wird bei der Schilderung arterieller Thrombosen häufig gleichfalls Wert auf die Feststellung verminderter Herzkraft gelegt. So beschreiben *Clark*, *Graef* und *Chasis* 3 Fälle von frischer Coronarthrombose, die sich im Anschluß an eine Dekompensation des Kreislaufs entwickelt hatte. Noch wichtiger ist vielleicht folgende Betrachtung: Nach der Zusammenstellung von *Leary* und nach der allgemeinen Erfahrung am Sektionstisch ist die enge Restlichtung bei tödlich verlaufender stenosierender Coronarsklerose in der Mehrzahl der Fälle durch einen Thrombus verschlossen. Als eigentliche Ursache der älteren Dekompensation findet man Infarkte und Aneurysmen des Herzens. Wenn nun diese Thromben — wie anscheinend bei *Leary* — häufig keinerlei Organisation aufweisen, so dürften sie erst nach dem Eintritt der Dekompensation entstanden und dann als deren Folge anzusehen sein. Gleichzeitig mit den arteriellen entwickeln sich häufig venöse Thrombosen.

Es ist also anzunehmen, daß Arterien- und Venenthrombose auch darin übereinstimmen, daß sie durch cardiale Insuffizienz — ohne hinzukommende sonstige Fernwirkung — entstehen können; der einwandfreie Nachweis dieses Zusammenhangs ist allerdings nur in besonders günstig gelagerten Einzelfällen zu erbringen. Für die Venenthrombose hat man hieraus geschlossen, daß die Stromverlangsamung eine ausreichende Ursache der Abscheidungsthrombose sein könne. Ist dieser Schluß berechtigt, und läßt er sich auf die Verhältnisse bei der Schlagaderthrombose übertragen?

Bei der Erörterung dieser Frage hat man bisher, wie gebannt, stets nur die Auswirkungen der Kreislaufstörung *am Ort* der Thrombose im Auge gehabt; dagegen wurde die Rückwirkung der Dekompensation auf die Blutbeschaffenheit kaum gewürdigt. Nun ist es zweifellos leicht vorzustellen, daß in den Beinvenen bei Stromverlangsamung eine Sedimentation agglutinierender Plättchen stattfindet. Aber man mache einmal die Gegenprobe: Mindestens ebensoschwere Kreislaufstörungen wie bei Herzkranken bestehen in den Beinvenen von Varicenträgern. Es ist bekannt, daß hier Insuffizienz der Venenklappen, rückläufige Strömungen, Stasen usw. die Regel sind; die klinische Folge davon sind die schweren Ernährungsstörungen der Unterschenkelhaut. Trotzdem thrombosieren die subcutanen Varicen nach der meistvertrretenen Anschauung erst unter dem Einfluß der Entzündungen und Infekte, die sich auf dem Boden der Hautschädigung entwickeln; nach *Braß* sind

die subcutanen Beinvenen als Ausgangspunkt der blanden Fernthrombose „völlig ohne Bedeutung“.

Hieraus darf man schließen, daß die Blutumlaufstörung in Venen *für sich allein* keine Thrombose herbeiführt, wenn sie auch — bei einer schon bestehenden krankhaften Blutbeschaffenheit — den Ort der ersten Plättchenabscheidung bestimmen und ihr Zustandekommen begünstigen mag. Soweit die Schlagaderthrombose nicht in aneurysmatischen Ausbuchtungen eintritt, ist sie gleichfalls von einer Stromverlangsamung unabhängig. Oben wurde bereits ausgeführt, daß die Strömung in verengten Schlagaderstrecken nicht verlangsamt, sondern beschleunigt ist. Die Strömung in der Aorta kann unter gewöhnlichen Bedingungen nicht derart verlangsamt werden, daß es zur sog. Randstellung der Blutplättchen kommen würde.

Dann erhebt sich die Frage, ob denn eine länger bestehende Kreislaufinsuffizienz dem *Blute* thrombosefördernde Eigenschaften verleihen kann. Hier wäre zunächst an die Hypoxämie selbst zu denken. *Meeßen* hat bei der posttraumatischen Thrombose einen derartigen Zusammenhang erwogen. Auf S. 62 wurde bereits ausgeführt, daß zusätzliche, hypoxämische Schädigungen der schon schwer veränderten, kaum atmenden Gefäßwandbezirke oder gar der fibrinösen Platten, auf denen sich die Thromben abscheiden, kaum eintreten oder von Belang sein können.

Dagegen hat die Hypoxämie am Knochenmark eine leicht zu fassende und starke Auswirkung. Als Reaktion auf den Sauerstoffmangel kommt es dort zur Zellwucherung und zur vermehrten Ausschüttung von Blutplättchen. Das so bewirkte Bild der Polyglobulie kann dem der echten Polycythämie so ähnlich werden, daß die klinische Abgrenzung Schwierigkeiten macht. Im Blute kreislaufgeschädigter Menschen kann also ein ähnlicher Zustand auftreten, wie er als selbständige Erkrankung (eben der Polycythämie) geradezu das Musterbeispiel thrombophiler Zustände ist!

Gelegentlich (so in den Fällen von *Kroetz* und *Wachholz*) sind Thrombosen nach Leuchtgasvergiftung beobachtet worden. Da ein anoxämischer Gefäßwandschaden am Ort der Thrombenbildung unwahrscheinlich ist (vgl. S. 49), könnte man außerdem an eine Förderung der Blutgerinnung durch CO denken, nachdem *Hedinger* eine massige intravasculäre Gerinnselbildung an der Leiche, 2 Tage nach CO-Vergiftung, beobachtet hat; doch erscheint nach der Schilderung des Leichenbefundes die intravitale Entstehung der Gerinnsel nicht gesichert und ein später Herztod nicht genügend ausgeschlossen. Eine gerinnungsfördernde Wirkung des Leuchtgases ist schon dadurch wenig wahrscheinlich, daß das Flüssigbleiben des Leichenblutes gerade zu den Kardinalzeichen des akuten CO-Todes gehört.

Hingegen führt es in die gleiche Richtung wie bei der Deutung der Kreislaufinsuffizienz, wenn man die Wirkungen des CO auf das Knochen-

mark betrachtet. Eine starke Reizwirkung des subliminalen Erstickungszustandes auf das Knochenmark ist in jedem Falle von CO-Vergiftung anzunehmen. Polycythämie ist als Folge von CO-Vergiftungen beschrieben worden (*Ziegler, Naegeli* u. a.).

Was die Natur des hypoxämischen Knochenmarkschadens betrifft, so ist ebenso wie bei der Polycythämie zu betonen, daß die zahlenmäßige Vermehrung der Plättchen weniger bedeutsam sein wird als ihre Fehlbeschaffenheit. *Baló* glaubt unter der Einwirkung des Unterdrucks mangelhafte Granulation und Absterbevorgänge an den Megakaryocyten beobachtet zu haben. Die Zahl der Blutplättchen kann unter der Einwirkung des Höhenklimas erheblich ansteigen (*Koloza, Baló, Reimann*); auf eine gleichzeitig vermehrte Zerfallsbereitschaft könnte es schließen lassen, wenn damit eine Verkürzung der Gerinnungszeit verbunden ist, wie es *Naegeli* und *Koloza* festgestellt haben.

Dieser kurze Überblick lehrt, daß bei verschiedenen Zuständen, die zu einer Sauerstoffvermehrung des Knochenmarkes führen, sekundär Blutveränderungen eintreten können, die denen bei Polycythämie vergleichbar sind. Ebenso wie die Polycythämie mit einer thrombophilen Blutbeschaffenheit einhergeht, ist also das gleiche bei einem Teil der chronisch Kreislaufkranken zu erwarten. Diese Verhältnisse sind bei der arteriellen Thrombose besonders übersichtlich; denn hier fällt die bei der Venenthrombose angeschuldigte Stromverlangsamung und Wirbelbildung im allgemeinen weg.

Die nähere Kennzeichnung des thrombosebegünstigenden Kreislaufschadens führt also dazu, nicht seine mechanischen Auswirkungen auf den Strömungscharakter, sondern die Folgen der Knochenmarksreaktion auf die Hypoxämie als maßgeblich anzusehen. Von den drei vielgenannten Faktoren — Kreislauf, Gefäßwand, Blut — ist also die Kreislaufschwäche bei der arteriellen Thrombose im allgemeinen nicht (direkt) ursächlich bedeutsam; der Charakter der Blutströmung ist hier höchstens von formbestimmendem Einfluß. Es bleibt anzugeben, wie hoch der jeweilige Anteil der beiden anderen Faktoren — Gefäßwandschaden und thrombophile Blutbeschaffenheit — zu bewerten ist. Die Frage liegt nahe, welcher von diesen beiden Einflüssen nun die „eigentliche“ Ursache der Schlagaderthrombose sei; besonders vom Gutachter wird man hierauf eine Antwort verlangen.

In der Regel kommt kein Thrombus in gesunder Arterie, aber auch keiner ohne hinzukommende thrombosebegünstigende Fernwirkung zustande. „Bedingte“ Ursachen solcher Art waren ja der Ausgangspunkt für die neuere konditionelle Betrachtungsweise in der Medizin, die für viele Fälle an die Stelle der unikausalen treten mußte. Schon die einfachsten biologischen Einwirkungen — etwa die Befruchtung der Eizelle, die Wirkung der Organisatorstoffe in der Entwicklung, viele hormonale oder nervöse Reize — setzen „empfängliche Phasen“ voraus, um zum

Erfolg zu führen. Ähnlich ist auf dem Gebiet der arteriellen Thrombose eben die Wandschädigung die Vorbedingung, damit sich die Thrombophilie auswirken kann. Der Gutachter muß zu ermitteln suchen, wie groß die Lebenserwartung allein auf Grund der Arteriosklerose *ohne* Thrombose gewesen wäre. Ist dann die Thrombose (z. B. der Kranz- oder Hirnschlagadern) in offenbarem zeitlichen Zusammenhang mit einem Trauma oder einer Operation eingetreten, so darf sie nicht mehr als notwendige Folge des Gefäßleidens aufgefaßt werden; sondern die dadurch hervorgerufenen Schäden sind insoweit Folgen der genannten andersartigen Einwirkungen, als sie nicht schon durch das arteriosklerotische Grundleiden innerhalb kurzer Zeit eingetreten wären.

Zieht man schließlich einen Vergleich zwischen arterieller und venöser Thrombose, so ist aus den hier dargelegten Gründen wohl nicht mehr zu leugnen, daß bei Beiden in der krankhaften Blutbeschaffenheit ein Allgemeinfaktor von maßgeblicher Bedeutung gegeben ist. Es fragt sich dann, wieweit auch der Lokalfaktor, welcher den Thrombus gerade an einer bestimmten Stelle des Gefäßbaums entstehen und haften macht, der venösen und arteriellen Thrombose gemeisam ist. Aus den oben angegebenen Gründen sind örtliche Kreislaufstörungen bei der Schlagaderthrombose ohne wesentliche ursächliche Bedeutung; hingegen wird der Stromverlangsamung und Wirbelbildung bis heute von den meisten Untersuchern ein maßgeblicher Anteil am Zustandekommen der Venenthrombose zugeschrieben. Eigene neue Befunde an der Haftstelle des Venenthrombus ergeben aber Hinweise darauf, daß nicht nur hinsichtlich des Allgemeinfaktors, sondern auch in der Natur der örtlichen, zur Thrombose disponierenden Schäden die venöse und arterielle Thrombose eng verwandt sind. Es hat den Anschein, als habe man die anatomisch greifbaren Wandschäden bei der Venenthrombose bisher zu wenig gewürdigt, während bei der Schlagaderthrombose die anatomisch oft nicht erkennbare Fernwirkung in ihrer Bedeutung weit unterschätzt wurde.

Zusammenfassung.

Auch bei leichten und sogar bei geringfügigen Wandschäden können sich in Arterien, selbst bei jugendlichen Menschen, Thromben entwickeln, die durch Ernährungsstörung oder Embolie in lebenswichtigen Organen den Tod herbeizuführen vermögen.

Es gibt keine spezifische Arterienwandveränderung, die immer oder auch nur in der Mehrzahl der Fälle Thrombose verursacht. Gewöhnlich entwickeln sich Arterienthromben auf dem Boden hyaliner Fibrinplatten. Es wird so gut wie nie beobachtet, daß die Abscheidungsthromben den atherosklerotischen Geschwüren unmittelbar aufgelagert wären.

In einem Teil der Schlagaderthrombosen lassen sich ähnliche Einflüsse wie bei Venenthrombosen beobachten; so gibt es Schlagaderthromben nach Traumen, Operationen, Infekten, bei Polycythämie

und nach starken Blutverlusten. Arterielle und venöse Thrombosen sind oft vergesellschaftet.

Aus den mitgeteilten Befunden und Beobachtungen wird gefolgert, daß zum Zustandekommen der Arterienthrombose zwar ein Wandschaden als „Lokalfaktor“ erforderlich ist, daß aber eine krankhafte Blutbeschaffenheit als „Allgemeinfaktor“ hinzutreten muß, damit sich am Ort der Wandveränderung ein Thrombus entwickeln kann.

Schrifttum.

- Akazaki u. Hamaguchi*: Beitr. path. Anat. **103**, 95 (1939). — *Baló*: Z. exper. Med. **59**, 303 (1928). — *Bayer*: Z. Kreislaufforsch. **35**, 12 (1943). — *Benson*: Arch. of Path. **2**, 876 (1926). — *Blumberger*: Arch. Kinderheilk. **107**, 154 (1936). — *Borst*: In Lehrbuch der Kriegschirurgie, herausgeg. von *Borchard* und *Schmieden*, S. 91. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1917. — *Boyd*: Amer. J. Path. **4**, 159 (1928). — *Braß*: Frankf. Z. Path. **56**, 74 (1941). — *Brugsch*: Fol. haemat. (Lpz) **49**, 454 (1933). — *Clark, Graef and Chasis*: Arch. of Path. **22**, 133 (1936). — *Crawford*: Lancet **1924 II**, 595. — *Dietrich*: Die Thrombose nach Kriegsverletzungen. Jena: Gustav Fischer 1920. — *Drake*: J. amer. med. assoc. **106 I**, 1005 (1936). — *Drinker and Drinker*: Amer. J. Physiol. **36**, 305 (1914). — *Duke*: J. of exper. med. **14**, 265 (1911). — *Eichhorst*: Dtsch. Arch. klin. Med. **70**, 519 (1901). — *Fischer-Wasels u. Tannenber*: In Handbuch normaler und pathologischer Physiologie, Bd. 7/II. Berlin: Springer 1927. — *Goebel*: Arch. klin. Med. **63**, 184 (1899). — *Hedinger*: Vjschr. gerichtl. Med. III. F. **59**, 177 (1920). — *Hyland*: Arch. of Neur. **30/I**, 342 (1933). — *Jäger*: Virchows Arch. **284**, 526, 584 (1932). — *Jucker*: Virchows Arch. **295**, 301 (1935). — *Jürgens*: Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 124. — *Jürgens u. Bach*: Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 626 (1934). — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin 1931. — *Koch u. Kong*: Beitr. path. Anat. **90**, 21 (1932). — *Kolozs*: Biochem. Z. **222**, 301 (1930). — *Kottwitz*: Virchows Arch. **246**, 307 (1923). — *Kroetz*: Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1365, 1414. — *Leary*: Arch. of Path. **17**, 453 (1934). — *Lubarsch*: Jkurse ärztl. Fortbildg **7**, 17 (1916). — *Lüdeke*: Virchows Arch. **293**, 218 (1934). — *Meeßen*: Frankf. Z. Path. **54**, 307 (1940). — Beitr. path. Anat. **105**, 432 (1941). — Z. Kreislaufforsch. (im Druck). — *Mizuta*: Mitt. med. Akad. Kioto **10**, 745 (1934). — *v. Meyenburg*: Dtsch. Z. Chir. **152**, 1 (1920). — *Morawitz*: Erg. Physiol. **4**, 307 (1905). — *Naegeli*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Springer 1931. — *Nygaard and Brown*: Arch. int. Med. **59**, 82 (1937). — *Otten*: Mitt. Hamburg Staatskrankenanst. **6**, 245 (1906). — *Paterson*: Arch. of Path. **22**, 313 (1936); **25**, 474 (1938). — *Randerath*: Verh. dtsch. path. Ges. **30**, 163 (1937). — *Reimann*: Inaug.-Diss. Zürich 1936. — *Sato*: Virchows Arch. **257**, 561 (1935). — *Schlomka*: Erg. inn. Med. **47**, 1 (1934). — *Schmincke*: Dtsch. Arch. klin. Med. **149**, 145 (1925). — *Seurig*: Inaug.-Diss. München 1910. — *Sutherland*: Brit. J. Childr. Dis. **27**, 102 (1930). — *Wachholz*: Handbuch Gerichtliche Medizin, herausgeg. von *Schmidtman*, S. 873. Berlin 1905. — *v. Wartburg*: Beitr. klin. Chir. **35**, 624 (1902). — *Ziegler*: Z. exper. Med. **42**, 118 (1924).

(Aus Feldprosekturen einer Heeresgruppe.)

Die pathologische Anatomie der Tularämie mit besonderer Berücksichtigung primärer Lungenbefunde.

Von

Martin Nordmann und Wilhelm Doerr.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 20. Januar 1944.)

Einleitung.

Sektionsfälle von Tularämie gehören wegen der besonders günstigen Prognose der Seuche offenbar zu den Seltenheiten. Seit Entdeckung der Tularämie konnte *Francis* in Amerika 1927 über 3 Fälle berichten. Nach dieser Zeit haben amerikanische Autoren ebenfalls nur eine geringe Anzahl von Sektionsfällen veröffentlicht, in denen insbesondere die Befunde an den Lymphknoten und der Haut besprochen worden sind. Auch Lungenbefunde sind beschrieben worden, unter anderem bereits in einem von jenen drei bei *Francis* referierten Fällen. In Deutschland wurde bisher nur ein Sektionsfall von *Bsteh*, und zwar im Rahmen einer kleinen Epidemie in der Ostmark veröffentlicht (*Paul*). Nachdem die Seuche auch für uns eine gewisse Bedeutung gewonnen hat durch kleine Epidemien an der Ostfront, ist das Interesse für die pathologische Anatomie der Tularämie besonders groß. Da Todesfälle an dieser Erkrankung nur selten vorkommen, erscheint es uns gerechtfertigt, die drei von uns untersuchten Fälle bekanntzugeben. Es wird aus der Darstellung der Befunde hervorgehen, wie groß die Möglichkeiten für den pathologischen Anatomen sind, die Diagnose Tularämie an der Leiche zu stellen, auch dann, wenn klinischerseits die Krankheit nicht erkannt werden konnte. Die Übersicht über die Gesamtheit der pathologischen Merkmale eines Tularämiefalles an der Leiche ist nämlich den Teiluntersuchungen überlegen, die der Kliniker anstellen kann, und sie ist auch den Teiluntersuchungen histologischer Art überlegen, die an exzidierten Lymphknoten gemacht werden können. Über Veränderungen der Tularämie in den Lymphknoten hat unter dem Eindruck der Epidemie im Osten *Randerath* kürzlich berichtet. Aus seinen Ausführungen geht hervor, daß den tularämischen Veränderungen histologisch eine Reihe von Eigentümlichkeiten anhaftet, die bei einiger Erfahrung die histologische Diagnose auch an exzidierten Lymphknoten ermöglichen. Wir kommen auf diese Untersuchungen bei Besprechung unserer eigenen Befunde immer wieder zurück.

Drei Sektionen bei Tularämie.

Der erste von *Doerr* obduzierte Krankheitsfall betrifft einen 31-jährigen Gefreiten, der 6 Wochen vor dem Tode an Kopfschmerzen, Katarrh der oberen Luftwege und subfebrilen Temperaturen erkrankte. Der epidemiologische Zusammenhang mit Tularämie war insofern gegeben, als sich der Fall in einer Zeit stärkeren Anfalles an Tularämiekranken vollzog und jede unklare fieberhafte Erkrankung den Verdacht auch auf Tularämie lenkte. Jedoch war der Mann nicht wissentlich mit Nagetieren in Berührung gekommen. Bei seiner Aufnahme in ein Kriegslazarett einige Tage nach Ausbruch der Krankheit fanden sich keine Hautverletzungen, dagegen aber Entzündung der Mundschleimhaut, ein Herpes labialis und eine Schwellung der Nacken- und Unterkieferwinkellymphknoten. Es bestand nahezu 40° Fieber. Über den Lungen hörte man feuchte Rasselgeräusche. Milz und Leber waren nicht tastbar. In der Folgezeit entwickelte sich ein kontinuierliches Fieber, bestand eine deutliche Blutsenkung von 28/50 mm, fanden sich im Blut 9300 Leukocyten mit 14% Stabkernigen und 40% Lymphocyten und 7% Monocyten. In der Mitte der Erkrankung, also etwa 3 Wochen vor dem Tode, entstanden mächtige Drüsenpakete an der linken Halsseite. Der Hauttest am Arm mit Tularämin (*Behring*) war positiv. Auch die Achsellymphknoten der linken Seite schwellen an. Die allgemeine Schwäche nahm zu. In den letzten Tagen fiel das Fieber lytisch ab, der Kranke wurde benommen und leicht ikterisch und bekam an der linken Ohrmuschel eine Hautnekrose. Kurz vor dem Tode entnommene Blutproben ergaben eine Agglutination auf Tularämie von 1:80. Eine vorher entnommene Blutprobe war leider nicht in dem bakteriologischen Institut angekommen.

Die Leichenöffnung zeigte einen deutlichen Ikterus im Augenweiß und eine Hautverschorfung am linken oberen Ohrmuschelrand. Die Lymphknoten am linken Unterkieferwinkel waren etwa walnußgroß, die in der Achselhöhle nicht viel kleiner. Die Schnittfläche der Halslymphknoten zeigte fleckweise Nekrosen von etwas speckigem oder besser noch schmierigem Aussehen. Die Lymphknoten waren nur schwer voneinander abzutrennen. Die Lymphknoten in der linken Achselbeuge zeigten keine Einschmelzungen, auch waren die Lymphknoten in der Leistenbeuge beiderseits unauffällig. Die Weichteile der Leiche waren ziemlich trocken, im Herzbeutel die Flüssigkeit leicht vermehrt. Die linke Lungenspitze war verwachsen. In der Innenwand der linken Herzkammer fanden sich stecknadelkopfgroße Blutungen. Die Schleimhaut der Bronchien war mit Schleim bedeckt. Im linken Unterlappen fanden sich zahlreiche läppchenförmige Verdichtungen bis zu Kirschgröße mit gelblich erweichtem Zentrum. Die Lymphknoten an der Lungenwurzel waren unauffällig. Aber die Lymphknoten an der Teilungsstelle der Luftröhre waren vergrößert und zeigten gelbe Nekrosen von gummiartiger Beschaffenheit.

Die Milz war auf 435 g vergrößert, weich, fast zerfließlich, die Schnittfläche abstreifbar und Follikel nicht zu erkennen, auch fehlten grob sichtbare Knötchen oder Nekrosen. Von den Lymphknoten an der Gekrösewurzel waren zwei höckrig verkalkt und etwa kirschgroß. An den nicht erwähnten Organen einschließlich des Gehirns, des Rückenmarks waren keine auffälligen Befunde mehr zu erheben mit Ausnahme einer Trübung der Leber- und Nierenschnittfläche.

Die histologischen Untersuchungen ergaben an krankhaften Befunden im Herzmuskel eine geringfügige Ansammlung von Leukocyten und Lymphocyten im Zwischengewebe, die in der Gegend der Gefäße besonders stark ausfielen. In der Leber und Niere bestätigte sich die Trübung des Epithels, es waren aber keine Knötchen zu erkennen. Nur in der Milz erkannte man vereinzelte Herde fibrinoider Degeneration, ohne jedoch den Befund eines deutlichen Knötchens erkennen zu lassen. Die Lunge zeigt in den makroskopisch hepatisierten Bezirken eine Ansammlung von Leukocyten und wenig Erythrocyten in den Luftsäckchen. Im Zentrum dieser Bezirke war das Lungengewebe zerstört und durch Leukocyten ersetzt. Die Hautnekrose an der linken Ohrmuschel zeigte keine Infiltrate, es bestand eine starke Füllung aller Gefäße, eine Blasenbildung in der Epidermis und ein völliger Mangel an Färbbarkeit der zusammengesinterten Epidermis und Cutis im Bereich der Nekrose selbst. Von den Lymphknoten wurden alle Gruppen untersucht. Sie zeigten am Hals und an der Bifurkation (Abb. 1) charakteristische Veränderungen, diese bestanden in Nekrosen, die zum Teil girlandenförmig, zum Teil glatt begrenzt waren. Die nekrotischen Abschnitte waren noch stellenweise als zugrunde gegangenes Lymphknotengewebe erkennbar. Am Rande der Nekrosen zeigte sich ein außerordentlich feiner Saum spindliger Zellen und Fasern, durch welche einzelne Knötchen sich außerordentlich scharf gegen die Umgebung absetzten. Von dieser Außenzone aus waren radiär gestellte Fibrocyten erkennbar, die in einem sehr lockeren Gefüge lagen und fast den Mittelpunkt der Nekrosen erreichten. Solche Bezirke hatten verschiedene Größe. Der Fibrocytensaum nahm besonders in den äußeren Bezirken einen epitheloiden Charakter an. Andere Knötchen waren weniger scharf nach außen zu abgesetzt und zeigten auch im Innern sternförmig angeordnete Hohlräume, die mit Leukocyten ausgefüllt waren. *Langhanssche* Riesenzellen kamen sehr selten in den epitheloiden Säumen vor. Der Eindruck der Knoten und Knötchen wich von der einfachen Tuberkulose ab. Nur einzelne Knötchen waren von Tuberkeln nicht zu unterscheiden. Tuberkelbacillen ließen sich nicht darstellen. In den Achsel- und Leistenlymphknoten waren entsprechende Befunde nicht auffindbar, jedoch zeigten die Achsellymphknoten ein verstärktes retikuläres Gerüst.

Die bakteriologischen Untersuchungen, die in dem von Oberarzt Dr. *Bohr* geleiteten Feldlaboratorium durchgeführt wurden, ergaben eine Reinkultur hämolytischer Staphylokokken und Streptokokken aus der Milz, den Lymphknoten und der Leber. Die Traubenzucker-Kaninchenblut-Cystinagarplatten zeigten ebenfalls die bereits erwähnten Keime, aber kein *Bacterium tularense*. Intra- und subcutan mit Gewebsemlusionen geimpfte Meerschweinchen zeigten 3 Tage lang Freßunlust und struppiges Fell und erholten sich vollständig, bemerkenswerterweise nahmen sie auch keinen Schaden durch die nachweisbar vorhandenen Kokken (vgl. auch S. 81).

Der anatomische Befund bestand also in eigenartigen Nekrosen in den Lymphknoten des Halses und der Bifurkation, in einer Trübung der inneren Organe und einer geringfügigen Infiltration des Herzmuskels und einer septischen Milzschwellung, einer Hautnekrose der Ohrmuschel, einem Ikterus und einigen Blutungen im Perikard. Auf Grund dieser Befunde und insbesondere im Hinblick auf den klinischen typhösen Verlauf der Erkrankung, den positiven Hauttest und die Agglutination von 1:80 aus dem Blut des Lebenden auf Tularämie wurde als Hauptkrankheit die Diagnose Tularämie gestellt.

Unsere weiteren Beobachtungen erheischen schon an dieser Stelle eine etwas ausführlichere Besprechung des 1. Falles. Wir setzen dabei das Krankheitsbild der Tularämie als bekannt voraus bzw. verweisen

auf die amerikanischen Veröffentlichungen insbesondere von *Francis* und auf die neuerlichen deutschen Arbeiten von *Lauche*, *Randerath* und seinen klinischen Mitarbeitern *Schulten* und *Scheppach*. Nur soviel sei zum Verständnis unserer Überlegungen wiederholt, daß die Tularämie eine fieberhafte Allgemeinerkrankung ist, deren wichtigste Erscheinung in Lymphknotenschwellungen besteht. Im Gegensatz zu den meisten akut verlaufenden Seuchen haben diese Lymphknoten bei der Tularämie ein ausgeprägtes anatomisches Bild, das immer wieder zu einem Vergleich mit der Tuberkulose herausgefordert hat. Während bei diagnostischen Studien an einzelnen Lymphknoten gerade dieser Vergleich zwischen Tularämie und Tuberkulose zum wichtigsten Gegenstand der Untersuchungen werden mußte, befinden wir uns am Sektionstisch in einer etwas anderen Lage. Die Erscheinungen der Tuberkulose an der Leiche bestehen bekanntlich aus dem Primäraffekt in der Lunge oder im Darm oder in der Haut, ferner aus knötchenreicher Ausbreitung in der Lunge und im Darm und auch anderen Organen mit wechselnd starker Verkäsung, die das anatomische Bild auch allein beherrschen kann. Unter den stürmisch verlaufenden Formen der Tuberkulose kennen wir die Miliartuberkulose und die Meningealtuberkulose, die beide mit einer Tularämie an der Leiche kaum verwechselt werden können. Es ist zwar in der Literatur der Amerikaner auch je eine knötchenreiche Tularämie der weichen Hirnhäute von *Byraut-Hirsch* und von *Kimmelstiel* und *Caldwell* beschrieben und abgebildet worden, aber auch hier sind bemerkenswerte Unterschiede zu der Meningealtuberkulose aus den Abbildungen und Beschreibungen ersichtlich. Wir können aber bei unseren Betrachtungen diesen Sonderfall der Tularämie ausnehmen, weil keiner unserer 3 Fälle eine Meningitis oder der Meningealtuberkulose ähnliche Befunde aufgewiesen hat. Dafür können wir um so stärker betonen, daß eine Tuberkulose allein der Lymphknoten am Halse und an der Bifurkation in der hier gegebenen Ausbreitung nicht in einem 6wöchigen typhösen Krankheitsbild zum Tode führt, ja nicht einmal in dieser Geschwindigkeit sich ausbreitet oder bei einer raschen Verbreitung so starke Ansätze zu einer Organisation der Nekrosen zeigt. Es handelte sich also am Sektionstisch bei der Bewertung der Befunde unseres 1. Falles um verhältnismäßig begrenzte Lymphknotenbefunde bei einem schweren tödlich verlaufenden 6wöchigen Krankheitsbild. Zunächst wollen wir die offenbare Mischinfektion mit Staphylokokken und Streptokokken außer acht lassen, weil sie uns noch einmal im weiteren Verlauf der Arbeit beschäftigen muß. Allein, die anatomischen Lymphknotenbefunde fallen auch aus dem Rahmen einer einfachen Sepsis völlig heraus und verdienen daher eine besondere Bewertung.

Bei der Erörterung der Ähnlichkeit der Befunde zwischen Tularämie und Tuberkulose wiederholen wir in Deutschland bei unserer ersten Bekanntschaft mit der Tularämie die Erfahrungen der Amerikaner. *Francis* hatte die größten Schwierigkeiten, die pathologischen Anatomen von den

Besonderheiten der von ihm beforschten Erkrankung der Tularämie zu überzeugen, insbesondere ihnen begreiflich zu machen, daß von einer Tuberkulose keine Rede sein könnte. So sehr wir also anerkennen, welche Schwierigkeiten zu überwinden sind, um an einzelnen Lymphknoten und ohne eingehende Kenntnis der Krankheit die Differentialdiagnose zwischen Tuberkulose und Tularämie zu stellen, so viel geringer sind diese Schwierigkeiten am Sektionstisch, wo jene spezifischen Veränderungen der Lymphknoten im Verlauf einer akuten Allgemeininfektion aufgetreten sind und für sich allein, als Tuberkulose betrachtet, niemals den Tod und nicht einmal die stürmische Krankheit selbst erklären könnten.

Die völlige Sicherheit dafür, daß es sich bei den aufgefundenen Veränderungen nicht um eine Tuberkulose handelt, ergibt der Tierversuch, der, wie oben erwähnt, völlig also auch auf Tuberkulose negativ verlief. Dieses Ergebnis ist um so wichtiger, als in den Mesenteriallymphknoten auch Verkalkungen vorgefunden worden sind, die im allgemeinen für tuberkulöse Narben zu halten sind.

Wir verweisen bei der Verwertung dieser Befunde auf den 2. Fall, wo eine ähnliche Kombination in den Lungennarben vorliegt.

Von jeher hat die Tularämie die Eintrittspforte in den meisten Fällen klar erkennen lassen. Es handelt sich um schlecht heilende Hautwunden und Schwellung der regionären Lymphknotengruppen. In einem Teil der Fälle blieb die Eintrittsstelle jedoch verborgen, so daß man ihre vermutliche Lage aus dem Befall der Lymphknotengruppen erschließen mußte. Wenn diese stärkst befallenen Gruppen sich an einer Halsseite befinden, liegt der Verdacht einer Infektion durch die Schleimhaut des Mundes am allernächsten. Wir nehmen sie auch für unseren Fall an. Ob eine gleichzeitige Infektion der Lunge schuld an dem Befall der Bifurkationslymphknoten ist, soll einstweilen dahingestellt sein, bis wir unsere beiden anderen Beobachtungen besprochen haben. Jedenfalls läßt die klinische Beobachtung in unserem Fall bezüglich der Halslymphknoten keinen Zweifel darüber, daß ihre Schwellung innerhalb der letzten 6 Wochen eingetreten ist und der erhobene anatomische Befund widerspricht diesem Verlauf an keiner Stelle.

Was nun die Knötchen selbst betrifft, so können wir für unseren Fall sogar behaupten, daß eine Tuberkulose nicht gerade sehr wahrscheinlich ist. Das trifft schon für den makroskopischen Anblick zu. Es handelt sich tatsächlich nicht um Käse, sondern eher noch um eine gummiartige Beschaffenheit der nekrotischen Schnittflächen. Man könnte sie sogar in unserem Fall als schmierig-eitrig bezeichnen. Der mikroskopische Befund drängt in unserem Fall auf den ersten Blick *nicht* zu einem Vergleich mit der Tuberkulose, viel eher würde man die Veränderungen mit einer Pseudotuberkulose oder dem Rotz verwechseln können. Der Einwand *Lauches*, daß eine Pseudotuberkulose beim Menschen nicht vor-

kommt, ist wohl so zu verstehen, daß er in dieser Lokalisation nicht beschrieben ist. Der eine von uns (*Nordmann*) kennt aus eigener Erfahrung 2 Fälle von Pseudotuberkulose beim Menschen, von denen der eine in einer Dissertation in Tübingen (*Bohnet*) beschrieben wurde und der zweite in Hannover zur Sektion kam. In beiden Fällen handelte es sich um ein typhöses Krankheitsbild, in dem die Träger einer Pigmentcirrhose der Leber an Pseudotuberkulose starben. Die bei dieser Gelegenheit untersuchten Nekrosen erinnerten sehr lebhaft an die Befunde der



Abb. 1. Bifurkationslymphknoten. 6 Wochen altes tularämisches Granulationsgewebe, Käseherde. HE-Färbung. Vergrößerung 1:40.

Tularämie. In diesem Zusammenhang verweisen wir auch auf die Literatur, insbesondere auf die Publikationen von *Reimann* und *Rose* und die Schrift von *Poppe*, die die Merkmale der Pseudotuberkulose und Tularämie bereits verglichen haben und verwandtschaftliche Beziehungen dieser beiden Krankheiten vermuten. Indem wir also auf die Beschreibung der Lymphknotengruppen verweisen, glauben wir als besonders charakteristisch für die Tularämie hervorheben zu können, daß es sich nicht nur um einzelne oder zusammengefloßene Knötchen handelt, die nekrotisch werden, sondern um eine akute Nekrose des Gewebes in größeren Flächen. Weiter erscheint uns besonders charakteristisch, daß sich die Resorption der Nekrosen bedeutend glatter abzuwickeln scheint, als es bei Tuberkeln der Fall ist. Darauf weisen die spärlichen Riesenzellen hin. Darauf weist auch eine in 6 Wochen vollzogene Durchsetzung größerer Nekrosen mit Fibrocyten hin, ferner die in 6 Wochen bereits

vorliegende Begrenzung der Nekrosen durch eine, wenn auch noch so feine bindegewebige Kapsel. Das sind Vorgänge, die bei der Tuberkulose wohl z. B. am Primäraffekt zu beobachten sind, sie bleiben aber auf kleinsten Raum beschränkt und dürften gerade bei stürmischen Verkäsungen vermißt werden. Wir haben auch keinen Anhaltspunkt dafür, daß sich bei unserem Fall von Tularämie in den zur Verfügung stehenden 6 Wochen verschiedene Schübe der Krankheit morphologisch zum Ausdruck brächten, wie das bei einer so sehr verbreiteten Tuberkulose kaum vermißt werden würde.

Ferner möchten wir noch anführen, daß den Bifurkationslymphknoten keinerlei spezifische Lungenbefunde an die Seite zu stellen sind. Wir haben jedenfalls in diesem Falle in der Lunge keine Knötchen entdeckt, auch keine tularämischen.

Auf der anderen Seite wird die Diagnose durch eine ganze Reihe von Daten gestützt, von denen keines für die Diagnose entbehrt zu werden braucht: die Epidemie, die positive Agglutination, der Hauttest und der schwere klinische Verlauf. Wir können in diesem 1. Fall alle Befunde zugunsten der Diagnose Tularämie buchen, befanden uns also als Obduzenten in der einfachen Lage, das klinische Krankheitsbild der Tularämie auch anatomisch zu bestätigen. *Randerath* hat in ähnlicher Lage bei einem hohen Titer auf Tularämie die Bestätigung der klinischen Diagnose nicht erbringen können, sondern einen Flecktyphus aufgedeckt. Es ist leicht vorstellbar, daß die Lage des Obduzenten umgekehrt ist, daß ihm eine Leiche vorgelegt wird mit der Diagnose Fleckfieber, es sich aber in Wirklichkeit um eine Tularämie handelt. Davon handelt in der Tat unsere 2. Beobachtung.

Der Verstorbene, Obergefreiter eines Grenadierregiments, war 25 Jahre alt und als Kind nur an Scharlach erkrankt gewesen. Auch seine Eltern leben und sind gesund. Ein Jahr vor seinem Tode hat er einmal an Darmbeschwerden gelitten. 20 Tage vor seinem Tode erkrankte er mit Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und 40° Fieber. Bei der Einlieferung ins Kriegslazarett 16 Tage vor seinem Tode bestanden seine Beschwerden in Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Kopfschmerzen. Während seines Krankenlagers zeigte er ein hohes, kontinuierliches Fieber um 40° (Abb. 2), während sich die Pulskurve um 100—120 bewegte. Die beiden Kurven ergeben einen dem Typhus durchaus ähnlichen Verlauf. Der Allgemeinzustand war anfangs gut, an den Unterschenkeln zeigten sich alte Hautnarben, an der rechten Schulter und im Nacken und am Kinn hatte er entzündliche Schwellungen der Haut, desgleichen an den dazu gehörigen Lymphknoten am Halse. Die Augenbindehäute waren entzündlich gerötet. Die Gaumenschleimhaut hinter den oberen Schneidezähnen war in Markstückgröße ulceriert, ferner beobachtete man ein kleines Geschwür an der Zungenwurzel. Die Zunge war dick belegt. Die Milz war nicht tastbar. Bei der Durchleuchtung der Lunge erkannte man nichts Besonderes. Die Leukocytenzahl bewegte sich um 3300. Die Lymphocyten waren hochprozentig im Blutbild vertreten. Alle Agglutinationsproben am 10. Krankheitstage auf Typhus, Paratyphus, Fleckfieber und Tularämie waren negativ. Man nahm daher ein Fleckfieber mit sekundärer Agranulocytose an. Allerdings stiegen die Leukocyten wieder beträchtlich an und erreichten Werte bis zu

22400, wobei die Lymphocyten weiterhin bis zu 98% der weißen Blutzellen ausmachten. Das Ulcus am Zungengrunde heilte ab, das Ulcus hinter dem Gaumen verkleinerte sich, auch das vermeintliche Gesichtsekzem ging deutlich zurück, ja ulcerierte Stellen schlossen sich, so daß man klinisch den lokalen Prozeß für abgeheilt hielt. 6 Tage vor dem Tode hörte man über der Lunge alle Geräusche der Lungenentzündung. Angelegte Blutkulturen blieben steril, angeblich verlief auch eine Agglutinationsprobe am 20. Krankheitstage auf Tularämie negativ, jedoch ist diese Nachricht nicht bestätigt. In den letzten Tagen versagte der Kreislauf, traten auch Durchfälle und eine leichte Benommenheit auf, in der der Patient starb.

Der anatomische Befund zeigte das Krankheitsbild der Tularämie, was sofort auf Grund der Erfahrungen aus dem Fall *Doerr* und zahlreicher anderer Lymphknotenuntersuchungen erkannt werden konnte. Die Allgemeinbefunde bestanden in einem erheblichen Marasmus, in einer

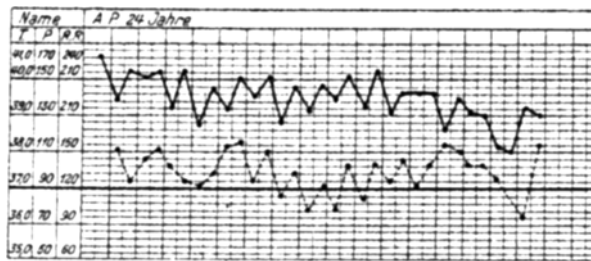


Abb. 2. Fieber- und Pulscurve des 2. Krankheitsfalles.

septischen Milzschwellung von 360 g und in einer Trübung und Verbreiterung der Nierenrinde. Die Lymphknoten an der Bifurkation und an der rechten Seite der Trachea waren am stärksten befallen, sie waren miteinander verbacken und bildeten über hühnereigroße Knoten, sie waren weich und von Knötchen und Knötchengruppen von graugelber Farbe auf das Dichteste durchsetzt, so daß der ursprüngliche Kohlegehalt der Lymphknoten kaum noch zu sehen war. Größere nekrotische Abschnitte zeigten eine gelbe Schnittfläche von etwas schmieriger Beschaffenheit, die sich manchmal zu flüssigem Eiter steigerte (Abb. 3). Regionär zu diesen Lymphknoten fand sich im rechten Oberlappen eine eigentümliche graue Hepatisation von Bohnengröße, die mit einer gelben Kapsel wie bei einem demarkierenden Leukocytenwall umgeben war (Abb. 4). Nach Vergrößerung und Dichte der Knötchen folgten den Bifurkationslymphknotengruppen die Lymphknoten an der rechten Lungenwurzel selbst, demnächst die Lymphknoten an der Wurzel des Mesenteriums und in weiterem Abstand die Lymphknoten am Hals. Auch die Lymphknoten am Unterkiefer waren nicht stärker befallen als die Halslymphknoten, waren im einzelnen über bohngroß, zeigten weniger Knötchen als kleine Abscesse. Die übrigen Lymphknoten an der Aorta, im kleinen Becken und in der Achsel- und Leistenbeuge waren vergrößert, aber nicht sichtbar von Knötchen durchsetzt. Die Achsellymphknoten waren

größer als die Leistenbeugelymphknoten. Besonders auffallend war der Mangel an Beteiligung seitens der Lymphknoten der linken Lunge. Allerdings fand sich im linken Unterlappen subpleural ein stark abgekapselter linsengroßer Kalkknoten und eine ebenso große polständige Verkreidung eines Lymphknotens an der linken Lungenwurzel. Diese Veränderungen

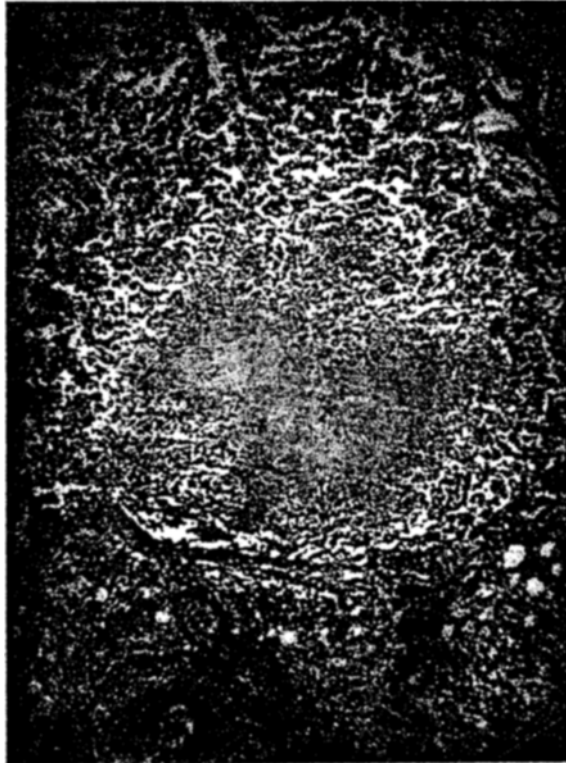


Abb. 3. Tularnisches Knötchen aus einem Bifurkationslymphknoten rechts.
Alter 3 Wochen. HE-Färbung. Vergrößerung 1:40.

zeigten alle Merkmale des abgeheilten tuberkulösen Primärkomplexes und gaben zu der Überlegung Anlaß, ob die beobachteten Lymphknotenveränderungen nicht sämtlich tuberkulöser Natur waren. Jedoch man konnte schon makroskopisch die Tuberkulose ausschließen. Tatsächlich hatten die Lymphknoten keine Ähnlichkeit etwa mit der großzelligen granulären Lymphknotentuberkulose oder einer tuberkulösen Verkäsung. Bekräftigt wurde die Ablehnung der Tuberkulose noch auf dem Sektionstisch durch den Mangel an Tuberkeln in der unmittelbaren Umgebung des tuberkulösen Primärkomplexes und überhaupt. Außerdem ist ein verkalkter tuberkulöser Primärkomplex so außerordentlich häufig, daß seine Anwesenheit keine theoretischen Schwierigkeiten bieten

konnte. Trotzdem wurden später Färbungen auf Tuberkelbacillen angefertigt und bei allen histologischen Untersuchungen fortlaufend auf Tuberkel gefahndet, jedoch ohne Erfolg. Der abgeheilte tuberkulöse Primärkomplex in der Lunge war also genau so zu bewerten wie der tuberkulöse Primärkomplex im Gekröse bei unserem 1. Fall, als ein einfaches Zusammentreffen von Tularämie und tuberkulösen Narben.

Die weiteren anatomischen Befunde bestanden in einem großen zerfallenen Geschwür der Gaumenschleimhaut hinter den oberen Schneidezähnen, einem gereinigten Schleimhautgeschwür neben dem Zäpfchen und feinsten Schleimhautulcerationen im Bereich der Zungenbalgdrüsen und der linken Tonsille. Die Kehlkopfschleimhaut war im hinteren Schluß der Stimmbänder an umschriebener Stelle verschorft, aber ohne Ähnlichkeit mit Diphtherie. Das Knochenmark der langen Röhrenknochen war zur Hälfte hyperplastisch. Die lymphatischen Organe im Magen-Darmkanal ausgesprochen atrophisch. In der Haut am linken Kinn, am rechten Oberarm und Unterschenkel zeigten sich unter Schorfen oder frischen Hautnarben bis bohngroße Abscesse mit einem bröckligen Eiter im subcutanen Fettgewebe. Über dem rechten Schlüsselbein war die Haut in 3 cm Durchmesser flach ulceriert und eingetrocknet.

Die klinischen Angaben und der anatomische Befund zeigen also eine akute Infektionskrankheit von 20 Tagen Dauer. Tatsächlich standen die makroskopischen Befunde außer dem verkalkten tuberkulösen Primärkomplex mit den klinischen Zeichen ihrer zeitlichen Entwicklung nach nicht in Widerspruch. Alle Anzeichen an den Lymphknoten und an der Haut ergaben vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt aus die Diagnose der Tularämie, die klinisch mangels einer positiven Agglutination nicht gestellt worden war, vielmehr hatte man, allerdings auch ohne durch eine Agglutination dazu berechtigt zu sein, aus epidemiologischen Gründen an ein Fleckfieber gedacht. Gegen die — im übrigen kaum erwogene — Diagnose Tularämie schien zu sprechen, daß die Halslymphknoten niemals eindeutig klinisch hervorgetreten waren. Der Mangel an Agglutination auf Tularämie am 10. Krankheitstag hätte kein Gegengrund sein dürfen, aber auch nicht um den 20. Tag herum, da gerade bei den schwersten Fällen an Tularämie der negative Ausfall nicht ungewöhnlich ist. Die Agranulocytose mit ihren charakteristischen Mundschleimhautnekrosen, die Leukocytenverminderung in absoluten und



Abb. 4. Tularämischer Primäraffekt der Lunge.

relativen Zahlen hatte man klinisch bereits für eine sekundäre Erscheinung gehalten.

Die weitere Bestätigung der Diagnose wurde durch histologische und bakteriologische Untersuchungen gesucht. Von der histologischen Untersuchung wurde bereits vorweggenommen, daß sich der tuberkulöse Primärkomplex als solcher leicht bestätigen ließ, die primär amorphe Nekrose des Lungengewebes zeigt die Reste des elastischen Fasergerüsts der Lunge. Der Bezirk war durch eine sehr dichte kollagene Faserkapsel eingeschlossen und zeigte nicht die Andeutung einer neuen Aussaat. Auch die Verkäsung in regionären Lymphknoten am linken Lungenhilus zeigte eine starke bindegewebige Abkapselung und keinerlei weitere krankhafte Befunde. Die Lymphknoten an der Bifurkation, am Mesenterium und am Hals hatten folgende Veränderungen: das Lymphknotengewebe war in Form von runden Knötchen oder großen girlandenförmig begrenzten Feldern nekrotisch, jedoch erkannte man die ehemalige Struktur der Lymphknoten noch wie durch einen Schleier. Besonders deutlich hoben sich noch die Arterien und Capillaren der nekrotischen Bezirke heraus, allerdings weniger durch ihre ebenfalls nekrotische Wand als durch die mehr oder weniger gut darstellbaren roten Blutkörperchen. Diese Nekrose vermittelte an allen Stellen den Eindruck einer primären Nekrose des Lymphknotengewebes und nicht etwa einer sekundären Nekrose epitheloider Zellen, sie ließ übrigens auch eine Ausfüllung von Fibrin durchaus vermissen. Die Grenze zwischen dem normalen lymphatischen Gewebe und dem frischen nekrotischen Gewebe bestand aus Schaumzellen und anderen Makrophagen und radiär gestellten spindligen Zellen. Auf diese Weise entstand bei der punktförmigen Nekrose ein Solitärknötchen das aus speichenartig angeordneten Fibrocyten zusammengesetzt war. In den größeren Nekroseabschnitten erreichte der radiär gestellte Fibrocytensaum höchstens 2—3 Zellbreiten. Eine vermehrte Faserbildung war nicht festzustellen; Riesenzellen außerordentlich selten. Diese für eine 3wöchige Tularämie auch von anderen Lymphknoten uns durchaus geläufigen Befunde kehrten in allen untersuchten Lymphknoten wieder, und wurden nur durch einen anderen unterbrochen, der schon als ein regelrechter Absceß bezeichnet werden mußte. Diese Abscedierung hatte große Ähnlichkeit mit den weiter unten zu beschreibenden Abscessen des subcutanen Fettgewebes, sie war umgeben von nekrotischem Lymphknotengewebe und einem schmalen Fibrocytensaum und zeigte Haufen grampositiver Kokken (Abb. 3).

In den Mittelpunkt des Interesses rückte der Befund im rechten Oberlappen. Jenes bohnen große hepatisierte Gebilde mit dem schmalen gelben Saum erwies sich im histologischen Präparat als eine Nekrose des Lungengewebes, die noch zu keinem definitiven Zerfall des Gerüsts geführt hatte (Abb. 5). Im Zentrum erkennt man die Struktur der Alveolarwände sehr wohl mit allen dazugehörigen Gefäßen und Bronchien.

Die Alveolen sind ausgefüllt mit einem nekrotischen Exsudat, das mit Hämatoxylin einen aschgrau-blauen Farbton annimmt. Man erkennt die Reste dicht gelagerter polymorphkerniger Leukocyten und Lymphocyten. Auch in diesem Bezirk liegen massenhaft Haufen grampositiver Kokken. Kalk ist nicht vorhanden. Der Rand dieser nekrotisierenden



Abb. 5. Tularämischer Primäraffekt der Lunge. Vergrößerung 1:240. Färbung HE. Links oben nekrotisierende Pneumonie, rechts unten in Carnifikation befindliche Hepatisation.

Pneumonie wird durch eine Reihe von Alveolen gebildet mit einem zellarmen und faserreichen Exsudat, wie bei einer älteren Hepatisation. Zwischen diesen erkennt man bereits Sprossungen von Fibrocyten. Zwischen der nekrotisierenden Hepatisation im Inneren und der in Organisation befindlichen Hepatisation außen läßt sich noch eine dunkelblau gefärbte Zone von erheblicher Breite aus polymorphkernigen Leukocyten und anderen Exsudatzellen also ein regelrechter Leukocytenwall erkennen. Von Tuberkeln oder Knötchen ist nirgends eine Spur zu erkennen. Die weitere Nachbarschaft des Lungengewebes ist von regelrechtem Aufbau. Im ganzen haben wir also in der Lunge eine umschriebene nekrotisierende Pneumonie mit einem Leukocytenwall und einer beginnenden bindegewebigen Abgrenzung.

Die Abscesse in der Haut des Kinns, Oberarms und Unterschenkels liegen im subcutanen Fettgewebe. Sie stoßen mit ihren weit ausholenden Infiltraten in der Randzone sowohl an die Epidermis als auch an die Muskulatur an. Die Abgrenzung dieses Prozesses ist recht unscharf. Von einer bindegewebigen Membran kann keine Rede sein, auch nicht in den Anfängen. Vielmehr besteht die Innenseite des Abscesses aus einer dicken Lage von nekrotischem Zellmaterial, Fibrin und wiederum Kokkenhaufen. Ringsherum zieht sich ein nicht recht geschlossener Wall von Exsudatzellen, hauptsächlich Lymphocyten und auch Leukocyten, an einer Stelle erkannte man einen schmalen Saum von Plattenepithel wie bei einer Epithelcyste und zwar an der der Epidermis zugewandten Seite. Die Cutis war an dieser Stelle narbenreich, an Anhangsgebilden verarmt und deutlich hyperplastisch im Sinne einer regeneratorschen Hypertrophie (Abb. 6). An einigen Stellen, z. B. am Unterschenkel, lagen die Eiterungen in der Cutis und waren auf der Oberfläche ulceriert bzw. verschorft. In allen Fällen hatte man den Eindruck einer jüngeren pathologisch-anatomischen Veränderung als in der Lunge, wo ja bereits bindegewebige Abgrenzungen vorhanden waren. An den Nekrosen des Gaumens, der Kehlkopfschleimhaut fanden sich keine erwähnenswerten Einzelheiten. Die inneren Organe Leber, Niere, Pankreas und Milz zeigten nur in der Leber knötchenhafte Gebilde, sie bestanden aus rundlichen tuberkelgroßen Bezirken mitten im Leberläppchen, in denen sich Exsudatzellen, vor allem Lymphocyten und Leukocyten angehäuft hatten, zwischen denen die Leberzellen mehr oder weniger vollständig zugrunde gegangen waren. Fibrin war nicht vorhanden, ebensowenig eine Abgrenzung nach außen. Leukämische Befunde wurden überall vermißt mit Ausnahme des Knochenmarks der langen Röhrenknochen, in denen die Blutzellenneubildung eine überwiegend lymphatische war.

Der Herzmuskel zeigt eine mittlere Infiltration seines Zwischengewebes mit Leukocyten und Lymphocyten wie bei einer anatomisch mittelstarken Myokarditis,

Ein völlig negatives Ergebnis insonderheit im Hinblick auf die klinische Diagnose Fleckfieber hatte die Untersuchung des Gehirnes.

Die bakteriologischen Untersuchungen mit Organemulsionen wurden in dem von Herrn Oberarzt Dr. Ehler geleiteten Feldlaboratorium durchgeführt. Er konnte bei 2 Meerschweinchen hintereinander innerhalb von 8 Tagen aufkommende und abklingende fistelnde Hauteiterungen erzeugen mit Anschwellung der Lymphknoten in der Leistenbeuge. Im Blut eines Meerschweinchens stieg die Agglutination von 1:160 am 5. Tag, bis zu 1:320 am 8. Tag. Das Bacterium tularense konnte nicht gezüchtet werden.

Bei diesem Ergebnis ist wie im 1. Falle die nicht näher erörterbare Beschränkung bakteriologischer Untersuchungen im Felde zu berücksichtigen.

In kurzer Zusammenfassung nach dem Alter der Befunde geordnet haben wir also (abgesehen von einem abgelaufenen verkalkten tuberkulösen Primärkomplex) eine umschriebene nekrotisierende Pneumonie mit beginnender bindegewebiger Abkapselung im rechten Oberlappen und regionär dazu besonders große und mit Knötchen überladene Lymphknoten. Offenbar Absiedlung des gleichen Prozesses in der Haut bzw. im subcutanen Fettgewebe und in sehr vielen Lymphknotengruppen. Außerdem eine mäßige lymphatische Hyperplasie des Knochenmarkes.

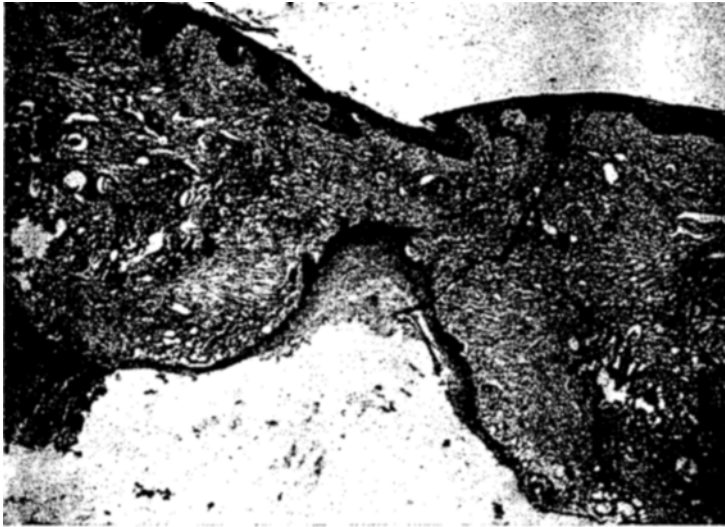


Abb. 6. Epithelisierter Hautabsceß, Epithelhyperplasie. Cystenbildung, Fistelgang zur Oberfläche im Schnitt nicht sichtbar.

Unter Einschluß des bakteriologischen Befundes erblicken wir in dem histologischen Befund die Bestätigung des Sektionsergebnisses der *Tularämie*.

Es war also möglich gewesen mit den Methoden der pathologischen Anatomie bereits auf dem Sektionstisch die klinische Diagnose Fleckfieber als höchst unwahrscheinlich abzulehnen und durch die Diagnose Tularämie zu ersetzen. Unter Berücksichtigung der epidemiologischen Möglichkeiten, eine solche Seuche überhaupt in den Kreis der Differentialdiagnose zu ziehen, war das anatomische Bild nahezu eindeutig. Wiederum könnte eine Pseudotuberkulose oder ein Rotz Schwierigkeiten machen, aber niemals eine Tuberkulose. Es hätte sich bei dem aufgefundenen Primäraffekt der anderen Seite um einen neuen Schub von Tuberkulose handeln können, deren rasanter Verlauf in 20 Tagen bei so geringer Verbreitung unverständlich wäre. Zweitens boten die Lymphknoten, Hautabszesse und der Lungenbefund bereits makroskopisch keine Ähnlichkeit mit Tuberkulose.

Der mikroskopische Befund imponierte überall als etwas Besonderes, der bezüglich der Größenordnung der kleinen Nekrose an Tuberkulose wohl erinnerte, aber in allen Einzelheiten stark davon abwich. Wir erinnern an unsere Ausführungen beim ersten Fall. Der Vergleich der beiden Fälle untereinander zeigte nicht nur die zu erwartende Ähnlichkeit sondern auch gewisse Unterschiede, die sich aus dem Alter der Prozesse vor allem in den Lymphknoten ergaben. Während bei dem ersten Fall nach 6wöchigem schweren Krankheitslager eine deutlich bindegewebige Abgrenzung zahlreicher Knötchen nach außen und eine durchgreifende, wenn auch junge Organisation der Nekrose im Innern ergab, war hier nach nur 3wöchiger Krankheit davon noch keine Rede. Es fehlte sowohl die bindegewebige Hülle um die Knötchen, auch bestand ein Makrophagenwall, außerdem war die Organisation der Nekrosen durch Fibrocyten in den ersten Anfängen. Man konnte an diesem Beispiel den jüngeren Prozeß also ohne Schwierigkeiten ablesen und bei anderer Gelegenheit beim Studium exstirpierter Lymphknoten mit gutem Erfolg in den gebotenen Grenzen das vermutliche Alter einer Tularämie abschätzen lernen. Außer der Abschätzung des Alters tularämischer Lymphknoten weisen unsere Befunde eine weitgehende Übereinstimmung mit denen in der Literatur auf. Allerdings sind hier noch eine Reihe von Fragen offen. So z. B. glauben *Hellwig* und *Chiari*, daß die tularämischen Knötchen innerhalb des Lymphknotens bzw. an seiner Peripherie auftreten, während *Paul* herdförmige Nekrosen und Granulome in dem umgebenden Fettgewebe besonders für die Tularämie herausstellt. Auch *Chiari* macht hierauf aufmerksam. Für die Randzone der Nekrosen ist von den genannten Autoren und *Köberle* die Palisadenstellung der epitheloiden Zellen als typisch bezeichnet, während *Reichle* hiermit nicht übereinstimmt. Schließlich machte bereits *Corinini* darauf aufmerksam, daß in den entzündlichen Herden kein Fibrin zu finden ist. *Randerath* hält insbesondere den Makrophagenwall bei den frischen Knötchen für differentialdiagnostisch wichtig. Von diesen Angaben können wir für unsere beiden Fälle als besonders wichtig die entzündlichen Veränderungen außerhalb des Lymphknotens unterstreichen, obwohl wir typische Knötchen nicht aufgefunden haben. Jedoch erscheint auch uns der Ausdruck einer Palisadenstellung gerechtfertigt und wie schon angedeutet vermissen auch wir Fibrin. Und in dem jüngeren Fall können wir *Randeraths* Angaben bestätigen, daß die Knötchen von Makrophagengruppen umgeben sind.

Die Unterscheidungsmöglichkeiten zwischen Tuberkulose und Tularämie an der Leiche haben wir schon ausgiebig erörtert, hier dürften noch die entzündlichen Erscheinungen in der Umgebung der Lymphknoten nachzuholen sein. Die Abgrenzung von der Lues ist vorwiegend durch die Lokalisation zu machen, da Knötchen bzw. Gummi in den Lymphknoten eine Seltenheit sein dürften. Auch dürfte es klinisch keine

besonderen Schwierigkeiten machen. Die Ähnlichkeit zu dem Lymphogranuloma inguinale ist groß, wenn man die Abscesse für sich allein betrachtet, dürften aber in Kombination mit den Knötchen zugunsten der Tularämie sprechen.

Welche Lymphknoten im Zuge einer Tularämie nächst den erst befallenen im allgemeinen ergriffen werden, läßt sich aus unseren beiden Fällen nicht in Form einer Regel geben. Immerhin zeigt der 1. Fall, daß die Lymphknoten vom Hals und im Mediastinum hintereinander befallen wurden, ohne daß es gelungen wäre, die Lymphknotenerkrankung im Mediastinum von einer Zwischenstation in der Lunge abzuleiten. Für diesen Fall wären auch die Hiluslymphknoten übersprungen, womit immerhin gerechnet werden muß. Das tritt sogar bei der primären Lungentularämie des 2. Falles in Erscheinung. Bei diesem Falle haben aber die Lymphknoten am Hals und in der Achsel entsprechende Manifestationen in den regionären Abschnitten. Der Befall der Gekröselymphknoten aber ließ eine Absiedlung im Bereich des Darmes vermissen. Wir können also daraus schließen, daß die Tularämie im ganzen Körper verbreitet wird und spezifische Veränderungen nur in den von *Askanazy* sog. 2. Filtern des Organismus in Erscheinung zu treten brauchen. Diese Feststellung ist immerhin sehr wichtig, da auf diese Weise die Vorstellung nicht von der Hand zu weisen ist, daß auch ein Primäraffekt im anatomischen Sinne überhaupt nicht in jedem Falle festgestellt werden kann.

Der Vergleich der beiden ersten Fälle erfordert nunmehr eine Besprechung der beide Male histologisch und bakteriologisch aufgefundenen Mischinfektion mit Staphylokokken und Streptokokken. In beiden waren die Keime nicht in der Lage die Tierversuche zu vereiteln, sie waren offenbar zu wenig virulent, daß sie den Impftieren nichts anhaben konnten. Da dieser Tierversuch keineswegs die Virulenz der Keime eindeutig beleuchtet, drängt sich der Gedanke auf, ob die Keime nicht für den tödlichen Ausgang der Tularämie anzuschuldigen sind, um so mehr, als die Tularämie im allgemeinen eine besonders günstige Prognose hat. Das kann an unseren Fällen weder bewiesen noch bestritten werden und wäre nur durch weitere Beobachtungen zu klären. Immerhin mag auffallen, daß derartige Mischinfektionen in der Literatur unseres Wissens nicht beschrieben worden sind, daß also die Tularämie auch ohne dies zum Tode führen kann. Sie tun aber auf keinen Fall dem bisher Gesagten Abbruch, insbesondere nicht die Ausführungen über den klinisch unterschiedlichen Verlauf zwischen Tuberkulose und Tularämie bei entsprechender Ausbreitung der spezifischen Befunde, denn das klinische Bild ist auch ohne tödlichen Ausgang bei der Tularämie schwerer, nämlich das einer akuten Allgemeininfektion. In diesem Zusammenhang verweisen wir noch auf den Befund der Myokarditis, der beiden Fällen eigentümlich war, aber erst in unserem dritten in den Mittelpunkt der Befunde treten sollte und dort gewürdigt werden wird.

Zunächst aber muß die Agranulocytose noch besprochen werden. Diese, auch klinisch für sekundär angesprochene lymphatische Reaktion, als welche sie wegen der steigenden Gesamtzahl der weißen Blutzellen und dem einseitigen Umbau des Knochenmarkes besser bezeichnet ist, drückt sich sowohl in der Literatur als auch zahlreichen klinischen Beobachtungen unseres Bereiches wenigstens andeutungsweise aus. Die Lympho- und Monocytose von 47% unseres ersten Tularämiefalles spricht in demselben Sinne. Allerdings ist in dieser scharfen Prägung eine lymphatische Reaktion der Tularämie unseres Wissens bisher nicht bekannt, immerhin liegt sie im Rahmen schwerer akuter Allgemeininfektionen und dürfte für den tödlichen Ausgang unseres 2. Falles erheblich ins Gewicht fallen. Sie beleuchtet jedenfalls die Abwehrkräfte des Befallenen, ein Umstand, der uns im 3. Falle noch einmal deutlich vor Augen tritt.

Im Mittelpunkt bei dem 2. Fall steht aber ohne Zweifel der Befund der Lunge. In allen Einteilungen ist die pulmonale Form der Tularämie neben der abdominalen aufgeführt und klinische Beobachtungen haben röntgenologisch die primäre Lokalisation in Lungenfeld und den dazugehörigen Hiluslymphknoten über jeden Zweifel gestellt. *Schulten* und *Scheppach* haben in unserem Beobachtungsgebiet solche Bilder veröffentlicht und *Randerath* hat, zunächst ohne über den anatomischen Befund zu verfügen, diesen Sitz der Tularämie in Parallele zur Tuberkulose unter die inneren tularämischen Primärkomplexe gerechnet. Somit dürfte die Spannung der pathologischen Anatomen besonders groß sein, den Bau dieser ersten Lokalisationen in der Lunge genau kennen zu lernen. Die Einzelheiten sind oben beschrieben und entsprechen etwa der Erwartung, die man an eine solche Veränderung gestellt hätte: eine umschriebene Hepatisation mit Neigung zur totalen Einschmelzung, Abgrenzung durch Leukocytenwall und bindegewebige Kapsel, diese im Rahmen der organ-eigenen Organisation der randständigen hepatisierten Bezirke in Gestalt der Carnifikation. In Hinblick auf die begonnene Abkapselung der Bezirke und der Größe der befallenen Lymphknoten im Mediastinum ist es sehr wahrscheinlich, daß hier der *tularämische Primärkomplex* der Lunge vorliegt. Er ist, anatomisch betrachtet, die älteste Läsion, der auch die stärkste befallene Lymphknotengruppe zur Seite steht.

Der tularämische Primärkomplex der Lunge dieser Art dürfte, wie wir von *Randerath* wissen und aus eigener Erfahrung bestätigen können, in wenigen Wochen in einer unscheinbaren und uncharakteristischen Narbe verschwinden. Wir wissen allerdings nicht, ob er auch als verkalkter Herd überdauern kann. Jedenfalls wäre es nicht wunderbar in einem verseuchten Gebiet bei einem interkurrenten oder späten Todesfall auf einen isolierten Primäraffekt zu stoßen.

Das glauben wir an unserem 3. Fall zeigen zu können. Dieser letzte Fall unserer Beobachtungsreihe handelt von einem Soldaten, der in seinem 22. Lebensjahr starb. Er gehörte zu einer Feldstrafgefangenen-

abteilung. Dort hatte er sich nie krank gemeldet. Bei einem Gesundheitsappell im Mai 1943 wurden bei ihm an beiden Großzehen Frostwunden festgestellt. Auf Befragen gab er an, sich im Februar d. J. Erfrierungen an beiden Füßen zugezogen zu haben. Die Füße seien wohl geschwollen gewesen, jedoch zeigten sich keine offenen Wunden. Die jetzt vorhandenen Wunden seien erst mit Beginn der warmen Jahreszeit aufgebrochen. Wegen dieser Frostschäden wurde er 11 Tage vor seinem Tode über eine Krankensammelstelle dem Feldlazarett zugeführt, ohne irgendwelche Anzeichen für eine akute Krankheit. Auch waren im Bereich seiner Unterkunft Fälle von Tularämie bis dahin nicht bekannt geworden. 7 Tage vor dem Tode wurden in dem Feldlazarett alte Erfrierungen III. Grades an beiden Großzehenballen und am linken Großzehengrundgelenk bestätigt. Unter lokaler Wundbehandlung begannen sich die Ulcerationen nach 4 Tagen zu reinigen. Einen Tag vor dem Tode klagte der Kranke über ein starkes Beklemmungsgefühl in der Brust, die Aktionen seines Herzens waren unregelmäßig. Am Todestage war die Leber als vergrößert zu tasten, mittags kam es zum Erbrechen, nachmittags zu einer starken Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Im Urin fand sich Eiweiß und viel granulierte Zylinder und Erythrocyten. 1 Stunde nach Eintritt der stürmischen Symptome verschied er.

Die Leichenöffnung zeigte einen Mann in einem besonders schlechten Ernährungszustand. Auf dem rechten Großzehenballen eine fünfmarkstückgroße gepuderte Ulceration, auf dem linken Großzehenballen und dem Großzehengrundgelenk gleiche Veränderungen, die sämtlich am Rande eine beginnende Epithelbildung erkennen ließen. Im Brustraum war die rechte Lunge verwachsen, im Bauchraum die Spitze des Wurmfortsatzes. Das Herz war erweitert, insbesondere im Bereich der Spitze, im Endokard fanden sich Blutungen, die Schnittfläche des Herzmuskels war blaßbraun. Die Tonsillen waren narbenreich, die Lunge gebläht, sehr flüssigkeitsschaumreich und dunkelrot. An der Basis des rechten Oberlappens war ein walnußgroßer Bezirk verdichtet und auf der Schnittfläche grobknotig verkäst. Die einzelnen Herde hatten bis zu 3 mm Durchmesser und eine hellgelbe Schnittfläche. An der rechten Lungenwurzel war ein Lymphknoten auf Haselnußgröße verdickt und zeigte weißlichgelbe Bezirke von schmieriggelber Schnittfläche. Alle anderen Lymphknoten waren unverändert. Die 380 g schwere Milz war gestaut, das gleiche gilt von der Niere und der Leber. Auch die großen Körpervenen waren stark mit Blut gefüllt.

Die Sektion ergab also eine hochgradige Abmagerung, eine Herzmuskelerweiterung, ein Lungenödem und einen Primärkomplex, den man sehr wohl mit einem tuberkulösen hätte verwechseln können, wenn nicht die schmierige Beschaffenheit der Schnittfläche im Bereich der gelben Nekrosen stutzig gemacht hätte. Eine eigentliche Todesursache ergab der makroskopische Befund nicht. Immerhin wies das Lungenödem und

die bedeutende Dilatation des Herzens auf eine Myokarditis hin. Sie bestätigte sich in Form einer sehr erheblichen Infiltration des Zwischengewebes im Herzmuskel in Form und Stärke etwa wie bei einer Diphtherie. Eine bakteriologische Untersuchung des Falles ist nicht vorgenommen worden. Einen Anhaltspunkt für eine Diphtherie hat der makroskopische Befund nicht ergeben. Auch die klinische Beobachtung ließ in dieser Hinsicht völlig im Stich. So blieb die Myokarditis in ihrem Ursprung zunächst unerklärt. Besondere Aufmerksamkeit wurde wegen der klinischen Beobachtungen der Niere gewidmet. Diese zeigte ein sehr beträchtliches Ödem des interstitiellen Gewebes, eine sehr mäßige Erweiterung der Rindenkanälchen und der *Baumannschen* Kapseln. In diesen Hohlräumen fanden sich nur schaumig anmutende Eiweißmengen. Auch im Interstitium und in den Glomeruli fanden sich keine Infiltrate. Somit konnte die klinisch wohl vermutete Nephritis nicht bestätigt werden. Die vorgefundenen Veränderungen an der Niere sind Stauungserscheinungen. Diese sind auch in der Leber deutlich durch eine ziemlich starke Erweiterung der Capillaren, die im Zentrum besonders stark ist. Hier liegen atrophische Leberzellen mit sehr viel Lipofuscin. Als Ursache der Myokarditis mußte eine Infektion von den Großzeheballen her erwogen werden. Soweit der anatomische Befund dafür in Anspruch genommen werden darf, war eine Sepsis von diesen Ulcerationen aus wohl denkbar, fand aber keine Unterlage in den klinischen Beobachtungen und auch keinen Anhaltspunkt im histologischen Befund, z. B. in der Niere.

Der Lungenbefund und die dazu gehörigen Lymphknoten erwiesen sich nicht als eine Tuberkulose, wie man bei der Sektion vermuten konnte. Die mikroskopische Untersuchung ergab vielmehr eine Gruppe übermiliärer Abscesse, die von hepatisierten Alveolen umgeben waren und in deren Umgebung übermiliäre Nekrosen des Lungengewebes sichtbar waren, die in allen Einzelheiten den Nekrosen entsprachen, die wir in unseren beiden ersten Fällen von Tularämie sahen. Es handelt sich um girlandenförmige Nekrosen, die von Fibrocyten von außen her durchdrungen wurden. Von gleicher Beschaffenheit waren Abscesse und Knötchen in den Lymphknoten. Tuberkelbacillen wurden in der Spezialfärbung nicht gefunden, ebenso fehlte es an Riesenzellen und epitheloiden Formationen. Ohne Kenntnis der beiden vorangegangenen Fälle hätten diese Lungenherde voraussichtlich nicht überzeugend gedeutet werden können. So aber konnte man sehr wohl auf Grund des makro- und mikroanatomischen Anblicks allein eine Tularämie diagnostizieren. Bei dieser Betrachtung erschien die vorgefundene Myokarditis sofort in einem anderen Licht. Auch unsere beiden ersten Beobachtungen waren von einer Myokarditis begleitet, die bei der Todesursache jeweils besonders ins Gewicht gefallen sein dürfte. Es erschien uns deshalb durchaus wahrscheinlich, daß auch in diesem Fall die Myokarditis auf eine durch-

gemachte Tularämie zu beziehen war. Allerdings versagen auch für die Tularämie die klinischen Angaben diesmal völlig. Dabei ist allerdings in Betracht zu ziehen, daß es sich um einen Angehörigen einer Strafgefangenenabteilung handelt, die sich nicht sehr gern krank melden, solange ihre Beschwerden noch einigermaßen erträglich sind. Daß seine Beschwerden auch während des Infektes erträglich gewesen sein können, ergibt sich aus den verhältnismäßig umschriebenen Veränderungen in der Lunge und einem Lymphknoten. Der Beweis für diese Annahme kann allerdings nicht auf dem wünschenswerten bakteriologischen Wege erbracht werden, da während der Sektion eine Tularämie nicht ohne weiteres

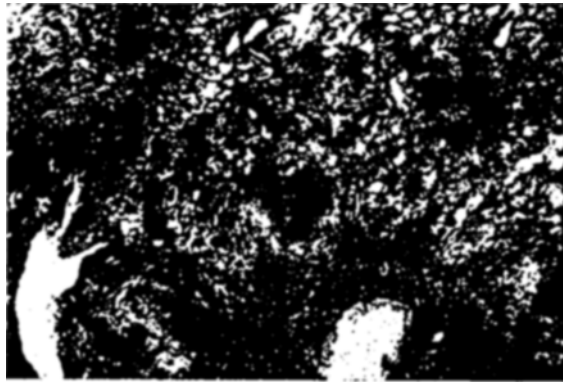


Abb. 7. Tularämischer (?) Primäraffekt der Lunge. Girlandentörmig begrenzte Nekrosen mit fibröser Organisation.

angenommen zu werden brauchte und eine Agglutination nicht veranlaßt wurde. Aus diesem Grund werden die Lungen- und Lymphknotenbefunde im Bilde mitgegeben, um die auf histologischem Wege gesuchte Beweisführung zu zeigen. Es ist durchaus verständlich, wenn die erst schätzungsweise 3—4 Wochen zurückliegende Tularämie den vorliegenden Herzmuskelschaden gesetzt hat und etwa in derselben Form zum Tode geführt hat wie eine postdiphtherische Myokarditis. Im Sinne einer soeben überstandenen Infektionskrankheit ist vielleicht auch der elende Allgemeinzustand zu deuten, den der Mann darbot. Wir sind uns bei der Anführung dieses 3. Falles bei der anatomischen Darstellung durchaus bewußt, daß die Tularämie nicht voll bewiesen ist, glauben aber ihn anfügen zu dürfen, um auf solche Fälle aufmerksam zu machen. Erstens ist es einleuchtend, daß in einem verseuchten Gebiet ein tularämischer Primärkomplex in der Lunge einmal zur Beobachtung kommt, der nicht völlig abgeheilt ist. Zum zweiten ist eine Myokarditis gerade in unserem Bezirk nicht selten als Todesursache festgestellt worden, ohne daß auch nur ein geringer Anhaltspunkt dafür vorlag, daß eine Diphtherie oder eine andere Infektionskrankheit vorausgegangen wäre. Es ist vorstellbar,

daß bei mangelhafter Kenntnis des tularämischen Primärkomplexes in der Lunge eine solche entweder übersehen wird oder für eine Tuberkulose gehalten und nicht entsprechend gewertet wird. Es ist sogar vorstellbar, daß ein solcher tularämischer Primärkomplex bereits abgeheilt sein könnte, wenn die Myokarditis zum Ende führt, vielleicht nicht bei einer subakuten Myokarditis wie in diesem Fall, wohl aber bei Myokardfibrose als einem Restzustand von Tularämie. Im Gegensatz zu dem herangezogenen Beispiele der Diphtherie dürfte gerade die Tularämie

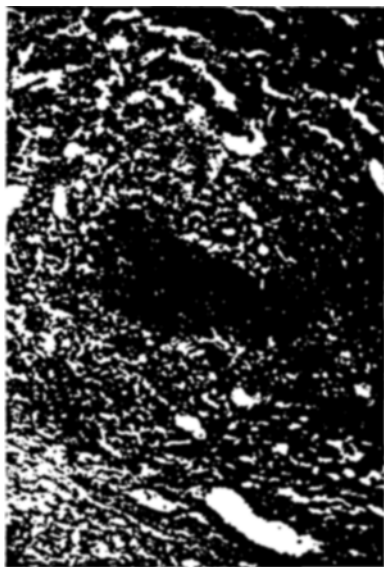


Abb. 8. Regionärer Lymphknoten des tularämischen (?) Primäraffektes der Abb. 7. Girlandenförmige Nekrosen mit spärlicher fibröser Organisation.

durch den Nachweis eines Primäraffektes noch geraume Zeit länger nachweisbar sein. Die dreimalige Feststellung einer Myokarditis am Sektionstisch findet allerdings in der klinischen Beobachtung zahlreicher Tularämiefälle keine entsprechende Unterlage. Die meisten Fälle von Tularämie lassen irgendwelche Erscheinungen von seiten des Herzens völlig vermissen. Deshalb muß für alle 3 Fälle daran erinnert werden, ob nicht auch für die Myokarditis wie für den tödlichen Ausgang eine Mischinfektion die Hauptrolle spielt. Für die beiden ersten Fälle ist die Anwesenheit von Staphylokokken und Streptokokken bakteriologisch nachgewiesen, für den 3. Fall ist eine Mischinfektion von den offenen Stellen an den erfrorenen Zehen durchaus denkbar, womöglich sogar eine diphtherische.

Damit steht nun aber die pathologische Anatomie des tularämischen Primärkomplexes im Mittelpunkt unserer Betrachtungen. Wir sagten bei der Behandlung des 2. Falles, daß ein solcher aus klinischen Beobachtungen zu erwarten war, aber als solcher in der anatomischen Literatur nicht beschrieben worden ist. In unserem 2. Fall von 3 Wochen können wir die primären Läsionen am besten mit einem mischinfizierten Infarkt in der Lunge vergleichen. Das heißt also, daß das Bacterium tularense eine regelrecht umschriebene Pneumonie erzeugt, die zu Nekrosen des Alveolargerüsts neigt und in diesem Stadium makroskopisch einen käseartigen Eindruck machen kann. Der Bezirk bleibt, wie auch andere tularämische Läsionen, umschrieben und ist umgeben von einem Leukozytenwall und einer bindegewebigen Organisation der äußeren hepatisierten Bezirke. Unser 3. Fall zeigt eine etwas andere pathologische

Anatomie. Wie bereits angeführt, handelt es sich um bereits vollzogene Abscedierung in übermiliaren Bezirken oder um regelrechte tularämische Knötchen, wie sie auch von den Amerikanern bei generalisierten Fällen von Tularämie für die Lunge beschrieben worden sind. Dieses verschiedene Aussehen läßt es unwahrscheinlich erscheinen, daß es wie bei der Tuberkulose zu einem einheitlichen Bilde an Stelle der primären Läsionen kommt. Es hat vielmehr den Anschein, daß es sich um eine abscedierende umschriebene Pneumonie handelt, die in verschiedenen Stadien aufgefunden werden kann. Ob die Anwesenheit von Knötchen in der Umgebung des Primäraffektes im Lungengewebe auf einer allergischen Reaktion des Organismus beruht, ähnlich wie bei der Tuberkulose ist denkbar. Jedenfalls sind diese Anzeichen mit großem Vorbehalt zu betrachten, insbesondere ist der Vergleich mit der Reaktionslage der Tuberkulose mit besonderer Vorsicht anzuwenden, worauf auch *Randerath* bereits hingewiesen hat.

Wenn wir uns entschlossen haben, die pathologische Anatomie von zwei sicheren und einem sehr wahrscheinlichen Fall von Tularämie zu veröffentlichen, so geschah es im Hinblick auf die mangelhafte anatomische Kenntnis des Krankheitsbildes in Europa. Insbesondere waren es aber die primären Läsionen in der Lunge, die hierbei als neu beschrieben werden konnten und auf die aufmerksam zu machen wir schon jetzt für notwendig halten, um bei den Sektionen in dem verseuchten Bezirk das Augenmerk gerade darauf zu lenken. Bei ausdrücklicher Anerkennung der schwierigen Differentialdiagnose zwischen Tularämie und Tuberkulose ergeben sich an der Leiche nicht die gleichen Schwierigkeiten wie an exstirpierten und zur Diagnostik untersuchten Lymphknoten, weil entsprechende Stadien der Tuberkulose und der Tularämie bei dem jeweiligen Krankheitsbild sehr leicht auszuschließen sind. Wir behaupten sogar, daß an der Leiche die Diagnose Tularämie mit Sicherheit gestellt werden kann, ähnlich wie bei Tuberkulose, auch ohne daß eine bakteriologische Bestätigung, sei es im Laufe der klinischen Beobachtungen oder nach der Sektion, erbracht werden kann. Daß solche Gelegenheiten sich dem Obduzenten noch oft bieten werden, unterliegt keinem Zweifel.

Zusammenfassung.

1. Es werden je eine tödlich verlaufende Tularämie von 6wöchiger Dauer und von 3wöchiger Dauer beschrieben und an ihnen die Möglichkeiten der anatomischen Diagnostik gezeigt.

2. An einem der beiden Fälle und an einem dritten am Myokarditis gestorbenen werden primäre tularämische Veränderungen der Lunge beschrieben.

3. Eine Myokarditis als Folge der Tularämie war in allen 3 Fällen nachweisbar. Andere Komplikationen entstanden durch eine Misch-

infektion von avirulenten hämolytischen Staphylokokken und Streptokokken und einer schweren lymphatischen Reaktion.

Schrifttum.

- Bohnet*: Inaug.-Diss. Tübingen 1931. — *Bsteh*: Zbl. Chir. **1940**, 1248. — *Byraut-Hirsch*: Arch. of Path. **12**, 917 (1931). — *Chiari, Hans*: Wien. med. Wschr. **1937** 1015. — *Coromini*: Zbl. Path. **69**, 190 (1938). — *Francis, E.*: Handbuch der pathologischen Mikroorganismen, Bd. 7, S. 207. 1929. — *Goodpasture, E. W.* and *S. J. House*: Amer. J. Path. **1928**, 213. — *Haiplez, O'Neil*: J. amer. med. Assoc. **1931**, Nr 10, 97. — *Hellwig, C. A.*: Beitr. path. Anat. **83**, 544 (1930). — *Kimmelstiel, P.* and *H. W. Caldwell*: Amer. J. Path. **1939**, 127. — *Köberle, F.*: Zbl. Path. **69**, 190 (1938). — *Lauche, A.*: Ber. 1. Arbeitstag Ost, Ber. Fachärzte **1942**, 120. — *Paul, F.*: Zbl. Path. **69**, 190 (1938). — *Permar, H. H.* and *G. C. Weil*: Amer. J. Path. **1926**, 263. — *Poppe, K.*: In *M. Gundel*, Die ansteckenden Krankheiten, 2. Aufl., S. 385, 388. Leipzig: Georg Thieme 1942. — *Randerath*: Ber. 1. Arbeitstag Ost, Ber. Fachärzte **1942**, 124 (im Druck befindliche Arbeit). — *Reichle, H. S.*: Ber. 1. Arbeitstag Ost, Ber. Fachärzte **1942**, 122. Brief an Verff. 6. April 1943. — *Reimann and Rose*: Arch. of Path. **11**, 584 (1931). — *Schulten u. Scheppach*: Im Druck befindliche Arbeit. — *Simpson, W. M.*: Zit. nach *Hellwig*. — *Terry, L. L.* and *H. S. Reichle*: Arch. of Path. **29**, 473 (1940).

(Aus dem Pathologischen Institut der Reichsuniversität Straßburg
[Direktor: Prof. Dr. F. Klinge].)

Die Pathologie der Impfschäden.

Von

Oberfeldarzt Prof. Dr. F. Klinge,
Beratender Pathologe.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. Januar 1944.)

Inhaltsverzeichnis.

I. Veranlassung und Zweck der Untersuchung. S. 89. — II. Überblick über die 45 Beobachtungen. S. 90. — III. Sekundäre Kokkeninfekte. S. 91. — IV. Andersartige Todesursachen. S. 91. — *A. Artfremdes Serum als Impfstoff.* S. 91. — 1. Tetanus. S. 92. — 2. Gasbrand. S. 96. — 3. Diphtherie. S. 100. — 4. Scharlach. S. 101. — Zusammenfassende Besprechung der Impfschäden durch artfremdes Serum (1—3). S. 101. — *B. Abgeschwächte oder abgetötete Bakterien als Impfstoff.* S. 110. — 5. Pocken. S. 110. — Besprechung der Impfecephalitis. S. 111. — 6. Cholera. S. 112. — 7. Ruhr. S. 112. — 8. Typhus. S. 113. — a) Sekundäre Kokkeninfektion. S. 115. — b) Akuter Schocktod. S. 116. — Besprechung der Schocktodesfälle. S. 119. — c) Akute Insuffizienz des chronisch kranken Herzens. S. 122. — Besprechung der Fälle von Herzfehlern mit akutem Versagen. S. 124. — d) Hämorrhagische Diathese und Gefäßwandschäden. S. 126. — Besprechung der Fälle mit hämorrhagischer Diathese. S. 129. — Besprechung der 2 Fälle von Gefäßanomalie des Gehirns (Angiom; Aneurysma). S. 130. — e) Besondere Fälle. S. 133. — C. Anhang: Leichtbenzin als Impfstoff. S. 134. — Zusammenfassung der Ergebnisse. S. 134.

I. Einführung.

Vereinzelte Berichte von Beratenden Pathologen über Beobachtungen von tödlichen Impffolgen sind für die Sanitätsinspektion frühzeitig der Anlaß gewesen, dieser Frage nachzugehen. So wurden laufend in der Berichtssammelstelle alle Obduktionsberichte von sicheren oder fraglichen Todesfällen im Anschluß an Impfungen gesammelt und für ein Referat auf der 4. Tagung der Beratenden Ärzte im Mai 1943 zur Verfügung gestellt; es waren 24 Fälle. Inzwischen wurde zur möglichst vollständigen Erfassung zusätzlich ein Rundschreiben an alle Fachkollegen der Wehrmacht gesandt, woraufhin 21 weitere Obduktionen gemeldet wurden. Es stehen somit 45 Einzelbeobachtungen von gesichertem und fraglichem Zusammenhang des Todes mit einer vorgenommenen Schutzimpfung (S.I.) zur Beurteilung — wobei mit dem Begriff „Impfung“ alles gefaßt wird, was in parenteraler Zufuhr von Schutzstoffen besteht, gleich, ob es sich um artfremdes Serum, abgeschwächte oder abgetötete Keime handelt.

Wenn somit, gegenüber den Unterlagen meines ersten Berichtes, die Zahl sich fast verdoppelt hat, so muß doch gleich an den Anfang gestellt und nachdrücklich hervorgehoben werden die sichere Erkenntnis, daß *die Zahl von 45 der als Impffolge festgestellten und vermuteten Todesfälle so winzig und verschwindend klein gegenüber den vielen Millionen Einzelimpfungen ist, daß — selbst wenn sich alle 45 Beobachtungen als sichere Impffolge ergeben sollten — diese wenigen unglücklichen Verläufe von Impfungen gegenüber dem gewaltigen Vorteil, dem großen Segen, den die Schutzimpfungen für Truppe und Volk gebracht hat, völlig zurücktreten müßten und nie und nimmer als Anlaß zur Kritik des Impfens und der Impfvorschriften genommen werden dürften.* Die Erfahrungen dieses Krieges decken sich völlig mit denen des 1. Weltkrieges, in dem die große Bedeutung der Schutzimpfung ja auch schon klar hervortrat, und in dem ebenfalls nur ganz selten einzelne Beobachtungen von tödlichen Impfschäden gemacht wurden (s. später).

Wenn trotzdem das vorliegende Beobachtungsmaterial wissenschaftlich verarbeitet werden soll, so deshalb, um die Gelegenheit zur Erweiterung des wissenschaftlichen Gesichtskreises zu benützen, nicht nur im Interesse der Mehrung wissenschaftlicher Erkenntnis selbst, sondern gleichzeitig, um dadurch die Mittel und Wege zu finden, für die Zukunft — wenn möglich — selbst diese wenigen Impfschäden zu vermeiden.

II. Überblick über die 45 autoptischen Beobachtungen.

Tabelle 1.

Nr.	Schutzimpfung gegen	Insgesamt	Sekundärinfektionen davon:		Andersartige Todesursachen
			gesicherte	wahrscheinliche oder fragliche	
1	Tetanus	4	—	—	4
2	Gasbrand	2	—	—	2
3	Diphtherie	2	1	—	1
4	Scharlach	1	1	—	—
5	Pocken	4	2	—	2
6	Cholera	2	2	—	—
7	Ruhr	2	2	—	—
8	Typhus und Paratyphus .	28	5	5	18
		45	13 5		27
			18		

Wie man aus der Tabelle 1 sieht, sind an den 45 Fällen Schutzimpfungen gegen fast alle wichtigen Seuchen beteiligt, und zwar in dem Maße, daß Todesfälle nach Typhus-S.I. (8) 28mal voranstehen, während jeder der anderen S.I. 1—4 Todesfälle zur Last gelegt worden sind.

Die Reihenfolge in der Tabelle ist so gewählt, daß an den Anfang (1—3) die Serum verwendenden S.I. gestellt sind, dann folgt die Scharlach-S.I. und sodann (5—8) die S.I. mit belebtem und unbelebtem

Bakterienprotein. Die Wahl dieser Reihenfolge der Besprechung der einzelnen Gruppen ist gleichzeitig dadurch bedingt, daß wir über die Pathogenese der nach Injektion von artfremdem Serum bei Mensch und Tier auftretenden — allgemeinen und lokalen — Schäden durch die Allergie-Anaphylaxieforschung soweit unterrichtet sind, daß eine wissenschaftliche Klärung dieser Serumfälle noch am ehesten möglich ist, so daß sich hier die praktisch-ärztlichen Schlüsse, auf die es uns ja ankommen muß, ohne Schwierigkeiten ergeben.

III. Sekundäre Kokkeninfektionen.

Vorher aber noch sollen, aus allen Arten der S.I. herausgezogen und zusammengefaßt, jene Impfschäden betrachtet werden, die durch sekundäre Kokkeninfektion der Impfstelle zustande gekommen sind und zu tödlichen septischen Prozessen geführt haben.

Da es sich um wissenschaftlich klare und problemlose Tatsachen handelt, können diese tödlichen Impfschäden durch Sekundärinfektionen gemeinsam und unabhängig von den einzelnen Gruppen der S.I. abgehandelt werden; nur soweit es sich um ungeklärte und problematische biologische Fragen handelt, wie bei den letzten 5 Typhus-S.I.-Fällen, werden sie bei den einzelnen Abschnitten besprochen.

Wie sich aus der Tabelle 1 ergibt, wurden bei allen Arten von S.I., außer Tetanus- und Gasbrand-S.I., 13mal tödliche Kokkeninfekte beobachtet, am häufigsten (5mal) bei den Typhus-S.I. Es handelt sich um Streptokokken- und Staphylokokkeninfektionen, deren Beginn und Verlauf jeden Zweifel an einem Zusammenhang mit dem Impfstoff ausschließt. Wiederholt an vielen Stellen vorgenommene bakteriologische Nachprüfung des Impfstoffes ergab keinen Verdacht, daß dieser etwa mit Kokken infiziert gewesen sei; es bleibt also nichts anderes übrig, als die Kokkeninfektion mit mangelhafter Asepsis beim Impfstoff in Zusammenhang zu bringen, eine Erkenntnis, die naturgemäß für das praktisch-ärztliche Handeln sehr bedeutungsvoll sein muß und ja schon zu den entsprechenden Vorschriften und Anweisungen geführt hat.

IV. Andersartige (nicht infektiöse) Impfschäden bei den einzelnen S.I.

A. Artfremdes Serum als Impfstoff.

Die erste Gruppe umfaßt solche Schäden, die entstanden sind nach Einverleibung von *artfremdem Serum* als Impfstoff. Es handelt sich dabei um Vorgänge, die in das Gebiet der *Serumallergie*, der *Serumanaphylaxie* gehören, und die aus der Friedenspathologie des Menschen und der tierexperimentellen Pathologie soweit bekannt sind, daß die Pathogenese dieser Krankheitsbilder durch die friedensmäßige Allergieforschung klarliegt. Die praktisch-ärztlichen Schlußfolgerungen aus den kriegsmäßig — durch die gehäufte Verwendung von Serumimpfungen — gehäuften Beobachtungen können dementsprechend leicht gezogen werden. Es

handelt sich um 9 Zwischenfälle von Seruminjektionen mit tödlichem Ausgang, bei Schutzimpfungen gegen: Tetanus (4mal); Gasbrand (2mal); Diphtherie (2mal); Scharlach (1mal) (s. Tabelle 2). Von diesen sind bereits als sekundäre Infektionsfolge Abschnitt III, S. 91 besprochen die Fälle Nr. 8 und 9, so daß hier abzuhandeln ist über die ersten Fälle Nr. 1—7 der folgenden Tabelle.

Tabelle 2.

Fall Nr.	Name	Alter Jahre	Todesursache	Obduzent bzw. Begutachter	Protokoll Nr.
1. Tetanus.					
1	B. E.	20	Serumanaphylaxie	Arbeit Siegmund	17 A 85
2	B. A.	23	„	Arbeit Eickhoff	S. 393
3	K. H.	23	„	Wäljen, Arbeit Eickhoff	S. 394
4	S. H.	35	„	Brückler	B. 12 465
2. Gasbrand.					
5	K.	39	Primäre Serum-anaphylaxie	Schultz, Arbeit Eickhoff	1 B 151
6	K. A.	26	desgl.	Schmidt, Arbeit Nordmann	
3. Diphtherie.					
7	T. W.	20	Primäre Serumanaphylaxie	Doerr	7 B 600
8	B. W.	19	Brustwandphlegmone	Friedrich	KP XIII 2450
4. Scharlach.					
9	H. H.	42	Streptokokken-phlegmone	Fischer-Rostock	Sekt. 1117/40

Es sollen jetzt der Reihe nach die einzelnen Zwischenfälle 1—7 getrennt nach der Art der vorliegenden Serumschutzimpfung, so wie es die Tabelle 2 aufzeigt, besprochen werden. Im Anschluß daran wird eine *zusammenfassende* Beurteilung dieser 7 Serumzwischenfälle erfolgen, die deshalb möglich und nötig ist, weil in allem das *gleichartige* Prinzip der Serumallergie die pathogenetische Erklärung abgibt; es wird zu untersuchen sein, wieweit unabhängig davon das Serum als Träger *verschiedenartiger* Schutzstoffe besonders zu beurteilen ist, und ob die für das praktische Handeln zur Vermeidung solcher Zwischenfälle aufzustellenden Richtlinien gleichartig für alle Serumzwischenfälle gegeben werden können.

1. Tetanus (4 Fälle, Nr. 1—4).

Fall 1 stellt den *klassischen Serum-Anaphylaxieversuch* und gleichzeitig das *klassische Arthus-Phänomen beim Menschen* dar; er ist von *Siegmund* ausführlich veröffentlicht, so daß hier ein Auszug genügt.

1. 8. 41 Granatsplitter am Knie. Sofort Tetanusprophylaxe 3000 E. 12. 8. 41 erste Zeichen eines Tetanus; danach Amputation des Unterschenkels und gleichzeitig 50 cem Serum der Tetanusprophylaxe in rechten Gesäßbacken injiziert und

weitere 50 ccm des gleichen Serums intravenös in Cubitalvene gegeben. Bereits während dieser Injektion Erscheinungen leichter Unruhe und Atemnot, die nach Beendigung der Einspritzung sich steigern, zu Ausbruch von Schweiß, starker Hautblässe und schließlich zu allgemeinem Gefäßkollaps führen, der trotz aller Kreislaufmittel 10 Stunden nach der Einspritzung tödlich verläuft.

Die *Sektion* konnte schon 5 Stunden p.m. vorgenommen werden und ergab mit dem feingeweblichen Bild die aus der experimentellen Pathologie (s. *Klinge*, in Lehrbuch der Allergie von *Hansen*) und auch aus der humanen Pathologie der Serumanaphylaxie, besonders von amerikanischen Autoren (s. später) beschriebenen bekannten Veränderungen der Gewebe im Serunsschock. Die intraglutale Rein-

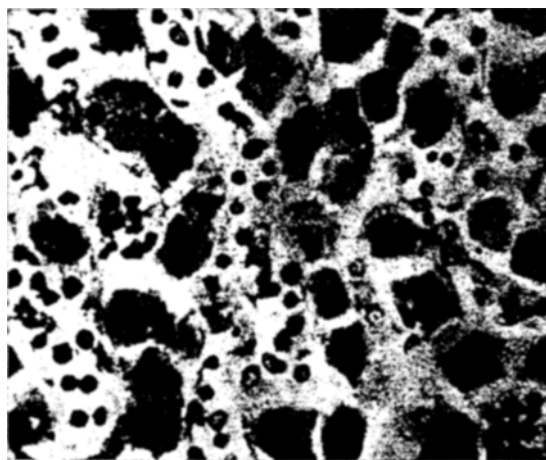


Abb. 1. Bild der menschlichen Leber nach 10stündiger Dauer des Schockzustandes: Dissoziation der Leberzellbalken, pericapilläres Ödem, Leukocytenvermehrung in den Capillaren („Seröse Hepatitis“) nach *Siegmund*.

jektion des Serums — 12 Tage nach der sensibilisierenden Ersteinjektion — hatte in den 10 Stunden der Wirkungsdauer (während des Lebens des Patienten) alle bekannten Einzelheiten am Ort der Erfolgsinjektion erkennen lassen: Ödem, bandartige Quellung der kollagenen Fibrillen im Bindegewebe, Muskelnekrose, Ödem und Verquellung der Gefäßwände mit Capillarstase und diffuser Diapedesisblutung. Im übrigen Körper beschreibt *Siegmund* *Leberveränderungen*, die er zum Formenkreis der serösen Entzündung (*Rössle*) rechnet und die mit stärkstem, pericapillärem Ödem, mit Dissoziation der Leberzellbalken und Leukocytenvermehrung in den von Erythrocyten freien Capillaren einhergehen; die Leberzellen sind glykogen- und fettfrei; Lebernekrosen sind nicht beobachtet; die Capillärwände sind abgehoben, die pericapillaren Lymph-Räume von ausgefallenen Massen durchsetzt; Capillarendothelien sind abgehoben; die Venenwände, besonders Zentralvenen sind verquollen. Lungenveränderungen mit deutlichem, aber nicht maximalem Emphysem, stellenweise mit leichtem Ödem; Veränderungen der Adventitia und Media der Aorta und Kranzgefäße mit Ödem und Quellung des lockeren Bindegewebes, gleichartige Quellungen um die Gefäße der Gelenksynovia und der Mitralklappe. Fibrinoide Degeneration, Fibrinexsudation und Zellinfiltrate werden nicht angetroffen, offenbar war die Lebensdauer von 10 Stunden zu kurz dazu.

Der hier der grundsätzlichen Bedeutung wegen im ausführlichen Auszug aus *Siegmunds* Veröffentlichung wiedergegebene Befund führt das

Bild der Organschäden nach 10stündigem Bestehen eines Serumschocks (und gleichzeitig eines *Arthus*-Phänomens) vor Augen, ausgelöst durch intravenöse Reinjektion (und gleichzeitig intramuskuläre) des gleichen artfremden (Pferde-) Serums nach — vor 12 Tagen — vorausgehender Vorbehandlung mit dem gleichen Serum (prophylaktische T.S.I.). In der Sprache der Allergiewissenschaft ist der Zwischenfall zu bezeichnen als: *allgemeiner anaphylaktischer Schock (und gleichzeitig lokales Arthus-sches Phänomen)* bei *erworbener Serumallergie*.

Fall 2 ist bezüglich der allgemeinen Serumallergie gleichartig gelagert, nur fehlt die Ausbildung des *Arthus*-Phänomens; er ist von meinem Schüler *Eickhoff*, dem er von der Sanitätsinspektion zur Verfügung gestellt worden war, in seiner Arbeit über „Zwischenfälle nach intravenösen Serum-injektionen“ aus dem Jahre 1942, auf die hier verwiesen werden muß, niedergelegt. Es folgen hier die entsprechenden Ausführungen *Eickhoffs*.

Alfred B., 23 J. alt, erleidet am 11. 6. 40 einen Oberschenkeldurchschuß. Nach der Verwundung Tetanusserum verabfolgt. Am 26. 6. nach mehrfachen Verlegungen Einlieferung ins Kriegslazarett mit deutlichen Zeichen beginnenden Tetanus. Daraufhin 20 ccm Tetanus-Antitoxinserum intramuskulär, die gut vertragen wurden. Da der Zustand sich verschlimmerte, anderentags erneute Tetanus-injektion intravenös, die nach 6 ccm einen schweren tetanischen Krampf auslöste, der letal endete trotz aller therapeutischen Maßnahmen.

Sektionsdiagnose. Klinisch Starrkrampf (Tod bei intravenöser Injektion von Starrkrampfserum). Mehrere frische Zungenbisse. Zustand nach Durchschuß des rechten Oberschenkels, etwa eine Handbreit oberhalb des Kniegelenkes, ohne Beteiligung des Knochens. Schlaffheit der Herzmuskulatur und Erweiterung der Herzhöhle. Blutüberfüllung der Lungen, der Milz und der Nieren. Stauungshirnschwellungen mit Abflachung der Windungen. Starke Fäulnis der Organe.

Die ganze Vorgeschichte mit den mehrfachen therapeutischen Serumgaben läßt den hohen Verdacht aufkommen, daß der in der Krankengeschichte angenommene tetanische Krampf in Wirklichkeit ein anaphylaktischer Schock gewesen ist. Denn hier wurde beinahe wie im Experiment eine Anaphylaxie erzeugt durch intramuskuläre Serumgaben mit nachfolgender intravenöser Erfolgsdosis. Es ist anzunehmen, daß die für die Ausbildung der Anaphylaxie verantwortliche Injektion die erste Gabe darstellt, die nach der Verwundung gegeben wurde, deren Menge nicht feststeht. 16 Tage nach dieser Serumapplikation erfolgte die intravenöse Reinjektion, die trotz langsamer Verabfolgung schockauslösend wirkte und zum Tode führte. Wenn bei der Obduktion in Sektionsprotokoll und Diagnose nicht die typischen Veränderungen eines anaphylaktischen Schocks (s. oben) festgelegt werden konnten, so mag das vielleicht in der fortgeschrittenen Fäulnis seinen Grund mit haben. Auch ist zu bedenken, daß der „Krampfanfall“ offenbar *sofort* tödlich endete, so daß keine Zeit zur Ausbildung schwerer Organschäden blieb. Eine histologische Untersuchung der Organe liegt leider nicht vor. Nach dieser Vorgeschichte ist es aber das Nächstliegende, einen anaphylaktischen Schocktod nach

intravenöser Gabe von Tetanusserum nach vorausgegangenem mehrfachen intramuskulären sensibilisierenden Serumgaben anzunehmen.

Warum hier zwar durch die intravenöse Reinjektion ein nicht zu bezweifelnder allgemeiner anaphylaktischer Schock aufgetreten ist, aber nicht ein *Arthus*-Phänomen an der Stelle der tags zuvor gesetzten intramuskulären Einspritzung, ist schwer zu verstehen. Mir ist am wahrscheinlichsten, daß diese lokale Reaktion bei der Sektion nicht beachtet und nicht seziert wurde, weil die Tatsache der *intramuskulären* Injektion, wie es ja leider nur zu oft mit anamnестischen Daten geht, vor und während der Leichenöffnung dem Obduzenten nicht bekannt war. Jedenfalls liegt auch hier ein *anaphylaktischer Schock bei erworbener Serumallergie* vor. Das gleiche dürfen wir annehmen bei dem

Fall 3, der von Prof. *Wätjen* seziert und ebenfalls in der erwähnten Arbeit von *Eickhoff* verwandt wurde; ich lasse dessen Ausführungen folgen:

Herbert K., 23 Jahre. Aus den Angaben des Obduzenten Prof. *Wätjen* läßt sich entnehmen, daß K. am 18. 11. 39 mit großer Schulterwunde rechts, die vernäht und schmierig-eitrig belegt war, ins Feldlazarett aufgenommen wurde. Nach Versorgung der Wunde am 24. 11. erneute Wundkontrolle (also 6 Tage später) im Chloräthylrausch wegen beginnendem Tetanus. Um 9 Uhr 15 Min. intravenöse Injektion von Tetanusserum, etwa 10 ccm. Plötzlich schwere Atemnot, Cyanose, Erbrechen und Pulslosigkeit. Nach vorübergehender geringer Erholung um 12 Uhr 15 Min. Exitus.

Sektionsdiagnose. Breit offene und schmierig belegte Weichteilwunde mit Zertrümmerung des rechten Schulterblattes. Beginnender Tetanus nach klinischer Angabe und plötzlicher Tod nach intravenöser Tetanusseruminjektion. Septischer Milztumor. Keine wachsartige Muskeldegeneration. Etwas schlaffes Herz. Kleine, subendokardiale Blutungen im linken Ventrikel. Kleine, infarktartige Lungenblutungen an der Vorderseite des linken Lungenunterlappens. Kontraktion der Harnblase. Blähung des Dünndarms. Keine Atheromatose der Aorta.

Auch hier weisen die Symptome nach der intravenösen Injektion darauf hin, daß es sich um einen anaphylaktischen Schock handelt. Zwar wird von vorhergehenden Tetanusseruminjektionen nichts ausdrücklich erwähnt, jedoch ist anzunehmen, daß bei erster chirurgischer Versorgung, wie es ja die Regel ist, vor Aufnahme ins Feldlazarett auch gleichzeitig Tetanusserum gegeben worden ist. Die klinischen Symptome nach Auftreten der intravenösen Injektion sind jedenfalls für einen anaphylaktischen Schock typisch. Somit haben wir auch hier das gleiche Vorkommnis einer Anaphylaxie auf Grund vorhergehender sensibilisierender Serumgaben. Durch die intravenöse Injektion kam es zur Auslösung des anaphylaktischen Schocks, der nach 3 Stunden mit Tod endete.

Fall 4. S. H., 35 Jahre, wird 12. 5. 42 im Flugzeug angeschossen; handteller-große, zerfetzte Wunde des linken Oberschenkels und weite Wunde nahe Kniegelenk. Wundversorgung im Heereslazarett bald danach. Sofort Wundausschneidung und Säuberung. 29. 5. Kieferklemme, die bis 31. 5. andauert. Daher 31. 5. 15000 E. TAT. (nicht angegeben wie verabreicht) und I. 6. 18000 E. intralumbal und im Anschluß daran 15000 E. intravenös. Etwa $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Einspritzung

plötzlich Auftreten von hochgradiger Atemnot und Cyanose, Schaum vor dem Mund, innerhalb 1 Min. erfolgt der Tod.

Sektionsdiagnose (im Auszug): Wundkrater in den Weichteilen des linken Oberschenkels mit umschriebener Eiterung. Milzschwellung. Tetanusinfektion. Hirnschwellung mit kleinen, subependymalen Blutungen. Herzerweiterung. Feinere Blutungen in Magen-, Duodenal- und Nierenbeckenschleimhaut. Blutfülle und trübe Schwellung in Leber und Nieren. Thrombose der Vena tib. post.; nicht ganz frische Lungeninfarkte. Terminale *Lungenblähung*.

Die *mikroskopische* Untersuchung erstreckt sich sehr ausführlich auf das Gehirn, die Lungeninfarkte, die Weichteilwunden und Folgen der Tetanus- und sekundären Kokkeninfektion. Sie ergibt als für unsere Fragestellung wichtig, weit verbreitet im Gehirn Ödem der *Virchow-Robinschen* Räume, Anfüllung derselben mit eiweißreicher Substanz und Erythrocyten; auch kleine Blutungen in umgebender Hirnsubstanz. Wand der kleinen Gefäße und Capillaren aufgequollen mit kleineren und größeren Verquellungen aller Wandschichten. Endothelkerne der Capillaren gequollen. Stase der meisten Gefäße. In der Leber Stase der Venen, Läppchen-capillaren blutreich. *Kupffer-Zellen* angeschwollen, Parenchymzellen trüb geschwollen.

Der akute Tod wird vom Obduzenten auf die akute, mit Hirnschwellung einhergehende Gefäßwandschädigung und Kreislaufstörung zurückgeführt und deren Ursache mit Recht als Folge der intravenösen Serumgabe angesehen. Wir fügen hinzu, daß das dramatische, tödliche Ereignis unmittelbar nach intravenöser Injektion von Serum um so mehr als anaphylaktischer Schock anzusprechen ist, als doch mit Sicherheit anzunehmen ist, daß bei der ersten Wundversorgung im Heereslazarett die übliche Tetanusprophylaxe angewandt wurde, also 18 Tage vor der intravenösen Reinjektion. Dafür spricht auch das deutlich vorhandene Lungenemphysem. Diese Beobachtung lehrt, daß auch das Gehirn im Schockanfall schwere Schäden der Gefäßwände erleiden und es zu schweren Zirkulationsstörungen mit punktförmigen Blutungen kommen kann. Daß andere Organbefunde der Anaphylaxie — außer Lungenblähung — vermißt wurden, erklärt sich wohl durch die kurze Lebensdauer ($\frac{1}{4}$ Stunde).

2. Gasbrand (2 Fälle, Nr. 5—6).

Fall 5 (Tabelle 2) ist von Prof. *Schultz* seziert und von meinem Mitarbeiter *Eickhoff* veröffentlicht, der mir die mikroskopischen Präparate zur Verfügung gestellt hat. Es handelt sich um eine primäre (nicht durch vorhergehende Seruminjektion erworbene) Serumüberempfindlichkeit, ausgelöst durch einmalige intravenöse Gasbrandserumeinspritzung (2 Tage vorher waren 3000 E. TAT. intraglutäal gegeben), mit Schocktod knapp 30 Min. nach Einspritzung.

39jähriger Kraftfahrer, von Zivilberuf Kaufmann des Textilgewerbes. Aus der Vorgeschichte keinerlei Angaben über eine Anlage zur allergischen Reaktion. Über Kinderkrankheiten wird nichts gesagt, ebenso nicht über frühere Seruminjektionen. Früher manchmal Nierenbeschwerden. Im August 1940 Gonorrhöe. Am 7. 11. 40 2 Uhr im Alkoholrausch Unfall, Haut-Fascien-Muskelwunde am linken Oberschenkel. Angeblich häufiges Schlagen mit den Händen auf die Wunde. Operative Wundversorgung äußerer Umstände halber erst am 7. 11. 40 11 Uhr. Anschließend an

die Wundversorgung im Ortslazarett 3000 E. TAT. intraglutäal. Am 9. 11. 40 10 Uhr 15 Min. (2 Tage später) Verbandwechsel. 10 Uhr 45 Min. 15 cem Gasbrandserum intravenös. Etwa 15 Min. später plötzlicher Schockzustand, Erbrechen, hochgradige Dyspnöe. Trotz künstlicher Atmung, Calc. Sandoz, Cardiazol, Sympatol, Lobelin, Exitus 11 Uhr 12 Min.

Sektion (Prof. Schultz) am selben Tage (5½ Stunden später).

Auszug aus dem Obduktionsprotokoll. Gesichtshaut gedunsen, besonders in der Umgebung der Augen und an den Lippen. Leichte ödematöse Schwellung an beiden Händen und den Unterarmen. Haut sehr blaß, etwas gelblich. Spärliche Totenflecke. Am linken Oberschenkel durch Naht teilweise verschlossene, mehrfach drainierte Wunde, die in die Tiefe der Muskulatur geht, mit Blutungen in der Tiefe und schmierig-eitrigem Sekret unter den Fascien. Brustsektion: Lungenblähung, teilweise Bedeckung des Herzbeutels, keine Flüssigkeitsvermehrung in den Pleurahöhlen, Mundhöhlen-Rachenschleimbaut blaß, Lymphapparate von mittlerer Größe. Schleimhaut an Zungengrund, Gaumenbögen, weichem Gaumen, Zäpfchen, ferner des mittleren und unteren Rachens und der aryepiglottischen Falten deutlich geschwollen, ödematös. Kehlkopfschleimhaut blaß, von schleimigem Sekret belegt. Stimmbänder ödematös, rechts mehr als links. Trachealschleimhaut in den unteren Partien leicht gerötet, mit schaumig-schleimigem Sekret belegt; Schilddrüse nicht vergrößert, im Thymusfettkörper kein deutliches Parenchym. Herz leichenfaustgroß, rechte Herzkammer etwas erweitert, linke gut kontrahiert. Muskulatur graurot, ohne erkennbare Besonderheiten. In Herzhöhlen und Pulmonalis flüssiges Blut. Im Ramus descendens der linken Coronaria ein flaches Intimabeet. Aorta o. B. Lungen erheblich gebläht, besonders in den vorderen Abschnitten, Farbe auffallend blaß, auch auf der Schnittfläche. Geringer Blutgehalt. Bronchien mit glasig-schleimigem Sekret angefüllt. Bronchiale Lymphknoten etwas geschwollen, auffallend blutreich. Bauchsektion: Milz wenig vergrößert, Kapsel zart, etwas gespannt. Auf der Schnittfläche Follikel deutlich. Pulpa außerordentlich blutreich, nicht abstreifbar. Leber geschwollen, pralle Konsistenz, Läppchenzeichnung deutlich, regelrecht. Blutgehalt reichlich, Farbe dunkelbraunrot. Nebennieren etwas klein, Rinde schmal, leuchtend gelb. Nieren etwas kleiner als gewöhnlich. An der Oberfläche narbige Einziehungen. Auf dem Schnitt Rinde nicht deutlich gezeichnet. Rinde und Markkegel dunkelgraurote Farbe. Sehr reichlicher Blutgehalt.

Kopfsektion: Dura etwas gespannt, trockener Glanz. Reichlich Flüssigkeit in der hinteren Schädelgrube. Ödematöse Schwellung der weichen Hirnhäute. Hirn o. B., spärliche Blutpunkte.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Fall von Schocktod nach intravenöser Infektion von Gasbrandserum. Erhebliche Blähung und Anämie der Lungen, Dilatation der rechten Herzkammer, Hyperämie der Bauchorgane, Ödem der Haut im Gesicht und an den oberen Extremitäten, Schleimhautödem in der Mundhöhle, im Rachen und Kehlkopf, Ödem der weichen Hirnhäute. Strahlenförmige Rißwunde mit Ablederung der Haut, Zerreißen der Fascien und der oberflächlichen Muskulatur am linken Oberschenkel. Status nach Ausschneidung der Wundränder und Anlegung von Situationsnähten sowie Einlegen mehrerer Gummidrainen unter die Fascia lata; geringfügige Vereiterung der Wunde. Zahlreiche flache Narben an beiden Nieren.

Aus dem mikroskopischen Befund seien für unsere Betrachtung hervorgehoben die eindrucksvollen Veränderungen der Leber, der Lunge. Erstere zeigen (30 Min. Lebensdauer!) das aus der experimentellen Pathologie der Anaphylaxie bei Meerschweinchen und Kaninchen bekannte Bild der hydropischen, wabenzelligen Aufquellung der Leberzellen (Abb. 2

und 3), Anämie der Capillaren und keine Anzeichen der serösen Hepatitis, ebensowenig Nekrosen. Die Lunge läßt den ebenfalls bekannten Zustand

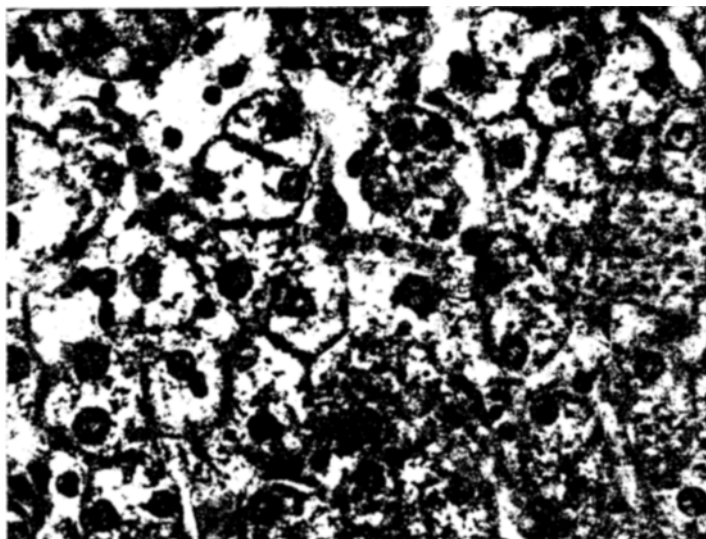


Abb. 2. Bild der menschlichen Leber nach 5 Min. Schockdauer (s. Fall 5): Hydropische Aufquellung der Zellreihen, „Wabenzellstruktur“. (Abb. 2—4 sind der Arbeit *Eickhoff* entnommen.)

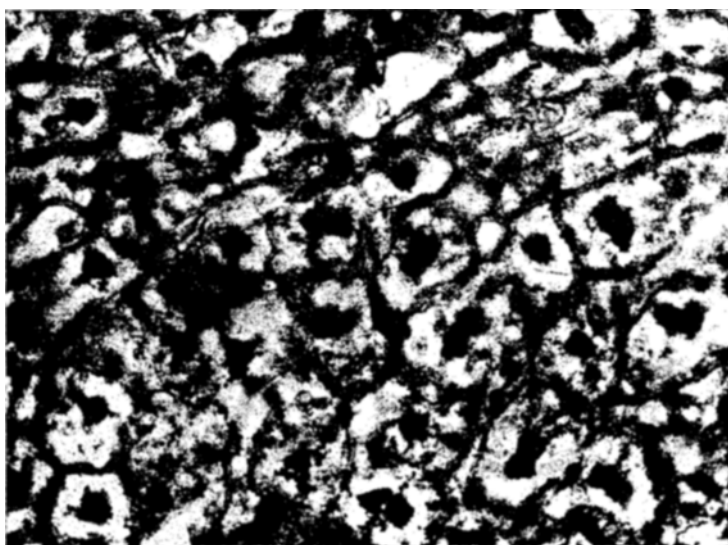


Abb. 3. Bild der Meerschweinchenleber nach akutem Schocktod.

der Bronchialspasmen (zusammengeschnurrte, in Falten gelegte Schleimhaut) und eine hochgradige Lungenblähung (s. Abb. 4) mit Einrissen von

Alveolarwänden erkennen; hyaline Capillarthromben in Lunge und in anderen Gefäßen: *Typischer Befund des anaphylaktischen Schocktodes.*

Über die Notwendigkeit, diesen Schocktod als Ausdruck der primären Serumüberempfindlichkeit aufzufassen, wird nach Schilderung des 2. Falles zu 2 und des Serumschocks nach Diphtherieserumeinspritzung (3) zusammenfassend abgehandelt.

Fall 6 (Tabelle 2) ist von *Nordmann* in seiner gemeinsam mit *Bieling* verfaßten Arbeit über den Gasbrand dargestellt, dem ich folgendes entnehme.

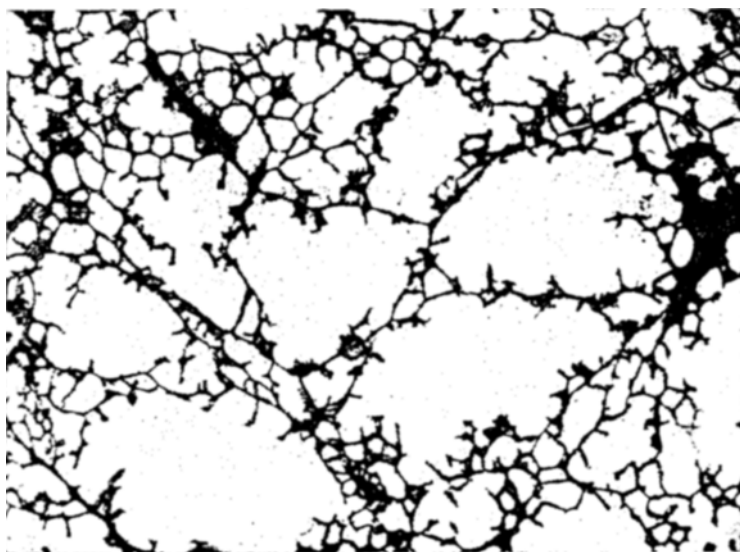


Abb. 4. Anaphylaktisches Lungenemphysem beim Menschen. Schocktod nach 5 Min.

Der Verwundete, ein 26-jähriger Unteroffizier, hatte schwere Weichteilschüsse im Rücken und Gesäß und eine Verletzung des knöchernen Beckens durch Granatsplitter. Der Urogenitalapparat und der Mastdarm waren nicht beteiligt. Der Zustand des Verletzten war schlecht. Er wurde wenige Stunden später in einem Feldlazarett versorgt und dabei ein Granatsplitter unter der Haut der rechten Leisten-gegend entfernt. Etwa 6 Stunden nach der Verletzung und im Anschluß an die Wundversorgung bekam der Verwundete ohne Narkose und ohne Vehikel 40 ccm Gasbrandserum intravenös. Die Injektion wurde langsam und unter Pulskontrolle durchgeführt. Von einer Narkose hatte man Abstand genommen, weil die Wunden in Lokalanästhesie versorgbar waren. Im Anschluß an diese Injektion kollabierte der Kranke, der zwar schockiert gewesen war, aber doch gerade noch nach einer Flasche Bier verlangt hatte. Dieser Kollaps wurde mit allen erdenklichen Mitteln bekämpft, führte jedoch nach 27 Stunden zum Tod.

Die Sektion zeigte neben den schweren Verletzungen keine augenfällige Todesursache, insbesondere keinen Anhaltspunkt für eine Blutvergiftung.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte eine große Zahl miliärer, akuter Nekrosen der Leber, wie sie bei schweren Intoxikationen (Eklampsie) beobachtet werden.

Der klinische Verlauf und der anatomische Befund weisen in erster Linie auf eine Serumschädigung hin. Eine solche Beobachtung am Menschen ist uns aus der

Literatur bislang nicht bekannt, und wir sind bei der Diagnose des Falles auf einen Vergleich angewiesen mit ähnlichen anatomischen Bildern. Dabei wurde oben schon auf die Eklampsie hingewiesen, bei der sich der Vergleich mit einer Serumwirkung am besten durchführen ließe. Beide Krankheiten würden auf der Resorption artfremder Eiweiße beruhen, während des Lebens schwere Gefäßkrisen hervorrufen und im Zusammenhang damit Nekrosen der Leber. Dabei ist es gleichgültig wie man sich im einzelnen den Mechanismus der Lebernekrosen vorstellt.

Es ist in diesem Falle eine toxische Wirkung bei einer schweren Allgemeininfektion nicht völlig auszuschließen. Sie ist aber in Anbetracht der kurzen Zeit von 27 Stunden und des übrigen Sektionsbefundes nicht sehr wahrscheinlich. Daß ein unerkannter Gasbrand hierbei eine Rolle spielt, ist an Hand der anatomischen Befunde ebenfalls kaum anzunehmen. Im übrigen haben wir Lebernekrosen nur bei experimenteller Infektion des Meerschweinchens mit Gasbrandbacillen gesehen.

Für unsere Betrachtung sei aus dem Sektionsprotokoll noch hervorgehoben, daß Ekchymosen des Endokards und kleine Blutungen im Lungengewebe gefunden wurden, aber keine Lungenblähung und keine Gehirnveränderungen beschrieben sind. Unter Berücksichtigung des ganzen Verlaufes und autoptischen Befundes wird man der Auffassung Nordmanns zustimmen müssen, daß es sich um einen *Serumschock, um eine primäre Serumüberempfindlichkeit gegenüber intravenöser Einverleibung von Gasbrandserum handelt*; über den Zusammenhang der Lebernekrosen mit der Anaphylaxie wird weiter unten (s. Zusammenfassung der Serumzwischenfälle auf S. 101) abzuhandeln sein.

3. Diphtherie.

Von den 2 Zwischenfällen bei Di.-S.I. ist der zweite (s. Tabelle 2) Nr. 8 als sekundärer Kokkeninfekt schon im Abschnitt III auf S. 91 behandelt worden, so daß hier die Besprechung des

Falles 7 übrig bleibt.

T. W., 20 Jahre, erhält am 21. I. 42 eine Diphtherieschutzimpfung, wobei 1000 ATE. intramuskulär eingespritzt werden. Eine Viertelstunde nach erfolgter Impfung kommt es zu einem Schockzustand; der Geimpfte wurde blau und verschied nach wenigen Minuten. Von früheren Krankheiten und früheren Serumimpfungen ist nichts erwähnt.

Sektionsdiagnose. Schwere akute Stauung des gesamten Kreislaufes bei hochgradiger Cyanose sämtlicher innerer Organe und der Extremitäten. Ödem (vorwiegend rechtsseitiges?) des Gehirns und der Leber. Thymus persistens, Hypertrophie der Tonsillen.

Mikroskopischer Befund. Lungen: Akutes, vesiculäres und interstitielles Emphysem, Blutungen, geringes Ödem. Leber: Starke Stauung, starkes Ödem, Dissoziation der Leberläppchen, trübe Schwellung der Epithelien. Gehirn: Geringes Ödem, vereinzelt kleine Kugelblutungen. Herz: Trübe Schwellung und Verquellung der Herzmuskelfasern, geringe streifige Blutungen im Interstitium.

Der Begutachter kommt zu dem Schluß, daß eine Serumschockwirkung vorliegt, wofür besonders der Lungenbefund von akuter starker Lungenblähung spricht und das eindrucksvolle, dramatische Ereignis im Anschluß an die Einspritzung von Di.-A.T. selbst. Da nichts bekannt ist von einer vorausgehenden Serumimpfung, ist ebenfalls eine *primäre*

Serumüberempfindlichkeit anzunehmen. Dazu muß noch angenommen werden, daß die „intramuskuläre“ Einspritzung (nähere Angaben fehlen) entweder zu einer Einbringung des Serums direkt durch die Einstichnadel in eine Vene geführt hat, oder doch, daß in eine angestochene Vene das Infiltrat des Muskels schnell hineingelangt und so direkt in den Kreislauf gekommen ist; denn nach allem, was wir aus der Allergieforschung wissen, ist zur Auslösung eines allgemein tödlichen Schockes das *direkte* Hineingelangen des Antigens in die Zirkulation Voraussetzung.

4. Scharlach.

Hier ist die einzige Feststellung eines tödlichen Impfschadens nach Scharlach-S.I. der Vollständigkeit halber einzuordnen; da es sich um eine durch sekundäre Kokkeninfektion verursachte Brustwandphlegmone handelt, ist schon darüber in Abschnitt III berichtet.

Zusammenfassung der Beobachtungen von Zwischenfällen nach Serum-Schutzimpfung und ihre theoretisch-wissenschaftliche und praktisch-ärztliche Beurteilung.

Tabelle 3. Befunde bei menschlicher Serumanaphylaxie.

Serum	Fall Nr.	Dauer der Vorbehandlungsperiode in Tagen	Menge der vorbehandelnden Injektion	Menge der intravenösen Reinjektion	Lebensdauer nach Reinjektion	Organbefunde, Schockorgan
Tetanus	1	12	3000 E.	50 ccm	10 Std.	<i>Lunge:</i> Emphysem, allgemeine Bindegewebsquellung <i>Leber:</i> Seröse Hepatitis
„	2	16	3000 E.	6 ccm	sofort tot	Hirnschwellung (Ödem) Herzerweiterung
„	3	6	3000 E.	10 ccm	3 Std.	Lungenblutungen, Herzblutungen (subendokardial)
„	4	19	3000 E.	15000 E.	1/4 Std.	Lungenemphysem, Hirnschwellung (Ödem)
Gasbrand	5	Primäre Überempfindlichkeit		15 ccm	27 Min.	<i>Lunge:</i> Emphysem <i>Leber:</i> Wabige Entartung
„	6	Primäre Überempfindlichkeit		40 ccm	27 Std.	<i>Lunge und Herz:</i> Blutungen <i>Leber:</i> Nekrosen
Diphtherie	7	Primäre Überempfindlichkeit		1000 E.	1/4 Std.	<i>Lunge:</i> Emphysem <i>Hirn:</i> Ödem

Gehen wir dazu über, aus den vorliegenden, mehr oder weniger gut durchuntersuchten Beobachtungen alles herauszulesen, was sich an wissenschaftlicher Erkenntnis ergibt, so zeigt sich, daß es sich um ein wichtiges und relativ großes Beobachtungsmaterial handelt, das sich auszuwerten lohnt; denn im internationalen Schrifttum sind nur wenige

und meist einzelne Fälle beschrieben, deren Ergebnisse wir zum Vergleich heranziehen werden. So gelangen wir zu einer Übersicht über das klinisch-ärztliche wie theoretisch-wissenschaftliche Gebiet des Serumschocks, das bisher vorwiegend aus dem Tierexperiment bekannt war, da naturgemäß eine breitere Beobachtungsgrundlage der humanen Pathologie fehlte. Es ergibt sich so eine Gelegenheit, die tierexperimentellen Befunde und Erkenntnisse (s. meine Darstellung in „Lehrbuch der Allergie von *Hansen*) mit den menschlichen Verhältnissen zu vergleichen.

1. Als erste gesicherte — für Theorie und Praxis gleich wichtige — Feststellung ist die zu machen, daß der Mensch, was ja schon bekannt war oder doch vermutet wurde, *viel empfindlicher* gegenüber jeder Serumallergie ist als jedes Versuchstier. Ja wir lernen, daß wir beim Menschen, der mit artfremdem Serum in Kontakt kommt, *nicht nur mit der erworbenen Anaphylaxie* (Allergie), entstanden im Laufe mehrerer Wochen nach vorausgegangenem erstmaligem parenteralem, sensibilisierendem Kontakt mit dem Serum und ausgelöst durch *wiederholte* Injektion (= parenteraler Kontakt) rechnen müssen, sondern auch mit einer primär vorhandenen, natürlichen Allergie gegen Pferdeserum. Das war zwar schon Bestand der wissenschaftlichen Erkenntnis, doch war verständlicherweise nicht genügend Gelegenheit vorhanden, deren große praktische Bedeutung für das Auftreten des anaphylaktischen Schocks im rechten Lichte zu sehen.

Wir stellen fest, daß bei unseren eigenen 7 Beobachtungen und bei den im Schrifttum niedergelegten mehr tödliche Zwischenfälle nach intravenöser Seruminjektion bei *primärer, natürlich vorhandener* Serumüberempfindlichkeit (Idiosynkrasie) aufgetreten sind, als nach vorausgehender sensibilisierender Erstinjektion mit ihr nachfolgender *erworbener* Serumüberempfindlichkeit. So ist bei den eigenen Fällen mindestens 3mal (Fall 5, 6, 7), vielleicht (weil nicht sicher feststeht, ob in allen 4 Todesfällen nach Tetanusschutzimpfung die erste prophylaktische Injektion wirklich gegeben wurde) noch ein 4. oder 5. Mal primäre, natürlich vorhandene Allergie anzunehmen; ebenso liegen die Dinge bei den veröffentlichten Fällen von *Waldbott, Rutner, Wiley, Summer, Tuft, Gillette*. Demgegenüber sind mit völliger Sicherheit nur einmal (Fall 1), mit Wahrscheinlichkeit aber auch unsere Fälle 2 und 3 als Serumschock nach *Zweitinjektion* anzuerkennen, ebenfalls in Übereinstimmung mit den wenigen Angaben des Weltschrifttums, soweit es zur Zeit zugänglich ist (*Asam* 1912; *Dreyfuss* 1912; *Boughton* 1919; *Pehu* 1921; *Dean* 1922; *Ziskind* 1938).

2. In diesen — dem klassischen Anaphylaxieexperiment — entsprechenden tödlichen Schockereignissen nach zweiter (in der Ausdrucksweise der Allergieforschung intravenösen *Erfolgsinjektion* genannter) Einspritzung nach Wochen vorausgehender (vorbereitender, sensibilisierender) Erstinjektion liegt die Zeitspanne zwischen beiden Impfungen

zwischen 1 und 5 Wochen; im Schrifttum sind aber auch Intervalle bis zu 12 Jahren und mehr bekannt — nur weiß man bei so langem Intervall natürlich nie, ob wirklich eine erworbene Anaphylaxie und nicht eine primär natürlich vorhandene gegeben ist, um so weniger als nach den eigenen und fremden Feststellungen *das Bild*, klinisch und anatomisch (s. später) und der Verlauf des einmal aufgetretenen Serumschocks *nicht davon abhängt* (s. Tabelle 1), *ob primäre oder erworbene Allergie vorliegt*.

3. Für die *Problematik der primären Serumüberempfindlichkeit* (siehe Schmidt und Hansen in Lehrbuch der Allergie), der natürlichen, vorhandenen Allergie, haben unsere Untersuchungen keine Möglichkeit der Aufhellung ergeben. Aus dem Schrifttum (s. Hanhart) geht hervor, daß primärer Serumschock sich vielfach bei Angehörigen von Allergikerfamilien findet, daß in der individuellen Vorgeschichte öfter Asthma, „Pferdeasthma“ festgestellt wurde, Befunde, die einmal auf eine familiär-konstitutionelle Anlage (Allergikerfamilie) hinweisen. Andererseits aber lassen die Beobachtungen von „Pferdeasthma“ in der Anamnese damit rechnen, daß die primäre Allergie in Wirklichkeit „still“ erworben, d. h. im Laufe des individuellen Lebens durch Resorption von irgendwelchen Pferdeeiweißderivaten, wie Pferdeschuppen — es handelt sich ja praktisch nur um *Pferdeserumanaphylaxie* — durch die Schleimhäute des Respirations- und Magen-Darmtraktes oder die Haut zustande gekommen ist. Eine Feststellung einer irgendwie vorhandenen Allergie gegen Pferdeserum ist nur beschränkt aus der Anamnese möglich, muß aber doch versucht werden (objektiver Nachweis s. bei Hansen).

4. Soweit es zu übersehen ist, handelt es sich bei den eigenen und den im Schrifttum berichteten tödlichen Serumzwischenfällen um solche nach Verwendung von *Pferdeserum*. Dabei scheint es ganz belanglos für den unerwünschten Effekt zu sein, welche Schutzstoffe das Pferdeserum enthält. Weder läßt sich sagen, daß etwa Antitetanusserum häufiger zu anaphylaktischem Schock führt als andere Antisera, noch, daß Verlauf und anatomisches Bild irgendwie von der Art des Schutzstoffes, dessen Träger das Serum ist, beeinflußt wird. Wenn man das etwa doch aus der Tabelle 3 herauslesen möchte, so belehren einen die Feststellungen der Friedenspathologie eines anderen; denn da überwiegen die Todesfälle bei Di.-S.I., weil diese im Frieden häufiger sind als die anderen, im Kriege häufig verwandten Serumeinspritzungen (Tetanus, Gasbrand).

Das Wesentliche ist, wie ja von vornherein anzunehmen war, die artfremde Eiweißnatur des Serums und nicht der jeweilige Schutzstoff.

5. Die gleiche Antwort muß auf die sich stellende Frage gegeben werden, ob etwa die Natur des Schutzstoffes im Serum von Einfluß sei auf die Ausprägung der Einzelform des klinischen Bildes, des Beginns und Verlaufes, der Lebensdauer, sowie auf die Ausgestaltung des pathologisch-anatomischen Einzelbildes. *Das anatomische Bild hängt nicht ab*

von der Art des Schutzstoffes; es ist zwar sehr vielgestaltig, doch ist die Einzelgestalt nicht von der jeweils vorliegenden Krankheit, noch von der Art des Schutzstoffes bestimmt.

Welcher Art ist das pathologisch-anatomische Substrat des Serumschocks beim Menschen? Darüber gestatten diese Untersuchungen mit den bisher literarisch bekanntgewordenen ein besseres Urteil, als es bisher aus der vorwiegend studierten experimentellen Pathologie möglich war. Diese hat gelehrt, daß bei den einzelnen Tierarten besondere *Schockorgane* anzunehmen seien, derart, daß beim Fleischfresser (Hund) die Leber, bei den Pflanzenfressern (Kaninchen, Meerschweinchen) die Lunge dasjenige Organ sei, in dem der Zusammenprall des Antikörpers und des Antigens hauptsächlich stattfindet und dementsprechend das jeweilige Organ beim Schock am meisten oder allein geschädigt werde. Wie die Dinge beim Menschen liegen, war schwer zu ersehen aus den wenigen autopsischen Unterlagen. Wir können heute eine einigermaßen befriedigende Antwort darauf geben.

Zunächst ist festzustellen, daß zahlenmäßig die Lunge als Schockorgan beim Menschen voransteht. Bei fast allen Schockobduktionen wird das *Lungenemphysem* makroskopisch schon feststellbar, häufiger noch mikroskopisch hervorgehoben: selten so auffallend wie bei Kaninchen und Meerschweinchen, oft aber doch stark ins Auge fallend; mikroskopisch ist dabei meist der *Bronchialkrampf* an dem maximal zusammengezogenen Bronchus, dessen Schleimhaut in Falten liegt, zu erkennen. In den Lungencapillaren finden sich häufig hyaline Thromben (s. Fall 5), aus der experimentellen Pathologie schon bekannt. Manchmal aber vermißt man die Feststellung der Lungenveränderungen; das mag darauf zurückzuführen sein, daß naturgemäß nicht jeder Obduzent mit der Materie vertraut genug ist und nicht darauf achtet; wenn aber *Siegmund* von seiner oben (S. 93) wiedergegebenen genannten Untersuchung sagt, es sei „ein deutliches, aber keineswegs maximales Emphysem“ vorhanden, so ergibt sich daraus, daß die Lunge beim Menschen nicht in jedem Falle das Schockorgan sein kann, da der Grad des Emphysems sehr stark wechselt. Damit steht im Einklang, daß beim Zurücktreten des Lungenbefundes andere Organe hervorstechende Gewebsschäden aufweisen, an erster Stelle die *Leber*. Allerdings muß vorangestellt werden, daß die *Leberbilder nach Schocktod sehr wechseln*; zumal der Blutgehalt wird ganz verschieden festgestellt: neben massiver Hyperämie der Läppchen-capillaren (wie in der Schockleber des Hundes) betonte Blutsperrung der Capillaren mit Blutfülle nur in Pfortaderästen: dies besonders dann, wenn *Schäden des Leberparenchyms* vorliegen. Diese treffen wir in den hier beschriebenen 7 Sektionen 3mal an, und zwar alle 3mal von ganz verschiedener Morphologie, die man aber bis zum gewissen Grad als zeitliche Phasen eines fließenden Geschehens deuten kann. Im Schrifttum sind in den wenigen vollständig durchuntersuchten Fällen nur sehr selten Leber-

schäden festgestellt und die auch von wechselnder Ausprägung. Gleichviel steht so viel fest, daß die *Leber gewiß als Schockorgan* beim Menschen mit betrachtet werden muß.

Vier verschiedene Leberbilder, drei Formen mit Leberzellveränderungen sind zu unterscheiden: 1. vakuolig-hydropische Quellung der Leberzellen, 2. „Seröse Hepatitis“, 3. Läppchennekrose, 4. Hyperämie der Capillaren ohne Leberzellschaden.

Am häufigsten sind die Befunde von eigenartigen Aufblähungszuständen der Leberzellen, die als „blasige Entartung“, „Wasservergiftung“ (*B. Fischer*) beschrieben sind. Die pflanzenwabengartig aufgetriebenen Leberzellen haben dabei ein leeres und vakuolisiertes Aussehen, wie *Dean* es treffend kennzeichnet. *Martin* und *Croizat* beschreiben in solchen Zellen eine „Chondriolyse“ der Leberzellen, *Ryang* findet Schwund der Mitochondrien und des *Golgi*-Apparates, wie *Rössles* Zusammenstellung zu entnehmen ist. Diese „geblähten und durchsichtigen“ Leberzellen, wie wir sie genannt haben, sind aus der experimentellen Allergieforschung bekannt, sie kommen bei Kaninchen und Meerschweinchen im Serumschock vor. Nach den Untersuchungen meines Mitarbeiters *Soostmeyer*, die sich auf die quantitative, chemische Glykogenanalyse des Lebergewebes in Beziehung zu den Bildern der geblähten Zellen im Schock beziehen, hängt die Aufblähung der Zellen mit vermehrtem Glykogen- (und Wasser-) Gehalt zusammen und findet sich *nur* in schnell tödlich verlaufenem Experimentalschock. *Soostmeyer* findet, daß *ganz im Anfang* des Schocks ein Anstieg des Glykogengehaltes der Leberzelle erfolgt, der dann erst die Glykogenverarmung, wie sie dann für die Schockleber bekannt ist, folgt. Das aufgeblähte Leberzellbild findet er bis herab zu einem Glykogengehalt des Lebergewebes von 2,5 g-%, wobei sich die Lebern von Kaninchen und Meerschweinchen verschieden verhalten.

Mit diesen Befunden stimmt überein, daß wir in unseren *menschlichen Fällen das Bild der hydropischen Leberzelle von pflanzenzellwabigem Aussehen nur bei solchen Fällen beobachten, die in den ersten Minuten bis zu einer Stunde dem Schocktod erlegen sind*; es sind dies 2 Fälle, einmal unsere Beobachtung Nr. 5 (s. Abbildung 2 auf S. 98), Lebensdauer 27 Min. nach der intravenösen Gasbrandserumgabe, und ein weiterer, ebenfalls sehr gut bearbeiteter Fall von *Dean*, Tod 1 Stunde nach Injektion von Tetanusserum. Bei den anderen tödlichen Verlaufsformen unserer und anderer Beobachtungen ist die in Rede stehende Leberzellveränderung nicht erwähnt. Es muß also *Siegmonds* Ausführung entgegnet werden, daß die Schockleber zwar nach längerer Dauer des Schockzustandes gewiß glykogenarm oder -leer ist; daß aber für den perakuten Schockzustand der Leber das Gegenteil gilt, und daß *in diesen akuten Fällen der vermehrte Glykogengehalt mit oder allein den eigenartigen Blähungszustand bedingt*.

Die zweite Form der Leberzellveränderungen wird von Siegmund nach 10 stündiger Dauer des Schocks als „seröse Hepatitis“ beschrieben; sie zeigt Ödem und hyaline Auflockerungen in den pericapillären Lymphräumen mit Leukocytenanreicherung in den Capillaren, die leer von Erythrocyten sind. Mir ist dies Bild aus der experimentellen Pathologie als gelegentliches Vorkommnis im Kaninchenversuch bekannt. Ob es bei Tier und Mensch gesetzmäßig der Dauer des Zustandes um 10 Stunden entspricht, kann man nicht entscheiden; wahrscheinlich spielen auch noch andere Faktoren eine Rolle.

Als dritte Form des anaphylaktischen Leberschadens sind Nekrosen des Parenchyms zu berücksichtigen. In der experimentellen Pathologie der Serumallergie, nicht so selten bei allen Versuchstieren vorkommend (eigene Versuche, Vaubel, Apitz), dabei gerade so regellos gelagert wie bei der Eklampsie, scheinen sie beim Menschen sehr selten zu sein. Die Durchsicht des Schrifttums hat mich keinen einwandfreien Fall von Nekrosen im Serumschock finden lassen (die von Dean untersuchte Veränderung der Schockleber wird mehrfach in dem amerikanischen Schrifttum fälschlich als Nekrose wiedergegeben, ist es aber nicht, wie obige Ausführungen über hydropische Quellung zeigen). Die Beobachtung von Nordmann unseres Falles 6 wäre dann die einzige. So ist die Vorsicht, mit der Nordmann seine Feststellungen von kleinen Lebernekrosen auf Anaphylaxie bezieht, berechtigt — obwohl der Tod ohne Zweifel als Serumschocktod aufzufassen ist; die Nekrosen aber dürften wohl eher — nach den Untersuchungsergebnissen von Wätjen und Grieshammer über die Häufigkeit von Lebernekrosen bei alten Eiterungen — auf die vereiterte Wunde zurückzuführen sein.

Immerhin wird man wohl — nach den Tierexperimenten — deren Parallele zur menschlichen Pathologie der Anaphylaxie, wie wir sahen, doch sehr groß ist, damit rechnen, daß auch hier einmal Lebernekrosen beobachtet werden; zeigt doch eine von Rössle beobachtete und von Kaege veröffentlichte, tödlich verlaufene Serumkrankheit (bei leichter äußerer Verletzung), daß dabei sogar *akute gelbe Leberatrophy* auftreten kann.

Außer Lunge und Leber ist noch das *Gehirn und Herz als Schockorgan* zu berücksichtigen. Zweimal (Fall 4 und 7) treten alle anderen Organe gegenüber dem Gehirnbefund zurück, der starkes Ödem mit Erweiterung der perivascularären Lymphräume und kleinste Kugelblutungen darstellt — auf eingehendere Untersuchungen kann ich nicht zurückgreifen. Das Herz ist stets als schlaff, dilatiert beschrieben. Histologische Untersuchungen, z. B. von Siegmunds Beschreibung, ergeben Ödem des adventitiellen Gewebes der Coronararterien, Verquellung auch der Gefäßwände selbst und außerdem auch *Verquellungen des synovialen Bindegewebes* verschiedener Gelenke. Fibrinoide Nekrosen und celluläre Erscheinungen wurden bei der meist kurzen Lebensdauer nicht beobachtet.

Wiederholt festgestellte Blutungen der Lunge, des subendokardialen Gewebes, der serösen Häute gehören wohl nicht zum besonderen Bild der Schockfolgen als vielmehr zum Kapitel „Erstickungsblutungen“ im Gefolge der Lungenblähung und des Herzstillstandes.

Eines „Schockgewebes“ ist noch zu gedenken, dessen Reaktion für die klinische Diagnose von größter Bedeutung geworden ist: *das blutbildende Gewebe*. Seit den Arbeiten von *Schlecht* (1912) gehört zum unentbehrlichen, diagnostischen Rüstzeug für die Feststellung der Allergie *die Eosinophilie* des Blutes. Sie wurde — wenn untersucht — auch bei unseren Beobachtungen gefunden.

6. Es muß noch der Vollständigkeit halber ausgesprochen werden, daß sich an dem Krankengut und Sektionsgut kein Einfluß des Erscheinungsbildes von der Menge der Vorbehandlung, der Dauer der Vorbehandlungsperiode, der Menge der Erfolgsinjektion (d. h. der Anaphylaxie auslösenden, für die schon wenige Kubikzentimeter genügen), noch dem Alter des Verstorbenen ergeben hat; sowie auch keine Unterschiede zu erkennen sind zwischen Schock bei *primärer*, natürlich vorhandener Überempfindlichkeit und *sekundärer*, erworbener.

Ein praktisch wichtiger Hinweis muß aber noch erfolgen: die von allen Forschern bestätigte Erfahrung, daß das *Tempo der Einspritzung* von ausschlaggebender Bedeutung ist; je langsamer das Serum in die Vene einfließt, je seltener kommen Zwischenfälle vor. Auch sei an experimentelle Untersuchungen meines Mitarbeiters *Eickhoff* erinnert, die einen gewissen Schutz durch Allgemeinnarkose während der Injektion beim Tier ergeben haben.

7. Im Experiment ist der anaphylaktische Schock nur nach *intravenöser* Einbringung des Antigens, also direkt in die Blutbahn, auszulösen, während es bei Einspritzung ins Gewebe zu den andersartigen Reaktionen der örtlichen, geweblichen Allergie kommt — wodurch zwar schwere Gewebsschäden entstehen, das direkte Einbringen in die Blutbahn und damit der allgemeine Schock aber verhindert wird. — In unseren Protokollen der menschlichen Obduktionen ist auch stets der Schock nach intravenöser Verabreichung aufgetreten, allerdings sind daneben 2mal (Nr. 1 und 5) gleichzeitig oder kurz vorher Einspritzungen ins Gewebe erfolgt, mit dem zu erwartenden Schicksal des *Arthus*-Phänomens. Nun liegen aber im Schrifttum einige Angaben über *Schocktod nach Injektionen ins Gewebe* vor, die noch kurz besprochen werden müssen.

Gurd und *McCallum* beschrieben solche Ereignisse. Einmal war nach 5 ccm Pferdeserum (Tetanus) bei frischen Wunden der Hände, subutan über dem M. pectoralis gegeben — im Abstand von 2½ Stunden danach — Erbrechen, blutiger Durchfall und nach 5 Stunden Kollaps aufgetreten, dem Erythem und nach 24 Stunden Exitus folgte. *Sektion* ergab Lungenemphysem mit Bronchialspasmen, Blutungen der serösen Häute Blutfülle im Splanchnicusgebiet.

Kein Zweifel, daß es sich um einen anaphylaktischen Schock handelt; zu dem bekannten Bild kommen hier jedoch noch Darmblutungen hinzu.

Der von *McCallum* erhobene Befund war: 2 Min. nach subcutaner Gabe von 2000 E. Diphtherie-A.T. läuft der 8 jährige Junge schreiend zum Abort; es tritt Cyanose und Atemstillstand ein. *Sektionsbefund* ergibt außer erweitertem rechtem Ventrikel nichts Besonderes, offenbar ist keine mikroskopische Analyse vorgenommen, so daß der Fall nur mit Vorsicht als Anaphylaxietod aufzufassen ist.

Die Erklärung ist nicht einfach. Am nächsten liegt es anzunehmen, daß unabsichtlich irgendwie Serum doch direkt in eine Vene gelangt ist, sei es durch direktes Anstechen und Einspritzen oder durch Einpressen aus den Geweben in eine durchstochene Vene. Wir wissen zwar, daß das Antigen auch vom Gewebe aus über den Lymphweg resorbiert wird (*Roulet*); dabei aber wird in den Lymphknoten bereits das Antigen verarbeitet und festgehalten, so daß es — wenn überhaupt — nicht mit der für allgemeinen Schock notwendigen Schnelligkeit und Konzentration ins Blut gelangt. Es liegen noch nicht genügend eingehende pathologisch-anatomische Unterlagen vor, um diese Frage eindeutig zu beantworten.

8. Zum Schluß dieses Kapitels ist — was vielleicht an dessen Anfang gehörte — daran zu erinnern, daß *nicht jeder plötzliche Todesfall nach intravenöser Einspritzung der Anaphylaxie zur Last gelegt werden darf*, wissen wir doch, daß auch nach nichtantigenen Stoffen solche tödlichen Zwischenfälle auftreten. Ohne eine genaue fachgemäße anatomische Untersuchung wird somit die Entscheidung immer offen bleiben müssen. Die hier zur Beurteilung stehenden Unterlagen dürften, wie es scheint, ausreichen, andersartige Todesursachen wie Fettembolie, toxische Wirkung, auszuschließen, da die Sektion und anschließende Untersuchung zusammen mit dem klinischen Bild die allergische Grundlage haben erkennen lassen.

Das ist wichtig festzustellen für die wissenschaftliche Auswertung und die praktisch-ärztliche Bedeutung; für W.D.B.-Fragen freilich ist es belanglos, ob ein nach ärztlichem Eingriff aufgetretener plötzlicher Tod als Anaphylaxiefolge oder aus anderen Gründen im Gefolge des Eingriffes verursacht wurde.

9. Wie man sieht, sind die hier mitgeteilten, bisher bekannten pathologisch-anatomischen Erhebungen gemacht bei solchen Serumzwischenfällen, die — nach intravenöser oder, selten, subcutaner erst- oder zweimaliger Einbringung des Serums — zu *akutem Schocktod* führten mit einer Lebensdauer des Patienten von nur wenigen Minuten bis zu einigen Stunden, während nur bei einzelnen Kranken ein *protrahierter Schock* bis zu 27 Stunden Lebensdauer auftrat. Nicht einmal trat dabei das Bild der *Serumkrankheit* in Erscheinung, weil eben infolge des mehr oder weniger plötzlichen Todes die Zeit dazu nicht ausreichte. Das erklärt, daß auch bei diesem neuen großen, pathologisch-anatomisch untersuchten humanen Beobachtungsmaterial keine Untersuchungen über die verschiedenen Manifestationen und Lokalisationen der geweblichen allergischen Erscheinungen aus dem Rahmen der Serumkrankheit vorgenommen werden konnten — so daß diese störend zu empfindende Lücke nach wie vor offen bleiben muß, und wir weiter auf die — freilich gut durchunter-

suchten — Tierexperimente angewiesen bleiben (s. meine Darstellung im Lehrbuch der Allergie).

Wenn auch pathologisch-anatomische Untersuchungen von menschlichen Serumkrankheiten fehlen, so muß hier doch kurz — wenigstens anhangsweise — darauf hingewiesen werden, daß über die immerhin beschränkte Zahl von *tödlichen* Serumschocks naturgemäß eine unendlich viel größere Zahl von — nicht tödlich verlaufenen — Serumkrankheiten beobachtet wurde; dabei handelt es sich gewiß oft nur um schnell vorübergehende Krankheitszustände, oft aber bleibt *im Gefolge einer Serumkrankheit ein Dauerschaden* zurück, wie wir aus der Klinik der Serumallergie (s. „Lehrbuch der Allergie“) wissen. Dieser Dauerschaden kann die verschiedensten Organe betreffen: Herz, Gefäße, Nieren, Gelenke sowie peripheres und zentrales Nervensystem, um nur die wichtigsten zu nennen. Über die Beteiligung des Nervensystems an diesem allergischen Geschehen im Rahmen einer Serumkrankheit, von der allgemein noch nicht sehr viel bekannt ist, gibt eine neue (1943) Darstellung von *Vogel* aus der *L. Krehl-Klinik* einen rechten Begriff, weshalb hier kurz darauf eingegangen werden soll.

Bis 1943 sind im deutschen Schrifttum *40 Fälle*, im ausländischen Schrifttum *100 Fälle von Lähmungen nach Serumtherapie* beschrieben, vorwiegend nach Tetanusprophylaxe, aber auch nach Diphtherie- und Rotlaufserum, und zwar nach *einmaliger* und *zweimaliger Verabreichung*. Im engsten zeitlichen Anschluß an den Ausbruch der Serumkrankheit entwickeln sich schlaffe Lähmungen mit neuralgischen Schmerzen, besonders Schultergürtel und Oberarme betreffend. Das Syndrom entwickelt sich nach wenigen Tagen, Restitutio stellt sich schon bald oder erst nach Wochen ein, wobei einzelne Muskeln über Monate gelähmt bleiben, mit endlich doch guter Heilungsaussicht.

Wenn naturgemäß eine histologische Untersuchung so leicht nicht zu machen sein wird, so kann man nach der Erfahrung der experimentellen Pathologie doch damit rechnen, daß es sich um eine allergisch-hyperergische Entzündung im Bereich des Nervensystems handeln muß, wobei freilich offen bleibt, ob des Rückenmarkes — des Plexus — oder der peripheren Nerven.

Es wird abzuwarten bleiben, ob nicht auch durch die kriegsbedingt notwendige Zunahme der Serumbehandlung eine Vermehrung der allergischen Gewebsschäden anderer Lokalisation auftreten wird — womit nach den Erhebungen von *Vogel* gewiß zu rechnen sein wird¹.

Hier ist daran zu erinnern, daß *Bannwarth* und *Pette*, geleitet von dem eindrucksvollen allergischen Geschehen am Nervengewebe bei Überempfindlichkeit, gestützt auf die Beobachtungen am Menschen und die Ergebnisse der experimentellen Allergieforschung überhaupt, für sehr viele entzündliche Abläufe am nervösen System als *übergeordneten einheitlichen pathogenetischen Faktor (auch bei verschiedenartigen Infektionsvorgängen, verschiedenen Infekten)* eine allergische Grundlage annehmen.

¹ *Anm. bei der 2. Korrektur:* Inzwischen ist eine Arbeit von *Hallervorden* erschienen (*Nervenarzt* 16, 417 (1943), deren Inhalt für diese Frage sehr bedeutungsvoll ist.

10. Ein kurzer Hinweis darauf ist hier noch erforderlich, daß *keine Anzeichen dafür vorliegen, daß etwa die Zwischenfälle durch irgendwie schlechtes, toxisches Serum bedingt sind*. Es sind niemals gehäufte Zwischenfälle beobachtet, die etwa auf verdorbenes oder von vornherein irgendwie ungeeignetes Serum hinweisen. Vielmehr sprechen alle Erhebungen dafür, daß die individuelle abnorme, eben die allergisch-hyperergische Reaktionsfähigkeit einzelner Menschen die Grundlage für die Zwischenfälle ist und nicht irgendwelche, dem Serum anhaftenden schädlichen Eigenschaften.

B. Abgeschwächte lebende und abgetötete Keime als Impfstoff.

Tabelle 4.

Fall Nr.	Name	Alter Jahre	Todesursache	Obduzent bzw. Begutachter	Protokoll Nr.
<i>5. Pocken.</i>					
10	M. P.	21	Encephalitis post. vaccin.	<i>Hallervorden</i>	Brüssel 1030/43
11	D. J.	41	„ „ „	<i>Palttauf</i>	Res.-Laz. Lienz 84/42
12	K. K.	35	Impfphlegmone	<i>Konschegg</i>	KP XVII 646
13	Sch. R.	18	„	<i>Groll</i>	KP XIII 1527
<i>6. Cholera.</i>					
14	H. A.	19	Erysipel, Sepsis	<i>Schmincke</i>	KP XII 1991
15	R. G.	34	Brustwandphlegmone	<i>Vossorinckel</i>	KP I 2738
<i>7. Ruhr.</i>					
16	Z. J.	35	Brustwandphlegmone	<i>Schopper</i>	SA 40
17	B. H.	42	„	<i>Klinge</i>	Straßburg 115/42

5. Pocken.

Einer eingehenden Besprechung bedürfen nur die Fälle 10 und 11 von Encephalitis post vaccinationem, während die beiden anderen, Nr. 12 und 13, als sekundäre Kokkenphlegmone von der Impfstelle ausgehend, kein wissenschaftliches Problem darstellen und schon wegen der praktisch-ärztlichen Bedeutung im Abschnitt III abgehandelt sind.

Fall 10 ist untersucht und begutachtet im Kaiser Wilhelm-Institut für Hirnforschung von Prof. *Hallervorden*, der freundlichst den genauen Befund und die Begutachtung zur Verfügung stellt.

Der 21 Jahre alte M. P. ist am 9. 3. 43 gegen Pocken geimpft. Am 9. und 16. 3. Typhusimpfung. Am 22. 3. erkrankt mit Schwindelanfällen und Temperatur von 39°. Am gleichen und folgenden Tag epileptiforme Anfälle mit Zungenbiß. 23. 3. Verlegung auf psychiatrische Abteilung. P. ist nicht ansprechbar, stöhnt, schwitzt stark und wirft sich im Bett herum. Blutiger Schaum vor dem fest zugebissenen Mund. Patellar-Fußklonus, Babinski negativ. Temperatur 39,7°, Puls 124. 24. 3. flache Atmung, Röcheln, Temperatur 40,5°, Puls 132. Da die cerebrale Affektion nach Ablauf der Inkubationszeit nach Pockenimpfung aufgetreten war, lautete die Diagnose: Verdacht auf Impfencephalitis. 25. 3. 43 Exitus.

Pathologisch-anatomische Diagnose (gekürzt): Zwei etwa zweimarkstückgroße Impfpusteln am linken Oberarm im Stadium der Verschorfung. Schwere infektiöse

Milzschwellung. Trübe Schwellung der inneren Organe. Hyperämie des Gehirns, geringfügige Infiltration der weichen Häute an der Konvexität beider Scheitellappen. Eitrige Bronchitis. Konfluierende Bronchopneumonie. Geringe Arteriosklerose. Acneartige Hauteffloreszenzen. Subendokard. Blutungen, Thymusrest (10g).

Histologischer Befund (gekürzt): In der Hirnrinde und zum Teil im Mark sind die Gefäße vielfach etwas stärker gefüllt. Überall verstreut finden sich geringfügige, aber doch deutliche lymphocytäre Infiltrate, sowohl in den weichen Häuten wie in der Hirnsubstanz. In der Rinde treten dadurch die von den Meningealgefäßen einstrahlenden Gefäße in den oberen Schichten etwas deutlicher als sonst hervor. Auch die subependymalen Gefäße zeigen solche spärlichen Infiltrate. Außerdem sind im Mark an den Gefäßen die begleitenden Gliazellen stellenweise ein wenig vermehrt, ganz vereinzelt finden sich kleine Gliaknötchen aus locker gelagerten Hortega- und Oligodendroglia-Zellen, z. B. im Mark von F1, im Kleinhirnmittelhirn und auch einzeln in Rinde und Thalamus; in der Medulla oblongata, im Mittelhirn und im Striatum sind sie nicht anzutreffen. Die Ganglienzellen der Hirnrinde und der Stammganglien sind sehr blaß, zeigen keine deutliche Nissl-Struktur, die Zell- ausläufer sind meist etwas geschwollen. Im Bereich der Fossa Sylvii, also in der Inselrinde und den anliegenden Windungen sind deutliche Lichtungen in der 3. Schicht vorhanden, aber auch sonst sind hier die Windungstäler meist etwas weniger dicht mit Ganglienzellen besetzt als die Kuppen. Öfter hat man den Eindruck einer beginnenden ischämischen Zellveränderung, die Glia in der Rinde ist nicht vermehrt. In der Kleinhirnrinde gibt es keine bemerkenswerten Ausfälle. Die Gefäße zeigen nirgends Wandveränderungen. *Diagnose*: Beginnende Impfencephalitis.

Begutachtung (Prof. Hallervorden). Die geringen lymphocytären Infiltrate sind so allgemein verteilt, daß eine Encephalitis anzunehmen ist. Die kleinen und wenig ausgesprochenen Gliaknötchen entsprechen bei weitem nicht den ausgedehnten gliösen Wucherungen entlang den Gefäßen, wie man sie sonst bei der Encephalitis post vaccinationem sieht; sie pflegen sich erst einzustellen, wenn die encephalitische Erkrankung 8—10 Tage lang gedauert hat, bei früherem Eintritt des Todes werden sie daher vermißt. Der Tod erfolgte hier 3 Tage nach Ausbruch der cerebralen Erscheinungen, so daß eine volle Ausbildung des charakteristischen Bildes nicht erwartet werden konnte. Der klinische Verlauf mit Benommenheit und epileptischen Anfällen stimmt durchaus mit dem Bilde der Impfencephalitis überein. Sicher haben die nach der Pockenimpfung vorgenommenen beiden Typhusschutzimpfungen zu der Schwere des Krankheitsverlaufes beigetragen. Die beschriebenen Zellveränderungen sind den Kreislaufstörungen bei der Erkrankung zur Last zu legen.

Fall 11 wurde von Prof. Paltanuf untersucht und beurteilt und entgegenkommenderweise ebenfalls mit allen Unterlagen zur Verfügung gestellt.

Der 41jährige D. wird 7. 6. 42 ins Lazarett gebracht, da er seit heute morgen kein Wasser lassen kann und katheterisiert werden mußte. Er fühlt sich seit etwa einer Woche abgeschlagen, hat ständig leichte Kopfschmerzen, Schwäche in den Beinen; Appetitlosigkeit, leichte Schwindelanfälle. D. ist vor 3 Wochen geimpft, starke Schwellung an Impfstelle mit nachfolgender Eiterung. Befund (gekürzt): Temperatur 39,2°, Puls 104, Nackensteifigkeit, Parese des rechten Armes. Bauch- und Cremasterreflexe fehlen. PSR und ASR sehr lebhaft, am linken Bein fehlen

alle Reflexe. Babinski, Oppenheim negativ. Lumbalpunktion: Trüber Liquor, Spinnwebengerinnsel nach 5 Min., Pandy und Nonne-Apelt positiv. Reichlich Leukocyten, keine Bakterien. Bis 10. 6. verschlechtert sich Zustand rapide. Exitus.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Encephalitis post vaccinationem ante dies XX factam. Purpura haemorrhagica lobi parietalis hemisphaeriae sinistrae cerebri. Oedema et hyperaemia cerebri et meningum. Pneumonia lobularis, pt. haemorrhagica lobi inferioris utriusque. Degeneratio parenchymatosa hepatis et renum. Escharatio cutis brachii sinistri post vaccinationem ante dies XX factam.

Der Paulsche Cornealversuch zum Nachweis des Vaccinevirus verlief negativ.

Mikroskopischer Befund. In den verschiedenen histologischen Schnitten durch das Gehirn fanden sich bei Hämatoxylin-Eosinfärbung in allen untersuchten Anteilen und in Übereinstimmung mit dem anatomischen Befund eine starke Blutfülle (Hyperämie) der Hirnsubstanz sowie der Hirnhäute. In der Rinde, in der weißen Substanz des linken Schläfenlappens und in den äußeren Anteilen der zentralen Hirnkerne der linken Seite fanden sich ausgedehnte größere und kleinere Blutungen in die Hirnsubstanz, während die zellige Infiltration dagegen stark in den Hintergrund tritt. Im Bereich der Brücke, vorzüglich um den Aquaeductus Sylvii fanden sich kleine, herdförmige, zum Teil perivaskuläre Zellanhäufungen. In Gefrierschnitten mittels der Oxydasereaktion konnten in den Zellinfiltraten oxydasepositive Zellen festgestellt werden. Es handelt sich mithin bei diesen Zellen um polynukleäre Leukocyten (gelapptkernige, weiße Blutzellen).

Nach dem Ergebnis der Leichenöffnung erfolgte der Tod des D. an einer Gehirnentzündung (Encephalitis), welche klinisch 10 Tage nach erfolgter Pockenschutzimpfung mit Erscheinen von Kopfschmerzen begann. Am 17. Tage nach der Impfung kam Patient in Lazarettbehandlung und starb 3 Tage später. Das histologische Bild der polynukleären Infiltration entspricht den mikroskopischen Veränderungen bei der Encephalitis post vaccinationem. Auch der Beginn der Erkrankung am 10. Tage nach der Impfung und ihr klinischer Verlauf entsprechen vollkommen den Erfahrungen. Der negative Ausfall des Paulschen Cornealversuches spricht nicht gegen eine postvaccinale Encephalitis. Er ist nur in dem Sinne zu deuten, daß es sich — wie es die Ansicht zahlreicher namhafter Forscher ist — bei der postvaccinalen Encephalitis nicht um eine Infektion mit dem Vaccinevirus handelt, sondern daß durch die Vaccination ein latent im Körper vorhandenes neurotropes Virus aktiviert wird und daß es auf diese Art im Anschluß an eine Vaccination zu einer Encephalitiserkrankung kommt. Der Tod des D. erfolgte demnach an einer sog. *postvaccinalen Encephalitis*.

Der genauen Beschreibung und Beurteilung dieser 2 Fälle von Impfencephalitis durch die berufenen Fachforscher kann nichts hinzugefügt werden; es fällt auf, daß einmal ein vorwiegend lymphzelliges, das andere Mal ein leukocytäres Infiltrat vorliegt.

Die unter

6. Cholera und 7. Ruhr

aufgeführten tödlichen Verläufe nach Schutzimpfung sind begründet in sekundärer Kokkeninfektion der Impfstelle und bereits im Kapitel III erfaßt.

8. Typhus.

Schon im ersten Weltkriege wurde — wie auch in der Gegenwart — den unerwünschten Folgen der Typhus-S.I. größte Aufmerksamkeit zugewandt, da gelegentlich ungewollte Krankheitserscheinungen beobachtet wurden, gegenüber der gewaltigen Zahl von Impfungen freilich ein verschwindend geringer Prozentsatz, der gegenüber den segensreichen Gesamtfolgen der T.S.I. nicht ins Gewicht fallen konnte. Wie den Ausführungen *Askanaazy* zu entnehmen ist, der in dem von *Schjerning* herausgegebenen Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg 1914 bis 1918 den Abschnitt: „Allgemeines über die Morphologie der Immunitätsreaktion“ bearbeitet hat und dort die Typhus- und Cholera-S.I. behandelt, wurde nach den Impfungen Aufflackern von alten, ruhenden Krankheitsprozessen gesehen, u. a. bei: „Malaria, Herdreaktionen von tuberkulösen Organleiden, Neuralgien, Herzneurosen“, namentlich in etwas höherem Alter. Zu den Impfschäden rechnet *Askanaazy* weiter: „Venenthromben, nach der Impfung entstanden, die mit denen bei Typhus z. B. an den unteren Extremitäten, aber auch den Arterien in Parallele stehen.“ „Viel beunruhigender“, so heißt es weiter, „hätten die kurz nach der T.S.I. beobachteten plötzlichen Todesfälle, die sog. Fälle von *Impftod*, werden können, wenn ihre Zahl in Anbetracht der Millionenimpfungen nicht auffallend gering geblieben wäre. Immerhin ist solchen Ereignissen von Anfang an das größte Interesse gewidmet worden, und sie sind meist vom pathologisch-anatomischen Standpunkt befriedigend aufgeklärt.“

Askanaazy bringt dann einige Beobachtungen von ihm selbst und von anderen Pathologen (*Gruber*, *Lubarsch*, *Benda*), bei denen im Anschluß an Impfung *plötzliches Versagen des bereits kranken Herzens* vorgelegen hat (z. B. renale Herzhypertrophie; Myocarditis luetica); er erwähnt aber auch 2 Todesfälle von *Benda*, die als direkte alleinige Folge der T.-S.I. aufzufassen seien.

Soweit die Erfahrungen aus dem ersten Weltkriege, zu denen sich die Kenntnisse aus der Friedensmedizin und -pathologie hinzugesellen, und denen wir jetzt die Unterlagen und Auswertungen von den bisherigen Beobachtungen dieses Krieges anfügen wollen.

Es lagen 28 Protokolle bei der Aufstellung der Liste vor, wie aus der Tabelle 5 zu sehen ist; nachher sind noch eingegangen 3 weitere Berichte, so daß insgesamt 31 Todesfälle in Zusammenhang mit T.S.I. gebracht worden sind (wozu zu sagen ist, daß einige weitere Fälle als so unwahrscheinlich und nur vermutungsweise mit den S.I. zusammengebracht wurden, daß sie hier nicht berücksichtigt werden konnten).

Bei der Sichtung des, wie man sieht, von allen S.I. an Zahl der Todesfälle voranstehenden Materials ergab sich zwanglos die Einteilung, die aus der Tabelle 5 (a—e) zu ersehen ist; es wird jetzt unsere Aufgabe sein, die einzelnen Gruppen und die zu ihnen gehörenden Einzelbeobachtungen für sich zu betrachten und dann zusammenfassend auszuwerten.

Tabelle 5.

Fall Nr.	Name	Alter Jahre	Todesursache	Obduzent bzw. Begutachter	Protokoll Nr.
<i>8. Typhus.</i>					
a) Kokkensepsis (10 Fälle).					
18	K. E.	38	Phlegmone der Impfstelle	Hamperl	Prag 143
19	N. F.	34	„ „ „	Plenge	KP III 2736
20	H. J.	?	„ „ „	Siegmund	KP VI 2435
21	A. W.	23	Brustwandphlegmone	Camerer	KP VII 764
22	M. R.	23	Brustwandabsceß, Typhus	Apitz	KP III 964
23	M. F. W.	29	Brustwandphlegmone, langes Intervall	Siegmund	KP VI 2511
24	W. M.	41	„Serumkrankheit“, Endokarditis, Pyelitis (Psychose)	Schuback	KP VIII 270
25	D. H.	31	Septische Endokarditis	Borst	KP VII 77
26	F. K.	50	Aufgeflackerte Streptokokkensepsis	Singer	KP VII 88
27	K. I.	19	Sepsis, Tonsillektomie	Nordmann	Kaiserslautern 23. 10. 39
b) Akuter Schocktod (5 Fälle).					
28	H. J.	20	Akuter Kreislaufkollaps	Fahr, Giese	T KP X 78
29	R. F.	38	Lungenödem	Schleusing	Heeresgruppe A, Sekt. 12/42
30	Sch. R.	?	Akuter Kollaps	Borst, Finkeldey	204 b/40
31	K. O.	23	„ „ „	Nordmann	1 A 138
32	L. R.	53	Gefäßkollaps, Typhusknötchen der Leber	Meesen	AP 67/15
c) Akutes Versagen des bereits geschädigten Herzens (6 Fälle).					
33	K. W.	21	Kombiniertes Vitium	Finkeldey	KP VII 912
34	N. A.	?	Mitralsuffizienz	Finkeldey	198a/40
35	B. Ch.	53	Coronarsklerose	Anders	BN 793
36	B. K.	41	Coronarsklerose, Thrombose, Infarkt	Leupold	KP VI 339
37	S. F.	51	Coronarsklerose, Thrombose	Goedel	P 209
38	L. H.	37	Coronarsklerose	Siegmund	AP 65/4
d) Hämorrhagische Diathese — Gefäßwandschäden (5 Fälle).					
39	A. W.	43	Darmblutungen	Böhmig	7 A 13
40	S. J.	21	Serumkrankheit, hämorrhag. Enteritis und Nephritis	Wurm	KP XII 2296
41	Sch. J.	21	Pachymeningitis hämorrhag. interna und Hirnödem	Breitfort u. Hallervorden	P. 310
42	D. F.	37	Thrombose in Hirnangiom	Benecke	1 B 628
43	O.	36	Ruptur von Hirnbasisaneurysma	Nordmann u. Rösle	20. 2. 41
e) Besondere Krankheitsfälle (2 Fälle).					
44	F. A.	42	Nephrose	Borst	KP VII 1
45	D. D.	43	Entmarkungsmyelitis	Benecke	B 12/559

Voranzustellen ist noch mit Vorteil ein kurzer Blick auf die Klinik und pathologische Anatomie der regelmäßigen Folgen des Eingriffes der T.S.I., wie sie ausführlich von *Askanazy* zusammengestellt sind, und die heute noch die gleiche Berechtigung haben. Die Impfung ist in jedem Falle ein schwerer Eingriff in das biologische Gefüge des menschlichen Organismus, erkennbar an den örtlichen und all-

gemeinen, gesetzmäßig auftretenden Reaktionen, ein Eingriff, der ja gewollt ist und der Voraussetzung für die zu erzielende Umstimmung, für die Immunität ist. Ihr lokaler Niederschlag ist bekanntlich die entzündliche Reaktion der Haut und Unterhaut der Injektionsstelle und die resorptiven Veränderungen der regionären (axillären) Lymphknoten, während die allgemeine Reaktion subjektiv in Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, selten Erbrechen besteht, objektiv in Temperaturanstieg bis 38° und mehr, Tachykardie und, freilich umstritten, Milzvergrößerung. *Lokale und allgemeine Reaktionen sind individuell so außerordentlich wechselnd, daß gegenüber den fast symptomlos verlaufenden Impffolgen solche mit allerschwersten Erscheinungen bis zu mehreren Tagen stehen, wie jeder Truppenarzt es weiß.*

Im Gegensatz zur Typhuserkrankung zeigt das Blutbild keine Lymphopenie, sondern eine mäßige Leukocytose (8000—10000) und gelegentlich, allerdings selten, eine Eosinophilie.

a) *Kokkensepsis.* Die erste Unterabteilung der Schäden nach T.S.I. umfaßt 10 Fälle, davon die ersten 5 als banale Kokkensekundärinfekte mit folgender Sepsis schon im Abschnitt III behandelt sind (Fall 18—22); von diesen verlangt aber der

Fall 22 eine gesonderte Besprechung, weil hier neben der tödlichen Kokkensepsis noch ein frischer Typhus gefunden war, der vom Gutachter als „Impftyphus“ angesprochen wurde.

Der 23jährige M. R. erkrankte am 6. 3. 41 im Anschluß an eine Wiederholungsimpfung mit entzündlicher Schwellung an der Impfstelle (linke Brustseite). Es bildete sich ein Absceß, der am 18. 3. inzidiert wurde und reichlich Eiter absonderte. 24. 3. Lazaretteneinweisung und erneute breite Spaltung. Tags darauf 40° Fieber. 1. 4. Schmerzen der linken Brustseite und pleuritische Reiben; Pleuraerguß auch röntgenologisch; am 3. 4. 41 Exitus.

Pathologisch-anatomische Diagnose (gekürzt). Typhus abdominalis: zahlreiche Geschwüre der Platten des Dünndarms neben markiger Schwellung. Schwellung mit Nekrose der mesenterialen Lymphknoten, infektiöser Milztumor. Trübe Schwellung der Leber. Durch Injektion geleerter Absceß der linken vorderen Brustwand. Nekrotisierende Pneumonie des linken Unterlappens mit Pleuraneckrose, Empyem; beginnende eitrige Perikarditis.

In der Beurteilung (Prof. *Apitz*) wird der Standpunkt vertreten, daß die Quelle des autopsisch festgestellten Typhus in dem etwa 4 Wochen vor dem Tod angelegten Impfherd zu suchen sei, da Angaben über eine sonstige Infektionsmöglichkeit fehlen und auch Typhus bei der Truppe des Verstorbenen nicht vorgekommen sei.

Wenn diese Auffassung richtig ist, wäre dies der einzige Fall von „Impftyphus“, der bisher im deutschen Heer während dieses Krieges vorgekommen wäre. Ich glaube aber, man wird in Übereinstimmung mit den Erfahrungen des ersten Weltkrieges (*Askanazy*) sehr zurückhaltend sein und vorläufig jedenfalls mit dem „Impftyphus“ als Tatsache nicht rechnen dürfen.

Fall 23 bietet insofern eine Besonderheit, als hier die Brustwandphlegmone nach einem Intervall von 3 Wochen nach der Impfung aufgetreten war, und zwar an der der Impfstelle entgegengesetzten Seite. Da jegliche anderseitige Verletzung ausgeschlossen war, nimmt der Gut-

achter (Prof. *Siegmund*) als wahrscheinlichsten Ausgangspunkt der Sepsis (ulceröse Endokarditis) die Impfstelle an.

Fälle 24—26 können zusammen besprochen werden, da es sich bei allen drei um eine nach der Impfung aufgetretene Sepsis bzw. um das *Aufflackern einer vor der Impfung nicht manifesten Endokarditis bzw. Sepsis* handelt. Selbstverständlich muß zur Anerkennung eines Zusammenhanges mit den Impffolgen verlangt werden, daß der zeitliche Abstand zwischen Auftreten der septischen bzw. endokarditischen Erscheinungen und dem Eingriff der Impfung nicht zu groß ist (einige Tage), und daß tatsächlich während und vor der Impfung keine Krankheitserscheinungen bestanden. Wenn das zusammentrifft, wird man anerkennen müssen, daß ein solcher Toxinstoß, wie ihn die Impfung darstellt, ein labiles, immunbiologisches Gleichgewicht des menschlichen Organismus, wie es nach abgeheilter Endokarditis ja besteht, umwerfen kann und so den Anlaß zum Wiederaufflackern eines zur Ruhe gekommenen allgemeinen Infektionsprozesses und lokaler Entzündungsprozesse an den Herzkappen abgeben kann, auch wenn an der Impfstelle selbst keine Infektion nachweisbar ist; denn nicht ein sekundärer Infekt liegt vor, sondern eine *Mobilisierung eines im Schwebezustand befindlichen Infektionsgeschehens durch die Toxinwelle*.

Immerhin ist für die Anerkennung eines solchen Zusammenhanges eine kritische Einstellung dringend geboten; *es geht nicht an, jedes septische Geschehen im zeitlichen Anschluß an eine S.T.I. dieser zur Last zu legen*, wie sich aus einer Würdigung des nächsten Falles ergibt.

Fall 27. Die 19jährige Hilfschwester erkrankte vor 10 Tagen an einer eitrigen Mandelentzündung; hatte vor $\frac{1}{2}$ Jahr ebenfalls Mandelentzündung. Nach Angabe des Vaters bestand anaphylaktische Konstitution. Wurde am 12. 10. 39 zum zweitenmal gegen Typhus geimpft (1,0 ccm). Von der Angina aus trat eine Sepsis auf, die zu mehrfachen operativen Eingriffen mit Unterbindung der Drosselvene führten. Blutaussaat ergab *Staphylococcus pyogenes aureus*. Erliegt der Sepsis am 21. 10.

Pathologisch-anatomische Diagnose (gekürzt). Blutvergiftung. Kraterförmiges, mißfarbenes Wundbett an Stelle der rechten Gaumenmandel. Operationswunde am Hals. Schwere eitrige Venenwandentzündung der Drosselvene rechts in 9 cm Ausdehnung. Zahlreiche Lungenabscesse. Pleuraempyem.

Soweit aus den Unterlagen ersichtlich, trat die Angina zwar am Tage der 2. Impfung oder am Tage danach auf; aber die tödliche Sepsis ist ohne Zweifel auf die eitrige Mandelentzündung zurückzuführen, deren Zusammenhang mit der 2. T.S.I. sehr unwahrscheinlich ist. Mit Recht lehnt daher der Gutachter (Prof. *Nordmann*) einen Zusammenhang ab.

b) *Akuter Schocktod.* Um die hier und in den folgenden Kapiteln c—e zu besprechenden, nicht auf Sekundärinfektion beruhenden tödlichen Zwischenfälle bei T.S.I. richtig beurteilen und deren Pathogenese würdigen zu können, muß hier nochmals vorweg auf die *Klinik der schädlichen Folgen von T.S.I.* eingegangen werden; die Unterlagen dazu sind im

Schrifttum der Vorkriegszeit und in den Erhebungen der beratenden Internisten gegeben, die mir zur Verfügung gestellt wurden.

Wie in den „Richtlinien“ des Heeressanitätsinspektors vom 17. 4. 41 festgestellt ist, sind *Gesundheitsstörungen nach T.S.I. nur in Einzelfällen* beschrieben, vorwiegend im Anschluß an die 3. Impfung. Diese wenigen Fälle treten gegenüber der ganz erdrückenden Mehrzahl von Verlaufsförmungen der Impfung ohne Gesundheitsstörung oder doch mit schnell vorübergehenden leichten Erscheinungen zwar völlig zurück, müssen aber hier einer eingehenden Betrachtung unterzogen werden. Aus dem französischen Heer liegen bis kurz vor dem Kriege Erfahrungen über 3 Millionen prophylaktischer Impfungen eines Gemisches von Typhus-Paratyphus A- und B-Vaccine mit Tetanusserum vor, die 3mal ausgeführt und nach einem Jahr wiederholt wurden (*Hornung*). Zwar liegen noch keine einwandfreien Statistiken vor, doch sind gelegentlich starke und allgemeine Reaktionen beobachtet: Schockzustände, Krämpfe nach der 2. Injektion, Nierenstörungen mit Anurie, Ödeme, Erytheme u. a. Auch soll nach mündlichen Berichten tödlicher Schock vorgekommen sein, ohne daß ich bisher die literarischen Belege finden konnte. Aus dem deutschen Heer wird von Prof. *Lydtin* auf häufige *Tachykardien* nach T.S.I. hingewiesen, die als *postvaccinatorische Myokarditiden* gedeutet werden, von Prof. *Wullenweeber* wurden in einem Fall nach 3. Impfung im Ekg erhebliche Veränderungen gefunden, die vor der Impfung nicht vorhanden waren. Von anderer Seite sind in mehreren Fällen starke *Herzbeschwerden*, zum Teil mit bedrohlichen Zuständen nach der Impfung gesehen worden, zumeist bei älteren Leuten. Auch liegen Berichte über Auftreten von *Angina pectoris* bzw. *stenokardischen Beschwerden* (in einem Bericht 6 Fälle) vor, meist bei Menschen mit einem Lebensalter über 40 Jahre.

Relativ zahlreich sind die Veröffentlichungen über *Lähmungen und Schäden des peripheren und auch des zentralen Nervensystems* aus der Friedens- und Kriegspathologie nach T.S.I. Von *Knapp* wurden 1922 in „die multiplen Neuritiden in und nach dem Kriege“ Neuritiden der Interkostalnerven und des Armplexus beschrieben, ebensolche Hinweise finden sich bei *Hirsch* im „Handbuch der pathogenen Mikroorganismen“. Während des jetzigen Krieges sind entsprechende Beobachtungen veröffentlicht von: *Müller* (Ulnarislähmung, Meningitis); *Bing* (Bild der *Landry'schen Paralyse*); *Gerloff* (Neuritiden). Auch poliomyelitis- und encephalitisartige Befunde sind erhoben (*Pette*). Auf einen von *Ziskind* und *Schattenberg* mitgeteilten tödlichen Zwischenfall nach intravenöser Zweitimpfung wird später im Anschluß an die eigenen Beobachtungen noch ausführlich einzugehen sein.

Fälle 28—32 stellen plötzliche tödliche Zwischenfälle nach der T.S.I. dar oder solche, bei denen der Tod im Laufe der ersten 20 Stunden nach

dem Eingriff eintrat, ohne daß die Sektion eine einwandfreie Todeskrankheit nachweisen konnte.

Fall 28. J. H., aktiver Pionier, vorher ganz gesund, bricht $\frac{1}{2}$ Stunde nach der 2. T.S.I. am 30. 12. 39 zusammen und stirbt gleich danach ohne irgendein äußeres Ereignis oder ohne einen irgendwie erkennbaren Anlaß.

Pathologisch-anatomische Diagnose (gekürzt). Peripherer Kreislaufkollaps, plötzlicher Tod etwa $\frac{1}{2}$ Stunde nach der 2. Typhusimpfung. Impfstelle reaktionslos. Mächtige Blutüberfüllung der peripheren Gefäße, ausgedehnte Totenflecken. Starke Cyanose des Gesichtes und der Schleimhäute. Starke Füllung des Magens mit wenig verdaulichem Speisebrei. Geringes Lungenödem. *Starke Lungenblähung*, blutarme Milz. Struma colloidales. Geringes Ödem der Kehlkopfschleimhaut. Zartes Gefäßsystem.

Begutachtung (Dr. Giese, Prof. Fahr). Nach dem anatomischen (und mikroskopischen) Befund sind alle Zeichen des schwersten Kreislaufkollapses gefunden. Da keine anderen Befunde — trotz ausgedehnter mikroskopischer Untersuchung — erhoben wurden, die den Tod erklären könnten, wird geschlossen, daß es sich um einen Kreislaufkollaps bei anaphylaktischem Zustand nach Typhusschutzimpfung handelt. (Das Intervall zwischen 1. und 2. Impfung ist nicht angegeben.)

Fall 29. R. F., 38 Jahre, außer einer glatt ausgeheilten Gonorrhöe immer gesund. Am 29. 11. 42 10 Uhr Impfung gegen Typhus und Paratyphus. Am Abend leichtes Unwohlsein. Am frühen Morgen des 30. 11. tot im Bett gefunden. Spontaner Abgang von Urin ins Bett. Totenstarre noch nicht eingetreten.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Plötzlicher Tod unklarer Genese. Schlaffe Dilatation des Herzens. Lungenödem. Stauungshyperämie der inneren Organe. Injektionswunde linke Brustseite.

Begutachtung (Prof. Schleussing). R. starb etwa 10 Stunden nach einer T.S.I. Weder makroskopisch noch mikroskopisch fanden sich Veränderungen, die den Tod erklären könnten. Auch die chemische Untersuchung (Methylalkohol, CO) verlief negativ.

Fall 30. Sch. R., aktiver Soldat, nie krank, bekommt am 6. 4. 40 die 3. T.S.I. 12 Stunden nach der Impfung während eines Ausmarsches ohne Gepäck plötzlicher Zusammenbruch und sofortiger Tod.

Pathologisch-anatomisch wird kein Befund erhoben, der den plötzlichen Kollaps erklären könnte. Tod an akuter Herzinsuffizienz mit entsprechender akuter Blutfülle in den inneren Organen.

Begutachtung (Borst, Finkeldey). Es wird akutes Herzversagen nach 3. T.S.I. angenommen.

Fall 31. K. O., 23 Jahre, erleidet im Anschluß an eine T.S.I. einen akuten Kollaps, dem er erliegt. Die genauen Daten der Vorgeschichte sind im Sektionsprotokoll nicht mehr vorhanden, da die Ansicht des beratenden Pathologen, Prof. Nordmann, nach der der plötzliche Tod mit der T.S.I. zusammenhängt, von höherer Stelle nicht anerkannt wurde und die entsprechenden Ausführungen als nicht berechtigt vernichtet wurden!

Pathologisch-anatomisch ist makro- und mikroskopisch kein Befund zu erheben, der die Ursache des akuten Todes aufklärte. Außer allgemeiner Hyperämie der Eingeweide finden sich punktförmige Blutungen in den Schwanzkernen des Gehirns beiderseits und im rechten Linsenkern. Zartes Gefäßsystem.

Begutachtung (Prof. Nordmann). Mangels jeder anderen erkennbaren Todesursache und unter Berücksichtigung der Vorgeschichte und des zeitlichen Zusammenhanges mit der T.S.I. wird der plötzliche Kollaps damit in wesentlichen Zusammenhang gebracht.

Fall 32. L. R., 53 Jahre, erhält am 21. 10. 39 gegen 14 Uhr 30 Min., wie alle Kameraden, die 3. Dosis der üblichen T.S.I. (1 ccm subcutan). Gegen Abend fühlt er sich nicht wohl, soll blaß ausgesehen haben. Er geht früh zu Bett, soll aber gut geschlafen haben. Am Morgen des 22. 10. klagt er weiter über Unwohlsein, ohne bestimmte Symptome anzugeben. Temperatur 37,5°. Kein Erbrechen, kein Durchfall, kein Schüttelfrost. 10 Uhr 15 Min. wird der Truppenarzt benachrichtigt, der den L. um 10 Uhr 45 Min. schon tot vorfindet. Die erste Impfung war 14 Tage früher erfolgt (0,5 ccm).

Pathologisch-anatomisch wird ein Befund, der die Ursache des Todes erklären könnte, vermißt. Es findet sich starke akute Blutstauung in den Eingeweiden, geringes Lungenödem und *mäßig starke Lungenblähung*. Das Gefäßsystem ist zart, ganz geringe Atheromatose der Kranzgefäße, zarte Basisarterien des Gehirns. Flüssiges Blut im Herzen (Gewicht 350 g), geringe, schleimige Bronchitis.

Mikroskopisch wird in der Leber ein besonderer Befund erhoben (Dr. Meesen). Zahlreiche, zum Teil knötchenförmige Herde aus gewucherten Histocyten und gelapptkernige Leukocyten, vornehmlich in der Läppchenperipherie, aber auch im periportal Gewebe. *Histologische Diagnose. Fragliche Typhome nach T.S.I.*

Fälle 32a und 32b sollen nur am Rand vermerkt werden, weil es sich im ersten nur um mündlichen Bericht handelt, ohne daß es möglich war, die Unterlagen zu bekommen bzw. weil die anamnestischen und Sektionsunterlagen (exhumierte Leiche) nicht ausreichen. Einmal weist Prof. Nordmann auf einen von Prof. Ritter v. Stockert beobachteten akuten Todesfall eines Angehörigen vom I.R. 81 nach T.S.I. hin, der auch seziert sein soll, aber nicht aufgefunden wurde.

Sodann handelt es sich um eine Beobachtung von Prof. Ponsold, der eine Exhumierung nach länger zurückliegendem plötzlichem Tod im Anschluß an eine T.S.I. vorgenommen hatte. Die von mir vorgenommene mikroskopische Untersuchung konnte lediglich gröbere Veränderungen, die als Todesursache hätten in Frage kommen können, ausschließen. Feinheiten waren wegen der fortgeschrittenen Verwesung nicht mehr zu erkennen.

Um alles mir Bekannte zu diesem Kapitel aufzuzählen, sei noch an die 2 Todesfälle nach T.S.I. aus dem ersten Weltkrieg erinnert, die von Benda (s. Askanazy) beobachtet wurden.

Ebenso soll noch auf einen weiteren tödlichen Zwischenfall nach T.S.I. hingewiesen werden, der in epileptischen Krämpfen bestand mit tödlichem Ausgang, aber nur um zu betonen, daß solche Ereignisse, bei denen die *Impfung der mehr zufällige Anlaß zu einem an sich zum Tod ausreichenden Leiden ist und bei dieser Besprechung nicht berücksichtigt werden kann.*

Besprechung der Fälle 28—32 (8b) von Schocktod nach T.S.I.

Protokollarisch festgelegt sind fünf tödliche Ausgänge von akuten Kollapserscheinungen, die sich in verschiedenen Zeitabständen ($\frac{1}{2}$ Stunde F. 28; 10 Stunden F. 29; 12 Stunden F. 30; einige bis mehrere Stunden F. 31; 20 Stunden F. 32) nach einer T.S.I. eingestellt haben. Die Verstorbenen waren vorher gesund, auch autoptisch wurden keine Krankheiten gefunden, die den Tod hätten erklären können; das Alter schwankt von 20 Jahren bis über 50. Bemerkenswert ist, daß es sich 2mal um

die 3. Spritze (F. 30 und 32) handelt, 1 mal um die 2. Spritze (F. 28). In den übrigen 2 Beobachtungen ist darüber nichts vermerkt. Einmal (F. 32) lag zwischen 2. und 3. Impfung 14 Tage Zwischenraum.

Wenn man die einzelnen Protokolle genau betrachtet und auswertet, wird man zu der Auffassung gedrängt, daß die so übereinstimmenden Vorgänge und Befunde *keinen Zweifel an dem ursächlichen Zusammenhang zwischen plötzlichem Tod und der T.S.I.* lassen. Es fragt sich dann, und diese Frage ist ungleich schwieriger zu beantworten, *welcher Art die Zusammenhänge* sind, welche Pathogenese des plötzlichen Kollapses vorliegt. Auf der Suche nach einer Antwort ist davon auszugehen, daß die auch autopsisch untersuchten Fälle klinisch und anatomisch das Bild einer Lungenblähung und eines Herzgefäßversagens im Sinne akuten oder protrahierten Schocks darbieten, wozu gelegentlich kleinere Blutungen hinzukommen. Man wird also eine Antwort auf die Frage suchen:

Wie ist das Bild der Lungenblähung und des funktionellen und anatomischen Kreislaufversagens zu erklären als Folge der Schutzimpfung?

Mehrere Möglichkeiten sind gegeben.

1. Es kann sich um *toxische Wirkung* des Impfstoffes handeln. Dann wäre zu erwarten, daß die Schädigungen gehäuft aufträten, oder doch in bestimmten Gebieten, in denen etwa der geschädigte oder sonst irgendwie primär giftige Impfstoff verwandt ist, vermehrt beobachtet wären. Das ist aber nicht der Fall. Die wenigen Todesfälle nach T.S.I. liegen — zeitlich und räumlich — so weit auseinander, daß von einer Häufung durch bestimmte schlechte Impfstoffe keine Rede sein kann; auch für die nicht tödlichen Gesundheitsstörungen scheint mir im allgemeinen das gleiche zu gelten.

2. Es muß also an der *individuellen Reaktion* des Erkrankenden liegen, ob er auf die Impfung gar nicht oder fast gar nicht, ob er mit deutlichen Störungen des Allgemeinbefindens sowie mit stärkeren Lokalreaktionen, oder ob er mit einer Krankheit oder gar — wie in unserem seltenen Falle — mit plötzlichem Versagen des Kreislaufes reagiert. Das gilt für die T.S.I. wie für jede parenterale Antigeneinverleibung, wie für jede Art von Impfung mit antigenen Stoffen.

3. Diese individuellen Unterschiede der Reaktion könnten bedingt sein durch eine in der *Konstitution des Individuums* verankerte, verschiedenartige Ansprechbarkeit gegen Reize. Der eine Mensch verträgt den Reiz des eingespritzten Impfstoffes gut, der andere reagiert stark darauf gemäß seiner Konstitution, so wie auch etwa der Effekt einer parenteralen Berührung mit einem nichtantigenen Reizstoff, einem pharmakologischen Reizmittel, anlagemäßig verschieden ist. Der eine Mensch ist anfälliger als der andere aus seiner Anlage heraus. Das würde für unseren Fall heißen: es gibt Individuen, für die der Impfstoff kaum einen Reiz bedeutet, während er für andere ein mehr oder weniger stark

wirkendes Gift, ein Reizstoff ist, der diese oder jene besonders anfälligen Organe oder Systeme krank macht, — *schicksalsmäßig determiniert*.

4. Nun ist aber der *Impfstoff ein Antigen (Bakterieneiweiß)*, und es muß daher die Frage nach den *individuellen Reaktionsunterschieden vom Standpunkt der Allergie*, der allergischen Überempfindlichkeit aus untersucht werden, d. h. dem der *erworbenen (allergischen) Reaktionsänderung*.

Fangen wir mit der Analyse der 4. Möglichkeit bei unseren Betrachtungen an. Mit allergischen Überempfindlichkeitserscheinungen können wir dann rechnen, wenn ein Antigen, erstmalig parenteral eingebracht, Zeit genug gehabt hat, um Antikörper zu bilden; das ist etwa im Minimum eine Woche. Wenn nach dieser Zeit — der präanaphylaktischen, der Vorbereitungsperiode — das gleiche Antigen wieder auftritt, müssen wir beim Typhusimpfstoff — wie beim artfremden Serum — mit Anaphylaxie, mit allergischer Überempfindlichkeit rechnen.

So liegen die Dinge für unser Verständnis auch für die T.S.I. dann ziemlich klar, wenn das Antigen zweimalig intravenös gegeben ist. In der Tat gibt es auch entsprechende Beobachtungen.

Ziskind und Schattenberg beobachteten einen tödlichen Schock nach zweiter intravenöser Injektion von Typhusvaccine. Der pathologisch-anatomische Befund entsprach (Lungenblähung, Gefäßkollaps) dem aus der Serumanaphylaxie beim Versuchstier und beim Menschen (s. dort) bekannten Befund.

Wenn nun aber zweimalig die Vaccine intramuskulär oder subcutan gegeben wurde? Nun, so kann man — wie beim Serumschock S. 107 ausgeführt — annehmen, daß die Injektionsnadel doch einmal zufällig in eine Vene gelangt, und man wird das annehmen müssen bei plötzlichem Tod; bei protrahiertem Schocktod kann man an die Möglichkeit eines langsamen Einsickerns von Vaccine in eine angestochene Vene denken.

Unser Fall 28 wird denn auch vom Begutachter, wie ich denke mit Recht, so gedeutet, daß hier die Zweitimpfung in die Vene gelangte und so zu sofortigem anaphylaktischem Schock führte. Ebenso müssen meines Erachtens alle die Schocktodesfälle gedeutet werden, bei denen es sich um 2. oder 3. Impfungen handelte, zumal, wie im Falle 32, zwischen 2. und 3. Impfung ein Zeitraum von 14 Tagen liegt.

Wie man *tödlichen Schock nach Erstimpfung* erklären soll, ist schwerer zu entscheiden. Da bisher kein solcher einwandfreier Fall vorgekommen ist, kann man die Antwort vorläufig zurückstellen, müßte aber wohl auf primäre Giftwirkung der Impfstoffe zurückkommen. Man vgl. aber auch das Kapitel Primäre Serumanaphylaxie auf S. 102; ob man aber bei Typhusvaccine — wie bei artfremdem Serum — eine *primäre* Überempfindlichkeit (Idiosynkrasie) des Menschen gegen in dem Impfstoff vorhandene Antigene annehmen kann, erscheint fraglich; man müßte vielmehr mit einer primären relativen (Konstitutionsschwäche) oder absoluten („giftiger“ Impfstoff) Giftwirkung der Vaccine rechnen.

Mithin müssen wir unsere Beobachtungen von akuten Todesfällen als bedingt durch anaphylaktischen Schock auffassen, mit welcher Annahme das pathologisch-anatomische Bild — Lungenblähung, Herz-Gefäßkollaps — sich deckt.

Eines kurzen Eingehens bedarf es noch auf die bei Fall 32 von Meesen gefundenen „Typhome“ der Leber, über die bereits eine wissenschaftliche Veröffentlichung vorliegt. Es ist die Frage aufgeworfen, ob es sich hierbei nur um toxische Wirkung der Vaccine oder um allergische Reaktionen handelt, und ob etwa der Befund der Typhusknötchen bei dem im Schock Gestorbenen einen morphologischen Anhalt für eine Überempfindlichkeit sei.

Die letzte Frage muß verneint werden, da keiner der anderen, akut im Schock gestorbenen Fälle entsprechende Leberveränderungen aufwies. Die beiden ersten Fragen sind heute noch nicht zu entscheiden. Bönig hat bei Nachprüfungen bis zum Frühjahr 1940 eine Anzahl solcher Lebertyphome gefunden (schriftlicher Bericht), konnte aber keinen Zusammenhang mit einem bestimmten Impfmodus feststellen. Letterer (schriftlicher Bericht) hat versucht, im Tierexperiment durch wiederholte Behandlung die Leberveränderungen zu erzielen; er findet gewisse vergleichbare Lebern und stellt Abhängigkeit von der Menge des Impfstoffes, Zahl der Injektionen und Alter des Impfstoffes fest. Wahrscheinlich stimmt die Annahme von Meesen, daß es sich um toxische Wirkung des Impfstoffes handelt. Später (ab 1940) sind solche Leberveränderungen nicht mehr beobachtet, und in den hier besprochenen Obduktionen sind sie nicht erhoben; eigene Untersuchungen haben in vielen hundert Sektionen von Geimpften nur ein- oder zweimal ähnliche Bilder in der Leber ergeben, so daß ihnen irgendeine grundsätzliche Bedeutung — bisher wenigstens — nicht zugesprochen werden kann.

c) *Akutes Versagen des bereits geschädigten Herzens* (6 Fälle). Wie man aus der Überschrift und der Tabelle 5 ersieht, folgt jetzt eine Gruppe von 6 akuten Todesfällen nach T.S.I., die sich bei vorher herzkranken Menschen ereigneten. Sie sind also zu beurteilen als *akutes Versagen des anatomisch vorher schon veränderten Herzens, das aber vorher keine Funktionsstörungen gehabt hat oder doch nur so geringe, daß die Träger militärdienstfähig und zum Teil sogar k.v. befunden waren*; teils unmittelbar, teils mehrere Stunden nach einer T.S.I. waren dann — oft die ersten — Krankheitszeichen von seiten des Herzens aufgetreten, die zu mehr oder weniger schnellem Versagen führten.

Fall 33. K. W., 21 Jahre, Kanonier, fiel am 30. 3. 42 um 16 Uhr bei der Ausbildung plötzlich um. Er wurde sofort in das Revier gebracht; der Tod war bereits auf dem Transport eingetreten. Die Ausbildung bestand in leichten Anstrengungen. Um 14 Uhr war K. gegen Typhus geimpft worden. Bei der Einstellungsuntersuchung wurde ein Herzklappenfehler festgestellt, der kompensiert schien. Im Jahre 1941 hatte K. eine Lungen- und Rippenfellentzündung durchgemacht. Während seiner Dienstzeit seit dem 21. 2. 42 hat er über keinerlei Beschwerden des Herzens geklagt.

Pathologisch-anatomisch wird ein kombinierter Herzklappenfehler gefunden: Mitral- und Aortenstenose und Insuffizienz, Herzmuskelschwien, kleine Nekrosen, mäßige chronische Stauungsinduration der Leber und Milz mit Perihepatitis fibroplastica, Pleuraverwachsungen. Impfstelle der Brust ohne besonderen Befund (Finkeldey).

2 Stunden nach der Impfung (ob 1., 2. oder 3. ist nicht gesagt) versagt bei einem 21jährigen Kanonier akut das Herz, das einen schweren ana-

tomischen Klappenfehler aufwies und zu Stauungsinduration geführt hat, aber mangels irgendwelcher Krankheitszeichen als kompensiert angesprochen wurde.

Fall 34 betrifft wieder eine Beobachtung von Prof. *Finkeldey* und kommt dem vorhergehenden nahe, so nahe, daß er nur kurz wieder gegeben zu werden braucht.

N. A. stirbt am 2. 4. 40 plötzlich während des Dienstes, 20 Stunden nach 3. T.S.I.

Die *Sektion (Finkeldey)* ergibt eine Mitralinsuffizienz nach alter, frisch rezidivierender Endokarditis.

Es folgen 4 Todesfälle bei Vorliegen von *Erkrankungen der Coronararterien* und davon abhängig des *Herzmuskels*.

Fall 35. B. Ch., 53 Jahre, Feldpostbeamter, wurde am 4. 4. 41 gegen 16 Uhr in der üblichen Weise gegen Typhus und Paratyphus mit der Erstdosis Schutzgeimpft. 6 Stunden nach der Impfung wurde der Sanitätsoffizier vom O.D. zu B. gerufen und fand ihn schon tot auf seinem Quartier auf. Es wurde festgestellt, daß B. nach der Impfung abends im Theater war und während der Vorstellung plötzlich Schweißausbruch bekam, so daß er bald „in Schweiß gebadet“ war. Er verließ sofort die Vorstellung und mußte von einem Kameraden in seine 250 m entfernte Wohnung gebracht werden, vor deren Haustüre er zusammenbrach. Über frühere Krankheitserscheinungen ist nichts festzustellen gewesen.

Pathologisch-anatomisch wird ein adipöses und hypertrophisches (550 g), besonders rechts dilatiertes Herz mit geringfügiger Coronarsklerose gefunden; Stauungsinduration der Lunge, Leber (2500 g) und Milz, Stauungskatarrhe; multiple, subendokardiale Blutungen. Bakteriologische Blutuntersuchung negativ, ebenso Blutalkohol. Mikroskopisch: Feintropfige Verfettung in einzelnen Herzabschnitten, chronische Stauungsorgane.

Begutachtung (Anders). Es wird Tod in einem *Anfall von Angina pectoris* angenommen bei mäßiger Coronarstenose, Adipositas und Herzhypertrophie. Der zeitliche Zusammenhang mit T.S.I. und Ausschuß irgendwelcher anderer Schäden spricht mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit für ursächlichen Zusammenhang mit der T.S.I.

Fall 36. B. K., 41 Jahre, wurde am 23. 5. 40 um 17 Uhr zum drittenmal geimpft. Klagt über Schmerzen in der linken Brust. Es wurde eine mäßige Bronchitis festgestellt. Abends um 24 Uhr wurde B. im Wachlokal tot aufgefunden, als er zur Wachablösung geweckt werden sollte.

Pathologisch-anatomischer Befund (gekürzt). Schwere Coronarsklerose mit zahlreichen kleinen Herzmuskelschwielen und einem frischen anämischen Infarkt in der Hinterwand der linken Kammer. Herzdilatation, Lungenödem. Frische Stauung der parenchymatösen Organe, Tracheobronchitis.

Mikroskopischer Befund des Herzens. „Ein frischer, anämischer Infarkt mit teilweiser bis vollständiger Auflösung der Kernfärbbarkeit, beginnendem, scholligem Zerfall und feintropfiger Verfettung der Herzmuskelfasern“ (*Leupold*).

Begutachtung (gekürzt). Der Tod ist die Folge eines frischen Herzmuskelinfarktes bei erheblicher Coronarsklerose. Unterstützend kam die Infektion der Luftwege hinzu: hämorrhagische Tracheitis, vereinzelte Herdpneumonien. Über Zusammenhang mit Impfung wird nichts gesagt.

Fall 37. S. F., 51 Jahre, war außer früherer Oberschenkelverwundung nie krank; nur variköses Ekzem am Unterschenkel. Bekam am 10. 5. 41 und 17. 5. 41 0,75 und 1 cem T.S.I. (französisches Präparat vom Institut Pasteur). Fühlte sich am 18. 5. nicht ganz wohl, legte aber darauf — als Impffolge — keinen Wert. Am

19. 5. nach Rückkehr vom Morgenspaziergang plötzlich Schmerzen in der Brust. Auf dem Wege zum Arzt fiel S. tot um (2 Tage nach Impfung).

Pathologisch-anatomische Diagnose. Zustand 2 Tage nach 2. T.S.I. Unbedeutende herdförmige Atherosklerose der Aorta, hochgradige Sklerose der Kranzgefäße mit wandständiger Thrombose im absteigenden Ast der linken Coronararterie. Schwielen im Myokard des linken Ventrikels. Dilatiertes, unbedeutend hypertrophisches Herz. Chronische Bronchitis, Tracheitis. Lungenödem. Blutreiche Organe im Bauch.

Beurteilung (gekürzt). Es handelt sich um einen plötzlichen Tod aus natürlicher Ursache. Daß schon früher einmal die Coronarsklerose für das Herz des Verstorbenen Folgen gehabt hat, beweisen die durch die Obduktion aufgedeckten Myokardschwielen. Die Frage, ob die T.S.I. in Zusammenhang gebracht werden muß mit dem plötzlichen Tod wird dahin beantwortet, daß ein unmittelbarer, ursächlicher Zusammenhang nicht besteht; Coronarsklerosen mit Coronarthrombose beobachtet man ja so und so oft ohne vorausgegangene S.I. Daß die Impfung mit ein veranlassendes Moment dafür war, daß am Tage nach der Impfung die Coronarthrombose zur Ausbildung gelangt ist, kann weder im positiven noch im negativen Sinne behauptet werden (*Goedel*).

Fall 38. L. H., 37 Jahre, wurde bei Einstellungsuntersuchung am 5. 1. 37 als tauglich befunden. Während des Militärdienstes 1937 und bis 1939 nie über Herzbeschwerden geklagt. Am 19. 9. 39, 14 Uhr, mit 0,5 ccm geimpft; anschließend leichte Beschwerden. Auch andere Kameraden haben auf die gleiche Impfung Fieber, Frost und vorübergehende kollapsartige Zustände bekommen. Am 22. 9. 39 nachmittags ist L. plötzlich kollabiert unter Schweißausbruch und Schmerzen in der Herzgegend. Temperatur 36°, Puls kaum fühlbar, unerwarteter Tod trotz Campher und Strophanthin.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Isolierte, einengende Coronarsklerose des linken absteigenden Kranzgefäßes. Zeichen des plötzlichen Herztodes: Erweiterung der linken Kammer, flüssiges Blut in sämtlichen Gefäßen, anämische Flecken in Herzfleisch und der Leber. Zustand nach Vornahme einer T.S.I. vor 3 Tagen in die Haut der linken Brustseite.

Begutachtung (gekürzt). Durch die Leichenöffnung ist eine vorwiegend auf den linken absteigenden Ast beschränkte herdförmige Sklerose der Kranzgefäße festgestellt. Der übrige Befund spricht für einen *plötzlichen Tod im Anfall von Angina pectoris*. Die Impfstelle in der Haut der linken Brustseite war bei der Leichenöffnung eindeutig nachzuweisen, die zugehörigen Achsellymphknoten waren geschwellt. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die durch die T.S.I. bedingte Umstimmung einen Anfall von Angina pectoris zur Auslösung gebracht hat, nachdem bereits vorher eine Coronarsklerose bestand (*Siegmund*).

Besprechung der Fälle 33—38 (8c).

Die Beurteilung der „Herzfehlerfälle“ auf ihren Zusammenhang mit der T.S.I. wäre außerordentlich erschwert und ein gerechtes Urteil wohl kaum zu erwarten, wenn man jeden Fall für sich allein, ohne Kenntnis der anderen, zugrunde legen müßte. So versteht es sich, daß jeder Begutachter einen anderen Standpunkt vertritt; ein Teil erkennt den Zusammenhang an, ein anderer lehnt ihn ab und ein dritter läßt die Entscheidung offen. Vorgänge im Schrifttum, auf die zurückgegriffen werden könnte, sind — bis auf eine Ausnahme — nicht vorhanden.

Diese betrifft eine von *Holzmann* aus dem Schweizer Heere 1940 mitgeteilte Beobachtung eines Coronartodesfalles bei einem 53jährigen Soldaten, der nie zuvor

Herzbeschwerden gehabt hatte und 2 Tage nach einer T.-P.T.-Tetanus-S.I. plötzlich verstarb.

Damit stehen 7 gleichartige Zwischenfälle zur Auswertung; auch wird noch auf den Bericht von *Gruber* aus dem ersten Weltkrieg verwiesen, der das akute Versagen eines Hochdruckherzens bei Nephrocirrhose im zeitlichen Anschluß an T.S.I. bekanntgab. Ihre Analyse ergibt, daß mit einer Ausnahme (Fall 33, 21 Jahre) es sich um Menschen aus dem 4. und 5. Jahrzehnt handelt, die alle beträchtliche oder schwere anatomische Schäden des Herzens haben, aber nie eigentlich darunter gelitten haben und daher alle als dienstfähig gemustert waren. Die meisten hatten überhaupt niemals krankhafte Erscheinungen gehabt bis kurz vor dem Tode. 2mal (Fälle 33 und 34) wurde durch die Obduktion ein Herzklappenfehler, 5mal eine mehr oder weniger schwere Veränderung der Kranzarterien und davon abhängig des Herzfleisches festgestellt; von früheren Angina-pectoris-Anfällen ist jedoch in keiner Vorgeschichte etwas gesagt. Man kann sagen, daß die anatomischen Veränderungen an sich meist augenfällig und sogar so schwer waren (Fall 33 Muskelschwielen, Nekrose; Fall 34 frische Endokarditis; Fall 36 Infarkt des Muskels; Fall 37 Coronarthrombose, Schwielen), daß verständlich wird, wenn der Begutachter des Einzelfalles eine „natürliche Todesursache“ annimmt und Zusammenhang mit T.S.I. ablehnt. Das um so mehr, als wir doch nur zu oft beim akuten Herztod so sinnfällige anatomische Unterlagen vermissen (z. B. Tod bei Angina pectoris). Tatsächlich muß man auch sagen, daß jeder Einzelfall hinreichend einschneidende anatomische Veränderungen aufwies, die den Tod erklären konnten; auffallend ist nur — wie gesagt — daß fast keiner der Verstorbenen eigentlich vorher krank war und von seinem Herzschaden etwas wußte, also mehr oder weniger leistungsfähig war, und daß in allen Fällen irgendein äußeres oder inneres Ereignis, das zur Funktionsstörung Beziehungen hätte haben können, vermißt wurde — kein anstrengender Dienst, keine psychische Erregung war vorausgegangen. Auch das besagt an sich noch nichts, kommt so etwas bei Angina pectoris doch oft genug vor, und man wird gewiß sehr vorsichtig im Urteil sein müssen.

Dazu zwingt noch besonders ein Erlebnis, das Prof. *Nordmann* gemacht hat und mir zur Verfügung stellt.

Ein 40jähriger Mann, L. M., von dem frühere Krankheiten nicht bekannt sind, wird am 22. 9. 39 in seinem Quartier, am Tische sitzend, plötzlich vom Tode ereilt. Da am gleichen Tage die Truppe T.S.I. erhalten hatte, wurde als Ursache des plötzlichen Todes an Impffolgen gedacht. *Es stellte sich jedoch heraus, daß L. bei der Impfung wegen Unwohlseins zurückgestellt war!* Es fand sich autoptisch eine schwere stenosierende Coronarsklerose mit Herzwandaneurysma, womit der Tod hinreichend erklärt war.

Wäre hier tatsächlich, wie erst angenommen, eine T.S.I. vorgenommen und wäre man geneigt, deren Einfluß auf das plötzliche Herzversagen zuzugeben, so hätte man einen Fehler begangen, und es ist auch möglich,

daß bei stattgefundener Impfung einmal fälschlicherweise diese beschuldigt wird. Trotzdem aber ist es *nicht möglich*, bei eingehender Analyse der 7 Unterlagen, *die Impffolgen als auslösendes Moment des plötzlichen Herzversagens* außer acht zu lassen; besonders dann nicht, wenn der Tod kurz nach der Impfung eingetreten ist (Fall 32 2 Stunden; Fall 35 und 36 etwa 6 Stunden). Im Gegenteil muß man für diese Fälle eine überwiegende Wahrscheinlichkeit des Zusammenhanges von Versagen des kranken Herzens mit der Impfung annehmen — um so mehr als wir ja heute wissen, daß sogar das vorher gesunde Herz auf eine T.S.I. versagen kann, wie früher auf S. 116 ausgeführt, wo ja auch die Belege dafür gegeben wurden, daß der Impfvorgang ein gewaltiger Eingriff ist, der eine erhebliche Belastung des Herzens darstellt; daß dann ein Herz versagt, das gewiß krank, aber noch leistungsfähig ist und noch lange geblieben wäre, ist nur zu verständlich.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß noch Tage nach der Impfung Fieber und Tachykardie bestehen kann, wird man nicht umhin können — trotz aller Bedenken — auch für die Fälle einen Zusammenhang anzunehmen (ganz sicher betreffs der praktischen W.D.B.-Fragen, aber auch in wissenschaftlichem Sinne), die erst 24 Stunden oder später nach der Impfung (Fälle 34, 37, 38, Schweizer Fall) ad exitum kamen.

Für die Begründung eines Zusammenhanges braucht es hier — bei vorher schwer geschädigtem Herzen — keiner Theorien über die Pathogenese. Ob man allergische Vorgänge annehmen soll oder nicht, scheint hier ziemlich belanglos; denn ebenso wie die 2. oder 3. Impfung bedeutet auch die 1. eine Belastung des Herzens und des Kreislaufes. So wundert man sich nicht, daß die Zwischenfälle ebensooft nach der 1. T.S.I. (Fälle 35, 36 und wahrscheinlich auch 33) wie nach der 2. (Fall 31) und 3. T.S.I. (Fälle 34 und 36) aufgetreten sind.

Die Impfung und ihre Folgen sind hier nicht ein spezifischer Faktor für die Pathogenese des tödlichen Herzversagens, sondern nur eine von vielen anderen Möglichkeiten, durch plötzliche, funktionelle Belastung das — bisher kompensierte — Herz zum Erliegen zu bringen.

Auf Fall 37, der zwar erst am 3. Tage nach der Impfung ad exitum kam an einer Thrombenbildung, die aber sicher schon 2—3 Tage alt war und so möglicherweise gleich nach der Impfung erfolgt sein kann, wird im nächsten Abschnitt zurückzukommen sein.

d) *Hämorrhagische Diathese — Gefäßwandschäden (5 Fälle).* Hier werden 5 plötzliche Todesfälle (Fall 39—43), die der vorausgegangenen T.S.I. zur Last gelegt wurden, zusammengefaßt, da ihnen eine Schädigung der Blutgefäßwände mit nachfolgender Blutung gemeinsam ist; dabei liegt bei den Fällen 39—41 übereinstimmend eine — verschieden lokalisierte — *parenchymatöse Blutung*, also mit *Capillarschäden* vor, bei den restlichen 2 eine Blutung aus oder im Anschluß an bereits vorher geschädigte Abschnitte der Venen- bzw. Arterienwand.

Fall 39. A. W., 43 Jahre, erhielt am 29. 11. 39 zum ersten Male, am 15. 12. 39 zum zweiten Male und am 18. 1. 40, das ist 4 Wochen nach der 2. Impfung, zum dritten Male die Typhus-Paratyphus-S.I. Nach den ersten beiden Impfungen traten Gesundheitsstörungen nicht auf. Am Abend des Tages, an dem die 3. Impfung stattfand (18. 1. 40), Temperaturanstieg auf 39,5°. In der Nacht zum 19. 1. mehrmalige blutige Darmentleerungen, am Morgen des 19. 1. Erbrechen. Dreimalige Blutentleerungen aus dem Darm. Bluttransfusion. Temperatur 37,3°. Am 20. 1. noch einmal Blutentleerung aus dem Darm. Temperatur 37,5°. Am 21. 1. Temperatur 38,6°. Am 22. 1. abends Schüttelfrost, Temperatur 40°. Leukocytose von 15200. Am 23. 1. Schüttelfrost. Bluttransfusion, Temperatur bleibt hoch. 24. 1. gutes Befinden, Temperatur morgens 37,4°, abends wieder 39°. In der Nacht zum 25. 1. morgens Verschlechterung des Kreislaufes, Puls klein und weich, 160. Schüttelfrost. Temperatur 40,5°. Beginnende linksseitige Unterlappenpneumonie. Am 26. 1., das ist 8 Tage nach der letzten Impfung, Tod unter den Erscheinungen des Kreislaufkollapses.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Böhmig). Status nach 3. T.S.I. Blutiger Inhalt im Magen, partielle Blutung in den Darm, Blutung in dem Nebennierenmark beiderseits, kräftiges Herz, geringe Endokardreaktion an der Mitrals. Stauung und Ödem der Lungen. Weiche Pulpaschwellung der Milz. Schwellung der Nieren, geringe Stauung der Leber. Mikroskopisch wurde Blutausscheidung in die Harnkanälchen festgestellt. Es lag so ein kollapsartiges *Versagen des Kreislaufes* vor bei *hämorrhagischer Diathese* mit rezidivierenden Blutungen in Magen-Darmschleimhaut, Nebennieren, Nieren.

Begutachtung (Böhmig). Als faßbare anatomische Befunde war demnach nur eine Blutungsbereitschaft festzustellen, die ja auch während des Krankheitsverlaufes neben dem Fieber allein im Vordergrund gestanden hatte. Die mikroskopische und bakteriologische Untersuchung hat nichts beigetragen zur Klärung dieser Blutungsbereitschaft. Die Milz zeigte mikroskopisch in der Pulpa eine Vermehrung der Mononukleären, die aber nach zweimaliger Bluttransfusion regelmäßig vermehrt sind. Eine Darmerkrankung konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da die Darmschleimhaut völlig unverändert war. Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen 3. T.S.I. und Krankheitsbeginn ist offensichtlich. Darum muß zunächst ein ursächlicher Zusammenhang angenommen werden, um so mehr, daß die Leichenöffnung keinen Anhalt für das Vorliegen einer anderen Erkrankung ergeben hat. Bei dem vorwiegend negativen Organbefund muß daran gedacht werden, daß Toxine oder ein Überempfindlichkeitszustand die eigentümliche Blutungsbereitschaft hervorrief. Bei der Annahme einer hämorrhagischen Diathese bleibt verwunderlich, daß diese sich nur im Magen und Darm und kurz vor dem Tode in der Nebenniere auswirkte.

Fall 40. S. J., 21 Jahre, ist in den letzten Tagen 3mal gegen Typhus und Pocken geimpft worden (Typhus 20. 10., 23. 10., 28. 10., Pocken 21. 10.). Exanthem an Arm und Beinen und am Rücken. Anschwellen der Hände und Füße. Entwicklung eines markstückgroßen Hautulcus am Fußrücken. Gelenkschmerzen, Mattigkeitszustand, Brechreiz, Schmerzen im ganzen Bauch. Druckempfindlichkeit des Bauches. Keine Vergrößerung von Leber und Milz. BKS 13:32, im Urin Sediment, Leuko- und Erythrocyten, Leukocyten 15200. Kolikartige Leischmerzen, Leib leicht gebläht, verstärkte Peristaltik. Am 7. 11. reichliches Erbrechen galliger Flüssigkeit. Wegen des subileusartigen Bildes Verlegung auf die chirurgische Abteilung. Am 11. 11. Äthernarkose, Laparotomie, Magengegend ödematös verdickt, ebenso Duodenum. Kein Anhalt für mechanischen Ileus. Jejunum gerötet, verdickt. Mesenterialdrüsen geschwollen. Nach der Operation zunächst kein Erbrechen mehr. Am 12. 11. normaler Stuhlgang auf Glycerin, am folgenden Tage Zustand befriedigend. Unter Verschlechterung in den folgenden Tagen Exitus am 17. 41.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Schwerste hämorrhagisch-leukocytäre Gastroenteritis mit Gefäßwandnekrosen und Schleimhautgeschwüren. Verschorfende Pyelo-Ureteritis ohne Harnblasenveränderung. Fibrinoide Schlingennekrosen der Nierenglomeruli von der Art einer Herdnephritis. Konfluierende Bronchopneumonie des rechten Lungenunterlappens. Zustand nach Laparotomie. Pleuraverwachsungen beiderseits. Trübe Schwellung von Leber und Nieren. Kreisrundes Hautgeschwür am rechten Fußrücken. Zustand nach 3. T.S.I. und einer Pocken-S.I. innerhalb von 8 Tagen.

Begutachtung. Nach der Vorgeschichte hat S. innerhalb von 8 Tagen 3 T.S.I. und eine Pocken-S.I. durchgemacht. Im Anschluß an die letzte Impfung begannen die Krankheitserscheinungen mit einem Exanthem, Schwellungen an Händen und Füßen, Gelenkschmerzen, Brechreiz und Leibschmerzen. Dazu traten Erythrocyten im Urin auf. Der äußere Eindruck eines Zusammenhanges zwischen den unsachgemäß zusammengedrängten Impfungen und dem danach aufgetretenen Krankheitsbild wird meines Erachtens durch den anatomischen Befund gerechtfertigt. Als wichtigste Veränderung fand sich eine schwere Schädigung der kleinen Gefäße, die ganz nach Art einer hyperergischen Entzündung verlaufen ist. Besonders die Veränderungen im Darm erinnern geradezu an Bilder, wie sie bei sensibilisierten Versuchstieren durch Antigeninjektionen hervorgerufen werden. Die Gefäßschädigung, die in Form fibrinöider Gefäßwandnekrosen morphologisch zutage trat, führte zu schwersten hämorrhagisch-leukocytären Infiltrationen und zu Gewebsnekrosen. So entstanden Darmgeschwüre und auch eine schwerste nekrotisierende Ureteritis. Zur Beurteilung der Ureterveränderungen ist bemerkenswert, daß die Blasenschleimhaut intakt war. Besonders beachtlich waren die Nierenveränderungen, die weitgehend dem Bilde einer Herdnephritis, mit fibrinoiden Nekrosen der Glomerulusschlingen entsprachen. Wenn auch ohne Frage bei S. eine besonders hohe, konstitutionell bedingte Erregbarkeit des Gefäßnervensystems angenommen werden muß, so ist doch nicht zu bezweifeln, daß die übermäßige Antigenbelastung zu dieser schweren hyperergischen Reaktion geführt hat. Der Tod ist vermutlich durch Kreislaufinsuffizienz, begünstigt durch die akzidentelle Bronchopneumonie, eingetreten. W.D.B. ist anzunehmen.

Fall 41. Sch. J., 21 Jahre, bekommt am 2. 8. 40 Wiederholungs-T.S.I. (1 ccm). Am 4. 8., $\frac{1}{2}$ Stunde Strafoxerzieren mittags 12 Uhr bei heißem Wetter und starker Sonnenbestrahlung. Gegen 14 Uhr Kollaps, Erbrechen, Krämpfe, tiefe Bewußtlosigkeit. Nach Behandlung mit Eisbeutel auf die Stirn, Bettruhe und Cardiacol, Lobelin; nach 2 Stunden wieder ansprechbar; um 18 Uhr heftige Diarrhoeen. 5. 8. 5 Uhr 50 Min. Exitus.)

Pathologisch-anatomische Diagnose (Breitfort). Zustand nach Wiederholungsimpfung auf Typhus (1 ccm). Schwellung der Peyerschen Platten des unteren Dünndarmes. *Pachymeningitis haemorrhagica interna*. Hochgradige Hirnswellung. Zeichen von Hirndruck. Fragliche alte Meningitis mit Narbenbildung. Untersuchung des Gehirns führt zu folgender

Histologischer Diagnose (Hallervorden). Es handelt sich um ein Hirnödem, besonders in den vorderen Hirnteilen der rechten Hemisphäre. Es ist möglich, daß früher einmal eine Meningitis bestanden hat, worauf die Verdickung der weichen Häute und der Adventitia ihrer Gefäße zu beziehen ist. Auch die Verdickung der kleinen Gefäße unter dem Ventrikel deutet in dieser Richtung, allerdings fehlt die bei Meningitis so häufige Ependymitis granularis.

Begutachtung (Hallervorden). Das Hirnödem muß den Umständen nach auf das Strafoxerzieren bei der starken Sonnenbestrahlung zurückgeführt werden, um so mehr, als durch die vorangegangene T.S.I. ein erhöhter Reizzustand des Gefäßsystems gegeben war. W.D.B. wird angenommen.

Besprechung der Fälle 39—41 (hämorrhagische Diathese).

Es gilt Stellung zu nehmen zu diesen durch Diapedesisblutungen zeitlich nach 3 T.S.I. aufgetretenen, gekennzeichneten Erkrankungen und zu entscheiden, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung gegeben oder vertretbar ist.

Zunächst die zeitlichen Beziehungen. Bei den beiden ersten Fällen, die eine größere Übereinstimmung zeigen, haben die Krankheitserscheinungen unmittelbar nach der letzten Impfung begonnen. Bei Fall 39 trat am gleichen Tage der 3. T.S.I. Fieber bis 39,5° auf, und in der gleichen Nacht kam es zu den ersten blutigen Darmentleerungen, die sich die nächsten Tage mehrmals wiederholten; im Falle 40 begannen ebenfalls die ersten Erscheinungen gleich nach der 3. T.S.I. mit Exanthem, Gelenkschmerzen, Schwellung an Händen und Füßen, Brechreiz und Leibschmerzen. Dagegen liegen bei dem 3. Fall (41) zwischen letzter Impfung und dem Beginn der cerebralen Symptome, die zeitlich nach Exerzieren in der Sonne auftraten, 2 Tage. Für die Fälle 39 und 40 muß man jedenfalls den zeitlichen Zusammenhang als gegeben annehmen. Und der ursächliche Zusammenhang?

Einmal (Fall 39) sind die 3 T.S.I. auf 7 Wochen verteilt, die beiden letzten liegen 34 Tage auseinander; das zweitemal (Fall 40) sind die 3 Impfungen gleichzeitig mit Pockenimpfung auf 8 Tage zusammengezogen. Die anatomischen und im gewissen Sinne auch die klinischen Erscheinungen ähneln sich; Diapedesisblutungen der Darmschleimhaut, das erstemal mit ausgedehnter hämorrhagischer Diathese, das zweitemal mit hämorrhagischer Nephritis und herdnephritisartigem Bild.

Da man durch die zeitlichen Zusammenhänge auch auf einen ursächlichen hingelenkt wird, muß man sehen, ob ein solcher sich begründen läßt. Man fragt zunächst, ob Anhaltspunkte für eine Schädigung des Impfstoffes vorliegen. Die Frage ist zu verneinen; es sind bei den gleichzeitigen Impfungen anderer mit demselben Impfstoff keine besonderen Krankheitserscheinungen beobachtet. Also muß wieder eine abnorme individuelle Reaktion vorliegen, eine besondere Empfindlichkeit der Erkrankten. Welcher Art ist aber diese? Es stellt sich wieder die Frage: konstitutionelle Schwäche im Sinne einer anlagemäßig vorhandenen (nicht allergisch unterbauten) Minderwertigkeit des Gewebes oder allergische Überempfindlichkeit im Sinne erworbener Anaphylaxiebereitschaft? Wir müssen zugeben, daß heute eine klare Entscheidung noch nicht möglich ist, jedenfalls liegen die Dinge hier bei den Bakterienstoffen der T.S.I. noch viel verwickelter als bei den Erscheinungen nach artfremdem Serum, worüber wir aus dem Tierexperiment ja immerhin doch schon so viel Kenntnisse haben, daß Vergleiche möglich sind. Im Fall 39 könnte man — 34 Tage zwischen den beiden letzten Impfungen — an ein allergisches Geschehen mit lokalisierter allergisch-hyperergischer Entzündung

an den Geweben denken, für die das Protein der Typhusbakterien ja eine Organotropie hat (enterotrope Giftwirkung der Bakteriologie). Im anderen Fall ist diese Annahme erschwert durch die kurzen Intervalle zwischen den Impfungen. Es sei darauf hingewiesen, daß wir in dem einen Fall (Nr. 31) von akutem Schocktod ebenfalls Capillarblutungen in Form einer Purpura cerebri sahen, auch eine örtliche hämorrhagische Diathese, die infolge des akuten Todes nicht weiter zur Ausgestaltung kommen konnte.

Nun liegen aus der experimentellen Pathologie Berichte über eigenartige gegenseitige Beeinflussungen von mehrfach ins Gewebe und in die Blutbahn eingebrachten Bakterienfiltraten vor mit dem Ergebnis einer ausgesprochenen hämorrhagischen Diathese, Erscheinungen, die als *Sanarelli-Schwartzmann*-Phänomen bezeichnet sind. Es ist möglich, daß hier solche, der Allergie verwandte Beziehungen bei den hämorrhagischen Diathesen nach wiederholten Injektionen von Typhusbakterienproteinen anzunehmen sind; doch sind der Beobachtungen noch zu wenige, um heute schon ein fundiertes Urteil abgeben zu können.

Es müssen erst noch weitere Erfahrungen aus der menschlichen Pathologie der Wirkung von Typhusbakterienprotein unter verschiedenen Voraussetzungen, verschiedenen abnormen individuellen Dispositionen abgewartet werden. Aber es muß doch schon jetzt auf ähnliche Erscheinungen von allergischer Purpura unter Einwirkung von Leibessubstanzen anderer, andersartiger Bakterien hingewiesen werden, wie sie *Moro*, *Landsberger* und *Stillemaekes* als ungewöhnliche Folge von Tuberkulineinspritzungen nach Tetanusserum beschreiben. Auch sei auf die Ausführungen von *Horster* hingewiesen, nach denen es heute schon möglich erscheint, in dem *Sanarelli-Schwartzmann*-Phänomen den Schlüssel für manche Erscheinungen der menschlichen Pathologie zu suchen und insbesondere hämorrhagische Diathesen unter diesem Gesichtspunkt und dem der Allergie zu betrachten. So wird von *Horster* die Beobachtung von *Ishikawa* angeführt, der bei intravenöser Behandlung von Typhuskranken mit Vaccine + Rekonvaleszenten Serum in einigen Fällen Darmblutungen, Hämoptoen, Nasenbluten, Hautblutungen fand; oder der Bericht von *Crohn* über einen Arzt, der sich nach einem Intervall von 10 Jahren zum zweitenmal mit (der dreifachen Menge der üblichen Dosis) Typhusvaccine behandelte und nach 24 Stunden eine Magenblutung bekam.

Es folgen 2 Fälle mit akuten Erscheinungen an vorher bestehenden Gefäßanomalien des Gehirns (Angiom, Aneurysma).

Fall 42. D. F., 37 Jahre, außer Blutvergiftung 1938 früher nie krank gewesen. Seit mehreren Wochen vor der Aufnahme erkältet, Schnupfen. Am 25. 5. 41 T.S.I. Etwa 4 Stunden danach sehr starke Schmerzen im Hinterkopf, vor allem bei Bewegungen; ferner Übelkeit und Erbrechen. Da Schmerzen schnell zunahmen, noch in der Nacht Lazarettaufnahme. Klagt bei Aufnahme über starke Schmerzen im Hinterkopf, grimassiert stark. Macht einen psychisch stark veränderten Eindruck, jammert und grimassiert sehr, besonders bei aktiven und passiven Bewegungen des Kopfes nach vorne. Neurologisch zunächst keine Ausfallserscheinungen, kein Anhalt für Meningitis. Leichte Temperaturen, Senkung nicht beschleunigt. Im Laufe der nächsten Woche wiederholte Anfälle von: Erbrechen, Kopfschmerzen, Bradykardie bis 36 in der Minute. Neurologisch einige Ausfallserscheinungen, gekreuzter Babinski. Diadochokinese verlangsamt, Tonus allgemein erhöht. Liquor blutig, Wa.R. negativ. Temperatur um 39°. Am 25. 6. plötzlicher Tod während eines Anfalles.

Pathologisch-anatomisch wurde eine *hämorrhagische Erweichung* des Balkengebietes mit frischen und älteren Blutungen gefunden. Als deren Ursache ergab sich eine diffuse *Angiomatose* der weichen Häute und der Hirnsubstanz mit Wucherung von arteriellen und venösen, zum Teil kavernösen Bluträumen, die teilweise thrombosiert sind, wobei ein Teil der Thromben sich schon in Organisation befindet. Der übrige makroskopische und mikroskopische Befund der Organe zeigte keine Besonderheiten außer der Blutfülle nach akutem cerebralem Tod.

Es handelt sich somit um einen 37jährigen Mann, der 4 Stunden nach der (ersten?) T.S.I. erstmalig cerebrale Symptome mit Anfällen bekommt und nach 4 Wochen stirbt. Als Grundlage findet sich eine Angiomatose mit frischen und älteren Thromben und davon abhängig, hämorrhagische Infarzierung des Gehirns. Es ist anzunehmen, daß der erste Anfall und das folgende Leiden durch die *Thrombose* des vorher bestehenden Angioms zustande gekommen ist.

Fall 43. O., 36 Jahre, Hauptmann im Generalstab, ist am 19. 2. 41 im Badezimmer tot aufgefunden. Von früheren Krankheitserscheinungen war nichts bekannt; in den späteren Verhandlungen — es hat sich eine gerichtliche Verhandlung mit verschiedenen wissenschaftlichen, sich entgegenstehenden Begutachtungen angeschlossen — hat sich ergeben, daß O. vor 6 Jahren beim Reiten gestürzt ist, derart, daß er über den Hals des nach einem Hindernis in die Knie niedergehenden Pferdes mit dem Kopf zuerst auf den Boden flog, wobei der Müttzenschirm tief in die Nasenwurzel hineingedrückt wurde, daß er eine dauernde Narbe davontrug. 7 Tage vor dem Exitus am 12. 2. 41 T.S.I. Abends Krankheitsgefühl, Fieber, Schmerzen an der Impfstelle mit Behinderung der Beweglichkeit des Armes.

Pathologisch-anatomisch wird eine *Blutung aus einem geplatzten kleinen Aneurysma einer vorderen Hirnbasisarterie* als Grundlage des plötzlichen Todes festgestellt. Übriger Sektionsbefund belanglos.

In den wissenschaftlichen Gutachten ergeben sich verschiedene Auffassungen über Natur des Aneurysma und Zusammenhang mit der T.S.I. zwischen den Gutachtern Prof. *Rösle* und Prof. *Nordmann*, die mir dankenswerterweise ihre Unterlagen zur Verfügung gestellt haben. Beide zwar erkennen W.D.B. an, geben aber abweichende Begründung. *Rösle*: Das Aneurysma ist wahrscheinlich kein einfaches arteriosklerotisches und sicher kein mykotisches, entzündliches Aneurysma gewesen, sondern eines von jener Art, die sich auf Grund von angeborenen Wandschwächen, besonders unter dem Einfluß von Unfällen (Schädeltraumen) und Blutdruckerhöhungen entwickeln. Beide ursächlichen Momente liegen bei O. vor: a) Er hat einige Jahre früher durch einen Sturz vom Pferde, bei dem die Nasenwurzel verwundet wurde, einen Unfall erlitten. b) Er hat als Offizier i. G. mit einer besonders verantwortlichen Aufgabe eine überaus geistig anstrengende Dienstzeit vor seinem Tode hinter sich gehabt. c) Er hat 8 Tage vor dem Tode eine T.S.I. durchgemacht, bei der er außer einer heftigen örtlichen Reaktion in seinem Allgemeinbefinden stark mitgenommen wurde und Fieber hatte! Eine direkte Einwirkung des Impfstoffes auf die Wand des Aneurysmas etwa als Veranlassung der Ruptur im Sinne von nekrotisierenden oder entzündlichen Schäden wird nicht anerkannt; die geringen Leukocyteninfiltrate im geplatzten Aneurysmasack werden mit der Impfung nicht in Zusammenhang gebracht. Dagegen vertritt *Nordmann* den Standpunkt, daß die gefundenen zelligen Infiltrate ein Anhaltspunkt dafür seien, daß in der Wand des Aneurysma irgendwelche lokale Kreislaufstörungen stattgefunden haben, und daß diese sehr wohl mit der Impfung in Zusammenhang stehen könnten. „Auf alle Fälle kann ich mir vorstellen, daß eine Impfung an schwachen Stellen solche Prozesse hervorruft, etwa wie bei der Erfolgsinjektion sensibilisierter Tiere“;

nach Nordmann sprechen gerade die von ihm auf der Beratenden-Tagung vorgewiesenen, unter dem Kapitel „hämorrhagische Diathese“ zusammengefaßten Fälle dafür, daß durch die Impfung schwere, lokale Kreislaufstörungen erzeugt werden können.

Ich bin der Ansicht, daß man zwar einen strikten Beweis für einen kausalen Zusammenhang des Platzens eines vorher bestehenden Aneurysmas mit der 8 Tage vorher vorgenommenen T.S.I. nicht erbringen kann; auf jeden Fall aber zugeben muß, daß alle beiden Möglichkeiten berücksichtigt werden müssen: Die mit starker Reaktion einhergehende Impfung führt — wie wir gesehen haben — in jedem Falle zu einer erheblichen Beeinflussung des gesamten Kreislaufes (Tachykardie, Fieber) und kann allein dadurch Bedeutung für das Schicksal einer schwachen Wandstelle im Arteriensystem gewinnen, wie sie ein Aneurysmasack darstellt. Ferner aber lehrt der Fall 42, daß in abnormen Gefäßabschnitten — Angiom — im Anschluß an eine T.S.I. Veränderungen der Wand auftreten können, die zu Thrombose führen (wie man ja beim Krankheitsbild des Typhus auch mit Arterien- und Venenthromben rechnen muß). Welcher Art die Veränderungen sind, können wir heute noch nicht entscheiden, aber mit ihnen muß — in vorher kranken Gefäßabschnitten — gerechnet werden.

Hier muß nochmals auf den schon besprochenen Fall 37 (Herzfehler) zurückgegriffen werden, der am 3. Tage nach der T.S.I. unter akutem Herzversagen starb und pathologisch-anatomisch eine *Thrombose* im Bereich einer Coronarsklerose aufwies. Wenn auch aus dem Befund von Schwielen der Herzspitze hervorgeht, daß die Sklerose schon längere Zeit zu Ausfällen der Herzmuskulatur geführt hatte, so muß man doch annehmen, daß die Thrombose als solche frischer gewesen ist und sich wahrscheinlich innerhalb der 3 Tage nach der T.S.I. erst gebildet hat (da vorher keinerlei Erscheinungen bestanden). So gehört dieser Fall ebenso gut wie unter 8c (Herzfehler) in die Gruppe d — Gefäßwandschäden — hinein und korrespondiert mit dem Fall 42: Thromben auf vorher geschädigter Gefäßwand.

Bei allem Vorbehalt und bei Betonung der Notwendigkeit, erst noch weitere Untersuchungen vor endgültigen Schlüssen abzuwarten, wird man aus diesen 3 Fällen doch wohl lernen müssen, daß die *Folgen einer T.S.I. für bestehende Gefäßwanderkrankungen (Angiom; Aneurysma)* nicht übersehen werden dürfen, und daß verhängnisvolle Veränderungen der schon kranken Gefäßwand (Thrombose, Ruptur) durch die Impfung — sei es im Sinne *lokaler* toxischer Schädigung der Gefäßwand oder sei es über *allgemeine* Kreislaufstörung — ausgelöst werden können — Veränderungen, die zwar auch spontan oder aus anderem Anlaß auftreten können. Es gilt das gleiche, das für den Herzschlag nach T.S.I. bei vorher kranken Herzen gesagt wurde: der Impfung ist die Rolle des auslösenden Faktors für das Auftreten der verhängnisvollen Folgen gerade in dem gegebenen

Augenblick zuzuerkennen — für W.D.B.-Fragen gewiß eine wichtige Feststellung.

8e. *Besondere Krankheitsfälle* (2 Fälle).

Fall 44. F. A., 42 Jahre, erkrankt im Anschluß an die Typhusschutz-Pockenimpfung an „epileptischen Krämpfen“ und nephritischen Erscheinungen. Es findet sich

Pathologisch-anatomisch eine (toxische?) Nephrose als Grundlage der Erkrankung, sonst keine Besonderheiten bei der Obduktion festgestellt.

Begutachtung (Borst). Da sich in den übrigen Organen außer der Niere weder makroskopisch noch mikroskopisch Veränderungen fanden, ist als Ursache des Todes die (toxische?) Nephrose anzusehen. Ob sie auf die Schutzimpfung zurückzuführen ist, bleibt zweifelhaft, ist aber wahrscheinlich, wenn andere giftige Stoffe auszuschließen sind.

Fall 45. D. D., 43 Jahre, erkrankt am Abend des 24. 6. 42 mit unbestimmten Erscheinungen und Fieber, nachdem am Morgen des gleichen Tages gegen Typhus geimpft war. Nach Abklingen des Fiebers trat am 29. 6. eine linksseitige Facialislähmung, schlaffe Lähmung beider Beine, Blasen-Mastdarmlähmung auf. Ausfall der gesamten Sensibilität symmetrisch vom 4. Segment abwärts. Am 2. 7. noch leichte Temperatursteigerungen. Im Liquor geringe Zellvermehrungen und deutliche Eiweißvermehrung. Pandy stark positiv. Schwierigkeiten der Harnentleerung infolge alter Striktur. Rest-N 219 mg.-%. Am 6. 7. verfiel Patient in ein tiefes, urämisches Koma, in dem er am 7. 7. verstarb.

Pathologisch-anatomische Diagnose und Begutachtung (Benecke). Laut klinischen Angaben handelt es sich im vorliegenden Falle um eine *aufsteigende Rückenmarksaffectio*n, die nicht nur mit schlaffen Lähmungen beider Beine, sondern auch mit Sensibilitätsstörungen und Blasen-Mastdarmlähmungen einherging. Diese Affektion entwickelte sich 5 Tage im Anschluß an eine uncharakteristische, fieberhafte Erkrankung, die mit einer T.S.I. in ihrem Beginn zusammengefallen war. Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine eigenartige, ausgesprochen herdförmige Erkrankung des Rückenmarkes, die sich nicht an bestimmte Bahnen hält, sondern, etwa wie die Sclerosis multiplex, völlig disseminiert auftritt. Was dieser „*Myelitis disseminata*“ im weitesten Sinne des Wortes zugrunde liegt, läßt sich pathologisch-anatomisch nicht aussagen. Vermutlich ist das Leiden — wofür auch der klinische Verlauf sprechen könnte — irgendwie infektiöser Genese. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß eine T.S.I. vorausgegangen ist. Sollte ein Zusammenhang bestehen, dann vielleicht insofern, als daß die S.I. auslösend gewirkt hat. An den inneren Organen wurden „typhöse“ Veränderungen, vor allem Granulombildung, nicht nachgewiesen. Der Tod ist an Harnvergiftung eingetreten. Eine Harnstauung, veranlaßt durch Striktur in der Harnröhre, kann als unterstützender Faktor zu einer vorwiegend zentralen Lähmung hinzugetreten sein.

Alle bakteriologischen Untersuchungen an der Leiche (Galle, Milz, Herzblut) sind negativ.

Besprechung von 8e (Nephrose, Entmarkungsmyletitis).

Der Fall 44 (Nephrose) kann kurz abgetan werden, da die Ausführungen des Gutachters (Borst) bereits auf die Problematik des Zusammenhanges mit T.S.I. hinweisen und andere Gesichtspunkte aus unseren Beobachtungen sich nicht ergeben. Schwere Nephrosen sind klinisch meines Wissens nach nach T.S.I. beobachtet; solche mit tödlichem Ausgang sind — außer diesem einen Fall — nicht bekannt geworden und nicht seziert.

Zur Würdigung der ascendierenden Myelitis muß auf die Ausführung S. 117 hingewiesen werden. Danach sind solche ascendierende Myelitiden mit schlaffen Lähmungen schon mehrfach vor den Kriege und im Kriege nach T.S.I. beobachtet (s. *Bing*) und durch diesen Tatbestand kann die verständliche, vorsichtige Beurteilung des Gutachters ersetzt werden durch die *Stellungnahme: es liegt ein besonders schwerer Fall von Myelitis nach T.S.I. vor*, der sich nur durch den schweren tödlichen Verlauf von den im klinischen Schrifttum häufigeren, rückbildungsfähigen Impffolgen des Nervensystems unterscheidet.

C. Anhang. Versehentliche Impfung mit Leichtbenzin.

Anhangsweise sei ein Bericht wiedergegeben, den ich Prof. *Schmidt* verdanke, der zwar keine Impffolge in dem hier abgehandelten Sinne darstellt, aber für die Pathologie und Klinik so wichtig erscheint, daß er festgehalten zu werden verdient. Er zeigt den Effekt von (versehentlich) eingespritztem *Leichtbenzin* auf und hat wegen der *eigenartigen gashaltigen Entzündungsinfiltrate differentialdiagnostische Bedeutung gegenüber dem Gasbrand*.

Es wurden 16 Mann gegen Cholera geimpft. Kurz nach der Impfung, die bei den meisten Männern in den Brustmuskel hinein erfolgt war, klagten die Geimpften über Schmerzen. Bis zum folgenden Tage hatte sich bei allen ein schweres Krankheitsbild entwickelt mit Störung des Allgemeinbefindens und Temperaturerhöhung. Auf der geimpften Brustseite eine ausgedehnte, bis zur Achsel reichende *gasartige* Anschwellung (Gasphegmone). Der Beratende Chirurg konnte die Möglichkeit einer Gasbrandinfektion nicht ausschließen und nahm bei allen breite Spaltung vor. Er fand eine stark eitrige Phlegmone mit Gas. Es wurde von allen Fällen Muskelmaterial untersucht. Überall schwere eitrige und nekrotisierende Entzündung mit Gasblasen, diese größer als bei Gasbrand, überhaupt das ganze histologische Bild anders als bei Gasphegmone. Bakteriologisch alle Proben steril. Es stellt sich schließlich heraus, daß die Männer mit je 1 cem Petroläther geimpft worden waren. Heilung bei allen komplikationslos.

Die Beobachtung hat vorwiegend kasuistische Bedeutung; immerhin scheint es mir *wissenswert, daß Leichtbenzin (Petroläther) Veränderungen machen kann, die einen Gasbrand vortäuschen können*.

Zusammenfassung.

Es wurden alle bisher beobachteten und autopsisch untersuchten, im Anschluß an Schutzimpfungen der verschiedensten Art aufgetretenen Todesfälle einer kritischen Betrachtung unterzogen und dabei das Für und Wider des ursächlichen Zusammenhanges des Todes mit den Impfungen erörtert. In der überwiegenden Mehrzahl der 45 Fälle ist der Kausalzusammenhang wissenschaftlich gesichert, in einem Falle ungewiß, einem anderen Teil abzulehnen. Für die mit der nötigen Sicherheit als Impffolge anzuerkennenden tödlichen Zwischenfälle wurden die ursächlichen und genetischen Beziehungen zwischen Tod und Impfung besprochen, Beziehungen, deren Kenntnis zur Vermeidung solcher Ereignisse not-

wendig ist. Es ergibt sich, daß alle untersuchten, schädlichen Impffolgen auf eine abnorme individuelle Konstitution der Erkrankten zurückgeführt werden müssen, sei es eine körperliche Minderwertigkeit (bestehende Krankheiten, besonders des Herzens und der Gefäße), sei es eine allergische Überempfindlichkeit (Anaphylaxie), sei es eine irgendwie andersartige Überempfindlichkeit (Idiosynkrasie) gegenüber den Impfstoffen. Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse ist der Schluß zwingend:

Gegenüber dem gewaltigen Vorteil, den die Schutzimpfungen gegen die verschiedenen Seuchen bringen, fallen die wenigen, auf abnormer Körperbeschaffenheit, abnormer Reaktionsfähigkeit beruhenden verschwindend wenigen Ausnahmen als für das Ganze bedeutungslos *nicht* ins Gewicht; der größte Teil von ihnen kann, unter Auswertung der hier aufgezeigten pathogenetischen Zusammenhänge vermieden werden, wobei sich drei Gesichtspunkte ergeben:

1. Vermeidung sekundärer Kokkeninfektionen.
2. Vermeidung *wiederholter* (besonders intravenöser) Injektion von artfremdem Serum.
3. Berücksichtigung der Tatsache, daß es (gegen Pferdeserum und Typhusvaccine) *primär* ohne vorausgehende Erstinjektion überempfindliche Menschen gibt (Allergikerfamilien), und daß der Nachweis einer bestehenden schweren Allergie Kontraindikation gegen Impfungen sein kann¹.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, allen Herren Kollegen, die durch Beschaffung der Unterlagen erst die Bearbeitung ermöglicht haben, meinen verbindlichsten und herzlichsten Dank auszusprechen, insbesondere auch Herrn Kollegen *Lauche* und seinen Mitarbeitern der Berichtsammlerstelle.

Ich erlaube mir, die Bitte anzuschließen, mich weiter über jede einschlägige Beobachtung auf dem Laufenden zu halten; denn es ist — wie man gesehen hat — leider so, daß wir erst noch viele Erkenntnisse sammeln müssen, bis wir zu völliger Klarheit über die Pathologie der Impfschäden gelangt sein werden, der alleinigen Voraussetzung für ihre Vermeidung.

Literatur.

Asam, W.: Münch. med. Wschr. 1912, 817. — *Askanazy*, M.: Allgemeines über die Morphologie der Immunitätsreaktionen. Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg, Bd. 8, S. 197. 1921. — *Bannwarth*: Arch. f. Psychiatr. 115, 566 (1943). — *Benda*: Zbl. Path., Beih. zu 27 (1916). — *Bieling* u. *Nordmann*: Veröff. d. Konstit.- u. Wehrpath. 1941, 68. — *Bing*: Lehrbuch der Neurologie, 6. Aufl. Berlin-Wien 1940. — *Boughton*: J. amer. med. Assoc. 73, 1919 (1912—13). —

¹ *Hanhart* u. *Hansen*: Lehrbuch der Allergie von *Hansen*, 2. Aufl., S. 210 und 344. 1943.

Dean, H. R.: J. of Path. **25**, 305—315 (1922). — Dreyfuss, J.: Münch. med. Wschr. **1912 I**, 198. — Eickhoff, W.: Dtsch. Z. Chir. **255**, 378 (1942). — Virchows Arch. **299** (1937): **300**, 301, 702 (1938). — Arch. de Vecchi per l'anat. pat. **2**, 23 (1939). — Fischer, B.: Frankf. Z. Path. **28**, 201 (1922). — Gerloff: Münch. med. Wschr. **1940 I**, 386. — Gillette, H. F.: J. amer. med. Assoc. **50**, 40 (1908). — N. Y. State J. Med. **9**, 373 (1909). — Grieshammer: Zbl. Path. **77**, 49 (1941). — Gruber: Zbl. Path., Beih. zu **27** (1916). — Gurd: Lancet **1920 I**, 763. — Hanhart: In Hansens Lehrbuch der Allergie, 2. Aufl., S. 183. Leipzig: Georg Thieme 1943. — Hansen: In Lehrbuch der Allergie, 2. Aufl., S. 183. Leipzig: Georg Thieme 1943. — Hirsch: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, von Kolle-Kraus-Uhlenhuth, Bd. 3, S. 1334. — Holzmänn: Schweiz. med. Wschr. **1940 II**, 676. — Hornung, H.: Chirurg **11**, 543 (1939). — Horster: Klin. Wschr. **1938 II**, 1610. — Kaegi: Inaug.-Diss. Berlin 1939. Klinge, F.: In Hansens: Lehrbuch der Allergie, 2. Aufl., S. 78. Leipzig: Georg Thieme 1943. — Knapp: Dtsch. med. Wschr. **1922 I**, 659. — Koch, W.: Berl. klin. Wschr. **1915 I**, 685. — Landsberger: Z. Kinderheilk. **39**, 569 (1925). — Lubarsch: Zbl. Path., Beih. zu **27** (1916). — Martin, J. F. et P. Croizat: C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 1317 (1927). — McCallum: Brit. med. J. **2**, 596 (1919). — Meesen: Typhome der Leber nach Typhusschutzimpfung. Beitr. path. Anat. **106**, 385 (1942). — Moro: Münch. med. Wschr. **1913 II**, 1142. — Müller: Dtsch. med. Wschr. **1940 II**, 1208. Pette: Die akut-entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Leipzig 1942. — Pehu, M. M.: Lyon méd. **130**, 958 (1921). — Ratner, B.: Horse-Serum-Anaphylaxie (drei Fälle subcutan und intravenös). J. amer. med. Assoc. **94**, 2046 (1930). — Rösle: Jkurse ärztl. Fortbildg **33**, H. 1 (1942). — Ryang, W. T.: J. Chosen med. Assoc. (jap.) **28**, Nr 6 (1938). — Schlecht, H.: Arch. f. exper. Path. u. Ther. **67** (1912). — Arch. f. exper. Path. **68**, 163 (1912). — Dtsch. Arch. klin. Med. **108**, 405 (1912). — Med. Klin. **1931 II**, Nr. 36. — Schmidt: In Hansens: Lehrbuch der Allergie, 2. Aufl., S. 154 u. 316. Leipzig: Georg Thieme 1943. — Siegmund: Zbl. Path. **80**, 289 (1942/43). — Soostmeyer, Th.: Virchows Arch. **306**, 354 (1940). — Stillmunkes: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1934**, 1500. — Sumner, F. W.: Brit. med. J. **1**, 465 (1923). — Tuft, L.: J. amer. med. Assoc. **92**, 1667 (1929). — Vogel: Dtsch. med. Wschr. **1943 I**, 293. — Waetjen: Verh. dtsch. path. Ges. **30**, 148 (1937). — Waldbott: J. amer. med. Assoc. **48**, 446—449 (1932) (s. dort weitere amerikanische Literatur). — Wiley, S. N.: J. amer. med. Assoc. **50**, 137 (1908). — Ziskind, J.: Arch. internat. Chir. **62**, 823 (1938). — Ziskind u. Schattenberg: Arch. int. Med. **62**, 813 (1938).

Die hier nicht nachgewiesene Literatur der zitierten Autoren findet sich in meinem Beitrag „Pathologische Anatomie der allergischen Reaktion“ in Lehrbuch der Allergie, herausgegeben von Hansen, S. 180. Leipzig: Georg Thieme 1943.

(Aus einer Feldprosektur [Leiter: Oberarzt d. R. Doz. Dr. W. Doerr.]

Über Frostschutzmittelvergiftung¹.

Von

Wilhelm Doerr.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 28. Januar 1944.)

Kürzlich hat *Boemke* in diesem Archiv über 2 eigene und 2 Beobachtungen *Schoppers* von tödlicher Vergiftung durch ein Frostschutzmittel für Motorenkühlwasser berichtet (Vergiftung durch Äthylenglykol). Diese Gelegenheit nehme ich zum Anlaß, meinerseits 9 Fälle mitzuteilen. 3 Fälle konnte ich selbst im Winter 1942/43 in Weißrußland sezieren, die restlichen 6 Beobachtungen verdanke ich der Güte von Herrn Prof. Dr. A. Lauche; sie stammen aus der Berichtsammelstelle der Militärärztlichen Akademie. Sämtliche Verstorbenen waren kriegsgefangene russische Soldaten gewesen.

Da die Zahl der beim Menschen bekanntgewordenen Glykolvergiftungen in Deutschland klein ist, meine eigenen Beobachtungen von denen anderer Untersucher (*Boemke*) zum Teil verschieden sind, manche interessierenden Fragen noch offenstehen und im motorisierten Heer mit einer weiteren gleichartigen Vergiftung gerechnet werden kann, besitzt das neuerliche Aufgreifen der Glykolvergiftung praktische Bedeutung.

Eigene Fälle, Vorgeschichte, Untersuchungen.

In einem Pionierpark waren 19 kriegsgefangene Russen mit der Wartung mehrerer Lastkraftwagen beschäftigt, als am Nachmittag des 6. 12. 42 das Kühlwasser eines Fahrzeuges abgelassen werden mußte. Es wurde in einer rund 15 l fassenden Schwarzblechwanne, in der sonst Treibstoff und Öl aufbewahrt wurden, aufgefangen. Das Kühlwasser bestand im Mischungsverhältnis 1:1 aus Glysantin (= Äthylenglykol) und Brunnenwasser und sah schwach gelblich und klar aus. Der die Arbeiten beaufsichtigende Schirrmeister schmeckte die Flüssigkeit mit dem Finger ab und äußerte, sie sei von süßlichem Geschmack. Das hörte und verstand einer der Kriegsgefangenen. Nach Dienstschiuß um 20 Uhr stiegen alle 19 Mann durch das Fenster der Unterkunft in die Fahrzeughalle und schöpften mit ihren Kochgeschirren den Inhalt der offen stehengebliebenen Wanne vollständig aus. In ihrer Unterkunft tranken die Russen die Kochgeschirre leer und waren am 7. 12. morgens teils schwer berauscht, teils bewußtlos. Alle mußten ins Kriegsgefangenenlazarett eingeliefert werden. Von 19 Vergifteten starben nach verschieden langer Zeit 5, 3 davon kamen zur Sektion.

Die Erhebung der Krankengeschichten machte einige Schwierigkeiten, da die Verstorbenen von russischen Ärzten behandelt worden waren. Die Art der klinischen Untersuchungen und Aufzeichnungen war zudem nicht so, daß sie unseren klinischen

¹ Meinem Vater gewidmet zur Vollendung des 70. Lebensjahres.

Bedürfnissen entsprechen würde. Ich kann deshalb nur cursorisch über den Krankheitsablauf beim einzelnen berichten.

Fall 1. Giftaufnahme 6. 12. 43 20 Uhr, 7. 12. 43 8 Uhr Aufnahme Kriegsgefangenenlazarett, 25 jähriger kräftiger, gut genährter Mann, bewußtlos, *Kußmaul-*ische Atmung, Puls 105/Min., klein, weich. Magenspülung, Kreislaufmittel, Wärme. 9. 12. angeblich zunehmendes Lungenödem. Aderlaß, angeblich Hämolyse des abfließenden Blutes (!), keine Anurie, anhaltende Bewußtlosigkeit, Tod am 9. 12. 43 17 Uhr, also nach fast 3 Tagen. Sektion 17 Stunden nach dem Tode.

*Pathologisch-anatomische Diagnose*¹. Trübe Schwellung und vakuolige Degeneration der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen, Epithelnekrosen, intratubuläre und -epitheliale Ablagerung von Calciumoxalatkrystallen. Trübe Schwellung von Herzmuskel und Leber, Ödem von Hirn und Rückenmark. — Schlappe Erweiterung der Herzhöhlen, terminales Lungenödem, periphere Blutstauung, Fehlen der Blutgerinnung. Chronisch hypertrophische Gastritis, präpylorische Geschwürsnarben, Zustand nach alter hinterer Gastroenterostomie und Appendektomie. Chronisch eitrig Bronchitis, Randblähung der Lungen, geringgradige Lipoidose der Kranzschlagadern.

Todesursache. Zentraler Tod. Atemlähmung.

Zur Erläuterung der in der Diagnose niedergelegten Befunde gebe ich eine genauere *Beschreibung der Nieren*; sie zeigen von allen Organen histologisch die stärksten Veränderungen. *Makroskopisch*: Gut aus den Kapseln auslösbar, gehörige Organgröße (!), Oberfläche glatt, Farbe blaßgraurot, Zeichnung der Schnittfläche verwaschen, Rinde verbreitert. Konsistenz fest, Schleimhaut von Nierenbecken und -kelchen weißlich und zart. *Mikroskopisch*: Starke Aufhellung der Epithelien der Hauptstücke, Verdrängung der Zellkerne zur Zellbasis, vielfach Kernwandhyperchromasie und Karyorrhesis. In vielen Zellen Kernverlust. Daneben Zellnekrosen von unregelmäßiger fetziger Gestaltung der Zelloberfläche. Weitgehende Abstoßung der Epithelien in die Lichtung der Harnkanälchen. Dagegen abführende gerade Harnkanälchen gut erhalten. Geringe Trübung im Plasma ihrer Epithelien, doch gute Kernsichtbarkeit. In mehreren gewundenen Kanälchen der Rinde und wenigen Sammelröhren unregelmäßig gestaltete verkalkte Epithelmassen. Sie werden durch Hämatoxylin, nach *v. Kossa* und *Roehl* deutlich angefärbt. In den Hauptstücken 1. Ordnung an manchen Stellen auch innerhalb abgestoßener Epithelien selbst Krystalle von Tonnen-, Wetzstein-, Hantel- und Garbenform (Dumb-bells), zum Teil an Tyrosin und Leucin erinnernd. Häufig zeigen sie eine radiäre Streifung der Peripherie. Sie lassen sich mit Hämatoxylin nicht oder nur schwach anfärben. Bei Zusatz von KOH werden sie deutlicher, von HCl verschwinden sie. Nach Form und histochemischem Verhalten handelt es sich um *Calciumoxalat*. Da dieses eine sehr stabile chemische Verbindung ist, kann es mit den üblichen Kalkfärbemethoden nicht nachgewiesen werden. — An manchen Stellen erkennt man eigentümliche, seither im Schrifttum nicht dargestellte Krystalle (Abb. 1). Im Zentrum eines ovalen, peripher strahlig radiär gezeichneten durchsichtigen Konkrements liegt ein mit Hämatoxylin blauschwarz färbbares garbenförmiges Gebilde. Letzteres besteht möglicherweise aus kohlen-saurem Kalk, während die strahlige Peripherie aus Calciumoxalat aufgebaut ist. Die Garbe wäre also eine Art Krystallisationszentrum, dem das Oxalat angelagert ist. — Die Glomeruli zeigen einen wechselnden Blutgehalt der Schlingen. Die Endothelien sind stellenweise verquollen, die Kapsel-epithelien in geringem Maße abgestoßen; in den allermeisten Fällen ist die Lichtung

¹ In allen Fällen wurden Hirn, Rückenmark, Herzmuskel links und rechts, beide Lungen, Nebennieren und Nieren, Leber, Milz, Dünn- und Dickdarm histologisch an Gefrier- und Paraffinschnitten mit Sudan III, H.E., El. v. Gieson, Berliner Blau, die Nierenschnitte insbesondere nach *v. Kossa*, *Roehl* und *Gram* gefärbt und mit KOH, HCl und Oxydasereaktion histochemisch untersucht.

der Glomeruli von den Gefäßschlingen nicht ausgefüllt, ein Exsudat nicht vorhanden. Alle Gefäße sind stark hyperämisch, Blutungen nicht nachweisbar, keine Verfettung, keine echte Entzündung. Im Zentralnervensystem gleich *Boemkes* Befunden und im Gegensatz zu *Schopper* und *Emminger* keine Blutungen, sondern nur starkes Ödem im Bereich von Groß- und Kleinhirnrinde, Hippocampus, Linsenkerngebiet, Brücke, Nucleus dentatus des Kleinhirns und unterer Olive der Medulla oblongata.

Fall 2. 7. 12. 42 8 Uhr Aufnahme Kriegsgefangenenlazarett, 34-jähriger kräftiger Mann, bewußtlos, Muskelsteifigkeit an Armen und Beinen, langsame Pupillenreaktion, *Kußmaulsche* Atmung, Herz nach links erweitert, Puls 102/Min., klein, weich. Nach Erwachen Magen- und Kopfschmerzen. Nach Angabe des Kranken $\frac{3}{4}$ l Glysantingemisch getrunken, Temperatur 37,5°. — 10. 12. zunehmende Schwäche, 12. 12. Durchfälle, 14. 12. blutig schleimige Stühle, Zunge weißlich belegt, trocken; Bewußtsein klar, 17. 12. erneut Bewußtlosigkeit, Unruhe, Bluterbrechen. 18. 12. 9 Uhr Tod, angeblich an Herzschwäche. Angeblich keine Anurie! — Harn nicht untersucht, Harnmenge nicht bestimmt, Blutdruck nicht gemessen. Tod nach fast 12 Tagen. Sektion 23 Stunden später.



Abb. 1. Krystalle von Calciumoxalat, teils frei in Harnkanälchenlichtung, teils in abgestoßenen Epithelien (Öl-Immers.).

Pathologisch-anatomische

Diagnose. Hochgradige Tubulonephrose im Sinne hydropisch vakuolärer Degeneration mit Nekrosen, Epithel-, Blutkörperchen- und Kalkzylindern, sowie reichlicher Ablagerung von Calciumoxalatkrystallen. Glomerulonephrose. Akute hämorrhagisch erosive Enterocolitis und Proctitis. Nasenschleimhautblutungen. Ödem von Hirn und Rückenmark, trübe Schwellung von Leber und Herzmuskel, Lungenödem. Chronische Gastritis, Fibrose der Milz.

Todesursache. Renale Insuffizienz, urämisches Koma.

Zur Ergänzung der pathologisch-anatomischen Diagnose gebe ich folgende Befunde im einzelnen: Beide *Nieren* nicht ganz leicht aus den Kapseln auslösbar, linke 15:7:4 cm, 455 g, rechte 13:7:5 cm, 490 g. Oberfläche glatt, Farbe gelbbrot, auf dem Schnitt Markrindengrenze verwaschen, Rinde verbreitert, Mark braunrot, Konsistenz im ganzen weich, Schleimhaut von Nierenbecken und -kelchen weißlich und zart. *Mikroskopisch* handelt es sich um eine durch vakuolige Degeneration der Epithelien bedingte nahezu vollständige Aufhellung der Rindenschnitte. Betroffen sind nahezu alle Rindenkanälchen (Abb. 2). Ihre Lichtung ist weitgehend verlegt teils durch geschwollene, teils durch abgestoßene Epithelien. Andere Kanälchen sind ihres Epithels vollständig verlustig. In den Epitheltrümmern und auch frei in der Lichtung der Harnkanälchen Calciumoxalatkrystalle entsprechend den im Falle 1 beschriebenen Formen. — Die Glomeruli zeigen vorwiegend Schlingen-

segmentation und Kontraktion der Gefäßknäuel, die weite Kapsellichtung ist angefüllt von fädig-körnigen, mit Eosin kaum anfärbbaren Gerinnseln, denen abgestoßene Kapselepithelien beigemischt sind. Schwellung und Verquellung zahlreicher Schlingenendothelien. — Die Epithelien der Sammelröhrchen zeigen außer geringer Trübung im Plasma keine Besonderheiten. Die Sammelröhrchen selbst sind weit und oft von hyalinen, granulierten, Epithel- und Blutkörperchenzyklindern gefüllt. Die Markgefäße sind strotzend blutvoll, stellenweise streifige interstitielle Blutungen sichtbar. Unregelmäßig über Rinde und Mark verteilt Kalkinkrustationen abgestoßener Kanälchenepithelien. Keine Verfettung. Die histologische Untersuchung des *Darmes* zeigte im Sigma oberflächliche, nur in die Tunica propria



Abb. 2. Starke hydropische Epitheldegeneration der Hauptstücke, Epithelien der Nebenteile besser erhalten. Im Glomerulus Schlingenkontraktion, Kapsellexsudat.

druckschmerzhaft, 19. 12. wieder Erbrechen, anhaltende Anurie, Magenschmerzen, Puls 90/Min., hart, abends Unruhe, Sehstörung, Blutdruck 100/80 mm Hg, Bewußtlosigkeit, 20. 12. 42 2 Uhr Tod, also fast 14 Tage nach Giftaufnahme. Sektion 54 Stunden später.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Hochgradige akute Tubulonephrose im Sinne hydropisch vakuolärer Degeneration der Harnkanälchenepithelien, besonders der Rinde mit ausgedehnten Epithelnekrosen, Epithel-, Blutkörperchen- und hyalinen Zylindern, mit Verkalkungen und Ablagerung zahlreicher Calciumoxalatkrystalle. Glomerulonephrose. Wachsartige Degeneration des Herzmuskels, trübe Schwellung der Leber, Leberödem, Hirnödem, Blutungen der Magen- und Harnblasenschleimhaut, katarrhalisch-hämorrhagische Typhlitis. Schlappe Erweiterung der Herzhöhlen, Lungenödem, akute allgemeine Blutstauung, Höhlenhydrops. — Alte Pleura- und Peritonealverwachsungen, fibröse Perihepatitis, -splenitis, -karditis.

Todesursache. Renale Insuffizienz, urämisches Coma.

Aus dem Sektionsbefund verdienen wieder die *Nieren* besondere Erwähnung. Beide waren vergrößert, links 14:6:3 cm, 350 g, rechts 13:6:3 cm, 305 g. Sie quellen aus der Kapsel hervor. Oberfläche glatt, Farbe gelbbraun, Rinde auf dem Schnitt verbreitert, Markrindengrenze verwaschen, Mark mehr braunrot, Konsistenz im

reichende Substanzverluste der Schleimhaut, Hyperämie und diffuse lympholeukocytäre Infiltration aller Wandschichten. Die *bakteriologische Untersuchung* des Darminhaltes konnte keine darm-pathogenen Keime nachweisen (Stabsarzt Dr. J. Bohr).

Fall 3. 7. 12. 42 8 Uhr

Aufnahme Kriegsgefangenenlazarett, 25-jähriger Mann in gutem Ernährungs- und Kräftezustand, bewußtlos, Puls 105/Min., klein und weich. Muskelsteifigkeit an Armen und Beinen. Magenspülung, 8. 12. Sensorium frei, Kopf- und Magenschmerzen, Erbrechen, 14. 12. Lebervergrößerung, jetzt anhaltendes Erbrechen, Leibschmerzen, Gesichtsoedem, Anurie! 17. 12. Leber 8 cm unterhalb rechten Rippenbogens tastbar, hart und

ganzen sehr weich, Blutungen oder Kalkinkrustationen mit bloßem Auge nicht erkennbar. Schleimhaut von Nierenbecken und -kelchen weißlich und glatt. *Histologisch* gleicht der Befund im wesentlichen dem von Fall 2. — Hydropische Degeneration der Rindenkanälchen, Nekrosen, Kanälchenverschluß, Verkalkung nekrotischer Zellmassen, Oxalatkrystalle intraepithelial und -tubulär, Zylinderbildungen, Hyperämie und Markblutungen kennzeichnen das Bild. An den Glomeruli Schwellung und Verquellung der Kapselepi- und Schlingenendothelien, vereinzelt seröse Kapsel-exsudate. Im Interstitium, auch periglomerulär, reichlich Rundzelleninfiltrate. — Im *Herzmuskel* starke trübe Schwellung, Segmentation, vielfach Aufhellung, andernorts Homogenisation und wachsartige Degeneration der Muskelfasern, sowie streifige Hyperämie im Interstitium, aber keine Blutungen, Entzündungen oder Verfettung. — Die *Leber* (2250 g) zeigt trübe Schwellung der Epithelien, gleichmäßig verteilte Erweiterung der *Disscheschen* Spalträume, Anfüllung derselben durch feinkörnig fädige Massen, geringgradige Erweiterung der Zentralvenen, Rundzellenvermehrung im periportalen Bindegewebe, keine Verfettung.

Der pathologisch-anatomischen und bakteriologischen wurde eine *chemische Untersuchung* angeschlossen.

Da die Russen das Frostschutzmittel-Kühlwassergemisch vollständig ausgetrunken hatten, konnte eine Probe der genossenen Flüssigkeit nicht untersucht werden. Deshalb wurde eine Flasche des Originalfrostschutzmittels, mit dem das Gemisch bereitet worden war, dem Institut für Wehrpharmacie der Militärärztlichen Akademie übersandt. Die dortige Untersuchung ergab, daß das Frostschutzmittel 64% Glykol enthalten hatte (O.Ap. Dr. *Rühl*).

Vom 1. Vergiftungsfall wurden 5 ccm eines Blutliquorgemisches, Urin, ein Stück Dünndarm nebst Inhalt, Stücke von Leber, Hirn und Nieren zur Untersuchung auf Methylalkohol und andere Gifte dem gleichen Institut zugeschickt. Dort konnte kein Methylalkohol im Liquorgemisch, dagegen im salzsauren Auszug der Organstücke reichlich Calciumoxalat nachgewiesen werden. Alkohollösliche freie Oxalsäure und wasserlösliche Oxalate wurden nicht gefunden, auch nicht im Liquor (O.Ap. Dr. *Rühl*).

Der Blutalkoholgehalt einer Probe aus einem Hirnhautblutleiter wurde mit einem Werte von unter 0,2‰ ermittelt; der Verstorbene hat also zur Zeit des Todes nicht unter nennenswerter Alkoholwirkung gestanden (Militärärztliche Akademie, O.A. Dr. *Waechter*).

Auf Grund einer erst Wochen später möglich gewordenen Ortsbesichtigung im Park tauchte der Verdacht auf, daß außer einer Vergiftung durch Glykol eine Metallvergiftung eine Rolle gespielt haben könnte. Der Kühler des Kraftwagens, aus dem das getrunkene Gemisch abgelassen worden war, war nach Aussage Sachverständiger kurz vorher verbleit worden. Eine Verunreinigung des Frostschutzmittel-Kühlwassergemisches hätte angeblich durch Bleibeimengungen möglich sein können. Es war auch mit einer Verunreinigung des genossenen Gemisches durch die Schwarzblechwanne, die von den Russen ausgeschöpft worden war, zu rechnen; die Wanne war ja gelegentlich zur Aufbewahrung von Treibstoff, der als Gegenklopfmittel Bleitetraäthyl enthalten hatte, verwendet

worden. Alle diese zusätzlichen Vergiftungsmöglichkeiten erschienen an sich unwahrscheinlich. Um sicher zu gehen, wurde aber eine neuerliche chemische Untersuchung angestrengt. Es wurde eine Probe des Originalfrostschutzmittels und eine Probe des in gleicher Zusammensetzung wie bei der Vergiftung in Anwendung gelangten Gemisches nach entsprechend langem Aufenthalt in der unter gleichen Bedingungen in der Zwischenzeit verwendeten Schwarzblechwanne in der chemischen Untersuchungsstelle einer benachbarten Einheit analysiert. Beide Proben enthielten Äthylenglykol; Schwermetalle waren in toxisch wirksamer Menge nicht nachweisbar (St.Ap. Dr. Hoffmann).

Damit in Übereinstimmung steht ein Befund von Herrn Prof. Schairer. Er hat freundlicherweise eine spektrographische Untersuchung von Leber- und Nierenstückchen unseres Falles 1 vorgenommen und außer dem normalerweise in allen Geweben nachzuweisenden Gehalt an Kupfer, Mangan und Aluminium keine Metalle, also auch kein Blei, feststellen können.

Besprechung der Befunde.

Die chemische Untersuchung hat als Vergiftungsmittel einen zweiwertigen Alkohol sichergestellt und in den Leichenteilen des 1. Falles Calciumoxalate nachgewiesen. Es ist danach anzunehmen, daß Glykol über Glykolsäure, Glyoxal und Glyoxylsäure zu Oxalsäure oxydiert und diese als unlösliches Kalksalz ausgeschieden worden ist. Damit stimmt der histochemische Nachweis von Calciumoxalatkrystallen in den Nieren überein. Soweit decken sich unsere Befunde vollständig mit denen von Boemke. Die gedankliche Folgerung aus diesen Befunden ist aber die Frage, ob das Wesen der Glykolvergiftung in der Oxalsäurewirkung zu sehen ist, und ob und inwieweit eine Glykolvergiftung einer Vergiftung durch Oxalsäure oder wasserlösliche Oxalate gleichgesetzt werden kann. Darauf ist Boemke nicht eingegangen, ebenso nicht auf eine Herausstellung der Unterschiede seiner eigenen histologischen Befunde gegenüber denen von Heubner und Hückel, Taeger, Abazaki und Wakamatu, Többen und Walther. Auch von pharmakologischer Seite (Flury und Wirth, Walther) ist bei den Untersuchungen über die Toxikologie der Glykole eine Oxalsäurewirkung nicht erwähnt worden. Wahrscheinlich deshalb, weil einerseits in den histologischen Präparaten von Flury, Wirth und Walther keine Calciumoxalate gesehen worden sind, und weil andererseits von Petri eine Nephrose bei Oxalsäurevergiftung geleugnet worden ist, haben diese die obengenannte Frage nicht aufgegriffen.

Zunächst sei festgestellt, daß die wichtigsten Krankheitserscheinungen die Nieren betroffen haben. Die histologischen Veränderungen der Nieren aller 3 Fälle (Tod nach 3, 12 und 14 Tagen) sind wesensgleich, jedoch in Stärke und Ausdehnung verschieden. Sie bestehen in hydropisch vakuolärer Degeneration der Epithelien, vor allem der Hauptstücke, mit Epithelnekrosen und Abstoßungen in die Kanälchenlichtungen hinein,

in intraepithelialer und -tubulärer Ablagerung von Calciumoxalatkrystallen, Verstopfung der ableitenden Harnkanälchen durch Epithel-, hyaline, granulierte, Kalk- und seltener auch durch Blutkörperchenzylinder. Die Epithelien der Sammelröhren sind dagegen unverhältnismäßig intakt. Die Glomeruli zeigen gelegentlich Schwellung und Verquellung von Kapsel-epi- und Schlingenendothelien, Schlingensegmentation, seröse Exsudation in die Kapsellichtung, gelegentlich auch Hyperämie der Schlingen. Verfettung wurde nicht gesehen. Stärke und Ausdehnung des Krankheitsgeschehens scheinen etwa der Länge der Krankheitsdauer parallel zu gehen, d. h. im 1. Falle waren geringgradigere Veränderungen zu beobachten als in den Fällen 2 und 3. Ansätze von Epithelregenerationen wurden nicht gesehen. Die ungleichmäßige Blutverteilung innerhalb der erkrankten Nieren legt den Gedanken an, allerdings ebenfalls ungleichmäßig aufgetretene, neurozirkulatorische Störungen im Sinne *Rickers* nahe.

Fremde Fälle.

Es sind dies die in der Einleitung genannten Fälle der Berichtsammelstelle der Militärärztlichen Akademie.

Waechter und *Veith* seziierten je einen Mann, der rund 24 Stunden nach Genuß einer nicht bekannten Menge von Äthylenglykol gestorben war. Die mikroskopische Untersuchung von Nieren und Leber zeigte außer feintropfiger Epithelverfettung keine nennenswerten Befunde, insbesondere keine Konkreme.

Im Falle *Emmingers* starb der Vergiftete 36 Stunden nach Giftaufnahme. Die Giftmenge ist auch hier nicht bekannt geworden. Über besondere Befunde an den Nieren wurde nichts berichtet. Im Bereich des Thalamus opticus und des Nucleus dentatus des Kleinhirns waren Blutungen vorhanden gewesen. Ihre Ausbreitung und Form wurden nicht näher beschrieben. Hinsichtlich der Hirnblutungen würde also eine gewisse Übereinstimmung mit den Befunden *Schoppers* bestehen.

Drei Fälle *Hildebrands* verdienen besondere Erwähnung. Bei 2 Todesfällen je 8 Tage nach Giftaufnahme (3—4 Wassergläser Äthylenglykol) wurden ausgedehnte Rindennekrosen der Nieren gesehen. Betroffen waren nicht nur Epithelien, sondern auch Glomeruli. Die *Henleschen* Schleifen und Sammelröhrchen waren dagegen intakt geblieben. Konkreme wurden nicht gesehen. Im 3. Falle, Tod nach 17 Tagen, wurden keine Rindennekrosen, dagegen bereits deutliche regenerationsartige Konkreme gefunden. Diese wurden für Harnsäurekrystalle gehalten. Auch in der Leber fand *Hildebrand* hydropisch vakuoläre Epitheldegeneration. Da die chemische Qualität der Konkreme nicht näher geprüft wurde, glaube ich, daß es sich nicht um Harnsäure-, sondern um Oxalatkrystalle gehandelt hat. Eine Verwechslung harnsaurer und oxalsaurer Salze

erscheint mir leicht möglich, ihre Trennung rein morphologisch oft unmöglich zu sein.

Auswertung.

Bei einem Vergleich mit entsprechenden Vergiftungen ergibt sich, daß *Taeger ähnliche* histologische Veränderungen der Nieren aus dem amerikanischen Beobachtungsgut anführt, *Abazaki* und *Wakamatu* einerseits und *Walther* andererseits die *gleichen* Epithelveränderungen wie wir kennen und beschreiben¹. *Boemkes* und *Schoppers* Befunde unterscheiden sich von den unseren dadurch, daß die degenerativen Veränderungen der Epithelien allein in trüber Schwellung, jedenfalls nicht in vakuoliger Degeneration bestanden hatten. Sie stimmen mit unseren in der Anwesenheit von Calciumoxalaten überein. Bei der Beurteilung der *Schopperschen* Befunde ist zu berücksichtigen, daß es sich dort um akut verlaufene Fälle mit Tod nach je einem Tage gehandelt hat; möglicherweise waren also die regressiven Epithelveränderungen erst in der Ausbildung begriffen. Im 2. Falle von *Boemke* (Tod nach 10 Tagen, Harnsperrre), hätten stärkere Nierenveränderungen erwartet werden können. Die amerikanischen, japanischen und die Nierenbefunde *Walthers* lassen bei starker hydropischer Entartung dagegen die Ablagerung von Calciumoxalatkrystallen vermissen. In den Tierversuchen *Walthers* wurden außer in den Nieren auch in der Leber Epitheldegenerationen und sogar Nekrosen nachgewiesen; gröbere Veränderungen am Magen-Darmtractus, Zentralnervensystem und anderen Organen waren nicht nachweisbar.

Aus der Aufzählung und Gegenüberstellung der Befunde geht hervor, daß die Glykolvergiftung morphologisch verschiedene Krankheitsbilder, besonders an den Nieren, hervorrufen kann. Es fragt sich nur, ob die Veränderungen, die am besten, weil am deutlichsten, an den Nieren studiert werden, graduell also quantitativ, oder aber qualitativ also wesensverschieden sind.

Um zu erkennen, ob und inwieweit eine Oxalsäurevergiftung das Wesen einer Glykolvergiftung darstellt, müssen die Nierenbefunde bei der Oxalsäurevergiftung mit denen der Glykolvergiftung verglichen werden². Dabei wird sich Gelegenheit geben, die eben angeschnittene Frage der gestaltlich verschiedenen Krankheitsäußerung der Glykolvergiftung zu prüfen. Die *Oxalsäurevergiftung* ist in ihren Wirkungen auf den tierischen Körper schon oft Forschungsgegenstand gewesen, und doch ist auch ihre Histologie, wiederum besonders an den Nieren, nicht einheitlich und

¹ *Walther* zitiert eine Reihe von neueren Arbeiten des ausländischen Schrifttums (*Caccuri* und *Briganti*, *Lehmann* und *Newman*, *Kesten*, *Weatherby* und *Williams*, *Bongiorno*), die ebenfalls über degenerative Veränderungen innerer Organe bei Glykolvergiftungen berichten. Da die Originalarbeiten zur Zeit nicht zugänglich sind, kann ich diese Angaben für die Zwecke vorliegender Schrift nicht verwenden.

² Bei der vergleichenden Gegenüberstellung der Vergiftungsbefunde werden nur die Verhältnisse bei der *resorptiven* Giftwirkung auf die inneren Organe berücksichtigt.

wird verschieden gedeutet. — Allgemein geht zunächst die Auffassung dahin, daß bei peroraler oder parenteraler Applikation von Oxalsäure oder wasserlöslichen Oxalaten sehr schnell Calciumoxalat gebildet und in den inneren Organen abgelagert wird (*Kunkel, v. Hofmann*). Es ist aber umstritten, ob dieses Salz schon innerhalb der Epithelzellen der Harnkanälchen (*Koch, Heubner und Hückel, Krüger*), oder erst in den Harnkanälchen selbst abgelagert wird (*Kunkel, v. Hofmann, Kobert und Küssner, Petri, Többen*). Auch darüber, ob bei Oxalsäurevergiftungen Degenerationen von Harnkanälchenepithelien vorhanden sind oder nicht, gehen die Meinungen auseinander. *Krüger, Petri, Balasz* und *Koch* haben keine Nephrose gesehen, *Heubner und Hückel, Fahr* sowie *Klinge (Többen)* diese dagegen beobachtet. Da nun die anatomischen Nierenbefunde verschieden waren, so entstanden auch hinsichtlich der Erklärung der Anurie, die ja im akuten Stadium der Oxalsäurevergiftung fast stets vorhanden ist, neue Schwierigkeiten. *Krüger* und *Koch* sehen deshalb eine deutliche Diskrepanz zwischen der Schwere des klinischen und Geringfügigkeit des anatomischen Nierenbefundes.

Wir haben also gezeigt, daß sowohl bei Oxalsäure- als auch bei Glykolvergiftung Unterschiede in Art und Stärke der Epitheldegenerationen, sowie in der Ablagerung von oxalsaurem Kalk bestehen. Grundsätzlich sind aber Degenerationen der Nierenepithelien und Konkrementbildung in den Nieren bei beiden Vergiftungsarten, wenn auch in wechselndem Ausmaß, vorhanden. In beiden Vergiftungsarten sind Calciumoxalate sowohl innerhalb der Kanälchenepithelien als auch in der Harnkanälchenlichtung nachgewiesen worden. Es bleibt also zu klären, ob bei Oxalsäure- und Glykolvergiftung die *gleichartigen* Degenerationen am *entsprechenden* Nierengebiet oder aber wesentliche Unterschiede bestehen.

In neuerer Zeit hat *Klinge* über eine Nephrose nach Oxalsäurevergiftung berichtet. *Klinges* Beobachtung ist von *Többen* genauer mitgeteilt und durch Untersuchungen an kleesalzvergifteten Kaninchen ergänzt worden. Bei dem Vergleich der nach Oxalsäure- und Glykolvergiftung entstandenen Nephrosen kann ich daher einerseits auf die Befunde *Többens*, andererseits auf die von *Heubner* und *Hückel* zurückgreifen. Letztere erscheinen besonders geeignet: Das histologische Bild eines 2 Monate lang oxalatvergifteten Hundes zeigt ausgedehnte Epithelnekrosen, stellenweise starke Aufhellung im Plasma der Epithelien und reichliche Ablagerung von Calciumoxalat. Dieser Befund erinnert nicht nur sehr an unsere eigenen Beobachtungen am glykolvergifteten Menschen, sondern läßt sich bestens mit denen *Walthers* vergleichen. *Walthers* Befunde wurden ja ebenfalls an chronisch glykolvergifteten Hunden erhoben. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse von *Heubner, Hückel* und *Walther* zeigt eine *große Ähnlichkeit beider Krankheitsbilder*. Im ganzen scheint aber die Glykol- mehr als die Oxalsäurevergiftung eine hydropisch vakuoläre Entartung hervorzurufen. Oxalatkristalle hat *Walther* nicht

beschrieben. Ich habe den Eindruck, daß es möglicherweise gelingen würde, eine noch größere Übereinstimmung der Vergiftungsbilder hervorzurufen, wenn vom gleichen Untersucher unter gleichen Bedingungen bei derselben Tierart Oxalsäure- und Glykolvergiftung geprüft würden. Soweit ich sehe, ist das bisher nicht geschehen.

Die Aufzeigung genannter Zusammenhänge verlangt eine Stellungnahme zu weiteren Frage:

Worin kann die Ursache für die mehr *hydropische* Epithelentartung in den Nieren bei *Glykolvergiftung* gelegen sein? — *Abazaki* und *Wakamatu* referieren eine amerikanische Ansicht, wonach Diäthylenglykol einmal in die Zelle aufgenommen sehr stark hygroskopisch wirken und dadurch die Zellmembran auflösen soll. — Sie selbst glauben mehr an eine unmittelbare *spezifische* Giftwirkung des Glykols ohne diese näher erklären zu können.

Warum kommt es nur in einem *Teil* der Glykolvergiftungen zur Ablagerung von Calciumoxalat in den Nieren (*Boemke, Schopper, Hildebrand*, eigene Fälle)? Daß Glykol über Glykolsäure in Oxalsäure übergeführt werden kann, wurde schon von *Hansen* erwähnt; woanders sollten die Oxalatkrystalle herkommen? Warum nun in einen Fälle Konkrementbildung eintritt, in anderen aber nicht, ist eine Frage nach der Ursache der Konkrementbildung überhaupt. *Koch* hat diese Verhältnisse für das Calciumoxalat veranschaulicht. Seine Auffassung hat auch hier Gültigkeit. Das nach Oxalsäureaufnahme gebildete Calciumoxalat ist im intermediären Stoffwechsel unangreifbar. Es wird nicht erst in der Niere gebildet, sondern schon am Orte der Oxalsäureaufnahme. *Umber* hat experimentell bewiesen, daß es trotz großer Ausscheidungsmengen von oxalsaurem Kalk durch die Niere im Harn nicht zur Krystallbildung zu kommen braucht. Die Menge des *ausgeschiedenen* ist also unabhängig von der des *ausgefällten* Oxalats. Das Ausfallen eines Salzes ist also von anderen Faktoren abhängig, den Schutzkolloiden. Diese können aus der Nierenzelle selbst stammen. Das Calciumoxalat kann also entweder als physiologischer Körper den Stoffwechsel passieren und im Harn ausgeschieden werden, oder aber, es kommt bei Erschöpfung der Kolloide zur Sedimentation, entweder in den Epithelien der Niere, oder in den Harnkanälchen, oder erst im ausgeschiedenen Harn.

Worin besteht nun die eigentliche *Giftigkeit* von Glykol und Oxalsäure? — Die anatomischen Nierenbefunde haben bei der Suche nach dem Wesen der Giftigkeit unter anderem auf die Oxalsäure gelenkt. Ich bin mir darüber im klaren, daß diese schwierige Frage vom Pathologen allein nicht richtig wird beantwortet werden können; es ist auch hier an eine besondere Giftigkeit der Glykole durch ihre chemische Eigenschaft als Lösungsmittel zu denken. — Diesen Umstand kann der Morphologe nicht richtig erkennen. — Trotzdem bin ich der Meinung, daß ein *Teil*

der Giftigkeit der Glykole auf die Oxalsäurewirkung bezogen werden darf. Die große Ähnlichkeit der anatomischen Befunde bei beiden Vergiftungsarten weist in diese Richtung. — Die nach der Glykolaufnahme entstandene Oxalsäure könnte bei zufälliger Kalkarmut im Dünndarm, oder dann, wenn sie in größerer Menge gebildet wird, nicht neutralisiert den Nieren angeboten werden und eine Nephrose hervorrufen. Daß die Oxalsäure durch ihre Affinität zum Calcium schwere Folgen hinsichtlich Gerinnbarkeit, Alkalireserve des Blutes und acidotischem Coma, hinsichtlich Erregbarkeit des Nervensystems und Kontraktilität des Herzmuskels besitzt (*Reuter*), sei nur beiläufig erwähnt.

Worin sind die Ursachen der sowohl bei Oxalsäure- als auch bei Glykolvergiftung beobachteten *Harnsperre* zu sehen? — Man muß hier zwischen akuter, wenige Stunden nach Giftaufnahme einsetzender, und nach einigen Tagen auftretender Anurie unterscheiden. — *Koch* hat für die Oxalsäurevergiftung, da in seinem Falle die histologischen Nierenveränderungen gering waren, auf die Bedeutung der nervösen Steuerung der Harnsekretion hingewiesen. Auch *Krüger* glaubte, daß die Anurie durch einen Constrictorenkrampf veranlaßt sein könnte und vergleicht die häufig nach einigen Tagen wieder einsetzende Harnflut bei Oxalsäurevergifteten mit der Urina spastica. — Tatsächlich liegen die Verhältnisse so, daß zwischen Oxalsäure- und Glykolvergiftung auch hinsichtlich der Urinausscheidung eine Parallele besteht. Mit der Erkenntnis, daß bei beiden Vergiftungsarten Nekrosen entstehen können, gewinnt auch die Erklärung der Harnsperre durch die Nierenerkrankung selbst erneut an Boden. In unserem Falle 3 möchte ich die terminale Harnsperre einigermaßen ausreichend durch den Nierenbefund erklärt sehen. Wenn auch Epithelien mancher Nebentstücke erhalten sind, so stellt doch die Zerstörung der Hauptstücke nicht nur eine wesentliche Verkleinerung des Sekretionsapparates überhaupt, sondern auch ein Hindernis für den Harnstrom dar. Dagegen bleibt es auffallend, daß im Falle 2 mit praktisch gleichschweren Nierenschädigungen keine Anurie, dagegen in den Fällen von *Boemke* und *Schopper* Harnsperre ohne anatomischen Befund bestanden haben soll. — Ich glaube, diese Verhältnisse im ganzen am besten zu treffen, wenn ich annehme, daß die akute Harnsperre meist nervös, die terminale dagegen durch die Degeneration der Epithelien, also morphologisch besser erkennbar, verursacht ist.

Deutung der eigenen Vergiftungsfälle.

Bei der Beurteilung der Vergiftungsfälle ist die Kenntnis von Giftmenge, des Weges der Giftaufnahme und der Resorptionsgeschwindigkeit wichtig. Leider ist hier nur ein Teil der Faktoren bekannt. Man darf annehmen, daß jeder der drei Verstorbenen rund $\frac{3}{4}$ l Frostschutzmittelmisch, also unter Berücksichtigung der prozentualen Zusammensetzung, 240 g Glykol getrunken hatte.

Bemerkenswert ist, daß im *Falle 1* schon nach knapp 3 Tagen eine erhebliche Nephrose beobachtet werden konnte. Eine Anurie soll nicht bestanden haben, sie könnte auch aus dem Nierenbefund allein nicht geklärt werden. Die bei der Aufnahme ins Lazarett vorhandene Bewußtlosigkeit ist einerseits als Folge einer direkten toxischen Hirnschädigung, andererseits möglicherweise als acidotisches Coma durch Calciumentzug aus dem Blutserum (infolge Oxalsäurebildung aus Glykol) aufzufassen. Im Gegensatz zu *Schopper* und *Emminger* wurde keine Blutung im Gehirn nachgewiesen. Der Tod ist nicht renal, sondern zentral bedingt, als Folge von Hirnödem und Lähmung des Atemzentrums aufzufassen. Die vom russischen Arzte beschriebene Hämolyse des durch Aderlaß entleerten Blutes ist möglicherweise keine Hämolyse gewesen, sondern die durch Kalkmangel (Oxalsäurewirkung) zufällig vorhanden gewesene Ungerinnbarkeit des Blutes.

Im *2. Falle* hatte sich nach 12 Tagen eine schwere Nephrose ausgebildet. Trotzdem hatte noch keine Anurie bestanden; wahrscheinlich wäre sie, wie im *Falle 3*, später noch eingetreten. Der übrige anatomische Befund paßt zum Bilde einer renalen Insuffizienz. Die hämorrhagische Entzündung der Darmschleimhaut kann durch die enterotrope Quote der harnpflichtigen Stoffe erklärt werden.

Im *3. Falle* zeigten die Nieren nach 14tägiger Krankheit die schwersten Degenerationen. Anurie und urämisches Coma passen zum anatomischen Befund. Auch hier im Gehirn keine Blutungen. Auf die verhältnismäßig schwere Degeneration der Herzmuskelfasern wird hingewiesen.

Zusammenfassung.

Es wurde über 9 Fälle einer Vergiftung durch ein Frostschutzmittel berichtet. Als Gift wurde Glykol erkannt (Äthylenglykol); es hat in 5 Beobachtungen schwere hydropisch vakuoläre Nierendegenerationen und Nekrosen verursacht. (3 eigene, 2 Fälle *Hildebrands*). Auffallend war der Befund von oxalsäuren Salzen in den Nieren. Dadurch ist der Gedanke wach geworden, daß das Wesen einer Glykolvergiftung bis zu einem gewissen Grade in einer Oxalsäurevergiftung gelegen sein könnte. Zur Prüfung dieser Frage wurde ein Vergleich mit den Fällen im Schrifttum und den anatomischen Veränderungen bei Oxalsäurevergiftung vorgenommen. Es hat sich dabei tatsächlich eine bemerkenswerte Ähnlichkeit der klinischen resorptiven Vergiftungserscheinungen und histopathologischen Befunde zwischen Oxalsäure- und Glykolvergiftungen erkennen lassen; wahrscheinlich ist neben der spezifischen Giftigkeit der Glykole in ihrer Eigenschaft als Lösungsmittel (für Harze, Lacke, Fette) ein beträchtlicher Teil ihrer Giftwirkung der durch Oxydation aus den Glykolen entstandenen Oxalsäure zuzuschreiben.

Schrifttum.

Abazaki, K. u. *E. Wakamatu*: Slg Vergiftgsfälle 11, 33, A 832 (1940). — *Balazs, J.*: Slg Vergiftgsfälle 5, 79, A 426 (1934). — *Boemke, Fr.*: Virchows Arch. 310, 106 (1943). — *Emminger*: Mil.ärztl. Akad. — *Fahr, Th.*: Zit. nach *Petri*. — *Flury, F.* u. *W. Wirth*: Arch. Gewerbepath. 5, 1 (1933). — *Hansen, K.*: Slg Vergiftgsfälle 1, A 77 (1930). — *Heubner, W.* u. *R. Hückel*: Arch. f. exper. Path. 178, 749 (1935). — *Hildebrand*: Mil.ärztl. Akad. — *Hofmann, E. v.*: Lehrbuch der gerichtlichen Medizin, S. 689. Wien: Urban & Schwarzenberg 1903. — *Klinge*: Zbl. Path. 70, 248 (1938). *Kobert, R.* u. *B. Küssner*: Virchows Arch. 78, 209 (1879). — *Koch, F.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 169, 100 (1930). — *Krüger, R.*: Virchows Arch. 215, 444 (1914). — *Kunkel, A. J.*: Handbuch der Toxikologie, S. 53 u. 498. Jena: Gustav Fischer 1899. — *Petri, E.*: *Henke-Lubarsch*, Bd. 10, S. 232, 1930. — *Reuter, Fr.*: Lehrbuch der gerichtlichen Medizin, S. 509. Wien: Urban & Schwarzenberg 1933. — *Schopper, W.*: Ref. bei *Boemke*. — *Taeger, H.*: Slg Vergiftgsfälle 9, A 718 (1938). — *Többen, H.*: Virchows Arch. 302, 246 (1938). — *Umber*: Zit. nach *Koch*. — *Veith*: Mil.ärztl. Akad. — *Waechter*: Mil.ärztl. Akad. — *Walther, R.*: Arch. Gewerbepath. 11, 326 (1942).

(Aus dem Anatomischen Institut der Universität Heidelberg
[Direktor: Prof. Dr. K. Goertler].)

Bemerkungen zu der Arbeit: „Die Stellung des Thymus im Organismus“ nach Else Petri.

Von

Helmut Haselmann.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. Januar 1944.)

In Band 310/1 (1943) dieses Archivs veröffentlichte *E. Petri* eine Arbeit unter dem Titel: „Die Stellung des Thymus im Organismus“. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen stehen mit der heutigen Lehrmeinung der normalen Anatomie in so krassem Widerspruch, daß eine Richtigstellung von anatomischer Seite erforderlich erscheint. Es soll hier nicht das Ergebnis neuer Forschungen bekanntgegeben, vielmehr in einigen Punkten den von *E. Petri* vertretenen Anschauungen entgegengetreten werden. Als Unterlagen für die vorliegenden Ausführungen dienten daher auch nur Schnittserien von menschlichen Embryonen verschiedenster Größe, wie sie mir am hiesigen Institut in reichlicher Anzahl zur Verfügung stehen, ferner Kurs- und Sammlungspräparate des Instituts.

Gleich zu Beginn ihrer Betrachtungen spricht *E. Petri* davon, daß sich nach *Hammar* die ersten Thymusläppchen aus dem ventralen Teil der 3. (bzw. 4. oder 5.) Kiementasche formen. Schon hierin ist eine Ungenauigkeit in der Deutung der *Hammarschen* Auffassung zu sehen. Denn aus den ventralen Ausstülpungen der 3. Schlundtasche bildet sich zunächst ein solider Epithelzapfen, der rasch in caudaler Richtung in das vor dem Herzbeutel gelegene Mesenchym einwächst. Dort erst erfolgt die Differenzierung einzelner Thymusläppchen.

Seltsam aber muß es anmuten, wenn *Petri* sich fragt, ob das Auge fähig sei, an Embryonen von 5 mm Länge feinstgewebliche Bestandteile in ihrem Charakter und in ihren Lagebeziehungen zu erkennen und zu deuten. Es gibt doch wohl kein Entwicklungsstadium des werdenden Wesens, von der Eizelle angefangen, in dem es nicht möglich wäre, mit Hilfe geeigneter Methoden, sei es der einfachen histologischen Untersuchung oder der räumlichen Rekonstruktion nach Schnittserien, diese Deutungen zu geben. Ohne diese Möglichkeiten würde ja die gesamte Embryologie, die sich im wesentlichen mit Vorgängen befaßt, die sich gerade im jüngsten Embryonalstadium abspielen, auf sehr schwankendem Boden stehen und den Charakter einer exakten Wissenschaft nicht besitzen. *E. Petri* gibt weiter an, der kleinste Embryo, bei dem sie die Ent-

wicklung der Thymusanlage mit Sicherheit habe aufspüren können, sei 50 mm lang gewesen. Dann allerdings ist es nicht zu verwundern, wenn hierbei die Abkunft der Thymus vom Kiemendarm nicht verständlich wird. Bei einem Embryo von 50 mm Länge lassen sich durch einen geübten Beobachter die meisten Organe makroskopisch bzw. unter der Lupe präparieren. Die Thymusanlage aber ist in diesem Stadium bereits an ihrem endgültigen Bestimmungsort angekommen, und ihre Beziehungen zum Schlundtaschenepithel sind meist schon wieder aufgegeben. Wenn *E. Petri* also nur an 50 und mehr Millimeter großen Embryonen untersuchte bzw. dort erst die Thymusanlage finden konnte, so ist es durchaus verständlich, daß sie sich mittels dieser Präparate nicht über die branchiogene Natur der Thymus unterrichten konnte. Diese Untersuchungen können jedoch keineswegs den Beweis dafür erbringen, daß die Thymus nicht vom Schlundtaschenepithel abstamme. Die Richtigkeit der *Hammar*schen Theorie ist an räumlichen Rekonstruktionen nach Schnittserien von Embryonen verschiedenster Größe immer wieder bestätigt worden (*Poltzer* und *Hann* u. a.). Es findet sich da stets bei Embryonen entsprechender Größe ein Ductus thymo-pharyngicus, der bei älteren Feten immer dünner wird, um schließlich in den meisten Fällen ganz zu verschwinden. Gelegentlich allerdings bleiben Reste dieses Ductus thymo-pharyngicus bestehen, wir finden dann als Nebenthymen bezeichnete akzessorische Thymusläppchen. Diese Nebenthymen aber treten stets nur in der durch den Descensus des Thymusblastems vorgezeichneten Linie auf.

E. Petri greift auch den von *Hammar* eingeführten Begriff des epithelialen Retikulums an. Sie sieht in dieser Bezeichnung einen Widerspruch in sich und eine Vergewaltigung des fachlichen Sprachgebrauchs. Dem ist entgegenzuhalten, daß der Begriff „Retikulum“ mit dem des „retikulären Bindegewebes“ keineswegs so eng verbunden oder gar identisch ist. „Retikulum“ bezeichnet lediglich ein netzartig angeordnetes Gebilde. Und ein Netzwerk von Epithelzellen, wie es z. B. durch Auseinanderdrängen eines geschlossenen Epithelverbandes entsteht, mag also durchaus zu Recht epitheliales Retikulum genannt werden. Die Bezeichnung Retikulum ist eben nur ein rein morphologischer Begriff, der nichts über die Spezifität eines Gewebes aussagt. Der Begriff wird auch sonst noch für andere Gewebe gebraucht, so führte z. B. *Stöhr* jr. für die peripheren Endverzweigungen der Neurofibrillen den Begriff des nervösen Terminalretikulums ein. Ein epitheliales Retikulum sehen wir aber stets bei der Zahnentwicklung in der Schmelzpulpa vorliegen, wo die Epithelzellen durch starke Ausbildung der Interzellularspalten, nur noch durch Protoplasmaausläufer miteinander verbunden, ein echtes epitheliales Netzwerk darstellen. Ein gerade in bezug auf die Verhältnisse in der Thymus noch viel typischeres Bild liefern uns die Tonsillen. Hier wird durch die durchwandernden Lymphocyten ebenfalls der geschlossene Verband des

Mundhöhlenepithels zersprengt, es bleiben jedoch deutliche synplasmatische Zusammenhänge zwischen den einzelnen Epithelzellen bestehen. Wenn *E. Petri* nun aber die Existenz eines epithelialen Retikulums in der Thymus ablehnt, welches nach ihr im feingeweblichen Thymusbild „niemals nachweisbar“ sein soll, „weder zur Zeit des vor- noch des nachgeburtlichen Lebens“, so mögen die Abb. 1 und 2 von der Thymus eines Neugeborenen zeigen, daß hier durchaus ein entsprechender Befund wie bei den Tonsillen vorliegt. Ob nun die Lymphocyten, die bei der Thymus

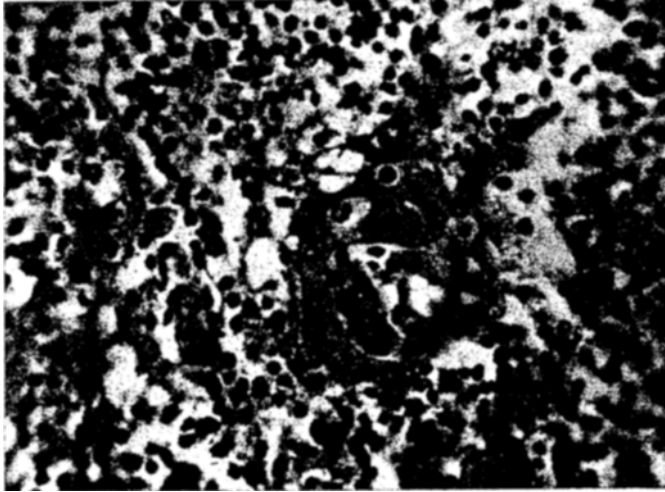


Abb. 1. Thymus vom Neugeborenen. Hassalsches Körperchen in synplasmatischem Zusammenhang mit dem epithelialen Retikulum. 450fach.

zwischen das Thymusepithel eingelagert sind, im Thymusgewebe selbst entstehen oder erst sekundär einwandern, ist hierbei zunächst gar nicht wesentlich. Jedoch muß auch den von *E. Petri* geäußerten Zweifeln über die Eigenbeweglichkeit der Lymphocyten entgegengetreten werden. Den Beweis hierfür anzutreten, gehört nicht in den Rahmen dieser Arbeit, die Aussagen der einschlägigen Handbücher in dieser Richtung aber sind eindeutig. Wie wäre auch sonst die Zersprengung eines soliden Epithelverbandes durch die Lymphocyten in den Tonsillen zu erklären, wenn hier nicht aktive Bewegungsfähigkeit vorläge? Das gleichzeitige Vorkommen von epitheliale und bindegeweblichem Retikulum in der Thymus aber konnte neuerdings *Schneider* auch experimentell mittels der Speicherung von Vitalfarbstoffen nachweisen.

Zur Frage der Hämopoese, die von *E. Petri* als die spezifische Funktion der Thymus angesehen wird, ist zu sagen, daß eine Hämopoese in der Thymus im Embryonalstadium durchaus verständlich ist. Finden wir doch in bestimmten Abschnitten des embryonalen Lebens Bildung von

Blutzellen in allen Organen, in denen retikuläres Bindegewebe vorhanden ist. Und da ja bei der mit einer Capillareinsprossung beginnenden Vascularisierung der Thymus auch mesenchymale Elemente eingeschleppt werden, ist es nicht einzusehen, warum sich diese zur gegebenen Zeit nicht an der ubiquitären Hämopoese beteiligen sollen. Eine postembryonale Lymphocytenbildung, wie sie ja auch *Hammar* annimmt, ist wohl ziemlich sicher. Dagegen konnte ich eine deutliche Myelopoese in der nachgeburtlichen Thymus nicht feststellen. *E. Petri* spricht ferner vom häufigen Vorkommen von Normoblastenhaufen in der embryonalen Thymus. Auch derartigen Normoblastenhaufen bin ich in den von mir

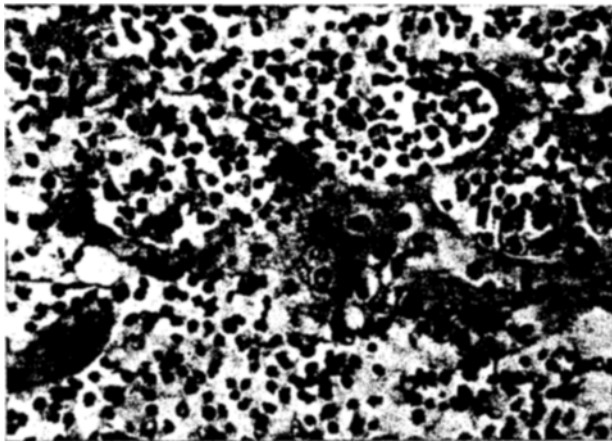


Abb. 2. Thymus vom Neugeborenen. Epithelstrang des Thymusmarkes. 380fach.

untersuchten Thymen nicht begegnet, dagegen fanden sich häufig solche, wie ja auch Abb. 3 zeigt, im umgebenden Mesenchym. Auf jeden Fall aber ist es abwegig, in der Hämopoese die eigentliche Bestimmung der Thymus sehen zu wollen.

Als wesentlichen Befund ihrer Untersuchungen stellt *E. Petri* fest: bei den organcharakteristischen Elementen des Thymus, den *Hassal*-schen Körperchen, handle es sich um infolge Endothelwucherung obliterierte Gefäße. Diese schon 1877 von *Afanassiew* publizierte Ansicht ist bereits von *Hammar* widerlegt worden. Beweist doch jede räumlich rekonstruktive Schnittserienuntersuchung ihre Unhaltbarkeit. Die Tatsache, daß z. B. in Injektionspräparaten, ein enger Zusammenhang zwischen Gefäßen und *Hassal*-schen Körperchen gefunden wurde, läßt keine Deutung ihrer Entstehung zu, spricht dagegen aber für eine evtl. endokrine Funktion der *Hassal*-schen Körperchen. Doch soll die Frage der Thymusfunktion, deren Beantwortung in den Aufgabenbereich der Physiologie und der Klinik gehört, hier nicht erörtert werden. Wenn es

aber tatsächlich so wäre, daß die *Hassalschen* Körperchen Gefäße darstellten, die verödeten, nachdem die Hämopoese, bei der sie eine trophische Rolle spielten, zu Ende ging, warum finden wir dann nicht entsprechende Bilder an anderen Stellen des Körpers, z. B. bei der teilweisen Rückbildung der Hämopoese im Knochenmark, bei der Umbildung von rotem in weißes Mark, nicht ebenfalls *Hassalsche* Körperchen? und warum nicht im weiblichen Genitaltrakt, wo es doch zeitweilig in ganz außerordentlichem Maße zum Untergang von Gefäßen kommt? Die Beantwortung dieser Fragen ist einfach. Es handelt sich bei den *Hassalschen*

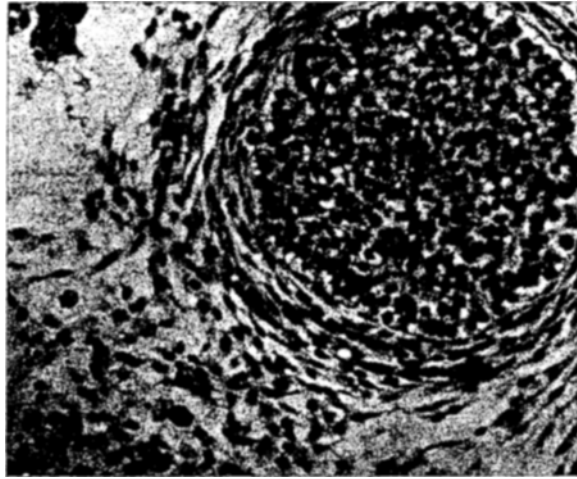


Abb. 3. Thymusblastem. Menschlicher Embryo Fofa 18,5 mm. Solider Epithelzapfen, am Rande von zylindrischen Epithelzellen (Stratum germinativum) umgeben. Zirkulär darum angeordnet bindegewebliche Elemente. Links unten im umgebenden Mesenchym eine Normoblastenanhäufung. 260 fach.

Körperchen nicht um obliterierte Gefäße, und ihre Zellen sind keine gewucherten oder zusammengesinterten Endothelzellen, es sind vielmehr zwiebelschalenartig angeordnete Epithelzellen, hervorgegangen aus dem Epithel der Thymus, und es liegen somit organspezifische Elemente vor.

An den von *E. Petri* in ihrer Arbeit gezeigten Abbildungen ist zu be-
anstanden, daß die Abb. 1, als Frühestanlage eines Thymusläppchens
gedeutet, eine solche gar nicht darstellt. Es handelt sich vielmehr um eine
starke Gefäßbildung aus der näheren oder weiteren Umgebung des
Thymusblastems, wie man sie häufig findet. Ein wirkliches Thymus-
blastem zeigt die Abb. 3 der vorliegenden Arbeit: Ein Querschnitt durch
einen epithelialen Zapfen, dessen epitheliale Natur besonders an seinen
randständigen Zellen, die als zylindrische Epithelzellen imponieren, deut-
lich wird. Bei dem in Abb. 4 als Capillare bezeichneten Gefäß handelt
es sich auf keinen Fall um eine solche, sondern um ein Gefäß, und zwar
eine Vene, weit höherer Größenordnung. Die Abb. 5 zeigt in der Nähe

des *Hassalschen* Körperchens deutlich Epithelzellen, die von den Zellen des retikulären Bindegewebes der Thymus durch ihren Protoplasma-reichtum und ihre Kernstruktur klar unterscheidbar sind. Die Abb. 8 endlich, die angeblich eine beginnende Endothelwucherung zeigen soll, stellt tatsächlich eine normale kleine Arterie mit typischem Wandaufbau dar.

Zusammenfassung.

Es wird den von *E. Petri* vertretenen Anschauungen entgegengetreten, wonach die Thymus sich aus dem präkardial gelegenen retikulären Bindegewebe entwickeln soll, und wonach die *Hassalschen* Körperchen obliterierte Gefäße darstellen sollen, die Bedeutung der Thymus aber in der Hämopoese geschen wird.

Demgegenüber wird folgender Standpunkt vertreten:

1. Das Material für die Histogenese der Thymus entwickelt sich als ventrale Ausstülpung der 3. (und 4.) Schlundtasche. Diese Ausstülpung wächst als epithelialer Zapfen rasch in caudaler Richtung bis in die Gegend vor dem Herzbeutel. Dort erst erfolgt die Differenzierung des Organs, seine Vascularisierung und mit ihr die Einwanderung von retikulärem Bindegewebe. Die epithelialen Bestandteile werden durch die Lymphocyteeinlagerung auseinander gesprengt und stellen Epithelstränge bzw. ein lockeres epitheliales Retikulum dar. Die Hämopoese in der Thymus ist nicht organspezifisch.

2. Die *Hassalschen* Körperchen sind Abkömmlinge des Thymusepithels. Ihre Morphologie läßt an innersekretorische Bedeutung denken.

Schrifttum.

Die von *Petri* angegebene Literatur. Ferner: *Hammar*: *Erg. Anat.* **19** (1909). — *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **6**, (1926); **16** (1929); **29** (1932). — *Politzer u. Hann*: *Z. Anat.* **104** (1935). — *Schneider*: *Z. Zellforsch.* **30** (1940). — Sowie die einschlägigen Lehr- und Handbücher.

Erwiderung zur vorstehenden Arbeit Haselmann.

Von
Else Petri.

(Eingegangen am 10. März 1944.)

Erythro-, besonders aber Myelopoese wird im Thymus noch auf Entwicklungsstufen gefunden, auf denen es schon zu weitgehender Gewebs- und Organdifferenzierung gekommen und die Hämopoese nicht mehr „ubiquitär“ ist. Der Nachweis derselben ist in den Läppchenrandgebieten und dem angrenzenden Mesenchym naturgemäß am besten zu führen, da diese die Thymuswachstumszonen sind.

Wenn bisher Gefäßverödungen mit zwiebelschalenartiger Endothelwucherung als normales Vorkommen in anderen Organen nicht beobachtet wurden, so ist dies kein Beweis gegen die Möglichkeit eines solchen Vorganges im Thymus. Man kann mit dem gleichen Recht fragen: Warum lassen sich in Organen mit sicherer endokriner Funktion — etwa im Pankreas am Inselapparat — nicht rückschrittliche Erscheinungen (Verflüssigung, Verkalkung usw.) in der Form wie an den Hassal-Körperchen nachweisen? Dem pathologischen Anatom sind Bilder zwiebelschalenartiger Gefäßendothelwucherung vertraut. Man findet sie z. B. in älterem, noch sehr capillarreichem Granulationsgewebe und in Angiosarkomen.

Das noch in Entwicklung begriffene Thymus-Läppchen, welches in seinem Gewebsaufbau dem jungen Lymphknoten sehr ähnlich ist, weist keine „epithelialen“ Bestandteile auf.

Die Capillaren sprossen nicht in die Thymus-Läppchen ein, sondern stellen gewissermaßen das Gerüst für ihre Bildung dar. Abb. 1 zeigt eine solche, mit ausgereiften Läppchen unmittelbar in Verbindung stehende Frühstanlage, die von *Haselmann* gedeutet wird als „starke Gefäßbildung aus der näheren oder weiteren Umgebung des Thymusblastems, wie man sie häufig findet“. Die zwischen den Capillaren liegenden Haufen von „Thymuszellen“ und Blutzellen werden von *Haselmann* übersehen, die Frage, wozu sich derartige Bezirke weiter entwickeln, nicht erörtert. Von dieser Frühstanlage bis zum voll ausgereiften Thymus-Läppchen lassen sich alle Entwicklungsstufen nachweisen. Der Irrtum bei der Deutung dieser, wie auch der anderen Abbildungen ist dem Umstand zuzuschreiben, daß *Haselmann* versäumte, die Originalpräparate anzusehen.

Abb. 3 wird von *Haselmann* angesprochen als „Querschnitt durch einen epithelialen Zapfen, dessen epitheliale Natur besonders an seinen, als zylindrische Epithelzellen imponierenden Randzellen deutlich wird“.

In Wirklichkeit handelt es sich um Haufen dichtgelagerter Rundzellen mit kleinen, dunklen Rundkernen („Thymuszellen“), in den lockeren Randgebieten untermischt mit mesenchymalen Elementen.

Das Kernstück der Beweisführung für die Entstehung der *Hassal-Körper* aus Gefäßen, nämlich das *Vorhandensein von Erythrocyten in der Lichtung der Hassal-Körper* wird von *Haselmann* mit Stillschweigen übergangen. Die allseits anerkannte Durchsetzung der *Hassal-Körper* mit lymphatischen und myeloischen Zellen ist von *Hammar* u. a. auf Einwanderung dieser Zellen in die *Hassal-Körper* zurückgeführt worden. Die „Wanderungsfähigkeit“ der Erythrocyten wird meines Wissens von keiner Seite behauptet.

Vermehrung der *Hassal-Körper* und Rückbildung des Thymus fallen zeitlich zusammen. Falls die Annahme einer innersekretorischen Thymusfunktion berechtigt wäre, würde diese somit vor ihrem Verlöschen aufs Höchste gesteigert sein und dann jäh aufhören, ohne *klinisch* nachweisbare Erscheinungen zu machen.

Der Transport von Neutralfett durch das Blutplasma¹.

Von

Prof. M. B. Schmidt, Würzburg.

Mit 4 zum Teil farbigen Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 6. Januar 1944.)

Bei der Verfolgung der Frage, ob die Quellzellen der arterio-venösen Anastomosen durch die Abgabe oder die Aufnahme von Flüssigkeit einen histologisch nachweisbaren Einfluß auf das durchströmende Blut ausüben, beobachtete ich in den Corpora cavernosa, welche besonders reich an dieser Art von Anastomosen sind, nach vorausgegangener Formalinhärtung fast ausnahmslos in den kavernen Räumen, deren Inhalt zum großen Teil direkt aus den Quellzellengefäßen stammt, eine auffallende Färbbarkeit des Blutplasmas durch Scharlachrot. Es ist in sehr ausgeprägter Form und Häufigkeit dieselbe Erscheinung, welche wir gelegentlich in den kleinen Arterien und Venen der Lungen, der Leber, Nieren, Schilddrüse und anderer Organe antreffen, ohne daß über das Gesetzmäßige ihres Auftretens etwas bekannt ist; eine genauere Untersuchung darüber liegt nur von *Mandelstamm* (1932) vor, aber die Bedeutung und die Entstehungsbedingungen sind nicht geklärt. Es ergab sich bald, daß das Vorhandensein fettfärbbaren Blutes in den kavernen Räumen sich nicht aus der Wirkung der Quellzellen erklären läßt, denn nicht selten traf ich es bereits in den zu den Anastomosen führenden Arterien an, wohl aber kann die Häufigkeit und die Stärke der Erscheinung damit zusammenhängen. Diese Überlegung veranlaßte mich zu einer systematischen Untersuchung des fetthaltigen Plasmas in allen Organen.

Die scharlachrote Färbung haftet am auffälligsten an dem von den roten Blutkörperchen abgesetzten Plasma; wo dasselbe durch die postmortale Erythrocytensenkung freigeworden ist, nimmt es in den Arterien und Venen einen Teil des Gefäßquerschnitts ein, in dem kavernen Gewebe auch oft das ganze Lumen der einzelnen Räume, und wo eine vitale oder agonale Veränderung der Strömung vorgelegen hatte, bildet es eine Randschicht verschiedener Dicke auf der Innenfläche, oder es füllt an kleinen Gefäßen auch das ganze Lumen aus. Die Rotfärbung erstreckt sich stets gleichmäßig über den ganzen Plasmabezirk und imbibierte ihn meist diffus und ungeformt, oder der diffus gefärbte Grund ist zugleich mit roten Punkten bestäubt, selten heben sich darauf Fetttropfen ab. Bei vorhandenen Stäubchen und Tropfen ist die diffus rote Färbung tiefer, als ohne sie, die geformten Abscheidungen bedeuten also eine höhere Konzentration des Fettes am Eiweiß.

¹ Herrn Prof. *Ernst Leupold* zum 60. Geburtstag gewidmet.

Nach Lösung des Fettes durch Äther-Alkohol bleibt ein homogenes Eiweißgerinnsel zurück, welches in der Regel matt und zart erscheint. In den Corpora cavernosa traf ich nicht selten daneben dichtere und glänzendere, dem Schilddrüsenkolloid ähnliche Koagula, welche regelmäßig durch das Scharlachrot stärker gefärbt wurden, ohne daß eine staubförmige Ausfällung bestand, also mehr Fett adsorbiert hatten als die mattglänzenden, und dies ist wichtig für die noch zu erörternde Frage, welche Bestandteile des ganzen Eiweißkomplexes im Plasma als Träger des Fettes dienen.

Das geschilderte mikroskopische Bild ist an die Formalinhärtung gebunden. Ich habe wiederholt Stücke der Corpora cavernosa, in welchen am sichersten auf fetthaltiges Plasma zu rechnen ist, vergleichsweise in Formalin, Sublimat und Müllerscher und Flemmingscher Flüssigkeit fixiert und die Schnitte dann mit Scharlachrot gefärbt, aber bei den letzteren Methoden niemals ein gleiches oder ähnliches Bild erhalten wie im Formalinschnitt; soweit bei ihnen das Blut überhaupt in den kavernösen Räumen erhalten war, bestand keine Trennung zwischen geronnenem Plasma und Erythrocyten; dagegen fand ich wiederholt an Sublimatpräparaten viel feinste Fettkörnchen auf den roten Blutkörperchen und Endothelien, nach Härtung in Flemmingscher Lösung waren dieselben schwarz. Den Grund für diese Verschiedenheit wird man darin zu suchen haben, daß die genannten Härtungsmittel anders auf die Eiweißbestandteile des Blutes einwirken, als das Formalin, wofür es verschiedene sichere Beweise gibt.

Für das Formalin muß man also annehmen, daß es die Eiweißkörper des Plasmas koaguliert und dadurch das an sie adsorbierte Fett in die Erscheinung treten läßt, dessen Vorhandensein nur aus den chemischen Untersuchungen des Blutes bekannt, aber bei dem natürlichen flüssigen Zustand des Blutplasmas nicht sichtbar zu erfassen ist. Der Hauptteil des Fettes kreist, wie seit Pflügers Untersuchungen feststeht, in gespaltenem Zustand im Blute und auch die aus dem Ductus thoracicus in die Vena subclavia einfließende Fettemulsion wird durch die Lipase des arteriellen Blutes zerlegt, welche nach Pfeiffer hauptsächlich aus der Lunge stammt. Der andere, ungespaltene Teil des Fettes ist von Engelhardt, Rumpf, G. Wells u. a. beschrieben und, gewöhnlich mit den Lipoiden zusammengefaßt, quantitativ bestimmt worden: G. Wells bezeichnet die Gesamtmenge als beträchtlich, Engelhardt hat sie als Durchschnitt von 8 gesunden Menschen auf 0,194% bestimmt. Die chemischen Methoden zum Nachweis dieser Fettfraktion im Plasma, bei welchen nach der fraktionierten Fällung des Eiweißes auch Fett im Niederschlag gefunden wird, lassen keinen Schluß darüber zu, in welchem Verhältnis die beiden Substanzen im zirkulierenden Blute zueinander stehen, denn das Fett kann dabei rein mechanisch mitgerissen sein. In der Tat ist auch die Beurteilung des Befundes verschieden gewesen, die meisten allerdings (Mansfeld,

v. Fürth u. a.) haben sich dafür ausgesprochen, daß schon im natürlichen Blut eine lockere Verbindung zwischen dem Eiweiß und dem Fett besteht, und nach *Mansfeld* spielt das erstere die Rolle des Schutzkolloids für das Fett und verhindert dessen Austritt aus der Blutbahn.

Mit postmortalen Veränderungen hat das histologische Bild nichts zu tun; ich habe es auch beim Hund in ganz frisch fixierten Organen gefunden. Die ganz gleichmäßige Verteilung des Fettes über das homogen koagulierte Plasmaeiweiß macht es höchst wahrscheinlich, daß es sich nicht um eine nebeneinander erfolgte Ausfällung handelt, sondern daß beide Stoffe schon im lebenden Blute in Verbindung gestanden haben. Wenn für andere Substanzen *Bennhold's* Methode der Gelatinediffusion und die der Kataphorese bezüglich der Frage über ihr Haften am Bluteiweiß entscheidend geworden sind, so läßt sich für das Neutralfett der mikroskopische Befund im Sinne der vitalen Bindung verwerten, und wenn trotzdem noch ein Zweifel an dieser Annahme besteht, so geben die später zu erwähnenden Beobachtungen über die eng verbundene Auswanderung beider Substanzen aus den Blutgefäßen in die Gewebe unter pathologischen Verhältnissen dieselbe Sicherheit dafür, wie ihre gemeinsame Wanderung beim Gelatine- und Kataphoreseversuch. Denn eine Diffusion des Fettes durch die Gefäßwand und Imbibition des Gewebes in so feiner Verteilung, daß es gelöst erscheint, ist wohl ohne Mitwirkung eines Trägers nicht denkbar, und bei dem Ödem und den Exsudaten der Lunge ist auch histologisch das Eiweißvehikel nach Entfettung der Schnitte mit Sicherheit festzustellen.

Auf *Doppelbrechung* habe ich die Fett-Eiweißniederschläge in den Blutgefäßen häufig untersucht, aber nur in 2 Fällen mit Erfolg: Das eine Mal waren bei einem 25jährigen Mann (Zwirlein, 25 Jahre, 1939, Lungentuberkulose) in den Corpora cavernosa penis (andere Organe standen mir leider nicht zur Verfügung) fast sämtliche kavernöse Bluträume vollkommen von doppelbrechenden Schollen und Neutralfett ausgefüllt (Abb. 1 und 2); das quantitative Verhältnis beider Bestandteile ist, wie Scharlachrot- und Nilblausulfatfärbung zeigt, etwas wechselnd, nie aber so, daß die Cholesterinester nur die Beimischung zu einer gewöhnlichen Fettdurchtränkung des Plasmas bilden, sondern sie dominieren überall und das Neutralfett bildet meist nur eine Auflagerung auf den Schollen; zwischen letzteren vereinzelte rhombische Cholesterintafeln; rote Blutkörperchen mit doppelbrechenden Klumpen zwischen sich finden sich nur in einzelnen der kavernösen Räume. Ob die Absetzung des Plasmas rein postmortal zustande gekommen ist, oder antemortal durch Störung der Strömung, läßt sich nicht entscheiden, das letztere ist mir das Wahrscheinlichere. Auch die Wand mancher Gefäße enthält doppelbrechende Schollen und nicht selten sind solche auch in den Quellsellen der Art. helicinae eingelagert. Ferner finden sich um die Arterien herum wie perivaskuläre Lymphgefäße aussehende, breite doppelbrechende Ein-

fassungen. Nach Lösung des Fettes bleibt im Lumen der kavernösen Räume ein homogenes Eiweißkoagulum zurück, welches aber nicht gleichmäßig das Lumen füllt, sondern viel Lücken hat, die nach Form und Größe ungefähr mit den doppelbrechenden Schollen übereinstimmen. *Smith-Dietrich*-Färbung hatte ein negatives Ergebnis. Ein solcher Grad von Cholesterinanhäufung im Blut ist meines Wissens etwas ganz Unbekanntes, beim Menschen eine Hypercholesterinämie wohl mikroskopisch überhaupt nie nachgewiesen, auch nicht in Fällen von Xanthomatose und „Cholesterinsklerose“ des Gefäßsystems (s. z. B. *Franz*);

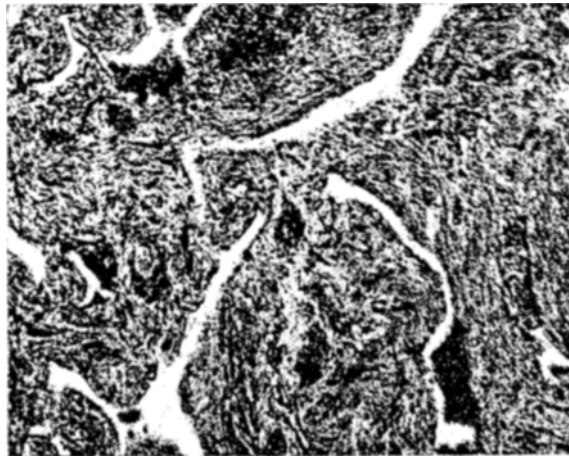


Abb. 1. Corpus cavernosum penis. Fetthaltiges Blutplasma in kavernösen Räumen (Inhalt der größeren Räume ausgelassen). Scharlachrot, Hämatoxylin. (Zwirlein, 25 Jahre, Sektion Würzburg 25. 3. 39.)

wenn eine diabetische Lipämie mit Cholesterinämie verbunden ist, beruht die makroskopisch sichtbare milchige Trübung doch nur auf dem Neutralfett und das Cholesterin wird lediglich chemisch darin nachgewiesen. Auch nach der künstlichen Cholesterinfütterung an Tieren haben *Chalatow* und *Anitschkow* keine Cholesterinester und nur ausnahmsweise Cholesterinkristalle in Blutausstrichen gefunden (s. unten).

Noch eigentümlicher ist der 2. Fall, welcher einen 2—3monatigen Embryo betrifft (1483/25 Stettin [Dr. *Willer*]; frisch und weiß in Formalin gesetzt):

In den größeren ganz dünnwandigen Venen der *Leber* viel homogen geronnenes Plasma mit oder ohne rote Blutkörperchen, welches kräftige Scharlachrotfärbung annimmt, aber keine Doppelbrechung gibt. In den davon ausgehenden Capillaren viel doppelbrechende Substanz, welche ihr Lumen als schmaler Ausguß füllt und sich mit ihnen verzweigt. Sie läßt sich auflösen in runde oder rundliche Tropfen mit intensiver Fettfärbung und kurze zylindrische Stäbchen, welche entweder ebenso total rot gefärbt sind, oder eine schwach oder nicht färbbare Achse haben und wie Cholesterinesterschollen mit auf ihren Flächen und Rändern aufgestrichenem

Neutralfett aussehen. Die Doppelbrechung betrifft meist nur einen, und zwar gewöhnlich den größeren Teil eines solchen Ausgusses, was davon freibleibt, sind die runden Tropfen, die Stäbchen sind ausnahmslos anisotrop. Dieser Capillarinhalt reicht oft bis an die Einmündung in die größeren Gefäße und geht unmittelbar in den nicht doppelbrechenden Inhalt derselben über, dessen Fettfärbung zwar stark ist, aber durchweg etwas hinter der der Capillarausgüsse zurückbleibt. Linien von denselben Fetttropfen und Cholesterinschollen ziehen oft durch die in manchen Capillarausbuchtungen vorhandenen Blutbildungsherde. Nach Entfettung in Äther-Alkohol fehlt jede Doppelbrechung und Scharlachrotfärbung, in den größeren Gefäßarten bleibt das gewöhnliche homogene, mit Eosin zart rot oder nur mit Hämatoxylin färbbare Plasma zurück, in den Capillaren aber nirgends eine erkennbare

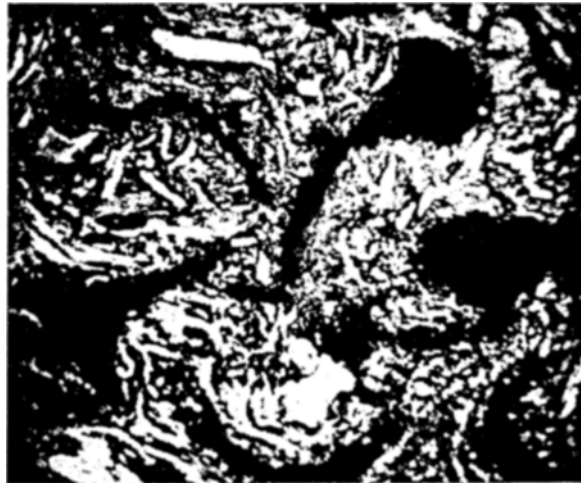


Abb. 2. Derselbe Fall wie Abb. 1. Aufnahme eines anderen Schnittes im polarisierten Licht, stärker vergrößert. Füllung der kavernösen Räume mit doppelbrechenden Schollen.

oder durch Farbstoffe sichtbar zu machende Substanz. Im Lebergewebe nirgends Doppelbrechung. In den Blutgefäßen des Myokard fetthaltiges Plasma mit demselben Grad von Färbbarkeit wie in den Lebervenen, in den Herzhöhlen ebensolches mit etwas schwächerer Färbung, in beiden aber keine Doppelbrechung.

Das Blut in den Venen und den von ihnen ausgehenden Capillaren der Leber verhält sich also verschieden, in ersteren ist nur Neutralfett in mittlerer Menge im Eiweiß nachweisbar, in letzteren sind Neutralfett und Cholesterinester in höchster Konzentration vorhanden — Venae advehentes und Vv. evehentes lassen sich in dem frühen Entwicklungsstadium histologisch nicht unterscheiden. — Den Grund für die Cholesterinanhäufung kann man in einer Neubildung durch die Leberzellen und Abgabe ins Blut, oder in einem verschiedenen Gehalt an Trägereiweiß suchen. Für die erstere Annahme fehlen alle Anzeichen, ein Zerfall von Leberzellen ist nicht vorhanden und in ihnen keine Doppelbrechung; dagegen bleibt nach der Auflösung des Fettes und Cholesterins in den Capillaren überhaupt nichts zurück, sie erscheinen ganz leer,

während die Venenäste das homogene Eiweiß enthalten. Dies läßt mit großer Wahrscheinlichkeit darauf schließen, daß das ursprünglich an Plasmaeiweiß gebundene Fett und Lipoid durch Verschwinden desselben frei geworden ist und selbständige Formen angenommen hat. Daß im Venenblut keine Doppelbrechung nachweisbar ist, beweist nicht das vollständige Fehlen von Cholesterinestern, sondern kann nur eine geringere Konzentration der Cholesterinester bedeuten, oder das Cholesterin kann darin in einer histologisch nicht nachweisbaren Verbindung vorliegen, welche erst bei der Berührung mit den Leberzellen in Ester übergeht, wie es *Chalatow* an Kaninchen nach Cholesterinfütterung feststellte.

Der oben erwähnte chemische Nachweis, aus welchem unsere Kenntnis über das Vorhandensein ungespaltenen Fettes im Plasma entspringt, bezieht sich nur auf das aus größeren Venen und Arterien entnommene Blut, läßt sich aber methodisch nicht auf den Inhalt der kleinen und kleinsten Organgefäße ausdehnen. Die histologische Erfassung des Fettes erlaubt es, seine Verteilung auf Arterien, Venen und Capillaren und Verschiedenheiten in den verschiedenen Organen festzustellen und durch die systematische Verfolgung dieser Verhältnisse tiefere Einblicke zu gewinnen, wenn auch die volle Aufklärung über seinen Zweck und sein Schicksal noch fehlt.

Hinsichtlich des *Vorkommens des fetthaltigen Plasmas in den Organen* hat *Mandelstamm* eine gewisse Reihenfolge aufgestellt, in welcher das Gehirn an erster Stelle steht, dann Schilddrüse, Pankreas und Ovar folgen und erst in einigem Abstand die übrigen Organe. Meine Beobachtungen stimmen im allgemeinen damit überein, nur stelle ich die Corpora cavernosa dem Gehirn gleich und halte das Vorkommen in Leber und Lunge nicht für so selten, wie er. Die Schilddrüse ist ein sehr günstiges Objekt für den Nachweis. Aber ich habe, wie auch *Mandelstamm*, das Fettplasma niemals in allen Organen gleichzeitig gefunden, sondern in jedem einzelnen Falle nur etwa in 4—5 derselben, wobei verschiedene Kombinationen vorkommen. Dies könnte auf den Gedanken führen, daß der Fettstoffwechsel der Organe den Ausgangspunkt für die Fettbeimischung zum Plasma abgibt. Indessen wird derselbe durch die schon oben erwähnte Tatsache hinfällig gemacht, daß sie in den Corpora cavernosa nicht selten schon in den zwischen ihrer derben Bindegewebshülle und der äußeren Haut verlaufenden Arterien nachgewiesen werden kann; ebenso habe ich in der Schilddrüse wiederholt schon in den an der Oberfläche und in den interlobulären Septen verlaufenden Arterien das voll ausgebildete Fettplasma gefunden. Demnach wird das Blut schon in diesem Zustand an die Organe herangeführt. Im einzelnen Organ trifft man das Fettplasma niemals in allen gleichwertigen Gefäßen zugleich an, z. B. in der Leber nicht in allen Pfortaderästen derselben Größenordnung, auch nicht in allen Läppchen der Schilddrüse, sondern die Verteilung ist durchaus

ungleich und scheinbar willkürlich, auch wenn die Absetzung des Plasmas von den Erythrocyten ungefähr die gleiche ist.

Ferner ist der *Grad der Färbung durch Scharlachrot an den ab- und zuführenden Gefäßen* in einem und demselben Schnitt zuweilen so verschieden, daß man es kaum für zufällig halten kann: In der Schilddrüse ist der Fettgehalt in nebeneinanderliegenden Arterien und Venen oft gleich, oft aber auch in den Venen ausgesprochen höher, in der Leber bei Erwachsenen wiederholt in den Pfortaderästen höher, als in den räumlich dazugehörenden Venen, bei Embryonen gerade umgekehrt, und in den Corpora cavernosa nicht selten in den kavernösen Räumen und den Venen höher, als in den Arterien. Für eine Veränderung des absoluten Fettgehalts auf dem Wege von den Arterien zu den Venen ist dabei kein Anhaltspunkt gegeben.

Sicherlich handelt es sich bei dem durch die Formalinbehandlung sichtbar werdenden Fettgehalt um eine Eigenschaft des Blutes als solchen und nicht um ein Produkt einzelner Gewebe. *E. Kraus* hat in den Gefäßen der Hypophyse eine mit Sudan färbbare homogene Masse, welche das ganze Lumen ausfüllt oder nur die Peripherie einnimmt, beschrieben und in Zusammenhang mit der Organfunktion gebracht: Die „vielleicht kolloidartige Komponente“ faßt er als Sekretionsprodukt der Hypophysenzellen auf, welches zum Teil ins Blut gelangt und von ihm ausgeschieden und unter Umständen durch Beimengung von Zell-Lipoiden sudanophil wird. Es ist mir nicht zweifelhaft, daß es sich hier um dasselbe durch die Formalinhärtung in die Erscheinung getretene fetthaltige Blutplasma handelt, wie es auch anderen Organen zukommt, und nicht um ein Produkt der Parenchymzellen. Auch *Wail* hat bei Typhus recurrens in den Gehirngefäßen einen homogenen mit Sudan färbbaren Inhalt gefunden und als eine pathologische Lipämie angesprochen, welche aus dem Zerfall roter Blutkörperchen hervorgehen und die Quelle für die Fettablagerungen im Gefäßendothel und dem RES abgeben soll; auch seine Beschreibung und Abbildung stimmen mit dem gewöhnlichen Fettplasma überein und dürfen demselben gleichgestellt werden.

Das Vorkommen von fetthaltigem Plasma in den Blutgefäßen ist vom Lebensalter unabhängig und auch schon in *Embryonen* früher Entwicklungsstadien nachzuweisen. In diesen fand ich es zunächst, als ich der Frage nachging, inwieweit bei der embryonalen Entwicklung die morphologische Ausbildung der Gewebe mit der funktionellen Hand in Hand geht, und das Auftreten echten Fettgewebes als sichtbares Zeichen für das Vorhandensein eines Zellfermentes bewertete. Bei menschlichen Embryonen sind an bestimmten Stellen, an welchen später Fettgewebe gefunden wird, z. B. in den Winkeln zwischen Rippenköpfchen und Wirbelsäule, etwa vom 4. Monat an fettfreie Zellgruppen zu erkennen, welche sich aus dem umgebenden Bindegewebe deutlich abheben und bei fortschreitender Entwicklung sich allmählich mit Fetttropfen füllen.

Schon vor diesem mesenchymalen Fettgewebe ist das ja von vielen Seiten schon beschriebene Fett in den Zellen der Nebennieren und Knorpel vorhanden. Menschliche Embryonen und Feten habe ich in allen Entwicklungsstadien vom 2. bis zum 8. Monat untersucht und dabei auch Fett im Blutplasma in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gefunden, und zwar am häufigsten und konzentriertesten in den Gefäßen der Leber, den Herzhöhlen, den Gefäßen des Myokard und der Lungen, oft an den genannten Orten in gleicher Stärke; wenn eine Abstufung vorhanden war, stand die Leber stets an der Spitze, und in ihr überwogen die Venen gegenüber der Pfortadervverzweigung. Das Gehirn habe ich nicht regelmäßig untersucht; indessen wird diese Lücke einigermaßen durch eine Angabe *Froboeses* ausgefüllt, welcher bei seinen Arbeiten über den Fettgehalt der Gewebe im Embryo gerade und ausschließlich in den Blutgefäßen des Gehirns und Rückenmarks Fett beobachtete, allerdings nur bei einem ganz jungen menschlichen Embryo, im übrigen bei solchen von Tieren.

Das histologische Bild des Plasmafettes bei Embryonen gleicht demjenigen bei Erwachsenen, nach Lösung des Fettes bleibt dasselbe homogene Eiweißkoagulum zurück, nur fand ich häufiger, als bei Erwachsenen, auch an Stellen, wo keine Absetzung der roten Blutkörperchen vom Plasma stattgefunden hatte, zwischen den ersteren eine Scharlachrotfärbung. Eine besondere Beziehung zur Entwicklung des Fettgewebes besitzt dieses Plasmafett offenbar nicht, denn es findet sich vor und nach der Entstehung desselben in gleicher Weise. Es ist anzunehmen, daß es aus der Placenta stammt, von welcher das Fett des fetalen Körpers seit den Untersuchungen *Hofbauers* meist abgeleitet wird, besonders auf Grund des Nachweises, daß körperfremde Fette, welche einem Muttertier verfüttert werden, sich, wenigstens zum Teil, in der Frucht wiederfinden. Indessen hat diese Frage für die vorliegenden Erörterungen nur insoweit Bedeutung, als der Fettgehalt der Embryonen und Feten in derselben Weise wie derjenige der Erwachsenen eine Eigenschaft des Blutes als solchen darstellt, zur Zusammensetzung desselben gehört und nicht eine Begleiterscheinung ist. So kann ich auch nicht der Ansicht von *Froboese* zustimmen, welcher die erwähnte „Lipämie“ im Zentralnervensystem junger Embryonen auf die Auflösung von Wanderzellen zurückführt, die das Fett an den Stellen physiologischer Rückbildung in dem Gehirn und anderen Organen aufnehmen und ins Blut abtransportieren.

Das Eiweiß des Blutplasmas dient also für das ungespaltene Fett als Vehikel bei seinem Transport durch den Körper in derselben Weise, wie es Bennhold für viele physiologische und künstlich eingeführte Substanzen nachgewiesen hat.

Da die Phanerose des Plasmafettes von dem durch die Formalinhärtung hervorgerufenen Zustand des Eiweißes abhängt, gibt sie keinen Aufschluß über seine absolute Menge und seine Verteilung im Körper. Was man im mikroskopischen Präparat sieht, ist ohne Zweifel nur ein

Bruchteil des vorhandenen Fettes. An Stellen, wo das Plasma von den roten Blutkörperchen abgesondert ist, tritt es besonders deutlich in die Erscheinung, aber in den vorwiegend mit Erythrocyten gefüllten Gefäßbezirken ist es ebenfalls vorhanden und nachzuweisen; andererseits kommen, wie erwähnt wurde, auch Gefäße mit homogen geronnenem Plasma vor, welches keine Fettfärbung gibt. Alle diese Beobachtungen zusammengenommen mit derjenigen, daß in nebeneinanderliegenden Durchschnitten von Arterien und Venen der Grad der Fettfärbung am homogenen Plasma verschieden sein kann, finden keine befriedigende Erklärung in dem lokal verschiedenen Fettstoffwechsel der Organe, sondern führen dazu, den vitalen Schwankungen in der Beschaffenheit des Trägereiweißes für die histologische Fettphanerose großes Gewicht beizulegen: Seine Menge, seine chemische Zusammensetzung und sein Aggregatzustand, welcher mit dem Wassergehalt des Plasmas eng zusammenhängt, kommen dabei in Betracht; *Mandelstamms* allgemein gefaßte Vermutung, daß der Kolloidzustand des Blutes von Einfluß ist, hat sicher seine Berechtigung.

Abscheidung des Fettes in Staub- und Tropfenform auf dem Eiweißkoagulum bedeutet, wie schon erwähnt wurde, Überschreiten der Fettkapazität des letzteren und kann ebenso durch Vermehrung der Fett- wie Verringerung der Eiweißmenge bedingt sein; daß die letztere bei Kachexien, Hunger, Nephrosen und anderen Erkrankungen vorkommt, ist bekannt. Ob freies Fett sich länger im Blute halten kann, ist im Hinblick auf das Vorhandensein der Lipase fraglich. Aus dem Schicksal der experimentellen Fettembolie weiß man (*Rud. Beneke*), daß injiziertes oder durch Knochenmarkszерtrümmerung eingeschwemmtes, nicht an Eiweiß gebundenes Neutralfett unter Spaltung aus den Blutgefäßen ins umgebende Gewebe überführt und zunächst hier resynthetisiert wird. Die *diabetische Lipämie* kann, wie *B. Fischer-Wasels* zuerst gezeigt hat, mikroskopisch das Bild der Fettembolie geben; offenbar befindet sich dieses Fett in emulgiertem Zustand im Plasma, ohne daß eine Adsorption an Eiweiß nachzuweisen ist, und erst nach dem Tode sintern die feinen Tröpfchen zu größeren zusammen. Von dem Fettplasma unterscheidet sich diese Lipämie histologisch dadurch, daß sie ausschließlich an die Capillaren gebunden ist und zuweilen ganze Netzabschnitte derselben ausfüllt, während das erstere vorwiegend in den kleinen Arterien und Venen und kavernenösen Räumen und ziemlich selten daneben in Capillaren gefunden wird.

Wenn bei der Gerinnung des Blutplasmas während der Formalinbehandlung die Oberfläche der Eiweißmoleküle sich verkleinert, kann im mikroskopischen Schnitt ein Teil des Fettes, welches daran adsorbiert ist, frei werden.

Die am Blutplasma gemachte Erfahrung, daß das Verhalten des Eiweißes dafür bestimmend ist, ob und in welcher Form das vorhandene Fett

mikroskopisch in die Erscheinung tritt, läßt sich auch auf die sog. Fettphanerose in den Zellen der Leber und anderer Organe anwenden und eine klarere Vorstellung über ihren Ablauf gewinnen: Auch hier spielt wahrscheinlich das Adsorptionsverhältnis zwischen Fett und Eiweiß des Protoplasmas die ausschlaggebende Rolle und eine mikroskopisch zunächst nicht erkennbare Konzentration nimmt durch den Abbau des Zelleiweißes bis zu dem Grade zu, in welchem sie durch die Färbung nachweisbar wird.

Die Frage, welche Fraktion des Plasmaeiweißes dem Transport der Fettsubstanzen dient, ist bisher nur für die Lipide im engeren Sinne untersucht worden. Im allgemeinen stehen nach *Bennhold* als Vehikel für die verschiedenartigsten Stoffe die Albumine an erster Stelle, jedenfalls sind die Kenntnisse über die Globuline und erst recht über das Fibrinogen hinsichtlich der gleichen Funktion noch sehr beschränkt. Es wird angenommen, daß die Lipide vorwiegend an Globuline gebunden sind, für das Cholesterin hat es *Bennhold* durch den Kataphoreseversuch sicher nachgewiesen und er bringt die Vermehrung der Globuline im Blut bei Infektionskrankheiten mit der Hypercholesterinämie in diesem Sinne in Zusammenhang. Über das Neutralfett liegen keine gesonderten Untersuchungen vor. Wenn die Annahme zutrifft, daß es als Lösungsmittel für die Blutlipide dient, müßte man sich vorstellen, daß es ebenfalls an die Globuline adsorbiert ist. Damit würde aber die später zu besprechende Beobachtung schwer in Einklang zu bringen sein, daß bei cardialem Stauungsödem der Lunge an dem die Alveolen füllenden Eiweiß viel Fett haftet und man von vornherein annimmt, daß in diesem Erguß das Albumin vorherrscht, weil es leichter die Gefäßwand durchdringt, als das gröbermolekulare Globulin. Nun hat *Bennhold* zum Teil festgestellt, zum Teil aus verschiedenen Beobachtungen wahrscheinlich gemacht, daß sich für manche im Blute kreisende Substanzen die Bindung nicht streng auf einen Eiweißkörper beschränkt, sondern z. B. vorwiegend am Albumin stattfindet, daneben aber auch am Globulin. Ich habe oben erwähnt, daß das koagulierte Eiweiß, welches nach Lösung des Fettes in den mikroskopischen Schnitten zurückbleibt, meist mattglänzend ist, zuweilen aber in den Corpora cavernosa und auch in anderen Organen stark glänzend und dem Schilddrüsenkolloid ähnlich erscheint und in diesem Falle stets stärker mit Scharlachrot gefärbt ist, als in ersterem, also eine höhere Kapazität für Fett besitzt. Rein hypothetisch ließe sich dafür die Erklärung geben, daß in diesen beiden Koagulumformen die Mischung der Eiweißfraktionen verschieden und der für Fett vorherrschende Träger in der kolloidartigen reichlicher vorhanden ist. Aber zunächst läßt sich darüber keine Sicherheit gewinnen. Es ist ja auch noch unbekannt, ob die Plasmaeiweißkörper bzw. ihre Ursprungsorgane auf den Eintritt von reichlichen zu transportierenden Substanzen ins Blut durch Mengenzunahme und Veränderung der Zusammensetzung

reagieren, um sich den Anforderungen anzupassen, oder ob der Transport sich nach den gegebenen Verhältnissen richtet. Neue Untersuchungen über die Eiweißstrukturen des Blutserums (*H. Schmidt*) zeigen auch, daß die chemischen Methoden, auf Grund deren die scharfe Trennung in Albumine und Globuline vorgenommen wird, die Struktur verändern und die beiden Fraktionen tatsächlich Mischungen darstellen. Eine Möglichkeit, der Vehikelfrage für das Neutralfett näher zu kommen, liegt darin, daß der Fettgehalt des Blutplasmas bei solchen Krankheiten systematisch verglichen wird, für welche eine typische Verschiebung der Eiweißfraktionen bekannt ist, z. B. bei Nephrosen mit der Albuminverminderung, bei Infektionskrankheiten mit der relativen und absoluten Globulinvermehrung, bei hämolytischem Ikterus mit hoher Albuminämie (*Bennhold*), bei Hungerzuständen und Blutverlusten mit absoluter und relativer Herabsetzung der Albumine usw. Dazu wäre ein großes Material notwendige Voraussetzung; soweit ich es bisher untersucht habe, konnte ich noch keine Gesetzmäßigkeit erkennen. Nur in dem Punkte glaube ich sie schon gefunden zu haben, daß das Fibrinogen nicht an dem Fetttransport beteiligt ist, denn das fibrinöse Exsudat der kruppösen Pneumonie erwies sich immer als fettfrei zum Unterschied gegen dasjenige der katarrhalischen Pneumonie (s. später).

Wenn auch das Plasmaeiweiß jetzt als Organ aufgefaßt und angenommen wird, daß seine Substanz nicht in den Zellstoffwechsel eingeht, so ist doch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß zu anderen Zwecken Teilchen daraus verschwinden und dadurch sein Gesamtzustand sich ändert. Die Beobachtungen und Gründe, welche für und gegen den Durchtritt von Bluteiweiß durch die Capillarwand unter physiologischen Verhältnissen geltend gemacht worden sind, hat *Bennhold* zusammengestellt; er leitet daraus die Wahrscheinlichkeit ab, daß bei dem Transport verschiedener Stoffe Albuminteilchen das Blut durch die Gefäßwand verlassen und in die angrenzenden Gewebszellen, besonders solche des RES eindringen. Nicht zu vernachlässigen sind ferner die Verschiebungen im Wassergehalt der Blutflüssigkeit als Vorgänge, welche eine Zustandsveränderung der Eiweißkörper bedingen und sich dadurch auf die Menge des an ihnen adsorbierten Fettes auswirken können; wir kennen aus vielen Arbeiten, welche *v. Farkas* kritisch verwertet hat, die enge Beziehung zwischen dem von dem Bluteiweißspiegel und dem Eiweißquotienten, also dem Verhältnis von Albumin zu Globulin, abhängigen Kolloiddruck und dem Wasserhaushalt des Körpers. Nach *v. Farkas* ist die von manchen Seiten anerkannte physiologische Differenz im Kolloiddruck zwischen dem arteriellen und dem venösen Blut, welche eine verschiedene Eiweißkonzentration anzeigt, noch nicht sicher erwiesen, wohl aber unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen unbestreitbar, und zwar, je nach den wechselnden Bedingungen, bald im Sinne eines Überwiegens in dem arteriellen, bald in dem venösen Blut. Die oben erwähnte Ungleichheit

in der Scharlachrotfärbung des Plasmas der Arterien und Venen, ebenfalls mit wechselndem Sinne, könnte darin ihre Erklärung finden. In manchen der vorher angeführten Beispiele von Veränderung der Bluteiweißmenge bei Nierenerkrankungen, Kachexie usw. wird diese Wirkung durch damit verbundene Zirkulationsstörungen, welche den allgemeinen Wasserhaushalt beeinflussen, vermittelt. Aber vielleicht kann man den lokal zu- resp. abnehmenden Wassergehalt des Blutes auch als Erklärung für den häufigen und oft besonders hohen Fettgehalt in seinem Plasma innerhalb der Corpora cavernosa heranziehen und in Zusammenhang mit der Tätigkeit der Quellzellen in den vorgeschalteten arterio-venösen Anastomosen bringen.

Es liegen also verschiedene Möglichkeiten dafür vor, daß der Zustand des Plasmaeiweißes sich während der Strömung des Blutes durch die Organe ändert und daß viele von ihnen einen Einfluß auf die Menge der daran gebundenen Stoffe und so auch des Neutralfettes ausüben können. Man darf annehmen, daß die Abstufungen im färberischen Nachweis desselben zu einem großen Teil darauf beruhen, wahrscheinlich mehr als auf der Verschiebung in der Menge des Fettes selbst. Und diese Ungleichheit in der Verteilung des mikroskopisch wahrnehmbaren Fettes läßt daran denken, daß sie auch für andere, nicht sichtbar zu machende Stoffe, welche im Blute kreisen, gilt.

Nach *Bennhold* werden die an das Bluteiweiß gebundenen Stoffe so zu ihren Zielpunkten gebracht und dort „abgehängt“, z. B. die gallensauren Salze zur Leber, das Bilirubin zu der Leber und den Nieren, um durch deren Zellen ausgeschieden zu werden. Über das *Schicksal des ungespaltenen Neutralfettes* ist nichts Sicheres auszusagen. Es bleibt zunächst noch unklar, in welcher Beziehung es zu dem gespalten im Plasma kreisenden steht und ob zwischen beiden ein Gleichgewichtszustand besteht. Vielleicht beschränkt sich seine physiologische Aufgabe auf das Blut selbst als Vehikel für die Lipoiden desselben; außer der schon erwähnten Verbindung von Hypercholesterinämie und Hyperglobulinämie bei Infektionskrankheiten weist darauf hin, die Vermehrung des Fettgehalts im Blute (Neutralfett und Lipoiden zusammengekommen) bei Gravidität, welche nach *Pfeiffer* als Schutz gegen etwaige Vergiftung durch Stoffwechselprodukte angesehen wird. Im Hinblick darauf, daß das Plasmafett sich schon bei ganz jungen Embryonen in derselben histologischen Erscheinungsform findet wie bei Erwachsenen, muß man aber noch andere, diesen beiden Lebensperioden gemeinsame Aufgaben voraussetzen. Das Schicksal des Plasmafettes ist schon aus dem Grund unklar, weil dasjenige seines Eiweißträgers nur zum Teil bekannt ist. *Jürgens* ist kürzlich dafür eingetreten, daß das Knochenmark seine Hauptbildungsstätte ist und die Ausfuhr des Bluteiweißes mit der der Blutzellen in engem Zusammenhang steht, und *Bennhold* macht darauf aufmerksam, daß seine von *Keilhack* auf 3 Wochen berechnete

Lebensdauer mit derjenigen der roten Blutzellen ungefähr übereinstimmt. Es ist auffallend, daß in verschiedenen Organen, am häufigsten in Schilddrüse und Corpora cavernosa, im Stroma regelmäßig vereinzelt oder in kleinen Gruppen Fettzellen vorkommen, welche unmittelbar dem Endothel dünnwandiger Gefäße anliegen. Eine mechanische Polsterwirkung kann man ihnen nicht beilegen; vielleicht ist es ihre Aufgabe, Fett aus dem Blute aufzufangen, und man könnte denken, daß es sich um solches Fett handelt, welches hier von seinem Eiweißträger „abgehängt“ worden ist, in den Corpora cavernosa z. B. im Zusammenhang mit den Quellungs- und Entquellungsvorgängen in der Wand der Anastomosen. Indessen läßt sich der Beweis dafür nicht erbringen.

Die Lunge ist mehrfach als ein *Organ des Fettstoffwechsels* bezeichnet worden (*Aschoff, Roger, Quensel* u. a.) mit der Aufgabe, die mit dem Blute zugeführten Lipoidé in ihren Zellen zu speichern, um sie in die Luftwege auszuschleiden oder als Reserve zurückzuhalten, oder, wofür *Roger* eingetreten ist, mittels fermentativer Spaltung zu beseitigen; nach *Roger* ist letztere ein oxydativer Vorgang und setzt die Einatmung von Sauerstoff voraus. Die Fettfärbung des Blutplasmas in den Lungengefäßen ist neuerdings damit in Zusammenhang gebracht und zur Unterstützung der genannten Vorstellung herangezogen worden. Dies gilt auch für den von *Jeckeln* mitgeteilten Fall von Leukämie und Pneumonie, in welchem die Lungen viel, zum Teil doppelbrechendes Fett in den Capillaren und dem Exsudat und Ödem des Gewebes enthielten. Indessen liegt in dem Nachweis von Fett im Blutplasma nichts für die Lunge Eigentümliches und wie später geschildert werden wird, ist sein Erscheinen im pneumonischen Exsudat und Ödem ebenfalls nichts, was der Lunge eine Sonderstellung als Ausscheidungsorgan zuzuerkennen erlaubt, denn Analoges findet sich auch in anderen Organen. Ferner scheinen mir die Versuche von *Wuttig* mit Knochenmarksertrümmerung und diejenigen von *Roger* mit Einspritzung von Fett in die Blutbahn, durch welche das Bild der Fettembolie hervorgerufen wurde, zu unphysiologisch, als daß man sie zum Beweis für die normale Ausscheidung des zirkulierenden Blutfettes durch die Lungen verwerten könnte. Der oben erwähnte Vorgang der Beseitigung einer experimentell erzeugten Fettembolie durch Verseifung und Resorption (*Rud. Beneke*) gilt ja nicht nur für die Lunge, sondern findet Anwendung auf jedes Organ. Gegen die Durchführung von *Rogers* Theorie, daß der eingeatmete Sauerstoff für die Beseitigung des Fettes notwendig ist, spricht der Umstand, daß das histologische Bild des Blutfettes, an welchem sich dieselbe vollziehen soll, schon im Embryonal- und Fetalleben vorhanden ist. Also ohne die Rolle der Lungen als Fettausscheidungsorgan in Zweifel ziehen zu wollen, sehe ich keine Möglichkeit, den Fettgehalt ihres Blutplasmas als Beweis dafür zu verwerten.

Unter pathologischen Verhältnissen erfolgt zuweilen ein Austritt des Fettes aus dem Blute zusammen mit seinem Eiweißträger und führt zu

einer diffusen Imbibition des Gewebes. In manchen Fällen ist allein das Fett nachweisbar und seine ungeformte Verteilung in demselben nur zu verstehen, wenn man die bisher beschriebene enge Verbindung zwischen beiden Substanzen kennt. Das letztere gilt ganz besonders von der *postmortalen oder agonalen Fettimbibition*, welche ich wiederholt beobachtet habe. Bei Erwachsenen traf ich mehrfach eine zuweilen leichte, zuweilen starke diffuse Färbung mit Scharlachrot in der Wand einzelner Schilddrüsenvenen und dem umgebenden Bindegewebe, welche mit der Entfernung vom Gefäß an Stärke abnahm; mehrmals hielt sie an längsgetroffenen Gefäßen genau dieselben Grenzen ein, wie das fett-haltige Plasma im Lumen. In 2 Fällen erstreckte sich die Fettdurchtränkung auf den anstoßenden Teil der Kolloidpfropfe in den benachbarten Follikeln (69jähriger ♂, 12. 2. 43 und 83jähriger ♂, 14. 4. 43), während sonst das Schilddrüsenkolloid keine diffuse Fetteinlagerung besitzt. Die gleichen Verhältnisse fand ich auch gelegentlich in Lunge, Großhirn und Nierenmark. Nach Lösung des Fettes blieb unverändertes Gewebe zurück. Ohne Zweifel ist bei dieser postmortalen Transsudation das Eiweiß der Blutflüssigkeit der führende Bestandteil, aber es fällt selbst gar nicht in die Augen und ohne Fettfärbung würde sich der ganze Vorgang der Wahrnehmung entziehen; Hyalin entsteht jedenfalls dabei nicht, es ist ein Produkt des lebenden Gewebes.

Auch bei *Embryonen* in wohlerhaltenem und lebensfrisch konserviertem Zustand ist eine solche Durchtränkung von Geweben mit Fett nicht selten zu finden: Dies gilt z. B. von der Lunge, vom lockeren Bindegewebe des Halses, ferner aber von der Herzwand, wenn in den Herzhöhlen fetthaltiges Plasma vorhanden war. Mehrmals bestand dabei eine starke Fettfärbung des Endokards, teils als feine Linie auf das Endothel beschränkt, teils mit oder ohne Abhebung desselben auf das Bindegewebe übergehend und in 2 Fällen sich auf die ganze Dicke der Herzwand bis zum Perikard fortsetzend; es folgte dabei nur dem intermuskulären Bindegewebe und ließ die Muskulatur frei. Außerdem war nicht selten die homogen geronnene Flüssigkeit in Herzbeutel, Brust- und Bauchhöhle durch Scharlachrot diffus gefärbt und wiederholt gleichzeitig eine Imbibition des Gewebes der serösen Häute mit Fett vorhanden, welche zuweilen genau die Grenzen des aufgelagerten Koagulums einhielt und auf die Unterlage, z. B. das Lebergewebe überging. Bei den Embryonen fanden sich im Bereich der diffusen Fettimbibition einige Male auch feinkörnige Fetteinlagerungen in Bindegewebszellen und Leukozyten. Nun sind in den frühen Entwicklungsstadien, bis etwa Ende des 4. Monats, die im Mesenchym an bestimmten Orten schon erkennbaren Fettzellen noch frei von Fett und letzteres nur in Nebennieren- und Knorpelzellen, im übrigen in Wanderzellen der verschiedenen Gewebe vorhanden. Diese letzteren stehen in keiner erkennbaren räumlichen Beziehung zum Fettplasma des Blutes. Aber in den erstgenannten

Beobachtungen fiel ihre Lagerung streng mit der diffusen Durchtränkung zusammen — besonders deutlich zweimal im Perikard, einmal im Bindegewebe zwischen Ventrikel und Vorhof und einmal in der Wand der Aorta thoracica — und man muß annehmen, daß die Leukocyten aus dieser das Fett in ihr Protoplasma aufgenommen haben. Das ist verständlich, weil man weiß, daß im intrauterin absterbenden Embryo nicht alle Zellarten gleichzeitig ihre Lebenstätigkeit einstellen (*M. B. Schmidt*) und, nachdem das Endothel durchgängig geworden oder abgehoben ist und die diffuse Imbibition mit Blutplasma ermöglicht hat, im Gewebe noch überlebende Zellen existieren können.

Unter pathologischen Verhältnissen läßt sich der Austritt des Fettes mit dem Eiweiß der Blutflüssigkeit ferner an den *Transsudaten und Exsudaten der Lunge* nachweisen. In allen untersuchten Fällen von *nichtentzündlichem Ödem* fand sich an dem durch die Formalinhärtung homogen geronnenen Alveoleninhalt eine diffuse Fettfärbung mit verschiedenen Abstufungen vom stark roten bis zum hellgelben Farbenton. Wenn derselbe schwach ausfiel, habe ich wiederholt die Schnitte entfettet und dann von neuem mit Scharlachrot behandelt und nur dann einen Fettgehalt anerkannt, wenn der Farbenton am Eiweiß im ursprünglichen Schnitt tiefer war als im entfetteten, weil erfahrungsgemäß auch hyaline Substanzen beliebiger Art, z. B. diejenigen im derben Bindegewebe der Haut und der Sehnen, oft einen leicht gelblichen Ton annehmen, ohne daß sie Fett enthalten.

Im einzelnen Präparat ist der Fettgehalt gewöhnlich an allen Stellen des Ödems der gleiche. Hohe Grade traf ich in akut entstandenen kardialen und terminalen Ödemen an, einmal bei einem Mann mit Wirbelbruch und Rückenmarksverletzung bei gesunden Organen. Also auch in solchen Fällen, in welchen keine vorher bestehende Veränderung der Capillarwand und ihrer Durchlässigkeit angenommen werden kann, ist das Transsudat eiweiß- und fetthaltig. Wie schon oben erwähnt wurde, läßt sich dieser Fettgehalt nicht von einer besonderen Aufgabe der Lunge im Fettstoffwechsel herleiten, sondern das Fett ist ohne Zweifel dasselbe, welches bereits im zirkulierenden Blut am Plasmaeiweiß adsorbiert war; in der Regel ist aber die Fettfärbbarkeit der Ödemflüssigkeit doch etwas geringer, als diejenige des Blutplasmas in den Lungengefäßen.

Bei den zahlreichen von mir untersuchten *Bronchopneumonien* bleibt der Fettgehalt des homogen geronnenen Exsudateiweißes durchschnittlich hinter dem der Transsudate zurück, sowohl nach Häufigkeit als nach Intensität der Färbung; zuweilen fehlt er ganz. Negativ sind zum Teil Fälle von ganz oder vorwiegend desquamativem Charakter ohne deutlichen flüssigen Erguß, zum Teil solche mit Erguß, in welchen auch das Plasma der Lungengefäße keine Fettfärbung ergibt. Indessen fand sich auch mehrmals ein reichlicher Fettgehalt im Blute, aber keiner in der Pneumonie. Gewöhnlich ist in den leukocytenreichen Exsudaten ein

mittlerer Fettgehalt vorhanden und schwankt in nicht sehr weiten Grenzen; einen direkt starken zeigte ein Fall von Diphtherie bei einem 16jährigen Jungen, aber in anderen Fällen gleicher Art hielt er das Mittelmaß ein. Das letztere bleibt unter dem der nichtentzündlichen Ödeme. Es sind demnach offenbar beim entzündlichen und nichtentzündlichen Ödem, da das Fett nur passiv durch das Eiweiß transportiert wird, die Permeabilitätsverhältnisse der Capillarwände für das letztere gewöhnlich verschieden. Das mikroskopische Aussehen des geronnenen Eiweißes ist in der Regel, unabhängig vom Fettgehalt, das gleiche, nur vereinzelte Male war in einem sonst fettfreien entzündlichen Ödem der Inhalt mancher Alveolengruppen fetthaltig und in diesen jedesmal das geronnene Eiweiß dichter, als in den anderen. Dafür, daß die Exsudatzellen das Fett aus der Flüssigkeit in sich aufnehmen, wie es oben für die agonalen Transsudate beim Fetus geschildert wurde, habe ich keine Anhaltspunkte gefunden, überhaupt nicht für irgendeine gegenseitige Beziehung zwischen der Verfettung der Zellen und derjenigen der Flüssigkeit, nicht selten wird in beiden zugleich Fett gefunden, ebenso häufig nur in einem von beiden, und oft enthalten die freiliegenden Alveolarepithelien Fetttropfen, ohne daß überhaupt ein flüssiger Erguß zwischen ihnen vorhanden ist, und andererseits die Leukocyten Körnchen im Protoplasma bei fettfreier Flüssigkeit und umgekehrt.

Von der *fibrinösen lobären Pneumonie* standen mir 13 Fälle zur Verfügung¹, von denen 2 im Stadium grauroter, 9 in dem grauer Hepatisation und 2 im Lösungsstadium sich befanden. In den 11 erstgenannten war das Fibrinnetz der Alveolenpröpfe vollkommen erhalten und das Exsudat *absolut fettfrei*; bei den in Lösung stehenden Präparaten ergab die Fibrinfärbung nur noch verschieden große Reste des Fadennetzes, die Zellen der Alveolenpröpfe waren vielfach auseinandergewichen und zwischen ihnen lag hier und da ein homogen geronnenes Eiweiß, welches durch Scharlachrot nicht oder leicht gelb gefärbt wurde. Wenn sich diese Beobachtung an weiterem Material bestätigt, kann man daraus den Schluß ziehen, daß das Fibrinogen sich an dem Fetttransport nicht beteiligt; der geringe Fettgehalt in dem letztgenannten Fall steht wahrscheinlich in Zusammenhang mit dem bei der Lösung sekundär eingedrungenen Erguß.

Die Gruppe von *Pneumonien bei Neugeborenen und Säuglingen*, in welchen die Alveolen und Bronchiolen mit hyalinen Membranen ausgekleidet und diese zuweilen reichlich mit Fett imprägniert sind, lasse ich außerhalb der Erörterung, weil die Frage noch nicht geklärt ist, ob sie einheitlicher Natur sind und der Alveoleninhalt mit dem Fett exogener

¹ Außer dem Material, welches mir durch das Entgegenkommen des Herrn Prof. Groll aus dem Würzburger Institut dauernd zufließt, habe ich solches für diese Arbeit auch durch die Freundlichkeit der Herren Kollegen Th. Fahr, v. Godin, Letterer, Leupold, Plenge, Rössle und Apitz, Werner Schmidt und Willer erhalten, denen ich hiermit herzlich dafür danke.

(Aspiration von Fruchtwasser oder Milch) oder endogener Natur ist. *Roulet* hat solche „Fettbänder“ auch in Fällen der von *Ammich*, *E. Benecke* u. a. beschriebenen „nicht syphilitischen interstitiellen“ und „plasmacellulären Säuglingspneumonie“, *Feyrter*s „diffuser Plasmocytose“, gefunden, zu deren charakteristischen Merkmalen *Benecke* ein, in den eigenen Fällen fettfreies, „zähes Ödem“ auf der Alveolenwand rechnet. Nach *Farber* und *Wilson* und nach *Steinharter* ist es möglich, daß, ganz unabhängig von der Art der Pneumonie, eine forcierte Atmung den Inhalt der feinen Luftwege und Alveolen zu solchen membranartigen Auflagerungen ihrer Wand umformt.

Ein sehr klares Beispiel für die Diffusion der Fett-Eiweißverbindung bot mir einer der seltenen Fälle von „*intercapillärer Glomerulosklerose*“, welche *Kimmelstiel* und *Wilson* kürzlich als eine besondere anatomische Form der Glomeruluserkrankungen aufgestellt und *Hueckel*, *Günther* und *Th. Fahr* in den letzten Jahren weiter bearbeitet haben. Als ihr Hauptmerkmal wird eine, öfter mit Arterio- und Arteriolsklerose verbundene, aber genetisch von dieser unabhängige Hyalinisierung des Bindegewebes angesehen, welches nach *v. Möllendorff* die beiden Schenkel einer jeden Capillarschlinge miteinander verbindet, und dieselbe liefert große Kugeln und Kolben, die etwa ein Drittel bis eine Hälfte des Glomerulus einnehmen und gegenüber seinem Gefäßpol liegen.

Fr. Ott, 55 Jahre. Sektion: Pathologisches Institut Würzburg 10.4.43. Klinische Diagnose: Diabetes, Schrumpfnieren, Hochdruck. Anatomische Diagnose: Chronische Nephritis usw.

Mikroskopisch: Starke Arteriolsklerose, Rinde in großer Ausdehnung geschrumpft. Glomeruli verschiedenartig, wenige ganz normal, manche vergrößert durch echte Glomerulitis und Periglomerulitis mit Halbmonden, viele total verödet. In den noch nicht ganz geschrumpften häufig die großen hyalinen Kugeln und Kolben; ihnen gegenüber am parietalen Blatt der *Bowmanschen* Kapsel, wie es schon oft beschrieben worden ist, ein subepitheliales hyalines Lager gleicher Art; in meinen Präparaten ist das Epithel darüber desquamiert.

Bei geringen Meinungsverschiedenheiten im einzelnen stimmen die genannten Beobachter darin überein, daß das Hyalin durch Ablagerung von aus dem Blute stammenden Eiweiß entsteht. Seinen Fettgehalt erwähnen sie zum Teil nicht, zum Teil (*Günther*) ohne seine Bedeutung zu erörtern.

In meinem Fall werden bei Fettfärbung die großen Kugeln und Kolben viel stärker rot als das Hyalin der geschrumpften Glomeruli, wie auch die *van Gieson*-Färbung an ihnen intensiv rot, an letzteren blässer gelb ausfällt; in den hyalinen Verdickungen der Kapseln ist der Fettgehalt oft geringer als in den Kugeln.

In den Markkegeln fand ich nun neben dem gewöhnlichen „Fett- und Kalkinfarkt“, aber räumlich unabhängig von ihm und in ihrer basalen Hälfte liegend, das mir bisher unbekannte Bild eines Fett-Eiweißergusses an vielen *Henleschen* Schleifen und ihren *Tunicae propriae*: Die letzteren sind stark und diffus mit Scharlachrot gefärbt und auf längere Strecken vom

Epithel abgehoben, nicht infolge einer Schrumpfung des letzteren, sondern durch eigene Dehnung, stellenweise sogar richtige Blähung; zwischen ihnen und dem Epithel liegt ein homogener geronnener Erguß, welcher etwas schwächere Fettfärbung gibt als die Tunica selbst (Abb. 3). Die meisten der fetthaltigen Tunicae sind zugleich beträchtlich, bis aufs Doppelte, verdickt und — nach Lösung des Fettes — hyalin (Abb. 4), manche nur wenig oder gar nicht. Im Lumen der Kanälchen liegt oft ein sehr zarter, nicht vom Epithel retrahierter Erguß gleicher Art ohne die scharfen Grenzen eines hyalinen Zylinders; oder das Kanälchen ist komprimiert und das Lumen verschwunden und an vielen von ihnen sind die Epithelien voneinander gelöst und im Unter- gang begriffen, so daß längere Strecken sicherer Harnkanälchen in Schläuche mit fettgefärbter Wand, die der Tunica propria entspricht, und fettgefärbtem homogenem Inhalt umgewandelt sind. Oft auch sind die noch in ihrem Zusammenhang erhaltenen Epithelzellen selbst diffus durch Scharlachrot in demselben zarten Ton gefärbt wie der Erguß im Lumen und unter der Tunica propria, und letztere schließt als intensiv fetthaltiger Ring die Veränderung ab.

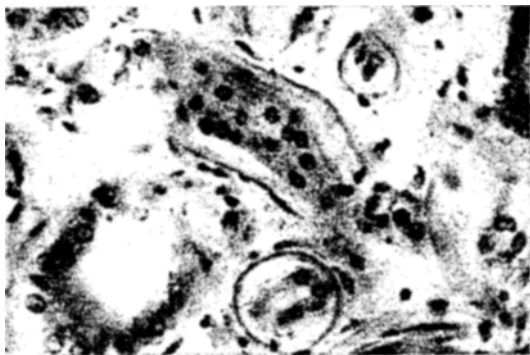


Abb. 3. Glomerulosklerose (Fr. Ott, 55 Jahre, Sektion Würzburg 10. 4. 43). Markkegel der Niere. Scharlachrot, Hämatoxylin. Fetthaltiger Eiweißerguß in den Harnkanälchen und zwischen Epithel und Tunica propriae, Fettspeicherung in letzteren.

Die drei zuletzt genannten Zustände: stark fetthaltige und durch den zarten Erguß abgehobenen Tunica propria, die Imbibition des Epithels und der Erguß ins Lumen, fallen zuweilen in ihren Grenzen an einem Harnkanälchen so streng zusammen, daß an ihrer Zusammengehörigkeit kein Zweifel besteht, und nicht selten liegen derartige Kanälchen inmitten unveränderten Stromas. Die Fettfärbung ist zumeist diffus, nur in den am intensivsten gefärbten Tunicae propriae kommt oft eine feinkörnige Abscheidung hinzu. An manchen Sammelröhren ist die Tunica ohne Verdickung feinstkörnig verfettet und durch einen zarten fetthaltigen Eiweißerguß etwas abgehoben, das bindegewebige Stroma in den Papillen oft diffus mit Scharlachrot gefärbt, aber locker gebaut, nicht sklerosiert. Ferner in den Papillen häufig stark fetthaltige hyaline Zylinder. In den entfetteten Schnitten sind die Ergüsse in den Kanälchen und unter ihrer Tunica propria homogen, weniger glänzend als die verdickten Tunicae selbst, und bei *van Gieson*-Behandlung zart gelb, die letzteren dagegen intensiv rot. In der Rinde liegen um die geschrumpften Glomeruli oft atrophische Kanälchen mit der gewöhnlichen Verdickung ihrer Tunicae und zuweilen gibt auch diese eine Fettfärbung mit Scharlachrot; aber niemals finden sich die anderen charakteristischen Veränderungen an ihnen, wie an den Schleifenschenkeln, das Bild ist ganz anders. Um manche erhaltene

Glomeruli zeigt sich das Lumen der *Boumanschen* Kapsel mit homogen geronnenem Eiweiß ausgefüllt, welches starke Fettfärbung gibt.

Amyloidreaktionen an Schnitten dieser Niere sind negativ. In den Gefäßen der Lunge und Leber fand sich kein fetthaltiges Plasma, wohl aber in denen der Schilddrüse.

Das geschilderte Bild läßt nur die Deutung zu, daß der fett- und eiweißhaltige Erguß vom Lumen der Kanälchen nach außen sich ausgebreitet hat, in die Substanz ihrer Tunicae propriae eingedrungen ist und sie häufig zugleich abgehoben hat; eine Fortsetzung auf das umgebende Stroma ist selten nachzuweisen (Abb. 4) und, wenn vorhanden,

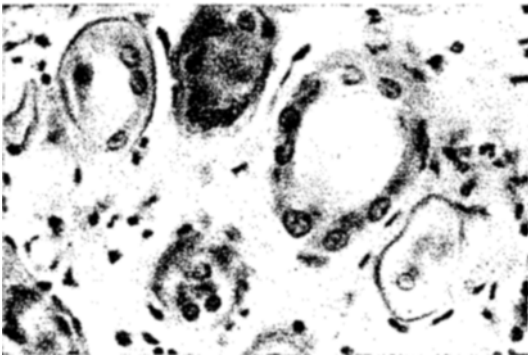


Abb. 4. Derselbe Fall wie Abb. 3. Harnkanälchen des Markes im Querschnitt mit fetthaltigem Erguß in ihr Lumen und das angrenzende Stroma, starke Fettspeicherung in den Tunicae propriae.

keinesfalls auf den umgekehrten Gang, von den Blutgefäßen ins Innere der Kanälchen, zu beziehen. Derselbe Erguß, welcher im Lumen und unter der Tunica liegt, durchtränkt häufig auch die noch im normalen Zusammenhang befindlichen Epithelien, worauf die diffuse Imbibition ihres Protoplasmas mit Fett hindeutet; die so veränderten Epithelzellen

können schließlich ihren Zusammenhang verlieren und unter Auflösung der Kerne zugrunde gehen; mitunter sind diese Endstadien mit besonders hohem Fettgehalt des Ergusses verbunden. Ob das im Lumen der Harnkanälchen und unter ihrer Tunica liegende Eiweiß schon zu Lebzeiten oder erst infolge der Formalinbehandlung geronnen ist, muß ich offen lassen. In der Substanz der Tunica propria haben beide Bestandteile des Ergusses eine wesentlich höhere Konzentration als unter ihr, wie für das Fett die intensive Färbbarkeit und die feinkörnige Ausfällung und für das Eiweiß die Dichtigkeit des Hyalins und seine starke Rotfärbung nach *van Gieson*-Behandlung erkennen lassen. Sicher ist dies die Folge einer mehrfachen Durchtränkung und Speicherung. Es muß dahingestellt bleiben, ob außerdem die Substanz der Tunica eine höhere Bindungskraft für das Fett besitzt als das Plasmaeiweiß und dasselbe deshalb teilweise von seinem Vehikel abzulösen imstande ist; denn es gibt keinen Maßstab für die Menge des Eiweißes, welche in dem Hyalin aufgegangen ist. Es entzieht sich auch der Beobachtung, ob das Eiweiß bei dem ganzen Ablauf der Transsudation zum Teil abgebaut wird und damit das Mengenverhältnis zwischen ihm und dem Fett sich verschieben kann. Aber wo in den beschriebenen Bildern Fett gefunden wird, bleibt

bei seiner Auflösung durch Äther-Alkohol stets Eiweiß zurück, in den freien Räumen, wie erwähnt, als geronnener Erguß und in den *Tunicae propriae* selbst als hyaline Verdickung; nur in den Epithelzellen mit der diffusen Fettimbibition des Protoplasmas läßt es sich nicht nachweisen; aber die Art der Verfettung in letzteren ist eine ganz ungewöhnliche und nicht mit der fettigen Degeneration zu vergleichen.

Ohne auf die viel erörterte Frage einzugehen, welche Rolle bei der Nephrose die Ausscheidung von Eiweiß durch die Glomeruli und seine Rückresorption durch die Epithelien der Kanälchen resp. eine Sekretion der letzteren spielt, muß ich im vorliegenden Falle den Erguß in den *Henleschen* Schleifen als Produkt der Glomeruli ansehen, denn schon in den *Bowmanschen* Kapseln finden sich zuweilen, wie oben erwähnt wurde, Ergüsse von gleichem Aussehen, welche eine Durchlässigkeit der Capillarschlingen für Eiweiß und Fett an sonst anatomisch wenig veränderten Glomeruli anzeigen.

In den bisher angeführten Transsudaten und Exsudaten tritt das fetthaltige Eiweiß also außerhalb der Blutgefäße in ganz derselben Form in die Erscheinung, wie innerhalb derselben, und ist bei einem Teil von ihnen ohne Zweifel ebenfalls erst durch die Formalinhärtung koaguliert worden, bei anderen, namentlich im Lumen und in der Umgebung der Harnkanälchen, bei der Glomerulosklerose vielleicht schon zu Lebzeiten, in den freien Räumen geronnen gewesen. Diese Erfahrung wirft ein Licht auf den *diffusen Fettgehalt des hyalinen Bindegewebes*, welches in den Markkegeln der Niere und ganz besonders in der Gefäßwand bei Arteriosklerose gefunden wird, und macht es wahrscheinlich, daß auch hier das Fett nicht nachträglich von dem homogenen Gewebe adsorbiert, sondern von vornherein durch das Eiweiß, welches die hyaline Umwandlung herbeigeführt hat, hineingetragen worden ist.

Bei den *Nieren* handelt es sich um die Herde, welche etwa in halber Höhe der *Markkegel* häufig vorkommen; deutliche Anfänge davon habe ich schon im Alter von 11 Jahren gefunden (St., Januar 1943). Vermutlich ist auch in den „Fettinfarkten“ der Papillenspitzen die Genese dieselbe, nur sind hier, zum Teil wegen der gleichzeitigen Verkalkung, die Verhältnisse weniger übersichtlich. Auf die erstgenannten Herde hat zuerst, nach dem Aufkommen der Scharlachrotfärbung für Fett, *Babes* kurz aufmerksam gemacht und bald darauf *Prym* eine ausführliche Darstellung von ihnen gegeben. Beide sprechen mit Recht von Ödem und Hyalinbildung im bindegewebigen Stroma als Unterlage der Verfettung; in den kleineren und offenbar jüngeren Herden steht der Zustand zwischen Ödem und Hyalin, in größeren und älteren herrscht das letztere vor. Diese kleinen Herde sind um eine oder 2 Blutcapillaren als Mittelpunkt entwickelt, oder sie liegen in den Gefäßbüscheln, welche von den *Vasa arcuata* gegen die Papillen zu absteigen. Die Fettfärbung ist diffus an die ödematös-hyaline Zwischensubstanz gebunden und zunächst zart

gelb; mit dem Älterwerden nimmt das Hyalin an Dichtigkeit und Glanz zu und zu dem diffusen tiefer roten Ton bei der Scharlachrotfärbung kommt eine Ausfällung des Fettes, vorwiegend in Form eckiger und stäbchenförmiger Körner, welche häufig an der Oberfläche der Bindegewebszellen hängen; in den höchsten Graden des Fettgehaltes entstehen Tropfen. Die in den Herden liegenden Bindegewebszellen sind zumeist fettfrei; aber ab und zu trifft man in der Grenzzone und auf sie beschränkt auch einzelne Zellen mit gleichmäßig feiner Verfettung des Protoplasmas, ein sicheres Zeichen dafür, daß das diffus imbibierte Fett von Zellen assimiliert werden kann. Die Grenzen des Fettes und des Hyalins decken sich gewöhnlich genau, wie man am sichersten erkennt, wenn man in einem gefärbten Schnitt unter dem Mikroskop das erstere durch Äther-Alkohol auflöst; nur zuweilen scheint das Hyalin die Fettgrenze etwas zu überschreiten. Ferner fallen die im einzelnen Herd häufig vorhandenen Abstufungen in der Dichtigkeit des Fettes in der Regel räumlich ganz streng mit denen des Hyalins zusammen, woraus man den Schluß ziehen kann, daß der Grad der Hyalinbildung im Bindegewebe von der Menge des eingedrungenen Eiweißes abhängt. Die größeren Herde, welche aus Konfluenz kleinerer hervorgehen oder einheitliches Aussehen haben, schließen Harnkanälchen und größere Blutgefäße ein. Verfettung an den Epithelien der ersteren kommt häufig vor, aber ich habe sie nie soweit auf die Grenzen des Stromaherdes beschränkt gefunden, daß ich sie mit diesem hätte in Zusammenhang bringen können.

Die weitgehende Übereinstimmung der beiden Bestandteile hinsichtlich der Ausdehnung im Gewebe und der Dichtigkeit macht es wahrscheinlich, daß sie gleichzeitig hineingelangt sind und aus der Quelle herrühren, wo sie tatsächlich aneinander gebunden nachzuweisen sind, dem Blutplasma. Der Annahme *Lubarschs*, daß die in der Gewebsflüssigkeit vorhandenen Lipotide durch das starre hyaline Bindegewebe adsorbiert werden, steht, soweit die Neutralfette in Betracht kommen, der Umstand entgegen, daß sie im ungespaltenen Zustand in derselben bisher nicht nachgewiesen sind und eine Synthese gespaltenen Fettes durch das Hyalin ganz unwahrscheinlich ist. Ob die körnige und tropfige Ausfällung des Fettes an den Stellen seiner höchsten Konzentration davon abhängig ist, daß das Eiweiß durch die Hyalinbildung seine Trägerfunktion eingebüßt hat, wird sich schwer entscheiden lassen; wie erwähnt wurde, wird ja bei hohem Gehalt des Blutplasmas an Fett auch innerhalb der Gefäße eine solche Ausfällung beobachtet, welche offenbar erst nach dem Tode infolge der Formalinhärtung eingetreten ist. Der Grund für das Durchlässigwerden der Capillarwand gerade in den Markkegeln der Niere bleibt zunächst unbekannt; das höhere Lebensalter steigert offenbar die Neigung dazu. Bei dem erwähnten 11jährigen Kind, bei welchem ich schon junge Herde im Mark fand, bestand eine Glomerulo-

nephrose und um die Vasa arcuata waren weite, von Endothel ausgekleidete Lymphgefäße mit homogen geronnenem, zum Teil fetthaltigem, zum Teil fettfreiem Inhalt ohne Zellen vorhanden und in den *Bowman*-schen Kapseln oft eine gleichartige Abscheidung mit schwacher Fettfärbung; alle drei Erscheinungen abnormer Transsudation wird man wohl auf eine Gefäßschädigung im Zusammenhang mit der Glomerulonephrose zurückführen müssen.

Außer den hier genannten Beispielen gibt es noch manche Vorgänge, bei welchen ein die Gewebe durchdringendes Eiweiß auf gleichzeitigen Fettgehalt untersucht werden könnte, besonders solche, welche in das Gebiet der serösen Entzündung gehören. Meine eigenen Beobachtungen reichen nicht hin, um etwas Sicheres darüber auszusagen. Bei seröser Entzündung der Leber habe ich kein Fett im Erguß gefunden; nach *Schürmanns* Annahme, daß dabei statt des Durchtritts des Gefäßinhalts durch die geschädigte Capillarwand auch eine Sekretionsstörung der Endothelzellen zum Eiweißeintritt ins Gewebe führen kann, würde dies verständlich sein. Für wahrscheinlich halte ich den gleichzeitigen Austritt von Eiweiß und Fett aus dem Blute als Grundlage der nicht seltenen *Färbbarkeit elastischer Fasern mit Scharlachrot* in der Wand sonst unveränderter Arterien und in der Lunge, und die Beschaffenheit der Gefäßwand bei der *Arteriosklerose*. Bei den elastischen Fasern ist die Eiweißkomponente nicht sicher nachzuweisen und nicht zu entscheiden, ob sie mit in ihre Substanz eingedrungen ist oder nur ihre Fetlast an sie abgegeben, also eine Umladung derselben vorgenommen hat; der letztere Fall würde eine Parallele zum Bilirubin beim Ikterus darstellen, welches nach *Bennhold* an das Bluteiweiß gebunden zirkuliert, mit diesem austritt und durch die elastischen Fasern auf Grund ihrer „überlegenen Bindungskraft“ von seinem Träger losgerissen wird und so besonders die elastischen Bestandteile der äußeren Haut stark durchdringt.

In der sklerotischen Arteriolenwand sind beide Substanzen nachweisbar und eng miteinander verbunden; die Eiweißdurchtränkung spricht sich in der hyalinen Umwandlung aus. Bis jetzt wird die Eiweiß- und die Fettablagerung auf zwei getrennte Akte zurückgeführt und in der Weise erklärt, daß das Hyalin das Fett nachträglich an sich reißt; offen geblieben ist aber die Frage, woher dieses Fett stammt. Die Schwierigkeit wird durch die Annahme behoben, daß das Plasmaeiweiß das an ihm adsorbierte Fett von Anfang an mit in das subendotheliale Gewebe der Gefäßwand hineinträgt; seine eigene Ausfällung als Hyalin findet im Leben statt und deshalb tritt auch das Fett ohne Formelhärtung schon im frischen Gewebeschnitt mikroskopisch in die Erscheinung. Die Konzentration des Fettes im Gefäßwandhyalin übertrifft häufig diejenige im Blutplasma, es ist also durch wiederholten Import gesteigert, wie ja auch der gewöhnliche hyaline Zustand nicht durch einmaliges Eindringen des Eiweißes zustande kommt. Wenn man also schon seit einiger Zeit die

hyaline Quellung der Arteriolenwand nicht mehr von einer Zelldegeneration ableitet, sondern von einer Imprägnation mit gelöstem Eiweiß, so kann man auch für den Fettgehalt auf eine Degeneration verzichten und seine Quelle in dem normal am Bluteiweiß haftenden und von ihm transportierten Fett sehen.

Es gibt in der pathologischen Histologie noch verschiedene Beispiele, in welchen diffus verteiltes, „gelöstes“ Fett das Gewebe durchdringt und für welche die Erklärung in seiner Bindung an das Eiweiß der Blutflüssigkeit zu suchen ist. Ob dies auch für das Amyloid gilt, an welchem man bekanntlich sehr häufig durch Scharlachrot eine Färbung erzielen kann, lasse ich dahingestellt; denn nach der von *Letterer* entwickelten Vorstellung geht der amyloide Eiweißkörper aus den Gewebszellen hervor und es ist zunächst noch ungewiß, ob das Blutplasma in irgendwelcher Form an seiner Bildung beteiligt ist.

Zusammenfassung.

Das ungespaltene Neutralfett, welches sich physiologischerweise im zirkulierenden Blute befindet, wird durch die Eiweißkörper des Blutplasmas transportiert. Wenn dieselben bei der Formalinhärtung koagulieren, wird das an ihnen adsorbierte Fett histologisch nachweisbar. Der Wechsel seines mikroskopischen Bildes hängt in der Hauptsache von dem Zustand des Trägereiweißes, seiner Menge und seiner Zusammensetzung ab. Mit demselben kann das Fett aus den Blutgefäßen in die Gewebe eintreten und dieselben diffus imbibieren. Dies kommt sowohl agonal und postmortal, als unter pathologischen Verhältnissen vital vor. So erklärt sich der diffuse Fettgehalt vieler Ödeme und Entzündungen der Lunge, die eigenartige Veränderung der Harnkanälchen bei der Glomerulosklerose, der Fettgehalt der hyalinen Herde im Nierenmark, wahrscheinlich auch die hyaline und fettige Umwandlung der Gefäßwand bei der Arteriosklerose.

Die Farbaufnahme der in Abb. 3 und 4 wiedergegebenen Präparate verdanke ich Herrn Kollegen *Letterer*.

Literaturverzeichnis.

Ammich, O.: *Virchows Arch.* **302**, 539 (1938). — *Anitschkow* u. *Chalatow*: *Zbl. Path.* **24**, 1 (1913). — *Aschoff*, L.: *Z. exper. Med.* **50**, 52 (1926). — *Babes*: *Zbl. Path.* **19**, 322 (1908). — *Benecke*, *Erich*: *Verh. dtsch. path. Ges.* **31**, 402 (1938). — *Benecke*, *Rud.*: *Beitr. path. Anat.* **22**, 343 (1897). — *Bennhold*: *Erg. inn. Med.* **42**, 273 (1932). — In *Bennhold*, *Kylin*, *Rusznýák*: *Die Eiweißkörper des Blutplasmas*, S. 220. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938. — *Chalatow*: *Beitr. path. Anat.* **57**, 85 (1913). — *Frankf. Z. Path.* **13**, 189 (1913). — *Engelhardt*: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **70**, 182 (1901). — *Fahr*, *Th.*: *Virchows Arch.* **309**, 16 (1942). — *Farber* and *Wilson*: *Arch. of Path.* **14**, 437, 450 (1932). — *v. Farkas*: In *Bennhold*, *Kylin*, *Rusznýák*: *Die Eiweißkörper des Blutplasmas*, S. 145.

Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938. — *Feyrter*: Zbl. inn. Med. **62**, Nr 1, (1941). — *Franz*: Frankf. Z. Path. **49**, 431 (1936). — *Froboese*: Virchows Arch. **250**, 338 (1924). — Z. mikrosk.-anat. Forsch. **7**, 527 (1926). — *v. Fürth*: Probleme der physikalischen und pathologischen Chemie, Bd. 2, S. 363. Leipzig: F. C. W. Vogel 1913. — *Günther, W. H.*: Virchows Arch. **307**, 380 (1941). — *Hofbauer*: Grundzüge einer Biologie der menschlichen Placenta. Wien u. Leipzig: Wilhelm Braumüller 1905. — *Hueck, W.*: Morphologische Pathologie, S. 41. 1937. — *Hueckel*: Verh. dtsch. path. Ges. 31. Tagg 1938, 392. — *Jeckeln*: Beitr. path. Anat. **92**, 357 (1933). — *Jürgens, R.*: In *Bennhold, Kylin, Ruznyák*: Die Eiweißkörper des Blutplasmas, S. 41. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938. — *Keilhack, H.*: Arch. f. exper. Path. **180**, 1 (1936). — *Keser*: Rev. méd. Suisse rom. **60**, No 10 (1940). — *Kimmelstiel and Wilson*: Amer. J. Path. **12**, 1 (1936). — *Kraus, E.*: Beitr. path. Anat. **54**, 520 (1912). — *Letterer, E.*: Beitr. path. Anat. **75**, 486 (1926). — Virchows Arch. **293**, 34 (1934). — *Lubarsch, O.*: Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 6/1, S. 538. 1925. — *Mandelstamm*: Beitr. path. Anat. **88**, 377 (1932). — *Mansfeld*: Pflügers Arch. **129**, 46, 63 (1909). — *Pfeiffer, H.*: Allgemeine und experimentelle Pathologie, 2. Aufl., S. 298, 405. 1927. — *Prym, P.*: Virchows Arch. **196**, 322 (1909). — *Quensel, U.*: Uppsala Läk.för. Förh. **38**, 1 (1932). — *Roger, H., Binet et Verne*: J. Physiol. et Path. gén. **21**, 461 (1923). — *Roulet, F.*: Schweiz. med. Wschr. **1941 I**, 301. — *Rumpf, Th.*: Virchows Arch. **174**, 163 (1903). — *Schmidt, H.*: Behring zum Gedächtnis. Gedenkfeier Marburg 1940, S. 86. Berlin-Grünwald: Bruno Schultz. — *Schmidt, M. B.*: Beitr. path. Anat. **93**, 441 (1934). — *Steinharter, R. H.*: Beitr. path. Anat. **99**, 148 (1937). — *Wail, S. S.*: Virchows Arch. **240**, 261 (1923). — *Wells, G.*: Chemical Pathology, 2. Aufl., S. 374. 1914. — *Wuttig, H.*: Beitr. path. Anat. **37**, 378 (1905).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Jena.)

Epitheloidzellige sklerosierende Miliartuberkulose.

Von

H. Güthert und O. Hübner.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. Februar 1944.)

Seitdem *Mylius* und *Schürmann*⁵⁷ den Beweis für die tuberkulöse Natur der sog. *Besnier-Boeckschen* Krankheit an Hand eigener Beobachtungen und Mitteilungen im Schrifttum morphologisch überzeugend dargelegt haben, ist von pathologisch-anatomischer Seite kein Zweifel mehr an dieser Ätiologie geäußert worden. *Mylius* und *Schürmann*⁵⁷ ist es auch zu danken, daß sie die zahlreichen Lokalisationsorte der Erkrankung einem gemeinsamen Formenkreis zuordneten, für den die großzellige, sklerosierende Hyperplasie das markanteste Charakteristicum darstellt. So haben *Mylius* und *Schürmann* dargestellt, daß das *Boecksche* Miliarlupoid, der Lupus pernio, die Ostitis tuberculosa multiplex cystoides, eine besondere von *v. Gebattel*¹⁹ beobachtete Form indurierender Lungentuberkulose und eine in ihrer Gesamtheit erstmalig von ihnen beschriebene Form von Augentuberkulose sämtlich dem genannten Formenkreis angehören. Auf die Zugehörigkeit einer durch *Walz*⁸² bekannt gewordenen „indurierenden Lymphdrüsentuberkulose“ (die wahrscheinlich *Schüppel*⁷² und *Ziegler*⁸³ schon wesentlich früher beobachtet haben) und einer von *v. Gebattel*¹⁹ und *Askanazy*³ mitgeteilten Beobachtung einer indurierenden tuberkulösen Splenomegalie zu dem Gesamtbild einer besonderen Tuberkulose ist gleichfalls von *Mylius* und *Schürmann*⁵⁷ hingewiesen worden.

Inzwischen ist die epitheloidzellige Tuberkulose in fast allen Organen beschrieben und pathologisch-anatomisch untersucht worden. Zweifellos sind neben der Lunge die Organe des Retikuloendothels (Lymphknoten, Milz und auch Leber) am häufigsten befallen. Im Herzen wurden Befunde von *Nickerson*⁵⁸, *Spencer* und *Warren*⁷⁴, *Bernstein*, *Konzelmann* und *Sidlick*⁷ und *Cotter*¹³ erhoben. Epitheloidzellige Tuberkulose wurde weiter gefunden im Perikard und Endokard (*Garland* und *Thompson*¹⁸, *Cotter*¹³, *Schaumann*⁶⁸, *Longcope* und *Fisher*⁴⁹), im Zentralnervensystem (*Zollinger*⁸⁵, *Mohn*⁵³, *Rothfeld*⁶⁴), in den Nieren (*Schaumann*⁶⁸, *Spencer* und *Warren*⁷⁴, *Garland* und *Thompson*¹⁸), in den innersekretorischen Organen (Hypophyse: *Tillgren*⁷⁷, Nebennieren: *Bergmann*⁸, Hoden: *Nickerson*⁵⁸, *Garland* und *Thompson*¹⁸, Schilddrüse: *Spencer* und *Warren*⁷⁴, Pankreas: *Nickerson*⁵⁸); im Magen-Darmkanal, in der quergestreiften Muskulatur (*Terebensky*⁷⁶, *Pautrier*⁶⁰ u. a.).

Mit dieser Teilaufzählung von Organbefunden soll eindeutig darauf hingewiesen werden, daß — wie bei der banalen Tuberkulose — jedes Organ befallen sein kann, und zwar in Form einer Organtuberkulose oder

im Verlauf einer miliaren Ausbreitungsform der Erkrankung auf zahlreiche Organe, ohne daß bisher auch hier von Miliartuberkulose gesprochen worden wäre.

Neben pathologisch-anatomisch sichergestellten Fällen der Erkrankung gibt es eine Menge klinischer Beobachtungen mit überwiegender Lokalisation in den Lungen, auf die wir hier nicht näher eingehen können. Auch über familiäres Vorkommen der Erkrankung ist berichtet worden (*Dressler*¹⁴).

Während — wie oben schon gesagt — die meisten Morphologen auf Grund des histologischen Befundes die *Besnier-Boecksche* Erkrankung als eine Sonderform der Tuberkulose auffassen, wird bis in die jüngste Zeit von Klinikern an dieser Ätiologie gezweifelt. Diese Zweifel bzw. eine völlig ablehnende Haltung werden mit dem in der Mehrzahl negativen Tuberkelbacillenbefund und der negativen Tuberkulinreaktion begründet. Wir werden uns mit diesen Fragen noch näher beschäftigen. *Nickerson*⁵⁸ will infolge der von der banalen Tuberkulose abweichenden Morphologie auch anatomisch scharf zwischen *Boeckschem* Sarkoid und Tuberkulose trennen, obwohl er nicht näher angibt, wohin nach seiner Auffassung das *Boecksche* Sarkoid zu rechnen ist.

Eigene Beobachtung.

Ein 74jähriger Landwirt ist in seinem ganzen Leben nie ernstlich krank gewesen. Er ist stets seiner Arbeit nachgegangen. Sein behandelnder Arzt schildert ihn als gesunden Mann, der im letzten Jahre lediglich über leichte anginöse Herzbeschwerden geklagt habe. Ein objektiver Befund sei nicht zu erheben gewesen. Zwei Tage vor dem Tode erleidet der Mann einen leichten Unfall, bei dem die rechte Brustseite geprellt wird. Der hinzugezogene Arzt stellt einen Rippenbruch fest, der entsprechend behandelt wird. Am nächsten Tag beobachtet der Verletzte Blut im Kot, der sehr dunkel gefärbt ist. Er fühlt sich so schwach, daß er Bettruhe in Anspruch nimmt. Schmerzen sind nicht vorhanden. Die Schwäche nimmt jedoch ständig zu, er verfällt zusehends. Er stirbt 48 Stunden nach dem Unfall. In der Familie sind tuberkulöse Erkrankungen nicht vorgekommen.

Die Leichenöffnung wurde von uns am 13. 3. 42, etwa 48 Stunden nach dem Tode unter sehr ungünstigen äußeren Bedingungen vorgenommen. Der Obduktionsbericht sei auszugsweise hier angeführt (Sekt.-Nr. 304/42):

Es handelt sich um einen 74jährigen Mann in reduziertem Ernährungs- und Körperzustand bei mäßig aufgetriebenem Leib. Im Bereich des rechten Rippenbogens sieht man in den Weichteilen eine umschriebene, flache, blutunterlaufene Stelle. Ein Rippenbruch ist nicht vorhanden. Das Herz ist leicht erweitert, die Kranzgefäße zeigen einzelne gelbliche Intimaeinlagerungen. Auf dem Schnitt erscheint der Herzmuskel etwas fleckig. Die Lungen sind makroskopisch o. B. Die Hiluslymphknoten sind nicht vergrößert. In einem sonst unveränderten rechten

Hiluslymphknoten findet sich ein umschriebener verkalkter Herd. Halsorgane regelrecht. Im Bereich der Bauchhöhle finden sich ausgedehnte, überwiegend strangförmige, mitunter aber auch etwas breitere Verwachsungen zwischen Netz, parietalem und visceralem Bauchfell. Die Milz, die ausgedehnte Verwachsungen mit der Umgebung zeigt, ist deutlich vergrößert und zeigt an der konkaven Oberfläche eine umschriebene Perisplenitis. Das Organ mißt 19 : 12 : 8 cm und wiegt 680 g. Die Konsistenz ist auffallend derb. Auf der Schnittfläche ist das Organ von gleichmäßig schmutziggrauer Farbe und fast homogenem Aussehen mit nur einzelnen streifigen Einlagerungen. Daneben zeigt die Schnittfläche einen eigenartigen matten Glanz, der an Amyloidose erinnert. Einzelfollikel oder follikelähnliche Knötchen sind auch am fixierten Organ später nicht zu sehen. An den Nebennieren und Nieren keine wesentlichen Veränderungen. Auch die Beckenorgane zeigen außer einer leichten Prostatahypertrophie und mäßig erweiterten Hämorrhoidalvenen keine Besonderheiten. Die Leber, die von mäßig fester Konsistenz ist, zeigt an der Oberfläche das Bild einer leichten feinhöckrigen Cirrhose, während auf Einschnitten eine unregelmäßige, kleinmaschige Felderung vorhanden ist. Das Lebergewebe ist von gelblich-bräuner Farbe. Masse: 24 : 15 : 8,5 cm. Gewicht: 1570 g. Gallenblase und Gallenwege o. B. Im Bereich der untersten Abschnitte der Speiseröhre sieht man stark erweiterte, völlig kollabierte Varicen. Im Magen und im ganzen oberen Dünndarm sind reichliche Mengen flüssigen, zum Teil geronnenen Blutes vorhanden. Geringere Blutmengen, zum Teil nur Blutspuren finden sich bis in die mittleren Dickdarmabschnitte hinein. Im Bereich des ganzen Magen-Darmkanals keine Ulcerationen oder sonstigen Veränderungen. Die großen Gefäße und deren Verzweigungen im Bauchraum sind o. B. Im Bereich des Mesenteriums keine Lymphknotenvergrößerungen. Paraaortal sieht man in Höhe des 2.—3. Lendenwirbels insgesamt drei Lymphknoten (zwei links, einen rechts), die bis walnußgroß sind. Auf Einschnitten sind sie derb, grauweiß und glatt. Die Schnittfläche zeigt matten Glanz. Schädel und Schädelinneres o. B.

Nach diesen Befunden wurde bei der Leichenöffnung eine feinhöckrige Lebercirrhose mit Milzhypertrophie und bekannten Folgeerscheinungen angenommen (Verwachsungen im Bereich des Bauchraums, Oesophagusvaricen, Erweiterung der Hämorrhoidalvenen).

Die feingewebliche Untersuchung der Organe deckte den Befund einer zum Teil epitheloidzelligen, zum Teil hyalin-keleoidösen Tuberkulose vom Typ *Besnier-Boeck-Mylius-Schürmann* auf.

Die Untersuchung der drei paraaortalen Lymphknoten ergab ziemlich einheitliche Befunde: Der Bau der Lymphknoten ist vollkommen aufgehoben. Auf dem Schnitt sieht man durch schmale Bindegewebssepten voneinander abgegrenzte Knötchen, die überwiegend aus einem hyalin-keleoidösen Bindegewebe bestehen, das zum Teil in konzentrischen Ringen angeordnet ist. Das Bindegewebe ist fast kernfrei. Nur an einzelnen Stellen sieht man, überwiegend in Randbezirken der Knötchen, epitheloidzellige Anteile. Amyloidreaktionen negativ. In den hyalinen Anteilen der Knötchen erkennt man vereinzelt noch leidlich erhaltene *Langhanssche* Riesenzellen, die hinsichtlich der Anordnung der Kerne nicht ganz den typischen, ausgereiften *Langhansschen* Zellen entsprechen. Die Kerne sind nicht immer halbmondförmig oder ähnlich in 2—3 Schichten an der Peripherie des Protoplasmas angeordnet, sondern meist liegen sie über die ganze Zelle verteilt. Häufiger sieht man jedoch nur kernlose Reste *Langhansscher* Riesenzellen inmitten der Bindegewebsknoten liegen. Im Protoplasma dieser Zellen sieht man kleine und größere Vakuolen, die keine Fettreaktion geben. Die Peripherie der Protoplasmatrümmern ist ausgefranst. Zwischen den beschriebenen hyalinen Knötchen sind Reste lymphatischen Gewebes vorhanden. Insgesamt liegt also das bekannte Bild einer als atypisch

bezeichneten Lymphknotentuberkulose vor, auf die näher einzugehen sich erübrigt. Bemerkenswert ist lediglich, daß fernab von einer möglichen Eintrittspforte ganz isoliert an umschriebener Stelle drei Lymphknoten erkranken, während sonstige Lymphknotenveränderungen, auch seitens des Lungenhilus, fehlen.

Die Beteiligung des Herzens an der epitheloidzelligen, sklerosierenden Tuberkulose.

Eigener Fall (Sekt.-Nr. 304/42): Auf einem großen Übersichtsschnitt im Bereich der linken Kammerwand erkennt man feingeweblich in der gleichen Richtung wie die Herzmuskelfasern verlaufende Schwielen, die aus einem kernarmen, im van-Gieson-schnitt sich schwach rötlich färbenden Bindegewebe bestehen. Dieses Bindegewebe scheidet größere Gefäße mantelförmig ein, die in seiner Verlaufsrichtung liegen. An der Grenze zur Herzmuskulatur sieht man Reste ganz atrophischer Herzmuskelfasern. Auch die erhaltenen, in unmittelbarer Umgebung der Bindegewebszüge gelegenen Herzmuskelfasern, zeigen eine zum Teil erhebliche Atrophie. Innerhalb dieses Bindegewebes sieht man an zahlreichen Stellen längliche, zum Teil spindelförmige Granulome, die überwiegend aus dicht nebeneinanderliegenden, großen Epitheloidzellen bestehen (s. Abb. 1). Die Zellen haben im HE-Schnitt ein blasses violett-rötliches Protoplasma mit tief dunkelblauen, runden Kernen, die zum Teil infolge fortgeschrittener Degeneration der Zellen nicht mehr darstellbar sind. Zwischen den Epitheloidzellen und am Rande der Granulome sieht man Lymphocyten. An mehreren Stellen ist deutlich zu erkennen, wie von außen Bindegewebe in die Knötchen vordringt, sie einengt und zum Teil auch durchdringt und in kleinere Abschnitte unterteilt. Die weitere Folge dieser Entwicklung ist die völlige Erdrückung der Granulome durch Bindegewebe. Man sieht an mehreren Stellen nur noch 2—3 Epitheloidzellen bzw. deren Protoplastenreste umgeben von Bindegewebe. An anderen Stellen sind einzelne *Langhanssche* Riesenzellen, die offenbar dem Bindegewebe den stärksten Widerstand entgegensetzen, als letzte Reste eines Granuloms erhalten. Schließlich sieht man vielfach im Bindegewebe als letzte Zeugen vorangegangener resorptiver Leistungen vereinzelt Lymphocyten. Die Amyloidreaktion ist negativ. Die kleinen und mittleren Gefäße zeigen eine leichte Intimahyperplasie. Die Herzmuskelfasern sind an einzelnen Stellen feintropfig verfettet und zeigen um die Kerne herum Ablagerung von braunem Pigment.

Aus den oben angegebenen Gründen konnte sich die Untersuchung lediglich auf einen kleinen Ausschnitt der linken Kammerwand beschränken. Bei der hier gefundenen Ausdehnung der Veränderungen ist jedoch anzunehmen, daß auch andere Herzmuskelabschnitte von der Erkrankung befallen waren. Wir haben hier den Befund einer großzelligen, hyperplastischen Tuberkulose im Bereich der Herzmuskulatur vor uns und können an Hand der mikroskopischen Bilder nachweisen, wie sich aus den epitheloidzelligen Granulomen unter völliger Vernichtung der Zellen schließlich eine bindegewebige Narbe entwickelt, wobei das Formgebende dieses Narbengewebes nicht der Untergang und der Ersatz des Parenchyms, sondern die peripher beginnende und sich zentral fortsetzende Umwandlung der Epitheloidknötchen in Bindegewebe ist. Ohne den sicheren Nachweis führen zu können, glauben wir, daß sich die Knötchen primär innerhalb von perivascular gelegenen Lymphbahnen entwickeln und sich dann entlang der im Endomysium verlaufenden Lymphgänge weiter ausbreiten.

Es ist allgemein bekannt, daß die Disposition der Herzmuskulatur zur Tuberkulose gering ist. Daran ändert nichts die Tatsache, daß in Fällen fortschreitender akuter Miliartuberkulose auch Herztuberkel vorkommen, wie man sie häufig zufällig finden kann und von denen *Hübschmann*²⁸ annimmt, daß sie in keinem Fall allgemeiner Miliartuberkulose fehlen. Fälle von Herzmuskelbeteiligung bei der epitheloidzelligen sklerosierenden Tuberkulose, auch bei allgemeiner Generalisation, sind selten.

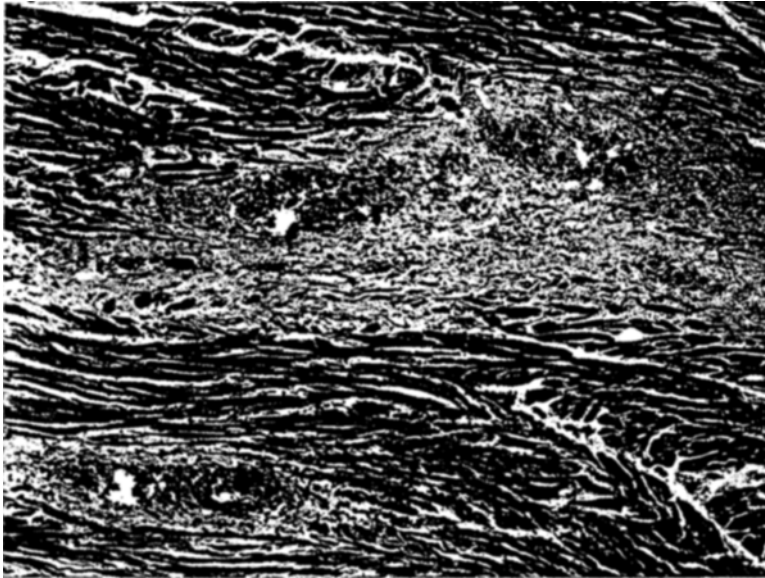


Abb. 1. S.-N. 304/42. Herz: Epitheloidzellige, sklerosierende, tuberkulöse Granulome der Herzmuskulatur (lk. Ventrikel). Erhebliche Schwielbildung (Häm.-Eosin). Vergrößerung etwa 80fach.

Über mikroskopische Herzbefunde ist von *Bernstein*, *Konzelmann* und *Sidlick*⁷, von *Nickerson*⁵⁸, *Cotter*¹³ und *Longcope* und *Fisher*⁴⁹ in Einzelfällen berichtet worden. Dabei sind die klinischen Erhebungen von *Longcope* und *Fisher*⁴⁹ von besonderem Interesse. Sie untersuchten 31 Patienten mit *Besnier-Boeckscher* Krankheit und konnten bei 6 Patienten eine Myokardinsuffizienz nachweisen. Von diesen 6 Patienten kamen 2 zur Obduktion und zeigten histologische Befunde in der Herzmuskulatur und im Perikard. Bei einem weiteren Patienten, der zu Lebzeiten keine Herzveränderungen aufwies, konnten ganz spärliche epitheloidzellige Knötchen in der Herzmuskulatur nachgewiesen werden. Sehr wahrscheinlich ist auch die erste der beiden Beobachtungen von *Gentzen*²⁹ zu der epitheloidzelligen Tuberkulose zu rechnen mit Beteiligung von Herz, Lungen und Hiluslymphknoten. Es handelt sich um einen 41jährigen Sportler, der nach einer Rachenerkrankung unter Anfällen von Bradykardie litt und nach kurzem Krankenhausaufenthalt einem akuten Herztod erlag. Feingeweblich fanden sich in der Herzmuskulatur neben lymphocytären Infiltraten typische epitheloidzellige Knötchen mit Riesenzellen ohne jede Verkäsung. Über eine weitere derartige Beobachtung, bei der klinische

und anatomische Herzbefunde hinsichtlich ihrer Schwere in vollem Einklang stehen, hat *Cotter*¹³ berichtet. In letzter Zeit hat *Didion* * bei einem plötzlichen Todesfall eine isolierte produktive Riesenzellmyokarditis beschrieben, die er als *Boecksche* Krankheit deutet, obgleich sie morphologisch einige Abweichungen von den bislang bekannten Fällen aufweist. Auf eine Beobachtung *Schaumanns* sei in diesem Zusammenhang gewiesen, bei dessen Patienten klinisch neben einer Herzvergrößerung elektrokardiographische Veränderungen und Extrasystolen beobachtet wurden und feingeweblich eine epitheloidzellige Tuberkulose des Perikards vorhanden war. Auch in unserer Beobachtung bei einem allerdings 74jährigen Mann, der sich Zeit seines Lebens immer gesund fühlte, war im letzten Lebensjahr über angina-pectoris-ähnliche Herzbeschwerden geklagt worden, als deren morphologisches Substrat die gefundenen tuberkulösen Herzmuskelveränderungen anzusprechen sind.

Bei der Seltenheit der Herzbeteiligung, auch bei generalisierten Formen der chronischen epitheloidzelligen Tuberkulose, scheint die aus der gegebenen Darstellung hervorgehende Tatsache beachtlich, daß die Herzbeteiligung bereits klinisch sehr wahrscheinlich gemacht werden kann. Die Zahl der *Boeckschen* Krankheitsfälle lokaler und allgemeiner Art wird mit zunehmender Kenntnis dieser besonderen Tuberkuloseform immer häufiger werden. Nach den oben gemachten Ausführungen wird eine eingehende klinische Herzuntersuchung stets erfolgen müssen, weil sich hieraus wertvolle Folgerungen für die Therapie ergeben. Die meisten der oben angeführten Fälle sind infolge ihrer Herzveränderungen zugrunde gegangen. Auch für unsere Beobachtung ist, trotz der starken Blutung in den Magen-Darmkanal, ein Versagen des Herzens als Todesursache nicht auszuschließen. Zumindest wäre der Mann, wenn er weiter gelebt hätte, bei der wahrscheinlich ausgedehnten Mitbeteiligung des Herzens, in hohem Maße gefährdet gewesen.

Auf eine weitere, für die feingewebliche Deutung von Herzmuskel-schwielen nicht unwichtige Beobachtung möchten wir auf Grund eigener Erfahrungen noch hinweisen. Bei der Beschreibung der Herzmuskelbefunde haben wir dargelegt, daß der Endzustand der epitheloidzelligen Tuberkulose des Herzmuskels eine weitgehende Verschielung ist. Wir selbst haben ausgedehnte Schwielenbildungen ohne Reste von Epitheloidzelltuberkeln an umschriebenen Stellen gesehen. In dem oben schon zitierten Fall von *Cotter*¹³ lagen ähnliche Befunde vor.

Weiterhin obduzierten wir einen 34jährigen Soldaten, der an einem akuten Herztod gestorben war. Anamnestisch war über früher durchgemachte Erkrankungen nichts zu erfahren. Bis zu seinem Tode hatte der Mann seinen Dienst als Schütze versehen und ist auch während der Militärzeit nie ernstlich krank gewesen. Obduktion (Sekt.-Nr. 968/40) und feingewebliche Untersuchung ergaben eine miliare Form der epitheloidzelligen, sklerosierenden Tuberkulose mit Beteiligung von Lungen, Milz, Leber und Hiluslymphknoten. Im Bereich des Herzmuskels fand sich eine ganz ausgedehnte Verschielung vor. Das Bindegewebe war zum

* *Didion, H.*: Virchows Arch. 310, 85 (1943).

Teil mäßig zellreich, zum Teil ausgesprochen zellarm und enthielt stellenweise Lymphocyten. Die Kranzgefäße waren ganz zart. Reste von epitheloidzelliger Tuberkulose waren nirgendwo nachzuweisen. Wir fügen diese eigene Beobachtung der Besprechung der Herzbefunde bei der *Besnier-Boeckschen* Krankheit hier an, weil es nicht unwahrscheinlich ist, daß hier eine epitheloidzellige Tuberkulose des Herzmuskels im Rahmen einer atypischen Miliartuberkulose vorgelegen hat. Freilich ist der Beweis nicht zwingend zu führen. Nach der Vorgeschichte und unseren obigen Darlegungen ist es jedoch durchaus möglich, daß hier auch eine Tuberkulose des Herzmuskels vorgelegen hat, die mit einer ausgedehnten Bindegewebsbildung abgeheilt ist.

Mit dieser Feststellung sei erneut auf die Wichtigkeit der Herzuntersuchung und späteren Überwachung in jedem einzelnen Fall hingewiesen. Bekanntlich ist die reine *Besnier-Boecksche* Krankheit quoad vitam harmlos, hier kann sie auf Grund einer versteckten und nur durch genaueste Untersuchung festzustellenden Organlokalisation lebensgef  hrdend wirken.

Die Beteiligung der Lunge an der epitheloidzelligen sklerosierenden Tuberkulose.

*Schaumann*⁶⁹ und *Kuznitsky* und *Bittorf*³⁷ haben als erste die Mitbeteiligung der Lungen bei der *Boeckschen* Erkrankung geschildert und darüber hinaus auf den Charakter als Allgemeinerkrankung hingewiesen. Von *Gebtsattel*¹⁹, *Mylius* und *Schürmann*⁵⁷ und *Leupold*⁴⁵ haben eine eingehende Schilderung der Lungenbefunde gegeben, wozu wir noch einiges hinzufügen möchten. Die epitheloidzellige, sklerosierende Tuberkulose ist vorwiegend eine Erkrankung des lymphatischen Systems. So erkrankten in erster Linie Lymphknoten; auch bei allen bisher autopsisch untersuchten Fällen von isolierter Lungenerkrankung oder allgemeiner Generalisation mit Beteiligung der Lungen ist stets auf die Mitbeteiligung der Hiluslymphknoten hingewiesen worden (*von Gebtsattel*¹⁹, *Mylius* und *Schürmann*⁵⁷, *Leupold*⁴⁵).

Die feingewebliche Lungenuntersuchung bei unserem 74j  hrigen Mann (Sekt.-Nr. 304/42) ergab folgendes: In den Hiluslymphknoten und im Bifurkationslymphknoten außer dem oben erwähnten kleinen Kalkherd keine Besonderheiten. Auf   bersichtsschnitten durch das Lungengewebe an verschiedenen Orten sieht man an verbreiterten Stellen der Lungensepten, meist in unmittelbarer Nähe kleinerer oder größerer Gefäße Knötchen von blassen, großen Epitheloidzellen. In unmittelbarer Umgebung davon, mitunter aber auch zwischen den Epitheloidzellen, erkennt man stellenweise Lymphocyten. Die Knötchen sind scharf begrenzt, ganz vereinzelt beginnen sie am Rande zu sklerosieren. Besonders entlang größeren, in der Längsrichtung getroffenen Gefäßen sieht man mitunter perlschnurartig aneinandergereihte Epitheloidzellknötchen ohne Verkäsung und ohne *Langhanssche* Riesenzellen mit mehr oder weniger breiten Lymphocytenr  umen.

Im Falle unseres 34j  hrigen, an einem akuten Herztod gestorbenen, schon bei Besprechung der Herzbefunde erwähnten Soldaten (Sekt.-Nr. 968/40) konnten wir,

allerdings bei Beteiligung der Hiluslymphknoten, ganz ähnliche Lungenbefunde erheben. Auch ist die scharfe Begrenzung der meist perivascular gelegenen Knötchen eindeutig festzustellen.

In einem weiteren Fall eines 51jährigen, an einer akuten Alkoholvergiftung gestorbenen Mannes (Sekt.-Nr. 1340/40) lagen die Knötchen ebenfalls in den größeren Septen fast immer perivascular, und zwar zum Teil deutlich in mit einer flachen Endothelschicht ausgekleideten Lymphräumen. Hier lagen ebenfalls teilweise frische, rein epitheloidzellige Knötchen ohne Verkäsung vor, zum Teil fanden sich ältere Herdchen, in die bereits Fibroblasten eingesproßt waren und die reichlich Riesenzellen enthielten. Diese Riesenzellen zeigten von der üblichen *Langhans*-schen Form Abweichungen meist durch Verteilung der Kerne über die ganze Zelle, zum Teil auch durch ihre geringe relative Größe. Auch in diesem Falle konnten wir an den Hiluslymphknoten keine Veränderungen nachweisen.

Diese Tatsache ist bemerkenswert. Sie beweist, daß eine miliare, epitheloidzellige Lungentuberkulose keineswegs von einer morphologisch gleichen Hiluslymphknotentuberkulose begleitet sein muß, zumal es nach klinischen Beobachtungen nicht unwahrscheinlich ist, daß die Erkrankung der Hiluslymphknoten der Lungenerkrankung vorangeht. Damit kann auch die Lungenerkrankung nicht mechanisch durch Stauung im Hiluslymphknotengebiet erklärt werden. Aus dem Sitz der Epitheloidzelltuberkel in den Septen, und zwar häufig in unmittelbarer Umgebung von Gefäßen wissen wir, daß es sich bei der epitheloidzelligen, sklerosierenden Tuberkulose um fast reine Lymphgefäßprozesse handelt. Damit unterscheidet sich diese Form der miliaren Erkrankung eindeutig von den gewöhnlichen Miliartuberkulosen, obwohl auch bei diesen Lymphgangtuberkel vorkommen, wie man bei eingehender Untersuchung banaler Miliartuberkulosen feststellen kann. Wenn wir für die gewöhnlichen Formen der Miliartuberkulose die hämatogene Aussaat annehmen, dann für die chronische epitheloidzellige Tuberkulose die lymphogene, wobei zu bemerken ist, daß bei der lymphogenen Aussaat die Grenzen der Lymphräume nur ganz unwesentlich überschritten werden. Für das Zustandekommen dieser besonderen Lungenveränderungen kommen zwei Möglichkeiten in Frage. Entweder die retrograde Einschwemmung von Tuberkelbacillen vom Hilus aus in die Lungenlymphbahnen oder aber die gewöhnliche hämatogene Aussaat mit Abwanderung in die Alveolen, Einschwemmung in die Lymphbahnen und dortiger Ansiedlung der Bakterien. Beide Möglichkeiten werden vorkommen. Die erste vielleicht dann, wenn bei einer bereits vorliegenden Mediastinal- und Hiluslymphknoten-erkrankung eine Einflußstauung der Lymphe die retrograde Ansiedlung der Tuberkelbacillen besonders begünstigt. Für die zweite Erklärung aber sind wir gezwungen, besondere allergische Bedingungen, vermutlich höchstes celluläres Abwehrvermögen bei mangelhafter Virulenz der Tuberkelbacillen anzunehmen. Die Passage des spezifischen Lungengewebes ist in dieser Form zweifellos ungewöhnlich und weist auf eine spezifische Allergielage des Körpers zwingend hin. Wir werden darauf später noch zurückkommen.

Die Beteiligung von Milz und Leber an der epitheloidzelligen, sklerosierenden Tuberkulose.

Ausgesprochen isolierte epitheloidzellige, sklerosierende tuberkulöse Erkrankungen der Milz sind bisher nicht beobachtet worden. Dagegen wird bei fast allen bisher autoptisch untersuchten Fällen über eine Milzbeteiligung berichtet. In manchen Fällen stand klinisch die Milz derart im Vordergrund des Krankheitsgeschehens, daß bei Beteiligung anderer

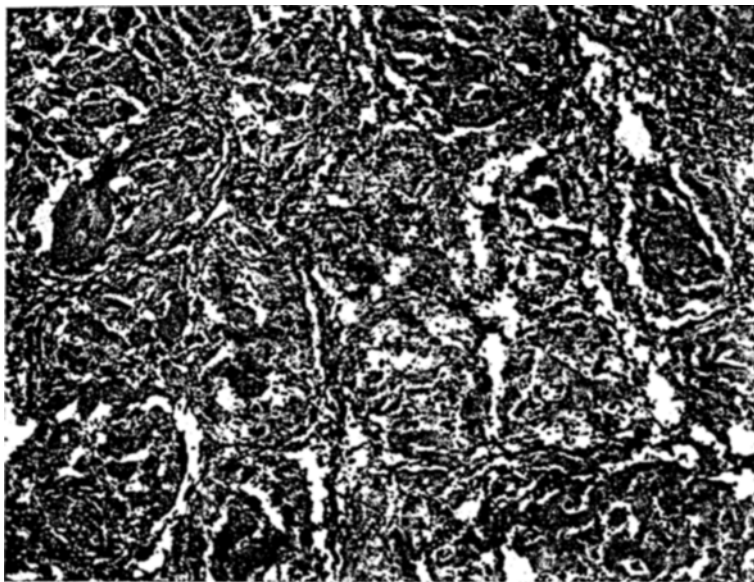


Abb. 2. S.-N. 304/42. Milz: Narbiger sklerosierender Endzustand der epitheloidzelligen Tuberkulose. Dicht nebeneinanderliegende keloidöse, an Silikose oder Corpora candicantia erinnernde Knötchen (Häm.-Eosin). Vergrößerung etwa 80fach.

überwiegend reticuloendothelialer Organe Beziehungen zu Bluterkrankungen wahrscheinlich waren. Derartige Fälle sind von *Jadassohn* und *Sekretan*³¹, *v. Gebattel*¹⁹, *Askanazy*³, *Leupold*⁴⁵ und *Nickerson*⁵⁸ beschrieben worden. In jüngster Zeit hat *Dressler*¹⁵ über eine tuberkulöse sklerosierende Splenomegalie berichtet, die durch Sternalpunktion verifiziert werden konnte.

Wir selbst konnten bei unserem 74jährigen Mann (Sekt.-Nr. 304/42) eine erhebliche Splenomegalie feststellen (Gewicht 680 g), die bei der Obduktion als zum Bild einer Lebercirrhose gehörig angesprochen wurde. Erst die feingewebliche Untersuchung deckte folgendes auf: Auf Übersichtsschnitten ist der Bau der Milz vollkommen aufgehoben (s. Abb. 2). Man erkennt dicht nebeneinanderliegende Knötchen, die aus hyalinen, manchmal konzentrisch geschichteten Bändern aufgebaut sind. Mitunter erinnern die Bilder an Corpora candicantia des Eierstocks. Zwischen den völlig kernlosen, hyalinen Bändern der Einzelknötchen liegen vielfach Lymphocyten. In einzelnen Knötchen sind guterhaltene typische *Langhanssche* Riesen-

zellen vorhanden, während in anderen nur Reste davon zu sehen sind. Sie bestehen meist aus unregelmäßig gestalteten, ausgefranzten Protoplasmahaufen, in denen Kerne überhaupt nicht mehr nachzuweisen sind. Dagegen findet man vielfach Vakuolen darin, die als Degenerationszeichen aufzufassen sind. Sichere Reste reticulo-endothelialen Gewebes sind zwischen den keloidösen Knötchen kaum festzustellen. Amyloidreaktionen sind negativ.

Fassen wir zusammen, so handelt es sich um eine chronische, sklerosierende tuberkulöse Splenomegalie (Maße: 19 : 12 : 8 cm, Gewicht 680 g), die entsprechend der histologischen, fast vollständigen Fibrose (s. Abb. 2) makroskopisch eine ganz glatte Schnittfläche bot und nicht den Eindruck einer generalisierten Tuberkulose machte. Die Milz des Falles von *Askanazy*³ sah ähnlich aus, während in der Beobachtung von *Leupold*⁴⁵ die Schnittfläche dicht mit grauen Einlagerungen von Sandkorn- bis Erbsengröße durchsetzt war, entsprechend dem überwiegenden feingeweblichen Befund von dichtstehenden miliaren und übermiliaren Tuberkeln. Ergänzend sei erwähnt, daß zu den sehr seltenen Vorkommnissen chronischer tuberkulöser Splenomegalien außer den angeführten Fällen wohl auch der von *Hübschmann*²⁸ gehört. Bei Maßen von 34,5 : 16,5 : 8 cm und einem Gewicht von 3340 g dürfte das die bisher bei weitem eindrucksvollste Beobachtung von tuberkulöser Splenomegalie im Rahmen der chronischen epitheloidzelligen sklerosierenden Miliartuberkulose sein.

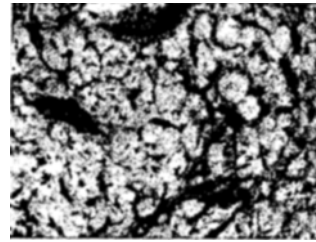


Abb. 3. S.-Nr. 304/42. Leber: Makroaufnahme: Bindegewebiger cirrhotischer Umbau der Leber als Endzustand einer epitheloidzelligen sklerosierenden Tuberkulose. Vergrößerung etwa 2 : 1.

Wie wir bereits oben anführten, sind die Organe des Reticuloendothels für diese Form der Miliartuberkulose besonders bevorzugte Lokalisationen. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß in den Fällen, die autopsisch untersucht wurden, Leberveränderungen fast immer beschrieben worden sind. Diese Leberveränderungen, die von *v. Gebattel*¹⁹, *Spencer* und *Warren*⁷⁴, *Bergmann*⁶, *Berblinger*⁴, *Leupold*⁴⁵, *Nickerson*⁵⁸ u. a. beobachtet wurden, bestehen im allgemeinen in epitheloidzelligen Granulomen, deren Lokalisation eine ganz typische ist. Über sekundäre Veränderungen und deren Folgeerscheinungen ist bisher nicht berichtet worden.

In unserem Falle eines 74jährigen Mannes (Sekt.-Nr. 304/42) konnten wir folgende feingewebliche Befunde erheben: Bei Lupenvergrößerung sieht man allenthalben eine starke Verbreiterung des Bindegewebes der *Glissonschen* Kapsel, die zur Einkerbung der Leberläppchen geführt hat (s. Abb. 3 u. 4). Innerhalb des Bindegewebes sind zahlreiche Knötchen vorhanden. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß die runden, länglichen oder spindelförmigen Knötchen aus dicht nebeneinanderliegenden Epitheloidzellen mit blaß gefärbtem Protoplasma bestehen. Sie sind umgeben von einem derben, in hyalinen Bändern angeordneten Bindegewebe, das konzentrisch von außen die Epitheloidknötchen zu erdrücken scheint. In der Umgebung der Knötchen reichlich Lymphocyten. Im Bindegewebe vielfach Gallen-

gangswucherungen und Reste untergegangener Leberzellen. Stellenweise erkennt man in breiten hyalinen Bindegewebszügen nur noch Reste von Epitheloidzellknötchen. Die Knötchen selbst zeigen unterschiedlichen Aufbau. Sie bestehen entweder nur aus Epitheloidzellen oder zeigen, insbesondere in Randbezirken, zwischen den Epitheloidzellen jugendliche Fibroblasten und Histiozyten. Diese nicht einheitlichen Bilder berechtigen zweifellos zu der Annahme, daß fortwährend neue Schübe erfolgt sind. Besonders eindrucksvoll ist die Gesamtheit der Veränderungen unmittelbar unter der Leberkapsel. Hier sieht man ältere und jüngere Epitheloidzellknötchen entlang den Lymphbahnen perlschnurartig aneinandergerichtet in derbem, kernarmen Bindegewebe liegen. In einem anderen oben bereits

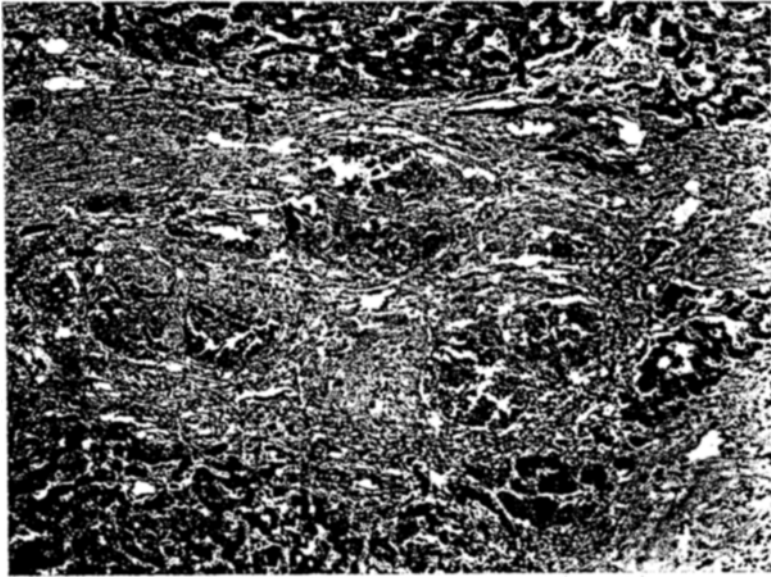


Abb. 4. S.-N. 304/42. Leber: Sklerosierende, epitheloidzellige Tuberkulose mit hochgradiger Bindegewebswucherung im Bereich der Glissonschen Kapsel (Häm.-Eosin). Vergrößerung etwa 80fach.

erwähnten Fall (Sekt.-Nr. 968/40) konnten wir ganz alte bindegewebig-keloidöse Knötchen neben frischen epitheloidzelligen Tuberkeln als Ausdruck eines weiteren Fortschreitens in besonders schöner Weise beobachten (s. Abb. 5).

Wir haben in unserer Hauptbeobachtung (Sekt.-Nr. 304/42) das Bild einer Miliartuberkulose vor uns, die sich in mancher Hinsicht von den bekannten Formen der Lebertuberkulose unterscheidet. Bei den banalen Formen von Miliartuberkulose der Leber sitzen die zentral verkästen Tuberkel innerhalb der Läppchen, nur wenige findet man im periportal Gewebe. Entsprechend den schon oben dargelegten Befunden bei der epitheloidzelligen sklerosierenden Tuberkulose gilt auch die lymphogene Aussaat in der Leber und damit die Bevorzugung der Glissonschen Kapsel als Regel. Ausdehnung und Chronizität der Erkrankung haben in unserer Beobachtung zu sekundären Veränderungen geführt, deren

tuberkulöse Ätiologie in Fällen banaler Tuberkulose überhaupt angezweifelt wird oder nur in den seltensten Fällen verifiziert werden konnte. Trotzdem besteht für unsere Beobachtung (Sekt.-Nr. 304/42) kein Zweifel, daß infolge stärkster Umwandlung und bindegewebiger Verbreiterung der *Glissonschen Kapsel* sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch Bilder entstehen, die denen einer Cirrhose entsprechen und besonders durch die Folgeerscheinungen (Oesophagusvaricen, Verwachsungen im Bauchraum) gesichert sind. Es sei jedoch erwähnt, daß bei alleiniger

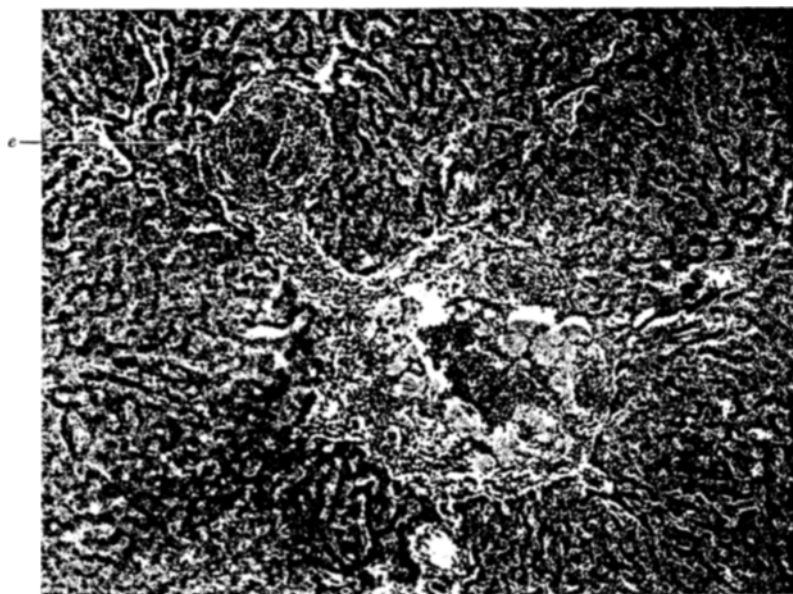


Abb. 5. S.-N. 968/40. Leber: 2 Knötchen bei einem Fall von *Boeckscher Krankheit* in einem Gesichtsfeld. Davon ein Knötchen aus Epitheloidzellen (e) bestehend, das andere völlig sklerosiert (Häm.-Eosin). Vergrößerung etwa 80fach.

Betrachtung der feingeweblichen Leberschnitte trotz der erheblichen Ausdehnung der Befunde derartige Folgen nicht abzuschätzen sind.

Mit der üblichen Form der *Laennecschen* Lebercirrhose hat die von uns erstmalig bei der *Boeckschen* Erkrankung beobachtete tuberkulöse Lebercirrhose nichts gemein. Das Formgebende der üblichen Lebercirrhose ist die Resorption und Substitution untergegangener Leberzellen infolge uns im einzelnen bisher unbekannten Toxinwirkungen und der Ersatz des zugrunde gegangenen Lebergewebes durch Bindegewebe. Der normale Läppchenbau der Leber muß infolgedessen einer unregelmäßigen Unterteilung Platz machen. Die in unserem Fall beobachtete Lebercirrhose entsteht durch die hyalin-bindegewebige Umwandlung jedes einzelnen Epitheloidknötchens innerhalb der *Glissonschen Kapsel*.

Daß bei der Ausdehnung des Befundes auch angrenzende Leberzellen in bescheidener Zahl dem Untergang anheimfallen, spricht nur für die mangelhafte Virulenz der Tuberkelbacillen in Verbindung mit nur unbedeutenden, unschädlichen Toxinmengen.

Die wenigen uns zur Zeit zugänglich gewesenen Mitteilungen über tuberkulöse Lebercirrhosen halten zum Teil einer Kritik nicht stand. Die von *Schönberg*⁷¹ beschriebenen Fälle sind wahrscheinlich Kombinationsformen von *Laennec*scher Lebercirrhose mit miliaren, häufig nur ganz vereinzelt nachgewiesenen Tuberkeln. Dagegen sind von *Kern* und *Gold*³² und vor allem von *Kirch*³³ Beobachtungen mitgeteilt worden, bei denen die tuberkulöse Ätiologie der Lebercirrhose wahrscheinlich ist.

Diese wenigen Beobachtungen beweisen zwar, daß durch eine Tuberkulose eine ganz besondere Form von Lebercirrhose hervorgerufen werden kann, sie lassen es auf der anderen Seite aber verständlich erscheinen, daß *Hübschmann*²⁸ die Beziehungen zwischen Tuberkulose und Lebercirrhose als recht geringe bezeichnet.

Zusammenfassung unserer eigenen Befunde.

Wenn wir die anatomischen und feingeweblichen Befunde unseres hier im wesentlichen beschriebenen Falles eines 74-jährigen Mannes zusammenfassen, so handelt es sich zweifellos um die reine Form einer epitheloidzelligen, sklerosierenden Miliartuberkulose. Was diesen Fall aus dem Rahmen der bisher bekannten Beobachtungen heraushebt, ist neben der Beteiligung des Herzens die kombinierte, wesensgleiche Erkrankung von Leber und Milz. Das, was der Erkrankung gerade in diesen Organen Form und Ausbreitung gegeben hat, ist das Reticuloendothel. Es kann deshalb auch nicht erstaunlich sein, daß gerade Leber und Milz zu den von der epitheloidzelligen Tuberkulose bevorzugt befallenen Organen gehören. Milz und Leber sind deshalb bei allen bisher als miliar aufzufassenden Beobachtungen stets als miterkrankt beschrieben worden. Bei kritischer Würdigung aller bisher autopsisch gesicherten Beobachtungen und unter besonderer Berücksichtigung unseres Falles scheint es uns berechtigt, von einem besonderen *hepato-lienalen Typ* der chronischen epitheloidzelligen, sklerosierenden Tuberkulose zu sprechen. Die Beziehungen dieses bevorzugten Lokalisationstyps zu dem gesamten Formenkreis der Erkrankung sind nach allen bisherigen Beobachtungen und Autopsien geklärt. Weiteren Beobachtungen muß es überlassen bleiben, ob die hepato-lienale Erkrankungsform isoliert, wie etwa die alleinige Lungenerkrankung, auftreten kann.

Besondere celluläre Befunde bei der epitheloidzelligen, sklerosierenden Tuberkulose.

Wir haben in den bisherigen Abschnitten unserer Abhandlung die tuberkulöse Ätiologie des hier erörterten Krankheitsbildes immer wieder

in den Vordergrund gestellt und stützen uns dabei auf den ganz charakteristischen feingeweblichen Befund, der keinen Zweifel an der genannten Ätiologie aufkommen läßt. Darüber hinaus sind nicht selten histologische Besonderheiten in Form von kristalldrusenähnlichen Einschlüssen in Epitheloid- und Riesenzellen (*v. Gebsattel*¹⁹, *Mylius* und *Schürmann*³⁷ u. a.) oder vergrößerten Zentralapparaten in Epitheloidzellen beschrieben worden (*Hamperl*²²). Wir haben auf diese Bildungen in unseren Fällen besonders gut geachtet, konnten sie jedoch nirgendwo feststellen. An sich stellen diese Einschlüsse bzw. Zellveränderungen nichts für die epitheloidzellige, sklerosierende Tuberkulose Typisches dar, da sie auch bei anderen Tuberkuloseformen und sonstigen Erkrankungen (Tumoren) in Mesenchymzellen beobachtet worden sind (*Herzheimer* und *Roth*²⁶, *Castrén*¹¹, *Orsos*⁵⁹). In jüngster Zeit hat *Montmollin*⁵⁴ auf diese Elastinreaktion gehenden Einschlüsse erneut hingewiesen und unter anderem unter Anführung der Beobachtungen von *Herzheimer* und *Roth*²⁶, *Hummel*²⁷, *Vogel*⁷⁹ und *Gentzen*²⁰ auf ihr häufiges Vorkommen bei der *Boeckschen* Krankheit aufmerksam gemacht. Es befremdet einigermaßen, wenn diese Fälle von *Montmollin*⁵⁴ als *Boecksche* Krankheit bezeichnet werden. Weder die Autoren selbst haben von *Boeckschen* Krankheitsfällen gesprochen, noch wird man beim Lesen der Arbeiten auf den Gedanken kommen, die angeführten Fälle als epitheloidzellige Tuberkulose anzusehen. Das gilt auch für den zweiten Fall von *Gentzen*²⁰, während sein oben zitierter erster Fall von uns als *Boecksche* Erkrankung aufgefaßt wird. Gerade bei diesem Fall hat *Gentzen*²⁰ aber irgendwelche Zelleinschlüsse der obenerwähnten Art nicht gesehen. Wir stellen hiermit Irrtümer oder Falschdeutungen richtig und weisen darauf hin, daß die obengenannten Fälle als *Boecksche* Krankheit keinesfalls in Frage kommen und somit auch nicht als Zeugen für das besonders häufige Vorkommen von sternförmigen oder ähnlichen Einschlüssen in Epitheloid- und Riesenzellen angesehen werden dürfen. Wir möchten jedoch betonen, daß an der Existenz dieser Zelleinschlüsse nicht zu zweifeln ist, daß sie in Zweifelsfällen zur Sicherung der Diagnose jedoch nicht herangezogen werden können.

Der Tuberkelbacillenbefund bei der epitheloidzelligen, sklerosierenden Tuberkulose.

Bewußt sind wir bisher auf das Vorkommen von Tuberkelbacillen bei der hier besprochenen Krankheitsform nicht eingegangen, weil wir dieser Frage einen besonderen Abschnitt widmen wollen. Es ist eine immer wieder hervorgehobene Tatsache, daß in der Mehrzahl der Beobachtungen es den Untersuchern nicht gelungen ist, Tuberkelbacillen im Schnitt, in der Kultur oder im Tierversuch nachzuweisen. Ungeachtet einwandfreier, histologischer, im Sinne einer besonderen Tuberkulose sprechenden Beweisführung ist daraus der Schluß gezogen worden, daß die *Boecksche* Krank-

heit keine Tuberkulose sein kann, insbesondere unter Berücksichtigung der Tuberkulinreaktionen, auf die wir in einem weiteren Abschnitt eingehen werden. Es ist zweifelsohne zuzugeben, daß die negativen Tuberkelbacillenbefunde im histologischen Schnitt häufiger sind als die positiven (Literatur s. *Leitner*⁴¹). Wir wollen damit die Frage erörtern, ob es berechtigt ist, aus den negativen Befunden den obenerwähnten Schluß zu ziehen. Zunächst möchten wir an dieser Stelle in Ergänzung unserer übrigen Befunde anführen, daß wir in keiner unserer Beobachtungen in Schnittpräparaten Tuberkelbacillen nachweisen konnten und daß im Falle des 74jährigen Mannes (Sekt.-Nr. 304/42) auch Tierversuche durchaus negativ ausfielen.

Durch die bisher vorliegenden Untersuchungen der oben angeführten Autoren, vor allem von *Mylius* und *Schürmann*⁵⁷, ist überzeugend dargestellt worden, daß es sich bei der *Boeckschen* Erkrankung, gleichgültig in welcher Lokalisationsform sie auftritt, um eine chronisch-produktive epitheloidzellige, keloidöse Tuberkulose handelt. Jedem pathologischen Anatomen ist es aus dem täglichen Untersuchungsgut geläufig, daß der Tuberkelbacillennachweis z. B. bei Lymphknotenerkrankungen leicht gelingt, wenn es sich um exsudativ-käsige Erkrankungsformen handelt, daß er bei exsudativ-produktiven Tuberkeln schwerer wird und daß bei rein produktiven Tuberkeln (*Schüppelsches* Granulom, *Zieglersche* großzellige Hyperplasie) der Bacillennachweis meist überhaupt nicht gelingt. Auch mit dem Lumineszenzmikroskop sind, wie wir aus eigener Erfahrung wissen, Tuberkelbacillen bei rein produktiven Tuberkeln nur in den seltensten Fällen nachzuweisen. Ob mit der in letzter Zeit propagierten Nachtblaumethode, mit der *Schaumann* und *Hallberg* * bei der epitheloidzelligen Tuberkulose säurefeste Stäbchen nachweisen konnten, bessere Ergebnisse erzielt werden, bleibt abzuwarten. Die Erklärung für die angeführten Befundunterschiede kann nur die sein, daß mit zunehmender lokaler Abwehrstärke, als deren Ausdrucksform produktive, morphologische Leistungen anzusehen sind, die Tuberkelbacillen, ohne stärker schädigend auf das Gewebe wirken zu können, völlig vernichtet werden. Wenn wir diese aus allgemeinen Erfahrungen gezogene Schlußfolgerung auf die *Boecksche* Krankheit anwenden, so würde sich ergeben, daß in den ausgesprochen epitheloidzellig-sklerosierenden Formen dieser Erkrankung Tuberkelbacillen überhaupt nicht nachzuweisen sind. Dies entspricht auch den Befunden im Schrifttum und wird schon von *Berblinger*⁴ so erklärt, daß mit der Sklerosierung der Epitheloidzellen die Tuberkelbacillen zugrundegehen. Diese Deutung findet zweifellos ihre Bestätigung in den Untersuchungen von *Kyrle*^{39, 40}, der Tuberkelbacillen bei der *Boeckschen* Krankheit nur in frischen Prozessen feststellen konnte. Bei zunehmender epitheloidzelliger Struktur der Haut-

* *Schaumann* u. *Hallberg*: Zit. nach *Warfringe*: Acta med. scand. (Stockh.) 114, 259 (1943).

veränderungen wurden Tuberkelbacillen immer spärlicher und waren 5 Wochen nach Krankheitsbeginn bei ausgesprochen „sarkoidem“ histologischem Bau überhaupt nicht mehr nachzuweisen. *Ruette*⁶⁶ und *Krupnikoff*³⁸ konnten über ähnliche Beobachtungen berichten.

Diesen Befunden im Gewebsschnitt entsprechen die Impfversuche mit excidierten Organstücken. Bei einem ausgesprochen chronischen *Boeck* mit rein epitheloidzelligen, keloidösen Tuberkeln wird man aus den dargelegten Gründen keinen Erfolg haben. Dagegen wird man bei Verimpfung frischerer Herde mit positiven Ergebnissen rechnen dürfen. Auch diese Unterschiede dürften somit dem Verständnis keine Schwierigkeiten bereiten. Vor allem erhellt aus dieser Gegenüberstellung, daß es absolut unberechtigt ist, die tuberkulöse Ätiologie einer Erkrankung dann abzulehnen, wenn der Tuberkelbacillennachweis nicht gelingt. Alle technischen Unzulänglichkeiten ausgeschlossen, gibt es eben Veränderungen, bei denen wir lediglich aus dem morphologischen Befund auf die tuberkulöse Ätiologie der Krankheit schließen müssen, ohne daß wir den Nachweis von Tuberkelbacillen als zwingend notwendig verlangen dürfen. Wir stellen als Ergebnis dieser Betrachtungen fest, daß das Nichtvorhandensein von Tuberkelbacillen als Beweis für die nichttuberkulöse Ätiologie der *Boeckschen* Krankheit nicht haltbar ist.

Die immunbiologischen Verhältnisse bei der miliaren Form der epitheloidzelligen, sklerosierenden Tuberkulose unter Berücksichtigung sämtlicher Verlaufsformen der Miliartuberkulose.

In engem Zusammenhang mit dem meist negativen Tuberkelbacillenfund stehen immunbiologische Fragen, die bei der *Boeckschen* Krankheit wegen der zur Diagnose immer wieder herangezogenen Tuberkulinreaktionen auch hohes praktisches Interesse haben. In den vorigen Abschnitten haben wir erneut darzustellen versucht, warum die von uns beobachtete Krankheit als eine besonders gutartige, langsam verlaufende Miliartuberkulose zu bezeichnen ist. Unser Vorstellungsbild über das Wesen dieser Krankheit als Sonderform einer Tuberkulose würde unvollständig sein, wenn wir nicht einige immunbiologische Fragen streifen würden, die immer wieder zu Mißverständnissen Anlaß gegeben haben, und die heute noch ein wesentlicher Hinderungsgrund für die einheitliche Auffassung des Krankheitsgeschehens bei der epitheloidzelligen, sklerosierenden Tuberkulose sind.

In der Mehrzahl der Beobachtungen ist der negative Ausfall der cutanen Tuberkulinprobe (*Martenstein*⁵², *Waldenström*⁸¹, *Hantschmann*²¹, *Dressler*¹⁵, *Pautrier*⁶¹, *Leitner*⁴², *Kissmeyer*³⁴, *Scheidemandel*⁷⁰, *Viethen* und *Winkler*⁷⁸, *Alexander*¹, *Capuani*¹⁰, *Kollbrunner*³⁶ u. a.) zum Teil von diesen Autoren, zum Teil von anderen als Beweis für die nichttuberkulöse Ätiologie der *Boeckschen* Erkrankung bis in die jüngste Zeit herangezogen worden. Wir wollen mit der Erörterung dieser immun-

biologischen Fragen feststellen, ob es berechtigt ist, auf Grund negativer Tuberkulinreaktionen den erwähnten Schluß zu ziehen.

Wie der Immunbiologe Rückschlüsse auf die „allergische Lage“ des Körpers auf Grund humoraler Zustandsänderungen gegenüber der Norm abzulesen versucht, ist der pathologische Anatom berechtigt, dies an Hand morphologischer Zustandsbilder zu tun. Dies um so mehr, seitdem wir wissen, daß es neben der humoralen eine histogene, weil zellgebundene Allergie gibt, aus der sich zwangsläufig die humorale erst entwickeln muß. Nach unseren bisherigen Kenntnissen von den Allergen-Antikörperreaktionen darf angenommen werden, daß die humoralen Antikörper cellulär — und zwar im Retikuloendothel — gebildet werden, wenn auch die Isolierung zellständiger Antikörper bisher nicht gelungen ist. Es wird also stets eine gewisse Zeitspanne vergehen müssen, bis aus zellständigen Antikörpern humorale geworden sind; der humorale Antikörpernachweis wird aus diesem Grunde immer erst möglich sein, wenn die Antikörper sich von den Zellen befreit haben. Daß tatsächlich humorale Antikörper ganz fehlen können und die Allergie ausschließlich durch zellständige Antikörper hervorgerufen wird, beweisen eine Reihe von experimentellen Untersuchungen (*Manwaring*⁵¹, *Pearce* und *Eisenberg*⁵², *Fenyvessy* und *Freund*¹⁸, *Coca*¹² u. a.). Ein weiterer Grund für das Versagen eines humoralen Antikörpernachweises können völlig darniederliegende Abwehrkräfte sein oder die Möglichkeit, daß es bei besonderen Allergielagen Antikörperformen oder Serumkonstellationen geben kann, die vorhandene Antikörper oder Antikörper-Antigenreaktionen überhaupt nicht nachweisbar erscheinen lassen (*Berger*⁵). Bei der Tuberkulose wird die Stärke der allergischen Reaktion, insbesondere der Haut (Tuberkulinreaktion), neben anderen unwesentlichen Faktoren von der Menge der mit dem Tuberkulin applizierten Antigene und dem Verhältnis dieser Antigene zu den bereits vorhandenen oder erst entstehenden Antikörpern abhängen. In Gegenüberstellung zu der oben wiedergegebenen Tatsache des meist negativen Ausfalls der Tuberkulinreaktion bei der epitheloidzelligen, sklerosierenden Tuberkulose, möchten wir nicht unerwähnt lassen, daß auch positive Tuberkulinreaktionen bei der *Boeckschen* Krankheit bekannt sind (*Garland* und *Thompson*¹⁸, *Longcope* und *Fisher*⁴⁹, *Longcope* und *Pierson*⁵⁰, *Lesué*, *Coutéla* und *Levesque*⁴⁴, *Altmann*², *Klingmüller*³⁵ u. a.). Daneben ist besonders erwähnenswert, daß *Bonnevie*⁹, *Kyrle*^{39, 40} u. a. ein Positivwerden einer früher negativen Reaktion gesehen haben. Diese wenigen positiven Befunde erscheinen uns im Rahmen des immunbiologischen Geschehens bei der *Besnier-Boeckschen* Erkrankung bedeutend wertvoller als die zahlreichen negativen.

Wir wollen nunmehr die Frage erörtern, ob es berechtigt ist, auf Grund der negativen Tuberkulinreaktion die tuberkulöse Natur der *Boeckschen* Krankheit abzulehnen. Darüber hinaus wollen wir uns mit

den humoralen, immunbiologischen Reaktionen bei den uns bekannten Formen der Miliartuberkulose, unter besonderer Berücksichtigung der miliaren Verlaufsform des Morbus Boeck kurz beschäftigen. Der Verlauf jeder Infektion, so auch der Tuberkulose, hängt von der Zahl und Virulenz der Bakterien und der lokalen und allgemeinen Reaktionsbereitschaft des Organismus ab. Diese Reaktionsbereitschaft ist außerordentlichen Schwankungen unterworfen. Wir wissen, daß sie im bisher nicht von Tuberkulose befallenen Körper anders ist als nach der Erstinfektion. Durch den Ablauf der Erstinfektion wird der Organismus ungestimmt, der Körper wird allergisch. Da einer Miliartuberkulose stets eine Erstinfektion vorausgeht, muß beim Ablauf einer allgemeinen Generalisation der Organismus stets unter einer besonderen Allergie stehen. Die verschiedenen dabei möglichen Allergieformen zu den morphologischen Organbefunden in Beziehung zu bringen, soll Aufgabe der folgenden Darlegungen sein.

Wenn wir in Anlehnung an *Hübschmann*²⁸ zunächst die banalen Formen der Miliartuberkulose unter diesen Gesichtspunkten betrachten, dann haben wir festzustellen, daß es überwiegend exsudative und andererseits überwiegend produktive Formen gibt. Immunbiologisch liegt diesen Formen eine Allergie zugrunde, die mit dem *Rössleschen* Begriff der Hyperergie treffend gekennzeichnet werden kann. Nun wissen wir, daß es besonders stürmische Überempfindlichkeitsreaktionen gibt, während andererseits allergische Reaktionen bekannt sind, die dem Zustand der Immunität näher kommen. Auf die Miliartuberkulose angewandt heißt das, daß im ersten Falle — wir wollen sie der Einfachheit halber negative Hyperergie nennen, d. h. Hyperergie mit überwiegend fehlenden geweblichen Leistungen — besonders stürmische, exsudative und verkäsende Veränderungen im Vordergrund stehen, daß demgegenüber die produktiven Leistungen ganz zurücktreten. Derartige Formen von Miliartuberkulose sind uns wohl bekannt. Es sind meist akut verlaufende Formen von allgemeiner Generalisation, die in kürzerer Zeit zum Tode führen und bei denen die einzelnen Tuberkel überwiegend aus zentral verkästen Herden mit reichlichen Tuberkelbacillen bestehen, während die produktiven, aus Epitheloidzellen, *Langhansschen* Riesenzellen und Lymphocyten bestehenden Anteile des Tuberkels vollkommen in den Hintergrund treten. Ist bei diesen Formen das Gleichgewicht zwischen exsudativen und produktiven Stadien zugunsten des ersteren gestört, so gibt es andere allergisch-hyperergische Reaktionen; die nach der gegenüberliegenden Seite, der Seite der Euergie (*Liebermeister*⁴⁸) ausschlagen. Bei diesen Formen — wir wollen sie der Einfachheit halber positive Hyperergie nennen, d. h. Hyperergie mit überwiegend positiven geweblichen Leistungen — treten morphologisch exsudativ-käsige Veränderungen zu gunsten rein produktiver Bestandteile der Tuberkel in den Hintergrund. Histologisch sind kleine zentrale Verkäsungen von ausgedehnten Epithe-

loidzellwällen mit *Langhansschen* Riesenzellen umgeben. Tuberkelbacillen sind bei weitem nicht so zahlreich nachzuweisen wie bei den exsudativ-verkäsenden Formen. Der Verlauf dieser Miliartuberkulosen kann über Monate hinweggehen. Die wenigen, im Schrifttum sich zum Teil findenden Fälle von geheilten Miliartuberkulosen gehören möglicherweise in diese Gruppe. Jedenfalls müssen wir annehmen, daß unter dem Eindruck einer besonderen Allergie — kurz positive Hyperergie — bei Beginn der Generalisation die exsudative Reaktion sich nur in geringem Umfang entwickeln kann, daß demgegenüber die produktive Gewebswucherung von vornherein derart im Vordergrund steht, daß diese Fälle auch klinisch einen ganz anderen Verlauf nehmen. Worauf diese verschiedenen Verlaufsformen der banalen Miliartuberkulosen beruhen, ist endgültig noch nicht geklärt. Erst die Sicherstellung der Beziehungen zwischen cellulärer Allergie und Histogenese wird uns Klarheit verschaffen können (*Hübschmann*²⁸). Immerhin sei auf die Ansicht *Hübschmanns*²⁸ von der Gift- und Fremdkörperwirkung der Tuberkelbacillen hingewiesen. Im exsudativen Stadium überwiegt bei Freiwerden der Endotoxine die Giftwirkung, während später die Tuberkelbacillen nur noch als Fremdkörper wirken und die Ursache für die produktiven Gewebsvorgänge sind. Es ist deshalb durchaus verständlich, daß bei hoher Virulenz und Massigkeit der Tuberkelbacillen die Antikörperbildung zwar stürnisch einsetzen kann, daß die Antikörper jedoch nicht in der Lage sind alle Allergene zu verhaften; die Vernichtungswirkung der Tuberkelbacillen muß im Vordergrund stehen und findet ihren Ausdruck in überwiegend exsudativ-käsigen Prozessen. Die Tatsache, daß bei diesen Verlaufsformen Organtuberkulosen im Körper regelmäßig vermißt werden (*Hübschmann*²⁸), gibt uns einen weiteren Hinweis auf die allergische Gesamtlage und bringt uns das Überwiegen der exsudativ-käsigen Veränderungen dem Verständnis näher.

Bei den mehr produktiven Miliartuberkulosen, die unter dem Einfluß einer positiven Hyperergie zustande kommen, beginnt sich das bei den exsudativen Formen regelmäßige Ausschließungsverhältnis zwischen Organ- und Miliartuberkulose zu verwischen (*Hübschmann*²⁸). Ist bei demnach reichlich vorhandenen Antikörpern die Generalisation durch an Zahl geringe und Virulenz schwache Tuberkelbacillen hervorgerufen, dann wird die Giftwirkung zugunsten der Fremdkörperwirkung der Tuberkelbacillen völlig in den Hintergrund treten. Das morphologische Ergebnis muß ein Überwiegen der produktiven und ein Unterliegen der exsudativen Vorgänge sein.

Die Tuberkulinreaktionen sind bei beiden bisher behandelten Formen der banalen Miliartuberkulose im Anfang stets positiv, eine Tatsache, die dem Verständnis keine Schwierigkeiten bereitet. Nur in den Fällen von in Heilung übergehenden Miliartuberkulosen wird bei reichlich vorhandenen Antikörpern eine nur geringe Antigenmenge zur Verfügung

stehen. Die Tuberkulinempfindlichkeit ist demzufolge sehr gering, in Fällen völliger Heilung muß sie negativ sein. Wir werden auf diese Fälle später noch zurückkommen.

Neben diesen allergisch-hyperergischen Reaktionsformen im Formenkreis der exsudativ-produktiven und produktiv-exsudativen Miliartuberkulose gibt es nun auf beiden Seiten Zustände, von denen zunächst der eine, nämlich der der Anergie, besprochen werden soll. Wie die bereits behandelten Formen der Hyperergie ist die Anergie eine Ausdrucksform der Allergie, die sich sowohl humoral als auch morphologisch nach der Einwirkung von Allergenen auf den Organismus nachweisen läßt. Wir wollen hier unter Anergie nicht den Mangel an Symptomen verstehen, sondern den Zustand der völligen Areaktivität des Organismus auf ein eingedrungenes Allergen. Es kommt bei der Anergie nicht wie bei der Hyperergie zur Bildung von Antigenen als Ausdruck der Abwehr des Organismus. Die celluläre und humorale Bindung der Allergene an Antikörper findet nicht statt, eine Antigen-Antikörperreaktion, cellulär ausgelöst und humoral nachweisbar, muß logischerweise ausbleiben. Morphologisch bedeutet das die hemmungslose Einwirkung des Allergens auf den Organismus, ohne daß dieser unter dem Eindruck der abnormen Reaktionsbereitschaft in der Lage wäre, die Abwehr auch cellulär zu organisieren. Damit wäre der Begriff der Anergie scharf umrissen, er stellt etwas durchaus Negatives dar und muß unter allen Umständen mehr als einen Mangel an Symptomen bedeuten. Wir möchten hier schon feststellen, daß es unter Berücksichtigung dieser Darstellung der wahren Anergie eine positive Anergie überhaupt nicht geben kann. Das, was im Schrifttum bei der Immunität unter dem Begriff der positiven Anergie zusammengefaßt wird, hat mit der wahren Anergie nur den Mangel an Symptomen (*Rössle*⁶⁶) gemein, immunbiologisch und morphologisch unterscheiden sich diese beiden Begriffe jedoch so eindeutig, daß es an der Zeit ist, den Begriff der positiven Anergie sprachlich auszumerzen.

Den Begriff der Anergie auf die Miliartuberkulose übertragen, hieße nach Fällen fahnden, bei denen morphologisch eine hemmungslose Einwirkung der Tuberkelbacillen auf den Organismus ohne reaktive Abwehr vorliegt. Infolge Fehlens der Antikörperbildung müßten die Tuberkulinreaktionen negativ sein. Derartige Fälle sind nicht häufig. Wir selbst konnten am Institut in den letzten 5 Jahren nur zwei derartige Beobachtungen machen. Sie sind bekannt unter dem Begriff der Tuberkelbacillensepsis (*Sepsis tuberculosa acutissima*), nach ihrem Erstbeschreiber auch *Landouzy'sche Tuberkulose* genannt. Bei dieser Form von Miliartuberkulose liegen in zahlreichen Organen Nekroseherde in wechselnder Zahl vor, in denen massenhaft Tuberkelbacillen nachzuweisen sind. Jede celluläre Reaktion fehlt. Meist handelt es sich um ältere Erstinfizierte, bei denen sich im Anschluß an einen Primärinfekt sofort eine Generalisation entwickelt, ohne daß eine perifokale Entzündung

vorhanden ist. Kennzeichnend für diese Fälle ist weiterhin, daß der Primärherd öfter im Magen-Darmkanal als in den Lungen sitzt. *Siegmund*⁷³, der 9 eigene Beobachtungen eingehend untersucht hat, hat ausgeführt, daß sich die Generalisation in diesen Fällen vom Primärherd aus ungehindert so schnell entwickelt, daß die Ausbildung einer spezifischen Allergie noch nicht vorhanden sein kann. Das mag für einen Teil der Fälle richtig sein. Immerhin gibt es aber Beobachtungen, bei denen sich die Erkrankung über Wochen und Monate hinzieht. Für diese Fälle die angeführte Erklärung in Anspruch zu nehmen, dürfte zu weit führen. Die Bedingungen, die in diesen Fällen eine allergisch-hyperergische Reaktion verhindern, liegen in erster Linie im Organismus selbst begründet, ohne daß sie uns bisher bekannt sind. Die Virulenz und Massigkeit der Tuberkelbacillen dabei völlig unberücksichtigt zu lassen, erscheint uns nicht angängig. Es ist durchaus denkbar, daß zwar Antikörper gebildet werden, daß sie aber durch die massenhafte Einschwemmung von Tuberkelbacillen erdrückt werden und sich dadurch auch dem humoralen Nachweis entziehen.

Sowohl die Tuberkulinreaktionen als auch die Komplementbindungsreaktionen sind bei der *Landouzy*schen Tuberkulose negativ (*Ickert*⁷⁴), was nach den morphologischen Befunden auch nicht anders zu erwarten ist. Wenn *Siegmund*⁷³ sagt, daß bei dieser Form der Miliartuberkulose eine spezifische Allergie ausbleibt, so kann damit nur eine allergische Hyperergie gemeint sein, denn auch die den ungewöhnlichen Verlauf bedingende Anergie muß unter dem höheren Gesichtswinkel einer spezifischen Allergieform betrachtet werden.

Neuerdings hat *Wurm** die Ansicht geäußert, daß die Gewebsnekrose bei der *Landouzy*schen Krankheit der Ausdruck einer hyperergischen Reaktion gegen die Einwirkung des Tuberkelbacillus ist. *Wurm* stützt sich auf zwei eigene Beobachtungen, bei denen er in Miliartuberkulosen nur spärliche, bei einem Fall nur mit Hilfe der Antiforminanreicherung nachweisbare Bacillen fand. Hieraus eine Hyperergie anzunehmen, erscheint uns nicht bewiesen. Ist im allgemeinen bei der Sepsis acutissima die Zahl der Bacillen hoch, so darf sie trotzdem nicht als ausschlaggebender symptomatischer Faktor für eine hyperergische oder anergische Reaktionslage diagnostisch verwertet werden. Die geringe Bacillenzahl könnte bei der Sepsis tuberculosa acutissima auch dahin gedeutet werden, daß es trotz der wenigen Tuberkelbacillen bei ausgesprochen daniederliegenden Abwehrkräften nicht zu spezifischen, positiven Gewebsleistungen kommt. In diesem Sinne sprechen auch die immer negativen Tuberkulinreaktionen.

So glauben wir, daß negative immunbiologische Befunde, fehlende gewebliche Leistungen und meist zahlreiche Tuberkelbacillen als Ausdruck einer anergischen Reaktionslage bei der Sepsis tuberculosa acutissima charakteristisch sind.

Neben dieser wahren Form der Anergie gibt es ein anderes allergisches Zustandsbild, das symptomatisch dem der Anergie völlig gleicht, immunbiologisch und morphologisch jedoch etwas ganz anderes ist; wir wollen es zunächst kurz Immunität nennen. Wir wissen, daß bei der Immunität eine humorale Antigen-Antikörperreaktion nicht zustande kommt. Dieses Erscheinungsbild, nämlich der Mangel an Symptomen, gleicht

* *Wurm, H.*: Die Tuberkulose. Ein Handbuch in 5 Bänden, Bd. 1, S. 162, 263. Leipzig 1943.

äußerlich völlig dem der wahren Anergie. So ist neben den Begriff der wahren oder negativen Anergie der der positiven Anergie gestellt worden. Wir haben oben dargelegt, daß der Begriff der Anergie nicht nur auf die Symptome beschränkt ist, sondern daß er auch geweblich etwas absolut Negatives ausdrücken soll. Am Beispiel der *Landouzy'schen* Tuberkulose ist diese einzig mögliche Begriffsbestimmung der Anergie hinreichend gekennzeichnet worden. Die positive Anergie vereinigt die anergische Symptomlosigkeit mit höchster cellulärer und humoraler Abwehrleistung. Darauf haben *Riehm*⁶³ und *Rösse*⁶⁵ schon früher hingewiesen. Die hohe Bereitschaft des Organismus auf eingedrungene Allergene zu reagieren, haben wir am Beispiel der banalen Miliartuberkulosen im allergisch-hyperergischen Zustand kennengelernt. Immunität deshalb gleichzusetzen mit positiver Anergie heißt den wahren Zustand immunbiologischer Vorgänge verdunkeln. Immunität kann gar nichts anderes sein als höchst gesteigerte Hyperergie. Wenn es dabei nicht zu faßbaren humoralen Befunden im Sinne der Antikörper-Antigenreaktion kommt, dann gibt es auch dafür einleuchtende Erklärungen, die oben bereits angeführt worden sind und auf die *Berger*⁵ ganz allgemein früher schon hingewiesen hat. Bei höchster Steigerung aller Abwehrkräfte wird jedes Eindringen von Allergen mit einer sofort einsetzenden, aufs höchste gesteigerten cellulären Antikörperbildung beantwortet und unschädlich gemacht, bevor die Tuberkelbacillen ihre schädliche, gewebserstörende Giftwirkung entfalten können. Die eingedrungenen Bacillen werden im Sinne *Hübschmanns*²⁸ zu Fremdkörpern. Bei der hier statt habenden feinen Abstimmung der allergischen Vorgänge kann es zu einem humoralen Nachweis der Antigen-Antikörperreaktion überhaupt nicht kommen, weil sie cellulär gebunden ist. Mit der Feststellung, daß Immunität nichts anderes sein kann wie Hyperergie, möchten wir die begriffsverwirrende, den tatsächlichen Zuständen nicht gerecht werdende positive Anergie zugunsten des von *Liebermeister*⁴⁸ eingeführten Begriffs der Euergie fallen lassen; zweckmäßig ist die Euergie in erworbene und angeborene Immunität mit den hier möglichen weiteren Untergruppierungen zu unterteilen. Wenden wir diese immunbiologischen Betrachtungen auf die Tuberkulose im allgemeinen und auf Formen der Miliartuberkulose im besonderen an: Auf die Frage der angeborenen Immunität brauchen wir nicht einzugehen, weil diese bei der menschlichen Tuberkulose mit höchster Wahrscheinlichkeit nicht vorkommt. Dagegen wollen wir erörtern, ob es eine erworbene Immunität in Fällen von allgemeiner oder auf Organe beschränkten Miliartuberkulose gibt. Nach den bisher vorliegenden morphologischen Befunden bei der *Besnier-Boeck'schen* Krankheit stehen heute die meisten Untersucher auf dem Standpunkt, daß es sich dabei um eine besondere, atypische Tuberkulose handelt. Klinisch ist diese Erkrankung ebenfalls gut bekannt, wenn auch gerade Kliniker auf Grund der negativen Tuberkulinprobe die tuberkulöse

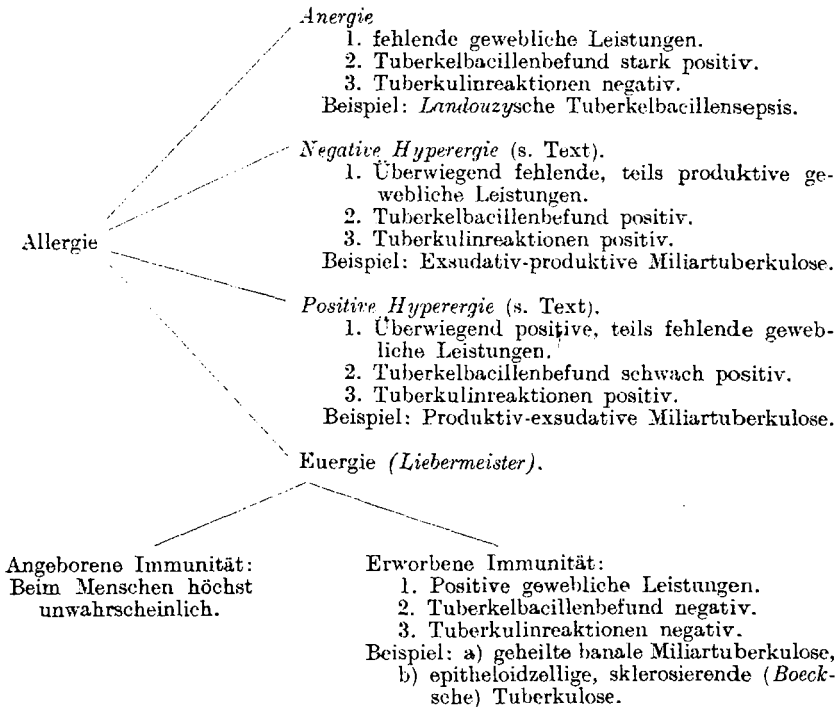
Ätiologie dieser Erkrankung ablehnen. Auf die negativen Bacillenbefunde sind wir oben schon eingegangen; die negativen immunbiologischen Reaktionen stehen damit in engem Zusammenhang. *Jadassohn*³⁰ ist der erste gewesen, der die tuberkulöse Ätiologie der *Boeckschen* Krankheit erkannt und gleichzeitig ausgesprochen hat, daß eine positive Anergie vorliege. Weitere Untersucher haben sich in letzter Zeit ebenfalls mit diesem Problem beschäftigt (*Leitner*^{41, 42} u. a.). Zahlreiche Untersucher lehnen aber auch heute noch die tuberkulöse Ätiologie der *Boeckschen* Krankheit ab. Wir müssen in der ausschließlich epitheloidzelligen Reaktion eine besonders hohe und günstige celluläre Arbeit des Organismus erblicken, der die mit der Aufschließung der Tuberkelbacillen frei werdenden Toxine durch eine sofort angreifende Antikörperfront abwehrt. Um mit *Hübschmann*²⁸ zu sprechen, wird den Tuberkelbacillen ihre Giftigkeit genommen, sie wirken nur noch als Fremdkörper. Infolge der sofortigen Verhaftung der frei werdenden Allergene durch celluläre Antikörper bleibt diese Reaktion zellgebunden und wird humoral nicht sichtbar, weil die Reaktion so fein abgestimmt ist, daß überschüssige Antikörper überhaupt nicht vorhanden sind und demzufolge auch nicht zur positiven Tuberkulinprobe beitragen können. Morphologisch werden die als Fremdkörper wirkenden Tuberkelbacillen oder deren Trümmer von einem rein epitheloidzelligen Granulationsgewebe weggeräumt, ohne daß wir erwarten dürfen, daß an irgendeiner Stelle noch Tuberkelbacillen nachzuweisen sind. Wir sehen hier das Ergebnis zweckbewußter höchster Abwehrbereitschaft, ohne daß es dem Tuberkelbacillus irgendwo gelingt, schädigend einzugreifen. Würde von einer Giftwirkung (*Hübschmann*²⁸) der Tuberkelbacillen die Rede sein können, dann würde sich das morphologisch auswirken und humoral zeigen. Wir sehen also bei der *Besnier-Boeckschen* Krankheit eine aufs feinste abgestimmte, aber stärkste hyperergische Antigenreaktion, als deren morphologischer Ausdruck ein ausgesprochen, der mangelhaften Virulenz der Tuberkelbacillen entsprechendes, epitheloidzellig-sklerosierendes Granulationsgewebe zur Entwicklung kommt. Diesen Zustand als erworbene Immunität zu bezeichnen, erscheint uns in hohem Maße berechtigt und die im Schrifttum bekannt gewordenen Fälle von geheilter Miliartuberkulose in diesen, einer besonderen Allergielage entsprechenden Formenkreis einzureihen, haben wir keine Bedenken. Damit wollen wir nicht sagen, daß diese geheilten Miliartuberkulosen mit negativer Tuberkulinreaktion (Literatur s. *Hein*²⁵) sämtlich *Boecksche* Tuberkulosen gewesen sind. Das ist keineswegs erforderlich. Wir sehen daraus nur, wie sehr der gesamte Verlauf, die Akuität oder Chronizität mit ihren besonderen morphologischen Veränderungen von der jeweiligen Gesamtlage des Organismus abhängt. Nur unter diesem Gesichtswinkel wird uns verständlich, daß eine Miliartuberkulose einerseits in einem Zeitraum von wenigen Tagen bis mehreren Monaten zum Tode führen und daß sie andererseits vollkommen in Heilung

übergehen kann. Für jeden einzelnen Tuberkulosefall gibt es eine spezifische Allergie, die durch mancherlei endogene und exogene Einflüsse dauerndem Wechsel unterworfen ist, der theoretisch so weit gehen kann, daß aus einer fast anergischen Reaktionslage eine euergische werden kann. Nur dann, wenn wir die Reaktionsbreite des Körpers berücksichtigen, werden wir Verständnis dafür haben, daß bei der *Boeckschen* Miliartuberkulose die erhöhte hyperergisch-allergische Reaktionslage in Form der Euergie charakteristisch ist und daß eine positive Tuberkulinreaktion nach den obigen Ausführungen von der sofortigen zellgebundenen Verhaftung der Allergene ausbleibt. Wir stellen demzufolge fest, daß in der negativen Tuberkulinreaktion bei der hier behandelten Form der Miliartuberkulose nicht nur kein Hindernis für die tuberkulöse Ätiologie der Erkrankung gesehen werden darf, sondern daß es Fälle gibt, bei denen folgerichtig weder Tuberkelbacillen gefunden werden dürfen noch die Tuberkulinreaktion positiv sein kann. Schließlich kann diese Tatsache nicht schwerer verständlich sein als die absolut negative Reaktionslage bei der völlig anergisch verlaufenden *Landouzy'schen* Miliartuberkulose. Im übrigen verweisen wir darauf, daß es *Fernbach*¹⁷ gelungen ist, beim Menschen durch intravenöse Tuberkulinbehandlung eine Abschwächung der Tuberkulinproben bis zur negativen Hautprobe zu erzielen. Dieser experimentell erzeugte immunisatorische Zustand spricht in gleichem Sinne wie er oben von uns dargelegt worden ist. Immunität ist bei der epitheloidzelligen, sklerosierenden Tuberkulose von *Lemming*⁴³ experimentell nachgewiesen worden. Bei einem tuberkulinnegativen Patienten mit *Heerfordt'schem* Syndrom vaccinierte *Lemming*⁴³ mit *Calmette* und konnte eine stark positive Reaktion erzielen. In einer deutlich vergrößerten Lymphdrüse wurde feingeweblich typische epitheloidzellige Tuberkulose nachgewiesen. Trotzdem blieb der Patient tuberkulinnegativ (10 mg Mantoux). Nichts kann hier eindeutiger für das Vorliegen einer Immunität im Sinne einer aufs feinste abgestimmten, auch morphologisch faßbaren allergischen Hyperergie sprechen als dieser Befund. Er ist eine wesentliche Stütze für unsere obigen Darlegungen.

Innerhalb des auch schematisch (s. Schema) aufgezeigten Formenkreises der Miliartuberkulosen unter besonderer Berücksichtigung immunbiologischer, allergischer Verhältnisse gibt es nun — worauf oben schon hingewiesen wurde — fließende Übergänge je nach Änderung der allergischen Gesamtlage und des organischen Allergiezustandes. So sind Kombinationsformen von banaler, allerdings überwiegend exsudativer Miliartuberkulose mit *Landouzy'scher* Tuberkulose bekannt (*Müller*⁵⁶, *Hegler*²⁴, *Mönckeberg*⁵⁵). Daß eine *Besnier-Boecksche* Krankheit in banale produktiv-exsudative Miliartuberkulose übergehen kann, haben *Kyrle*^{39, 40} u. a. auf Grund des Positivwerdens einer früher negativen Reaktion vermutet. Daß es derartige Übergänge gibt, obwohl sie morphologisch nicht sicher nachgewiesen sind, ist höchstwahrscheinlich. Dafür

spricht auch die nicht selten zu beobachtende Vergesellschaftung der epitheloidzelligen Tuberkulose mit banalen Tuberkuloseformen (*Boeck*⁸, *Jadassohn*³⁰, *Stümpke*⁷⁵, *Hantschmann*²¹ u. a.). In gleichem Sinne sprechen die schon in anderem Zusammenhang erwähnten Befunde von geheilten Miliartuberkulosen mit negativer Tuberkulinreaktion. Auch hier wird es zweifellos Übergänge geben, wobei das Endprodukt, die erworbene Immunität, sich nur dadurch voneinander unterscheidet, daß sie bei der epitheloidzelligen Tuberkulose schnell, bei der banalen langsam entstanden ist.

Schema der morphologischen, bakteriologischen und immunbiologischen Befunde bei den verschiedenen Formen von Miliartuberkulose. Die Übergänge zwischen den einzelnen allergischen Zustandsbildern sind nicht berücksichtigt. Näheres hierüber s. Text.



Wenn es deshalb außer den völlig negativen Tuberkulinproben bei der epitheloidzelligen Tuberkulose auch positive humorale Reaktionen gibt, so ist das einmal ein Beweis für die tuberkulöse Ätiologie der Erkrankung, andererseits ein Zeichen dafür, daß sich der Organismus für bestimmte Verlaufsformen der Tuberkulose eine Allergie nicht vorschreiben läßt. Es ist deshalb irrig, insbesondere für die allergisch-euergische Form

der Miliartuberkulose, eine Verlaufsform anzunehmen, der eine feststehende, ganz bestimmte Allergie zugrundeliegt. Das Reaktionsvermögen und die jeweils vorherrschende Reaktionslage sind außerordentlich wandelbare Faktoren, wofür gerade die *Besnier-Boecksche* Krankheit ein treffendes Beispiel bietet, insbesondere die Fälle, bei denen aus einer zunächst negativen Tuberkulinreaktion später eine positive wird (*Kyrle*^{39, 40}, *Vosskübler*⁸⁰). Daraus den Übergang einer epitheloidzelligen Tuberkulose in eine banale Form anzunehmen, ist keineswegs erforderlich. Im Sinne der obigen Darlegungen und nach klinischem Ausschluß banaler Tuberkulose ist daraus nur zu schließen, daß durch Änderung des Verhältnisses der Allergene zu den gebildeten Antikörpern die celluläre Reaktion humoral nachweisbar wird. Ebenso kann das Umgekehrte der Fall sein. Derartige Beobachtungen hat *Vosskübler*⁸⁰ mitgeteilt.

In der gegenüberstehenden Tabelle haben wir diese ganzen Vorgänge in ein Schema zusammengefaßt, das die allergische Lage des Organismus und die jeweils zu findenden morphologischen Befunde berücksichtigt. Dabei wurden, wie vorliegend dargestellt, von theoretischen Überlegungen ausgehend, für jede einzelne Rubrik im Text praktische Beispiele angeführt.

Der Versuch, aus der Morphologie heraus immunbiologische Fragen aus dem Gebiet der Tuberkulose, insbesondere der epitheloidzelligen Organ- und Miliartuberkulose, zu behandeln, wird möglicherweise auf manchen Widerspruch stoßen. Wir wollen hoffen, daß wir über das Maß dessen, was man auf Grund der morphologischen Allergielehre und eigenen Untersuchungen schließen darf, nicht hinausgegangen sind. Es kam uns lediglich darauf an, morphologische, immunbiologische und bakteriologische Gesichtspunkte unter einem Blickwinkel zu vereinen, um auf diesem Wege — wie wir hoffen — zu dem Ergebnis gekommen zu sein, daß die *Besnier-Boecksche* Krankheit eine Tuberkulose ist, und daß die häufigen negativen immunbiologischen Reaktionen kein Hindernis für die Annahme der tuberkulösen Ätiologie der Krankheit sein dürfen. Andererseits glauben wir schließen zu dürfen, daß es zwar berechtigt ist, auf die besondere Verlaufsform der epitheloidzelligen, sklerosierenden Tuberkulose hinzuweisen, daß es sich im Rahmen der Ganzheitsbetrachtung des tuberkulösen Geschehens im menschlichen Organismus jedoch erübrigt, in dieser Form der Tuberkulose etwas besonderes zu sehen. Sie ist im Rahmen der möglichen Allergielagen nur eine der vielen Verlaufsformen, deren Formgebung durch höchste positive Organleistungen bei geringer Bakterienvirulenz bestimmt wird.

Zusammenfassung.

Es werden drei Beobachtungen von epitheloidzelligen, sklerosierenden Miliartuberkulosen mitgeteilt (Typ *Besnier-Boeck-Mylius-Schürmann*), davon eine ausführlich.

1. Herzbefunde mit epitheliodzelligen Granulomen bei ausgedehnter Bindegewebsbildung sind seltene Vorkommnisse. Bei allen bisher autopsisch sichergestellten Fällen haben zu Lebzeiten zum Teil erhebliche, klinische Herzbefunde vorgelegen. Es ist deshalb unbedingt erforderlich, bei jedem Fall *Besnier-Boeckscher* Krankheit dem Herzen besondere Beachtung zu schenken, weil es unbemerkt miterkrankt sein kann und durch genaue klinische Untersuchung bei positivem Herzbefund die miliare Verlaufsform der Erkrankung wahrscheinlich gemacht werden kann.

2. Lungenbefunde bei der *Besnier-Boeckschen* Krankheit können nach eigenen Befunden und wenigen anderen Mitteilungen ohne gleichzeitige Hiluslymphknotenerkrankung vorkommen.

3. Am häufigsten sind die Organe des Retikuloendothels erkrankt. Tuberkulöse Splenomegalien sind vereinzelt beobachtet. An Hand einer eigenen Beobachtung wird ein besonderer *hepato-lienaler* Typ der epitheliodzelligen, sklerosierenden Tuberkulose wahrscheinlich gemacht, der in Form einer erstmalig beobachteten besonderen Lebereirrhose zu schweren Folgeerscheinungen und aus Oesophagusvaricen zur Verblutung in den Magen-Darmkanal geführt hatte.

4. Die Tatsache des meist negativen Tuberkelbacillenbefundes bei der *Besnier-Boeckschen* Krankheit wird erklärt.

5. Immunbiologische Vorgänge bei der *Boeckschen* Miliartuberkulose werden behandelt und zum Schluß schematisch zusammengefaßt.

6. Als Ergebnis dieser Betrachtungen zeigt sich, daß entgegen der Annahme zahlreicher Untersucher, trotz des meist negativen Tuberkelbacillenbefundes und der negativen Tuberkulinreaktionen an der tuberkulösen Ätiologie der *Besnier-Boeckschen* Krankheit nicht zu zweifeln ist. Nur die gemeinsame Betrachtung morphologischer, bakteriologischer und immunbiologischer Befunde lassen einen tieferen Einblick in das Gesamtgeschehen bei der *Boeckschen* Krankheit zu und bestimmen auf der Basis höchster Abwehrbereitschaft des Organismus und geringer Virulenz der Tuberkelbacillen den Charakter dieser besonderen, seltenen Tuberkuloseform.

Schrifttum.

- ¹ Alexander: Dtsch. Tbk.bl. 14, 256 (1940). — ² Altman: Zit. nach Leitner. — ³ Askanazy: Beitr. path. Anat. 69, 563 (1921). — ⁴ Berblinger: Acta Davosiana 5, 19 (1939). — ⁵ Berger: Verh. dtsch. path. Ges. 1937. — ⁶ Bergmann: Beitr. Klin. Tbk. 92, 581 (1939). — ⁷ Bernstein, Konzelmann u. Sidlick: Arch. int. Med. 44, 721 (1929). — ⁸ Boeck: Zit. nach Leitner. — ⁹ Bonnevie, P.: Arch. f. Dermat. 176, 732 (1938). — ¹⁰ Capuani: Clin. med. ital. 71, 1 (1940). — ¹¹ Castrén: Zit. nach Hamperl. — ¹² Coca: Zit. nach Berger. — ¹³ Cotter: Arch. int. Med. 64, 286 (1939). — ¹⁴ Dressler: Klin. Wschr. 1938 II, 1467. — ¹⁵ Dressler: Schweiz. med. Wschr. 1939 I, 12. — ¹⁶ Fenyvessy u. Freund: Zit. nach Berger. — ¹⁷ Fernbach: Beitr. Klin. Tbk. 81, 301 (1932). — ¹⁸ Garland and Thompson: Lancet 1934 I, 743. — ¹⁹ Gebattel, v.: Beitr. Klin.

- Tbk. 43, 1 (1920). — ²⁰ *Geitzen, G.*: Beitr. path. Anat. 98, 375 (1936/37). — ²¹ *Hantschmann*: Zit. nach *Leitner*. — ²² *Hamperl, H.*: Med. Welt 1940 I, 762. — ²³ *Hämel, J.*: Beitr. Klin. Tbk. 68, 345 (1928). — ²⁴ *Hegler, C.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 183, 1 (1938). — ²⁵ *Hein*: Beitr. Klin. Tbk. 74, 1 (1930). — ²⁶ *Herzheimer u. Roth*: Beitr. path. Anat. 7, 553 (1890). — ²⁷ *Hummel*: Virchows Arch. 211, 173 (1913). — ²⁸ *Hübschmann*: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin 1928. — ²⁹ *Ickert, F.*: Allergie und Tuberkulose. Leipzig 1940. — ³⁰ *Jadassohn*: Arch. f. Dermat. 113, 479 (1912). — ³¹ *Jadassohn u. Sekretan*: Zit. nach *Martenstein*. — ³² *Kern, W. u. E. Gold*: Virchows Arch. 222, 78 (1916). — ³³ *Kirch, E.*: Virchows Arch. 225, 129 (1918). — ³⁴ *Kissmeyer, H.*: Bull. Soc. franç. Dermat. 41, 1102 (1934). — ³⁵ *Klingmüller*: Zit. nach *Leitner*. — ³⁶ *Kollbrunner, F.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 185, 471 (1940). — ³⁷ *Kutznitzki u. Bittorf*: Münch. med. Wschr. 1915 II, 1349. — ³⁸ *Krupnikoff*: Dermat. Wschr. 1927 I, 165. — ³⁹ *Kyrle*: Arch. f. Dermat. 119, 117 (1913). — ⁴⁰ *Kyrle*: Arch. f. Dermat. 131, 33 (1921). — ⁴¹ *Leitner, St. J.*: Schweiz. med. Wschr. 1940 I, 70. — ⁴² *Leitner*: Zit. nach *Leitner*. — ⁴³ *Lemming, K.*: Nord. med. Tidskr. 1937 II, 1822. — ⁴⁴ *Lesué, F., C. Coutela et J. Levesque*: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 54, 9 (1938). — ⁴⁵ *Leupold*: Zbl. Path. Sonderbd. zu 58, 132 (1933). — ⁴⁶ *Liebermeister, G.*: Verh. dtsch. path. Ges. 1937. — ⁴⁷ *Liebermeister, G.*: Dtsch. med. Wschr. 1937 I, 48. — ⁴⁸ *Liebermeister*: Zit. nach *Ickert*. — ⁴⁹ *Longcope u. Fisher*: Acta med. scand. (Stockh.) 108, 529 (1941). — ⁵⁰ *Longcope and Pierson*: Bull. Hopkins Hosp. 60, 223 (1937). — ⁵¹ *Manwaring*: Zit. nach *Berger*. — ⁵² *Martenstein, A.*: Arch. f. Dermat. 147, 70 (1924). — ⁵³ *Mohn*: Zit. nach *Leitner*. — ⁵⁴ *Montmollin, de*: Zbl. Path. 81, 277 (1943). — ⁵⁵ *Mönckeberg, J. S.*: Verh. dtsch. path. Ges. 1912. — ⁵⁶ *Müller, H.*: Klin. Wschr. 1938 II, 1769. — ⁵⁷ *Mylius u. Schürmann*: Beitr. Klin. Tbk. 73, 166 (1929). — ⁵⁸ *Nickerson*: Arch. of Path. 24, 19 (1937). — ⁵⁹ *Orsos*: Verh. dtsch. path. Ges. 1935. — ⁶⁰ *Pautrier*: Zit. nach *Leitner*. — ⁶¹ *Pautrier*: Bull. Soc. franç. Dermat. 54, 707 (1938). — ⁶² *Pearce u. Eisenberg*: Zit. nach *Berger*. — ⁶³ *Riehm*: Zit. nach *Rössle*. — ⁶⁴ *Rothfeld*: Zit. nach *Leitner*. — ⁶⁵ *Rössle, R.*: Festschrift für *Zangger*. Zürich 1934. — ⁶⁶ *Ruete*: Dermat. Z. 37, 129 (1922). — ⁶⁷ *Russeff, Chr.*: Arb. Reichsgesdh. amt 1937. — ⁶⁸ *Schaumann, J.*: Brit. J. Dermat. 48, 399 (1934). — ⁶⁹ *Schaumann, J.*: Zit. nach *Vosskühler*. — ⁷⁰ *Scheidemandel, Fr.*: Dtsch. Tbk. bl. 13, 260 (1939). — ⁷¹ *Schönberg*: Beitr. path. Anat. 59, 601 (1914). — ⁷² *Schüppel*: Untersuchungen über Lymphdrüsentuberkulose. Tübingen 1872. — ⁷³ *Stegmann, H.*: Beitr. path. Anat. 103, 431 (1939). — ⁷⁴ *Spencer u. Warren*: Arch. int. Med. 62, 285 (1938). — ⁷⁵ *Stümpke*: Z. Dermat. 20, 199 (1913). — ⁷⁶ *Terebinsky, W.*: Zit. nach *Leitner*. — ⁷⁷ *Tillgren*: Zit. nach *Leitner*. — ⁷⁸ *Vieihen, H. u. R. Winkler*: Arch. Kinderheilk. 124, 98 (1941). — ⁷⁹ *Vogel*: Virchows Arch. 206, 157 (1911). — ⁸⁰ *Vosskühler, P.*: Beitr. Klin. Tbk. 99, 349 (1943). — ⁸¹ *Waldenström, J.*: Acta med. scand. (Stockh.) 91, 53 (1937). — ⁸² *Waltz*: Verh. dtsch. path. Ges. 1912. — ⁸³ *Ziegler*: Zit. nach *Mylius u. Schürmann*. — ⁸⁴ *Zieler*: Beitr. Klin. Tbk. 64, 94 (1926). (1926). — ⁸⁵ *Zollinger*: Virchows Arch. 307, 597 (1941).

Über die Veränderungen der Nebennierenrinde bei Fleckfieber*.

Von

S. Abramow,

und

W. Sadownikow,

vormals Professor der Universitäten Moskau und Sofia, z. Z. wissenschaftlicher Mitarbeiter der Optischen Werke Ernst Leitz, Wetzlar.

cand. med., Gießen.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. Februar 1944.)

Die Störung des Lipidstoffwechsels im Laufe der Infektionskrankheiten ist eine bekannte Tatsache, und die Senkung des Cholesterinblutspiegels bei den Infektionen wird in allen Lehrbüchern erwähnt. Anatomisch ist aber die Frage weniger verfolgt, obwohl die Arbeiten von Hück^{3, 4}, Wacker⁵ und Koch und Westfahl⁶, die einen Parallelismus zwischen dem Cholesteringehalt des Blutes und dem Reichtum der Nebennieren an doppeltbrechenden Lipoiden zeigen, uns dazu eine morphologische Grundlage geben.

Weltmann⁸ hat eine starke Abnahme von doppeltbrechenden Lipoiden der Nebenniere bei Sepsis, bei Abdominaltyphus (4—5 Krankheitswochen), bei Cholera, bei Peritonitis und bei Pneumonie geschildert. Etwas später studierte der eine von uns unter der Mitwirkung mit Lebel¹ die Frage beim Abdominaltyphus. Wir haben 25 Fälle in allen Stadien der Krankheit untersucht. Es zeigte sich dabei, daß in der ersten Krankheitswoche ein fast völliger Schwund der Lipoiden stattfindet. In späteren Stadien waren sie auch deutlich vermindert; aber am schwersten wird die Rinde im Frühstadium der Erkrankung betroffen. In den letzten Jahren haben Koch und Westfahl⁶ die Verminderung der Lipoiden in den Nebennieren bei Sepsis, Grippe, Pneumonie, Tuberkulose und Meningitis auf chemischem Wege festgestellt. Über das Verhalten der Nebennierenrinde bei Fleckfieber fanden wir in der uns zugänglichen Literatur keine Angaben.

Während der Moskauer Epidemie 1919 hatte der eine von uns die Gelegenheit, die Nebenniere in mehreren Fällen von Fleckfieber zu untersuchen. Da er aber seine Arbeit zu unterbrechen gezwungen war, blieben die Befunde unveröffentlicht. Jetzt dank des liebenswürdigen Entgegenkommens des Herrn Heeressanitätsinspektors, der uns das notwendige Material zur Verfügung gestellt hatte, sind wir imstande, die Frage weiter zu bearbeiten. Wir bekamen Nebennieren von 3 Fällen. Die Präparate wurden in Formalin fixiert, am Gefriermikrotom ge-

* Die Arbeit ist unter Förderung durch die Heeres-Sanitätsinspektion durchgeführt.

schnitten, mit Hämatoxylin-Eosin, Sudan III, Nilblausulfat gefärbt und auch im Polarisationsmikroskop in ungefärbtem Zustand untersucht.

Die Untersuchung im Polarisationsmikroskop zeigte in allen 3 Fällen eine Verminderung der doppelbrechenden Lipoide. In 2 Fällen könnte man sogar von ihrem fast kompletten Schwund sprechen: In der Zona fasciculata fanden wir hier nur Reste von doppelbrechenden Lipoiden



Abb. 1. Fleckfiebernebenniere. Mensch. Sudan III und Hämalaun in polarisiertem Licht. Starke Verminderung des Lipoidgehalts. Lipoidreste in Form von Inseln in der Zona fasciculata. E. Leitz-Polarisationsmikroskop, Obj. I P; Okular PM 6.



Abb. 2. Dieselbe Stelle. Dieselbe Optik. aber mit ausgeschaltetem Analysator. Der Vergleich mit der vorigen Abbildung zeigt, daß die doppelbrechenden Lipoide nur einen Teil jeder mit Sudan III gefärbten Insel darstellen.

in Form von Inseln verschiedener Größe. Im 3. Fall war die Verminderung weniger ausgesprochen, und es wurden in der unter normalen Verhältnissen kontinuierlichen Lipoidschicht der Zona fasciculata zahlreiche herdförmige Lücken verschiedener Größe gefunden. Bei der Untersuchung der mit Sudan III gefärbten Präparate zeigen sich die Verhältnisse etwas anders, und die Menge der in den Nebennieren erhaltenen Lipoide erscheint bedeutend größer, als es das Polarisationsmikroskop zeigt. Im letzten Fall, in dem der Schwund nicht sehr bedeutend war, sah die Nebennierenrinde an Sudan III-Präparaten wie normal aus, und die gefärbten Präparate gaben keinen Eindruck von Verminderung des Lipoidgehaltes. In den anderen 2 Fällen war aber die Verminderung auch an gefärbten Präparaten außer Zweifel, und es wurden in der Zona fasciculata nur zerstreute Inseln von Lipoiden gefunden. Aber diese Inseln erscheinen größer als es das Polarisationsmikroskop zeigt. Diese

Tatsache ist leicht festzustellen, wenn man von zwei nacheinander folgenden Schnitten den einen ungefärbt im Polarisationsmikroskop untersucht und den andern mit Sudan III färbt. Noch deutlicher erscheint der Unterschied bei Untersuchung gefärbter Schnitte im Polarisationsmikroskop unter Ein- und Ausschaltung des Analysators. Wenn man einen gefärbten Schnitt mit ausgeschaltetem Analysator einstellt und dann den Analysator einschaltet, so sieht man, daß die doppelbrechenden Substanzen nur einen Teil jeder roten Insel darstellen



Abb. 3. Normale Meerschweinchennebenniere im polarisierten Licht. Die Zona fasciculata erscheint wie ein breiter leuchtender Gürtel. Nach außen liegt ein schmaler weniger leuchtender Saum — die Zona glomerulosa. Spärliche leuchtende Tröpfchen in der Zona reticularis. E. Leitz-Polarisationsmikroskop, Obj. P I, Okul. PM 6.

(Abb. 1 u. 2). Es kommen freilich auch Lipoidinseln vor, die ausschließlich aus doppelbrechenden Substanzen bestehen, aber solche Stellen findet man nicht oft.

Bei Färbung mit Nilblausulfat konnten wir keine Änderung des Gehaltes an Neutralfetten feststellen. Größere rote Fetttropfen fanden wir ebenso selten wie in der normalen Nebenniere, und der erdrückende Teil der gefärbten Lipoidsubstanzen bestand aus kleinen violetten Tröpfchen.

Hier müssen wir zugeben, daß unser Material nicht ganz einwandfrei ist. Anstrengungen und Hungern während des Feldzuges

konnten natürlich den Lipoidstoffwechsel in gewissem Maße beeinflussen. Tatsächlich hat einer von uns dieselben Bilder in Moskau an Zivilmaterial beobachtet. Aber das war auch in einem Hungerjahr. Obwohl die von *Stefko* eingehend studierten Hungerveränderungen der Nebennieren (Blutungen infolge der Auflockerung der Gefäßwandungen und degenerative Herde) in keinem von unseren Fällen beobachtet wurden, schien es uns am sichersten, die Entscheidung der Frage, inwieweit die Veränderungen der Nebennierenrinde direkt durch die Infektion verursacht sind, experimentell zu suchen.

Herr Geheimrat Prof. *R. Otto* stellte uns liebenswürdigerweise Nebennieren von mit vier Stämmen von Fleckfieber infizierten Meerschweinchen an verschiedenen Krankheitstagen (vom 1.—6. Fiebertag) zur Verfügung. Der Untersuchung dieses Materials schickten wir eine Untersuchung normaler Meerschweinchennebennieren voraus. Ihre Rinde zeigt im

Polarisationsmikroskop einen außerordentlichen Reichtum an doppeltbrechenden Lipoiden. Die Zona fasciculata sieht wie ein leuchtender Gürtel aus. Nach außen liegt ein schmaler weniger leuchtender Saum, die Glomerulosa. In der Reticularis sind nur verhältnismäßig spärliche leuchtende Tröpfchen vorhanden (Abb. 3). Bei Färbung mit Sudan III bekommt man ein völlig entsprechendes Bild, was den Gehalt an Lipoiden und deren Verteilung anbelangt. Bei der Nilblausulfatfärbung findet man nur spärliche rote größere Tropfen von Neutralfett, und die erdrückende Masse der Lipoide erscheint in Form feiner violetter Körnchen.

Von den vier von uns untersuchten Stämmen kamen die Veränderungen am deutlichsten bei dem Stamm „Bjalostok I“ zutage. Im Polarisationsmikroskop erscheint hier die Zona fasciculata fast vollständig frei von doppelbrechenden Lipoiden. Reste von solchen sind nur in der Glomerulosa und der Reticularis zu finden (Abb. 4). An gefärbten Präparaten aber erscheint die Sache etwas anders. Die Zona fasciculata nimmt auch eine Fettfärbung an, obwohl viel weniger intensiv als in der normalen Nebenniere.

Die Vergleichung der Abb. 5 und 6 zeigt eine deutliche Verminderung der Lipoide am gefärbten Präparat (Zona fasciculata), aber von einem fast vollen Schwund, wie es der Fall in polarisiertem Licht ist, kann keine Rede sein. Die Zahl der größeren Tropfen von Neutralfett ist etwas erhöht, aber der überwiegende Teil der Lipoide erscheint in Form von feinkörnigen (mit Nilblausulfat violett färbbaren) Gebilden.

Die Veränderungen bei den anderen drei Stämmen waren weniger scharf ausgesprochen, als bei dem Stamm „Bjalostok I“. Auch hier konnten wir eine Verminderung der doppeltbrechenden Lipoide konstatieren, aber in geringerem Grade. An gefärbten Präparaten sahen die Nebennieren bei diesen Stämmen wie normale aus.

Wiederholte Versuche zeigten, daß die soeben beschriebenen Veränderungen ihren Höhepunkt am 4. Fiebertage erreichen; am 6. sind sie schon undeutlich.



Abb. 4. Nebenniere eines mit Stamm „Bjalostok I“ infizierten Meerschweinchens im polarisierten Licht; 4. Fiebertag. Die Zona fasciculata fast frei von doppelbrechenden Lipoiden. Spärliche Reste davon sind in der Zona glomerulosa und reticularis vorhanden. E. Leitz-Polarisationsmikroskop, Obj. P I, Okul. PM 6.

Es konnte also das experimentelle Material unsere Leichenbefunde bestätigen. Wie uns die Untersuchung der normalen Nebenniere gezeigt hat und wie es allgemein anerkannt ist, sind die isotropen Substanzen der Nebennieren sehr spärlich den anisotropen beigemischt, und dementsprechend decken sich die Bilder der normalen Nebenniere im polarisierten Licht und im gefärbten Zustand vollkommen. Aber einen solchen Parallelismus konnten wir bei Fleckfieber selten feststellen. An Stellen,



Abb. 5.

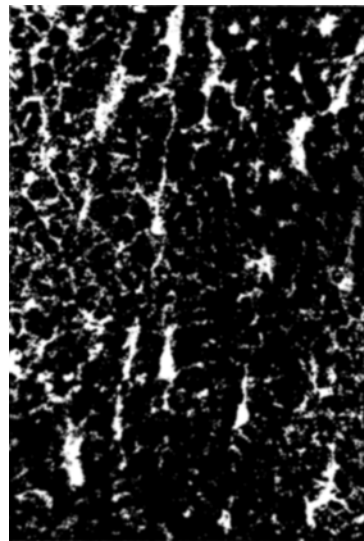


Abb. 6.

Abb. 5. Normale Meerschweinchennebenniere, Zona fasciculata. Färbung mit Sudan III und Hämalaun. E. Leitz-Apochromat 8 mm, Periplanokular 8.

Abb. 6. Dieselbe Nebenniere, die auf Abb. 4 aufgenommen ist, mit Sudan III und Hämalaun gefärbt. Zona fasciculata. Von fast vollem Schwund der Lipoiden, den man im polarisierten Licht auf der Abb. 4 sieht, kann keine Rede sein. Der Vergleich mit der Abb. 5 zeigt eine Verminderung des Lipoidgehalts. Einige größere Tropfen von Neutralfett. E. Leitz-Apochromat 8 mm. Periplanokular 8.

wo das Polarisationsmikroskop einen vollen Schwund der doppelbrechenden Substanzen zeigte, konnten wir bei Färbung nur ausnahmsweise die Lipoiden vermissen. Als Regel aber fanden wir sogar bei fast komplettem Schwund der doppelbrechenden Substanzen verhältnismäßig so viel gefärbte Lipoiden (Abb. 5 u. 6), daß sie keineswegs als Reste der in der normalen Nebenniere nur spurenweise vorhandenen isotropen Substanzen zu deuten waren. In den Arbeiten über die Veränderung der Nebennierenrinde bei verschiedenen Infektionskrankheiten wird nur vom Schwund der doppelbrechenden Lipoiden gesprochen. Wie es aber die parallele Untersuchung im polarisierten Licht und bei Fettfärbung zeigt, sind die Veränderungen bei Fleckfieber nicht nur quantitativ

(Schwund der anisotropen Substanzen), sondern auch qualitativ (Veränderungen der optischen Eigenschaften). Eher muß man nicht an einen einfachen Schwund der doppelbrechenden Lipide denken, sondern auch an ihren Ersatz durch isotrope Substanzen. Die Frage, ob sich es dabei um eine Umwandlung der früher vorhandenen Stoffe oder um eine Ablagerung neuer handelt, ist natürlich schwer zu beantworten. Bei den oben erwähnten Untersuchungen der Nebennieren bei Abdominaltyphus konnten wir seinerzeit diese Tatsache nicht feststellen: In der ersten Woche beobachteten wir einen vollständigen Schwund der Lipide auch bei Fettfärbung.

Zum Schluß möchten wir Herrn Heeres-Sanitätsinspekteur Generaloberstabsarzt Dr. *Handloser* und Herrn Geheimrat Prof. Dr. *R. Otto*, Direktor des Forschungsinstituts für Chemotherapie zu Frankfurt a. M., für ihr liebenswürdiges Entgegenkommen und die Überlassung des Materials unseren Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Abramow et Lebel*: C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 25 (1926). — ² *Dietrich u. Kleeberg*: Erg. Path. **20**, Abt. 2, T. 2, 915 (1924). — ³ *Hueck*: Verh. dtsch. path. Ges. **1912**, 251. — ⁴ *Hueck*: Verh. dtsch. path. Ges. **1914**, 149. — ⁵ *Hueck u. Wacker*: Arch. f. exper. Path. **74**, 399 (1913). — ⁶ *Koch u. Westphal*: Dtsch. Arch. klin. Med. **181**, 413 (1938). — ⁷ *Stefko*: Erg. Path. **22**, T. 1, 687. — ⁸ *Weltmann*: Beitr. path. Anat. **56**, 278 (1913).

Makro- und Mikroröntgenographie der Blutgefäße bei experimentellen Geschwülsten.

Von

Prof. Dr. med. F. Bohatyrtschuk.

Kiew, z. Z. in Krakau.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Dezember 1943.)

Einleitung.

Wenn wir die Fragen des Gefäßaufbaues in den Geschwülsten studieren wollen, dann müssen wir weit in die Geschichte unserer Wissenschaft zurückgehen, auf die Untersuchungen von *John Hunter*, *Schröder van der Kolk*, *Lespinasse*, *Broka*, *Virchow* u. a. In moderner Literatur, abgesehen von sehr kurzen Beschreibungen in den Lehrbüchern der pathologischen Anatomie, können wir nur die Arbeiten von *Goldmann* und *Hintze* ausfindig machen, die das oben genannte Thema studieren. Indessen unterstreichen alle Autoren, daß das Studium dieses Problems sehr wichtig ist, weil es enge Beziehungen zum Studium vieler unstrittener Fragen des Geschwulstwachstums, der Geschwulsternährung usw. hat. Den Mangel an Arbeiten kann man, unseres Wissens, nur mit den Schwierigkeiten der Methodik erklären. Die Einführung der Röntgenstrahlen für das Studium dieses Problems scheint von großer Bedeutung zu sein. *Goldmann* und *Hintze* haben schon die Röntgenuntersuchung gebraucht und auf die Bedeutung der vasographischen Methodik hingewiesen, aber sie haben nur die Makroröntgenographie angewandt. *Goldmann* war der erste, der für das Studium der Geschwulstgefäße experimentelle Geschwülste verwandt hat, alle anderen haben nur Leichenmaterial bearbeitet. *Goldmann* behauptet, daß der Gefäßaufbau der menschlichen und der experimentellen Geschwülste beinahe identisch ist, und man deshalb die Ergebnisse, die an experimentellen Material erhalten wurden, für das Studium der menschlichen Geschwulstgefäße gebrauchen kann.

Besprechung der Literaturangaben.

Wie alle Verfasser zeigen, sind beim Studium zwei Arten der Gefäße zu unterscheiden: 1. die Gefäße der Geschwulst selbst und 2. die Gefäße des Organs in dem die Geschwulst sich entwickelt.

Alle Untersucher sind eines Sinnes, daß es der „Atypismus“ ist, der am meisten die Geschwulstgefäße charakterisiert (*Virchow, Schröder van der Kolk, Borst, Aschoff, Goldmann* u. a.). Dieser Atypismus fällt besonders ins Auge beim Vergleich der Geschwulstgefäße mit den Gefäßen im Organstroma. Während die eigenen Stromagefäße in allen Verzweigungen regelmäßig sind und man den Übergang der Arterien in die Venen sehr leicht beobachten kann, fehlen diese charakteristischen Merkmale bei den Geschwulstgefäßen vollständig. Diese Gefäße haben sehr wechselvollen Durchmesser, Zahl und Lage. In bezug auf die Verteilung der Geschwulstgefäße auf die Arterien und Venen kann man noch die verschiedenen Meinungen konstatieren. *Schröder van der Kolk* war der erste, der diese Verteilung verneint hat. Sein Beweis wird grundsätzlich mit der Unmöglichkeit der Füllung der Geschwulstgefäße durch die Organvenen begründet. Aber *Virchow* hat ihm sehr logisch erwidert, daß diese Unmöglichkeit nichts erweist, weil die venösen Geschwulstgefäße einen Abfluß durch die Capsulavenen des Organs vollbringen können. Bis auf die letzte Zeit kann man dieses Problem nicht für gelöst halten.

Nicht alle sind in der Beschreibung des Typus der Geschwulstgefäße einig. Der größte Teil behauptet, daß man hier nur den feinsten Gefäßen (Capillaren und Arteriolen) begegnen kann. Nur wenige haben auch große Gefäße gesehen.

Ein Teil der Verfasser (*Schröder van der Kolk, Kluge* u. a.) hat die verschiedenen Unregelmäßigkeiten im Gefäßaufbau gesehen. Diese behaupten, daß man Erweiterungen, Aneurysmen usw. an vielen Geschwulstgefäßen beobachten kann.

In bezug auf die Zahl der Gefäße in der Geschwulst sind die Untersucher nicht eines Sinnes. Einige ältere Verfasser (*Schröder van der Kolk, Cohnheim* u. a.) sind der Ansicht, daß die Gefäßzahl in Geschwülsten allgemein ungenügend ist, während andere (*Virchow, Ehrlich* u. a.) sie abhängig machen von der Malignität der Geschwulst. *Virchow* sagt: „Je ärmer eine Geschwulst an Gefäßen ist, um so mehr wird sie nur die Nachbarschaft infizieren. Je reicher sie aber an Blut und Lymphgefäße ist, je mehr das Blut in Berührung kommt mit den Parenchymsäften, um so leichter wird die Infektion eine allgemeine werden können.“ *Ehrlich* unterscheidet „rote“ (reich an Gefäßen) und „weiße“ (arm an Gefäßen) Geschwülste und behauptet, daß die ersteren bösartiger als die anderen sind.

In der Literatur kann man auch einzelnen Hinweisen begegnen, daß die Krebsformen ärmer an Gefäßen sind als die Sarkome.

Hinsichtlich der Lage der Gefäße sind alle Untersucher beinahe einig. Man ist der Überzeugung, daß das Zentrum der Geschwulst ärmer an Gefäßen ist als die Peripherie. Manche Verfasser geben folgende Aufklärung für diese Erscheinung: die wachsende Geschwulst berührt bei

ihrer Erweiterung das gesunde Gewebe. Diese Berührung ist mit einer Entzündungsreaktion begleitet, die die Vermehrung der Gefäßzahl verursacht. Andere nehmen als Ursache der Gefäßarmut die Nekrose im Zentrum der Geschwulst an. Eine Gruppe der älteren Beobachter hat behauptet, daß im Geschwulstzentrum „ein eigentümliches Herz“ sich befindet. Aber diese unbegründete Meinung ist sogleich von solchen Autoritäten wie *Virchow*, *Schröder van der Kolk* u. a. widerlegt worden.

Die Methodik der Verfasser hat in verschiedenen Arten der anatomischen Gefäßfüllung bestanden. Einige haben für Studiumszwecke die Methodik der Aufhellung (*Schultze*, *Spalteholz*) verwandt. Nur von zwei der oben genannten ist die Röntgenstrahlenuntersuchung gebraucht worden. Wie wir vorher gezeigt haben, verwenden nur einige zur Untersuchung der Geschwulstgefäße Tierexperimente, am meisten sind die Gefäßfüllungen am menschlichen Leichenmaterial durchgeführt worden.

In unserer kurzen Literaturübersicht berührten wir keine histologischen Untersuchungen an Geschwulstgefäßen, weil wir in unserer Arbeit nur morphologische Kennzeichen zu prüfen versuchen.

Die Methodik und das Material, mit welchen wir unsere Arbeit durchgeführt haben.

Unsere vasographischen Untersuchungen haben wir am meisten an Kaninchen mit experimentell erzeugten Epitheliomen des *Brown-Pearce*-Stammes vorgenommen. Die Transplantierung der Geschwulstzellen erreichen wir teils mittels der gewöhnlichen Intrahodeneinspritzung, teils durch intravenöse Injektion. 20—30 Tage nach der Transplantierung, wenn die Hodengeschwulst groß genug ist, injizieren wir dem lebendigen Tier Kontrastmittel zwecks Darstellung des gesamten Gefäßsystems. Für das Kaninchen mit 2—2,2 kg Gewicht brauchen wir 20—22 ccm Thorotrast (Fa. Heyden, Muster 1073a). 2—3 Minuten nach der Thorotrasteinführung töten wir das Tier und sezieren es. Selbstverständlich besteht ein gewisses Risiko, daß bei der Sektion nur wenige oder gar keine Geschwülste sein werden. Deshalb müssen wir einige Symptome der vielen Metastasen beachten: Das Tier beginnt sich sehr unwohl zu fühlen, verweigert die Nahrung, magert ab usw. Manchmal kann man beim kranken Tier sogar die Geschwülste im Bauch palpieren. Nachdem der Bauch geöffnet ist, untersuchen wir die einzelnen Organe (gewöhnlich Leber, Milz, Nieren, Lunge usw.). Manchmal fügen wir in einige Organgefäße Thorotrast hinzu, um die beste Gefäßfüllung zu erreichen. Nachher binden wir die großen Gefäße der oben genannten Organe ab, nehmen sie aus der Bauchhöhle heraus und untersuchen sie makroröntgenographisch. Nach der Röntgenuntersuchung werden die Organe in Formalin-

lösung gelegt, um sie für die weitere Mikroröntgenographie vorzubereiten. Nach 24—48 Stunden machen wir die Schnitte am Gefriermikrotom in einer Dicke von 30—100 μ . Die Schnitte werden auf die Emulsions-schicht gelegt und Röntgenaufnahmen ausgeführt.

Wie wir schon oben gesagt haben, benutzen wir als Kontrastmittel beinahe ausnahmslos Thorotrast, weil wir es für das ideale Kontrastmittel für experimentelle vasographische Untersuchungen halten. Aber manchmal genügt auch die 40%ige Bariumsulfatemulsion in 3%iger Gelatinelösung (besonders für die Füllung der Gefäße nach dem Tode des Tieres). Aber man darf nicht vergessen, daß Gelatinelösung und Thorotrast unvereinbar sind und man nur eines von den beiden Kontrastmitteln verwenden darf.

Röntgenographische Technik.

Makroröntgenographie.

Die herausgenommenen Organe werden auf einen in schwarzes Papier eingewickelten Film gelegt und im Abstand von mindestens 1 m mit weichen Strahlen röntgenographiert. Wir brauchen diapositive Filme ohne Verstärkungsfolie. Die bei diesen Bedingungen erhaltenen Röntgenogramme kann man sogar bei kleinen Vergrößerungen (bis $\times 4$ —6) untersuchen.

Mikroröntgenographie.

Wie wir früher gezeigt haben (s. Literaturverzeichnis), müssen wir für Mikroröntgenographie die folgenden Einrichtungen, Instrumente und Materialien haben:

1. Eine spezielle Röhre für sehr weiche Strahlen,
2. eine Spannung von der Größenordnung 5—15 kV,
3. eine feinkörnige Emulsion.

1. Zur Erhaltung der Strahlen, die bei der Mikroröntgenographie Verwendung finden (1,5—1,8 Å), kann man die *Bucky*-Röhre gebrauchen. Aus der Literatur ist bekannt, daß man solche weiche Strahlen auch mit Hilfe der Röhren für Strukturanalyse erhalten kann. *Lamarque* arbeitet mit einer speziellen Röhre, mit welcher man Strahlen der Länge 2,5 Å bekommen kann. Solche Strahlen braucht *Lamarque* für die Mikroröntgenogramme der Zellen und anderer Mikrostrukturen.

2. Den Transformator für niedrige Spannungen kann man entweder mit der *Bucky*-Röhre kaufen, oder die benötigte niedrige Spannung vom gewöhnlichen Hochvolttransformator abnehmen. Für diesen Zweck genügt es, auf dem Hochvolttransformator die niedrige primäre Spannung einzuschalten, was mittels des Stufenautotransformators leicht möglich ist.

3. Die feinkörnige Emulsion für die mikroskopischen Untersuchungen haben wir in unserem Laboratorium bereitet. Wie bekannt ist, kann man die feinsten Gefäße (Arteriolen, Capillaren) sogar bei Vergrößerungen $\times 30$ — 50 beobachten. Deshalb brauchen wir für unsere Arbeit Emulsionen mit einem Auflösungsvermögen, das relativ gering ist. Das geringe Auflösungsvermögen gestattet die Empfindlichkeit der Emulsionschicht bedeutend zu erhöhen: wir haben in unserem Laboratorium Emulsionen verfertigt, die über eine Empfindlichkeit von nur ungefähr

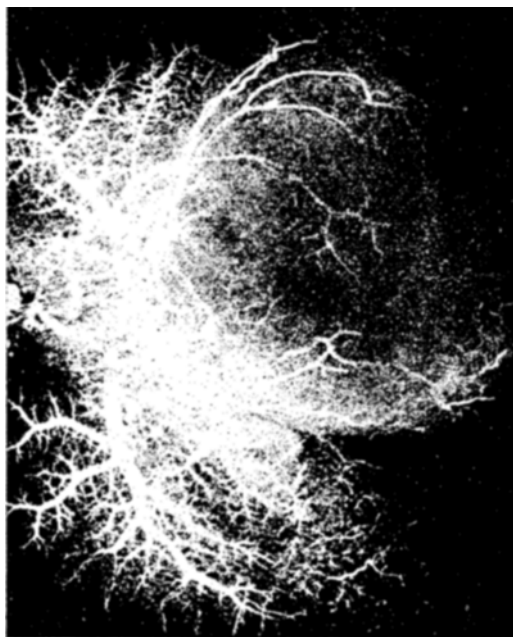


Abb. 1. Makrovasoröntgenogramme der Kaninchenleber mit großer infiltrativen Metastase (auf den gesamten Makro- und Mikroröntgenogrammen sieht man die kontrastierenden Gefäße als weiße Stränge).

zweimal weniger verfügen als die der Diapositivfilme, aber gleichzeitig Vergrößerungen bis auf $\times 100$ zulassen. Die Expositionszeit dauert bei unseren Mikroröntgenographien sehr selten mehr als 6 Minuten.

Die übrigen Einzelheiten bzw. der Technik der Mikroröntgenographie kann man in anderen Arbeiten nachlesen (s. Literaturübersicht).

Für das Studium haben wir besonders gern die Organe mit Geschwulstmetastasen ausgewählt. Der Hoden des Kaninchen, der der Sitz eines primären *Brown-Pearce*-Epitheliom ist, stellt gewöhnlich ein einförmiges Bild dar, dagegen finden wir in dem Gefäßsystem der Metastasen die verschiedensten Arten von Gefäßen, die überhaupt möglich sind. Außer-

dem bietet das Studium des Gefäßsystems von solchen Organen wie Leber, Nieren, Lungen usw. eine besondere Bequemlichkeit, weil das normale Gefäßsystem dieser Organe so gut studiert worden ist, daß man sogar geringe Abweichungen von der Norm bemerken kann. Dieser Umstand spielt eine besonders große Rolle bei mikroröntgenographischen Untersuchungen, wo die Verhältnisse zwischen verschiedenen Gefäßgruppen noch nicht studiert worden sind.



Abb. 2. Mikrovasoröntgenogramme der Kaninchenleber mit vielen expansiven Metastasen.

Das Makroröntgenographische Bild.

Schon an den makroröntgenographischen Bildern können wir die 2 Haupttypen des Geschwulstwachstums unterscheidenden — infiltrativen und den expansiven Typus.

Abb. 1 zeigt uns den ersten, Abb. 2 den zweiten Typus. Beim ersten Typus sehen wir keine Regelmäßigkeiten im Gefäßaufbau: der Teil der eigenen Organgefäße wird unerwartet unterbrochen, der Teil im Bereich der Geschwulst hat ungewöhnlich arme Verzweigungen. An der Peripherie der Geschwulst fehlt der übliche Gefäßreichtum, der für das expansive Wachstum normal ist. Hier kann man auch die Reste des Organgefäßsystems sehen, die von der Geschwulst nicht vernichtet

worden sind. An Makroröntgenogrammen des zweiten Typs kann man viele runde Aufhellungen beobachten. Diese Aufhellungen haben an der Peripherie gleichmäßige, gefäßartige Streifen, die von der Erhöhung des Absorptionskoeffizienten bedingt werden. Im Zentrum der Geschwulst beobachten wir bisweilen einzelne Gefäße, die keine regelmäßige Richtung und Durchmesser haben. Die Gefäßarmut kontrastiert in sehr demonstrativer Weise mit dem Gefäßreichtum des Lebergewebes.

Die einzelnen Organe in Makrovasoröntgenogrammen.

Leber. Man kann beide Typen des Geschwulstwachstums beobachten. *Infiltrativ* wachsende Metastasen erreichen sehr große Dimensionen, sie

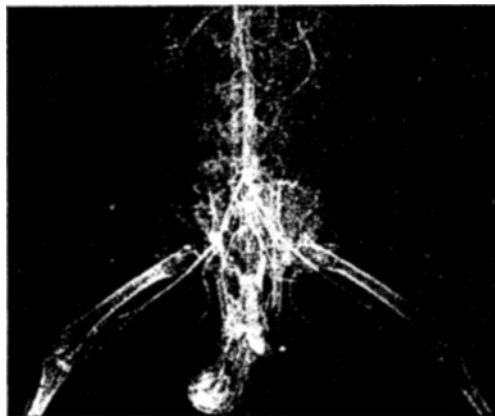


Abb. 3. Makrovasoröntgenogramme der unteren Hälfte des Kaninchens mit vielen Metastasen. Man sieht den vergrößerten Hoden mit der Primärgeschwulst.

stehen auch allein. Die Konfiguration der Geschwulst und entsprechend der Gefäße ist in allen Fällen unregelmäßig.

Expansiv wachsende Metastase sind meistens rund, man kann sie in großer Menge sehen. Das größte Ausmaß haben die Geschwülste, die an der Peripherie des Organs liegen. Wenn die Geschwülste aus dem Organ heraustreten, dann sehen wir die knospenartigen Ausbuchtungen, die von einem gefäßlichen Band begrenzt werden.

Nieren. An Makroröntgenogrammen kann man meistens nur den expansiven Typ beobachten. Die Geschwülste befinden sich an der Organperipherie und treten sehr oft an ihren Rand aus. In vielen Fällen sieht man das angrenzende Gefäßband an der Peripherie der Geschwulst.

Lungen. Nur die expansiv wachsenden Geschwülste kann man beobachten. Sie haben runde Konfiguration und niemals erreichen sie so große Ausmaße wie die in Leber oder Nieren.

Hoden. Die Gefäße stehen in so dichten Haufen, daß es nicht immer gelingt an Makroröntgenogrammen die einzelnen Gefäße zu unterscheiden (s. Abb. 3).

Andere Organe. Keine besonderen makrovasographische Merkmale.

Das Mikroröntgenographische Bild.

Wir studieren unsere gesamten Mikroröntgenogramme durch das gewöhnliche Mikroskop bei Vergrößerungen von $\times 30$ —100. Diese Vergrößerungen genügen, um die feinsten kontrastierten Gefäße zu sehen.

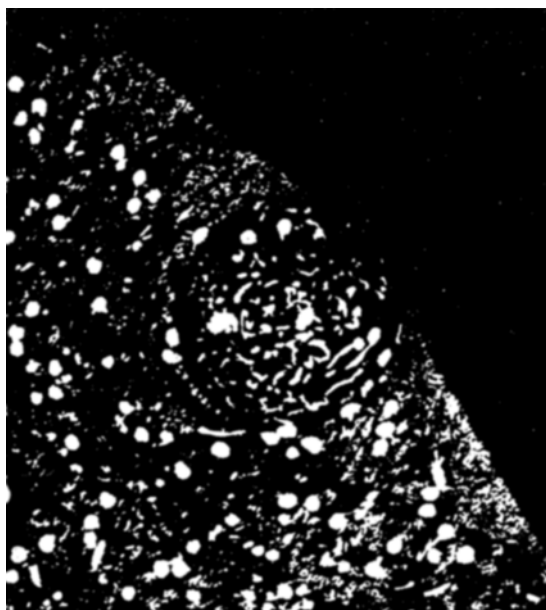


Abb. 4. Mikrovasoröntgenogramme der Rindenschicht der Kaninchenniere mit solitären expansiv wachsender Metastase. Man sieht in der Geschwulst viele Gefäßbündel — die Reste der eigenen Parenchymgefäße und die unregelmäßigen Geschwulstgefäße (alle Mikrovasoröntgenogramme werden mit den Vergrößerungen 20—25 angeführt).

Die geringen Vergrößerungen gestatten uns ein übersichtliches und schärfstes Bild zu bekommen. Wie man von der Beschreibung des makroröntgenographischen Bildes erwarten kann, unterscheiden sich beide Wachstumstypen sehr bedeutend. Diesen Unterschied kann man in allen Einzelheiten des Gefäßaufbaues beobachten.

Die Unregelmäßigkeit der Gefäße (Abb. 4—8).

Wir können in Übereinstimmung mit früheren Untersuchern sagen, daß von irgendeiner Regelmäßigkeit in der Anordnung dieses Gefäß-

labyrinthes gar keine Rede sein kann. Im gleichen Organ, aber bei verschiedenen Tieren variiert dieses Bild außerordentlich. Auch der Gefäßaufbau bei verschiedenen Metastasen in demselben Organ unterscheidet sich oft sehr bedeutend. In bezug auf die Geschwulstgefäße müssen wir unsere gewohnten Begriffe, wie z. B. Arterien, Capillaren, Venen verlassen. In einer Reihe mit den capillarähnlichen Gefäßen begegnen wir

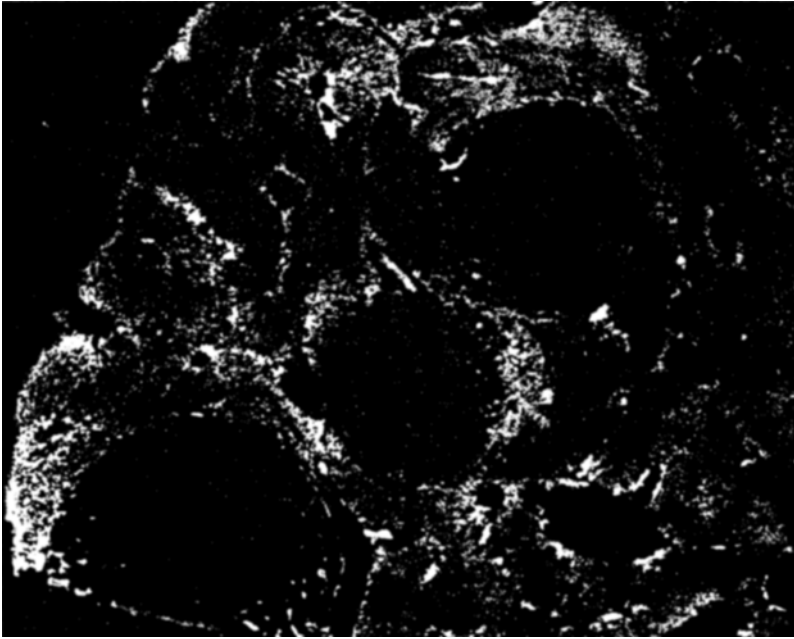


Abb. 5. Mikrovasoröntgenogramme der gefäßarmen Metastasen in der Kaninchenleber.

absolut atypischen Gefäßneubildungen, wie z. B. breite Lacunen, aneurysmatische Erweiterungen, große Spalten usw. *Keine röntgenologischen Kennzeichen für Venen sind vorhanden.* Wie der Abfluß von diesen Spalten entsteht ist noch unklar. Unsere Versuche durch die Venen des Organs, die Geschwulstgefäße zu füllen, waren bisher vergeblich, niemals gelang es uns. Aber wir haben bisher auch keine Füllung durch die Capsulavenen erzielen können. Zieht man in Erwägung, daß die Technik der Injektion in situ bei Kaninchen sehr schwer ist, glauben wir trotzdem, daß uns in nächster Zukunft eine solche Füllung durchzuführen gelingen wird.

Die Frage des Blutabflusses aus den Geschwulstgefäßen ist mit dem Problem der Lymphabfuhr eng verbunden. Aber das letzte Problem ist noch weniger bearbeitet worden als das der Geschwulstblutgefäße. Von

älteren Verfassern hat *Lespinasse* die Anwesenheit lymphatischer Gefäße im Geschwulstgewebe behauptet, während alle modernen Beobachter deren Anwesenheit verneinen. Wir haben noch keine eigene Meinung darüber, weil die Schwierigkeiten der Technik noch größer sind als die der Füllung durch Venen. Darum können wir es nur für möglich halten, daß der Teil des Blutes der Geschwulst auch durch lymphatische Wege abfließen kann. Aber diese Annahme muß noch bewiesen werden.

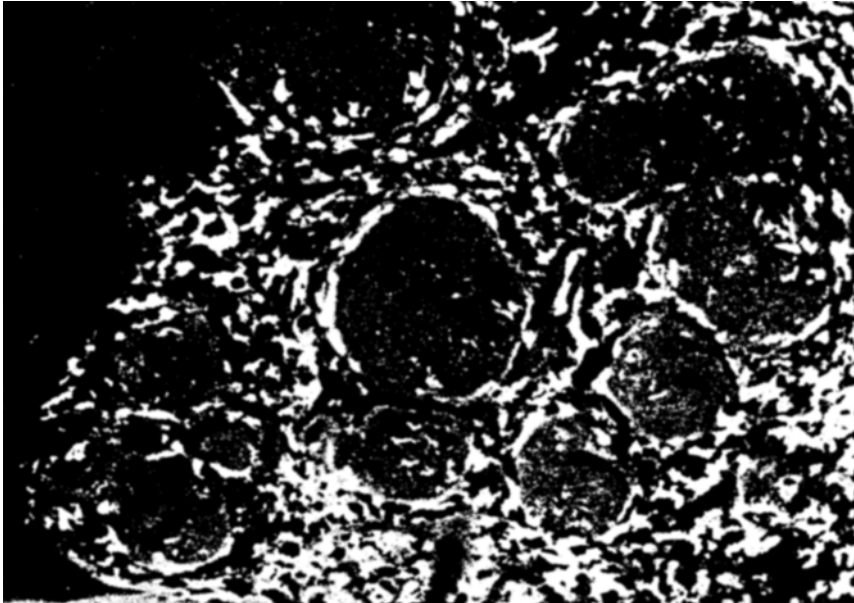


Abb. 6. Mikrovasoröntgenogramme der gefäßarmen Metastasen in der Kaninchenlunge.

Die Zahl der Gefäße variiert sehr. Wir können nicht die alte Vermutung bejahen, daß das Problem der Metastasierung feste Beziehung zur Blutversorgung der Geschwulst hat. Das trifft nur in einigen Fällen zu. Man kann auch sehr verbreitete und große Metastasen sehen, die bei der relativen Gefäßarmut entstanden sind und im Gegensatz dazu die zahlreichen Gefäße bei geringer Metastasierung. Die Zahl der Gefäße ist auch vom Typus des Wachstums abhängig. Bei dem infiltrativen Typ ist die Zahl der Gefäße weniger als bei dem expansiven Typ (Abb. 4, 5, 6, 8).

Die Geschwulstgefäße beginnen an den Capillaren des Organs. Bei infiltrativem Wachstum verbinden sich die neugebildeten Gefäße in einem Netz wie etwa „Rete mirabile“ (darauf weist auch *Schröder van der Kolk* hin) (Abb. 8). Diese Capillaren enden selten in den oben genannten Gefäßerweiterungen. Oft haben sie schlangenartige Form.

Bei expansivem Wachstum sieht man regelmäßig Gefäße nur an der Peripherie des Organs. Im Geschwulstzentrum beobachten wir entweder Gefäßarmut oder die oben genannten Erweiterungen.

Sehr interessant ist die Anwesenheit einer Demarkationszone am Rande der expansiv wachsenden Geschwulst. Diese Zone wird von erweiterten Capillaren gebildet, die mehr Thorotrast als benachbarte aufgenommen haben und darum scharf kontrastieren (Abb. 7).

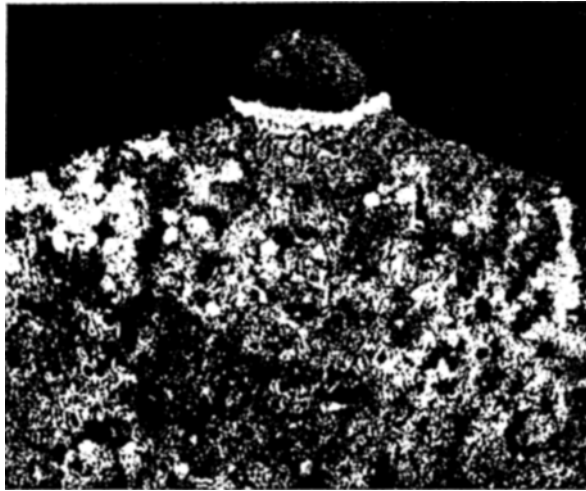


Abb. 7. Mikrovasoröntgenogramme der solitären Metastase an der Peripherie der Rindenschicht der Kaninchenniere mit der ausgeprägten Demarkationszone.

Durchmesser, Form und Größe der Gefäße sind sehr variabel. Wie wir schon gezeigt haben, stellen sie meistens capillarähnliche Form und Ausmaß dar. Große Gefäße fehlen in der Regel.

Unsere Erfahrung bezüglich der beginnenden Gefäßentwicklung zeigt, daß im Anfangsstadium des Geschwulstwachstums fast unmöglich eine Grenze zwischen dem infiltrativen und expansiven Typus gezogen werden kann. Wir glauben, daß jede Geschwulst infiltrativ zu wachsen beginnt und dann entweder rein infiltrativen oder expansiven Charakter annimmt. Die verschiedene Resistenz des Organismus bedingt am wahrscheinlichsten diesen Unterschied des Wachstumstypus.

Die einzelnen Organe an Mikroröntgenogrammen.

Leber. Die Geschwülste entwickeln sich an jedem beliebigen Platz der Organstruktur. Oft kann man sie im Bereich der Leberzellen, nicht selten im Stroma beobachten. Bei ihrem Wachstum vernichtet die infiltrativ wachsende Geschwulst die Lebergefäße und beinahe niemals schiebt sie

sie weg. Manchmal kann man sehen, daß die großen Organgefäße im Bereich der Geschwulst plötzlich abgerissen werden. Das erklären wir mit der Embolisierung bzw. Thrombosierung der Gefäße durch die Geschwulstmasse.

Lungen. Niemals haben wir infiltrativ wachsende Metastasen beobachtet. Die physischen Bedingungen im luftgefüllten Gewebe setzen wahrscheinlich den expansiven Typus des Wachstums voraus.



Abb. 8. Mikrovasoröntgenogramme der Kaninchenleber.
Man sieht den Anfang der Geschwulstgefäße von Leberstromacapillaren.

Nieren. Die wunderschöne Gefäßarchitektur in diesem Organ erleichtert das Studium der pathologischen Gefäßverhältnisse. Man sieht an diesem Organ besonders demonstrativ, daß die Geschwulst nur infiltrativ zu wachsen beginnt. Das kann man damit beweisen, daß man beinahe in jeder expansiv wachsenden Geschwulst die Reste der Organgefäßstruktur — z. B. die der Gefäßbündel, der großen Gefäße der Rindenschicht usw. — beobachten kann. Wenn die mit infiltrativem Wachstum beginnende Geschwulst die Größe der Nierenzelle erreicht hat, setzt sie ihr Wachstum expansiv oder infiltrativ fort (Abb. 4, 7).

Die anderen Organe. Wir haben bisher keine Abweichungen von den oben beschriebenen typischen Bildern gesehen.

Schlüsse.

I. Unsere Ergebnisse zeigen, daß das makro- und mikroröntgenographische Bild der feinsten Gefäße bei experimentellen Geschwülsten beinahe dieselben Abweichungen von der Norm darstellt, wie es bei menschlichen Geschwülsten beschrieben ist.

2. Es findet in Geschwulstgefäßen kein Übergang der Arterien in die Venen statt.

3. Jede metastatische Geschwulst beginnt infiltrativ zu wachsen.

4. Makro- und Mikroröntgenographie erweitern bedeutend unsere Möglichkeiten zum Studium der Geschwulstgefäße.

5. Die erhaltenen Ergebnisse geben uns das objektiv dokumentierte Material für weiteres Studium.

Literaturübersicht.

Aschoff: Pathologische Anatomie. 1928. — *Borst*: Lehre von den Geschwülsten. 1902. — Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. 1924. — *Ewing*: Neoplastic diseases. 1928. — *Hintze*: Virchows Arch. 289 (1933). — *Lamarque*: Presse méd. 24 (1936). — *Lespinasse*: Specimen anat. patholog. de vasis novis pseudomembran. tam arteriosis et venosis quam lymphatic. Daventry. 1842. — *Ribbert*: Geschwulstlehre. 1904. — *Virchow*: Die krankhaften Geschwülste. 1863.

Dazu meine 2 Arbeiten: Ftschr. Röntgenstr. 65, H. 6 (1942) und 68, H. 3 (1943).